

Aus dem
Department für Neurochirurgie und Neurotechnologie
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Die pathophysiologische und diagnostische Bedeutung des
Zusammenhangs der Ventrikelweite und der in invasiven
Messverfahren analysierten Liquordynamik für den INPH**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Lance, Lukas Schuyler

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Schuhmann
2. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

Datum der Disputation: 16.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	13
1.1	Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus	13
1.1.1	Definition und Epidemiologie.....	13
1.1.2	Physiologie des Liquorsystems	14
1.1.3	Hypothesen zur Pathophysiologie des INPH.....	15
1.2	Diagnostik des INPH	17
1.2.1	Nicht-invasive Diagnostik	17
1.2.2	Invasive Diagnostik des INPH	19
1.3	Therapie des INPH	27
1.4	Fragestellungen und Ziele	28
2	<i>Materialien und Methoden</i>	30
2.1	Studienbeschreibung und Studiendesign	30
2.2	Charakteristika der Patienten	30
2.3	Stationäre NPH-Diagnostik	33
2.3.1	Klinische Testung vor Liquorinfusionsstudie.....	33
2.3.2	Liquorinfusionsstudie ICM+ und CELDA Likvor	34
2.3.3	Externe Lumbaldrainage ELD und erneute klinische Testung 2	37
2.3.4	Tübinger NPH-Testung.....	37
2.4	Shuntimplantation und Verlaufskontrolle	38
2.4.1	Indikationsstellung	38
2.4.2	Shuntimplantation.....	39
2.5	Geräte, Hard-/Software	40
2.5.1	ICM+.....	41
2.5.2	CELDA Likvor.....	42
2.5.3	CT und MRT	43
2.5.4	Statistikprogramm.....	44
2.6	Statistik	44

2.6.1	Fragestellung 1: Prädiktiver Wert Infusionsstudie in Bezug auf klinische Besserung nach ELD mittels (1) CELDA und (2) ICM ⁺	44
2.6.2	Fragestellung 2: Zusammenhang prozentuale und absolute Differenz des Evans-Index vor und nach Shuntimplantation und Ergebnissen der Infusionsstudie	45
3	<i>Ergebnisse</i>	47
3.1	Fragestellung 1: Ergebnisse der Infusionsstudien in Bezug auf Besserung der Symptomatik nach ELD	47
3.1.1	Ergebnisse der Infusionsstudie mit CELDA versus klinische Besserung nach ELD bei 8 Patienten	48
3.1.2	Ergebnisse der Infusionsstudie mit ICM ⁺ versus klinische Besserung nach ELD bei 41 Patienten	52
3.1.3	Vergleich der Ergebnisse der Infusionsstudien mit CELDA System versus ICM ⁺ Software	56
3.2	Zusammenhang der Differenz von Ventrikeländerung vor und nach Shuntimplantation mit Ergebnissen beider Infusionsstudien	63
3.2.1	Ventrikelveränderung	63
3.2.2	Fragestellung 2: Infusionsstudien-Werte versus Ventrikelveränderung bei Patienten nach Shuntanlage	69
4	<i>Diskussion</i>	77
4.1	Reflexion der Daten des Zusammenhangs der Infusionsstudie im Vergleich zu klinischer Testung nach ELD in der Literatur	78
4.1.1	PEG-Board.....	78
4.1.2	Gangtest.....	80
4.1.3	Mess-Systeme: CELDA druckgesteuert (CPI) und ICM ⁺ volumengesteuert (CFI)	82
4.1.4	Zusammenfassung Fragestellung 1:	86
	Reflexion der Daten des Zusammenhangs der Infusionsstudie im Vergleich zur Ventrikelveränderung in der Literatur	87
4.2	87
4.2.1	Ventrikelweite	87
4.2.2	Änderung der Ventrikelweite und Infusionsparameter	91

4.2.3	Ventrikelgröße und Klinik – ein Vergleich aus der Literatur	92
4.2.4	Zusammenfassung Fragestellung 2	93
4.3	Fragestellung für die Zukunft	94
5	<i>Zusammenfassung</i>.....	95
6	<i>Literaturverzeichnis</i>.....	97
7	<i>Erklärung zum Eigenanteil</i>	115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (links) CCT präoperativ; Evans Index maximaler Durchmesser Seitenhörner (hier 77,39mm) geteilt durch maximalen kraniellen Durchmesser (hier 146,85mm); EI = 0,53 (rechts) CCT postoperativ nach 12 Monaten mit einliegendem Shunt; EI = 0,50; Neurochirurgie	18
Abbildung 2 Marmarous elektronischer Schaltkreis der Liquordynamik; ICP intrakranieller Druck; Pd Druck im venösen Sinussystem; Rout Resistance; Ia Liquorabsorption; If Liquorformation; Iext externe Liquorzuführung; C Kapazität; Quelle: Analysis of ICP pulsatility.....	21
Abbildung 3 Liquordynamik: Druck - Volumenkurve Quelle: Analysis of ICP pulsatility and CSF dynamics (Qvarlaner, 2013).....	22
Abbildung 4 zu Gleichung (5). Pulsatility curve Zusammenhang zwischen ICP und Amplitude, der sich als lineare Regression darstellt. Quelle: Datensatz Tübinger NPH-Testung, 2016	24
Abbildung 5 Übersicht Patientenkollektiv mit Evans Index Follow-up 2-6 Monate (Kategorie I) und > 6 Monate (Kategorie II) post VP-Shuntanlage; M Männer, F Frauen; VP Ventrikuloperitoneal, Kat Kategorie	31
Abbildung 6 Lumbalpunktion LWK3/4 und LWK4/5 im Zuge der Liquorinfusionsstudie; Quelle: Neurochirurgie Universitätsklinikum Tübingen, 2016	35
Abbildung 7 Infusionsprotokoll mit den verschiedenen Anteilen Baseline, Infusion, Relaxation. Quelle: CELDA Datensatz Neurochirurgie Tübingen, 2015.....	36
Abbildung 8 Tübinger NPH-Pfad; Neurochirurgie Tübingen.....	38
Abbildung 9 Häufigsten Differentialdiagnosen im Kontext des INPH, nach Rigamonti et al. 2012	39
Abbildung 10 Shunt-Ventil proGAV 2.0; Quelle: Christoph Miethke GmbH & Co. KG, www.miethke.com	40
Abbildung 11 Kurvenverlauf Infusionsstudie ICM+; exemplarisch eingezeichnet die Phasen Baseline (Ruhephase), Infusion, Plateau; Quelle: Datensatz Neurochirurgie Tübingen, 2017	41
Abbildung 12 Liquorinfusionsstudie, Einstellung und Höhenanpassung des CELDA-Tools mittels Laser zur Kalibrierung; Quelle: Neurochirurgie Tübingen, 2016	42
Abbildung 13 CELDA Computer Liquorinfusionsstudie; Quelle: NPH-Testung Neurochirurgie Tübingen, 2016	43
Abbildung 14 Patientenkollektiv Studie 1	47
Abbildung 15 Auszug Boxplotanalyse vor (links) und nach (rechts) Datenvorbereitung; Fall 5 als Datenausreißer exkludiert; als Markierung des Exkludierens dient der Anhang „_clean“	49
Abbildung 16 Streudiagramme zu Analyse Tabelle 16 Ruheamplitude (links) und ICPr (rechts)	51
Abbildung 17 Streudiagramme zu Tabelle 18 Rcsf >13; Schrittzahl > 10% (links) und > 20% (rechts).....	53
Abbildung 18 Streudiagramm aus Tabelle 19 PVI <30ml	54
Abbildung 19 Streudiagramm Tabelle 19 ICPplateau > 22mmHg und Schrittzahl > 20% (links) und Besserung Gangzeit > 20% (rechts).....	54

<i>Abbildung 20 Verteilung Messwerte Pulsationsamplituden des ICP in Ruhe vs Besserung gesamt Gangzeit (links), Schrittzahl (rechts).....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 21 Verteilung Messwerte ICPr vs Besserung gesamt PEG-Board rechte Hand (links) und linke Hand (rechts).....</i>	<i>61</i>
<i>Abbildung 22 Verteilung Messwerte Rcsf vs Besserung gesamt PEG-Board rechte Hand (links) und linke Hand (rechts).....</i>	<i>62</i>
<i>Abbildung 23 Patientenkollektiv Studie 2</i>	<i>63</i>
<i>Abbildung 24 Zeitraum Evans Follow-up Kategorie I (links) und Kategorie II (rechts)</i>	<i>65</i>
<i>Abbildung 25 Boxplot Datenanalyse zum PVI; Fälle 2, 11, 21 zeigen Ausreißer.....</i>	<i>70</i>
<i>Abbildung 26 Streudiagramm Resistance >18 vs. EI-Differenz Kat. II (links) und Kat. I (rechts)</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 27 Vergleich Evans-Index Änderungen zwischen Pat. mit NPH-typischen versus nicht typischen Infusionsparametern zu beiden zeitlichen Kategorien Kat. I (links) und Kat. II (rechts).....</i>	<i>74</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 NPH-typische Parameter Liquorinfusionsstudie.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 2 Charakteristika Patienten Studie 1.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 3 Charakteristika Patienten Studie 2.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 4 Änderung der Ergebnisse klinischer Tests nach externer Lumbaldrainage ELD.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 5 Korrelationsanalyse Infusionsparameter CELDA mit Ergebnisgruppen des PEG-Board-Tests....</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 6 Zusammenfassung Korrelationsanalyse Resistance, PVI, ICPplateau aus ICM+ mit Gangtest... 55</i>	
<i>Tabelle 7 Regressionsanalyse Infusionsparameter ICM+ mit Ergebnisgruppen des Gangtests.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 8 Gegenüberstellung Korrelationen Infusionsparameter und Änderung klinische Tests Gesamt . 58</i>	
<i>Tabelle 9 Gegenüberstellung Korrelationen Infusionsparameter und Änderung Gangtestung > 10%.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 10 Gegenüberstellung Korrelationen Infusionsparameter und Änderung klinische Tests > Cut-off</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 11 Evans-Index Änderung Kollektiv Studie 2.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 12 Evans-Index Differenzen absolut und prozentual Gesamt.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 13 Dependenzanalyse auf signifikante Unterschiede der prä-OP Evans Indices der jeweiligen Kategorien I+II.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 14 Evans-Index Änderungen mit Resultaten für beide Kategorie (I + II) Kollektiv Studie 2 (Auszug Tab. 11).....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 15 Evans-Index Differenzen absolut und prozentual Kat.I+II.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 16 Test auf Normalverteilung Studie 2.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 17 Evans-Index prä-Shunt sowie post Shunt in beiden zeitlichen Kategorien I+II (Auszug aus Tab. 11).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 18 Dependenzanalyse auf signifikante Unterschiede bei Ventrikeländerungen.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 19 Überblick Parameter Werte Infusionsstudie gesamt (NPH-typisch und nicht NPH-typisch anhand Infusionsstudie.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 20 Cut-off Werte Infusionsstudie und Anzahl Probanden.....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 21 Test auf Normalverteilung Werte Infusionsstudie NPH-typisch (i.e. pathologisch).....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 22 Korrelationsanalyse Parameter Infusionsstudie versus Evans-Index Differenzen.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 23 Regressionsanalyse Resistance-Werte über 18 versus Evans-Differenzen post Shunt.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 24 Vergleich Mittelwerte Evans-Index Änderung NPH-typische versus nicht typische Infusionsparameter.....</i>	<i>75</i>

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks berechnet nach Fourier Transformation des Originalsignals, AMP entspricht der Amplitude des Herzfrequenzsignals
AMP _{mean}	Mittlere Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks während der ersten 10 Minuten bei konstanter volumengesteuerter Infusion
AMP _{norm}	normierte Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks
AMP _r	Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks in Ruhe
C	Compliance der cerebrospinalen Liquoreinheit
CFI	Volumengesteuerte Liquorinfusionsmessung (constant flow infusion)
CPI	Druckgesteuerte Infusion (constant pressure Infusion)
CSF	Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid)
CCT	kranielle Computertomographie
C _{out}	Leitfähigkeit des cerebrospinalen Abflusses (conductance of cerebrospinal outflow)
dV / deltaV	Intrakranielle arterielle Volumenausdehnung während Systole
EI	Evans-Index zur Bestimmung der Ventrikelweite:
ELD	Externe Lumbaldrainage
FOHR	fronto-occipital horn ratio: Index zur Bestimmung der Ventrikelweite:
ICM ⁺	Intensive Care Monitor Plus: Software zur Auszeichnung von Biosignalen, zum Beispiel ICP und andere
ICP	Intrakranieller Druck (intracranial pressure)
ICP _r	Intrakranieller Druck in Ruhe (resting/baseline intracranial pressure)
ICP _{start}	Intrakranieller Druck zu Beginn der Infusion
I _a	Absorptionsrate des Liquors
I _f	Formation/Bildung des Liquors
I _{ext}	Rate an externer Liquor-/Infusionsapplikation
iNPH	idiopathic normal pressure hydrocephalus: Idiopathischer Normaldruck-Hydrozephalus

k	Elastizitätskoeffizient der cerebrospinalen Liquoreinheit ($=1/0,4343 \cdot \text{PVI}$)
Kat	Kategorie
LWK	Lendenwirbelkörper
MMST	Mini Mental State Test
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Geschwindigkeit in Meter pro Sekunde
NPH	Normal pressure hydrocephalus = Normaldruck-Hydrocephalus
P_0	Druckkonstante der cerebrospinalen Einheit
P_d	Venöser Druck des duralen Sinussystems
PVI	Druckvolumenindex (pressure volume index) ($=1/0,4343 \cdot k$)
RAP	Korrelationskoeffizient zwischen AMP und ICP
$R_{\text{out}} / R_{\text{csf}}$	Widerstandsfähigkeit gegenüber der cerebrospinalen Liquor-Absorption (Resistance to cerebrospinal fluid outflow)
RPPC	Relativer Pulsdruckkoeffizient (relative pulse pressure coefficient), Steigung der linearen Beziehung zwischen Pulsamplitude (AMP) und intrakraniellm Druck (ICP)
SD	Standardabweichung
VA-Shunt	Ventrikulo-atriales Liquorableitungssystem
VP-Shunt	Ventrikulo-peritoneales Liquorableitungssystem
VV	Ventrikelvolumen

„Der Körper ist ein wunderbarer Lehrer für den Unterschied von Qualität und Quantität.“

(v. Hirschhausen, 2008)

1 Einleitung

1.1 Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Während sich in den letzten 50 Jahren nach Erstbeschreibung des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (INPH) durch Hakim und Adams Diagnostik und Therapie weiterentwickeln konnten (Eide and Sorteberg 2010; Hashimoto et al. 2010; Kiefer and Eymann 2010), gibt es immer noch Unklarheiten zur Pathophysiologie.

Das klinische Bild des INPH präsentiert sich als Komplex aus über der Altersnorm liegender Ventrikelvergrößerung, kombiniert mit den Symptomen der sogenannten Hakim-Trias, bestehend aus Gangstörung, Demenz und Inkontinenz, wobei diese auch einzeln oder in Verbindung mit Schwindel oder Kopfschmerzen auftreten können (ADAMS et al. 1965). Der intrakranielle Druck ist dabei im Normbereich von unter 18mmHg zu erwarten (Weerakkody et al. 2011). Die Dynamik der Ausprägung dieser Kardinalsymptome ist von Patient zu Patient unterschiedlich (Shprecher et al., 2008). Es ist bekannt, dass der Therapieerfolg abnimmt, je ausgeprägter die Symptomatik ist und je länger der zeitliche Verlauf der Erkrankung besteht (Kiefer et al., 2006; Tsakanikas and Relkin, 2007). Das Ziel beim Management des INPH ist von daher, frühest möglich zu intervenieren.

Ursächlich abzugrenzen vom primären (idiopathischen) Normaldruckhydrozephalus ist der sekundäre NPH (Casmiro et al. 1989). Neben tumorbedingten Raumforderungen die zu einem chronischen Liquoraufstau und Hydrozephalus geführt haben, zählen dazu vor allem angeborene und traumatisch erworbene, strukturelle Veränderungen, sowie die Folgen von Erkrankungen (z.B. Meningitis, Epilepsie) (Casmiro et al. 1989; Mori et al. 1995). Kann der sekundäre NPH in allen Altersklassen auftreten, findet sich das Krankheitsbild des INPH am häufigsten bei Patienten im Alter von über 60 Jahren (Black et al., 1985).

Epidemiologisch betrachtet beschreibt eine Analyse aus 2008 eine Prävalenz von 21,9/100.000 (0,02%) und ein Neuauftreten von 5,5 Krankheitsfällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Brean and Eide 2008). Aktuellere Arbeiten nennen eine altersbezogene Prävalenz von 0,2% bei 70-79-jährigen Personen und 5,9% bei über 80-Jährigen (Jaraj et al. 2014).

Erschwert wird die Diagnose durch die Tatsache, dass der INPH in bis zu 75% der Fälle zusammen mit anderen Formen der Demenz, wie zB einer Alzheimer-Demenz oder einer vaskulären Demenz einhergehen kann (Kiefer and Unterberg 2012).

Eine fachgerechte Therapie erhalten nach älteren Untersuchungen nur ca. 10-20% der INPH-Patienten. (Brean and Eide 2008; Kiefer and Unterberg 2012; Marmarou, Young, and Aygok 2007). Dies verdeutlicht die enorme Bedeutung der Optimierung der NPH-Diagnostik in der klinischen Routine, um die Diagnosequote zu erhöhen und mehr Patienten zu einem früheren Zeitpunkt der Therapie zuzuführen.

1.1.1 Physiologie des Liquorsystems

Die einst traditionelle Meinung besagte, dass der Liquor cerebrospinalis einer unidirektionalen Zirkulation folgt, ausgehend von der intraventrikulären Bildung in den Plexus choroidales, mit Durchfließen der Hirnkammern, dann Zirkulation durch die subarachnoidalen Räume bis hin zur Absorption über die Arachnoidalzotten in den sogenannten Paccionischen Granulationen entlang der großen intrakraniellen Sinus (Weed 1917). Darauf aufbauend überführte Cushing 1926 dies als die „third circulation“, neben der Blut- und Lymphzirkulation, in die medizinischen Geschichtsbücher (Cushing 1927). Diese Theorie weicht immer mehr der Ansicht, dass weitaus mehr Strukturen an der Liquordynamik beteiligt sind (Orešković and Klarica 2010). Es wird angenommen, dass Formation und Absorption zusätzlich über die Kapillaren der Bluthirnschranke, sowie dem lymphatischen System erfolgen (Brinker et al. 2014; Orešković and Klarica 2010). Die Bildung erfolgt dabei mit 0,4ml/min druckunabhängig, die Absorption hingegen druckabhängig über einen Gradienten zwischen den Liquorräumen und dem venösen Abflussgebiet (Eklund et al. 2007).

Des Weiteren spielt die intrakranielle Blutzirkulation eine wichtige Rolle bei liquordynamischen Prozessen (DAVSON et al. 1973; Ekstedt 1977). Den kardialen Kontraktionen folgend werden die arteriellen Pulsationswellen über den intrakraniellen arteriellen Gefäßbaum auf das cerebrospinale Liquor-System (CSF System) übertragen, was im Allgemeinen als „CSF Pulsatility“ bezeichnet wird (Avezaat and van Eijndhoven 1986; Greitz et al. 1992). Starke Liquor-Pulsationen bewirken eine hohe Amplitude intrakranieller Druckschwankungen (Qvarlander, Malm, and Eklund 2010; Weerakkody et al. 2011). Das CSF Amplitudenausmaß wird bedingt durch das Zusammenspiel der

Elastizität des arteriellen und des venösen Gefäßsystems und der Fähigkeit, Liquorflüssigkeit umzuverteilen. Je weniger dehnbar das arterielle wie das venöse System ist, desto stärker ist die Übertragung der Pulsationen auf den Liquorraum und auch auf das Gehirn (Greitz et al 1992, Bateman 2008; O'Rourke and Hashimoto 2007).

1.1.2 Hypothesen zur Pathophysiologie des INPH

Vor allem ältere Erklärungsansätze zur Entstehung des INPH beziehen sich generell auf eine Beeinträchtigung der Liquordynamik im Sinne einer Dysbalance zwischen CSF Sekretion, Absorption und Verteilung (ADAMS et al. 1965; Bradley 2002; Bret et al. 1990; Davson 1966; Krauss et al. 1997; Mahr et al. 2016; Orešković and Klarica 2010; Weerakkody et al. 2011; Wikkelsö et al. 1986). Hat man in den letzten Jahren die diagnostischen Methoden durch neue medizinisch-technische Erkenntnisse erweitert, z.B. durch adaptierte PC-MRI Verfahren (Bradley 2015a) ist man sich dennoch bei vielen Theorien nicht im Klaren, ob die beobachteten Phänomene der Pulsatilität von Liquor, arteriellem und venösen Blut als Ursache oder als Folge auszulegen sind (Bakker et al. 2016; Bateman 2008; Greitz 2004b; Qvarlander et al. 2013, 2013; Stephensen et al. 2002). In der Historie beschrieben und bis heute akzeptiert ist die Annahme einer erhöhten Pulsatilität des Blut-Liquor-Systems bei INPH-Patienten, die zu dem Zeichen der Ventrikelvergrößerung führen soll (Czosnyka et al. 2004; Eide 2008; Di Rocco et al. 1977; Wagshul, Eide, and Madsen 2011). Als Ursache für die erhöhte Pulsatilität zählen ein erhöhter Gradient des Druckniveaus zwischen dem Ventrikelsystem und dem Subarachnoidalraum, sowie eine lokale systolisch-diastolische Dysbalance (Qvarlander et al. 2013). Auch ein abnehmender Windkesseneffekt zur Übertragungsdämpfung der arteriellen Pulsatilität auf das Hirngewebe, bedingt durch eine Zunahme der arteriellen Steifigkeit im Alter (Abnahme der arteriellen vaskulären Compliance) und eine Abnahme der venösen Compliance durch ein verringertes venöses Blutvolumen tragen mutmaßlich zu einer altersabhängigen Zunahme der intrakraniellen Pulsatilität und Abnahme der intrakraniellen Gesamt-Compliance bei (Greitz 2004).

Bei der sogenannten lumbalen Infusionsstudie, einer liquordynamischen Untersuchung mit gleichzeitiger lumbaler Liquordruckmessung und lumbaler Volumeninfusion, wird die erhöhte Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks zur Diagnostik des INPH genutzt (Bateman 2004; Greitz 2004a). Ungewiss bleibt, ob die Amplituden-Erhöhung als

Ursache oder Folge zu werten ist, eine verringerte Compliance des Liquorsystems bzw des gesamten intrakraniellen Raumes scheint dabei für die Entstehung des INPH mit verantwortlich zu sein (Baledent et al. 2004; G A Bateman and Loisel 2007; El Sankari et al. 2011).

Altersbedingte Veränderungen des Gehirns und der Gefäße, wie beispielsweise eine Elastizitätseinschränkung oder Erweiterung führen dazu, dass intrakranielle/-cerebrale Gefäße erhöhten Pulsationen ausgesetzt sind und sensibler auf pulsatilen Stress reagieren (Bradley 2015a; Mitchell 2008; O'Rourke and Hashimoto 2007).

Zudem soll sich eine Druckerhöhung im intrakraniellen, venösen Stromgebiet günstig auf die Entstehung eines INPH auswirken (Andersson et al. 2011).

Mit Fokus auf den Aqueductus cerebri wird eine Kombination aus erweitertem Aquädukt und erhöhter Liquor-Durchflussrate in diesem Bereich, bedingt durch ein vergrößertes Liquor-Schlag-Volumen (CSF stroke volume), als hyperdynamischer CSF-Flow beschrieben (Bradley 2015a).

Es gibt Beobachtungen, dass INPH-Patienten bereits lange Zeit vor Symptombeginn erweiterte Ventrikel mit erhöhtem Liquorvolumen besitzen (Bradley et al. 2004), oder sonstige radiologische Veränderungen aufweisen (Engel et al. 2018). Gestützt wird diese Theorie durch die Möglichkeit eines vorhandenen aber unerkannten benignen sogenannten „externen Hydrozephalus“ in der Kindheit (Bradley, Bahl, and Alksne 2006), der allerdings keine primäre Liquorvermehrung darstellt, sondern mutmaßlich das bildgebende Korrelat einer cerebro-venösen Hypertension zu einem frühen Zeitpunkt mit noch offenen Schädelnähten ist (Sainz et al. 2019). Kompensiert würde so eine Theorie, eine frühe Liquorzunahme infolge der persistierenden venösen Hypertension die zu einer Liquorrückresorptionsstörung führt, durch eine ausweichende Aufteilung des Liquorabflusses auf drei Abflusssysteme: über die Granulationes arachnoidii in die venösen Sinus, entlang der leptomeningealen Arterien entlang der spinalen Nervenscheiden und über die Lamina cribiformis folgend des Nervus olfactorius und weiter über durale, nasale und zervikale Lymphgefäße (Veening et al. 2010).

Weitere Co-Faktoren im Alter sind zB eine Ischämie der tiefen weißen Hirnsubstanz (Marshall et al. 1988; Pantoni 2002). Dadurch erhöht sich der Widerstand gegenüber der Liquordiffusion durch die Extrazellulärsubstanz des Gehirns, wodurch dieser aufgestaut wird und eine Vergrößerung der Ventrikel bedingt (Bradley et al. 2006).

Die Erhöhung des Widerstands der cerebrospinalen Liquor-Rückresorption, auch Resistance of CSF outflow (R_{out} oder R_{csf}) genannt, ist Gegenstand vieler Annahmen zur Pathophysiologie des INPH (Behrens et al. 2013; Borgesen, Gjerris, and Sorensen 1979; Bradley 2015a; Eide and Sorteberg 2016; Mahr et al. 2016; Mokri 2001; Qvarlander et al. 2013; Weerakkody et al. 2011). Auch hier ist unklar, ob eine Widerstandserhöhung des R_{out} primäre Ursache des INPH ist oder Ausdruck einer zugrundeliegenden Pathophysiologie.

Die Eindeutigkeit dieses breiten Spektrums an Theorien wird durch die Tatsache erschwert, dass viele der Patienten an Komorbiditäten leiden, deren Einfluss auf die Entstehung eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus noch nicht ausreichend geklärt ist (Kiefer and Unterberg 2012; Malm et al. 2013).

1.2 Diagnostik des INPH

1.2.1 Nicht-invasive Diagnostik

Die Beschreibung der klinischen Symptomatik von Hakim 1965 hat sich über die INPH Guidelines des Jahres 2005 (Relkin et al. 2005) bis in die INPH-Guidelines der American Academy of Neurology fortgesetzt, allerdings mit ergänzender Gewichtung (American Academy of Neurology 2015). Das Vorhandensein einer Gangstörung wird als obligat betrachtet (American Academy of Neurology 2015; Boon et al. 1997; Degener, Pathw, and Paulus 2012; Mori E 2012). Das typische Gangbild ist kleinschrittig, breitbasig, verlangsamt, mit teilweise vorhandenen Gleichgewichtsstörungen (Stolze et al. 2000, Relkin et al. 2005). Zusätzlich liegen mindestens eine der beiden weiteren Kriterien der Hakim Trias vor (Degener et al. 2012; Marmarou et al. 2005; Mori E 2012). Die für den iNPH typische subkortikale Demenz kann sich in psychomotorischer Verlangsamung, eingeschränkter Feinmotorik, Aufmerksamkeitsproblemen, Wesensveränderungen und eingeschränkter Befehlsausführung äußern (Relkin et al. 2005; Chaudhry et al. 2007; Kiefer and Unterberg 2012). Inkontinenz im Sinne einer Urge Inkontinenz gilt als iNPH-typisch bei Ausschluss spezifischer urologischer Ursachen, eine Stuhlinkontinenz kann dabei in Verbindung mit der Harninkontinenz ebenfalls auftreten (Relkin et al. 2005; Sakakibara et al. 2008).

Eine bildgebende Darstellung des Gehirns mittels CT und MRT gehören zu den Standard-Untersuchungen bei der Diagnostik des INPH (Degener et al. 2012; Mori E 2012; Relkin

et al. 2005). Das INPH-typische Bild zeigt dabei eine Ventrikulomegalie (Evans-Index $> 0,3$), welche nicht einer cerebralen Atrophie zugeschrieben werden kann. (ADAMS et al. 1965). Bildgebende Hinweise auf eine Liquorflussobstruktion zum Beispiel eine Aquäduktstenose, dürfen nicht vorhanden sein (ADAMS et al. 1965).

Der Evans-Index ergibt sich aus dem Verhältnis der maximalen Ventrikelweite der Seitenhörner, geteilt durch den kraniellen Durchmesser auf gleicher Schnittebene (Evans, 1945) (Abb. 1). Die größte Korrelation zum Ventrikelvolumen (VV) ergibt sich bei einer Messung 16mm oberhalb und parallel zur Commissura anterior-posterior Ebene (Ahmed K Toma et al. 2011).

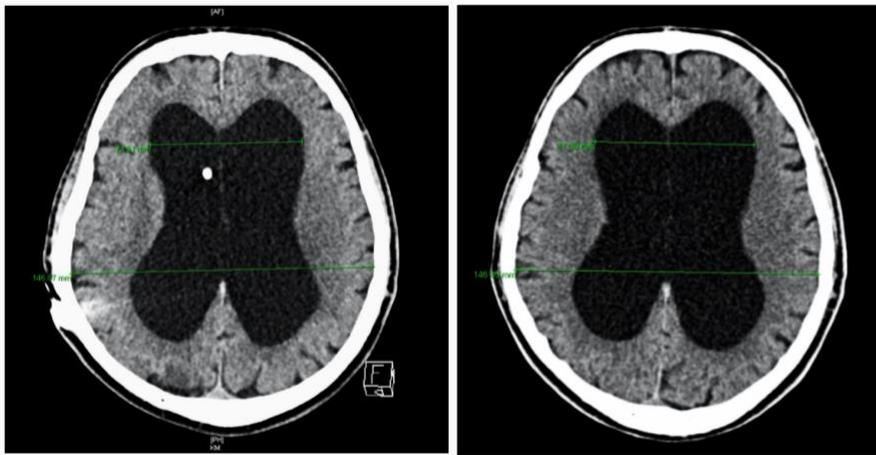


Abbildung 1 (links) CCT präoperativ; Evans Index maximaler Durchmesser Seitenhörner (hier 77,39mm) geteilt durch maximalen kraniellen Durchmesser (hier 146,85mm); EI = 0,53 (rechts) CCT postoperativ nach 12 Monaten mit einliegendem Shunt; EI = 0,50; Neurochirurgie Uniklinik Tübingen

Neben vergrößerten Seitenventrikeln zeigt der INPH ebenfalls eine Erweiterung des 3. Ventrikels (Greitz 2004a). Der 4. Ventrikel kann bei INPH-typischer Bildmorphologie sowohl erweitert als auch normal groß sein (Greitz 2004a).

Eine weitere lineare Messzahl ist das frontale-okzipitale Seitenhornverhältnis (FOHR) (O'Hayon et al. 1998). Dabei wird der Mittelwert zwischen der maximalen frontalen und okzipitalen Ventrikelweite durch den intrakraniellen Durchmesser geteilt (O'Hayon et al. 1998). Die FOHR gilt als zuverlässiger bei asymmetrischer Ventrikelkonfiguration.

Im Zuge der multizentrischen SINPHONI-Studie an 26 Zentren in Japan definierten Hashimoto und Mitarbeiter eine erweiterte Inselzisterne als radiologisches INPH-Kriterium, sowie enge Konvexitätszisternen und schmale Zisternen des medialen Kortex, allgemein als `tight convexity` bezeichnet (Hashimoto et al. 2010).

Ein spitzer „Corpus-Callosum-Winkel“ unter 90° gilt ebenfalls als NPH-typisch und grenzt differentialdiagnostisch beispielsweise eine Hirnatrophie ab, bei der typischerweise ein Winkel über 90° gemessen wird (Ishii et al. 2008; Mataró et al. 2007). Vereinbar mit der Diagnose eines Normaldruckhydrozephalus ist auch eine periventrikuläre Dichteminderung im CT oder MRT (Krauss et al. 1996; Ng et al. 2009). Eine ausführliche Volumenmessung des intravenikulären Liquorraumes im Rahmen einer Volumetrie erfolgt mittels radiologischer Analysesoftware. Einer manuellen Berechnung des intrakraniellen Volumens sowie der Volumina aller Ventrikel in bis zu 45 Schnittebenen folgt die computergesteuerte Auswertung und Anzeige des Ventrikelvolumens als Volumenmesszahl (Jack 1991). Ventrikelvolumen über 77ml gelten als typisch bei Patienten mit INPH (Ambarki et al. 2010).

1.2.2 Invasive Diagnostik des INPH

Um eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Erkennung von iNPH erkrankten Patienten zu haben, die dann auch positiv auf eine Therapie ansprechen ist es nötig, bzw wird dringend empfohlen, die klinischen Kriterien und die bildgebenden Untersuchungen mittels zusätzlicher invasiver Diagnostik zu erweitern, sogenannte supplemental diagnostic tests (Marmarou et al. 2005).

Die Liquor Druckmessung bei INPH-Patienten sollte bei Lumbalpunktion oder ähnlicher Messmethode einen Öffnungsdruck im Liquorsystem mit Werten im Bereich von 5-18mmHg, bzw. einen als physiologisch angesehenen intrakraniellen Druck im Liegen (meist Seitenlage) unter < 15mmHg (Relkin et al. 2005) bzw. < 18mmHg (Weerakkody et al. 2011) zeigen.

1.2.2.1 Lumbalpunktion (Spinal Tap Test) und externe Lumbaldrainage ELD

Die Durchführung eines Spinal-Tap-Tests wird nach aktueller Studienlage als erste der invasiven zusätzlichen Methoden angewandt unter dem Vorbehalt, dass ein negativer Test nicht zum Ausschluss eines Patienten von weiterer NPH-Diagnostik führt (American Academy of Neurology 2015; Degener et al. 2012; Mori E 2012; Wikkelsø et al. 2013). Nach idealerweise standardisierter initialer klinischer Testung des Patienten in verschiedenen Domänen (Gangtest, viso-motorischer Test, kognitive Tests) werden mittels Lumbalpunktion nach initialer Druckmessung 30-70ml Liquor entnommen

(Kiefer and Unterberg 2012; Walchenbach et al. 2002; Wikkelsø et al. 1982) und nach einer Wartezeit von 30 min bis 12h (je nach Protokoll) eine erneute klinische Untersuchung durchgeführt. Während einige Arbeiten nur eine Verbesserung der Gangstörung nach Tap-Test beschreiben (Malm et al. 1995; Wikkelsø et al. 2013), bestätigen andere Untersuchungen den prognostischen Wert bezogen auf eine längerfristige Beschwerdebesserung nach definitiver Therapie mittels Implantation eines liquorableitenden Shuntsystems (Haan and Thomeer 1988; Kahlon, Sundbärg, and Rehncrona 2002; Walchenbach et al. 2002).

In Bezug auf die Sensitivität und den positiv-prädiktiven Wert wird der Spinal-Tap-Test möglicherweise durch eine mehrtägige externen Lumbaldrainage (ELD) übertroffen (Chaudhry et al. 2007; Marmarou et al. 2005; Thomas et al. 2005), bei der kontinuierlich, meist über 48-72 Stunden, ein Liquorvolumen von ca. 200ml/Tag entnommen wird, erneut gefolgt von einer ausführlichen klinischen Untersuchung (Haan and Thomeer 1988; Klinge et al. 2005). Nachteile einer ELD-Testung sind die Notwendigkeit der Hospitalisierung des Patienten, sowie ein gering erhöhtes Risiko für Komplikationen (Relkin et al. 2005).

1.2.2.2 Lumbale Liquor-Infusionsstudie

Eine liquordynamische Testung bietet eine weitere Möglichkeit, anhand einer externen Augmentation des Liquorvolumens durch intrathekale Infusion von Liquorersatzflüssigkeit prognostische Aussagen über eine Symptomverbesserung nach Shuntanlage zu treffen (Katzman and Hussey 1970; Kiefer and Eymann 2010; Kiefer and Unterberg 2012; Mahr et al. 2016; Marmarou et al. 2005; Qvarlander et al. 2013). Die lumbale Applikation von Infusionslösung in den spinalen Subarachnoidalraum kann volumengesteuert (CFI) (Katzman and Hussey 1970) oder druckgesteuert (CPI) (Ekstedt 1977) erfolgen.

Mathematische Berechnung

Als gängige mathematische Grundlage zur Beschreibung und Auswertung des intrakraniellen Drucks und der Liquordynamik dient der elektrische Schaltkreis nach Marmarou (Marmarou, Shulman, and Rosende 1978) (Abb. 2).

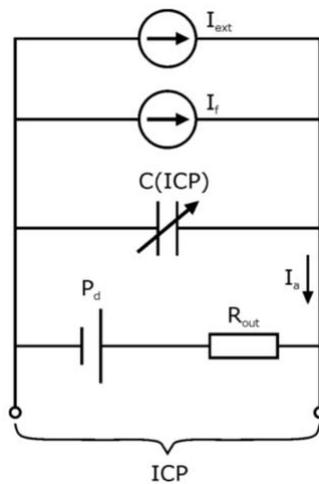


Abbildung 2 Marmarous elektronischer Schaltkreis der Liquordynamik; ICP intrakranieller Druck; Pd Druck im venösen Sinussystem; Rout Resistance; Ia Liquorabsorption; If Liquorformation; Iext externe Liquorzuführung; C Kapazität; Quelle: Analysis of ICP pulsatility

Der ICP setzt sich zusammen aus dem venösen Druck im duralen Sinussystem (P_d), der Resistance (R_{out}) und den Hauptmechanismen des Liquorflusses. Dazu zählen die Produktionsrate des Liquors (I_f), eine externe Zuführung, die Speicherkapazität ($C_{(ICP)}$) und die Rückresorptionsrate, letztere in Abhängigkeit von der Resistance (Marmarou et al. 1978).

In Ruhe-ICP (ICP_r), wenn keine externe Beeinflussung der Liquorvolumens stattfindet, befinden sich Absorption (I_a) und Bildung des Liquors (I_f) im Gleichgewicht (DAVSON et al. 1973).

Die Absorptionsrate des Liquors wird durch die Davson Gleichung (1) definiert (DAVSON et al. 1973):

$$I_a = \frac{ICP - P_d}{R_{out}} \quad (1)$$

Die *Resistance* (R_{out} , R_{csf}) beschreibt die Widerstandsfähigkeit gegenüber der cerebrospinalen Absorption. In Anlehnung an Gleichung (1) ergibt sich die Resistance aus dem Druckgradienten zwischen venösem Sinus- und Liquorsystem, sowie den Fließeigenschaften des Liquors von den Plexus choroides durch das Ventrikelsystem bis zu den Arachnoidalzotten. Im volumengesteuertem (CFI) Messmodus einer Infusionsstudie bedient man sich folgender Formulierung (Czosnyka et al. 1990):

$$R_{out} = \frac{ICP_{plateau} - ICP_{baseline}}{CFIRate} \quad (2)$$

Im druckkontrollierten Modus (CPI) hat sich die Formel nach Ekstedt etabliert:

$$R_{out} = \frac{ICP - Pd}{I_a} \quad (3)$$

Der Kehrwert der Resistance wird als die Leitfähigkeit des Liquorabflusses bezeichnet und wird in der Literatur unter der Begrifflichkeit ~~Konduktanz oder Compliance C_{out}~~ geführt (Ekstedt 1977). Diese ergibt sich aus der Steigung der linearen Regression von mittlerer Flussrate und mittlerem ICP, gemessen für jedes ICP-Level, gültig bei druckgesteuerten (CPI) Protokollen (Ekstedt 1977).

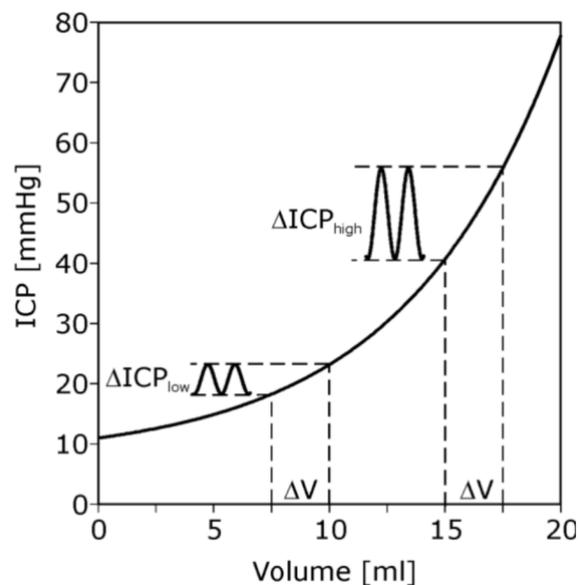


Abbildung 3 Liquordynamik: Druck - Volumenkurve Quelle: Analysis of ICP pulsatility and CSF dynamics (Qvarlaner, 2013)

Das direkte Verhältnis zwischen Volumenänderung und Druckänderung wird als Compliance C beschrieben (Marmarou et al. 1978):

$$C = \frac{dV}{dICP} \quad (4)$$

Dabei stehen Druck- und Volumenänderung nicht in einem linearen Zusammenhang. In höheren ICP-Bereichen führen gleiche Volumenänderungen zu höheren ICP-Schwankungen, wodurch sich die Compliance ICP-abhängig darstellt (Abb. 3) (Marmarou et al. 1978).

Eine Möglichkeit die Compliance des Gesamtsystems unabhängig vom aktuellen ICP zu beschreiben ist die Berechnung des Druck-Volumen-Index (pressure volume index PVI). Dieser verwendet den Zeitpunkt des Ruhe-ICP, bei dem keine Volumenänderungen vorkommen (Avezaat 1979).

Allgemein anerkannt ist die Abhängigkeit der Pulsationsamplitude des intrakraniellen Drucks vom ICP, deren Zusammenhang bei linearer Regressionsanalyse eine lineare Abhängigkeit mit der Amplitude als abhängige Variable ergibt (Abb. 4) (Avezaat 1979; Avezaat and van Eijndhoven 1986; Lenfeldt et al. 2004). Die Datenverarbeitung des Amplitudensignals kann dabei auf einer zeitbasierten (time domain) oder frequenzbasierten (frequency domain) Analyse erfolgen. Die ICP Amplitude nach time domain ergibt sich dabei aus der Differenz des enddiastolischen ICP und spitzensystolischen ICP während eines definierten Zeitintervalls, z.B. von 1.5 Sekunden (Fridén and Ekstedt 1982). Bei der frequency domain Analyse des ICP Signals (AMP) erfolgt dies nach der pulsabhängigen first harmonic des Originalsignals nach Fourier Transformation (Avezaat and Eijndhoven 1984; Czosnyka et al. 1990).

Die Steigung der Regressionsgeraden während einer Infusionsstudie wird durch den relativen Pulsdruck- Koeffizient (RPPC) beschrieben (Avezaat and Eijndhoven 1984).

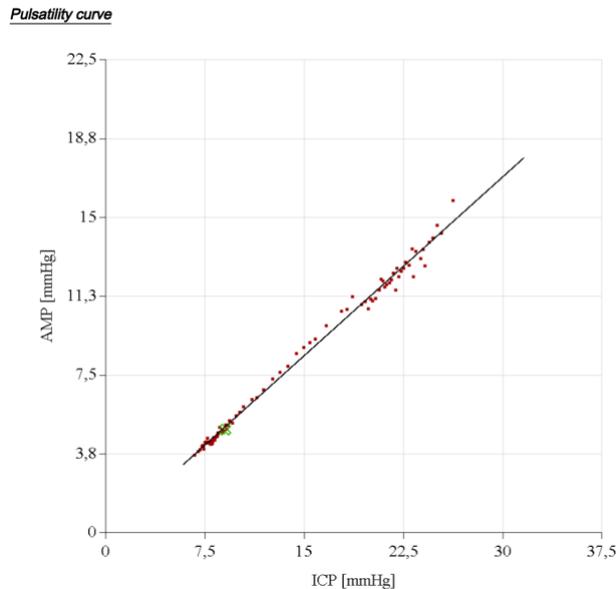


Abbildung 4 zu Gleichung (5). Pulsatility curve Zusammenhang zwischen ICP und Amplitude, der sich als lineare Regression darstellt. Quelle: Datensatz Tübinger NPH-Testung, 2016

Am Schnittpunkt dieser Geraden mit der ICP-Achse befindet sich die Druckkonstante P_0 (Avezaat and van Eijndhoven 1986; Szewczykowski et al. 1977):

$$AMP = RPPC(ICP - P_0) \quad (5)$$

Zur Berechnung der Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks in Ruhe sowie des Ruhe-ICP (ICP_r) werden jeweils die Mittelwerte der letzten 5 Minuten der Ruhephase der Infusionsstudie (vor Beginn der Volumeninfusion) gebildet (Qvarlander et al. 2010).

Liquordynamik in der Literatur - Selektionskriterien für Shuntanlage

In Bezug auf die Berechnung der Resistance bzw. der Conductance ($1/R_{csf}$), zeigte Sundström 2010 eine Übereinstimmung der beiden Verfahren bzgl. der Sensitivität eines prädiktiven positiven Outcomes nach Shuntanlage (Sundström et al. 2010).

Die Resistance ist aktuell als einziger liquordynamischer Parameter in den deutschen und amerikanischen INPH-Guidelines verankert (American Academy of Neurology 2015; Degener et al. 2012; Marmarou et al. 2005). Eine erhöhte Resistance über **13** mmHg*min/ml (Kiefer and Eymann 2010; Weerakkody et al. 2011) und ein Druck-Volumen-Index (PVI) unter 30ml (Kiefer and Unterberg 2012) werden als aussagekräftige Parameter bei NPH-typischen Infusionsstudien angesehen. Allerdings

wird in den Guidelines der American Academy for Neurology 2015 auf die hohe falsch negative Rate bei Verwendung des R_{csf} als prädiktiven Marker aufmerksam gemacht (American Academy of Neurology 2015).

Weitere Arbeiten beschreiben einen höheren Grenzwert für R_{csf} , über **18 mmHg*min/ml**, als Schwelle einer sicheren Prädiktion (Boon et al. 1997; Paulus 2018), oder widersprechen einem Zusammenhang zwischen R_{csf} und dem Outcome nach Shuntimplantation (Wikkelsø et al. 2013).

Hussey beschreibt ICP-Plateaudrucke über 22mmHg bei volumengesteuerten Infusionsstudien als zusätzlichen prädiktiven Wert (Hussey, Schanzer, and Katzman 1970).

Zusammenfassung NPH-typische Cut-off Werte in der Literatur als Prädiktoren für einen klinischen Erfolg nach Shuntimplantation (Tabelle 1):

Tabelle 1 NPH-typische Parameter Liquorinfusionsstudie

Parameter	Cut-off	Referenz
Resistance (mmHg*min/ml)	> 13,0	Kiefer et Eymann, 2010; Weerakkody et al., 2011
	> 18,0	Boon et al., 1997; Paulus, 2018
ICP _{plateau} (mmHg)	> 22,0	Hussey et al., 1970
AMP _r (mmHg)	> 1,0	Weerakkody et al., 2011
PVI (ml)	< 30,0	Kiefer et Unterberg, 2012

ICP_{plateau} Plateauphase des intrakraniellen Drucks; AMP_r Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks in Ruhe berechnet von der pulsabhängigen first Harmonic des ICP Signals nach Fouriertransformation; PVI Druck-Volumen-Index

RPPC, Pulsatility curve, RAP

Bei der Betrachtung des **RPPC** gehen einige Autoren von einer möglichen Korrelation des RPPC mit dem Outcome nach Shuntanlage aus (Anile et al. 2010; Czosnyka et al. 2014; Qvarlander 2013a). In einer Arbeit aus 2010 konnten die gleichen Autoren aber auch keine signifikante Veränderung des RPPC nach Shuntimplantation zeigen (Qvarlander et al. 2010).

Bezüglich der **Pulsatility curve** konnte gezeigt werden, dass sich bei niedrigen intrakraniellen Drücken (0-10mmHg) während einer Infusionsstudie, ~~der AMP-Wert~~ die Pulsationsamplitude ICP-*unabhängig* verhält und einen nahezu konstant horizontalen Verlauf darstellt (Qvarlander et al. 2010). Bei höheren ICP-Werten steigt das Amplitudenausmass linear und ICP-*abhängig* (Qvarlander et al. 2010).

In der gleichen Arbeit wurde der `operating point` beschrieben (Qvarlander et al. 2010). Dieser zeigt den individuellen Bereich der Baseline-Werte von Pulsationsamplitude (Ruheaplitude) und ICP (ICP_r) eines Patienten auf der pulsatility curve, wobei dieser in allen drei Zonen (horizontal, transitional, linear) vorkommen kann (Qvarlander et al. 2010). In Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen anderer Autoren konnte auch hier eine Abnahme der Ruheaplitude und des ICP_r nach Shuntimplantation gezeigt werden (Eide and Sorteberg 2008; Petrella et al. 2008). Dies gilt vor allem bei Patienten, bei denen sich der operating point präoperativ im linearen, ICP-abhängigen Bereich befindet (Qvarlander et al. 2010).

Die Ruheaplitude bei Shuntrespondern verringerte sich entlang der pulsatility curve dabei deutlich mehr als bei Non-Respondern, deren präoperativer operating point bereits auf der horizontalen, ICP-unabhängigen Zone lag (Qvarlander et al. 2010).

Die Lage des operating point kann anhand des Regressionskoeffizienten zwischen AMP und ICP (**RAP**) veranschaulicht werden, der ein errechnetes Maß der Druck-Volumen-Reservekapazität der zerebrospinalen Liquoreinheit widerspiegelt (Kim et al. 2009; Weerakkody et al. 2011). Ein Anstieg des RAP gegen +1 weist dabei auf eine engere Koppelung der Amplituden an den ICP hin, der operating point würde im linearen Bereich der pulsatility curve erwartet werden (Kim et al. 2009). Geht der RAP gegen 0, lässt dies auf eine eher uneingeschränkte Reservekapazität hindeuten (Kim et al. 2009).

In einer Untersuchung konnte bei INPH-Patienten ein Unterschied zwischen RAP-Werten festgestellt werden, die tagsüber ($RAP < 0,6$) und während der Nacht ($RAP > 0,6$) gemessen wurden. Differentialdiagnostisch finden sich andere Werte bei Patienten mit nachgewiesener cerebralen Ischämie (kontinuierlich $< 0,6$) und bei akuter Hydrozephalus-Symptomatik (kontinuierlich $> 0,6$) (Weerakkody et al. 2011).

Zusätzlich wurde festgestellt, dass sich der RAP bei Shuntrespondern nach der Durchführung einer ELD verringerte (Weerakkody et al. 2011).

Als weiterer prädiktiver Parameter zur Beurteilung des Outcomes nach Shuntimplantation wird die sogenannte 'potential Amplitude-reduction' beschrieben, die sich aus der Differenz zwischen dem Wert der Ruheamplitude und Mindestamplitude ergibt, (= Amplituden-Differenz zwischen operating point und ICP-unabhängigem Bereich), sowie die 'recommended ICP-reduction' ($ICP_r - ICP_{min}$) (Qvarlander 2013b). Bei Patienten, die eine Verbesserung der Gangsymptomatik nach Shuntanlage aufwiesen, verringerten sich beide Werte deutlich mehr als bei Patienten, die postoperativ keine Verbesserung zeigten (Qvarlander 2013a)

Im Zuge der Infusionsstudie besteht weiterhin Diskussionsbedarf, ob sich der Elastance-Koeffizient (k), der Druck-Volumen-Index (PVI), die Druckkonstante P_0 , oder eine Kombination dieser als prädiktive Marker verwenden lassen können (Czosnyka et al. 2014; Qvarlander et al. 2013; Weerakkody et al. 2011).

1.3 Therapie des INPH

Konservative Therapiemodalitäten durch wiederholte Spinal Tap-Tests, wobei 30-70ml Liquor mittels Lumbalpunktion entnommen werden (Wikkelsø et al. 1982), eignen sich vor allem für Patienten mit hohen OP-Risiken (Degener et al. 2012).

Operative Therapien erfolgen meist durch die Anlage ventrikuloperitonealer (VP), oder gelegentlich ventrikuloatrialer (VA) Shunts (Degener et al. 2012; Kiefer and Unterberg 2012). Ob sich die beiden Verfahren hinsichtlich der Komplikationsrate unterscheiden (Borgbjerg et al. 1998; Kiefer and Eymann 2010) oder nicht (Ignelzi and Kirsch 1975; Lam and Villemure 1997; McGovern et al. 2014) wird diskutiert. Die Empfehlungen gehen dahin, VA-Shunts nur in Ausnahmefällen zu verwenden (Degener et al. 2012; Yavuz et al. 2013) und im Verlauf bei Verdacht auf Infektion oder Thrombose im Vorhofbereich Kontrollen der Entzündungsparameter oder D-Dimere durchzuführen (Schuhmann et al. 2005, Kiefer and Eymann 2010).

Zur Behandlung des INPH stehen zahlreiche Shuntventile mit unterschiedlichen Einstellmechanismen und Wirkungsweisen zur Verfügung (Ma, Sharma, and Grady 2017). Die Shunt"programmierung" (die keine Programmierung im eigentlichen Sinne sondern nur eine Verstellung des Öffnungsdruckes ist) nach Implantation dient der optimalen Einstellung individuell für den Patienten. Dabei wird ein niedriger

Ventilöffnungsdruck im Liegen als prognostisch entscheidend für den Therapieerfolg bei INPH angesehen (Boon et al. 1997; Lemcke et al. 2013).

Bei Vorliegen eines INPH liegt die Erfolgsquote für eine Besserung der Beschwerden durch Shuntimplantation bei 70-90% (Degener et al. 2012; Eide and Sorteberg 2010; Kiefer and Unterberg 2012; Lemcke and Meier 2010; McGirt et al. 2008; Weiner et al. 1995). Es gibt Aussagen darüber, dass eine operative Therapie der konservativen im Langzeitverlauf überlegen ist (Stein, Burnett, and Sonnad 2006; Ahmed K. Toma et al. 2011).

Die Mortalität in neueren Studien geht nahezu gegen 0% (Degener et al. 2012; Kiefer and Eymann 2009; Sprung et al. 2010).

Den langfristigen Nutzen einer Shunttherapie zeigte die „European iNPH multicentre study“. Bei 115 Patienten, die nur anhand klinischer Kriterien und Bildgebung diagnostiziert wurden, konnte auch nach 12 Monaten postoperativ eine signifikante Verbesserung der Symptomatik gezeigt werden (Klinge et al. 2012).

1.4 Fragestellungen und Ziele

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Erkenntnisse über kurz-/ und langfristige pathophysiologische Prozesse und Anpassungsmechanismen des Ventrikelsystems, vor und nach therapeutischem Eingriff in das Liquorzirkulations-System mittels VP-Shunt, zu erlangen. Parameter aus den Ergebnissen der Infusionsstudien werden, angepasst an den derzeitigen Diskussionskontext, mit der Ventrikelweite vor und nach Shunt-Anlage verglichen.

Zur Messung der Liquordynamik kommen in der Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen neben der etablierten volumengesteuerten Liquorinfusionsstudie mittels ICM⁺ Software, modifiziert nach Czosnyka (Czosnyka M et al. 1990; Czosnyka Z. et al. 2011) das 2010 neu in Schweden entworfene, wahlweise druck-/ oder volumengesteuerte CELDA Liquorinfusionssystem (Celda, Likvor AB, Umea, Sweden) zum Einsatz. Im Rahmen einer Pilotstudie wurden erste Untersuchungen hinsichtlich der diagnostischen Zweckdienlichkeit der beiden Systeme verglichen untereinander, sowie ein Vergleich zu der Methode der externen Liquordrainage, die aktuell mit einer positiven prädiktiven Wahrscheinlichkeit von 87,9% betitelt wird (Mahr et al. 2016) durchgeführt.

Die Fragestellung dieser Arbeit lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- 1 Retrospektive Analyse des prädiktiven Wertes der Infusionsstudie in Bezug auf die Besserung der Symptomatik nach 3-tägiger Lumbaldrainage mit dem etablierten Infusionssystem (ICM⁺) und dem neuen druckgesteuerten Infusionssystem (CELDA Likvor)
- 2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen Differenz der Ventrikelweite vor und nach VP-Shuntanlage und den Ergebnissen der beiden unterschiedlichen Formen der Infusionsstudie?

2 Materialien und Methoden

2.1 Studienbeschreibung und Studiendesign

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine monozentrische, retrospektive, primär transversale, klinische Studie.

Messungen der ICM⁺ Infusionsstudie wurden größtenteils retrospektiv ab März 2009 ausgewertet. Eine parallele Messung und Analyse der Daten wurde ab Januar 2016 zu Beginn dieser Arbeit durchgeführt. Die Einführung des CELDA Likvor Systems in der Abteilung für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen, sowie die damit durchgeführten Infusionsstudien erfolgten ab November 2015. Laufende Messungen (während der Datenauswertung) wurden auch durch mich unter ärztlicher Supervision durchgeführt und in die endgültige Wertung retrospektiv inkludiert. Beide Systeme zur Liquordynamikmessung wurden bis Februar 2017 durchgeführt und in die Arbeit mit aufgenommen.

Als Einschlusskriterium galt das Vorliegen eines wahrscheinlichen oder möglichen INPH mit mindestens typischer Gangstörung, bzw. im Idealfall vollständig vorliegender Hakim-Trias (analog Relkin et al 2005), sowie das Vorliegen eines erhöhtem Evans-Index und anderer radiologischer Zeichen (s.o.), die eher auf iNPH als auf Hirnatrophie hinweisen..

Ein Ausschluss von Messungen aus der Infusionsstudien-Datenbank erfolgte aufgrund technisch bedingter Fehlmessungen (z.B. gestörter Messung aufgrund von nicht durchgängigem Messsystem), oder mangelnde Toleranz des Patienten während einer Testung (in letzterem Fall wurde die Infusionsstudie abgebrochen).

Die Verwendung des zugelassenen Verfahrens der Liquorinfusionsstudie wurde durch die Ethik-Kommission (Projektnummer: 255/2017BO2) der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zugelassen.

2.2 Charakteristika der Patienten

In die endgültige Datenauswertung der Studie wurden 49 Patienten aufgenommen, die die Einschlusskriterien in dem Beobachtungszeitraum von März 2009 bis Februar 2017 erfüllt haben und bei denen eine Liquorinfusionsstudie durchgeführt wurde. Das Durchschnittsalter betrug 74,2 +/- 4,2 Jahre. Insgesamt wurden 32 Männer und 17 Frau eingeschlossen.

Studie 2: Bei 23 Patienten wurde letztlich die Indikation für eine VP-Shuntanlage gestellt. Anhand des Zeitraums nach Shuntanlage erfolgte eine Einteilung der CCT Follow-ups in zwei Kategorien, unabhängig von dem durchgeführten Messverfahren (ICM⁺ oder CELDA). **Kategorie I** beinhaltet die ersten bildmorphologischen Kontrollen nach Shuntanlage Shuntimplantation innerhalb von 2-6 Monaten post-OP. **Kategorie II** umschließt den Langzeitverlauf der Ventrikelmessungen zwischen > 6 und 24 Monaten nach Shuntanlage.

Die Ergebnisse der Infusionsstudien aller 49 Patienten wurden in Studie 1 analysiert (Abb. 5).

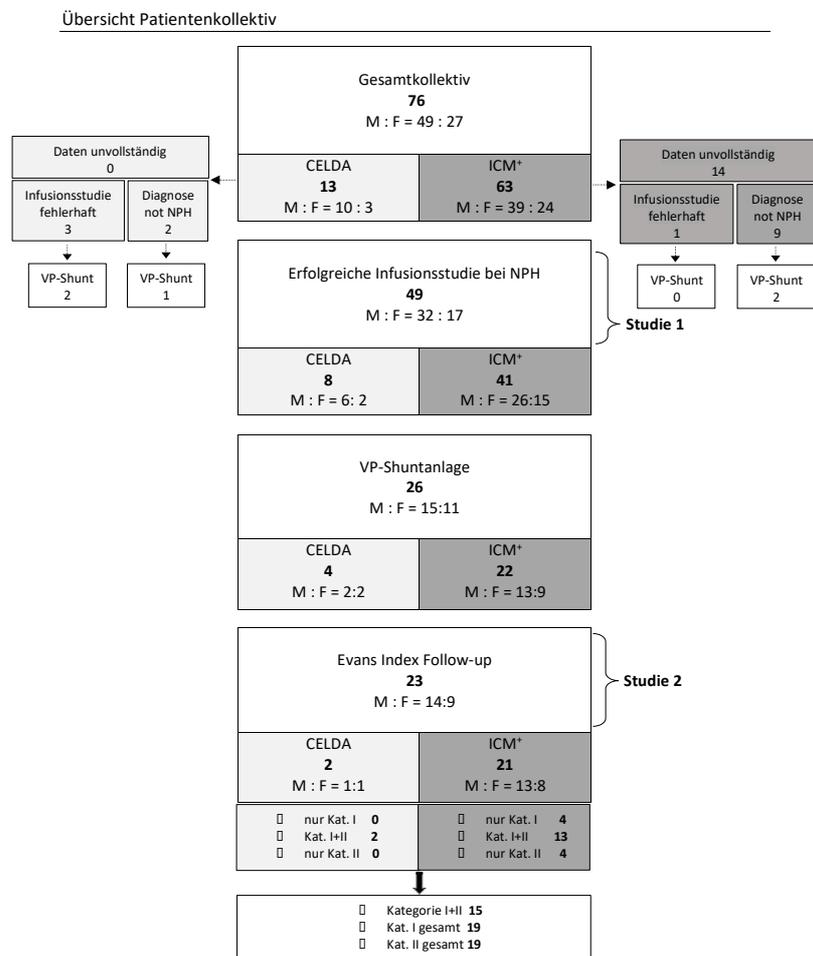


Abbildung 5 Übersicht Patientenkollektiv mit Evans Index Follow-up 2-6 Monate (Kategorie I) und > 6 Monate (Kategorie II) post VP-Shuntanlage; M Männer, F Frauen; VP Ventrikuloperitoneal, Kat Kategorie

Neben den NPH-typischen klinischen Symptomen Gangstörung, Demenz und Inkontinenz, erfolgte die Dokumentation einer bestehenden Schwindelsymptomatik. Gegliedert wurden die Beschwerden anhand eines isolierten Auftretens oder in Kombination mit weiteren Symptomen. In Studie 1 präsentierten sich 65% der Patienten bei Aufnahme mit dem klinischen Vollbild der Hakim-Trias. Eine vorhandene Störung des Gangbildes wurde ebenfalls von allen Patienten initial beschrieben. Eine Übersicht der Charakteristika der Patienten zeigen Tabelle 2 und 3.

Tabelle 2 Charakteristika Patienten Studie 1

Anzahl Patienten	Alter (range)	Geschlecht (m/f)	Hakim-Trias	Gangstörung isoliert	Gang + Demenz	Gang + Schwindel	Gang + Inkontinenz	Evans \pm SD (range)
Gesamt 49	74,2 (61-84)	32 / 17	32	3	6	6	2	0,39 \pm 0,048 (0,29-0,50)
<i>ICM+</i> 41	74,5 (61-84)	26 / 15	29	3	3	4	2	0,39 \pm 0,051 (0,29-0,50)
<i>CELDA</i> 8	72,5 (68-76)	6 / 2	3	0	3	2	0	0,40 \pm 0,034 (0,35-0,44)

In Studie 2 präsentierten sich bei Aufnahme 78% der Patienten mit dem klinischen Vollbild der Hakim-Trias. Eine Gangstörung, isoliert oder in Kombination mit anderen Symptomen, wurde initial von allen Patienten beschrieben. Bei 22 von 23 Patienten wurde bei Erstaufnahme ein vergrößerter Evans-Index $> 0,3$ gemessen.

Tabelle 3 Charakteristika Patienten Studie 2

Anzahl Patienten	Alter (range)	Geschlecht (male/female)	Hakim-Trias	Gangstörung isoliert	Gang + Demenz	Gang + Schwindel	Evans \pm SD (range)
23	73,8 (61-83)	14 / 9	18	1	2	2	0,41 \pm 0,047 (0,29-0,50)

2.3 Stationäre NPH-Diagnostik

Alle Messungen und Untersuchungen erfolgten in der Abteilung für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Tübingen, durchgeführt von Assistenz-/ und Fachärzten, seit Februar 2016 auch durch mich unter ärztlicher Supervision.

Patienten mit klinischem und bildgebendem Verdacht auf INPH wurden stationär für eine NPH-Testung aufgenommen. Ergänzend zu der Anamnese erfolgte eine Erfassung des modifizierten Kiefer-Index und eines Co-Morbiditätsindex (*Anhang 1+2*). Die NPH-Testung umfasste die klinische Testung (Gangtestung, Mini-Mental-State-Test, PEG-Board Test) vor und nach 3-tägiger Lumbaldrainage mit Liquorablass, sowie die Infusionsstudie (CELDA Likvor oder ICM⁺)

2.3.1 Klinische Testung vor Liquorinfusionsstudie

Die Patienten mit einem erhöhten Evans-Index und mindestens einer vorliegenden Gangstörung, aber im Idealfall vorliegender Hakim-Trias, erhielten folgende klinische Testungen vor der Liquorinfusionsstudie: 1. Gangtestung; 2. Mini-Mental-State -Test; 3. PEG-Board Test

Ganganalyse

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten zur Ganganalyse wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme im Zuge der externen Lumbaldrainage und der Liquorinfusionsstudie erhoben. Die Patienten wurden aufgefordert, eine 10 Meter lange, gerade Strecke ohne Beihilfe von materieller (Geländer, Rollator) oder personeller Unterstützung in einer für sie normalen Geschwindigkeit zu Fuß zurückzulegen. Sturzgefährdete Patienten absolvierten die Untersuchung unter erhöhter Vorsicht und Anwesenheit eines weiteren Assistenten. Markierungen am Boden definierten Anfangs- und Endpunkt der Strecke. Gemessen wurden die Geschwindigkeit sowie die Schrittzahl. Nach jeder Ganganalyse erfolgte im Anschluss ein 360°-Wendetest. Dabei wurde die Anzahl der Schritte gezählt, die Patienten benötigten, sich einmal um die eigene Achse zu drehen. Beide Tests wurden jeweils dreimal hintereinander absolviert. Der Mittelwert wurde zur Datenanalyse aufgenommen.

PEG-Board Test

Zur Erfassung der psychomotorischen Komponente der INPH-Diagnostik absolvierten die Patienten am Tag der Ganganalyse einen Grooved Lafayette 25 Hole PEG-Board Test. Diese 2002 in den USA etablierte neurophysiologische Testmethode dient primär zur Erfassung der Fingerfertigkeit, wird aber aufgrund des komplexen visuell-motorischen Anspruchs als diagnostisches Tool in der Neurologie und Neurochirurgie verwendet (Hellström et al. 2012; Kiefer and Unterberg 2012).

Die Testdurchführung besteht darin, so schnell wie möglich und mit einer Hand 25 kleine Metallstiftchen aus einer Schale in ein Brett mit 25 in Reihen und Spalten angeordneten Löchern zu stecken. Die Stiftchen und die Löcher im Testbrett haben einen runden und einen spitz geschliffenen Anteil. Somit muss zusätzlich die Ausrichtung der Stiftchen erkannt und beachtet werden. Gemessen wird die Zeit in Sekunden die benötigt wird, um alle Stiftchen nacheinander und vom ersten Loch beginnend in die korrekte Stelle im Testbrett zu positionieren. Der Test wurde hierbei zweimal mit jeweils beiden Händen durchgeführt.

Mini-Mental-State -Test (MMST)

Zur Erhebung des kognitiv-mental Status und insbesondere zum Ausschluss einer Demenz anderer Ursache des Patienten wurde der Mini-Mental-State Test (MMST) (*Anhang 3*) am gleichen Tag noch vor der Shuntinfusionsstudie durchgeführt. Der Test besteht aus 11 Fragen, die dem Patienten nacheinander gestellt werden. Die Testdauer beträgt 15-20 Minuten. Es werden dabei Aspekte von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Orientierung, Sprache, Fähigkeit Dinge zu benennen, sowie verbale Befehle praktisch umzusetzen, geprüft. Für jede richtige Antwort zu den entsprechenden Unterkategorien werden Punkte vergeben. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden.

2.3.2 Liquorinfusionsstudie ICM+ und CELDA Liquor

Für alle Liquorinfusionsmessungen wurden die Patienten nach vollständiger Aufklärung und deren Einverständnis über das Prozedere in Seitenlagerung auf einer flachen Liege mit leicht unterpolstertem Kopf und freiem Oberkörper gelagert. Zur Identifikation der Zielpunkte wurden die beiden Beckenkämme ertastet und zur Identifikation der Mittellinie die Processus spinosi in Höhe der Verbindungslinie der beiden Beckenkämme.

Anatomisch handelt es sich hier um die Processus spinosi von LWK 4 und LWK 5. Dieser Zwischenraum wird mit einem Stift auf der Haut markiert. Der nächsthöhere Wirbelkörperzwischenraum wird ebenfalls ertastet und gekennzeichnet.

Anschließend wird die Haut mehrfach mit Octenisept-Spray desinfiziert und nach der letzten Desinfektion mindestens eine 5-minütige Einwirkzeit gewährleistet.

Neben einer Untersuchungs- und einer Lagerungs- sowie dem Messgerät mit den entsprechenden Infusionssystemen und Infusionslösungen, hier Ringer-Laktat 500ml, zählen zur Ausstattung sterile Schutzkleidung und Abdeckung, Markierungsstift, Hautdesinfektionsmittel (Octenisept-Spray), zwei Punktionsnadeln (Epidural-Kanüle mit Touhy-Schliff Größe 18G, 1,3x80mm; Liquorpunktionsnadel Größe 20G, 0,9x88mm), Lokalanästhetikum (Lidocain 2%), sterile Kompressen und Pflaster. Anwesend sind mindestens ein Arzt und ggf. ein weiterer Assistent.

Die Punktion des Subarachnoidalraums wird mit der Touhy-Nadel, sowie einer Liquorpunktionsnadel in zwei benachbarten Zwischenwirbelkörperbereichen durchgeführt. Bei Konnektierung und Entlüftung des Schlauchsystems muss auf die korrekten Höhenverhältnisse Rücksicht genommen werden. Dazu muss sich das Schlauchsystem zur automatischen Kalibrierung des Messgeräts auf Höhe der Punktionsnadel befinden, um den Umgebungsdruck äquivalent zum ICP zu nullen.

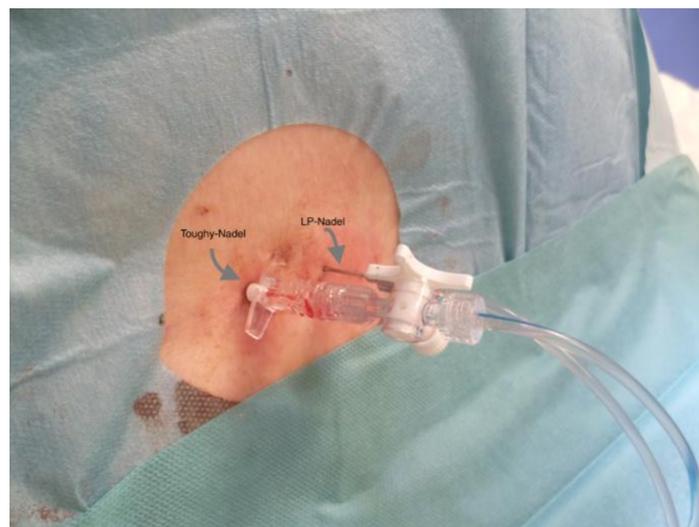


Abbildung 6 Lumbalpunktion LWK3/4 und LWK4/5 im Zuge der Liquorinfusionsstudie; Quelle: Neurochirurgie Universitätsklinikum Tübingen, 2016

Unterschiede in Aufbau und Durchführung, sowie in den jeweiligen Testprotokollen der ICM⁺ und CELDA Likvor Infusionsstudie werden im Kapitel 2.5 beschrieben.

Unabhängig vom Testprotokoll beginnt die Messung mit einer 10-15-minütigen Erhebung der Baseline und Kalkulierung des Ruhedrucks (ICP_r), sowie der Pulsamplitude des ICP in Ruhe. Dabei bleibt das Liquorvolumen unbeeinflusst.

Das CELDA-System startet die Infusion nach einer 1-2-minütigen Liquorablassperiode bei ICP_{start}. Dabei werden Werte unterhalb ICP_r ermittelt, die später zur Berechnung der Liquordynamik dienen. Es folgt für 5-10 Minuten die volumen-/ oder druckgesteuerte Infusion einer Ringer Lösung.

Das ICM⁺ System beginnt ohne Liquorablassperiode direkt mit der Erhebung der Baseline. Die volumengesteuerte Infusion erfolgt anschließend durch Applikation einer Ringer Lösung aus einer 50ml Spritze mit einer Laufrate von 90ml/h bis zur Erreichung des Plateaus.

Nach einer 10-20-minütigen Plateauphase folgt die Relaxationsphase. Es erfolgt keine weitere Applikation der Infusionslösung und der ICP kehrt dabei passiv auf seinen Baseline-Wert zurück (Abb. 7).

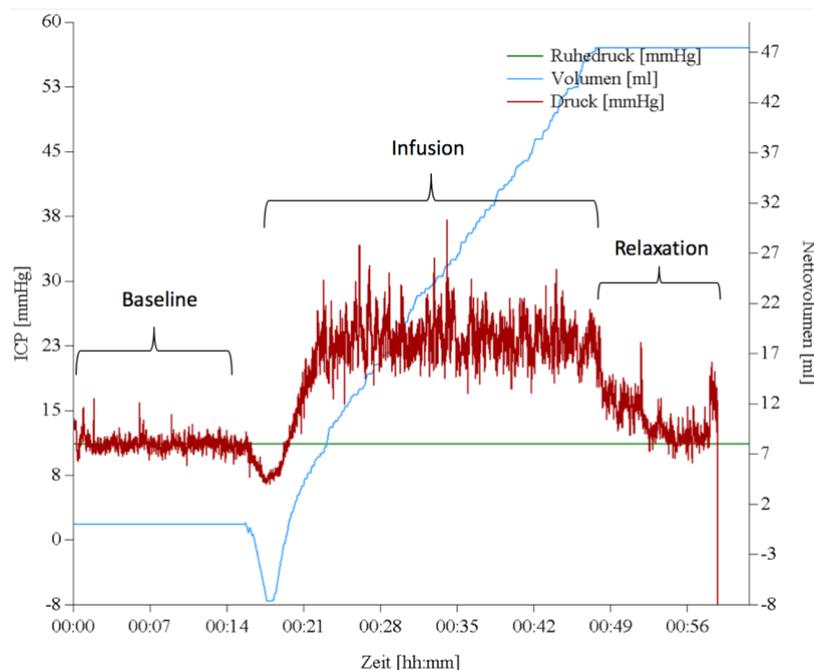


Abbildung 7 Infusionsprotokoll mit den verschiedenen Anteilen Baseline, Infusion, Relaxation. Quelle: CELDA Datensatz Neurochirurgie Tübingen, 2015

Externe Ereignisse, die eine Verzerrung der Messung beeinflussen, werden manuell vermerkt und im Rahmen des Datenprozessings herausgefiltert. Dazu gehören jegliche Geräusche und Bewegungen des Patienten, wie z.B. Sprechen, Husten, Bewegung. Diese Option bietet nur das CELDA Liquor System.

2.3.3 Externe Lumbaldrainage ELD und erneute klinische Testung 2

Nach Abschluss der Infusionsstudie wird unter sterilen Bedingungen die einfache Lumbalpunktionsnadel gezogen und über die Touhy-Nadel ein lumbaler Katheter eingefügt. Dieser wird mittels U-Naht und Annaht an der Haut fixiert und anschließend mit einer Tropfkammer, dem sog. Houney-Set konnektiert. Dieses wird an einem Infusionsständer fixiert. Die Fördermenge wird mittels Einstellung der Höhe reguliert und soll ca. 10 ml/h betragen (ca. 720 ml über 3 Tage). Alle in dieser Arbeit aufgenommenen Patienten erhielten die beschriebene ELD-Anlage.

Nach 72-stündiger Liquordrainage erfolgt am letzten Tag der ELD eine erneute klinische Testung (Gangtest, MMST, PEG-Board) anhand desselben Schemas, wie dieses vor der Liquordrainage durchgeführt wurde. (vgl. 2.3.1) In Anlehnung an den Diagnosepfad von Kiefer und Unterberg gelten folgende objektive Veränderungen als Besserung der Symptomatik (Kiefer and Unterberg 2012):

- Abnahme der Schrittzahl und/oder Dauer beim 10m- Gangtest um $> 20\%$
- Abnahme der Dauer zur Durchführung des PEG-Board Tests um $> 10\%$

Ein stark pathologisches Ergebnis im MMST unter 21 Punkten zu Beginn der Testung, sowie eine kognitive Verschlechterung während der Durchführung eines Liquorablassversuchs sprechen laut Mahr gegen einen NPH und für das Vorliegen einer anderen Form der Demenz (Mahr et al. 2016).

2.3.4 Tübinger NPH-Testung

In der Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen werden NPH-Patienten anhand des „Tübinger NPH-Pfades“ behandelt (Abb. 8). Bei einigen Patienten wurde bereits extern eine Bildgebung und ein Spinal-Tap Test durchgeführt. Zur weiterführenden Diagnostik und Behandlung wurden Patienten in die Abteilung für Neurochirurgie des Klinikums Tübingen überwiesen.

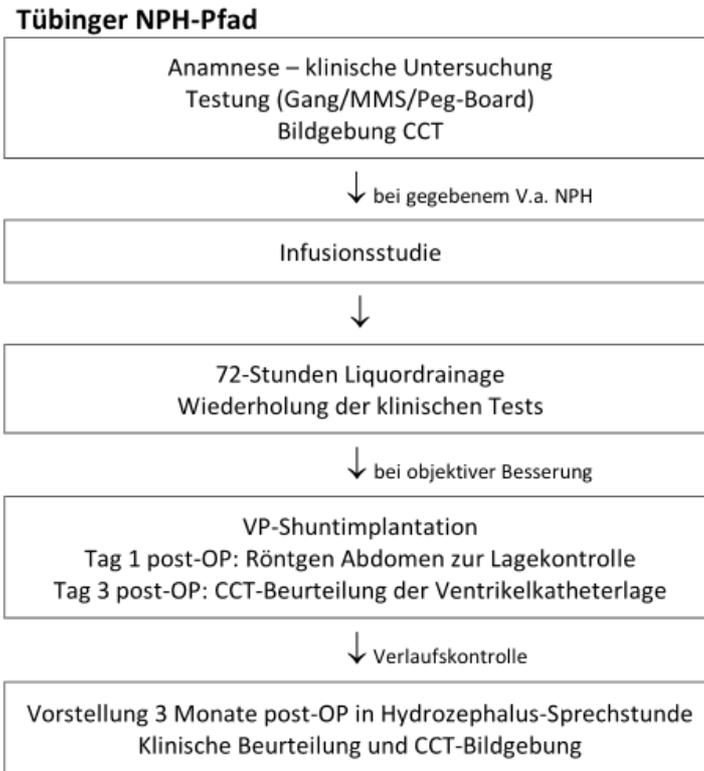


Abbildung 8 Tübinger NPH-Pfad; Neurochirurgie Tübingen

2.4 Shuntimplantation und Verlaufskontrolle

2.4.1 Indikationsstellung

Die Indikation zur Shuntanlage erfolgt in Zusammenschau anamnestischer, klinischer, liquordynamischer und neuroradiologischer Ergebnisse, entsprechend des Tübinger NPH-Pfades (Abb. 8). In der Verlaufskontrolle kommt weiterhin ein Großteil der präoperativen Untersuchungsmodalitäten zum Einsatz. Aufgrund des Patientenalters oftmals einhergehender Komorbiditäten mit INPH-ähnlicher Präsentation gilt es grundlegend, mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen. Eine Indikationsstellung erfolgt individuell für jeden Patienten und anhand folgender Leitkriterien:

- Hakim-Trias komplett, $EI > 0,3$ und klinische Besserung (mindestens subjektiv) nach ELD
- Ein oder zwei Kardinalsymptome, mindestens Gangstörung und $EI > 0,3$ sowie objektive klinischer Besserung (mindestens im Gangtest) nach ELD. Bei grenzwertiger Besserung ($< 10\%$ PEG-Board und $< 20\%$ im Gangtest) oder nur

subjektiver Besserung: zusätzlich Resistance > 13 mmHg*min/ml und ggf. PVI < 15ml oder Elastance > 0,17 l/ml

- Ausschluss Differentialdiagnosen des INPH

Die folgende Abbildung (Abb. 9) zeigt einen Auszug der häufigsten Differenzialdiagnosen (Rigamonti, Juhler, and Wikkelsø 2012):

Symptom	Differenzialdiagnose
Gangstörung	- Parkinson - cerebrovaskuläres/thrombotisches Event
Demenz	Demenz als primäre Erkrankung: - Morbus Alzheimer, - vaskuläre Demenz - Lewy Body Demenz
Inkontinenz	- Primäre Inkontinenz
Hydrozephalus als radiologische Verdachtsdiagnose	Sekundäre Formen: - chronische Obstruktion, - zerebrale Atrophie, Benigner infantiler Hydrozephalus

Abbildung 9 Häufigste Differentialdiagnosen im Kontext des INPH, nach Rigamonti et al. 2012

Bei fehlenden differentialdiagnostischen Hinweisen auf andere Ursachen der Beschwerdesymptomatik, ist die Abklärung der demenziellen Entwicklung von besonderer Bedeutung. Dabei ist zu klären, in welchem Ausmaß eine mögliche (Alzheimer-) Demenz, welche mit einem INPH vergesellschaftet sein kann, das Beschwerdebild prägt. Eine ausgeprägte oder fortgeschrittene Demenz gilt als negativer prädiktiver Marker für einen Shunterfolg. Ein Resultat im Mini Mental State Test ab < 21 Punkten wird als relative Kontraindikation in die Entscheidungsfindung aufgenommen.

2.4.2 Shuntimplantation

Nach Indikationsstellung zur Shuntanlage schließt sich die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts an. Verwendet wurden MIETHKE proGAV, oder MIETHKE

proGAV 2.0 (Abb. 10) Ventile. Diese lageabhängigen Gravitationsventile, bestehend aus verstellbarer Differenzdruckeinheit und einer voreingestellten Gravitationseinheit (möglich im 5-Stufen Abstand zwischen 10 und 30 cmH₂O), können stufenlos im Bereich von 0 bis 20cmH₂O mittels Ventilkompass und Verstellinstrument justiert werden. Die intraoperative Einstellung wurde unter anderem unter Betrachtung des Krankheitsschweregrades, Alter, Körpergewicht, Mobilität und Körpergröße durchgeführt.

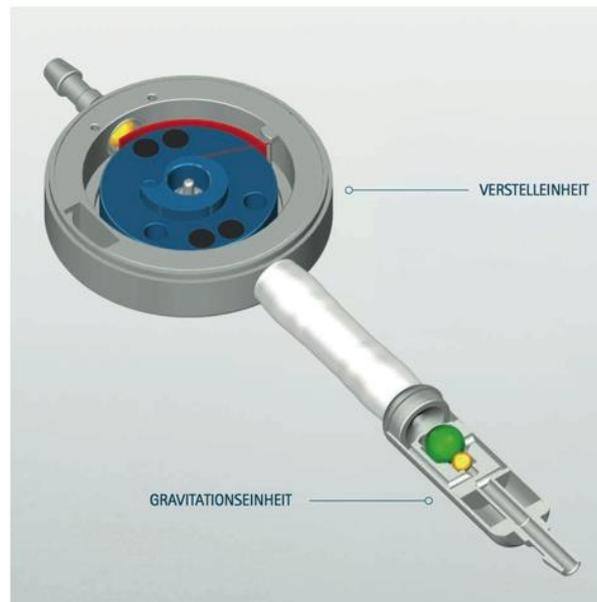


Abbildung 10 Shunt-Ventil proGAV 2.0; Quelle: Christoph Miethke GmbH & Co. KG, www.miethke.com

Bei komplikationslosem Verlauf folgte 3 Monate nach Shuntimplantation eine Kontrolle in der Hydrozephalus-Sprechstunde zur klinischen Evaluation und CCT-Bildgebung. Eine Anpassung des Ventil-Öffnungsdrucks wurde bei Symptomen von Über-/ oder Unterdrainage durchgeführt. Weitere Kontrollen erfolgten im Abstand von 6 und später 12 Monaten, oder bei jeglicher Symptomverschlechterung.

2.5 Geräte, Hard-/Software

Die Infusionsstudien wurden mit den beiden Systemen ICM⁺ und CELDA Likvor durchgeführt. Im Studienzeitraum erfolgten Messungen kontinuierlich mit ICM⁺. Ab

November 2015 wurde das CELDA Likvor System am Universitätsklinikum Tübingen eingeführt und vorzugsweise zur Messung der Liquordynamik verwendet.

2.5.1 ICM⁺

Infusionsstudien mit dem Intensive Care Multimodality Plus Monitoring System beinhalten die Software zur Datenauswertung (ICM⁺ Brain Monitoring Software, Cambridge Enterprise Limited, University of Cambridge UK, 2011), entwickelt unter der Leitung von Dr. Smielewski und Professor Czosnyka, einen MPR1-Datalogger, einen Laptop mit USB Verbindungskabel zum Datalogger, eine Druckaufnehmerbuchse, einen Perfusor, sowie die zur Liquorpunktion benötigten Utensilien. Die Signale der Messsonden werden anhand eines voreingestellten Protokolls analysiert und in 2 Datensätzen auf einem angeschlossenen Laptop gespeichert. Der erste Datensatz beinhaltet Informationen zum Zeitverlauf der Messung, die Analyse- und Berechnungsergebnisse, sowie Anmerkungen, die während der Messung vorgenommen werden. Der zweite Datensatz enthält die Rohdateien. Diese werden im Anschluss an die Messung visuell ausgewertet. Anhand des Kurvenverlaufs des ICP werden Ruhephase, Infusionsphase und Plateauphase definiert. Die Parameter der Liquordynamik werden anhand dieser Definition durch das voreingestellte Protokoll berechnet (Abb. 11).

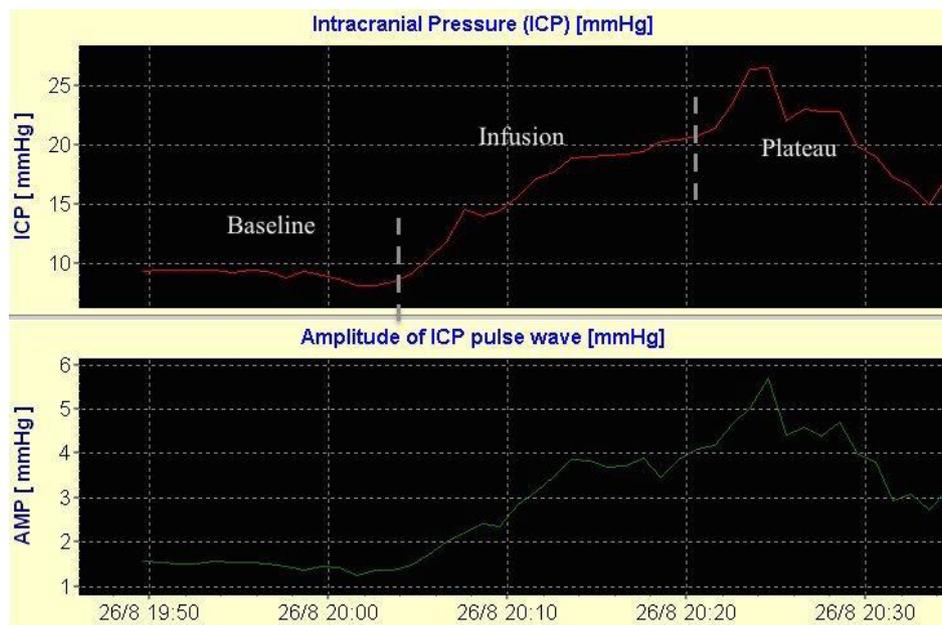


Abbildung 11 Kurvenverlauf Infusionsstudie ICM⁺; exemplarisch eingezeichnet die Phasen Baseline (Ruhephase), Infusion, Plateau; Quelle: Datensatz Neurochirurgie Tübingen, 2017

2.5.2 CELDA Liquor

Der Cerebrospinal Liquour Dynamics Analyser (Liquor CELDA, Likvor AB, Umea, Schweden 2010) beinhaltet Software, Schlauchsystem und Messinstrument in einem Model.

Das CELDA-Tool dient als Aufsatz für das Schlauchsystem und enthält zwei Drucksensoren. Das Sampling erfolgt bei 100 Hz an beiden lumbalen Punktionsnadeln. Eine hochauflösende Schlauchpumpe und Magnetventile regulieren den Infusionsstrom von oder zu einem Patienten. Ein eingebauter Laser der Klasse 2 zur Höhenanpassung des Geräts auf Patientenhöhe ermöglicht die Gewährleistung eines akkuraten Genauigkeitsgrads (Abb. 12).

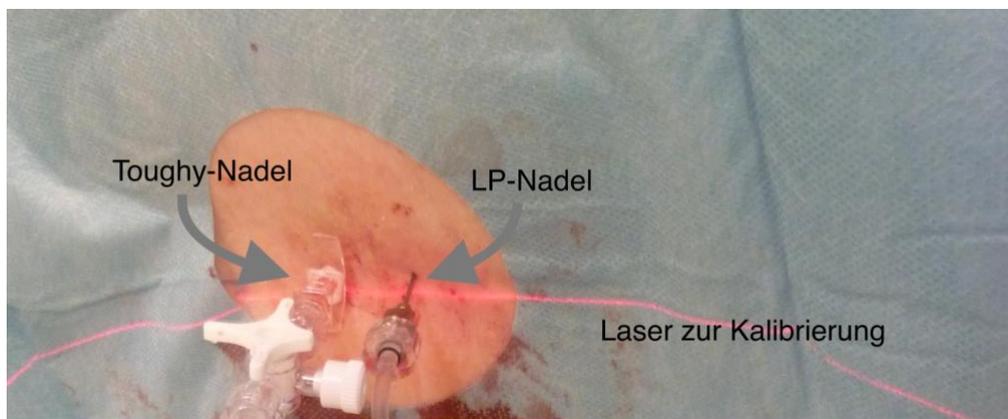


Abbildung 12 Liquorinfusionsstudie, Einstellung und Höhenanpassung des CELDA-Tools mittels Laser zur Kalibrierung; Quelle: Neurochirurgie Tübingen, 2016

Die Software bietet 10 vorprogrammierte Infusionsprotokolle. Im Rahmen dieser Studie wird im Gegensatz zum ICM⁺ System ein *druckgesteuertes* Infusionsprotokoll zur Liquordynamikmessung verwendet. Externe Geräusche und akustische Manipulationen während der Messung werden durch zwei Filter erkannt und in der nachfolgenden Datenanalyse ausgeglichen. Ein Hochpassfilter mit einer Cut-off-Frequenz bei 0.5 Hz filtert respiratorische Pulsationen des cerebrospinalen Liquors, ein Tiefpassfilter mit einer Cut-off-Frequenz bei 10Hz erkennt Rotationsgeräusche der Infusionspumpe und andere hoch-frequenz Geräusche, wie zum Beispiel Sprechen oder Husten des Patienten. Diese Ereignisse werden zudem manuell während der Messung am Messbildschirm vermerkt. Das CELDA Liquor enthält eingebaute Alarmer und Alarmgrenzen, die zur Gewährleistung der Patientensicherheit bei zu hohen intrakraniellen Drücken dienen oder

Fehlermeldungen im Schlauchsystem melden. Die Daten werden automatisch auf einem USB-Stick und im CELDA Computer (Abb. 13) gespeichert.



Abbildung 13 CELDA Computer Liquorinfusionsstudie; Quelle: NPH-Testung Neurochirurgie Tübingen, 2016

2.5.3 CT und MRT

Dem Uniklinikum Tübingen stand für die CCT-Aufnahmen im Rahmen dieser Studie ein Gerät der Marke SOMATOM Siemens AS zur Verfügung, MRT Aufnahmen wurden bei Bedarf oder zur Evaluierung externer Bildbefunde ebenfalls herangezogen. Standardmäßig erfolgen die bildgebenden Verfahren zur NPH-Diagnostik am Universitätsklinikum Tübingen mittels CT oder MRT, wobei präoperativ eine MRT zu bevorzugen ist, aber abhängig von der Compliance nicht immer erhältlich war. Die postoperativen Kontrollen erfolgten alle mittels CT.

Berechnung der Ventrikelweite

Zur Evaluierung der Ventrikelweite wurde die Berechnung des Evans Index (EI) angewandt. Die Aufnahmen erfolgten in der Abteilung für Neuroradiologie am Universitätsklinikum Tübingen. Diese wurden am Tag der klinischen Diagnostik, 3 Tage nach Shuntanlage, sowie 3 Monate nach Shuntimplantation und im Langzeitverlauf bei der ambulanten Verlaufskontrolle durchgeführt. Zur Berechnung des EI wurde der maximale Durchmesser beider Seitenventrikel in coronarer Schnittebene 16mm parallel

zur Commissura anterior-posterior Ebene gemessen und durch den kraniellen Durchmesser auf Schädelinnenseite und in gleicher Schnittebene geteilt. Die Messungen erfolgten jeweils dreimal pro Bild, der Mittelwert wurde zur Datenanalyse aufgenommen.

2.5.4 Statistikprogramm

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS-Statistics durchgeführt. (IBM SPSS Statistics, Version 23; IBM Corporation 1989, 2015)

2.6 Statistik

2.6.1 Fragestellung 1: Prädiktiver Wert Infusionsstudie in Bezug auf klinische Besserung nach ELD mittels (1) CELDA und (2) ICM⁺

Das zur Analyse prädiktiver Werte gängige Klassifizierungsmodell, welches auch ein Trainieren des Datensets voraussetzt, kann aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht angewendet werden. Die statistische Auswertung dient zur Kreation einer Verständnisbasis und eines Ausblicks, um fortlaufende Überlegungen und Untersuchungen zu initiieren.

Eine Verbesserung des klinischen Testergebnisses nach ELD ist in dieser Untersuchung ab einer Besserung im PEG-Board Test von über 10% verglichen zum Resultat vor ELD betitelt. Im Gangtest (benötigte Zeit und Schrittzahl) erfolgt eine Einteilung der Ergebnisse mit Besserungen über 10% und über 20% verglichen zum Ausgangswert.

Für beide Messsysteme CELDA und ICM⁺ wurde eingeschlossen und eingeteilt:

Resistance > 13, > 15, > 18, > 20, sowie 13-15, 15-18 und 18-20 mmHg*min/ml; ICP_r < 15 mmHg. Die Analyse des ICM⁺ - Verfahrens ist um die Werte ICP_{plateau} > 22 mmHg, PVI < 30ml und Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe nach frequency domain AMP_r > 1,0 mmHg ergänzt. Die Analyse des CELDA-Verfahrens beinhaltet die Auswertung der Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe berechnet nach time domain.

Datenausreißer werden untersucht und gegebenenfalls exkludiert. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Infusionsparameter und prozentualer Besserung im klinischen Test wird für normalverteilte Variablen eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt, für verteilungsfreie Parameter eine Analyse nach Spearman-Rho. Im Anschluss folgt bei signifikanten Korrelationen eine einfache Regressionsanalyse mit den Infusionsparametern als unabhängige und den prozentualen Differenzen der Gang- und

PEG-Board Ergebnisse als abhängige Variablen. Die Effektstärke f der Regressionsanalyse wird durch $f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}}$ dargestellt.

Eine Gegenüberstellung der Prädiktoren-Wichtigkeit beider Infusionsstudien erfolgt im Anschluss.

2.6.2 Fragestellung 2: Zusammenhang prozentuale und absolute Differenz des Evans-Index vor und nach Shuntimplantation und Ergebnissen der Infusionsstudie

Anhand eines Regressionsmodells zur Evaluation linearer Regression erfolgt die Analyse der Evans-Index-Änderung für beide zeitliche Kategorien (Kat. I + II) in Zusammenhang mit der mittels Infusionsstudie ermittelten Resistance, $ICP_{plateau}$, AMP_r , und des Druck-Volumen-Index (PVI). Diese werden anhand der definierten Cut-off Werte in NPH-typisch und nicht NPH-typisch eingeteilt. Die Werte der Resistance werden dazu in Gruppen > 13 , 15 und $18 \text{ mmHg} \cdot \text{min/ml}$ gegliedert (3.2.2 Tabelle 20). Die Änderung der Ventrikelweite wird als absoluter und relativer Wert berechnet. Ausreißer werden mittels Boxplot analysiert, geprüft und bei Überschreitung des oberen oder unteren dreifachen Interquartilsabstandes exkludiert.

Zum Test auf Normalverteilung erfolgt eine explorative Datenanalyse. Mittels Schiefe und Kurtosis wird eine Z-Standardisierung durchgeführt (Schiefe/Standardfehler; Kurtosis/Standardfehler), wobei Ergebnisse zwischen $-1,96$ und $+1,96$ (für $p < 0,05$) bei einer Stichprobenzahl < 200 auf eine Normalverteilung hinweisen. Die Tendenzen werden anhand des Shapiro-Wilk Tests auf Normalverteilung geprüft. Liegt das Ergebnis über dem Signifikanzniveau ($p > 0,05$) wird die Nullhypothese (i.e. Daten sind normalverteilt) beibehalten. Der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung wird zum Vergleich ebenfalls erhoben. Eine Visualisierung erfolgt unter Einbeziehung der Histogramme. Bei initial nicht normalverteilter Daten erfolgt eine Transformation je nach Schiefegrad.

Zur Vorbereitung auf die Regressionsanalyse erfolgt die Durchführung einer Korrelationsanalyse mittels des Pearson Korrelationskoeffizienten für normalverteilte

Variablen und des Rangkorrelationskoeffizienten Spearman-Rho für nicht parametrische Daten. Die Effektstärke f der Regressionsanalyse wird durch $f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}}$ dargestellt.

Zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede bei den Ventrikeländerungen erfolgt bei abhängigen Variablen (Kapitel 3.1.1) ein Student-t-Test bei normalverteilten Variablen und ein Wilcoxon t-Test bei nicht normalverteilten Variablen. In Kapitel 3.1.2 dient ein t-Test für unabhängige Variablen zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Ventrikeländerungen von NPH-typischen versus nicht NPH-typischen Infusionsparametern für normalverteilte Daten und ein Mann-Whitney-U Test bei verteilungsfreien Daten.

Für die Effektstärke nach Cohen gilt ein mittelstarker Effekt ab einem Korrelationskoeffizienten ab $r > 0,3$ und ein starker Effekt ab $r > 0,5$ ($r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2+df}}$) (Cohen, 1992).

3 Ergebnisse

3.1 Fragestellung 1: Ergebnisse der Infusionsstudien in Bezug auf Besserung der Symptomatik nach ELD

Für die erste Fragestellung wurden 49 Patienten eingeschlossen, davon 32 Männer und 17 Frauen. Messergebnisse der Infusionsstudien konnten von 41 Patienten mittels ICM⁺ evaluiert werden, bei 8 Patienten erfolgten die Messungen durch das CELDA System (Abb. 14).

Erfolgreiche Infusionsstudie bei NPH 49 M : F = 32 : 17	
CELDA 8 M : F = 6 : 2	ICM⁺ 41 M : F = 26 : 15

Abbildung 14 Patientenkollektiv Studie 1

In der Auswertung der klinischen Tests (PEG-Board und Gangtest) vor und nach 72h-Lumbaldrainage liegen Ergebnisse von 39 Patienten für den PEG-Board Test und 37 Gangtest-Ergebnisse vor. Die Differenz zu der Gesamtanzahl von 49 erfolgreich durchgeführten Infusionsstudien (Abb. 14) ist auf unvollständige Datasets zurückzuführen.

PEG Board Test

Die Analyse zeigte, dass sich bei 15 von den 39 getesteten Patienten (38%) die benötigte Zeit für den PEG-Board Test um mehr als 10% verringerte und somit einer *Verbesserung* entsprach. Bei n = 13 (33%) für PEG-Board rechts und n = 15 (38%) für PEG-Board links erfolgte eine Verringerung der Ergebnisse nur um <10% und entsprechen somit *nur einer geringen Änderung*. 10 Patienten (28%) für PEG-Board rechts und 9 Patienten (23%) für PEG-Board links erzielten ein schlechteres Ergebnis als vor Anlage der externen Lumbaldrainage ELD (Tab. 4).

Gangtest

Im Gangtest verbesserten sich 8 der 37 getesteten Patienten (21%) hinsichtlich der benötigten Zeit um mehr als 20% im Vergleich zur Testung vor ELD, 7 Patienten (19%) benötigten eine geringere Schrittzahl. Im Mittel erzielten $n = 22$ Patienten (61%) nur eine *geringe Änderung* im Gangtest, bei 7 Patienten verschlechterten sich die Ergebnisse (Tab. 4).

Dabei gab es Überschneidungen der Performance bei folgenden Konstellationen: 3 Patienten (2x ICM⁺, 1x CELDA) verbesserten sich sowohl in Zeit als auch in Schrittzahl beim Gangtest, 1 Patient (ICM⁺) verbesserte sich im Peg-Board Test als auch in Schrittzahl, 1 Patient (CELDA) verbesserte sich im Peg-Board Test als auch in der benötigten Zeit beim Gangtest, nur 1 Patient (ICM⁺) verbesserte sich in allen drei Kategorien (Tab. 4).

Tabelle 4 Änderung der Ergebnisse klinischer Tests nach externer Lumbaldrainage ELD

n Anzahl Patienten	Peg Board <i>rechts</i> (n=39)			Peg Board <i>links</i> (n=39)			Gangtest <i>Zeit</i> (n=37)			Gangtest <i>Schrittzahl</i> (n=37)		
Gesamt	15 ↑	13 ↔	10 ↓	15 ↑	15 ↔	9 ↓	8 ↑	22 ↔	7 ↓	7 ↑	23 ↔	7 ↓
ICM ⁺	11 ↑	12 ↔	8 ↓	10 ↑	14 ↔	7 ↓	6 ↑	16 ↔	7 ↓	6 ↑	17 ↔	6 ↓
CELDA	4 ↑	1 ↔	3 ↓	5 ↑	1 ↔	2 ↓	2 ↑	6 ↔	0 ↓	1 ↑	6 ↔	1 ↓
Legende	↑ <i>Verbesserung</i> nach ELD >10% ↔ <i>geringe Änderung</i> nach ELD (0-10%) ↓ <i>Verschlechterung</i> nach ELD (<0%)						↑ <i>Verbesserung</i> nach ELD >20% ↔ <i>geringe Änderung</i> nach ELD (0-20%) ↓ <i>Verschlechterung</i> nach ELD (<0%)					

ELD Externe Lumbaldrainage für 72h; **fett** Cut-off Wert als definiertes Maß für tatsächliche Verbesserung im Test; *n* Anzahl Probanden

3.1.1 Ergebnisse der Infusionsstudie mit CELDA versus klinische Besserung nach ELD bei 8 Patienten

Anhand einer Darstellung und Analyse der Verteilung der Infusionsparameter mittels Boxplot wurde ein Datenausreißer bei der Resistance R_{csf} (59,06 mmHg*min/ml) exkludiert (Abb. 15).

Hier kam es im Verlauf der Infusionsstudie, zu zweimaligen kurzen Messstörungen und einem hieraus resultierenden inhomogenen Verlauf der Pulsatility curve.

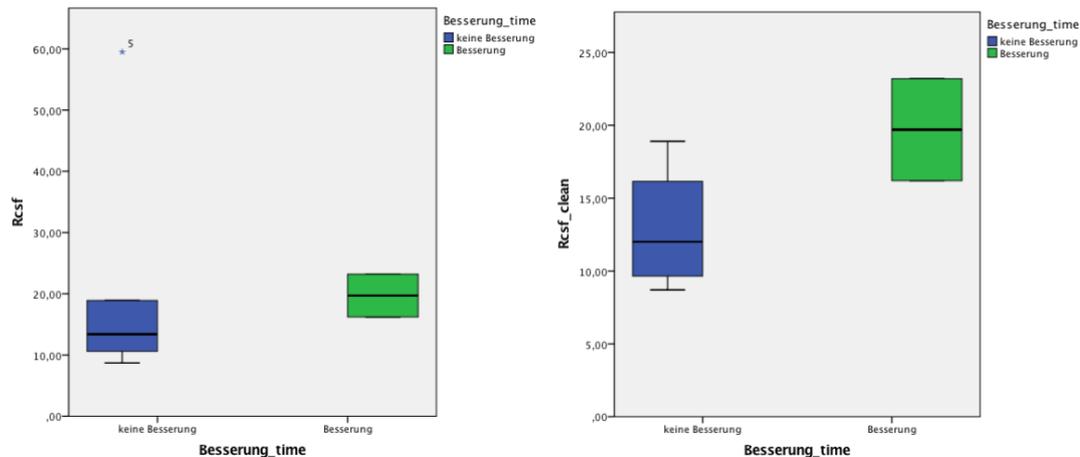


Abbildung 15 Auszug Boxplotanalyse vor (links) und nach (rechts) Datenvorbereitung; Fall 5 als Datenausreißer exkludiert; als Markierung des Exkludierens dient der Anhang „_clean“

Korrelationsanalyse

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Infusionsparametern der CELDA-Messungen und dem Maß der Besserung der klinischen Tests nach dreitägiger Liquordrainage erfolgt eine Einteilung der Parameter bezüglich der NPH-typischen Referenzwerte für lumbale Infusionsstudien, welche als Prädiktoren für ein positives Outcome nach Shuntimplantation gelten (Tab. 1, 1.2.2.2 NPH-typische Parameter Liquorinfusionsstudie).

In die Analyse mit aufgenommen werden Probandendaten mit:

- Resistance > 13 mmHg*min/ml n = 3 / 8 (Gesamtzahl)
- Resistance > 18 mmHg*min/ml n = 2 / 8
- Resistance gruppiert (13-15; 15-18; 18-20; > 20 mmHg*min/ml)
- ICP_r < 15 mmHg n = 8 / 8
- Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe n = 7 / 8

Die klinischen Testergebnisse von Gangtest (Zeit und Schrittzahl) und PEG-Board werden gegliedert in drei Kategorien in die Korrelationsanalyse eingeschlossen:

- alle Ergebnisse: Besserung und Verschlechterung nach ELD
- positive Ergebnisse im Gangtest mit Besserung > 10% nach ELD
- nur positive Ergebnisse oberhalb des Cut-Off Wertes: > 20% beim Gangtest bzw. > 10% beim PEG-Board Test

Gangtestung

In der Analyse hinsichtlich einer Änderung im Gangtest bezogen auf die verschiedenen Resistance-Bereiche (13-15; 15-18; 18-20; > 20 mmHg*min/ml) lagen Stichprobengrößen von nur ein bis drei Probanden vor und wurden als nicht aussagekräftig gewertet. Bezogen auf die Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe, sowie auf $ICP_r < 15$ mmHg lag die Stichprobengröße für Verbesserungen im Gangtest über 10% und über 20% ebenfalls bei unter drei, in Betrachtung aller Gangtestergebnisse zeigte die Korrelationsanalyse keine signifikanten Zusammenhänge ($r = 0,21$ bis $r = 0,75$; $p > 0,08$).

PEG-Board

Die Analyse der **Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe** versus PEG-Board Ergebnisse deutet auf ein negatives Korrelationsverhalten mit Korrelationskoeffizienten zwischen -0,25 und -0,78 hin (Tab. 5). Dabei ist die einzige statistisch relevant markierte Verbindung der Pulsationsamplitude in Ruhe zu *allen* PEG-Board Ergebnissen der linken Hand ($p = 0,037$; $r = -0,78$, $n_{Pat} = 7$) (Abb. 16 links) und in Gesamtschau mit den anderen klinischen Testergebnisse vermutlich als nicht aussagekräftig zu werten.

In Bezug auf physiologische **ICP_r** Werte unter 15mmHg deutet die Aufschlüsselung der PEG-Board Ergebnisse auf eine positive Korrelation (Korrelationskoeffizient $r +0,38$ bis $+0,95$) hin. Dies ist bei Verbesserung der PEG-Board Ergebnisse oberhalb des Cut-off Bereichs von 10% zu erkennen ($r = +0,95$; $p = 0,052$; $n_{Pat} = 4$), sowie bei der Betrachtung der PEG-Board Änderungen im Gesamten ($p = 0,031$; $r = +0,75$, $n_{Pat} = 8$). Dabei zeigen die Resultate der rechten und linken Hand keine eindeutigen Überschneidungen (Tab. 5). Unter Einbeziehung des Streudiagramms in Abbildung 16

(rechts) lässt sich eine positive Entwicklung der PEG-Board Ergebnisse bei aufsteigenden Ruhe-ICP Werten erkennen.

Tabelle 5 Korrelationsanalyse Infusionsparameter CELDA mit Ergebnisgruppen des PEG-Board-Tests

CELDA		Pulsationsamplitude in Ruhe		ICP _r < 15 mmHg	
Klinischer Test		gesamt	>10%	gesamt	> 10%
PEG rechts	n _{Pat}	7	4	8	4
	Sig. p	,531	,957	,358	,052
	r	-0,29	0,04	0,38	0,95
PEG links	n _{Pat}	7	5	8	5
	Sig. p	,037*	,680	,031*	,210
	r	-0,78	-0,25	0,75	0,68

n_{Pat} Anzahl Probanden; Sig. p Signifikanz und p-value;
r Korrelationskoeffizient; ***fett** signifikant auf dem Niveau p <0,05

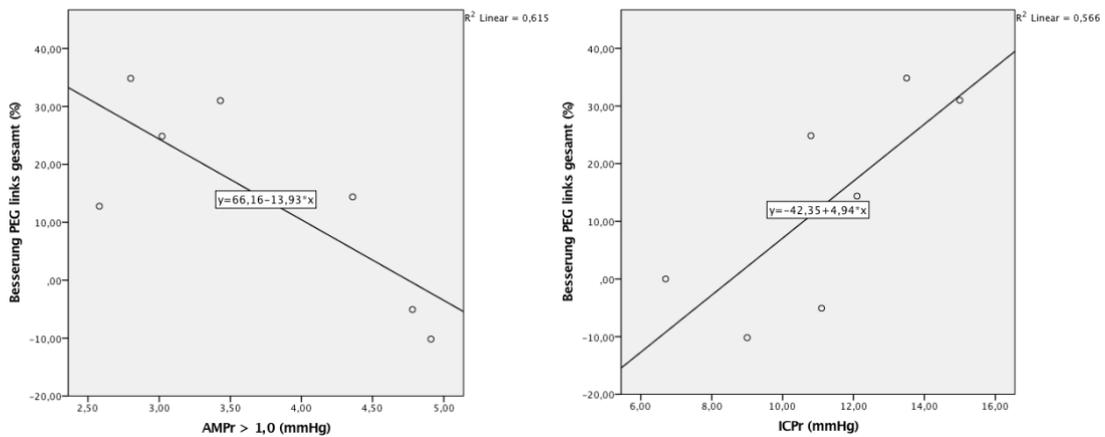


Abbildung 16 Streudiagramme zu Analyse Tabelle 5 Ruheamplitude (links) und ICP_r (rechts)

Den Aussagen dieses Kapitels ist hinzuzufügen, dass die vorangegangene Auswertung eine sehr geringe Stichprobengröße zwischen fünf und acht Patienten einschließt.

3.1.2 *Ergebnisse der Infusionsstudie mit ICM⁺ versus klinische Besserung nach ELD bei 41 Patienten*

Die Auswertung der ICM⁺ Ergebnisse ist gegenüber des CELDA Datenpools um die Parameter PVI, ICP_{plateau} und AMP_r erweitert. In die Analyse mit aufgenommen werden Probandendaten mit:

- Resistance > 13 mmHg*min/ml n = 18 / 41 (Gesamtzahl)
- Resistance > 18 mmHg*min/ml n = 8 / 41
- Resistance gruppiert (13-15; 15-18; 18-20; > 20mmHg*min/ml) (n = 3; 0; 0; 6)
- AMP_r > 1,0 mmHg n = 19 / 41
- PVI < 30 ml n = 23 / 41
- ICP_{plateau} > 22 mmHg n = 22 / 41
- ICP_r < 15 mmHg n = 20-25 / 41

Die Einteilung der klinischen Testergebnisse erfolgt analog zur CELDA-Auswertung im vorherigen Kapitel 3.1.1.

- alle Ergebnisse: Besserung und Verschlechterung Gangtest nach ELD
- positive Ergebnisse im Gangtest mit Besserung > 10% nach ELD
- nur positive Ergebnisse oberhalb des Cut-Off Wertes: > 20% beim Gangtest bzw. > 10% beim PEG-Board

Korrelationsanalyse nach Gangtest

Anhand der Aufschlüsselung der Korrelationsanalysen lassen sich statistisch relevante Zusammenhänge hinsichtlich einer Änderung im Gangtest nach ELD und den Ergebnisgruppen von Resistance, PVI und ICP_{plateau} erkennen (Tab. 6).

Es zeigt sich für die Patienten mit einer **Resistance** < 13mmHg*min/ml (n=3) keine Korrelation. Es zeigt sich eine positive Korrelation der Gruppen mit einer Resistance > 13 mmHg*min/ml (n=6, Abb. 17 links) in Bezug auf die Verbesserung (>10 %) der Schrittzahl nach ELD mit einem hohem Korrelationskoeffizient von 0,94 ($p = 0,006^{**}$; $r = 0,94$, $n_{Pat} = 6$). Ebenso gibt es Hinweise auf positive Korrelation der Resistance-Werte > 13 mit Besserungen der Schrittzahl über 20% (n=3, Abb. 17 rechts), allerdings statistisch nicht signifikant bei geringer Stichprobengröße ($p = 0,407$; $r = 0,80$, $n_{Pat} = 3$).

Eine Veranschaulichung der Korrelationstendenzen lässt sich hierbei durch die folgenden Streudiagramme darstellen:

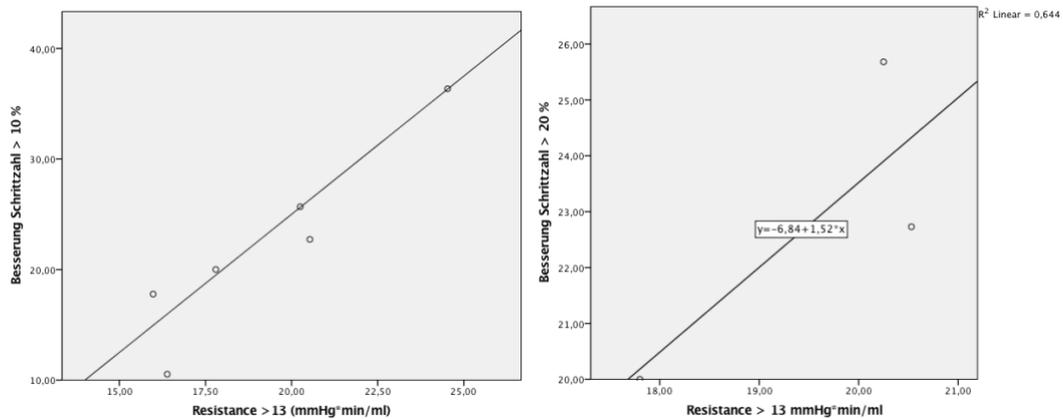


Abbildung 17 Streudiagramme zu Tabelle 6 Rcsf >13; Schrittzahl > 10% (links) und > 20% (rechts)

NPH-typische **PVI**-Werte < 30ml korrelieren schwach positiv ($r = 0,42$) mit *allen* Ergebnissen (i.e. Besserung und Verschlechterung der Schrittzahl) der Gangtestung ($p = 0,049^*$; $r = 0,42$; $n_{Pat} = 23$) (Abb. 18).

Hinsichtlich einer Besserung im Gangtest über 10% und über 20% lassen sich bei teils invers verhaltenden (Besserung > 20%: Schrittzahl $r = -0,42$; Gangzeit $r = +0,37$) oder extrem niedrigen Korrelationsverhältnissen (Besserung > 10%: $r < 0,10$) keine Abhängigkeitstendenzen erkennen.

Abbildung 18 verdeutlicht hierbei die schwache Ausprägung der Ergebnisse PVI zu Schrittzahländerung mit einer relativ breiten Verteilung der Ergebnispunkte.

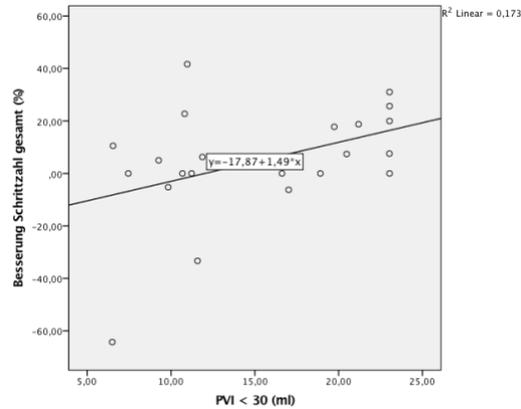


Abbildung 18 Streudiagramm aus Tabelle 6 PVI <30ml

Angedeutet, aber nicht signifikant zeigt sich eine negative Korrelation des $ICP_{plateau} > 22\text{mmHg}$ und prozentualer Besserung der Schrittzahl $> 20\%$ ($r = -0,93$, $p = 0,071$; $n_{Pat} = 4$) (Abb. 19 links). Ähnliche Tendenzen mit jedoch geringerer Ausprägung lassen sich ebenfalls bei einer Besserung der benötigten Zeit im Gangtest über 20% vermuten (Abb. 19 rechts).

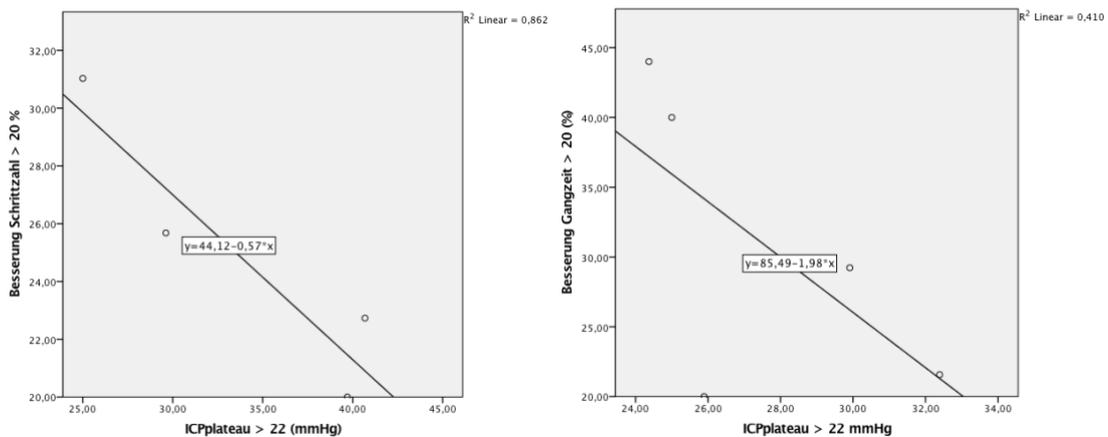


Abbildung 19 Streudiagramm Tabelle 19 $ICP_{plateau} > 22\text{mmHg}$ und Schrittzahl $> 20\%$ (links) und Besserung Gangzeit $> 20\%$ (rechts)

Tabelle 6 Zusammenfassung Korrelationsanalyse Resistance, PVI, ICPplateau aus ICM+ mit Gangtest

ICM+		Resistance > 13 mmHg*min/ml			PVI < 30ml			ICP _{plateau} > 22 mmHg		
		gesamt	> 10%	> 20%	gesamt	> 10%	> 20%	gesamt	> 10%	> 20%
Gangtest Schrittzahl	n _{Pat}	18	6	3	23	8	5	22	9	4
	Sig. p	,681	,006**	,407	,049*	,863	,484	,325	,962	,071
	r	0,10	0,94	0,80	0,42	0,07	-0,42	-0,22	-0,02	-0,93
Gangtest Zeit	n _{Pat}	16	7	3	22	13	5	20	9	5
	Sig. p	,967	,729	,858	,934	,859	,542	,865	,134	,244
	r	-0,01	0,16	-0,22	-0,02	0,05	0,37	-0,04	-0,54	-0,64

PVI Druck-Volumen-Index; ICP_{plateau} intrakranieller Druck Plateauniveau n_{Pat} Anzahl Probanden; Sig. p Signifikanz und p-value; r Korrelationskoeffizient; **fett*** signifikant auf dem Niveau p < 0,05; **fett**** signifikant auf dem Niveau p < 0,01

Nicht aufgeführte Analysen weiterer Parameter (PEG-Board-Tests, Resistance gruppiert, AMP_r, ICP_r) enthielten Stichprobengrößen von nur ein bis drei Probanden oder zeigten eine nicht statistisch signifikante Korrelation von $r < 0,50$.

Regressionsanalyse zu Korrelationen im Gangtest

Wie in der Korrelationsanalyse angedeutet, definiert die Regressionsanalyse den deutlichsten Zusammenhang bei der prozentualen Besserung der Schrittzahl nach ELD in Abhängigkeit zu der **Resistance** über dem NPH-typischen Referenzwert von 13 mmHg*min/ml mit hoher Effektstärke von 2,36 ($p = 0,006^{**}$; $SF = 0,470$; $R^2 = 0,848$; $n_{Pat} = 6$) (Tab. 7). 84,8% der Streuung der Ergebnisse des Gangtests können durch die Resistance (>13mmHg*min/ml) erklärt werden. Ein Anstieg der R_{csf} um 1 mmHg*min/ml würde zu einer Verringerung (i.e. Besserung) der Schrittzahl um 2,5% führen.

Das Analyseergebnis des NPH-typischen Referenzwertes des **PVI** < 30ml und der Besserung im Gangtest zeigt keinen deutlichen Zusammenhang. Das angedeutete signifikante Abhängigkeitsverhältnis zu *allen* Ergebnissen hinsichtlich der Schrittzahl ($p = 0,049^{*}$; $SF = 0,711$; $R^2 = 0,133$; $n_{Pat} = 23$; $f = 0,39$) ist bei niedriger Effektstärke und geringem R^2 nicht als aussagekräftig zu werten.

Die in den Streudiagrammen (Abb. 19) angezeigte Tendenz der negativen Korrelation ($r = -0,64$ und $-0,93$) der Gangtestergebnisse $> 20\%$ bezüglich des $ICP_{plateau} > 22\text{mmHg}$ spiegelt sich bei geringer Stichprobenzahl ($n_{pat} = 4$ und 5) in der Regressionsanalyse nur bedingt wieder.

Tabelle 7 Regressionsanalyse Infusionsparameter ICM+ mit Ergebnisgruppen des Gangtests

ICM+	Regressions-Koeffizient	Standard-Fehler SF	Test-statistik t	Korrigiertes R-Quadrat	Signifikanz	n Pat.	Effektstärke r
Rcsf > 13							
Schrittzahl > 10 %	2,524	0,470	5,367	0,848	0,006**	6	2,36
PVI < 30ml							
Schrittzahl gesamt	1,488	0,711	2,094	0,133	0,049*	23	0,39
ICPplateau > 22							
Gangzeit > 20%	-0,571	0,161	-3,573	0,793	0,071	4	1,96

Rcsf Resistance; *PVI* Druck-Volumen-Index; n_{pat} Anzahl Probanden; *Sig. p* Signifikanz; **fett*** signifikant auf dem Niveau $p < 0,05$; **fett**** signifikant auf dem Niveau $p < 0,01$

3.1.3 Vergleich der Ergebnisse der Infusionsstudien mit CELDA System versus ICM+ Software

Es folgt eine Gegenüberstellung und Vergleichsanalyse der vorangegangenen statistischen Auswertungen der beiden lumbalen Infusionsstudien CELDA und ICM+.

Folgende Parameter werden bei *beiden* Methoden erhoben:

- Intrakranieller Druck in Ruhe ICP_r
- Resistance R_{csf}

Das CELDA-System bietet außerdem:

- Relativer Pulscoeffizient $RPPC$
- Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe (berechnet nach time domain)
- Konduktanz
- Minimalste Pulsamplitude des ICP AMP_{min}
- Potential AMP reduction

- ICP at AMP_{min}
- Recommended ICP reduction
- Compliance

→ Mess-Modus der Infusionsstudie: *druckgesteuert (CPI)*

Das ICM⁺-System bietet außerdem:

- ICP-Plateau
- Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe (nach frequency domain) **AMP_r**
- AMP-Plateau
- Abflussdruck des venösen Sinus sagittalis **Pss**
- Elastance
- Druck-Volumen-Index **PVI**

→ Mess-Modus der Infusionsstudie: *volumengesteuert (CFI)*

Es erfolgt ein Vergleich der Infusionsparameter, die bei beiden Systemen gemessen werden (Tab. 8). Die Einteilung ist anhand der Änderung der klinischen Testergebnisse gegliedert: 1. Änderung gesamt, 2. Besserung beim Gangtest über 10%, 3. Besserung über Referenzwert von 10% (PEG-Board) oder 20% (Gangtest).

Generell unterscheiden sich die Stichprobengrößen der beteiligten Patienten zwischen beiden Messverfahren. Für CELDA liegen Ergebnisse von 2-7 Patienten vor, bei ICM⁺ sind es durchschnittlich 11 (2-25). Die Auswertungen sind demnach eingeschränkt vergleichbar und mit Kenntnis der unterschiedlichen Stichprobengrößen zu interpretieren.

1. Infusionsparameter versus klinische Testergebnisse gesamt

Eine Gegenüberstellung dieser ersten Vergleichsgruppe lässt unterschiedlich stark ausgeprägte Überschneidungen und auch voneinander abweichende Tendenzen erkennen. Während die CELDA-Messungen bei der Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe und des ICP_r signifikante Korrelationen anzeigen (- 0,78 und +0,75; $p < 0,05$), spiegeln sich diese im ICM⁺ basierten Messverfahren nicht wieder (- 0,07 und +0,02; $p > 0,70$). Dahingegen lassen sich Ähnlichkeiten bei CELDA und ICM⁺ hinsichtlich des Vorzeichenverhaltens der Korrelationskoeffizienten bei der Resistance und der Pulsationsamplitude in Ruhe vermuten. Dabei zeigen die PEG-Board Ergebnisse eher

eine negative Korrelation zur Resistance und der Pulsationsamplitude in Ruhe. Im Gegensatz dazu stellen sich beim Gangtest positive Korrelationen dar.

Bei Betrachtung des ICP_r stehen die Korrelationen im Gegensatz (positiv bei CELDA, negativ bei ICM⁺).

Tabelle 8 zeigt eine Zusammenfassung der beschriebenen Vergleichsanalyse. Korrelationsergebnisse > +/- 0,50 sind schwarz markiert. Im Gegensatz dazu weisen grau hinterlegte Ergebnisse eine schwache Korrelation < +/- 0,50 auf.

Tabelle 8 Gegenüberstellung Korrelationen Infusionsparameter und Änderung klinische Tests Gesamt

Infusions-Parameter	Änderung Gesamt	CELDA			ICM+		
		r	Sig.	n (2-7)	r	Sig.	n (7-19)
Resistance > 13	PEG rechts	-0,96	,171	3	-0,06	,824	18
	PEG links	-0,94	,216	3	0,16	,521	18
	Gang Zeit	0,13	,916	3	-0,01	,967	18
	Schrittzahl	0,88	,312	3	0,10	,681	18
Resistance > 18	PEG rechts	-0,29	,531	2	-0,50	,207	8
	PEG links	--	--	2	-0,46	,249	8
	Gang Zeit	--	--	2	0,38	,405	7
	Schrittzahl	--	--	2	0,15	,169	8
Pulsations-amplitude in Ruhe	PEG rechts	-0,29	,531	7	-0,23	,338	19
	PEG links	-0,78	,037*	7	-0,07	,768	19
	Gang Zeit	0,75	,085	6	0,08	,760	17
	Schrittzahl	0,33	,521	6	0,25	,294	19
ICPr < 15	PEG rechts	0,38	,358	8	-0,19	,361	25
	PEG links	0,75	,031*	8	0,02	,920	25
	Gang Zeit	0,24	,603	7	-0,10	,966	20
	Schrittzahl	0,21	,647	7	-0,29	,194	22

r Korrelationskoeffizient nach Pearson; Sig. Signifikanz; n Anzahl Probanden; **Fett*** Variablen signifikant auf dem Niveau von 0,05; „--“ keine Angaben bei Anzahl Probanden < 2.

2. Infusionsparameter versus klinische Besserung im Gangtest über 10%

Bei Besserungen der Ergebnisse im Gangtest nach ELD über 10 % weist das ICM⁺ Verfahren mehr Korrelationen mit den untersuchten Infusionsparametern über $r = 0,50$ auf als in den CELDA Ergebnissen zu evaluieren ist. Ebenso zeigt sich im Gegensatz zur ersten Vergleichstabelle (Tab 8) in dieser Analyse diesmal bei ICM⁺ eine signifikante Abhängigkeitstendenz.

Ein direkter Vergleich vor allem für die Resistance ist bei zu geringer Stichprobenzahl des CELDA-Datensatzes nicht verwertbar (Tab. 9).

Tabelle 9 Gegenüberstellung Korrelationen Infusionsparameter und Änderung Gangtestung > 10%

		CELDA			ICM+		
Infusions-Parameter	Besserung > 10 %	r	Sig.	n (1-4)	r	Sig.	n (2-14)
Resistance > 13	Gang Zeit	0,13	,916	3	0,16	,729	7
	Schrittzahl	--	--	1	0,94	,006*	6
Resistance > 18	Gang Zeit	--	--	2	---	--	2
	Schrittzahl	--	--	2	0,96	,169	3
Pulsations-amplitude in Ruhe	Gang Zeit	0,64	,357	4	0,09	,766	14
	Schrittzahl	--	--	2	0,28	,378	12
ICP _r < 15	Gang Zeit	0,03	,965	4	-0,49	,119	11
	Schrittzahl	--	--	2	-0,30	,429	9

r Korrelationskoeffizient nach Pearson; *Sig.* Signifikanz; *n* Anzahl Probanden; **Fett*** Variablen signifikant auf dem Niveau von 0,05; „--“ keine Angaben bei Anzahl Probanden < 2.

3. Infusionsparameter versus klinische Besserung oberhalb Referenzwert

In der dritten Vergleichsgruppe, die den Zusammenhang der Infusionsparameter und der klinischen Testergebnisse mit Besserung nach externer Lumbaldrainage oberhalb des jeweiligen Referenzwertes (PEG-Board > 10%; Gangtest > 20%) beleuchtet, zeigen sich insgesamt mehr Korrelationen über $r = 0,50$ bei ICM⁺ als bei CELDA. Bei dem ICM⁺ Verfahren sind die durchgängig negativen Korrelationsverhältnisse der AMP_r und des

ICP_r in dieser Analysegruppe auffallend. Ein direkter Vergleich für die Resistance und der Gangtestung bei der Pulsationsamplitude in Ruhe und des ICP_r ist bei zu geringer Stichprobenzahl des CELDA-Datensatzes (n = 1-2) nicht verwertbar (Tab. 10).

Tabelle 10 Gegenüberstellung Korrelationen Infusionsparameter und Änderung klinische Tests > Cut-off

		CELDA			ICM+		
Infusions-Parameter	Besserung > Cut-off	r	Sig.	n (1-5)	r	Sig.	n (1-9)
Resistance > 13	PEG rechts	--	--	2	0,10	,822	8
	PEG links	--	--	2	-0,40	,431	6
	Gang Zeit	--	--	2	-0,22	,858	3
	Schrittzahl	--	--	1	0,80	,407	3
Resistance > 18	PEG rechts	--	--	1	0,87	,125	4
	PEG links	--	--	1	-0,35	,652	4
	Gang Zeit	--	--	1	--	--	1
	Schrittzahl	--	--	1	1,0	,000	2
Pulsations-amplitude in Ruhe	PEG rechts	0,04	,957	4	-0,44	,459	5
	PEG links	-0,25	,680	5	-0,88	,123	4
	Gang Zeit	--	--	2	-0,41	,587	4
	Schrittzahl	--	--	1	-0,93	,238	3
ICPr < 15	PEG rechts	0,95	,052	4	-0,48	,194	9
	PEG links	0,68	,210	5	-0,08	,859	8
	Gang Zeit	--	--	2	-0,91	,089	4
	Schrittzahl	--	--	1	-0,68	,325	4

r Korrelationskoeffizient nach Pearson; Sig. Signifikanz; n Anzahl Probanden; **Fett*** Variablen signifikant auf dem Niveau von 0,05; "--" keine Angaben bei Anzahl Probanden < 2.

4. Infusionsparameter von CELDA und ICM+ im direkten Vergleich

Die Amplitudenwerte des ICP in Ruhe (AMP_r) können nicht verglichen werden, da sie nach unterschiedlichen Verfahren berechnet wurden. Diese zeigt sich darin, dass in CELDA höhere Werte berechnet wurden (time domain Analyse) als bei ICM+ (frequency domain Analyse) (Abb. 20).

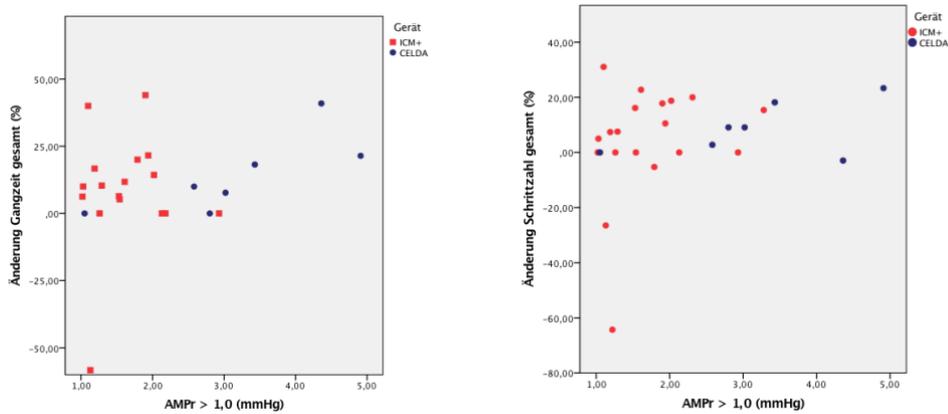


Abbildung 20 Verteilung Messwerte Pulsationsamplituden des ICP in Ruhe vs Besserung gesamt Gangzeit (links), Schrittzahl (rechts)

In Bezug auf den Ruhe ICP oder Baseline ICP (ICP_r) zeigen sich tendenziell höhere Werte bei CELDA ohne statistische Signifikanz (CELDA: *mean 11,16; SD 2,55* / ICM+: *mean 8,35, SD 3,73*) (Abb. 21).

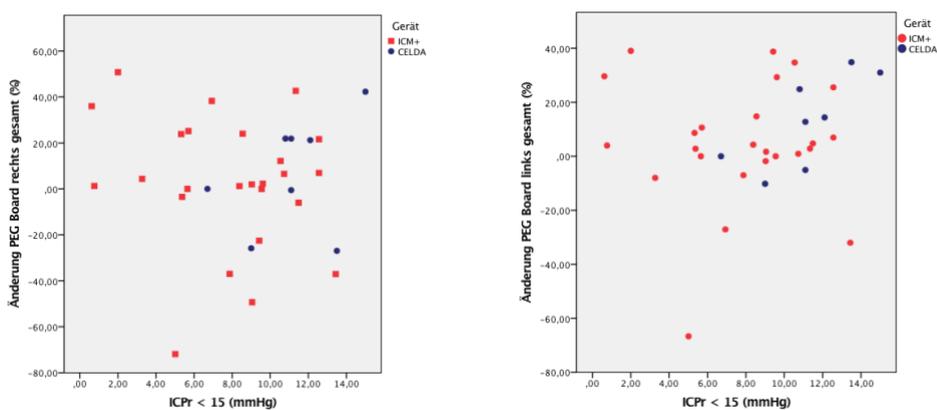


Abbildung 21 Verteilung Messwerte ICPr vs Besserung gesamt PEG-Board rechte Hand (links) und linke Hand (rechts)

Hinsichtlich der **Resistance** besteht kein signifikanter Unterschied (CELDA: *mean 17,60 SD 5,04* / ICM⁺: *mean 18,58 SD 3,37*) (Abb. 22).

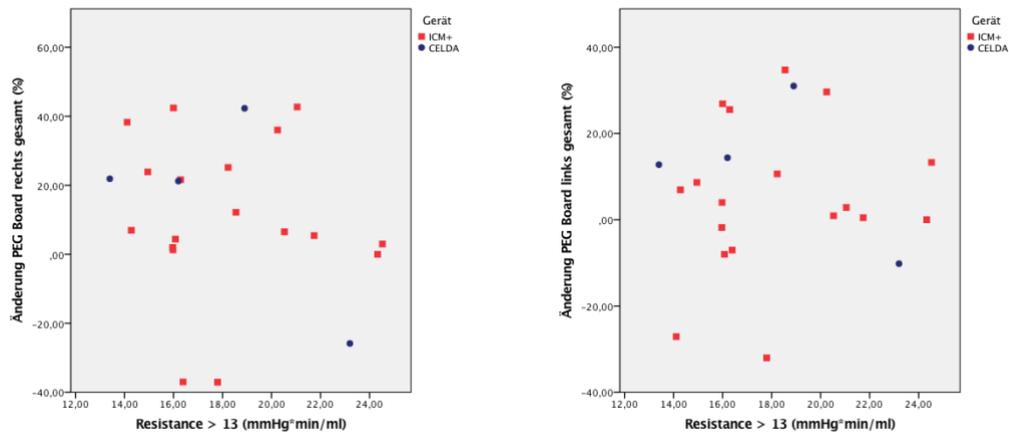


Abbildung 22 Verteilung Messwerte Rcsf vs Besserung gesamt PEG-Board rechte Hand (links) und linke Hand (rechts)

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass CELDA und ICM⁺ hinsichtlich der Stärke der Korrelationen, Signifikanzen und Stichprobengrößen mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten aufweisen. Eine endgültige Aussage über die prädiktive Wichtigkeit einzelner Infusionsparameter bezüglich der prozentualen Besserung der klinischen Tests (PEG-Board und Gangtest) nach externer Lumbaldrainage kann aufgrund der Inhomogenität der Analyseergebnisse nicht getroffen werden. Am aussagekräftigsten erscheint der Zusammenhang bei ICM⁺ und der Gangtests in den Bereichen über 10%, führend hierbei in Verbindung mit der Resistance, sowie über 20% in Korrelation mit ICP_r und der Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe. CELDA bietet dahingegen bei teilweise zu geringer Stichprobenzahl keine einheitlichen Analyseergebnisse.

3.2 Fragestellung 2. Zusammenhang der Differenz von Ventrikeländerung vor und nach Shuntimplantation mit Ergebnissen beider Infusionsstudien

Die zweite Fragestellung umfasste ein Patientenkollektiv mit 23 Probanden (2.2 Abb. 5 Charakteristika der Patienten), davon 14 Männer und 9 Frauen. Zur Messung der Liquordynamik mittels Infusionsstudie kam vor allem das ICM⁺ - Verfahren zur Anwendung (21 Messungen). Mittels des neueren CELDA Verfahrens konnten Daten von 2 Patienten miteingeschlossen werden, unter Ausschluss der Pulsationsamplitude in Ruhe aufgrund ungleicher Analyseverfahren (time vs frequency domain). Insgesamt erfolgten bei 15 Patienten CCT-Kontrollmessungen für beide zeitliche Kategorien, bei jeweils 4 Patienten lagen Messdaten nur der frühen (Kat. I) oder nur der späten (Kat. II) Kategorie vor (Abb. 23).

Evans Index Follow-up 23 M : F = 14:9	
CELDA 2 M : F = 1:1	ICM⁺ 21 M : F = 13:8
→ nur Kat. I 0 → Kat. I+II 2 → nur Kat. II 0	→ nur Kat. I 4 → Kat. I+II 13 → nur Kat. II 4
↓	
→ Kategorie I+II 15 <i>Tabelle 6</i> → Kat. I gesamt 19 } <i>Tabelle 5</i> → Kat. II gesamt 19	

Abbildung 23 Patientenkollektiv Studie 2

3.2.1 Ventrikelveränderung

Die Auswertung der Messung der Ventrikeländerungen, in absoluter und prozentualer Differenz zum präoperativen Evans-Index, zeigte bei 17 Patienten eine Verringerung des Evans-Index nach Shunt-Anlage, 6 CCT-Messungen postoperativ ergaben eine Änderung im Bereich < 2% und lassen sich unter Beachtung der Grenzen der Messungenauigkeit als *keine Änderung* verzeichnen.

Der Mittelwert der präoperativen Evans-Indices beträgt dabei 0,41 (SD 0,05 range: 0,29 – 0,50) (Tabelle 11).

Tabelle 11 Evans-Index Änderung Kollektiv Studie 2

Pat. ID	Evans prä Shunt	Evans post Kategorie I (n = 19)	Differenz Kat.I vs pre (absolut --- %)	Evans post Kategorie II (n = 19)	Differenz Kat.II vs pre (absolut --- %)	Rcsf (mmHg/ml/min)
30	0,370	0,370	0 --- 0	n.a.	n.a.	16,39
32	0,430	0,411	0,019 --- 4,4	n.a.	n.a.	24,33
36	0,429	0,410	0,019 --- 4,4	n.a.	n.a.	14,11
62	0,393	0,375	0,018 --- 4,5	n.a.	n.a.	9,40
14	0,500	n.a.	n.a.	0,492	0,008 --- 1,6	7,60
22	0,383	n.a.	n.a.	0,364	0,019 --- 5,0	18,55
42	0,375	n.a.	n.a.	0,331	0,044 --- 11,7	24,53
53	0,349	n.a.	n.a.	0,351	+0,002 --- <1	8,48
16	0,354	0,328	0,026 --- 7,3	0,328	0,026 --- 7,3	10,74
28	0,362	0,352	0,010 --- 2,8	0,348	0,014 --- 3,9	12,80
29	0,470	0,470	0 --- 0	0,480	+0,01 -- +2,0	6,59
37	0,410	0,387	0,023 --- 5,8	0,370	0,040 --- 9,8	16,00
38	0,360	0,360	0 --- 0	0,350	0,01 --- 2,8	21,74
44	0,419	0,410	0,009 --- 2,1	0,405	0,014 --- 3,3	9,49
47	0,421	0,414	0,007 --- 1,7	0,408	0,013 --- 3,1	20,25
48	0,452	0,396	0,056 --- 12,4	0,418	0,034 --- 7,5	8,08
52	0,443	0,433	0,01 --- 2,3	0,434	0,009 --- 2,0	6,65
56	0,293	0,284	0,009 --- 3,0	0,273	0,02 --- 6,8	15,98
58	0,456	0,443	0,013 --- 2,9	0,464	+0,008 -- +1,8	10,07
60	0,429	0,430	+0,001 --- <1	0,436	+0,007 -- +1,6	18,23
63	0,394	0,368	0,026 --- 6,6	0,346	0,048 --- 12,2	2,89
106	0,430	0,400	0,030 --- 7,0	0,410	0,020 --- 4,7	8,10
108	0,443	0,441	0,002 --- <1	0,433	0,010 --- 2,3	18,90

„Fett“ pathologisch erhöhte Rcsf (>13mmHg/ml/min) nach Kiefer et Eymann, 2010; Weerakkody et al., 2011; *n* Anzahl vorhandener Ergebnisse der jeweiligen Kategorie, *post* nach Shuntanlage; *Kat I* zeitliche Kategorie bis 6 Monate nach Shunt; *Kat II* > 6 Monate nach Shunt; *Pat ID* Patientenidentifikation; *n.a.* (not available) Dataset unvollständig; „+“ Vergrößerung des Evans-Index; *Rcsf* Resistance

CCT-Kontrollaufnahmen erfolgten bei Kategorie I im Mittel nach 3,2 Monaten (range: 2-6 Monate), bei Kategorie II nach 11,3 Monaten (range: 6,5-24 Monate) (Abb. 24).

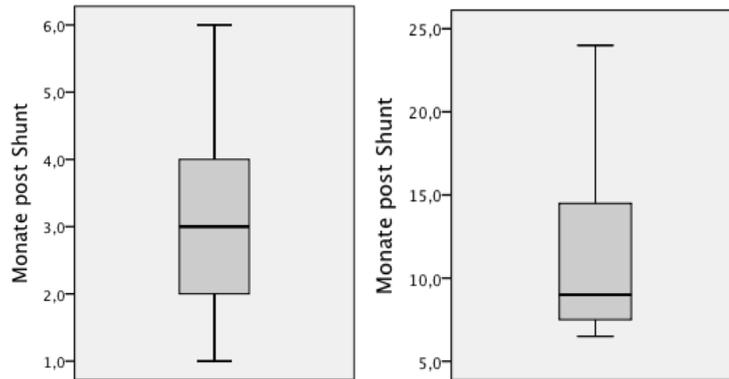


Abbildung 24 Zeitraum Evans Follow-up Kategorie I (links) und Kategorie II (rechts)

Die Aufschlüsselung der absoluten und prozentualen Differenzen beider zeitlicher Kategorien im Gesamten erlaubte eine Zuordnung von 19 Follow-up Messungen in Kategorie I, sowie 19 Messungen in Kategorie II (Tab. 12). In einer ersten Analyse unterschieden sich die Evans-Index Differenzen im Vergleich der beiden Kategorien zueinander nur geringfügig (Differenz Kategorie I mean = 3,55% versus Kategorie II mean = 4,10%) (Tab. 12).

Tabelle 12 Evans-Index Differenzen absolut und prozentual Gesamt

	Evans-Index \pm SD (range)	Diff. absolut \pm SD (range)	Diff. prozentual \pm SD (range)
Kat. I n=19	0,39 \pm 0,04 (0,28 – 0,47)	0,015 \pm 0,014 (-0,01 – 0,06)	3,55 \pm 3,26 (-0,23 – 12,40)
Kat. II n=19	0,39 \pm 0,06 (0,27 – 0,49)	0,016 \pm 0,017 (-0,10 – 0,05)	4,10 \pm 4,29 (-2,13 – 12,20)

SD Standardabweichung; n Anzahl Probanden; Kat zeitliche Kategorie; Diff Evans-Index Differenz

Die präoperativen Evans-Index Werte in den jeweiligen Gruppen der zeitlichen Kategorien unterschieden sich dabei nicht (Tabelle 13).

Tabelle 13 Dependenzanalyse auf signifikante Unterschiede der prä-OP Evans Indices der jeweiligen Kategorien I+II

Test - Variablen	t	df	Sig. (2-seitig)	r	Test - Verfahren
El pre Kat. I vs Kat. II	-0,120	36	0,905	0,01	Student t-Test für abhängige Variablen

El Evans-Index; pre Messung vor Shuntanlage; t Teststatistik; df Freiheitsgrade; r Korrelationskoeffizient

Für 15 Patienten lagen CCT-Kontrollaufnahmen für jeweils beide zeitliche Kategorien vor (Tabelle 14).

Tabelle 14 Evans-Index Änderungen mit Resultaten für beide Kategorie (I + II) Kollektiv Studie 2 (Auszug Tab. 11)

Pat. ID	Evans prä Shunt (n = 15)	Evans post Kategorie I (n = 15)	Differenz Kat.I vs pre (absolut --- %)	Evans post Kategorie II (n = 15)	Differenz Kat.II vs pre (absolut --- %)
16	0,354	0,328	0,026 --- 7,3	0,328	0,026 --- 7,3
28	0,362	0,352	0,010 --- 2,8	0,348	0,014 --- 3,9
29	0,470	0,470	0 --- 0	0,480	+0,01 -- +2,0
37	0,410	0,387	0,023 --- 5,8	0,370	0,040 --- 9,8
38	0,360	0,360	0 --- 0	0,350	0,01 --- 2,8
44	0,419	0,410	0,009 --- 2,1	0,405	0,014 --- 3,3
47	0,421	0,414	0,007 --- 1,7	0,408	0,013 --- 3,1
48	0,452	0,396	0,056 --- 12,4	0,418	0,034 --- 7,5
52	0,443	0,433	0,01 --- 2,3	0,434	0,009 --- 2,0
56	0,293	0,284	0,009 --- 3,0	0,273	0,02 --- 6,8
58	0,456	0,443	0,013 --- 2,9	0,464	+0,008 -- +1,8
60	0,429	0,430	+0,001 --- <1	0,436	+0,007 -- +1,6
63	0,394	0,368	0,026 --- 6,6	0,346	0,048 --- 12,2
106	0,430	0,400	0,030 --- 7,0	0,410	0,020 --- 4,7
108	0,443	0,441	0,002 --- <1	0,433	0,010 --- 2,3

n Anzahl vorhandener Ergebnisse der jeweiligen Kategorie, post nach Shuntanlage; Kat I zeitliche Kategorie bis 6 Monate nach Shunt; Kat II > 6 Monate nach Shunt; Pat ID Patientenidentifikation; „+“ Vergrößerung des Evans-Index;

Die Analyse anhand dieser Aufschlüsselung ergab ähnliche Resultate wie in der vorangegangenen Aufteilung (Differenz Kategorie I mean = 3,55% versus Kategorie II mean = 4,00%) (Tabelle 15).

Tabelle 15 Evans-Index Differenzen absolut und prozentual Kat.I+II

	Evans-Index \pm SD (range)	Diff. absolut \pm SD (range)	Diff. prozentual \pm SD (range)
Kat. I n=15	0,39 \pm 0,05 (0,28 – 0,47)	0,015 \pm 0,015 (-0,01 – 0,048)	3,6 \pm 3,55 (-0,2 – 12,4)
Kat. II n=15	0,39 \pm 0,06 (0,27 – 0,48)	0,016 \pm 0,017 (-0,10 – 0,048)	4,0 \pm 4,17 (-2,1 – 12,2)

SD Standardabweichung; n Anzahl Probanden; Kat. Kategorie, Diff Evans-Index Differenz

Die für Regressionsanalysen vorausgesetzte Normalverteilung von Daten bestätigte sich anhand einer Testung auf Normalverteilung für alle evaluierten Parameter, mit Ausnahme der Datenreihe der absoluten Evans-Index Differenz der früheren zeitlichen Kategorie (I), was dementsprechend im Analyseprozess bedacht wurde (Tabelle 16).

Tabelle 16 Test auf Normalverteilung Studie 2

Testobjekt auf Normalverteilung	Shapiro-Wilk (Signifikanz)	Kolmogorov-S. (Signifikanz)	Z-Standardisierung		Normal- verteilung
			Schiefe/SF	Kurtosis/SF	
Evans pre Shunt	0,196	0,131	-1,84	0,76	ja
Evans post Kat. I	0,774	0,200	-1,20	0,29	ja
Evans post Kat. II	0,651	0,200	-0,88	-1,10	ja
Diff. absolut Kat. I	0,019	0,049	2,56	2,36	nein
Diff. absolut Kat. II	0,528	0,200	0,43	-0,20	ja
Diff. prozentual Kat. I	0,057	0,038	1,95	-1,02	ja
Diff. prozentual Kat. II	0,616	0,200	0,43	-0,31	ja

SF Standardfehler; Annahme auf Normalverteilung bei Signifikanzen $> p=0,05$ und Z-Standardisierung [-1,96; +1,96]

Zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Ventrikeländerungen vor und nach Shunt-Anlage werden die absoluten Evans-Index Werte untereinander, sowie die absoluten und prozentualen Differenzen auf Unterschiede geprüft (Tab. 17).

Der absolute Evans-Index in beiden zeitlichen Kategorien (I+II) (Tab. 18) unterscheidet sich hierbei signifikant (Kat. I $t = 4,516$; $p = 0,001$; Kat. II $t = 4,094$; $p = 0,001$) im Vergleich zu den Evans-Index Werten vor Shunt-Anlage. Die Effektstärke nach Cohen liegt bei $r = 0,95$ für Kat. I und $r = 0,69$ für Kat. II und entspricht damit einem starken Effekt (Tabelle 18).

Tabelle 17 Evans-Index prä-Shunt sowie post Shunt in beiden zeitlichen Kategorien I+II (Auszug aus Tab. 11)

Pat ID n = 15	16	28	29	37	38	44	47	48	52	56	58	60	63	106	108
EI pre Shunt	0,354	0,362	0,470	0,410	0,360	0,419	0,421	0,452	0,443	0,293	0,456	0,429	0,394	0,430	0,443
EI post Kat I	0,328	0,352	0,470	0,387	0,360	0,410	0,414	0,396	0,433	0,284	0,443	0,430	0,368	0,400	0,441
EI post Kat II	0,328	0,348	0,480	0,370	0,350	0,405	0,408	0,418	0,434	0,273	0,464	0,436	0,3346	0,410	0,433

n Anzahl vorhandener Ergebnisse der jeweiligen Kategorie, *EI* Evans Index, *post* nach Shuntanlage; *Kat I* zeitliche Kategorie bis 6 Monate nach Shunt; *Kat II* > 6 Monate nach Shunt; *Pat ID* Patientenidentifikation;

Tabelle 18 Dependenzanalyse auf signifikante Unterschiede bei Ventrikeländerungen

Test - Variablen	t	df	Sig. (2-seitig)	r	Test - Verfahren
EI pre vs. EI Kat. I	4,516	18	0,001**	0,95	Student t-Test für abhängige Variablen
EI pre vs. EI Kat. II	4,094	18	0,001**	0,69	
EI Kat. I vs. EI Kat. II	0,263	18	0,797	0,06	
Diff. prozentual Kat. I vs. Kat II	-0,515	14	0,730	0,13	
Diff. absolut Kat. I vs. Kat. II	n.a.	n.a.	0,614	n.a.	Wilcoxon Test f. abhängige Var.

EI Evans-Index; *pre* Messung vor Shuntanlage; *t* Teststatistik; *df* Freiheitsgrade; **signifikant auf dem $p < 0,01$ Niveau; *r* Korrelationskoeffizient; *n.a.* not available

Im Vergleich der beiden Kategorien I und II untereinander zeigen sich die Unterschiede der Absolutwerte der Evans-Indices und die Differenzen nicht signifikant (Tabelle 18).

3.2.2 Fragestellung 2: Infusionsstudien-Werte versus Ventrikelveränderung bei Patienten nach Shuntanlage

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Evans-Index Änderungen nach Shuntimplantation (abhängige Variablen) und den NPH-typischen Werten der Infusionsstudien (unabhängige Variablen) zeigte nennenswerte Korrelationen bezüglich der Resistance und Änderung der Ventrikelweite nach Shuntanlage. Dabei konnte vor allem höheren Resistance Werten eine bedeutende Rolle zugeteilt werden.

Zu Beginn des Analyseprozesses werden die gängigen, in der Literatur definierten Cut-off Werte verschiedener liquordynamischen Parameter als Referenzwerte herangezogen, die als Prädiktoren für einen klinischen Erfolg nach Shunteinlage gelten (*Tab. 1; 1.2.2.2 NPH typische Parameter Liquorinfusionsstudie*) ergänzt um einen Zwischenwert (Resistance bei > 15mmHg*min/ml). Resistance, Compliance und AMP_r werden von den Testprotokollen beider Infusionsstudien (ICM⁺ und CELDA) berechnet. Der PVI und ICP_{plateau} sind nur im ICM⁺-Protokoll vorhanden. Einen Überblick bietet Tabelle 19.

Tabelle 19 Überblick Parameter Werte Infusionsstudie gesamt (NPH-typisch und nicht NPH-typisch anhand Infusionsstudie)

Resistance Mean ± SD (range)	ICP_{plateau} Mean ± SD (range)	AMP_r Mean ± SD (range)	PVI Mean ± SD (range)
13,47 ± 6,14 (2,89 – 24,53)	25,27 ± 9,27 (4,56 – 42,45)	1,22 ± 0,89 (0,05 – 3,28)	16,58 ± 11,67 (2,43 – 53,00)
n = 23	n = 20	n = 20	n = 18

AMP, Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks in Ruhe; PVI Druck-Volumen-Index; Mean Mittelwert; SD Standardabweichung; range Spannweite; n Anzahl Stichproben gesamt;

Anhand der definierten Grenzwerte der Infusionsparameter (*Tab. 1; 1.2.2.2 NPH typische Parameter Liquorinfusionsstudie*) erfolgte eine Einteilung der Patienten hinsichtlich NPH-typischer und nicht NPH-typischer Messergebnisse. Gesplittet entlang der drei definierten Cut-off Werte der Resistance (13, 15, 18 mmHg*min/ml) stellte sich die Mehrzahl der Patienten stets im nicht NPH-typischen Bereich dar. Deutlich größer war

die Anzahl NPH-typischer Werte bei $ICP_{plateau}$ und PVI. Eine ausgeglichene Verteilung lag bei der AMP_r vor (Tabelle 20).

Tabelle 20 Cut-off Werte Infusionsstudie und Anzahl Probanden

Parameter	Cut-off	Anzahl Patienten NPH-typisch	Anzahl Patienten nicht NPH-typisch
Resistance (mmHg*min/ml)	> 13,0	11	12
	> 15,0	10	13
	> 18,0	7	16
$ICP_{plateau}$ (mmHg)	> 22,0	14	6
AMP_r (mmHg)	> 1,0	9	11
PVI (ml)	< 30,0	15	3

AMP_r , Pulsamplitude des intrakraniellen Drucks in Ruhe; PVI Druck-Volumen-Index; > Überschreiten des Cut-off Werts; < Unterschreiten des Cut-off Wertes

Boxplots dienen zur Analyse hinsichtlich Datenausreißer. Massive Ausreißer zeigen sich bei Werten des PVI (Abb. 25).

3 Fälle, die sich oberhalb des dreifachen Interquartilabstandes befanden, wurden für die folgenden Analysen exkludiert.

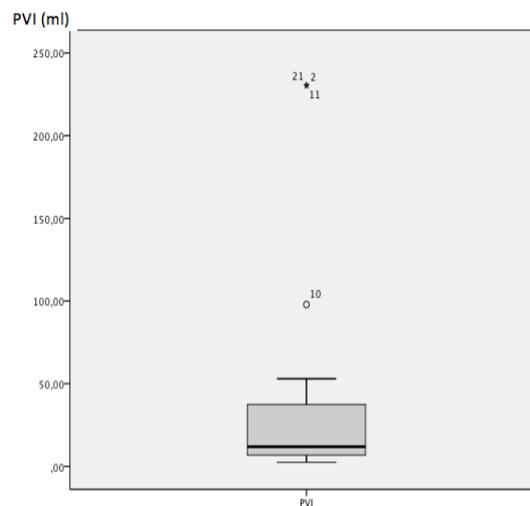


Abbildung 25 Boxplot Datenanalyse zum PVI; Fälle 2, 11, 21 zeigen Ausreißer

Die vorausgesetzte Testung auf Normalverteilung der NPH-typischen Infusionsparameter bestätigte sich positiv für alle inkludierten Werte (Tabelle 21).

Tabelle 21 Test auf Normalverteilung Werte Infusionsstudie NPH-typisch (i.e. pathologisch)

Testobjekt Normalverteilung	auf	Shapiro-Wilk (Signifikanz)	Kolmogorov-S. (Signifikanz)	Z-Standardisierung		Normal- verteilung
				Schiefe	Kurtosis	
Resistance		0,483	0,200	0,70	- 0,58	ja
ICP _{plateau}		0,295	0,200	1,51	0,22	ja
AMP _r		0,164	0,099	1,62	0,23	ja
PVI		0,090	0,200	1,38	- 0,58	ja

AMP_r Pulsamplitude des ICP in Ruhe; PVI Druck-Volumen-Index; Annahme auf Normalverteilung bei Signifikanzen > p=0,05 und Z-Standardisierung [-1,96; +1,96];

Korrelations- und Regressionsanalyse

Zur Vorbereitung auf die Regressionsanalyse erfolgt eine bivariate Korrelationsanalyse zwischen den NPH-typischen Parametern der Infusionsstudie und den absoluten und prozentualen Evans-Index Differenzen beider zeitlicher Kategorien (I+II).

Dabei zeigt sich, dass der vorliegende Datensatz nur im Bereich hoher Resistance-Werte über 18 mmHg*min/ml nennenswerte Korrelationen (0,80- 0,81; n_{Pat.} = 7) zwischen den NPH-typischen Infusionsparametern präoperativ und den Evans-Index Änderungen nach Shuntanlage aufweist. Bei Evans-Index Kontrollen im Langzeitverlauf (Kategorie II) auch mit einer Signifikanz von $p=0,049$. Die Verteilung der weiteren Korrelationen liegt zwischen -0,36 und 0,40 und ist demnach sehr schwach ausgeprägt (Tab. 22).

Tabelle 22 Korrelationsanalyse Parameter Infusionsstudie versus Evans-Index Differenzen

Parameter <i>NPH-typisch</i>	Statistik	Korrelations-Variable			
		Diff. absolut Kategorie I	Diff. absolut Kategorie II	Diff. prozentual Kategorie I	Diff. prozentual Kategorie II
Resistance (> 13)	Korrelation (Modell)	-0,286 (<i>Spearman-Rho</i>)	0,184 (<i>Pearson</i>)	-0,192 (<i>Pearson</i>)	0,165 (<i>Pearson</i>)
	Signifikanz (2-seitig)	0,456	0,662	0,621	0,697
Resistance (> 15)	Korrelation (Modell)	0,082 (<i>Spearman-Rho</i>)	0,184 (<i>Pearson</i>)	-0,010 (<i>Pearson</i>)	0,165 (<i>Pearson</i>)
	Signifikanz (2-seitig)	0,848	0,662	0,982	0,697
Resistance (> 18)	Korrelation (Modell)	0,812 (<i>Spearman-Rho</i>)	0,798 (<i>Pearson</i>)	0,811 (<i>Pearson</i>)	0,813 (<i>Pearson</i>)
	Signifikanz (2-seitig)	0,095	0,057	0,096	0,049*
AMPr (> 1,0)	Korrelation (Modell)	0,302 (<i>Spearman-Rho</i>)	-0,092 (<i>Pearson</i>)	0,120 (<i>Pearson</i>)	-0,067 (<i>Pearson</i>)
	Signifikanz (2-seitig)	0,366	0,765	0,697	0,797
ICP _{plateau} (> 22)	Korrelation (Modell)	-0,021 (<i>Spearman-Rho</i>)	0,401 (<i>Pearson</i>)	0,024 (<i>Pearson</i>)	0,342 (<i>Pearson</i>)
	Signifikanz (2-seitig)	0,948	0,222	0,941	0,303
PVI (< 30)	Korrelation (Modell)	-0,359 (<i>Spearman-Rho</i>)	-0,199 (<i>Pearson</i>)	-0,284 (<i>Pearson</i>)	-0,150 (<i>Pearson</i>)
	Signifikanz (2-seitig)	0,228	0,535	0,346	0,641

Diff. Differenz Evans-Index; *AMPr* Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe; *PVI* Druck-Volumen-Index; *Pearson* Korrelationskoeffizient für normalverteilte Daten nach Pearson; *Spearman-Rho* Rangkorrelationskoeffizient für nicht parametrische Daten;

Die Regressionsanalyse für Resistance-Werte über 18 mmHg*min/ml ($n=7$) bestätigt das Ergebnis der vorangegangenen Korrelationsanalyse. Mit einer Effektstärke von $f > 1,0$ kann von einem starken Effekt ausgegangen werden. Dabei lässt sich vermuten, dass die zeitlich längerfristigen Evans-Index Differenzen (Kategorie II: > 6 Monate nach Shuntanlage) einen deutlicheren Zusammenhang zu den hohen präoperativen Resistance-Werten ($SF=0,532$; $t=2,79$; $p=0,049$) aufweisen als die Evans-Index Differenzen im früheren Verlauf bei Kategorie I (2-6 Monate nach Shunt-OP) (Tabelle 23).

Tabelle 23 Regressionsanalyse Resistance-Werte über 18 versus Evans-Differenzen post Shunt

Resistance > 18	Regressions-Koeffizient	Standard-Fehler SF	Test-statistik t	Korrigiertes R-Quadrat	Signifikanz	Effektstärke f
Differenz absolut Kategorie I	0,003	0,001	2,406	0,545	0,095	1,09
Differenz absolut Kategorie II	0,006	0,002	2,648	0,546	0,057	1,10
Differenz prozentual Kategorie I	0,634	0,264	2,397	0,543	0,096	1,09
Differenz prozentual Kategorie II	1,486	0,532	2,792	0,576	0,049*	1,55

Die Sichtung einer Streudiagramm-Analyse gibt Hinweise darauf, dass vor allem sehr hohe Resistance-Werte (i.e. > 24mmHg*min/ml) Einfluss auf das Korrelationsverhalten haben. Es gilt dabei zu beachten, dass das Ergebnis in den Wertepaaren beider zeitlichen Kategorien nur durch jeweils einen Resistance-Wert die Korrelation in einen signifikanten Bereich bringt (Abb. 26).

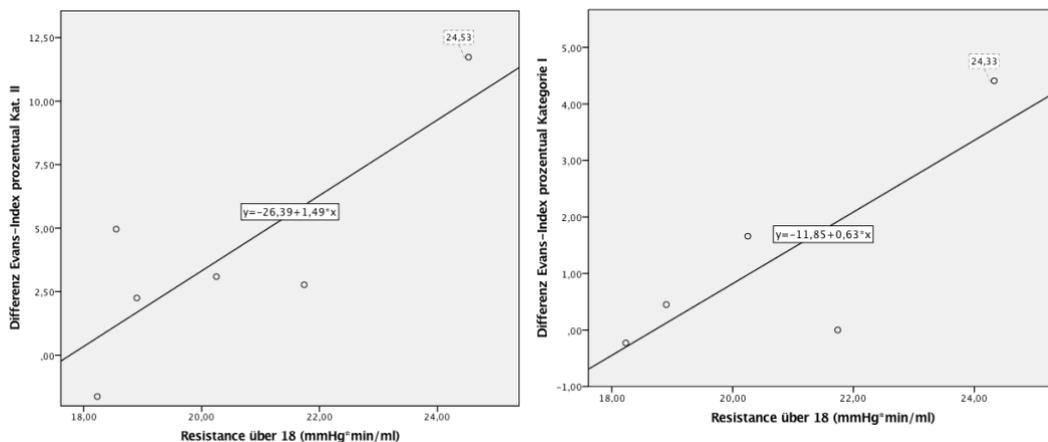


Abbildung 26 Streudiagramm Resistance >18 vs. EI-Differenz Kat. II (links) und Kat. I (rechts)

Mittelwert-Vergleich

Einen Vergleich der Mittelwerte der Evans-Index Änderungen nach Shunt-OP zwischen Patienten mit NPH-typischen versus nicht NPH-typischen Ergebnissen laut Infusionsstudie präoperativ, bietet die folgende Abbildung (Abb. 27). Die Diagramme unterscheiden sich hinsichtlich der zeitlichen Einteilung der Evans-Index Messung nach Shuntanlage (Kategorie I links und Kategorie II rechts).

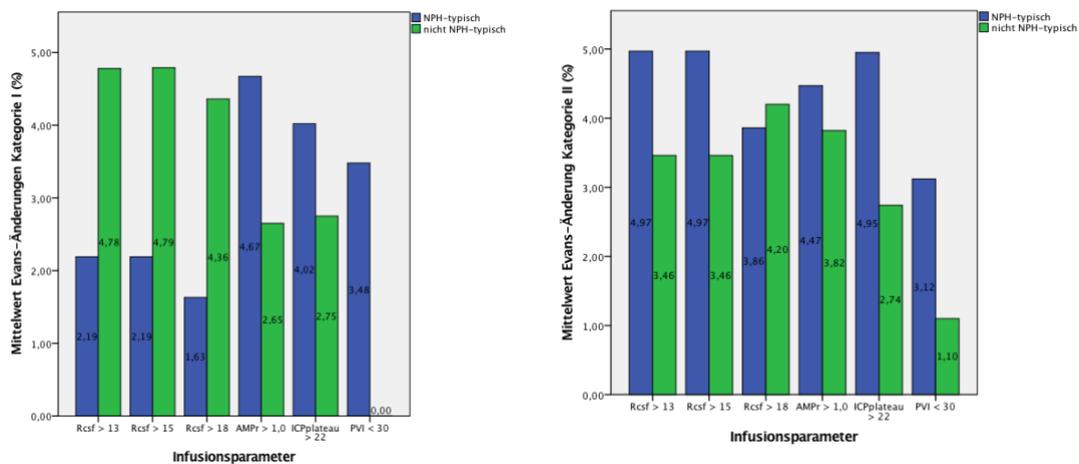


Abbildung 27 Vergleich Evans-Index Änderungen zwischen Pat. mit NPH-typischen versus nicht typischen Infusionsparametern zu beiden zeitlichen Kategorien Kat. I (links) und Kat. II (rechts)

Der Vergleich zwischen den beiden zeitlichen Kategorien ist unter der Tatsache zu betrachten, dass in den klinischen Nachkontrollen Anpassungen des Ventilöffnungsdruck je nach klinischem Befund erfolgten unter möglicher Einflussnahme auf das Ventrikelvolumen.

Eine Untersuchung, wie stark sich die Mittelwerte der Evans-Index Änderungen (NPH-typisch versus nicht NPH-typisch) unterscheiden, erfolgt mittels t-Test Analyse für normalverteilte Variablen und anhand Mann-Whitney-U Testverfahren für verteilungsfreie Variablen. Dabei lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Evans-Index Änderung bei Patienten mit NPH-typischen Infusionsstudienwerten und Patienten mit Werten im nicht NPH-typischen Bereich erkennen (Tab. 24).

Tabelle 24 Vergleich Mittelwerte Evans-Index Änderung NPH-typische versus nicht typische Infusionsparameter

Gruppierungs-Variable	Test-Variable	t	df	Sig. (2-seitig)	r	Test - Verfahren
Resistance > 13 vs < 13	Differenz absolut Kategorie I	n.a.	n.a.	0,065	n.a.	Mann-Whitney-U
	Differenz absolut Kategorie II	0,589	17	0,564	0,14	t-Test für unabhängige Variablen normalverteilt
	Differenz prozentual Kategorie I	-1,866	17	0,079	0,41	
	Differenz prozentual Kategorie II	0,747	17	0,465	0,18	
Resistance > 15 < 15	Differenz absolut Kategorie I	n.a.	n.a.	0,033	n.a.	Mann-Whitney-U
	Differenz absolut Kategorie II	-0,589	17	0,055	0,14	t-Test für unabhängige Variablen normalverteilt
	Differenz prozentual Kategorie I	2,056	17	0,056	0,45	
	Differenz prozentual Kategorie II	-0,747	17	0,465	0,18	
Resistance > 18 < 18	Differenz absolut Kategorie I	n.a.	n.a.	0,044	n.a.	Mann-Whitney-U
	Differenz absolut Kategorie II	0,181	17	0,859	0,04	t-Test für unabhängige Variablen normalverteilt
	Differenz prozentual Kategorie I	1,972	17	0,065	0,43	
	Differenz prozentual Kategorie II	0,158	17	0,876	0,04	
AMP _r > 1,0 vs < 1,0	Differenz absolut Kategorie I	n.a.	n.a.	0,573	n.a.	Mann-Whitney-U
	Differenz absolut Kategorie II	0,078	11	0,939	0,22	t-Test für unabhängige Variablen normalverteilt
	Differenz prozentual Kategorie I	-0,942	11	0,367	0,27	
	Differenz prozentual Kategorie II	-0,378	15	0,711	0,09	
ICP _{plateau} > 22 vs < 22	Differenz absolut Kategorie I	n.a.	n.a.	0,862	n.a.	Mann-Whitney-U
	Differenz absolut Kategorie II	0,815	15	0,428	0,20	t-Test für unabhängige Variablen normalverteilt
	Differenz prozentual Kategorie I	0,479	14	0,640	0,12	
	Differenz prozentual Kategorie II	0,961	15	0,352	0,24	

PVI < 30 vs > 30	Differenz absolut Kategorie I	n.a.	n.a.	1,000	n.a.	Mann-Whitney-U
	Differenz absolut Kategorie II	0,709	12	0,492	0,20	t-Test für unabhängige Variablen normalverteilt
	Differenz prozentual Kategorie I	0,397	13	0,698	0,11	
	Differenz prozentual Kategorie II	0,717	12	0,487	0,20	

t Teststatistik; df Freiheitsgrade; Sig. Signifikanz (2-seitig); r Korrelationskoeffizient nach Cohen; AMP_r Pulsamplitude des ICP in Ruhe; n.a. not available;

Eine Berechnung der Teststatistik ist bei dem Mann-Whitney-U-Test nicht gegeben, weshalb diese Datenreihen nicht vorhanden („n.a.“) sind.

4

4 Diskussion

In dieser Arbeit untersuchten wir die Daten von 76 Patienten mit Verdacht auf einen INPH, die in der Klinik für Neurochirurgie des Uniklinikums Tübingen zwischen 2009 und 2017 entsprechend des Tübinger NPH-Pfades (2.3.4 Abb. 8) behandelt wurden. 49 Patienten wurden schlussendlich in die Studie aufgenommen. In den letzten 18 Monaten des Untersuchungszeitraumes erfolgte die Datenerhebung als klinische Studie durch mich unter ärztlicher Supervision.

Im ersten Teil der Arbeit wurden 2 lumbale Infusionsstudien Verfahren untersucht: 1. Ein druckgesteuertes Verfahren (CELDA Likvor System) 2. Ein volumengesteuertes Verfahren (ICM⁺ System). Wir evaluierten die Aussagekraft liquordynamischer Parameter, gemessen durch beide Messsysteme, im Hinblick auf klinische Untersuchungsergebnisse von Gangtest und PEG-Board nach einem 3-tägigen Liquorablassversuch (ELD). Ziel dabei war es, die Erkenntnisse über den möglichen prädiktiven Nutzen lumbaler Infusionsstudien auszubauen und beide Messsysteme dabei zu vergleichen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der Zusammenhang liquordynamischer Prozesse und Änderungen der Ventrikelweite in einer Subgruppe untersucht, die nachfolgende einen ventrikuloperitonealen Shunt erhielt.

Zur Datenanalyse erfolgte eine Einteilung der Infusionsstudienresultate in verschiedene Kategorien, wobei in der Literatur vorhandene Referenzwerte (NPH-typisch versus nicht NPH-typisch), sowie zusätzliche Grenzwerte verwendet wurden. Die Untersuchungsergebnisse der Ganganalyse und PEG-Board Testung wurden anhand des Ausmaßes der prozentualen Änderung in drei Kategorien unterteilt: 1. Alle Ergebnisse unabhängig vom Grad der Änderung; 2. Ergebnisse von Gangtest und PEG-Board mit einer Besserung > 10% nach ELD; 3. Ergebnisse der Gangtestung mit einer Besserung > 20% nach ELD. Die Abnahme der Ventrikelweite wurde als prozentuale und als absolute Differenz des Evans-Index aufgenommen. Für die Vergleiche der Mittelwerte wurde der Students-t Test herangezogen, für die lineare Abhängigkeitsanalyse wurde die Pearson und Spearman-Rho Korrelation genutzt. Für die Qualität und das Ausmaß einer

nachgewiesenen Korrelation wurde eine bivariate Regressionsanalyse mit den liquordynamischen Parametern als unabhängige Variable genutzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der primäre Schwerpunkt auf die Parameter der lumbalen Infusionsstudie gelegt, die zum einen im Fokus der Pathophysiologie des INPH stehen und zum anderen mit definierten Referenz-Werten im Diagnostikmanagement verankert sind. In der Auswertung beider Fragestellungen erscheint dabei die Resistance am häufigsten einen Anteil an der Einflussnahme beizutragen.

4.1 Reflexion der Daten des Zusammenhangs der Infusionsstudie im Vergleich zu klinischer Testung nach ELD in der Literatur

Im Zuge der ersten Fragestellung analysierten wir den Zusammenhang zwischen klinischen Untersuchungsergebnissen (PEG-Board und Gangtest) vor und nach einer 72-stündigen externen Lumbaldrainage ELD (n=49) in Verbindung mit Werten beider Infusionsstudien (ICM⁺ versus CELDA), welche separiert betrachtet wurden. Dabei berücksichtigten wir die NPH-typischen Referenzwerte für lumbale Infusionsstudien die als positive Prädiktoren für ein positives Outcome nach Shuntimplantation gelten (1.2.2.2 Tab 1).

4.1.1 PEG-Board

Bei der Auswertung der PEG-Board Leistungen evaluierten wir die Ergebnisse der rechten und linken Hand getrennt. Eine Definierung der dominanten und nicht-dominanten Hand erfolgte nur teilweise und wurde nicht in die Analyse mit aufgenommen.

Insgesamt zeigten 70% der Patienten mit Verdacht auf einen INPH eine positive Änderung des PEG-Board Ergebnisses nach externer Lumbaldrainage ELD (3.1 Tab. 4). Ein statistischer Zusammenhang bildete sich in der vorliegenden Arbeit nur bei Betrachtung *aller* PEG-Board Ergebnisse der linken Hand (i.e. Besserung sowie Verschlechterung nach ELD) im Rahmen der CELDA-Messungen bei der Pulsationsamplitude des ICP in Ruhe (negative Korrelation) und des ICP_r (positive Korrelation) ab (3.1.1 Tab. 5).

Diese AMP_r - Korrelationen spiegelten sich weder bei den ICM^+ - Messungen mit annähernd dreimal so viel Probanden, noch bei Änderungen der PEG-Board Ergebnisse oberhalb der Cut-off Werte von 10% wider (3.1.3 Tab. 10). Zusammenfassend lässt sich dieses Abhängigkeitsverhältnis am ehesten als zufallsbedingt werten.

Die positive Korrelation *aller* PEG-Board-Änderungen (vor versus nach ELD) der linken Hand zum ICP_r zeigte zwar ein signifikantes Verhältnis, spiegelte sich aber weder bei Ergebnissen der rechten Hand, im Bereich oberhalb des Cut-off Bereichs von 10% oder bei Resultaten der ICM^+ Messungen wider.

Im direkten Vergleich lag der gemessene ICP_r -Mittelwert bei CELDA höher (mean $11,16mmHg$) als bei ICM^+ (mean $8,35mmHg$). Dabei erfolgt die Messung des Ruhe-ICP, unabhängig der verwendeten Messmethode der Infusionsstudien (druckgesteuert bei CELDA, volumengesteuert bei ICM^+), während einer 5-minütigen Ruhephase zu Beginn der Infusion, bei der es zu keiner externen Änderung der Liquorzirkulation kommt. Folglich würde man bei einem relevanten Zusammenhang mit dem Ruhe-ICP ähnliche Tendenzen bei der Ergebnisauswertung unabhängig vom Testgerät erwarten. Zudem ist ein Vergleich der beiden Patientengruppen (CELDA vs. ICM^+) aufgrund der inhomogenen Stichprobengrößen nur bedingt aussagekräftig und man muss von einer zufälligen Korrelation bei der linken Hand ausgehen.

Einen konkreten Vergleich zu Ergebnissen aus der Literatur darzustellen ist aufgrund der verschiedenen Auswertungsmethoden der PEG-Board Ergebnisse nicht adäquat durchführbar.

Mahr verwendete bei der Untersuchung des diagnostischen und prädiktiven Nutzens klinischer Tests beispielsweise den Mittelwert beider Hände (Mahr et al. 2016).

Im Rahmen der European Multicenter Study mit 115 Patienten wurde die Zeitdauer der dominanten und nicht-dominanten Hand, sowie die zeitliche Summe beider Hände getrennt beobachtet, wobei es bei allen Kategorien zu einer Besserung nach Shunt-Anlage kam (Hellström et al. 2012). Im selben Jahr nahm Hellström bei der Entwicklung einer Skala zur Einstufung des INPH-Schweregrades und des Outcomes nach Shunt nur diese

Hand in die Auswertung mit auf, mit der die geringste Zeit benötigt wurde (Hellström et al. 2012).

Die unterschiedlichen Auswertungsmethoden resultieren hierbei auf einem Mangel an standardisierten Empfehlungen.

Auch wenn unsere Ergebnisse keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den PEG-Board Tests vor und nach ELD und Ergebnissen der lumbalen Infusionsstudie aufweisen, bekräftigen die vorliegenden Auswertungen, die zu Beginn dieses Abschnitts erläutert wurden, eine Relevanz des PEG-Board Tests als Zusatzdiagnostik.

Die fehlenden Verbesserungen, sowie die gesamte Streubreite der PEG-Board Ergebnisse dieser Arbeit ließen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass sich die Verdachtsdiagnose eines INPH im Verlauf nicht bestätigte und ein anderes Krankheitsbild als Hauptursache der Symptomatik vorlag. Vielmehr ist das Testergebnis auch als Puzzleteil im Rahmen der INPH-Diagnostik zu sehen und somit auch nur in Verbindung mit anderen klinische Tests, dem Vorliegen INPH spezifischer (z.B. komplette Hakim-Trias), unspezifischer oder einzelner Symptome, sowie invasiven Messmethoden als Wegweiser zur Diagnose- und Indikationsstellung für eine Shuntanlage zu betrachten.

Als einen weiteren Aspekt könnte in Betracht gezogen werden, dass eine psychomotorische Verlangsamung im Rahmen des INPH nicht nur Ausdruck einer subkortikalen Demenzform ist, worauf der PEG-Board Test primär abzielt, sondern ebenfalls durch mechanische beziehungsweise liquorzirkulationsbedingte Störungen hervorgerufen wird, welche weniger im Fokus des PEG-Board Assessments liegen.

Ferner spiegeln die klinischen Tests nach ELD eine Momentaufnahme wider, die nicht nur durch (Wohl-)Befinden, Motivation oder Begleiterkrankungen der Patienten beeinflusst werden, ebenso können Wiederholungs- oder Untersucherbias nicht zur Vollständigkeit vermieden werden.

4.1.2 Gangtest

In unserer Ergebnisauswertung zeigten sich vor allem bei den ICM⁺ - Messungen im Gangtest Zusammenhänge (3.1.2), führend dabei eine *Verringerung der Schrittzahl* nach ELD bei erhöhter Resistance über 13 mmHg*min/ml ($p = 0,006^{**}$; $r = 0,94$, $n_{Pat} = 6$).

Dies galt für den in unserer Arbeit zusätzlich hinzugefügten Referenzbereich einer Gangverbesserung über 10%. Für die Cut-off Grenze von 20% konnten sich zwar Hinweise auf eine positive Korrelation vermuten lassen ($r = 0,80$), diese stellten sich aber nicht signifikant dar und hatten nur eine geringe Patientenanzahl von $n_{\text{Pat}} = 3$ als Basis. In Zusammenschau der verschiedenen Aspekte der ersten Fragestellung zeigen die vorliegenden Gangtestauswertungen Ähnlichkeiten mit Untersuchungen anderer Arbeiten, in welchen sich eine Shuntsimulation mittels ELD am deutlichsten auf die Gangstörung auswirkte (Klinge et al. 2005; Stolze et al. 2000; Walchenbach et al. 2002). Hinsichtlich der Dokumentation der Ganguntersuchungen zeigen sich neben Empfehlungen vorrangig die *Schrittlänge* als Gangparameter zu beurteilen (Degener et al. 2012) ebenso Meinungen den diagnostischen Fokus auf die Verbesserung der *Ganggeschwindigkeit* zu setzen (Mahr et al. 2016; Schniepp et al. 2016; Stolze et al. 2000). Dabei wird die Geschwindigkeit in m/s und als absoluter Zeitwert in Sekunden angegeben. Patientenbezogene Faktoren könnten dabei wiederum Einfluss auf die Ergebnisse der Ganguntersuchung nehmen. Besteht bei dem Patienten beispielsweise weiterhin eine Gangunsicherheit aufgrund einer zusätzlichen Schwindelsymptomatik oder die Erinnerung an stattgehabte Sturzereignisse, so könnte dies den Patienten daran hindern die Gehstrecke in einer erhöhten Geschwindigkeit zu absolvieren, auch wenn es aufgrund eines positiven Effekts der ELD eigentlich möglich wäre. Im konkreten Fall würde sich somit die Schrittlänge und ebenso die Schrittzahl verbessern, der Patient würde sich aber trotzdem nicht trauen die Strecke schneller zu gehen. Ebenso kann man sich vorstellen, dass die Bereitschaft des Patienten und dessen Motivation, möglicherweise zusätzlich eingeschränkt aufgrund einer unterschiedlich stark ausgeprägten Demenz, eine hindernde oder auch unterstützende Komponente im Gangtest darstellen könnte. Um bereits beschriebene Meinungen aufzugreifen spielt möglicherweise die Dauer der bestehenden Gangstörung bis zum Zeitpunkt der Intervention eine Rolle, wobei sich dabei der Erfolg auf Beschwerdebesserung ab einem Bestehen der Gangsymptomatik länger als zwei Jahre mindert (Black, Ojemann, and Tzouras 1985b).

Bezüglich der Definition einer Verbesserung im Gangtest, unabhängig des betrachteten Parameters Schrittzahl oder benötigte Zeit, wird meist mindestens ein Cut-off Bereich von 10% beschrieben (Mahr et al. 2016). Änderungen unter 10% befinden sich dabei am

ehesten im Bereich statistischer Ungenauigkeiten. Weniger häufig findet das subjektive Befinden der Patienten einen Stellenwert in der Diagnostikanalyse. Möglicherweise lässt sich die Besserung einer Gangstörung zwar nicht in Zahlen objektivieren, jedoch ließe sich bei einem vom Patienten beschriebenen gestärktem Sicherheitsgefühl beim Gehen ebenso von einer positiven Verbesserung sprechen.

Soweit in der Literaturrecherche nachvollziehbar, lassen sich keine Erkenntnisse hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft lumbaler Infusionsstudien bezogen auf das Outcome (i.e. die klinischen Testergebnisse) nach externer Lumbaldrainage erkennen.

In dieser Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Resistance über 13 mmHg*min/ml und einer Verbesserung der Schrittzahl nach ELD bei Patienten mit Verdacht auf einen INPH.

Der Stellenwert der Resistance als prädiktiver Marker, sowie der ELD als prognostischer Test sind vielfach beschrieben und teilweise ebenso kontrovers diskutiert. Unser Ergebnis vereint die Erfahrungswerte dieser beiden Untersuchungstools und bekräftigt deren möglichen additiven Nutzen im Diagnose- und Therapiemanagement des INPH.

4.1.3 Mess-Systeme: CELDA druckgesteuert (CPI) und ICM⁺ volumengesteuert (CFI)

Im Vergleich der beiden Infusionsmethoden zeigten sich, wie in den vorherigen Kapiteln bereits beschrieben, vor allem im Zusammenhang mit den klinischen Untersuchungsergebnissen mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten. Aktuell sind vergleichbare Analysen in der Literatur nicht zugegen. Einige Autoren beschäftigten sich dahingegen mit dem direkten Vergleich volumen - versus druckgesteuerter Infusionsstudien, primär fokussiert dabei auf die Berechnung der Resistance und Conductance ($1/R_{\text{csf}}$) (Andersson et al. 2011; Borgesen et al. 1992; Sundström et al. 2010). Alle drei Autoren beschrieben eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) der beiden Messsysteme hinsichtlich der Resistance (Borgesen: $r = 0,98$; Sundström: $r = 0,82$; Andersson: $r = 0,79$ $p < 0,01$).

Die gemessenen Mittelwerte der Resistance unserer Arbeit zeigten ebenfalls keinen nennenswerten Unterschied (CELDA: *mean 14,16; SD 5,59* / ICM⁺: *mean 14,03; SD 5,52*).

Die Ergebnisse der Conductance waren dementsprechend nur geringfügig höher bei ICM⁺ (*mean* 10,86; *SD* 6,44; *n*=41) als bei CELDA (*mean* 10,08; *SD* 3,87 *n*=7). Dieses Verhältnis ($\Delta C_{\text{out}} = C_{\text{CPI}} - C_{\text{CFI}} = C_{\text{CELDA}} - C_{\text{ICM}^+} = - 0,78$) steht auch im Einklang mit den Ergebnissen von Sundström ($\Delta C_{\text{out}} = - 1,78$; *n*=20) und Andersson ($\Delta C_{\text{out}} = - 2,10$; *n*=63). Es ist allerdings anzumerken, dass an den Patienten der oben genannten Arbeiten jeweils beide Messmethoden verwendet wurden. Da die Patienten in unserer Analyse nur anhand eines der beiden Protokolle untersucht wurden, ist ein direkter Vergleich nicht im selben Maße aussagekräftig, ebenso unter Betrachtung der verschieden großen Probanden-Kollektive.

Rekapitulation mathematisches Modell:

Rückblickend auf die mathematische Berechnung der Infusionsparameter (1.2.2.2 Tab. 1) gelten für das CPI und das CFI Modell unterschiedliche Protokolle. Für die Berechnung der Resistance im volumengesteuerten Modus (CFI) nach Katzman wird der Ruhe - ICP sowie ein Erreichen des ICP-Plateaus herangezogen:

$$R_{\text{csf}} = \frac{\text{ICP}_{\text{plateau}} - \text{ICP}_{\text{r}}}{\text{CFIRate}} \quad \text{und} \quad C_{\text{out}} = \frac{\text{CFIRate}}{\text{ICP}_{\text{plateau}} - \text{ICP}_{\text{r}}}$$

Im druckkontrollierten Modus (CPI) hat sich die Annahme nach Ekstedt etabliert:

$$R_{\text{csf}} = \frac{\text{ICP} - P_{\text{d}}}{I_{\text{a}}} \quad \text{und} \quad C_{\text{out}} = \frac{I_{\text{a}}}{\text{ICP} - P_{\text{d}}}$$

Im Vergleich der beiden Methoden zeigen sich verschiedene Regulationspunkte. Der **CFI - Modus** scheint zum einen resistenter gegen Druckänderungen während der Infusionsapplikation zu sein, zum anderen aber abhängig vom gemessenen Ruhe-ICP, sowie vom Erreichen eines ICP-Plateaus.

Der Formulierung des **CPI - Modus** ist ein konstanter Druck im venösen Sinussystem, sowie eine konstante Liquorabsorption vorausgesetzt. Das System reagiert sensibler auf jegliche Effekte, die sich auf den intrakraniellen Druck und dessen Dynamik während der Infusionsstudie auswirken.

Einflussfaktoren auf Datenanalyse und CSF-Dynamik dieser Arbeit

Das ICM⁺ - Verfahren gilt als ein etabliertes und vielfach verwendetes Messsystem der Abteilung für Neurochirurgie des Uniklinikums Tübingen. Die Verwendung stützt sich auf langjährige Erfahrung der Untersucher und erfuhr Evaluationen im wissenschaftlichen Setting (Czosnyka et al. 2014; Engel et al. 2018; Giménez et al. 2017; Lemcke et al. 2013; Schuhmann et al. 2000; Speil et al. 2012; Weerakkody et al. 2011). Im Rahmen der Datenanalyse der Infusionsstudie werden die Bereiche „Baseline – Anstieg/Transition – Plateau – Relaxation“ nach erfolgter Messung manuell auf der digitalen Druckkurve am Laptop definiert, woraus sich die Infusionsparameter berechnen. Die Auswertung ist in diesem Punkt somit untersucherabhängig. Das CELDA System bietet diese Funktion dahingegen automatisch.

Als erste Abteilung in Deutschland erfolgte 2015 die testweise Einführung des neuen CELDA-Moduls am Department für Neurochirurgie Tübingen. Der Hürde dieser Neueinführung galt es, mit Erlangen einer Routine und Vertrautheit entgegenzuwirken. Viele Versuchsanläufe konnten nicht erfolgreich beendet werden, teilweise durch Fehlermeldungen des Systems, zu deren Lösung es bis dato kein Statement gab. Dadurch überspannte die Untersuchungsdauer den zeitlichen Rahmen regelmäßig, ebenso mussten die Patienten umso länger möglichst bewegungsfrei auf der Untersuchungsliege ausharren. Jede neue Messung erforderte den Einsatz eines neuen CELDA-Tools (Kosten ca. 200 Euro). Bei nicht durchführbarer Messung wurde auf das ICM⁺ - Verfahren zurückgegriffen. Eine Schulung der Abteilung durch Mitarbeiter der CELDA-Entwicklungsgruppe erfolgte nicht. Die Bedienung des Moduls war nur durch einen ärztlichen Mitarbeiter der neurochirurgischen Abteilung durchführbar. Eine weitere Hürde im Zuge der Probandenrekrutierung, die sich in den ungleich großen Patientengruppen widerspiegelt.

Der Hersteller empfiehlt für die Durchführung der Messung die Verwendung einer speziellen Untersuchungsliege. Für die Lumbalpunktion befindet sich eine Aussparung auf Höhe der Lendenwirbelsäule, ebenso kann der Patient in eine sitzende Position gebracht werden. Diese Liege war im Rahmen unserer Untersuchungen nicht verfügbar. Die Punktion und Infusionsmessung erfolgten in Seitenlage. Es gilt zu beachten, dass diese Situation Einfluss auf die Dynamik der Liquorzirkulation haben könnte (Andersson

et al. 2011; Marmarou et al. 1978). Ebenso zu diskutieren ist die Möglichkeit mechanischer Verlegungen der Infusionskanülen als potentielle Fehlerquelle, die zu verfälschten Ergebnissen oder zum Abbruch der Infusionsmessungen führen können.

Einflussfaktoren auf Datenanalyse und CSF-Dynamik – Einblick in die Literatur:

Aktuell werden einige Theorien hinsichtlich möglicher Effekte auf die Liquordynamik und somit auf die Auswertung einer Infusionsstudie diskutiert.

Noch ist nicht genau geklärt, wie sich die externe Applikation einer Infusionslösung auf die Liquorzirkulation auswirkt (Andersson et al. 2011). Angenommen es käme zu einer Änderung im vaskulären System oder einer unbeabsichtigten oder unentdeckten Störung der physiologischen Absorption oder Formation, hat es überhaupt Relevanz auf die Messanalyse und wenn dies so ist, wie verhält sich dieser Einfluss?

Es ist denkbar, dass zahlreiche Einflussfaktoren einen Effekt auf die direkte Analyse der Infusionsparameter bewirken. Bereits geringe Bewegungen des Patienten, die sich teilweise durch die begleitende Demenz verstärken können, wirken sich auf die sensiblen Messfühler der Systeme aus. Auf Seiten des Untersuchers gilt es zu klären, inwieweit ein Liquorverlust während der Punktion Auswirkungen hat. Bei wiederholten Messungen im Zuge eines Vergleichs verschiedener Messmodule beschreiben Autoren eine Zunahme der Ungenauigkeit bei der Bestimmung der Conductance um $2\mu\text{l}/\text{sec} \cdot \text{kPa}$ (Borgeses et al. 1992; Sundström et al. 2010).

Czosnyka untersuchte in einigen Arbeiten die Relevanz von Komorbiditäten und physiologischen Charakteristika auf die Liquordynamik.

Beim Vorhandensein der NPH-Symptome über einen längeren Zeitraum von 2-3 Jahren bis zum Zeitpunkt der Infusionsstudie zeigte sich eine tendenzielle Abnahme der Resistance, wobei andere Infusionsparameter unbeeinflusst blieben (Czosnyka et al. 2011).

Bezüglich des Patientenalters schien es zu einer Zunahme der Resistance, sowie des Elastance-Koeffizienten unter Abnahme der Liquor-Produktion zu kommen. Das Cut-off Alter wurde dabei mit 56 Jahren beschrieben (Czosnyka, et al. 2009). Im Vergleich der aktuellen Epidemiologie des INPH möglicherweise recht jung definiert (Jaraj et al. 2014).

In unserer Arbeit zeigte sich keine Korrelation hinsichtlich Patientenalter und Resistance ($r = - 0,14$; $p=0,354$).

Im selben Jahr analysierten Czosnyka und Kollegen an 25 gesunden Hasen, dass der Abnahme des arteriellen Blutdrucks von 100 auf 50mmHg eine Reduktion der Resistance um 25% folgte, sowie höhere Werte bei induzierter Hyperkapnie (Czosnyka, Richards, et al. 2009).

Speziell mit dem Einfluss zerebrovaskulärer Erkrankungen beschäftigten sich unter anderem die Dutch-NPH Studies. Dabei zeigte sich an der Untersuchung von 101 NPH-Patienten ein schlechteres Outcome nach Shunt-OP für die Patientengruppe mit zerebrovaskulären Komorbiditäten (CT-morphologischer Nachweis). Weiterhin ergab sich allerdings eine signifikant niedrigere Resistance in dieser Gruppe (mean 18,9 vs. 15,9mmHg*min/ml; $p=0,02$) (Boon et al. 1999).

Generell ist anzumerken, dass es aufgrund der Invasivität der Untersuchungen mittels lumbaler Infusionsstudie, nur in wenigen Fällen gesunde Vergleichsgruppen gibt.

4.1.4 Zusammenfassung Fragestellung 1:

In Zusammenschau zeigen sich viele Variablen und Regulationsmechanismen im Rahmen der Diagnostik des INPH.

Klinische Tests unterliegen dem menschlichen Einfluss des Untersuchers, möglicherweise auch einer Untersuchungsbias, sowie dem aktiven Mitwirken des Patienten, wobei Patientenmotivation, dementielle Begleitsymptomatik, Komorbiditäten, Verzerrung durch Testwiederholung oder auch Placebo (Gupta and Lang 2011) eine Rolle spielen können. Im Zusammenspiel mit invasiven Testmethoden gilt es, den optimalen Zeitraum zwischen klinischer Untersuchung und Tap-Test/ELD zu ergreifen (Paulus 2018). Der Einfluss direkter Effekte während einer lumbalen Infusionsstudie, sowie physiologische Prozesse und Komorbiditäten des Patienten sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung.

4.2 Reflexion der Daten des Zusammenhangs der Infusionsstudie im Vergleich zur Ventrikelveränderung in der Literatur

4.2.1 Ventrikelweite

Zeitpunkt der Evans-Index Messung

Für Fragestellung 2 erfolgte eine Messung des Evans-Index zu zwei Zeiträumen nach Shuntanlage:

1. Im Rahmen der regulären ersten Verlaufskontrolle nach durchschnittlich 3,2 Monaten;
2. Im Rahmen eines längerfristiges Follow-ups nach durchschnittlich 11,5 Monaten.

Hinsichtlich der Ventrikeländerung nach Shuntanlage fanden in bereits veröffentlichten Arbeiten in der Literatur Kontroll-Messungen ebenfalls nach einem Jahr statt (Virhammar *et al.*, 2014; Meier and Mutze, 2004; Palm *et al.*, 2006; Hashimoto *et al.*, 2010).

Streuung der Ventrikelweite präoperativ

Die Patienten in unserer Arbeit zeigten gemittelt einen präoperativen Evans-Index (EI) von 0,41 (SD 0,04; range: 0,29-0,50) und liegen somit im Vergleich zu anderen Untersuchungen im mittleren Bereich der Streubreite (G. A. Bateman and Loiselle 2007; Kim *et al.* 2015; Kojoukhova *et al.* 2017; Virhammar *et al.* 2014). Auszugsweise zu nennen sind die SINPHONI-Studie bei welcher der Mittelwert des Evans Index 0,35 (SD 0,04) betrug (Hashimoto *et al.* 2010), eine Studie zur Untersuchung präoperativer prognostischer Parameter mittels MRT (mean EI 0,38; SD 0,04) (Virhammar *et al.* 2014), sowie eine Arbeit bezüglich des Zusammenhangs von ICP und Ventrikeländerung nach Shunttherapie (mean EI 0,34; SD 0,05) (Kim *et al.* 2015). Des Weiteren eine Studie aus 2017 zum Zusammenhang von ICP, kranialer Bildgebung und Outcome nach Shuntanlage, in der Patienten mit höherem EI (0,39 SD 0,04) eher ein positives Outcome nach Shuntanlage zeigten als Patienten mit geringerem EI von $0,36 \pm 0,04$ (Kojoukhova *et al.* 2017). Ebenso definierte Bateman eine Patientengruppe mit einem EI von durchschnittlich 0,50 als Shunt-Responder, im Vergleich dazu mit einem niedrigeren EI von 0,48 als non-Responder (G. A. Bateman and Loiselle 2007).

Mögliche Ursachen für die verschiedenen Evans-Index Bereiche der jeweiligen Untersuchungszentren können an anders definierten Aufnahmekriterien liegen

(beispielsweise der Ein- oder Ausschluss von Patienten mit (zerebralen) Komorbiditäten und dadurch veränderter Ventrikelmorphologie), dem Zeitpunkt der Messung und der Dauer einer bestehenden NPH-Symptomatik bis zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sowie des Alters der Patienten. Brix beschrieb 2017 beispielsweise neben einer Zunahme des Evans Index bei gesunden Probanden im Alter auch die Tatsache, dass sich knapp 30% der gesunden Vergleichsgruppe ($n_{\text{Pat}} = 225$) bereits mit einem Evans-Index über 0,3 präsentierten (Brix et al. 2017).

Ventrikulomegalie

Eine Vergrößerung des **Ventrikelvolumens**, unabhängig von der Methode der Messung, wird bei nahezu allen NPH Patienten beobachtet und konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden. Hierbei präsentierten sich 96% der Patienten mit einem Evans-Index über 0,3 (2.2 Charakteristika der Patienten, Tabelle 2). Die meisten Erklärungsansätze dieser Bildmorphologie beschäftigen sich mit der Theorie einer Veränderung liquordynamischer Prozesse (G. A. Bateman and Loiselle 2007; Qvarlander 2013a). Beispielsweise beschreibt Greitz verstärkte Pulsationen im intrazerebralen Kapillargebiet als Ursache einer Ventrikelvergrößerung. Dabei käme es durch eine verminderte Compliance zu geringeren arteriellen Pulsationen, wodurch wiederum die kapillären Pulsationen gefördert würden (Greitz 2004a).

Andere Ansätze zur **Ventrikulomegalie** bei INPH Patienten beschreiben einen benignen externen Hydrozephalus als Prädisposition zur Entwicklung eines INPH im fortgeschrittenen Erwachsenenalter. Pathophysiologisch betrachtet bildet sich dabei kompensatorisch ein alternativer Abflussweg des Liquors aus den Ventrikeln durch extrazelluläres Gewebe und durch das sogenannte glymphatische System (Bradley 2015b). Eine Degeneration der tiefen weißen Substanz im Alter bedinge eine Funktionseinschränkung dieses alternativen Absorptionssystems und somit eine Zunahme der Ventrikelgröße (Bradley 2015a; Wada et al. 2011; Yamada, Ishikawa, and Yamamoto 2017).

Zwispältigkeit bei der Berechnung des Ventrikelvolumens

In dieser Studie wurde der Evans-Index (EI) zur Einschätzung der Ventrikelweite verwendet.

Dass es im Leben zu einer altersbedingten Ventrikelerweiterung kommt, stellte Barron bereits 1976 fest (Barron, Jacobs, and Kinkel 1976). Dennoch bietet die Studienlage keine klaren Empfehlungen darüber, welches Messverfahren zur Bestimmung des Ventrikelvolumens im klinischen Alltag den höchsten prädiktiven Wert bei der Diagnostik des INPH Stellung bezieht (Ambarki et al. 2010; Ahmed K Toma et al. 2011). Am meisten verwendet, aber dennoch kontrovers diskutiert ist die Verwendung des Evans-Index, von dessen ausschließlicher Verwendung zur radiologischen Diagnosesicherung abgeraten wird (Ambarki et al. 2010; Ahmed K Toma et al. 2011).

Im Vergleich von Frontal Occipital Horn Ratio (FOHR) und EI werden keine signifikanten Unterschiede angenommen (Ambarki et al. 2010). Diesen beiden linearen Messmethoden übergeordnet ist die computergesteuerte Analyse des Ventrikelvolumens (VV) (Ambarki et al. 2010), die jedoch auch für die Verwendung im Alltag aufwendiger ist. Ambarki untersuchte dies allerdings ohne Bezug zur klinischen Symptomatik des NPH. Aufgrund des noch hohen Zeitaufwands findet dieses Verfahren nur geringe Anwendung (Ambarki et al. 2010). Ob die radiologische Analyse des VV als prädiktiver Marker für das klinische Resultat nach Shuntimplantation dienen kann, wird verneint (Palm et al. 2006). Eine Abnahme der Ventrikelgröße bei Anwendung der VV-Messung wird diffus bei 30-90% der untersuchten Patienten angegeben (Anderson et al. 2002). Am aktuellsten eruiert, korreliert ein erhöhter VV-Wert mit einer Gangstörung, sowie mit einer kognitiven Dysfunktion bei NPH-Patienten (Palm et al. 2009).

Änderung der Ventrikelweite nach Shuntanlage

In den CCT-Verlaufskontrollen dieser Arbeit konnte eine Abnahme der Ventrikelweite im Mittel um 3,55% (\pm 3,26) im frühen Verlauf und um 4,10% (\pm 4,29) nach einem Jahr verzeichnet werden. Es zeigte sich dabei eine weite Spannweite von -2,13% bis +12,20% (3.2.1 Ventrikeländerung, Tab. 12).

Allen Patienten mit Shunt-OP wurde ein Gravitationsventil der Marke MIETHKE proGAV oder proGAV 2.0 implantiert.

Die intraoperative Einstellung des Ventilöffnungsdrucks für die horizontale Position erfolgte bei 10 oder 8 cmH₂O. Wie im Methodenteil beschrieben, wird die Liquorabflussrate bei diesen Ventilen lageabhängig durch die zusätzliche

Gravitationseinheit gesteuert. Durch diese Regulation wird versucht, Komplikationen wie Über- und Unterdrainage zu vermeiden. In der oft jahrelangen Nachkontrolle wurden in der Klinik für Neurochirurgie des Uniklinikums Tübingen zusätzlich manuelle Anpassungen anhand des klinischen Befundes getätigt.

Angaben zur Änderung der Ventrikelweite in der Literatur, eruiert anhand des EI, lassen Bereiche von 5,4-7,8% (Ng et al. 2009) erkennen, sowie absolute Differenzen, bei denen Zweidrittel der Patienten nach einem Jahr eine Reduktion von über 0,06 aufwiesen (Meier et al. 2003). Zum Vergleich dazu lag der mittlere Wert unserer Patientenanalyse bei einer absoluten EI Reduktion von 0,016 mit maximalen Änderungen von 0,05 (zeitliche Kategorie I) bis 0,06 (zeitliche Kategorie II) postoperativ.

Die Herausforderung bei diesen Vergleichen stellen die zahlreichen postoperativen Einflussfaktoren dar. Meist handelt es sich zwar um einen beschriebenen Zeitraum von einem, sechs oder zwölf Monate für radiologische Verlaufsmessungen, weniger transparent sind allerdings die Einstellungen der Shuntventile intraoperativ oder notwendige Anpassungen im längerfristigen Verlauf bei Über- oder Unterdrainage. Ebenso unterscheiden sich die Modelle der jeweiligen Hersteller. Zu erwähnen ist die Möglichkeit, dass sich die Verdachtsdiagnose INPH, trotz Vorliegen vieler diagnostischer Hinweise, nach Shuntanlage manchmal nicht bestätigt und vielmehr zum Beispiel eine vaskuläre Demenz die typischen NPH Kriterien kaschierte. Diese Patienten wären somit fälschlicherweise in die NPH Statistik mit aufgenommen worden. Die zu Beginn erwähnte Abnahme der Ventrikelweite zwischen 3,5 und 4% grenzt zudem an den Bereich der Messgenauigkeit. Bei der dabei geringen Fallzahl von 19 Patienten ist eine zufallsbedingte Korrelation im Rahmen des Möglichen. Es bleibt zu erwähnen, dass die Änderung der Ventrikelweite nur ein sekundäres Outcomekriterium ist und in der Therapie selbst keine Relevanz hat. Wichtiger ist dabei das Wohlergehen der Patienten unabhängig von dem Ausmaß einer Ventrikeländerung. In den Verlaufskontrollen nach Shunteinlage existiert kein definiertes Delta welches erreicht werden sollte.

4.2.2 Änderung der Ventrikelweite und Infusionsparameter

In der Analyse des Zusammenhangs der Infusionsparameter und der Änderung der Ventrikelweite (3.2.2) zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass eine Verringerung der Ventrikelweite postoperativ mit einer erhöhten präoperativen Resistance (>18 mmHg*min/ml) korreliert ($p=0,001$). Vor allem Werte über 24 mmHg*min/ml, gemessen bei 2 Probanden, scheinen dabei einen starken Einfluss auf das Ausmaß der Ventrikelabnahme zu haben (3.2.2 Abb. 26). Die dargestellte Korrelation ergibt sich ausschließlich durch ein Wertepaar bei insgesamt nur 5 bzw. 6 Wertepaaren, ist also von einem einzelnen Wert abhängig der ein Ausreißer sein kann noch innerhalb des dreifachen Interquartilsabstandes, oder zufallsbedingt entstanden ist. Von daher ist dieses Ergebnis als nicht valide anzunehmen und bedarf der Überprüfung in einer sehr viel größeren Kohorte.

Einen ähnlichen Zusammenhang, aber unabhängig von der Höhe der Resistance, zeigte Sorteberg im Zuge einer Interpretation der Resistance als prädiktiven Parameter für das Outcome nach Shuntanlage, in der die Abnahme der Ventrikelweite mit der Resistance korrelierte (Sorteberg, Eide, and Fremming 2004). Im Jahre 1989 erstmals untersucht und 2016 erneut aufgegriffen, beschreiben Tans und Poortvliet bei der Untersuchung von 35 Patienten zwar kein Zusammenhang zwischen der Resistance und dem absoluten prä- und postoperativen Ventrikelvolumen, wohl aber zwischen einer erhöhten Resistance und der Geschwindigkeit sowie des Ausmaßes einer Ventrikelverkleinerung ($n=11$) (Tans and Poortvliet 2016).

In Verbindung dazu können weitere Untersuchungen gebracht werden, die neben einer postoperativen Reduktion der Ventrikelweite ebenfalls eine Abnahme der Resistance nach Shuntanlage beschreiben (Petrella et al. 2008; Qvarlander et al. 2013).

So wie eine erhöhte Resistance als prädiktiver Marker für eine Besserung der NPH Symptomatik angenommen wird (Behrens et al. 2013; Bradley 2015a; Eide and Sorteberg 2010; Mahr et al. 2016; Mokri 2001; Weerakkody et al. 2011) und in Zusammenhang mit dem Absorptionsverhalten des Ventrikelsystems steht, würden die Erkenntnisse unserer Arbeit, die vor allem Resistance Werte über 18 als relevant einstuft, jene Ansichten unterstützen, die einen Cut-off der Resistance bei 18 (Boon et al. 2000; Paulus 2018) und nicht bei 13 mmHg*min/ml (Kiefer and Eymann 2010; Kim et al. 2015; Weerakkody et

al. 2011) definieren. Allerdings liegen zu unseren Patienten keine Outcomedaten vor, die Gruppengröße ist zudem zu klein, so dass diese Annahme spekulativ bleibt.

Man steht bei der Aufstellung solcher Annahmen erneut der Herausforderung gegenüber, nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse zu erlangen. Neben den im vorherigen Kapitel beschriebenen möglichen Einflussfaktoren auf die postoperative Datenerhebung, stellen Infusionsstudien eine Momentaufnahme dar und sind - gerechtfertigter Weise aufgrund der Invasivität - weniger in den postoperativen Verlauf miteingebunden als regelmäßige, teilweise jahrelange radiologische Ventrikelmessungen. Es bleiben Erkenntnisse verborgen, wie sich die Parameter der Liquordynamik bei langfristiger Shunttherapie verhalten und ob es beispielsweise zu konstanten, abfallenden, oder sogar ansteigenden Resistance Werten bei gleichbleibender oder veränderter klinischer Symptomatik kommt.

4.2.3 Ventrikelgröße und Klinik – ein Vergleich aus der Literatur

Bezüglich der **Relevanz des Ausmaßes Ventrikeländerungen** zeigen sich in der Literatur geteilte Ergebnisse. Zum einen lässt sich beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Abnahme des Ventrikelvolumens nach Shunt und klinischer Besserung darstellen (Anderson et al. 2002; Hiraoka et al. 2010). Gegenteilig dazu beschreibt z.B. Meier 2003 keine Korrelation zwischen positiven klinischen Outcome und Abnahme des Ventrikelvolumens (Meier et al. 2003). Es ist wichtig anzumerken, dass im Vergleich kein einheitliches Prozedere zur Beurteilung des klinischen Outcomes verwendet wurde und derzeit ebenso die Verlaufskontrollen zentrumspezifisch erfolgen.

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Scores zur Beurteilung der klinischen Symptomatik verwendet, was die Vergleichbarkeit ebenfalls erschwert. Bei Meier wurde die Gangstörung durch den Kiefer-Index beschrieben, in einer anderen Arbeit durch die modified Rankin Skala und den Time-up-and-go-Test (Hiraoka et al. 2010), oder wurde subjektiv während der morgendlichen Visite am Patientenbett (Anderson et al. 2002) beurteilt. Des Weiteren kamen unterschiedliche Messverfahren, beispielsweise der Evans-Index, die Frontal Occipital Horn Ratio FOR, oder volumetrische Berechnungen zum Einsatz.

Auch bei der Auswahl der verwendeten **Shunt-Ventile** sind Unterschiede zu verzeichnen. Meier verwendete ein MIETHKE Dual Switch Ventil mit der Möglichkeit, einen niedrigen (horizontalen) sowie einen höheren (vertikalen) Ventildruck einzustellen. Ab einer Körperposition von 60° erfolgt dabei eine Umschaltung auf das höhere Druckniveau, unterstützt durch die lageabhängige Regulation der Gravitationseinheit (einstellbarer Bereich horizontal: 5, 10, 13 cmH₂O, vertikal: 30, 40, 50 cmH₂O). Das Dual Switch System trägt dabei zusätzlich eine geringere Komplikationsrate an Obstruktionen durch größere Partikel wie z.B. Eiweiße oder tumorbehafteter Liquor (Neurosurgery 2007).

In der Analyse von Hiraoka kam ein Codman Hakim Ventil zum Einsatz. Der initiale Ventildruck wurde präoperativ anhand der Körpermaße eingestellt. Bei Bedarf folgte über einen Zeitraum von 7-14 Tagen eine definierte Adjustierung um 10-30 mmH₂O niedriger, oder um 30er Schritte nach oben (Hiraoka et al. 2010).

Ein programmierbares Codman Medos Ventil wurde bei Andersons Untersuchung verwendet. Dabei regulierte man den Öffnungsdruck postoperativ nicht mehr als einmal innerhalb von 3 Wochen und auch nie mehr als um 20 mmH₂O. (Anderson et al. 2002).

Schon dieser kurze Auszug lässt auf die Vielfältigkeit der Regulationsmechanismen der Liquordrainage schließen. Insgesamt beläuft sich die Anzahl der zur Behandlung des INPH zur Verfügung stehenden Ventile auf über 200 (Ma et al. 2017). Neben dem in der vorliegenden Studie programmierbaren Ventil mit zusätzlicher Gravitationseinheit (MIETHKE proGAV und proGAV 2.0, MIETHKE Dual Switch) sind programmierbare (Codmann Hakim, Codman Medos, PS Medtronic Strata) und nicht programmierbare Ventile ohne Gravitationseinheit für die Therapie des INPH führend (Kiefer and Unterberg 2012). Der Hauptunterschied ist bei fehlendem Gravitationsassistenten die Lageunabhängigkeit des Ventilöffnungsdruckes.

Dieser Hintergrund der verschiedenen Regulationssysteme sollte bei Gegenüberstellungen hinsichtlich Ventrikeländerungen und in der Diskussion des klinischen Outcome nach Shunt-OP mit einbezogen werden.

4.2.4 Zusammenfassung Fragestellung 2

Verglichen mit den in diesem Kapitel beschriebenen früheren Ergebnissen von vor über 35 Jahren sowie in Rekapitulation mit aktuellen Untersuchungen, gibt auch unsere Studie

Hinweise auf das Zusammenspiel von Resistance und Ventrikelmorphologie beim INPH. Zu betonen ist dabei die Tatsache einer Dynamik im Hinblick auf die Theorie liquordynamischer Pathomomechanismen bei der Entstehung des Krankheitsbildes. Sowie die Änderung der Ventrikelgröße ein dynamischer Prozess ist, mehr als die statische Messung einer Ventrikelweite zu verschiedenen Zeitpunkten, liegt auch der Resistance eine Beschreibung im Kontext von Fließeigenschaften zugrunde.

Die vielfach beschriebene Ventrikulomegalie als deutlicher Marker eines INPH, zusammen mit veränderten Resistance Werten bei diesen Patienten, könnte vermuten lassen, dass diese eher eine Rolle für einen (langfristigen) Progress und die Entstehung des INPH eine Rolle spielt, deutlicher als für eine statische Momentaufnahme, beispielsweise der klinischen Symptome, unabhängig ob vor oder nach Shuntanlage.

4.3 Fragestellung für die Zukunft

In Anknüpfung dieser Arbeit, dessen Schwerpunkt auf der NPH-Diagnostik mittels invasiver Infusionsstudien liegt, gilt es weitere Untersuchungen anzustellen. Speziell im Rahmen der Analysen des CELDA-Moduls, welches testweise am Uniklinikum Tübingen eingesetzt wurde, ist es nötig, größere Patientengruppen zu akquirieren, um einerseits ein routiniertes Prozedere zu erarbeiten und andererseits das breite Spektrum der Analysemöglichkeiten des CELDA-Moduls einzubeziehen.

Der medizintechnische Fortschritt, sowie voranschreitende Erfahrung im klinisch-wissenschaftlichen Setting erlauben wohl immer häufiger, die Diagnose und Behandlung des Beschwerdebildes des INPH. Aufgrund des stetig wachsenden Bevölkerungsalters und der Zunahme der Population im epidemiologischen Kontext des INPH wird es sicherlich entscheidend sein, neben frühzeitiger Diagnose, auch Langzeitverläufe nach ventrikuloperitonealer Shuntanlage intensiv unter Betrachtung zu nehmen.

Mögliche Bestrebungen und Fragestellungen für zukünftige Studien:

- Durchführung eines MRT-Screenings aller Patienten über 60 Jahre bereits bei Verdacht auf eine dementielle Entwicklung. Bei vergrößerten Ventrikeln Bestimmung der Resistance um INPH frühzeitig zu erkennen und ggf. zu

therapieren. Ziel hierbei sei die Herausforderung der Differentialdiagnosen einer Demenz zu begegnen und ein mögliches Verschleiern eines INPH zu verhindern

- Unter Annahme der Resistance als primärer Verursacher bzw. kausal verknüpfter messbarer Parameter typisch für den INPH, welche Möglichkeiten gäbe es diese zu beeinflussen und zu welchem Zeitpunkt könnte dies relevant werden?
- Unter Wahrung ethischer Voraussetzungen empfehlen sich möglicherweise vermehrt Untersuchungen am Tiermodell. Ziel hierbei sei die Erweiterung experimenteller Möglichkeiten, sowie die Rekrutierung einer Vergleichsgruppe trotz gegebener Invasivität.

5 Zusammenfassung

Zur Diagnose des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus INPH, sowie zur Indikationsstellung einer Shuntanlage wie auch zur Verlaufskontrolle, nehmen invasive liquodynamische Infusionsstudien, Liquorablassversuche und bildgebende Verfahren entscheidende Positionen ein. In Ergänzung zu bisherigen Studien, die Rückschlüsse klinischer Untersuchungsergebnisse mit radiologischen Befunden analysierten, ist es Ziel dieser Arbeit, die diagnostische Zweckdienlichkeit lumbaler Infusionsstudien anhand zwei verschiedener Liquorinfusionsverfahren, druckgesteuert versus volumengesteuert, untereinander zu vergleichen, sowie die Ergebnisse im Licht der klinischen Verbesserung nach externer Liquordrainage ELD zu untersuchen.

In einer zweiten Fragestellung wurde die Beziehung liquodynamischer Messergebnisse gegenüber langfristigen Änderungen der Ventrikelweite nach Shuntanlage untersucht.

Zwischen 2009 und 2017 erfolgte bei 49 Patienten mit Verdacht eines INPH die Durchführung einer Liquorinfusionsstudie sowie einer externen Liquordrainage. 23 Patienten davon erhielten die Anlage eines VP-Shunts. Die Ventrikelweite (Evans-Index), vor Shuntanlage und im kurz- und langfristigen Verlauf (im Mittel 3,2 und 11,5 Monate nach Shuntimplantation) und Parameter der Infusionsstudie (Resistance, $ICP_{plateau}$, AMP_r , PVI) wurden analysiert. Die Ergebnisse der Resistance wurden in verschiedene Bereiche (>13 , >15 , $>18\text{mmHg}\cdot\text{min/ml}$) aufgeteilt.

Im Rahmen der ersten Fragestellung erfolgte eine Auswertung der Infusionsstudienresultate ($n_{pat}=49$) in Verbindung mit der Besserung von PEG-Board

Testung und Ganganalyse nach 3-tägiger Liquordrainage. Als Besserung wurde eine Änderung um mehr als 10% oder 20%, verglichen zur Performance vor ELD, definiert.

Hierbei konnte eine positive Korrelation der Resistance $> 13\text{mmHg}\cdot\text{min}/\text{ml}$, gemessen im volumengesteuerten ICM+-Verfahren, und einer Besserung der Schrittzahl nach ELD nachgewiesen werden ($p=0,006$; $n_{Pat}=6$). Ein direkter Vergleich der beiden Liquorinfusionssysteme hinsichtlich prädiktiver Wertigkeit zeigte keine eindeutigen Ergebnisse.

Die Änderung der Ventrikelweite im langfristigen Verlauf nach Shunt-OP (zweite Fragestellung) zeigte eine positive Korrelation mit Werten der Resistance $> 18\text{mmHg}\cdot\text{min}/\text{ml}$ ($p = 0,049$; $n_{Pat} = 7$) und unterstützt somit die Meinungen, welche einen höheren Grenzwert der Resistance im Management des INPH beschreiben.

In beiden Fragestellungen spiegelte sich die Resistance im Kontext des Diagnosemanagements des INPH wider und zeigte sich dabei als Einflussfaktor auf längerfristige morphologische Veränderungen und klinische Untersuchungsergebnisse. Es geht hervor, dass weiterhin ein kombiniertes Verfahren aus dynamischen Liquoranalysen und klinischen und bildgebenden Momentaufnahmen anzustreben ist, um die Diagnose des INPH von den Komorbiditäten der Patienten und möglichen Differentialdiagnosen abgrenzen zu können, um somit die Indikation zu einer Shuntanlage zu stellen.

6 Literaturverzeichnis

- ADAMS, R. D., C. M. FISHER, S. HAKIM, R. G. OJEMANN, and W. H. SWEET. 1965. "SYMPTOMATIC OCCULT HYDROCEPHALUS WITH 'NORMAL' CEREBROSPINAL-FLUID PRESSURE.A TREATABLE SYNDROME." *The New England Journal of Medicine* 273:117–26.
- Ambarki, Khalid, Hanna Israelsson, Anders Wåhlin, Richard Birgander, Anders Eklund, and Jan Malm. 2010. "Brain Ventricular Size in Healthy Elderly: Comparison between Evans Index and Volume Measurement." *Neurosurgery* 67(1):94–99; discussion 99.
- American Academy of Neurology. 2015. "Summary of Evidence-Based Guideline for CLINICIANS PRACTICE GUIDELINE: IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS: RESPONSE TO SHUNTING AND PREDICTORS OF RESPONSE Clinical Context." *American Academy of Neurology*.
- Anderson, Richard C., Jessica J. Grant, Robert de la Paz, Steven Frucht, and Robert R. Goodman. 2002. "Volumetric Measurements in the Detection of Reduced Ventricular Volume in Patients with Normal-Pressure Hydrocephalus Whose Clinical Condition Improved after Ventriculoperitoneal Shunt Placement." *Journal of Neurosurgery*.
- Andersson, Kennet, Nina Sundström, Jan Malm, and Anders Eklund. 2011. "Effect of Resting Pressure on the Estimate of Cerebrospinal Fluid Outflow Conductance." *Fluids and Barriers of the CNS* 8(1):15.
- Anile, Carmelo, Pasquale De Bonis, Alessio Albanese, Alessandro Di Chirico, Annunziato Mangiola, Gianpaolo Petrella, and Pietro Santini. 2010. "Selection of Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus for Shunt Placement: A Single-Institution Experience." *Journal of Neurosurgery* 113(1):64–73.
- Avezaat, C. J. and J. H. van Eijndhoven. 1986. "Clinical Observations on the Relationship between Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Intracranial Pressure." *Acta Neurochirurgica* 79(1):13–29.
- Avezaat, Cj. 1979. "Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Intracranial Volume-Pressure Relationships." *Journal of Neurology*, ... 42(February):687–700.
- Avezaat, CJJ and JHM Van Eijndhoven. 1984. *Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Craniospinal Dynamics: A Theoretical, Clinical and Experimental Study*. Vol. 5.

- Bakker, Erik N. T. P., Brian J. Bacsikai, Michal Arbel-Ornath, Roxana Aldea, Beatrice Bedussi, Alan W. J. Morris, Roy O. Weller, and Roxana O. Carare. 2016. "Lymphatic Clearance of the Brain: Perivascular, Paravascular and Significance for Neurodegenerative Diseases." *Cellular and Molecular Neurobiology* 36(2):181–94.
- Baledent, O., Catherine Gondry-Jouet, M. E. Meyer, Giovanni De Marco, Daniel Le Gars, M. C. Henry-Feugeas, and Ilana Idy-Peretti. 2004. "Relationship between Cerebrospinal Fluid and Blood Dynamics in Healthy Volunteers and Patients with Communicating Hydrocephalus." *Investigative Radiology* 39(1):45–55.
- Barron, S. A., L. Jacobs, and W. R. Kinkel. 1976. "Changes in Size of Normal Lateral Ventricles during Aging Determined by Computerized Tomography." *Neurology* 26(11):1011–13.
- Bateman, G. A. 2008. "The Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Cerebral Ischemia or Altered Venous Hemodynamics?" *American Journal of Neuroradiology* 29(1):198–203.
- Bateman, G. A. and A. M. Loiselle. 2007. "Can MR Measurement of Intracranial Hydrodynamics and Compliance Differentiate Which Patient with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Will Improve Following Shunt Insertion?" *Acta Neurochirurgica* 149(5):455–62.
- Bateman, G. A. and A. M. Loiselle. 2007. "Clinical Article Can MR Measurement of Intracranial Hydrodynamics and Compliance Differentiate Which Patient with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Will Improve Following Shunt Insertion? Å." *Acta Neurochir (Wien)* 149:455–62.
- Bateman, Grant A. 2004. "Pulse Wave Encephalopathy: A Spectrum Hypothesis Incorporating Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Normal Pressure Hydrocephalus." *Medical Hypotheses* 62(2):182–87.
- Behrens, A., N. Lenfeldt, S. Qvarlander, L. O. Koskinen, J. Malm, and A. Eklund. 2013. "Are Intracranial Pressure Wave Amplitudes Measurable through Lumbar Puncture?" *Acta Neurologica Scandinavica* 127(4):233–41.
- Black, P. M., R. G. Ojemann, and A. Tzouras. 1985a. "CSF Shunts for Dementia, Incontinence, and Gait Disturbance." *Clinical Neurosurgery*.
- Black, P. M., R. G. Ojemann, and A. Tzouras. 1985b. "CSF Shunts for Dementia, Incontinence, and Gait Disturbance." *Clinical Neurosurgery* 32:632–51.

- Boon, A. J. W., J. Th. J. Tans, E. J. Delwel, S. M. Egeler-Peerdeman, P. W. Hanlo, J. A. L. Wurzer, and J. Hermans. 1997. "Dutch Normal Pressure Hydrocephalus Study: Baseline Characteristics with Emphasis on Clinical Findings." *European Journal of Neurology* 4(1):39–47.
- Boon, Agnita J. W., Joseph T. J. Tans, Ernst J. Delwel, Saskia M. Egeler-Peerdeman, Patrick W. Hanlo, Hans A. L. Wurzer, and Jo Hermans. 1999. "Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: The Role of Cerebrovascular Disease." *Journal of Neurosurgery*.
- Boon, Agnita J. W., Joseph Th J. Tans, Ernst J. Delwel, Saskia M. Egeler-Peerdeman, Patrick W. Hanlo, Hans A. L. Wurzer, and Jo Hermans. 2000. "The Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study. How to Select Patients for Shunting? An Analysis of Four Diagnostic Criteria." *Surgical Neurology* 53(3):201–7.
- Borgbjerg, B. M., F. Gjerris, M. J. Albeck, J. Hauerberg, and S. V. Børgesen. 1998. "A Comparison between Ventriculo-Peritoneal and Ventriculo-Atrial Cerebrospinal Fluid Shunts in Relation to Rate of Revision and Durability." *Acta Neurochirurgica* 140(5):459–65.
- Borgesen, S. E., M. J. Albeck, F. Gjerris, M. Czosnyka, and P. Laniewski. 1992. "Computerized Infusion Test Compared to Steady Pressure Constant Infusion Test in Measurement of Resistance to CSF Outflow." *Acta Neurochirurgica* 119(1–4):12–16.
- Borgesen, S. E., F. Gjerris, and S. C. Sorensen. 1979. "Intracranial Pressure and Conductance to Outflow of Cerebrospinal Fluid in Normal-Pressure Hydrocephalus." *J Neurosurg* 50(4):489–93.
- Bradley, W. G. 2015a. "CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 36(5):831–38.
- Bradley, W. G. 2015b. "CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus." *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 36(5):831–38.
- Bradley, WG. 2002. "Cerebrospinal Fluid Dynamics and Shunt Responsiveness in Patients with Normal-Pressure Hydrocephalus." *Mayo Clinic Proceedings* 77(June):507–8.
- Bradley, William G., Gautam Bahl, and John F. Alksne. 2006. "Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus May Be a 'Two Hit' Disease: Benign External

- Hydrocephalus in Infancy Followed by Deep White Matter Ischemia in Late Adulthood.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 24(4):747–55.
- Bradley, William G., Francis G. Safar, Claudia Hurtado, Justin Ord, and John F. Alksne. 2004. “Increased Intracranial Volume: A Clue to the Etiology of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus?” *American Journal of Neuroradiology* 25(9):1479–84.
- Brean, A. and P. K. Eide. 2008. “Prevalence of Probable Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in a Norwegian Population.” *Acta Neurologica Scandinavica* 118(1):48–53.
- Bret, P., J. Chazal, P. Janny, B. Renaud, M. Tommasi, J. J. Lemaire, M. Bret, and A. Jouvot. 1990. “[Chronic Hydrocephalus in Adults].” *Neuro-Chirurgie* 36 Suppl 1:1–159.
- Brinker, Thomas, Edward Stopa, John Morrison, and Petra Klinge. 2014. “A New Look at Cerebrospinal Fluid Circulation.” *Fluids and Barriers of the CNS* 11(1):10.
- Brix, Maiken K., Eric Westman, Andrew Simmons, Geir Andre Ringstad, Per Kristian Eide, Kari Wagner-Larsen, Christian M. Page, Valeria Vitelli, and Mona K. Beyer. 2017. “The Evans’ Index Revisited: New Cut-off Levels for Use in Radiological Assessment of Ventricular Enlargement in the Elderly.” *European Journal of Radiology* 95:28–32.
- Casmiro, M., R. D’Alessandro, F. M. Cacciatore, R. Daidone, F. Calbucci, and E. Lugaresi. 1989. “Risk Factors for the Syndrome of Ventricular Enlargement with Gait Apraxia (Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus): A Case-Control Study.” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 52(February):847–52.
- Chaudhry, Priyanka, Siddharth Kharkar, Jennifer Heidler-Gary, Argye E. Hillis, Melissa Newhart, Jonathan T. Kleinman, Cameron Davis, Daniele Rigamonti, Paul Wang, David N. Irani, and Michael a Williams. 2007. “Characteristics and Reversibility of Dementia in Normal Pressure Hydrocephalus.” *Behavioural Neurology* 18(3):149–58.
- Avezaat, Cj. 1979. “Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Intracranial Volume-Pressure Relationships.” *Journal of Neurology, ...* 42(February):687–700.
- Avezaat, Cj and JHM Van Eijndhoven. 1984. *Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Craniospinal Dynamics: A Theoretical, Clinical and Experimental Study*. Vol. 5.
- Cushing, H. 1927. “Studies in Intracranial Physiology and Surgery. The Third

- Circulation. The Hypophysis. The Gliomas.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.
- Czosnyka, Marek, L. Batorski, P. Laniewski, W. Maksymowicz, W. Koszewski, and W. Zaworski. 1990. “A Computer System for the Identification of the Cerebrospinal Compensatory Model.” *Acta Neurochirurgica* 105:112–16.
- Fridén, H. and J. Ekstedt. 1982. “Instrumentation for Cerebrospinal Fluid Hydrodynamic Studies in Man.” *Medical & Biological Engineering & Computing*.
- Greitz, Dan. 2004. “Radiological Assessment of Hydrocephalus: New Theories and Implications for Therapy.” *Neurosurgical Review* 27(3):145–65.
- Relkin, Norman, Anthony Marmarou, Petra Klinge, Marvin Bergsneider, and Peter McL Black. 2005. “INPH Guidelines, Part II: Diagnosing Idio-Pathic Normal-Pressure Hydrocephalus.” *Neurosurgery* 57(3 SUPPL.):4–16.
- Sainz, Laura V., Julian Zipfel, Susanne R. Kerscher, Annette Weichselbaum, Andrea Bevot, and Martin U. Schuhmann. 2019. “Cerebro-Venous Hypertension: A Frequent Cause of so-Called ‘External Hydrocephalus’ in Infants.” *Child’s Nervous System*.
- Sakakibara, Ryuji, Takemasa Kanda, Tetsutoshi Sekido, Tomoyuki Uchiyama, Yusuke Awa, Takashi Ito, Zhi Liu, Tatsuya Yamamoto, Tomonori Yamanishi, Tatsuhiko Yuasa, Koji Shirai, and Takamichi Hattori. 2008. “Mechanism of Bladder Dysfunction in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.” *Neurourology and Urodynamics* 27(6):507–10.
- Czosnyka, Marek, L. Batorski, P. Laniewski, W. Maksymowicz, W. Koszewski, and W. Zaworski. 1990. “A Computer System for the Identification of the Cerebrospinal Compensatory Model.” *Acta Neurochirurgica* 105:112–16.
- Czosnyka, Marek, Zofia H. Czosnyka, Peter C. Whitfield, Tim Donovan, and John D. Pickard. 2009. “Age Dependence of Cerebrospinal Pressure—Volume Compensation in Patients with Hydrocephalus.” *Journal of Neurosurgery*.
- Czosnyka, Marek, Zofia Czosnyka, Shahan Momjian, and John D. Pickard. 2004. “Cerebrospinal Fluid Dynamics.” *Physiological Measurement* 25(5):R51–76.
- Czosnyka, Marek, Hugh K. Richards, Zofia Czosnyka, Stefan Piechnik, and John D. Pickard. 2009. “Vascular Components of Cerebrospinal Fluid Compensation.” *Journal of Neurosurgery*.

- Czosnyka, Marek, Martin U. Schuhmann, Stefano Signoretti, and John D. Pickard. 2014. "Monitoring of Intracranial Pressure and Assessment of Cerebrospinal Fluid Dynamics." (3):147–60.
- Czosnyka, Z., B. Oowler, N. Keong, T. Santarius, O. Baledent, J. D. Pickard, and M. Czosnyka. 2011. "Impact of Duration of Symptoms on CSF Dynamics in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Acta Neurologica Scandinavica*.
- Davson, H. 1966. "Formation and Drainage of the Cerebrospinal Fluid." *The Scientific Basis of Medicine Annual Reviews* 238–59.
- DAVSON, H., F. R. DOMER, and J. R. HOLLINGSWORTH. 1973. "THE MECHANISM OF DRAINAGE OF THE CEREBROSPINAL FLUID." *Brain* 96(2).
- Degener, Neurologie, Clinical Pathw, and Walter Paulus. 2012. "Normaldruckhydrozephalus." 1–12.
- Eide, Kristian and Wilhelm Sorteberg. 2016. "Outcome of Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Role of Preoperative Static and Pulsatile Intracranial Pressure."
- Eide, Per K. 2008. "Demonstration of Uneven Distribution of Intracranial Pulsatility in Hydrocephalus Patients." *Journal of Neurosurgery* 109(5):912–17.
- Eide, Per Kristian and Wilhelm Sorteberg. 2008. "Changes in Intracranial Pulse Pressure Amplitudes after Shunt Implantation and Adjustment of Shunt Valve Opening Pressure in Normal Pressure Hydrocephalus." *Acta Neurochirurgica* 150(11):1141–47.
- Eide, Per Kristian and Wilhelm Sorteberg. 2010. "Diagnostic Intracranial Pressure Monitoring and Surgical Management in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A 6-Year Review of 214 Patients." *Neurosurgery* 66(1):80–90.
- Eklund, Anders, Peter Smielewski, Iain Chambers, Noam Alperin, Jan Malm, Marek Czosnyka, and Anthony Marmarou. 2007. "Assessment of Cerebrospinal Fluid Outflow Resistance." *Medical and Biological Engineering and Computing* 45(8):719–35.
- Ekstedt, J. 1977. "CSF Hydrodynamic Studies in Man. 1. Method of Constant Pressure CSF Infusion." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 40(2):105–19.
- Engel, D. C., S. D. Adib, M. U. Schuhmann, and C. Brendle. 2018. "Paradigm-Shift:

- Radiological Changes in the Asymptomatic INPH-Patient to Be: An Observational Study.” *Fluids and Barriers of the CNS* 15(1).
- Giménez, M. Galarza, U. Thomale, M. U. Schuhmann, J. Valero, and J. M. Amigó. 2017. “Pulsatile Flow in Ventricular Catheters for Hydrocephalus.” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 375(2096).
- Greitz, D., R. Wirestam, A. Franck, B. Nordell, C. Thomsen, and F. Ståhlberg. 1992. “Pulsatile Brain Movement and Associated Hydrodynamics Studied by Magnetic Resonance Phase Imaging. The Monro-Kellie Doctrine Revisited.” *Neuroradiology* 34(5):370–80.
- Greitz, Dan. 2004a. “Radiological Assessment of Hydrocephalus: New Theories and Implications for Therapy.” *Neurosurg Rev* 27:145–65.
- Greitz, Dan. 2004b. “Radiological Assessment of Hydrocephalus: New Theories and Implications for Therapy.” *Neurosurgical Review* 27(3):145–65.
- Gupta, Amitabh and Anthony E. Lang. 2011. “Potential Placebo Effect in Assessing Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.” *Journal of Neurosurgery* 1428–31.
- Haan, J. and R. T. W. M. Thomeer. 1988. “Predictive Value of Temporary External Lumbar Drainage in Normal Pressure Hydrocephalus.” *Neurosurgery* 22(2):388–91.
- Hashimoto, Masaaki, Masatsune Ishikawa, Etsuro Mori, Nobumasa Kuwana, and The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). 2010. “Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Is Supported by MRI-Based Scheme: A Prospective Cohort Study.” *Cerebrospinal Fluid Research* 7(1):18.
- Hellström, P., P. Klinge, J. Tans, and C. Wikkelsø. 2012. “A New Scale for Assessment of Severity and Outcome in INPH.” *Acta Neurologica Scandinavica* 126(4):229–37.
- Hiraoka, Kotaro, Hiroshi Yamasaki, Masahito Takagi, Makoto Saito, Yoshiyuki Nishio, Osamu Iizuka, Shigenori Kanno, Hirokazu Kikuchi, Takeo Kondo, and Etsuro Mori. 2010. “Changes in the Volumes of the Brain and Cerebrospinal Fluid Spaces after Shunt Surgery in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus.” *Journal of the Neurological Sciences* 296(1–2):7–12.
- Hussey, F., B. Schanzer, and R. Katzman. 1970. “A Simple Constant-Infusion Manometric Test for Measurement of CSF Absorption. II. Clinical Studies.” *Neurology* 20(7):665–80.

- Ignelzi, R. J. and W. M. Kirsch. 1975. "Follow-up Analysis of Ventriculoperitoneal and Ventriculoatrial Shunts for Hydrocephalus." *Journal of Neurosurgery* 42(6):679–82.
- Ishii, Kazunari, Tomonori Kanda, Aya Harada, Naokazu Miyamoto, Tetsuro Kawaguchi, Kenichi Shimada, Shingo Ohkawa, Takafumi Uemura, Toshiki Yoshikawa, and Etsuro Mori. 2008. "Clinical Impact of the Callosal Angle in the Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *European Radiology* 18(11):2678–83.
- Jack, C. R. 1991. "Brain and Cerebrospinal Fluid Volume: Measurement with MR Imaging." *Radiology* 178(1):22–24.
- Jaraj, Daniel, Katrin Rabiei, Thomas Marlow, Christer Jensen, Ingmar Skoog, and Carsten Wikkelsø. 2014. "Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neurology* 82(16):1449–54.
- Kahlon, B., G. Sundbärg, and Stig Rehn Crona. 2002. "Comparison between the Lumbar Infusion and CSF Tap Tests to Predict Outcome after Shunt Surgery in Suspected Normal Pressure Hydrocephalus." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*.
- Katzman, R. and F. Hussey. 1970. "A Simple Constant-Infusion Manometric Test for Measurement of CSF Absorption. I. Rationale and Method." *Neurology* 20(6):534–44.
- Kiefer, M., R. Eymann, and W. I. Steudel. 2006. "Outcome Predictors for Normal-Pressure Hydrocephalus." *Acta Neurochirurgica, Supplementum*.
- Kiefer, Michael and Regina Eymann. 2009. "Gravitational Shunt Complications after a Five-Year Follow-Up." Pp. 107–12 in *Acta Neurochirurgica, Supplementum*.
- Kiefer, Michael and Regina Eymann. 2010. "Clinical Proof of the Importance of Compliance for Hydrocephalus Pathophysiology." *Acta Neurochirurgica, Supplement* 106:69–73.
- Kiefer, Michael and Andreas Unterberg. 2012. "Differenzialdiagnose Und Therapie Des Normaldruckhydrozephalus." 109.
- Kim, Dong Joo, Zofia Czosnyka, Nicole Keong, Danila K. Radolovich, Peter Smielewski, Michael P. F. Sutcliffe, John D. Pickard, and Marek Czosnyka. 2009. "Index of Cerebrospinal Compensatory Reserve in Hydrocephalus." *Neurosurgery* 64(3):494–501.

- Kim, Eugene, Young-Jin Lim, Han-Seul Park, Sung-Kwon Kim, Young-Tae Jeon, Jeong-Won Hwang, Yun-Seok Lee, and Hee-Pyoung Park. 2015. "The Lack of Relationship between Intracranial Pressure and Cerebral Ventricle Indices Based on Brain Computed Tomography in Patients Undergoing Ventriculoperitoneal Shunt." *Acta Neurochirurgica* 157(2):257–63.
- Klinge, P., P. Hellström, J. Tans, and C. Wikkelsø. 2012. "One-Year Outcome in the European Multicentre Study on INPH." *Acta Neurologica Scandinavica* 126(3):145–53.
- Klinge, Petra, Anthony Marmarou, Marvin Bergsneider, Norman Relkin, and Peter Mc L. Black. 2005. "INPH Guidelines, Part V: Outcome of Shunting in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus and the Value of Outcome Assessment in Shunted Patients." *Neurosurgery* 57(3 SUPPL.):40–52.
- Kojoukhova, Maria, Krista-Irina Vanha, Matti Timonen, Anne M. Koivisto, Ossi Nerg, Jaana Rummukainen, Tuomas Rauramaa, Ritva Vanninen, Juha E. Jääskeläinen, Anna Sutela, and Ville Leinonen. 2017. "Associations of Intracranial Pressure with Brain Biopsy, Radiological Findings, and Shunt Surgery Outcome in Patients with Suspected Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Acta Neurochirurgica* 159(1):51–61.
- Krauss, J. K., J. P. Regel, W. Vach, M. Orszagh, F. D. Jüngling, M. Bonus, and D. W. Droste. 1997. "White Matter Lesions in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and in an Age-Matched Control Group: A Comparative Study." *Neurosurgery* 40(3).
- Krauss, Joachim K., Dirk W. Droste, Werner Vach, Jens P. Regel, Miro Orszagh, Jan J. Borremans, Andreas Tietz, and Wolfgang Seeger. 1996. "Cerebrospinal Fluid Shunting in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus of the Elderly: Effect of Periventricular and Deep White Matter Lesions." *Neurosurgery* 39(2):292–300.
- Lam, C. H. and J. G. Villemure. 1997. "Comparison between Ventriculoatrial and Ventriculoperitoneal Shunting in the Adult Population." *British Journal of Neurosurgery* 11(1):43–48.
- Lemcke, J. and U. Meier. 2010. "Improved Outcome in Shunted INPH with a Combination of a Codman Hakim Programmable Valve and an Aesculap-Miethke Shuntassistant." *Zentralblatt Fur Neurochirurgie* 71(3):113–16.

- Lemcke, Johannes, Ullrich Meier, Cornelia Müller, Michael J. Fritsch, Uwe Kehler, Niels Langer, Michael Kiefer, Regina Eymann, Martin U. Schuhmann, Andreas Speil, Friedrich Weber, Victor Remenez, Veit Rohde, Hans-Christoph Ludwig, and Dirk Stengel. 2013. "Safety and Efficacy of Gravitational Shunt Valves in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Pragmatic, Randomised, Open Label, Multicentre Trial (SVASONA)." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84(8):850–57.
- Lenfeldt, Niklas, Nina Andersson, Aina Agren-Wilsson, a Tommy Bergenheim, Lars-Owe D. Koskinen, Anders Eklund, and Jan Malm. 2004. "Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure Method: A Possible Substitute for the Examination of B Waves." *Journal of Neurosurgery* 101(6):944–50.
- Ma, Tracy S., Nikhil Sharma, and M. Sean Grady. 2017. "A Simplified Pressure Adjustment Clinical Pathway for Programmable Valves in NPH Patients." *Clinical Neurology and Neurosurgery* 159:83–86.
- Mahr, Cynthia V., Markus Dengl, Ulf Nestler, Martin Reiss-Zimmermann, Gerrit Eichner, Matthias Preuß, and Jürgen Meixensberger. 2016. "Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Diagnostic and Predictive Value of Clinical Testing, Lumbar Drainage, and CSF Dynamics." *Journal of Neurosurgery* (January):1–7.
- Malm, J., B. Kristensen, T. Karlsson, M. Fagerlund, J. Elfverson, and J. Ekstedt. 1995. "The Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Dynamic Tests in Patients with Th Idiopathic Adult Hydrocephalus Syndrome." *Archives of Neurology* 52(8):783–89.
- Malm, Jan, Neill R. Graff-Radford, Masatsune Ishikawa, Bo Kristensen, Ville Leinonen, Etsuro Mori, Brian K. Oowler, Mats Tullberg, Michael A. Williams, and Norman R. Relkin. 2013. "Influence of Comorbidities in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus - Research and Clinical Care. A Report of the ISHCSF Task Force on Comorbidities in INPH." *Fluids and Barriers of the CNS* 10(1):22.
- Marmarou, Anthony, Marvin Bergsneider, Petra Klinge, Norman Relkin, and Peter Mc L. Black. 2005. "INPH Guidelines, Part III: The Value of Supplemental Prognostic Tests for the Preoperative Assessment of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neurosurgery* 57(3 SUPPL.).
- Marmarou, Anthony, Kenneth Shulman, and Roberto M. Rosende. 1978. "A Nonlinear Analysis of the Cerebrospinal Fluid System and Intracranial Pressure Dynamics."

Journal of Neurosurgery.

- Marmarou, Anthony, Harold F. Young, and Gunes a Aygok. 2007. "Estimated Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus and Shunt Outcome in Patients Residing in Assisted-Living and Extended-Care Facilities." *Neurosurgical Focus* 22(4):E1.
- Marshall, V. G., W. G. Bradley, C. E. Marshall, T. Bhoopat, and R. H. Rhodes. 1988. "Deep White Matter Infarction: Correlation of MR Imaging and Histopathologic Findings." *Radiology* 167(2):517–22.
- Mataró, Maria, Mar Matarín, Maria Antonia Poca, Roser Pueyo, Juan Sahuquillo, Maite Barrios, and Carme Junqué. 2007. "Functional and Magnetic Resonance Imaging Correlates of Corpus Callosum in Normal Pressure Hydrocephalus before and after Shunting." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 78(4):395–98.
- McGirt, Matthew J., Graeme Woodworth, Alexander L. Coon, George Thomas, Michael A. Williams, and Daniele Rigamonti. 2008. "Diagnosis, Treatment, and Analysis of Long-Term Outcomes in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neurosurgery* 62 Suppl 2:670–77.
- McGovern, Robert A., Kathleen M. Kelly, Andrew K. Chan, Nicholas J. Morrissey, and Guy M. McKhann. 2014. "Should Ventriculoatrial Shunting Be the Procedure of Choice for Normal-Pressure Hydrocephalus?" *Journal of Neurosurgery* 120(6):1458–64.
- Meier, U., S. Paris, A. Gröwe, D. Stockheim, A. Hajdukova, and S. Mutze. 2003. "Is There a Correlation between Operative Results and Change in Ventricular Volume after Shunt Placement? A Study of 60 cases of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neuroradiology* 45(6):377–80.
- Meier, Ullrich and Sven Mutze. 2004. "Correlation between Decreased Ventricular Size and Positive Clinical Outcome Following Shunt Placement in Patients with Normal-Pressure Hydrocephalus." *Journal of Neurosurgery* 100(6):1036–40.
- Mitchell, Gary F. 2008. "Effects of Central Arterial Aging on the Structure and Function of the Peripheral Vasculature: Implications for End-Organ Damage." *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 105(5):1652–60.
- Mokri, B. 2001. "The Monro-Kellie Hypothesis: Applications in CSF Volume Depletion." *Neurology* 56(12):1746–48.

- Mori E, Ishikawa M. et al. 2012. "Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition." *Neruiol. Med. Chir (Tokyo)* 775–809.
- Mori, K., J. Shimada, M. Kurisaka, K. Sato, and K. Watanabe. 1995. "Classification of Hydrocephalus and Outcome of Treatment." *Brain & Development* 17(5):338–48.
- Neurosurgery, Aesculap. 2007. "Aesculap Neurosurgery." 18034.
- Ng, Samuel E. S., Angela M. S. Low, Kok Kee Tang, Winston E. H. Lim, and Robert K. Kwok. 2009. "Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Correlating Magnetic Resonance Imaging Biomarkers with Clinical Response." *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 38(9):803–8.
- O'Hayon, B. B., J. M. Drake, M. G. Ossip, S. Tuli, and M. Clarke. 1998. "Frontal and Occipital Horn Ratio: A Linear Estimate of Ventricular Size for Multiple Imaging Modalities in Pediatric Hydrocephalus." *Pediatric Neurosurgery* 29(5):245–49.
- O'Rourke, Michael F. and Junichiro Hashimoto. 2007. "Mechanical Factors in Arterial Aging. A Clinical Perspective." *Journal of the American College of Cardiology* 50(1):1–13.
- Orešković, D. and M. Klarica. 2010. "The Formation of Cerebrospinal Fluid: Nearly a Hundred Years of Interpretations and Misinterpretations." *Brain Research Reviews* 64(2):241–62.
- Palm, Walter M., Jane S. Saczynski, J. Van Der Grond, Sigurdur Sigurdsson, Olafur Kjartansson, Palmi V. Jonsson, Gudny Eiriksdottir, Vilmundur Gudnason, Faiza Admiraal-Behloul, Lenore J. Launer, and Mark A. Van Buchem. 2009. "Ventricular Dilation: Association with Gait and Cognition." *Annals of Neurology* 66(4):485–93.
- Palm, Walter M., R. Walchenbach, B. Bruinsma, F. Admiraal-Behloul, H. A. M. Middelkoop, L. J. Launer, J. Van Der Grond, and M. A. Van Buchem. 2006. "Intracranial Compartment Volumes in Normal Pressure Hydrocephalus: Volumetric Assessment versus Outcome." *American Journal of Neuroradiology* 27(1):76–79.
- Pantoni, Leonardo. 2002. "Pathophysiology of Age-Related Cerebral White Matter Changes." *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 13 Suppl 2(Suppl. 2):7–10.
- Paulus, Walter. 2018. "Immer Wieder Restunsicherheit Bei Indikation Zur Shunt-Implantation." *InFo Neurologie & Psychiatrie* 20(7–8):28–34.

- Petrella, G., M. Czosnyka, N. Keong, J. D. Pickard, and Z. Czosnyka. 2008. "How Does CSF Dynamics Change after Shunting?" *Acta Neurologica Scandinavica* 118(3):182–88.
- Qvarlander, Sara. 2013a. *Analysis of ICP Pulsatility and CSF Dynamics. The Pulsatility Curve and Effects of Postural Changes, with Implications for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.*
- Qvarlander, Sara. 2013b. "Analysis of ICP Pulsatility and CSF Dynamics. The Pulsatility Curve and Effects of Postural Changes, with Implications for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." Umeå University.
- Qvarlander, Sara, Bo Lundkvist, Lars Owe D. Koskinen, Jan Malm, and Anders Eklund. 2013. "Pulsatility in CSF Dynamics: Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 84(7):735–41.
- Qvarlander, Sara, Jan Malm, and Anders Eklund. 2010. "The Pulsatility Curve—the Relationship between Mean Intracranial Pressure and Pulsation Amplitude." *Physiological Measurement* 31(11):1517–28.
- Relkin, Norman, Anthony Marmarou, Petra Klinge, Marvin Bergsneider, and Peter McL Black. 2005. "INPH Guidelines, Part II: Diagnosing Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neurosurgery* 57(3 SUPPL.):4–16.
- Rigamonti, Daniele, Marianne Juhler, and Carsten Wikkelsø. 2012. "The Differential Diagnosis of Normal Pressure Hydrocephalus." in *Adult Hydrocephalus.*
- Di Rocco, C., V. E. Pettorossi, M. Caldarelli, R. Mancinelli, and F. Velardi. 1977. "Experimental Hydrocephalus Following Mechanical Increment of Intraventricular Pulse Pressure." *Experientia* 33(11):1470–72.
- Avezaat, Cj. 1979. "Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Intracranial Volume-Pressure Relationships." *Journal of Neurology, ...* 42(February):687–700.
- Avezaat, Cj and JHM Van Eijndhoven. 1984. *Cerebrospinal Fluid Pulse Pressure and Craniospinal Dynamics: A Theoretical, Clinical and Experimental Study.* Vol. 5.
- Cushing, H. 1927. "Studies in Intracranial Physiology and Surgery. The Third Circulation. The Hypophysis. The Gliomas." *JAMA: The Journal of the American Medical Association.*
- Czosnyka, Marek, L. Batorski, P. Laniewski, W. Maksymowicz, W. Koszewski, and W.

- Zaworski. 1990. "A Computer System for the Identification of the Cerebrospinal Compensatory Model." *Acta Neurochirurgica* 105:112–16.
- Fridén, H. and J. Ekstedt. 1982. "Instrumentation for Cerebrospinal Fluid Hydrodynamic Studies in Man." *Medical & Biological Engineering & Computing*.
- Greitz, Dan. 2004. "Radiological Assessment of Hydrocephalus: New Theories and Implications for Therapy." *Neurosurgical Review* 27(3):145–65.
- Relkin, Norman, Anthony Marmarou, Petra Klinge, Marvin Bergsneider, and Peter McL Black. 2005. "INPH Guidelines, Part II: Diagnosing Idio-Pathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neurosurgery* 57(3 SUPPL.):4–16.
- Sainz, Laura V., Julian Zipfel, Susanne R. Kerscher, Annette Weichselbaum, Andrea Bevot, and Martin U. Schuhmann. 2019. "Cerebro-Venous Hypertension: A Frequent Cause of so-Called 'External Hydrocephalus' in Infants." *Child's Nervous System*.
- Sakakibara, Ryuji, Takemasa Kanda, Tetsutoshi Sekido, Tomoyuki Uchiyama, Yusuke Awa, Takashi Ito, Zhi Liu, Tatsuya Yamamoto, Tomonori Yamanishi, Tatsuhiko Yuasa, Koji Shirai, and Takamichi Hattori. 2008. "Mechanism of Bladder Dysfunction in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Neurourology and Urodynamics* 27(6):507–10.
- Sakakibara, Ryuji, Takemasa Kanda, Tetsutoshi Sekido, Tomoyuki Uchiyama, Yusuke Awa, Takashi Ito, Zhi Liu, Tatsuya Yamamoto, Tomonori Yamanishi, Tatsuhiko Yuasa, Koji Shirai, and Takamichi Hattori. 2008. "Mechanism of Bladder Dysfunction in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Neurourology and Urodynamics* 27(6):507–10.
- El Sankari, Soraya, Catherine Gondry-Jouet, Anthony Fichten, Olivier Godefroy, Jean Marie Serot, Hervé Deramond, Marc Etienne Meyer, and Olivier Balédent. 2011. "Cerebrospinal Fluid and Blood Flow in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Differential Diagnosis from Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Fluids and Barriers of the CNS* 8(1):12.
- Schniepp, Roman, Alexander Romagna, Marianne Dieterich, Farhoud Akrami, Aurelia Peraud, Kristin Hesselbarth, Klaus Jahn, Max Wuehr, Raimund Trabold, and Thomas Brandt. 2016. "Walking Assessment after Lumbar Puncture in Normal-Pressure Hydrocephalus: A Delayed Improvement over 3 Days." *Journal of*

Neurosurgery 148–57.

- Schuhmann, M. U., M. Engel, L. Runge, M. Samii, and T. Brinker. 2000. “Application of Clinically Recorded ICP Patterns--an Extension of Conventional Shunt Testing.” *Child’s Nervous System : ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 16(12):856–61.
- Schuhmann, Martin U., Kimberly R. Ostrowski, Emily J. Draper, Jau-Wen Chu, Steven D. Ham, Sandeep Sood, and James P. McAllister. 2005. “The Value of C-Reactive Protein in the Management of Shunt Infections.” *Journal of Neurosurgery* 103(3 Suppl):223–30.
- Shprecher, David, Jason Schwalb, and Roger Kurlan. 2008. “Normal Pressure Hydrocephalus: Diagnosis and Treatment.” *Current Neurology and Neuroscience Reports*.
- Sorteberg, A., P. K. Eide, and A. D. Fremming. 2004. “A Prospective Study on the Clinical Effect of Surgical Treatment of Normal Pressure Hydrocephalus: The Value of Hydrodynamic Evaluation.” *British Journal of Neurosurgery* 18(2):149–57.
- Speil, Andreas, Jordana C. Sosa, Bernd E. Will, and Martin U. Schuhmann. 2012. “Lack of Correlation of Overnight Monitoring Data and Lumbar Infusion Data in INPH Patients.” Pp. 213–16 in *Acta neurochirurgica. Supplement*. Vol. 114.
- Sprung, Christian, Hans Georg Schlosser, Johannes Lemcke, Ullrich Meier, Martina Messing-Jünger, Hans Axel Trost, Friedrich Weber, Christoph Schul, Veit Rohde, Hans Christian Ludwig, Jürgen Höpfner, Abolghassem Sepehrnia, M. Javad Mirzayan, and Joachim K. Krauss. 2010. “The Adjustable ProGAV Shunt: A Prospective Safety and Reliability Multicenter Study.” *Neurosurgery* 66(3):465–74.
- Stein, Sherman C., Mark G. Burnett, and Seema S. Sonnad. 2006. “Shunts in Normal-Pressure Hydrocephalus: Do We Place Too Many or Too Few?” *Journal of Neurosurgery* 105(6):815–22.
- Stephensen, Hannes, Magnus Tisell, Carsten Wikkelsö, Charles J. Hodge, Flemming Gjerris, Svend Erik Børgesen, Rachid Bech-Azeddine, Leslie N. Sutton, J. Gordon McComb, and John D. Pickard. 2002. “There Is No Transmantle Pressure Gradient in Communicating or Noncommunicating Hydrocephalus.” *Neurosurgery* 50(4):763–73.
- Stolze, H., J. P. Kuhtz-Buschbeck, H. Drücke, K. Jöhnk, C. Diercks, S. Palmié, H. M.

- Mehdorn, M. Illert, and G. Deuschl. 2000. "Gait Analysis in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus--Which Parameters Respond to the CSF Tap Test?" *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111(9):1678–86.
- Sundström, Nina, Kennet Andersson, Anthony Marmarou, Jan Malm, and Anders Eklund. 2010. "Comparison between 3 Infusion Methods to Measure Cerebrospinal Fluid Outflow Conductance." *Journal of Neurosurgery* 113(6):1294–1303.
- Szewczykowski, J., S. Sliwka, a Kunicki, P. Dytko, and J. Korsak-Sliwka. 1977. "A Fast Method of Estimating the Elastance of the Intracranial System." *Journal of Neurosurgery* 47:19–26.
- Tans, Joseph Th. J. and Dick C. J. Poortvliet. 2016. "Does Compliance Predict Ventricular Reduction after Shunting for Normal Pressure Hydrocephalus." *Neurological Research* 11(3):136–37.
- Thomas, George, Matthew J. McGirt, Graeme F. Woodworth, Jennifer Heidler, Daniele Rigamonti, Argye E. Hillis, and Michael A. Williams. 2005. "Baseline Neuropsychological Profile and Cognitive Response to Cerebrospinal Fluid Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 20(2–3):163–68.
- Toma, Ahmed K, Etienne Holl, Neil D. Kitchen, and Laurence D. Watkins. 2011. "Evans' Index Revisited: The Need for an Alternative in Normal Pressure Hydrocephalus." *Neurosurgery* 68(4):939–44.
- Toma, Ahmed K., Simon Stapleton, Marios C. Papadopoulos, Neil D. Kitchen, and Laurence D. Watkins. 2011. "Natural History of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus." *Neurosurgical Review* 34(4):433–38.
- Tsakanikas, Diamanto and Norman Relkin. 2007. "Normal Pressure Hydrocephalus." *Seminars in Neurology* 27(1):58–65.
- Veening, Jan G.,. 2010. "The Regulation of Brain States by Neuroactive Substances Distributed via the Cerebrospinal Fluid; a Review." *Cerebrospinal Fluid Research* 7(1):1.
- Virhammar, J., K. Laurell, K. G. Cesarini, and E. M. Larsson. 2014. "Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus."

- Wada, Manabu, Chifumi Iseki, Toru Kawanami, Hidenori Sato, Mitsuru Emi, Takeo Kato, and Yoshimi Takahashi. 2011. "INPH (Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus) and AVIM (Asymptomatic Ventriculomegaly with Features of INPH on MRI)." *Rinsho Shinkeigaku* 50(11):963–65.
- Wagshul, Mark E., Per K. Eide, and Joseph R. Madsen. 2011. "The Pulsating Brain: A Review of Experimental and Clinical Studies of Intracranial Pulsatility." *Fluids and Barriers of the CNS* 8(1):5.
- Walchenbach, R., E. Geiger, R. T. W. M. Thomeer, and J. a L. Vanneste. 2002. "The Value of Temporary External Lumbar CSF Drainage in Predicting the Outcome of Shunting on Normal Pressure Hydrocephalus." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 72(4):503–6.
- Weed, Lewis H. 1917. "An Anatomical Consideration of the Cerebro-Spinal Fluid." *The Anatomical Record* 12(4):461–96.
- Weerakkody, R. A., M. Czosnyka, M. U. Schuhmann, E. Schmidt, N. Keong, T. Santarius, J. D. Pickard, and Z. Czosnyka. 2011. "Clinical Assessment of Cerebrospinal Fluid Dynamics in Hydrocephalus. Guide to Interpretation Based on Observational Study." *Acta Neurologica Scandinavica* 124(2):85–98.
- Weiner, H. L., S. Constantini, H. Cohen, and J. H. Wisoff. 1995. "Current Treatment of Normal-Pressure Hydrocephalus: Comparison of Flow-Regulated and Differential-Pressure Shunt Valves." *Neurosurgery* 37(5):877–84.
- Wikkelsø, C., H. Andersson, C. Blomstrand, and G. Lindqvist. 1982. "The Clinical Effect of Lumbar Puncture in Normal Pressure Hydrocephalus." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 45(1):64–69.
- Wikkelsö, C., H. Andersson, C. Blomstrand, G. Lindqvist, and P. Svendsen. 1986. "Normal Pressure Hydrocephalus. Predictive Value of the Cerebrospinal Fluid Tap-Test." *Acta Neurologica Scandinavica* 73(6):566–73.
- Wikkelsø, C., P. Hellström, P. Klinge, and et al. 2013. "The European INPH Multicentre Study on the Predictive Values of Resistance to CSF Outflow and the CSF Tap Test in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 84(5):562–68.
- Yamada, Shigeki, Masatsune Ishikawa, and Kazuo Yamamoto. 2017. "Fluid Distribution Pattern in Adult-Onset Congenital, Idiopathic, and Secondary Normal-Pressure

- Hydrocephalus: Implications for Clinical Care.” *Frontiers in Neurology* 8(NOV).
- Yavuz, C., S. Demirtas, a Caliskan, K. Kamasak, O. Karahan, O. Guclu, S. Yazici, and B. Mavitas. 2013. “Reasons, Procedures, and Outcomes in Ventriculoatrial Shunts: A Single-Center Experience.” *Surg Neurol Int* 4:10.
- Z., Czosnyka, Czosnyka M., Smielewski P., Santarius T., and Pickard J.D. 2011. “Assessment of CSF Dynamics Su Ported by ICM+software: Setups and Main Results.” *Acta Neurochirurgica*.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Studie wurde primär durch Dr. Adib und von Prof. Dr. Schuhmann konzipiert (Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Neurochirurgie).

Bis Dezember 2015 wurden die klinischen Untersuchungen und invasiven Liquorinfusionsmessungen durch Assistenz- und Fachärzte der Abteilung für Neurochirurgie, vornehmlich durch Frau Dr. Engel und Herrn Dr. Adib durchgeführt. Ab Januar 2016 bis Februar 2017 erfolgte dies unter meiner (Doktorand: Lukas Lance) Mitwirkung. Die Daten-Recherche erfolgte durch mich. Zur Verfügung gestellt wurden die Daten primär durch Dr. Adib, durch welchen auch die Betreuung erfolgte.

Alle Abbildungen und Tabellen in der Studie, für deren Quelle die neurochirurgische Abteilung des Uniklinikums Tübingen angegeben ist, erfolgten durch mich.

Die Bereitstellung der Abbildungen 2+3 erfolgte nach schriftlicher Genehmigung der Autorin (S. Qvarlander)

Abbildung 10 wurde mit der Genehmigung der Firma Christoph Miethke bereitgestellt.

Die finale Freigabe der Studie erfolgt durch Prof. Schuhmann, welcher als Doktorvater fungiert.

Lukas Lance (Doktorand)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. S. Adib, Facharzt am Zentrum für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen, für die sehr unterstützende und freundliche Betreuung. Während der gesamten Studienzeit und auch im Rahmen der Fertigstellung dieser Arbeit stand Herr Adib uneingeschränkt und engagiert für Ratschläge, Ideen und theoretischem und praktischem Teaching zur Verfügung. Auch themenübergreifend durfte ich durch seine Hilfestellung wissenschaftliches Arbeiten erlernen.

Herrn Prof. Dr. M. Schuhmann, oberärztlicher Leiter der Hydrozephalus-Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen, für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Leitung und für die freundliche Zusammenarbeit.

Meinem Bruder Christopher Lance, vom Heimholz Intitut München für die biostatistische Unterstützung zu Beginn der Datenauswertung.

Anhang

(1) Modifiziertes Kiefer Grading

KIEFER-GRADING					
	Gang	Mental	Inkontinenz	Kopfschmerz	Schwindel¹
0	Nur in speziellen Tests nachweisbare Defizite				
1		Vergesslich, Konzentrationsstörungen	Urge-Inkontinenz	intermittierender ² oder permanenter ³ Kopfschmerz, der die ADL ⁴ nicht einschränkt	Intermittierend, spontan oder unter Belastung auftretend
2	Breitbeinig, ataktisches, - aber sicheres -, Gangbild				Permanenter Schwindel
3			Intermittierende Harninkontinenz		
4	Nur mit Gehhilfen (Rollator, Krücke)	Apathisch oder teilorientiert	permanente Harninkontinenz (Blasenkatheter vorhanden)	Schwerer Kopfschmerz, der Dropout von ^{1,2} darstellt	
5	Nur mit Unterstützung von 1 – 2 Hilfspersonen		Harn- und Stuhlinkontinenz		
6	Gehunfähig	Völlig desorientiert oder Werkzeugstörungen			

(2) Co-Morbiditätsindex

Co-Morbiditätsindex

Punktwert	zerebral	kardial	vaskulär	Sonstiges
3	Insult			
2	TIA / PRIND Leukenzephalopathie		pAVK	Diabetes mellitus
1	Vertebrobasiläre Insuffizienz	Rhythmusstörungen Klappenfehler Herzinsuffizienz KHK AC-Bypass Stens Herzinfarkt	Hypertonie AF-Bypass Stens Carotisstenose Vaskulärer Innenohrschaden	

Punktezahl Gesamt

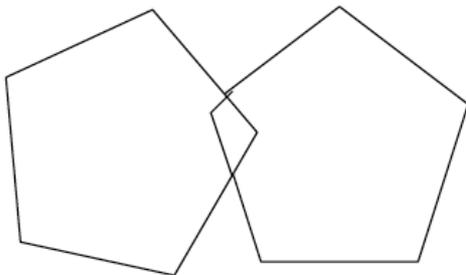
(3) MMST – Mini Mental State Test

		Punkte	
I. Orientierung Zeit (z.B. Welchen Tag haben wir heute?) Ort (z.B. Wo sind wir jetzt?)	(1) Datum	1	0
	(2) Jahr	1	0
	(3) Jahreszeit	1	0
	(4) Wochentag	1	0
	(5) Monat	1	0
	(6) Bundesland	1	0
	(7) Landkreis/Stadt	1	0
	(8) Stadt/Stadtteil	1	0
	(9) Klinik/Praxis/Pflegeheim	1	0
	(10) Station/Stockwerk	1	0
Summe (max. 10):			
II. Merkfähigkeit (Der Untersucher nennt die Gegenstände und fordert auf, diese zu wiederholen) maximal 6 Wiederholungen	(11) Apfel	1	0
	(12) Pfennig	1	0
	(13) Tisch	1	0
	Summe (max. 3):		
III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie "STUHL" rückwärts	(14) >93 < L	1	0
	(15) >86 < H	1	0
	(16) >79 < oder U	1	0
	(17) >72 < T	1	0
	(18) >65 < S	1	0
	Summe (max. 5):		
IV. Erinnerungsfähigkeit Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben?	(19) Apfel	1	0
	(20) Pfennig	1	0
	(21) Tisch	1	0
	Summe (max. 3):		

V. Sprache				
<p>Was ist das? (Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert die Testperson auf diese zu benennen)</p> <p>Sprechen Sie nach: (Der Untersucher fordert die Testperson auf, nachzusprechen)</p> <p>Kommandos befolgen</p>	(22)	Armbanduhr	1	0
	(23)	Bleistift	1	0
	(24)	„Sie leiht ihm kein Geld mehr“ (max. 3 Wdh.)	1	0
	(25)	Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand.	1	0
	(26)	Falten Sie es in der Mitte.	1	0
	(27)	Lassen Sie es auf den Boden fallen.	1	0
	(28)	Bitte schließen Sie die Augen!	1	0
	(29)	Schreiben Sie einen vollständigen Satz	1	0
	(30)	Fünfecke nachzeichnen (Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon müssen sich überschneiden)	1	0
	Summe (max. 9):			

Gesamtsumme:

Fünfeck



Abgezeichnetes Beispiel

