Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Abteilung Neurochirurgie
Leiter: Prof. Dr. Mauer

Korrelation von EKG-getriggerter Phasenkontrast-MRT und invasiver Hirndruckmessung beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus

Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von Marcel Franke

2018

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Kunz
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernd Schmitz
Tag der Promotion:	08.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis V

1 Einleitung 1

1.1 Anatomie und Physiologie 1

1.1.1 Der intrakranielle Druck 1

1.1.2 Wellenmuster des intrakraniellen Drucks 3

1.2 Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus 4

1.2.1 Arten des Hydrozephalus 4

1.2.2 Pathophysiologie des iNPH 5

1.2.3. Klinik und Diagnostik des iNPH 6

1.2.4 Quantitative Liquorflussmessung mittels MRT 7

1.3 Fragestellung 8

2 Material und Methodik 9

2.1 Ethikantrag 9

2.2 Studienteilnehmer 9

2.3 Verwendete Geräte 9

2.3.1 Magnetresonanztomographie 9

2.3.2 Messgerät zur Registrierung des intrakraniellen Drucks inklusive Sonde (Fa. *RAUMEDIC®*) 10

2.3.3 Perfusor 10

2.4 Verwendete Untersuchungsverfahren 11

2.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung 11

2.4.2 EKG-getriggerte Phasenkontrast-MRT 11

2.4.3 Quantitative Auswertung der Liquorflussmessungen 12

2.4.4 Kontinuierliche Registrierung des ICP 17

2.4.5 Bolus-Infusionstest 18

2.5 Ablauf eines Diagnosezyklus 20

2.6 Statistische Methoden 21

3 Ergebnisse 22

3.1 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der klinischen Befundschwere 22

3.2 Ergebnisse nach Gruppierung anhand des Resorptionswiderstandes R_{out} **31**

3.3 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der Liquorflussmessung im Aquaeductus cerebri **39**

3.3.1 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der Liquorflussgeschwindigkeitsmessung als Nettofluss 39

3.3.2 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der Liquorflussgeschwindigkeitsmessung als Amplitude 45

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse **51**

3.5 Beispielpatienten **51**

4 Diskussion **54**

4.1 Patientengut und Epidemiologie **54**

4.2 Diskussion der Ergebnisse **55**

4.2.1 Klinische Symptomatik 55

4.2.2 Bildgebende Verfahren – Phasenkontrastmessung 61

4.2.3 Invasive Verfahren 66

4.3 Beispielpatienten **70**

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick **71**

5 Zusammenfassung **72**

6 Literaturverzeichnis **73**

Anhang **81**

Danksagung **92**

Lebenslauf **93**

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cCT	kraniale Computertomographie
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CSF	cerebrospinal fluid
DICOM	Digital imaging and communications in medicine
ELD	externe Liquordrainage
FFE	Fast field echo
ICP	Intracranial Pressure
iNPH	idiopathischer Normaldruckhydrozephalus
NW	Normwert
p	Druck
$\mathbf{p_0}$	Ausgangsdruck
$\mathbf{p_{inj}}$	Injektionsdruck
$\mathbf{p_{Plateau}}$	Plateaudruck
PVI	Pressure-Volume-Index
$\mathbf{R_{out}}$	Resorptionswiderstand
SAB	Subarachnoidalblutung
$\mathbf{v_{enc}}$	encoded velocity
$\mathbf{v_{inj}}$	Injektionsgeschwindigkeit
$\mathbf{V_{inj}}$	Injektionsvolumen
$\Delta\mathbf{p}$	Druckdifferenz
$\Delta\mathbf{V}$	Volumendifferenz

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie

1.1.1 Der intrakranielle Druck

Obwohl Salomon Hakim bereits in den sechziger Jahren das Krankheitsbild des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus definierte, ist immer noch nicht der exakte Pathomechanismus geklärt [34, 37, 63]. Unmissverständlich scheint jedoch zu sein, dass der intrakranielle Druck eine entscheidende Rolle hierfür einnimmt. Denn wie auch das Blut in den Gefäßen benötigt der Liquor im Kopf einen bestimmten Druck, um mit physiologischen Prozessen des Körpers im Einklang zu stehen. Beschrieben ist der ICP folgendermaßen:

Definition: „Als intrakranieller Druck wird derjenige Druck verstanden, der als Flüssigkeitsdruck in Höhe des Foramen Monroi im Seitenventrikel herrscht.“ [69]

Beim Erwachsenen nimmt der physiologische ICP Werte zwischen 10-15 mmHg ein, im Säuglings- und Kindesalter unter 10 mmHg. Es sei darauf hingewiesen, dass der ICP anders als physikalische Drücke nicht absolut, sondern als Differenzdruck zum umgebenden Atmospährendruck gemessen wird.

Jedoch ist der ICP keinesfalls ein starrer Wert, sondern unterliegt physiologischen Schwankungen. Einerseits wäre hier die Pumpfunktion des Herzens zu erwähnen [67]. Im Zuge der Systole kommt es zum arteriellen Bluteinstrom in den starren Schädel, wobei das intrakranielle Volumen zunimmt ($V_{Blut}\uparrow$). Da der venöse Ausstrom zeitgleich relativ konstant bleibt, gelingt die Druckminderung lediglich durch eine Auslagerung von Liquor in den elastischen Spinalkanal ($V_{Liquor}\downarrow$). *Schroth* [76] konnte 1992 zeigen, dass 200 ms nach dem Erscheinen der R-Zacke im EKG der Liquorfluss vom dritten in den vierten Ventrikel beginnt und eine arterielle Pulswelle simuliert. Der Ausstrom nimmt zeitlich etwa 60% des Herzzyklus ein, woraufhin der Rückfluss in den dritten Ventrikel beginnt, der aber kürzer und langsamer ist. *Greitz* [27] stellte 1992 fest, dass das Gehirn selbst für den Liquorausstrom als treibende Kraft verantwortlich ist. Der systolische Bluteinstrom führt zur Expansion des arteriellen Stromgebiets des Hirnparenchyms vornehmlich im Bereich der grauen Substanz, wodurch es zu Bewegungen von 0,1–0,15 mm kommt. Hieraus können einerseits die physiologischen Schwankungen des ICP von etwa 1-4 mmHg im Rahmen des Blutdrucks

geschlussfolgert werden und andererseits, dass der Liquorfluss allgemein hauptsächlich pulsatiler Natur ist [34].

Die Werte physiologischer Liquorströmungen schwanken je nach Autor und Klinik. Mittels liquordynamischer Magnetresonanztomographie können Strömungsgeschwindigkeiten registriert und mittels EKG-Triggerung den einzelnen Herzphasen zugeordnet werden [44]. In unserer Klinik gelten bspw. Liquorflussgeschwindigkeiten im Bereich des Aquaeductus cerebri von bis zu 1 cm/sec als physiologisch. Ursachen möglicher Geschwindigkeitserhöhungen stellen beispielsweise entzündliche Hirnhautprozesse oder Tumore dar.

Neben der Herzaktivität wird der intrakranielle Druck durch die Atmung beeinflusst [67]. Hier sind die Schwankungen u.a. von der Tiefe des Atemzuges abhängig. Bei Inspiration führt der vermehrte venöse Rückstrom zu einer Senkung, bei Expiration zur Erhöhung des ICP. Husten als extremes Ausatmen kann Druckwerte von über 50 mmHg bewirken.

Verständlich sind auch weitere Veränderungen des ICP, z.B. aufgrund eines Körperlagewechsels. Das Aufrichten aus dem Liegen führt aufgrund einer Orthostasereaktion zu einer Verminderung des ICP.

Für die Charakteristik des ICP ist ebenso seine Genese relevant. Hier stehen einerseits die drei Komponenten des Schädelinneren, „Hirnmasse (80%)“, „Blut (12%)“ und „Liquor cerebrospinalis (8%)“, dem knöchernen Schädel gegenüber. Die Monro – Kellie – Doktrin beschreibt diesen Zusammenhang folgendermaßen:

> Die Schädelhöhle stellt einen starren Hohlraum mit definiertem Volumen dar. Die Summe der drei intrakraniellen Komponenten muss stets gleichbleiben, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten.

$$V_{intrakraniell} = V_{Hirngewebe} + V_{Blut} + V_{Liquor} \qquad [47, 59, 67]$$

Aus diesem Volumenkonflikt ergibt sich bei Änderung einer Komponente ein erhöhter intrakranieller Druck.

$$V_{Raumforderung} = \Delta V_{Hirngewebe} + \Delta V_{Blut} + \Delta V_{Liquor} \qquad [40, 67]$$

Da dem Liquor cerebrospinalis in dieser Dissertation eine bedeutsame Rolle zukommt, wird präziser auf dessen Homöostase eingegangen.

Die wichtigste Funktion des Liquors besteht darin, das Gehirn gegen äußere Einwirkungen als eine Art Druckpolster zu schützen und dem Einfluss der Schwerkraft zu entziehen. Die Produktion des Liquors erfolgt in den Plexus choroidei der Seitenventrikel sowie des III. und IV. Ventrikels als Ultrafiltrat des Blutes. Nach Passage des Aqueductus mesencephali und der Foramina Magendii und Luschkae fließt das Hirnwasser in die äußeren Subarachnoidalräume. Dort erfolgt an den Paccioni-Granulationen, villösen Ausstülpungen der Arachnoidea, sowie an den spinalen Wurzeltaschen die Rückresorption ins venöse System. Ein Erwachsener produziert ca. 0,3 ml Liquor/min, entsprechend etwa 450 - 750 ml innerhalb von 24 Stunden. Jedoch beinhaltet das gesamte Ventrikelsystem nur insgesamt 150 ml Liquor (Neugeborene: 50 ml, Kinder: 65 -140 ml), wovon sich eine Hälfte intrakraniell und die andere intraspinal befindet. Somit findet drei- bis viermal täglich ein vollständiger „turn over“ der Liquormenge statt.

Zwischen Liquorproduktion und -rückresorption muss also ein Gleichgewicht herrschen, da sonst gemäß der Monro-Kellie-Doktrin ein Liquoraufstau mit resultierender Überdrucksymptomatik, einem Hydozephalus entsprechend, oder ein Unterdruck entstehen kann [67, 73]. Hiervon abgeleitet führt die Zunahme einer der Komponenten des intrakraniellen Raumes zu einer Zunahme des ICP. Zunächst dient ein geringes Reservevolumen zur Pufferung von kleineren Druckerhöhungen durch vermehrte Liquorauslagerung, wie beispielsweise durch blutdruck- oder atmungsabhängigen Schwankungen. Nach Ausnutzen des Reservevolumens (für chronische Raumforderungen beträgt dies 120-150 ml [67]) treten dann je nach Lokalisation der Raumforderung Verschiebungen des Parenchyms auf; Mittellinienverlagerungen und Herniationen können die Folge sein.

1.1.2 Wellenmuster des intrakraniellen Drucks

In der Neurochirurgie ergeben sich, abgeleitet von der Monro-Kellie-Doktrin, zahlreiche Situationen, in denen die Messung des intrakraniellen Druckes als Diagnostikum zu Rate gezogen wird. Hierzu zählen u.a. Schädelhirntraumata mit posttraumatischem Hirnödem und diverse Arten an intrakraniellen Blutungen. Registriert man bei einem gesunden Probanden den ICP, so erhält man ein typisches

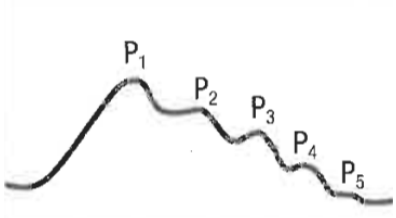

Abbildung 1: Pulsatile Komponenten des ICP

Bildquelle: Piek J, Unterberg A (Hrsg.): *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. W. Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York, S. 40 (2006)

Wellenmuster mit fünf Wellenspitzen, (s. Abb. 1) wobei die Entstehung der einzelnen Spitzen nicht abschließend geklärt ist [20, 67]. Bei Erhöhung des ICP steigt jedoch typischerweise die zweite Wellenspitze im Vergleich zur ersten vermehrt an [67].

Bei kontinuierlicher Registrierung können nach *Lundberg* und *Gaab* [49, 67] verschiedene Wellenmuster aufgezeichnet werden, die sich nach Frequenz und Form unterscheiden und denen unterschiedliche Pathologien zugeordnet werden können. *Lundberg* und *Gaab* beschrieben A-, B-, C- und D-Wellen, wovon die B-Wellen für den idiopathischen Normaldruckhydrozephalus charakteristisch sind. Diese wurden von *Gaab* nochmals in zwei Subformen unterschieden, der Sinus- und der Rampenform [67].

Die Entstehung der sinusförmigen B-Wellen ist ebenfalls nicht geklärt, jedoch treten sie unabhängig von Blutdruck-, Atem- oder CO_2-Änderungen auf. „Rhythmische Änderungen des zerebralen Blutvolumens werden verantwortlich gemacht, wobei zum einen eine intrinsische Änderung des zerebralen Gefäßtonus, zum anderen eine Änderung des Gefäßtonus durch Hirnstammaktivität diskutiert werden.“ [68]

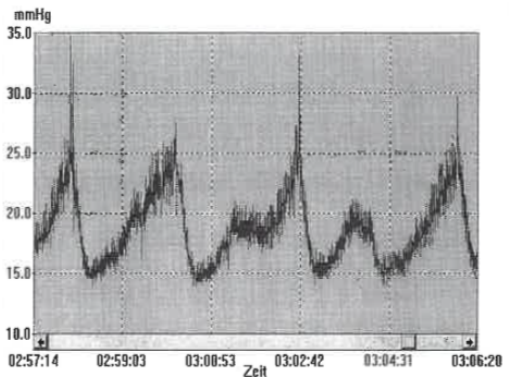

Abbildung 2: B-Wellen vom Rampentyp

Bildquelle: Piek J, Unterberg A (Hrsg.): *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. W. Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York, S. 41 (2006)

Hingegen korrelieren die für den iNPH als pathognomonisch betrachteten rampenförmigen B-Wellen mit Schwankungen des arteriellen CO_2 und werden durch diese verursacht [67]. Charakteristisch für sie ist ein über mehrere Minuten ansteigender ICP, der spontan abfällt und dann meist unter dem Ausgangsniveau liegt (s. Abb. 2).

1.2 Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus

1.2.1 Arten des Hydrozephalus

Da der Hydrozephalus kein einheitliches Krankheitsbild ist, sollen kurz die drei verschiedenen Hauptformen beschrieben werden: der Hydrocephalus occlusivus, communicans und e vacuo.

Der Hydrozephalus e vacuo entsteht indirekt durch eine Atrophie des Hirnparenchyms mit nachfolgender vermehrter Hirnwasseransammlung, vorwiegend im Zusammenhang mit der senilen Hirnatrophie im Alter oder anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie die Morbi Alzheimer oder Parkinson. Es handelt sich also lediglich um einen druckpassiven

Effekt und nicht um einen aktiven Hydrozephalus im therapeutischen Sinne, bei dem eine Vermehrung des Liquors zu einem Verlust von Hirngewebe führt.

Dem Verschlusshydrozephalus (Hydrocephalus occlusivus) hingegen liegt eine Obstruktion (Stenose oder Okklusion) des Liquorabflusses zu Grunde, der konsekutiv an den vorgeschalteten Hirnkammern zur Aufstauung des Liquor cerebrospinalis führt.

Demgegenüber entsteht beim Hydrozephalus communicans der Überdruck im Ventrikelsystem durch eine Volumenzunahme des Liquors bei weiterhin kommunizierenden Liquorräumen. Hier müssen aufgrund ihrer Ätiologie drei Unterformen unterschieden werden. Der Hydrocephalus hypersecretorius entsteht durch eine übermäßige Liquorproduktion (bspw. aufgrund einer entzündlichen Reizung der Meningen oder eines intraduralen Tumors). Beim Hydrocephalus aresorptivus ist die Liquorresorption durch Verklebungen (z.B. postinfektiös nach Meningitis oder posthämorrhagisch nach Subarachnoidal- oder intraventrikulärer Blutung) an den Resorptionsorten vermindert. Die dritte Form ist der sog. Normaldruckhydrocephalus.

1.2.2 Pathophysiologie des iNPH

Seit der Einführung des Begriffs des „normal-pressure hydrocephalus“ durch *Adams, Fisher* und *Hakim* 1965 [1] haben zahlreiche Forschungsgruppen versucht, die pathophysiologischen Mechanismen des Krankheitsbildes zu ermitteln [37]. Trotz intensiver Bemühungen ist die exakte Pathologie weiterhin nicht detailliert geklärt. Verschiedene Modelle werden teils äußerst kontrovers diskutiert [34].

Hakim postulierte 1976 [29] das gesunde Gehirn als eine Art viskoelastischer Schwamm, der einem Druckgradienten zwischen intraventrikulärem Liquordruck und Venendruck folgend Flüssigkeit abgibt. Hydrozephaluspatienten leiden dieser These folgend unter einer initialen Druckerhöhung, woraufhin Flüssigkeit aus dem Gewebe ausgepresst wird und konsekutiv ein Hydrozephalus entsteht.

Ab den 1980er Jahren ergaben sich mit der nun verfügbaren MRT neue Ansatzpunkte in der Forschung. *Greitz* [28] rückte 1994 den Fokus auf eine verminderte arterielle Pulsation, die durch Gefäßveränderungen aller Art (z.B. Arteriitis, Ektasie, diabetische Mikroangiopathie) oder eine verminderte Compliance des Subarachnoidalraumes in Folge einer SAB oder Meningitis als Ursache eines kommunizierenden Hydrozephalus entsteht. Dies führt zu einer reduzierten arteriellen Compliance, die wiederum zur verminderten Venenfüllung führt und

dadurch den zerebralen Blutfluss herabsetzt. Eine weitere Folge der verminderten Gefäßelastizität ist die reduzierte Dämpfung der weitergeleiteten Pulsdruckamplitude. Hieraus resultiert ein erhöhter Druck im Gehirn und Ventrikelsystem im Vergleich zum Subarachnoidalraum und gleichzeitig eine vermehrte pulsatile Hirnexpansion. Diese Veränderung demonstriert sich in Form einer vermehrten Liquorpulsation, die sich gleichzeitig in der MRT als beschleunigter Fluss im Aquaeductus cerebri als sogenanntes „flow void phenomen“ [77] darstellt.

Aktuell erachtet man eine gestörte Liquorresorption in Folge eines Initialereignisses als ursächlich [56]. Hierfür kommen bspw. Subarachnoidalblutungen oder Meningitiden jeglicher Genese, Schädel-Hirn-Traumata, Tumor-Erkrankungen oder auch chirurgische Eingriffe als Auslöser in Betracht. Diese führen zum Verschluss und damit zur Resorptionsstörung an den Pacchionischen Granulationen sowie den spinalen Nervenwurzeln. Hieraus resultiert zunächst die Erhöhung des Ausflusswiderstandes und des ICP, in der Folge zusätzlich zur Ventrikeldilatation. Diese führt wiederum im chronischen Stadium zu einer Normalisierung des ICP. *Hakim und Adams* begründeten dies mit dem *Pascal*’schen Gesetz, unter der Annahme, dass die Zunahme der Ventrikeloberfläche zu einer Senkung des Liquordruckes führt. Die pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch nicht abschließend gesichert [12, 34, 37].

1.2.3. Klinik und Diagnostik des iNPH

Die typische Symptomatik eines Patienten mit Normaldruckhydrozephalus äußert sich klinisch-neurologisch durch die von *Hakim* definierte Trias, bestehend aus Gangataxie, dementieller Entwicklung und Inkontinenz. Zur Diagnosestellung ist laut aktueller Leitlinie der *AWMF* von 2017 [63] das Vorhandensein von mindestens zwei der drei Symptome erforderlich, wobei die Gangataxie je nach Autor als obligat betrachtet wird. Diese stellt auch mit 92% das klinisch häufigste Symptom dar. Initial kann eine Schwindelsymptomatik auftreten, die später in das typische kurzschrittig-breitbasige Gangbild übergeht.

Testpsychologisch zeigt fast jeder iNPH-Patient ein - jedoch sehr variables - kognitives Defizit [16, 58], das einer subkortikalen Demenz entspricht und sich durch Antriebsmangel, Verlangsamung psychischer Prozesse sowie Gedächtnis- und Konzentrationsstörung darstellt. Die Harninkontinenz ist lediglich bei 43% vorhanden [63]. Der zunächst imperative Harndrang wird im Verlauf durch die zunehmende Gangataxie erschwert [75].

Für die Diagnostik des iNPH standen vor der Entwicklung der kranialen Feinschichtdiagnostik verschiedene invasive Verfahren zur Verfügung. Hier seien die noch heute verwendeten Diagnostika wie die kontinuierliche Messung des ICP erwähnt, der bereits seit den 1970er Jahre ein positiver Vorhersagewert zugeschrieben wird [81]. Zudem gehören Liquorablassversuche, sei es einmalig über eine Lumbalpunktion oder über mehrere Tage mittels externer Liquordrainage, oder Volumeninfusionstestungen zu den verwendeten invasiven Diagnostika [7, 60, 63]. Allerdings sind trotz knapp 60-jähriger intensiver Forschung Normwerte für diese Verfahren nicht abschließend definiert.

Zusätzlich besteht für diese diagnostischen Methoden aufgrund ihres invasiven Charakters ein erhöhtes Basisrisiko für den Patienten. Schwerwiegende Komplikationen werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0,1-0,5% angegeben [26]. Hier sei beispielhaft die Erregereinschleppung im Rahmen der Lumbalpunktion mit potentieller Gefahr einer Meningitis oder Enzephalitis oder die intrakranielle ICP-Messung mit möglicher Ausbildung eines chronischen Subduralhämatoms erwähnt. Da betroffene Patienten in der Regel jedoch dem fortgeschrittenen Lebensalter angehören [10, 63, 82], bestehen zudem häufig internistische und orthopädisch-neurologische Nebendiagnosen, sodass eintretene Komplikationen protrahiert verlaufen oder sogar letal enden können.

1.2.4 Quantitative Liquorflussmessung mittels MRT

In diesem Kontext erscheint die Möglichkeit eines nicht-invasiven Verfahrens als optimale Diagnostikalternative. Die ab den 1980er Jahren entwickelte quantitative Liquorflussmessung mittels Kernspintomographie sollte neben der Klärung der Pathophysiologie des iNPH auch bedeutend für dessen Diagnostik sein.

Neben neuen Erkenntnissen in der Liquordynamik ergab diese Methode nun eine Alternative zu den bis dato vorhandenen invasiven, komplikationsbehafteten Verfahren für die Diagnostik des iNPH [34, 44]. Gleichzeitig sah man in der nicht-invasiven Liquorflussdiagnostik nun das entscheidende Diagnostikum, um Patienten mit einer möglichst hohen positiven Vorhersagekraft für eine operative Shunttherapie selektieren zu können [25]. Denn neben den Patienten, die von der dauerhaften Liquorablasstherapie in Form eines ventrikuloperitonealen Shunts profitieren konnten, bestand die Gefahr falsch-positiv ausgewählter Patienten, die tatsächlich an einer anderen Erkrankung litten und postoperativ entsprechend keinen Benefit erhielten. Im Gegenteil bestand die Gefahr möglicher Shuntkomplikationen wie Infektionen oder eine Über- und Unterdrucksymptomatik. In Anbetracht der im Alter

gehäuft auftretenden Nebenerkrankungen können diese Komplikationen für den Patienten potentiell lebensbedrohlich sein. Dadurch steigerte sich die Bedeutung dieses nicht-invasiven Verfahrens in der Diagnostik des iNPH.

Mit Hilfe der Phasenkontrast-MRT wurden für die Liquorflussdiagnostik verschiedene Testmodalitäten aufgestellt wie bspw. die Bestimmung des Schlagvolumens oder der Flussgeschwindigkeitsmessung im Aquaeductus cerebri [2, 34, 44]. Trotz aller Erkenntnisse ist der Wert dieses Diagnoseverfahrens jedoch immer noch nicht abschließend geklärt.

1.3 Fragestellung

Ein idiopathischer Normaldruckhydrozephalus kann mit einer permanenten internen Liquorableitung operativ behandelt werden. Im Literaturüberblick ergibt sich mittlerweile eine postoperative Verbesserungsrate von 70-90%, nur ca. 40% der Fälle profitieren jedoch dauerhaft von der Operation. Demgegenüber steht die Langzeitkomplikationsrate von 11-38% der operierten Patienten [30, 37, 57, 63].

Als Hauptgrund für die niedrige Profitrate wird die schwierige präoperative Patientenauswahl angeführt. Randomisierte kontrollierte Studien, die die Überlegenheit der operativen Therapie gegenüber konservativem Vorgehen zweifelsfrei belegen, existieren bisher nicht. Auch die Wertigkeit verschiedener anamnestischer und klinischer Befunde sowie die diagnostische Sicherheit diverser bildgebender Verfahren sind umstritten. Eine S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des iNPH ist publiziert [63], jedoch wird häufig in den jeweiligen Kliniken ein mehr oder minder ausgedehnter präoperativer Untersuchungsgang durchgeführt, um eine möglichst hohe Vorhersagegenauigkeit zu erreichen [43].

Neben den Möglichkeiten der invasiven intrakraniellen Druckmessung und Volumeninfusionstestung hat sich im Verlauf der letzten Jahre auch die Aussagekraft spezieller kernspintomographischer Untersuchungen herauskristallisiert [25]. Allerdings ist bisher nicht klar, inwieweit die Ergebnisse der invasiven intrakraniellen Druckmessung und Volumeninfusionstestung mit den Resultaten von non-invasiven Flussgeschwindigkeitsmessungen im Aquaeductus cerebri durch Phasenkontrast-MRT korrelieren.

Mit dieser retrospektiven Studie an 72 Patienten sollen die Ergebnisse dieser Verfahren hinsichtlich ihrer Korrelation gegenübergestellt und hinsichtlich ihres Vorhersagewertes für den Erfolg einer Liquorshuntoperation überprüft werden, um herauszustellen, ob zukünftig invasive Untersuchungsmethoden durch die MRT-Diagnostik ersetzt werden können.

2 Material und Methodik

2.1 Ethikantrag

Der Bescheid der zuständigen Ethikkommission vom 18.06.2018 liegt vor.

2.2 Studienteilnehmer

Im Zeitraum vom 27.12.1999 bis zum 13.04.2011 wurden 120 Patienten in der neurochirurgischen Abteilung (Chefarzt: OTArzt Prof. Dr. Kunz) im Bundeswehrkrankenhaus Ulm untersucht. Es wurden Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines iNPH ausgewählt, denen in diesem Zeitraum zu diagnostischen Zwecken eine Sonde zur Messung des intrakraniellen Drucks implantiert wurde. Bei der Auswahl der Patienten hatten Alter und Geschlecht keinen Einfluss. Die Zusammenstellung des Patientenguts erfolgte retrospektiv ab April 2009.

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Patientenakten. Aufgrund diverser Ursachen wurden 48 Patienten aus dem Studienumfang entfernt; bei 18 Patienten wurde die Hirndrucksonde zur diagnostischen Überwachung einer anderen raumfordernden Erkrankung implantiert (8 ICB und SAB, 5 hirneigene Tumore, 2 im Rahmen eines Polytraumas, 3 andere), bei 21 Patienten waren nicht alle benötigten Daten vorliegend, davon fehlten bspw. bei 9 Patienten die benötigten MRT-Bilder, 4 Patienten erhielten lediglich eine cCT anstelle einer MRT, u.a. aufgrund eines Herzschrittmachers, bei je 3 weiteren Patienten lagen technische Probleme oder andere Ursachen für den Ausschluss vor.

Insgesamt wurden 45 Männer und 27 Frauen zwischen dem 22. und dem 83. Lebensjahr mit vollständig auswertbarer kranialer MRT, Aufzeichnungen des intrakraniellen Drucks sowie durchgeführter Bolus-Infusionstestung in die Studie eingeschlossen.

2.3 Verwendete Geräte

2.3.1 Magnetresonanztomographie

Die Durchführung der kranialen MRT wurde in der Abteilung Radiologie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm (Chefarzt: OTArzt Dr. Danz) mit Hilfe von zwei Ganzkörper-MRT-Scannern durchgeführt. „Folgende Geräte kamen dabei zum Einsatz:

• *Siemens Harmony Maestro Class mit Gradientensystem ULTRA:*

Feldstärke des Hauptmagneten 1,0 T. Leistung des Gradientensystems je Achse: maximale Amplitude 20 mTm^{-1}, minimale Anstiegszeit: 400 µs, maximale Anstiegsrate 50 $Tm^{-1}s^{-1}$. Effektive Leistungsfähigkeit: Maximale effektive Amplitude 35 mTm^{-1}, minimale effektive Anstiegszeit 400 µs, maximale effektive Anstiegsrate 86 $Tm^{-1}s^{-1}$.

• *Philips Gyroscan NT mit Gradientensystem Master:*

Feldstärke des Hauptmagneten 1,5 T. Leistung des Gradientensystems: maximale Amplitude 30 mTm^{-1}, minimale Anstiegszeit 200 µs, maximale Anstiegsrate 150 $Tm^{-1}s^{-1}$." [22]

Die Mehrheit der Patienten (43 = 59,72%) wurden im *Philips*-Scanner untersucht, die restlichen 29 (40,28%) in dem der Firma *Siemens*.

„Sowohl am Philips-Gerät als auch am Scanner von Siemens wurden für die Untersuchung des Kopfes die vom Hersteller gelieferten Standardkopfspulen verwendet. Zur Messung der Liquorflussgeschwindigkeiten wurden die vom jeweiligen Hersteller des MR-Systems gelieferten Sequenzen verwendet. Dabei handelt es sich um FFE-Sequenzen mit kurzen Echo- und Repetitionszeiten; bei der Sequenzplanung wurde hierbei die Einstellung Shortest gewählt, weshalb diese Zeiten sich von Sequenz zu Sequenz etwas unterscheiden können. Die Schichtdicke bei der Liquorflussmessung betrug am Philips-Gerät 3 mm, der Flipwinkel 15°. Am Siemens-Scanner wurde mit einem Flip von 10° und einer Schichtdicke von 4 mm untersucht." [22]

2.3.2 Messgerät zur Registrierung des intrakraniellen Drucks inklusive Sonde (Fa. *RAUMEDIC®*)

Für die Messung des intrakraniellen Drucks wurde die Sonde *RAUMEDIC® – BOLT KIT/ DRILL KIT* von der Firma Raumedic verwendet. Für die Registrierung der gemessenen Hirndruckwerte diente das Messgerät *RAUMEDIC® MPR 2 logO* mit einer Speicherkapazität von 64 MB. Über einen USB-Anschluss konnte dieses mit einem Computer verbunden werden. Mit Hilfe der mitgelieferten Software *DATALOG REF 283962* (ebenfalls *RAUMEDIC®)* erfolgte die weitere Datenverarbeitung.

2.3.3 Perfusor

Im Rahmen des Bolus-Infusionstests wurde der *Perfusor® 2 ED der Firma BRAUN* verwendet.

2.4 Verwendete Untersuchungsverfahren

2.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Im Rahmen des stationären Aufnahmegesprächs wurde das Vorhandensein der *Hakim*-Trias sowie weiterer neurologischer Defizite sowohl eigen- als auch fremdanamnestisch eruiert. Zudem erfolgte eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung, um eine möglichst objektive Einschätzung des neurologischen Status durch den Untersucher zu erhalten und vor allem die Ausprägung der *Hakim*-Trias evaluieren zu können.

Die klinischen Auffälligkeiten wurden nach dem eigens aufgestellten Punktescore, dem „Klinikscore", bewertet, wobei den drei Symptomen der Hakim-Trias jeweils Punktwerte entsprechend ihrer statistischen Häufigkeit sowie ihrer klinischen Bedeutung zugeordnet wurden. Hierfür wurden ganze Zahlen im Wert von 1 bis 3 vergeben. Da die Gangataxie gemäß S1-Leitlinie als obligates klinisches Kriterium gilt und mit 92% am häufigsten präsent ist [63], wurde ihr der Wert „drei" zugeordnet. Als zweithäufigstes Symptom werden die kognitiven Defizite genannt [63], weswegen ihnen der Wert „zwei" zugeordnet wurde. Die Harninkontinenz mit einer Häufigkeit von 45-90% erhielt den Wert „eins" [63]. Für diese Studie wurde das Symptom „Gangstörung" jedoch nicht als obligates, sondern lediglich als fakultatives Kriterium betrachtet. Somit kann der Klinikscore Werte zwischen 0 Punkten bei asymptomatischen Patienten und 6 Punkten bei vollständig ausgeprägter Symptomtrias annehmen.

2.4.2 EKG-getriggerte Phasenkontrast-MRT

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Magnetresonanztomographie des Schädels mit gleichzeitiger Messung der Liquorflussgeschwindigkeit im Aquaeductus cerebri in der radiologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Ulm (Leitender Arzt: OTArzt Dr. Danz) durchgeführt.

Im Nachhinein wurde mit Hilfe des frei erhältlichen Progammes *ImageJ* die Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt über die Dauer eines Herzzyklus bestimmt (s. Abb. 3) und mittels eines Tabellenkalkulationsprogrammes (*Microsoft® Office: mac 2008 HOME AND STUDENT EDITION*) graphisch dargestellt (s. Abb. 36 bis 38). Dies erfolgte nicht standardmäßig durch die Abteilung Radiologie, sondern wurde im Rahmen dieser Dissertation durch uns durchgeführt.

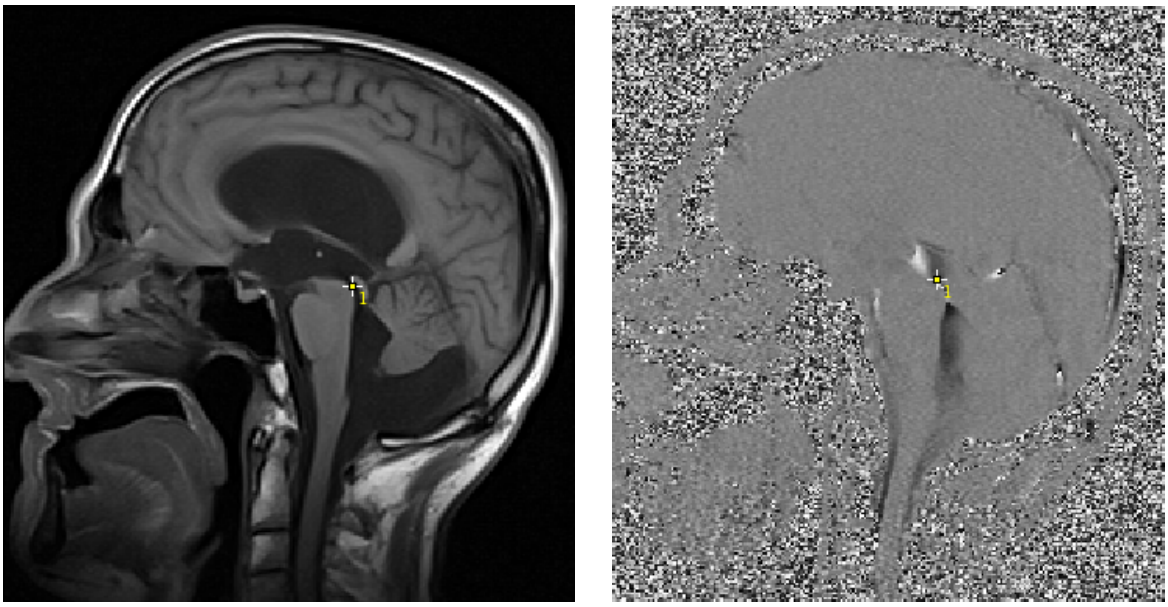

Abbildung 3: MRT-Aufnahme in sagittaler Ebene von Patient 68, links im sagittalen T1-gewichteten Bild, rechts im Phasenkontrastbild. 1: Messpunkt im Aquaeductus cerebri

2.4.3 Quantitative Auswertung der Liquorflussmessungen

Die quantitative Auswertung der Liquorflussmessung erfolgte anhand einer von OFArzt Dr. Geiger, Oberarzt Abteilung Radiologie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, entwickelten Methode.

„Das Ergebnis einer Liquorflussmessung liegt als eine Serie von Bildern im DICOM-Format vor, die den zeitlichen Verlauf des Liquorflusses im untersuchten Volumen während eines Herzzyklus zeigt. Ein Pixel eines solchen Bildes kann Werte zwischen 0 und 4095 annehmen, wobei diese Werte Flussgeschwindigkeiten von $-v_{enc}$ bis $+v_{enc}$ repräsentieren. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Flussgeschwindigkeit v und dem in einem Pixel gespeicherten Wert x. Deshalb kann die Zuordnung von v zu diesem Wert x als Gerade beschrieben werden. Die Gleichung dieser Geraden lässt sich folgendermaßen herleiten: Die allgemeine Gleichung einer Geraden lautet: $y = ax + c$, wobei a die Steigung der Geraden ist und c den y-Achsenabschnitt angibt. y entspricht hier der Flussgeschwindigkeit v, x dem im entsprechenden Pixel des Bildes gespeicherten Wert. Die Steigung a einer Geraden lässt sich mit zwei bekannten Punkten $P_1 (x_1; y_1)$ und $P_2 (x_2; y_2)$ auf der Geraden folgendermaßen berechnen:

$$a = \frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \qquad (1)$$

Zwei Punkte auf der Geraden sind bekannt: P_1 (0; $-v_{enc}$) und P_2 (4095; v_{enc}). Setzt man diese Punkte in oben stehende Gleichung ein, ergibt sich für die Steigung der Geraden:

$$a = \frac{v_{enc} - (-v_{enc})}{4095 - 0} = \frac{2v_{enc}}{4095} \qquad (2)$$

Der y-Achsenabschnitt entspricht dem Wert von y für x = 0, im vorliegenden Fall also $-v_{enc}$. Daraus ergibt sich schließlich folgender Zusammenhang zwischen v und x:

$$v = \frac{2v_{enc}}{4095 - v_{enc}} \qquad (3)$$

Um die für die jeweiligen Pixel gespeicherten Werte aus den Bildern auszulesen, wurde das Programm *ImageJ* verwendet. Dabei handelt es sich um ein frei erhältliches, in Java geschriebenes Programm zur Bildbearbeitung und -analyse. Dieses Programm eignete sich für die Zwecke dieser Arbeit besonders gut, da es durch den Einsatz einer sehr flexiblen Makrofunktion ein standardisiertes Auslesen der Werte ermöglichte und außerdem die Möglichkeit bot, die ausgelesenen Werte direkt in eine Tabelle zu schreiben, die von gängigen Tabellenkalkulationsprogrammen gelesen und weiterverarbeitet werden konnte.“ [23] Wir verwendeten hierfür die *Microsoft® Office: mac 2008 HOME AND STUDENT EDITION*.

Die Liquorflussgeschwindigkeiten wurde bei allen Patienten, die für diese Arbeit ausgewertet wurden, im Aquaeductus mesencephali bestimmt.

„In den für diese Arbeit ausgewerteten Sequenzen beschreiben negative Geschwindigkeiten Flüsse in kraniokaudaler Richtung und werden im Phasenkontrastbild dunkel dargestellt. Eine Geschwindigkeit von -v_{enc} liefert im entsprechenden Pixel den Wert 0. Positive Geschwindigkeiten entsprechen Flussbewegungen in kaudokranialer Richtung und sind hell dargestellt. Die Geschwindigkeit +v_{enc} ergibt im MRT-Bild den Wert 4095 für dieses Pixel. Ruhende Strukturen, die keinen Beitrag zum Phasenkontrastbild liefern, erscheinen im Phasenkontrastbild mittelgrau; zur Betrachtung an einer Workstation ist eine Fenstereinstellung von 2047/4095 (Fenstermitte/Fensterbreite) optimal, hier erscheinen Pixel mit dem Wert 0 schwarz und Pixel mit dem Wert 4095 weiß; die Werte dazwischen liefern entsprechend abgestufte Grauwerte.

Um die in den DICOM-Bildern gespeicherten Werte auszulesen, wurden die entsprechenden Messpunkte wie in [Abbildung 3] in ein Bild der Liquorflussserie eingezeichnet;

dabei war zu beachten, dass in der verwendeten Messung kein Aliasing vorlag.“ [24] Hierunter versteht man die Registrierung mehrerer Signale für die gleiche Variable bpsw. erzeugt durch die Wahl eines zu kleinen Messintervalls. „Nachdem [die] Messpunkte markiert waren, wurden die im Bild gespeicherten Messwerte mit einem dafür programmierten Makro nacheinander aus allen Bildern der Serie ausgelesen und in Tabellenform gespeichert. Dieses Makro war in der programmeigenen Makrosprache geschrieben und bestand aus zwei sich wiederholenden Befehlen:

```
run ("Measure");
run ("NextSlice[>]");
    ⋮
run ("Measure");
run ("Next Slice [>]");
```

Diese beiden Befehle wurden im Makro entsprechend der Anzahl der Bilder in der Liquorflussserie wiederholt. Die Ergebnisse wurden in Tabellenform gespeichert und in einem Tabellenkalkulationsprogramm mit der oben hergeleiteten Formel (3) in die entsprechenden Liquorflussgeschwindigkeiten umgerechnet. Von jedem Patienten wurde die maximale Liquorflussgeschwindigkeit in kraniokaudaler und kaudokranialer Richtung [im Aquaeductus] ermittelt; die negativen Flussgeschwindigkeiten in kraniokaudaler Richtung werden in der weiteren Auswertung ohne Vorzeichen dargestellt. Die Amplitude der Liquorpulsation wurde für [die] untersuchte Region als Differenz zwischen maximaler Flussgeschwindigkeit in kraniokaudaler und kaudokranialer Flussrichtung ermittelt.“ [24]

Für jeden Probanden wurde der Geschwindigkeitsverlauf des Liquors im Aquaeductus cerebri über einen Herzzyklus graphisch dargestellt und hieraus die Nettoliquorflussgeschwindigkeit sowie die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bestimmt. Die Nettoliquorflussgeschwindigkeit stellt die Differenz von maximaler kaudokranialer und kraniokaudaler Geschwindigkeit dar und berechnet sich entsprechend als Differenz aus Maximum und Minimum. Damit stellt sie die Nettogeschwindigkeit dar, die nach Summierung der während der Systole ausströmenden mit den während der Diastole rückströmenden Geschwindigkeit resultiert.

Für die Nettoliquorflussgeschwindigkeit wurden Subgruppen entsprechend der Intensität erstellt. Da physiologische Liquorflüsse per Definition unserer Klinik [44] Geschwindigkeiten zwischen 0 und (-1) cm/sec annehmen, wurden diese in einer Gruppe zusammengefasst. Als weitere Gruppe wurden Geschwindigkeiten zwischen (-1)-(-3) cm/sec erfasst und als dritte Gruppe alle Patienten mit Liquorflussgeschwindigkeiten kleiner als (-3) cm/sec. Zudem wurden weitere drei Gruppen mit gleichen Werten, aber positiven Vorzeichen erstellt, d.h. Patienten mit erhöhten kaudokranialen Liquorflussgeschwindigkeiten. Den Grundgedanken für diese Stratifizierung stellt die Annahme von pathologischen Liquorflussverhältnissen im Aquädukt beim Patienten mit iNPH dar [44].

Die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit hingegen stellt die Summe der maximalen Geschwindigkeiten in beide Richtungen (sowohl kraniokaudal als auch kaudokranial) dar und errechnet sich als Summe der Beträge von Minimum und Maximum. Damit stellt sie das maximale Geschwindigkeitsausmaß im Aquaeductus cerebri während eines Herzzyklus dar. Der Grundgedanke hinter diesen Berechnungen ergibt sich aus der Annahme, dass beim Patienten mit Normaldruckhydrozephalus erhöhte Liquorflussgeschwindigkeiten im Aquädukt vorliegen [44].

Für die Auswertung der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit wurden die Probanden in fünf Subgruppen eingeteilt. Da in unserer Klinik als physiologische Flussgeschwindigkeit Werte bis 1 cm/sec erachtet werden, wurde hierfür die Untergruppe „0-1 cm/sec“ erstellt [44]. Hiernach erfolgte die Abstufung für niedrig pathologische Werte in der Untergruppe „1,01-2 cm/sec“ sowie für intermediär pathologische Werte die Subgruppen „2,01-5 cm/sec“ und „5,01-10 cm/sec“. Für hoch pathologische Werte wurde die Untergruppe „über 10 cm/sec“ erstellt. Da bei der Berechnung der Amplitude Beträge addiert werden, sind negative Flussamplituden per se nicht möglich sind. Deshalb wurde für solche Werte keine Gruppe aufgestellt.

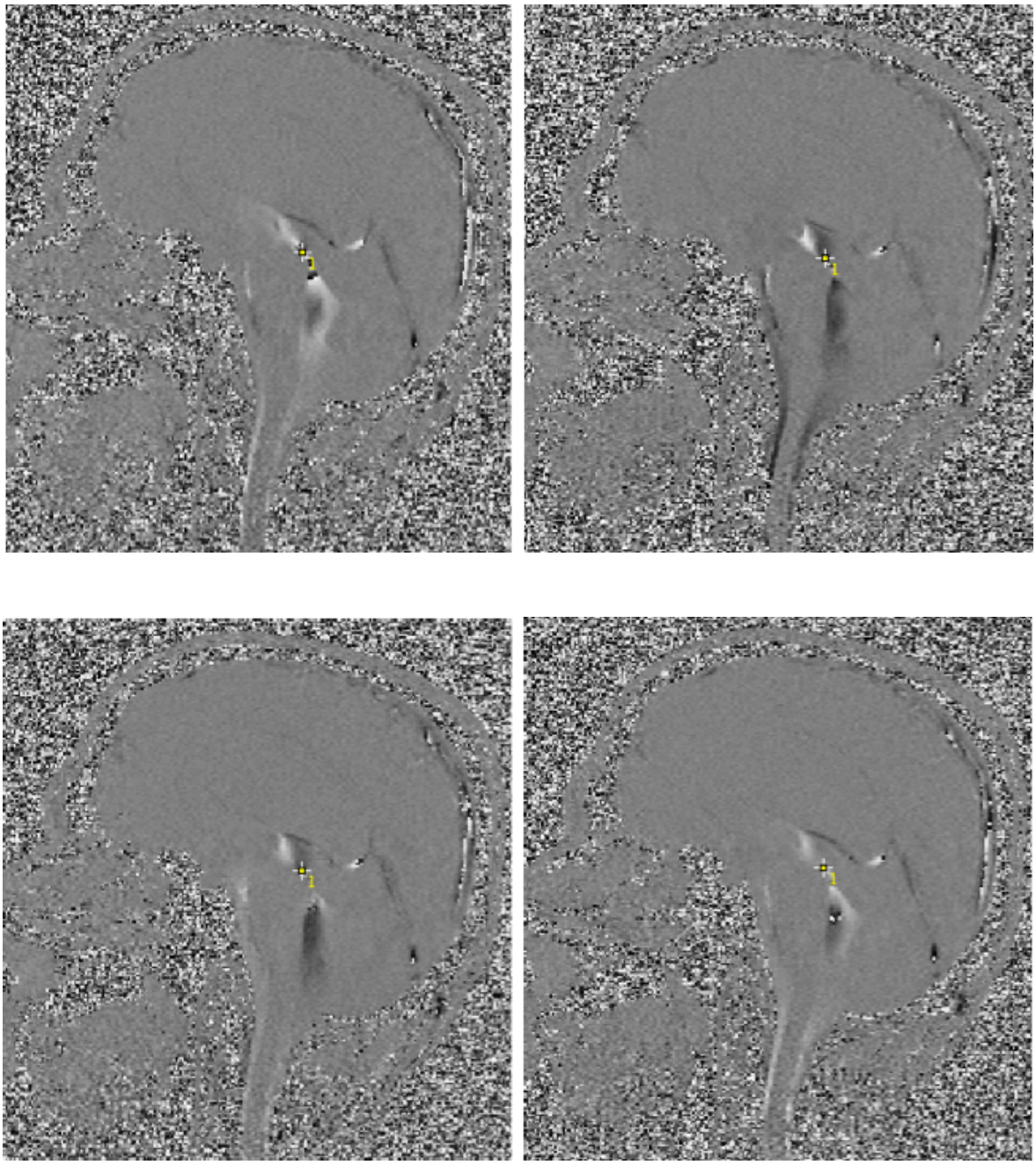

Abbildung 4: Darstellung des intrakraniellen Liquorflusses im zeitlichen Verlauf anhand von vier exemplarischen von insgesamt 20 Momenten des Herzzyklus. Phasenkontrastaufnahme. Im linken oberen Bild ist der Zeitpunkt der R-Zacke dargestellt, die der späten intrakraniellen Diastole entspricht. Die letzten Momente des kaudokranialen Liquorflusses gehen im oberen rechten Bild in die Systole über. Im unteren rechten Bild ist der kaudokraniale Liquorfluss dargestellt. Kraniokaudale Flüsse werden durch dunkle Pixel dargestellt, kaudokraniale durch helle. 1: Messpunkt im Aquaeductus cerebri

2.4.4 Kontinuierliche Registrierung des ICP

Im Rahmen der Diagnostik des iNPH erhielten alle Patienten eine Hirndrucksonde einerseits zur kontinuierlichen Messung des ICP während des Schlafes, andererseits zur Evaluation des Bolus - Infusions - Tests (s. 2.4.5). Die Probanden wurden dazu in den zwei folgenden Nächten nach Implantation der Drucksonde an das Messgerät zur ICP-Registrierung angeschlossen, das zwischen 22.$\underline{00}$ und 06.$\underline{00}$ Uhr den ICP fortlaufend registrierte und speicherte. Nach zwei erfolgreich gemessenen Nächten wurden die Daten daraufhin mit Hilfe des vom Hersteller gelieferten Computerprogramms *RAUMEDIC® SOFTWARE DATALOG* verarbeitet und visualisiert, um eine einfachere Auswertung zu ermöglichen (s. Abb. 5). Die nächtliche ICP-Messung diente zur Detektion potentiell vorhandener B-Wellen vom Rampentyp sowie zur generellen Evaluation des ICP-Profils.

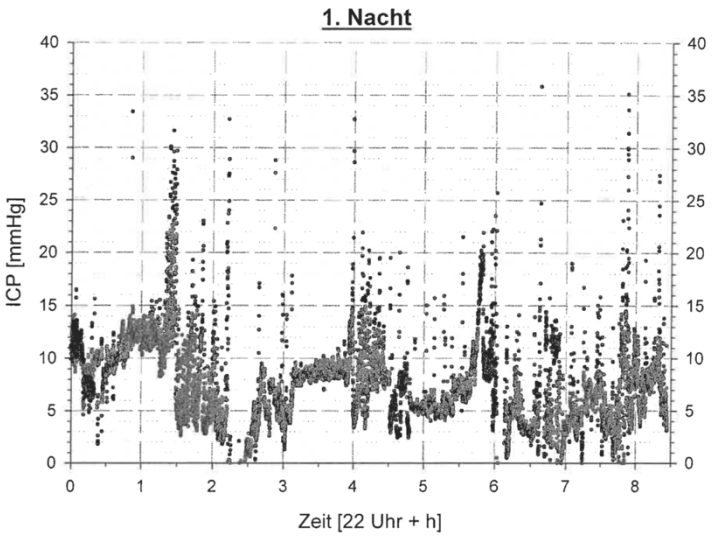

Abbildung 5: Graphische Darstellung des registrierten ICP im zeitlichen Verlauf der 1. Nacht von Pat.-ID 24. ICP in mmHg

Da die pathognomonische Schwelle für das Auftreten von Rampenwellen bei einem Anteil von über 50% in Bezug auf die gesamte Messung betrachtet wird [57, 72], wurden die Patienten für die Auswertung dieses Kriteriums in drei Gruppen eingeteilt: „physiologisch“, „marginal“ und „pathologisch“. Traten keine oder nur vereinzelte Rampenwellen während der Messung auf, wurden die Patienten als „physiologisch“ eingestuft. Als „marginal“ wurden jene eingeordnet, bei denen Rampenwellen zwar auftraten, jedoch im gemessenen Zeitraum einen relativen Anteil von 50% nicht überschritten. Patienten mit einem Anteil von über 50% an Rampenwellen wurden in die „pathologische“ Gruppe aufgenommen.

2.4.5 Bolus-Infusionstest

Alle in diese Studie aufgenommenen Patienten erhielten einen Bolus-Infusionstest, auch als Druckvolumentest bekannt. Dieser gliedert sich in zwei Abschnitte, dem Bolus- und dem Infusionsbelastungstest. Voraussetzung ist die erfolgte Implantation einer ICP-Sonde. Im Vorfeld wird der Patient sitzend lumbal punktiert, vorzugsweise auf Höhe LWK 4/5, und die Drucksonde anschließend an das Messgerät zur Registrierung des intrakraniellen Drucks (Fa. *RAUMEDIC®*) angeschlossen. Nun wird der Patient unter Hilfestellung auf die Seite gelegt, sodass Punktionsstelle und Ventrikelsystem auf einer Höhe sind und somit (unter der Annahme des Pascal'schen Gesetzes) der Druck im Rückenmarksraum dem intrakraniellen Druck entspricht (s. Abb. 7). Nach Kontrolle der korrekten Lage der Punktionsnadel wird der Ausgangs-ICP notiert (p_0) und es werden dem Patienten zunächst 1 ml (V_{inj}) steriler, isotoner Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) per Bolus in den Subarachnoidalraum injiziert. Anschließend wird die durch die Injektion provozierte Druckerhöhung mit Hilfe des ICP-Messgerätes ermittelt (p_{inj}) und die Druckdifferenz bestimmt (Δp). Nun wird das zugeführte Volumen abgelassen und so lange gewartet, bis der Ausgangsdruck (p_0) wieder erreicht ist. Daraufhin wird der Test mit den Injektionsvolumina von 2 ml, 4 ml und 8 ml wiederholt (s. Abb. 6). Dieser Abschnitt dient zur Bestimmung der Stoßelastizität (Compliance) der Liquorräume. Diese kann mit Hilfe des Pressure-Volume-Index (PVI) bestimmt werden.

Bolusinjektion [mmHg]

V_{Inj} [ml]	P_0	P_{Inj}	ΔP
1	12	13	1
2	12	13	1
4	13	16	3
8	13	25	12

Abbildung 6: Darstellung des Untersuchungsprotokolls des Bolusinjektionstests von Pat.-ID 32. V_{inj} in mL, p_0, p_{inj}, Δp in mmHg.

Definition: Der PVI gibt das theoretische Volumen an, das benötigt wird, um den ICP um das 10fache zu steigern. [67]

$$PVI = \frac{\Delta V}{\log_{10} \frac{p_{inj}}{p_0}} \qquad \text{(NW: 25-30 ml)} \qquad (4)$$

Jedoch beschreibt der PVI die Druckveränderung nur im Mittelbereich einer Druck-Volumen-Steigerung ausreichend gut; im Bereich der Ausgangs- und Endstrecke sind die Ergebnisse sehr ungenau. Aufgrund dessen wurden in dieser Studie keine Berechnungen mit dem PVI vorgenommen.

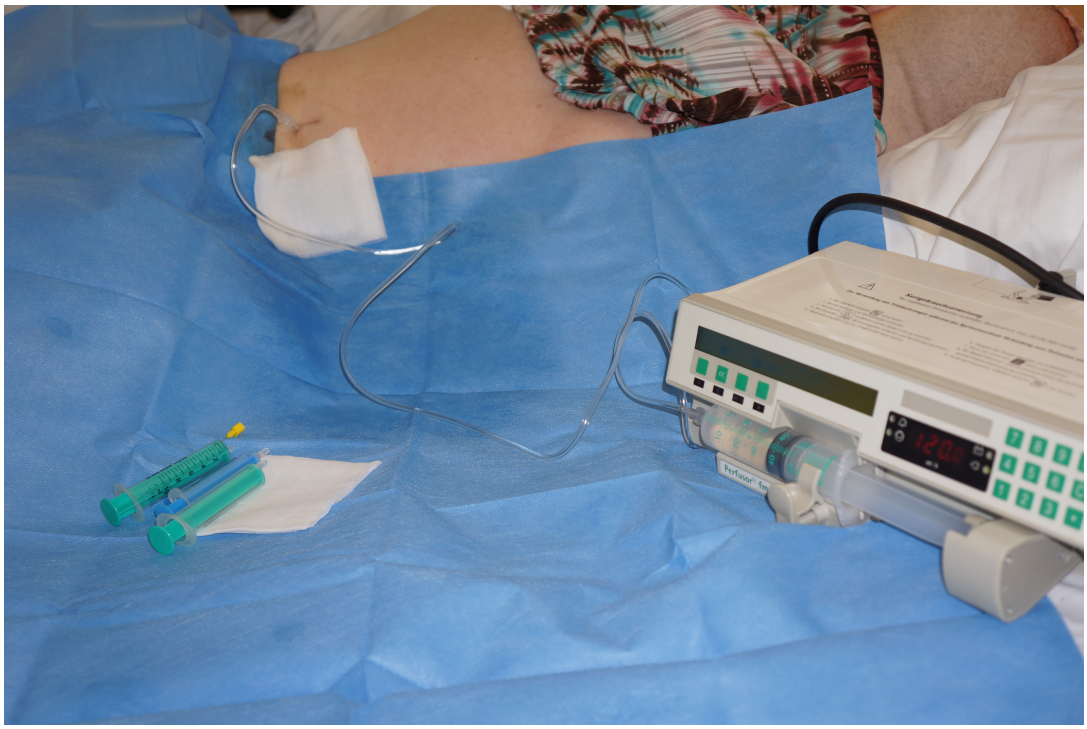

Abbildung 7: Praktische Durchführung der Bolus-Infusions-Testung. Der Patient ist auf Höhe L4/5 lumbalpunktiert und befindet sich in Rechtsseitenlage. Der Bolustest wurde bereits durchgeführt. An die Punktionsnadel wurde nun der Perfusor angeschlossen und isotonsiche NaCl-Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 ml/min infundiert.

Im zweiten Teil der Bolus-Infusions-Testung wird mit Hilfe eines Perfusors (*Fa. Braun*) kontinuierlich sterile isotone Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 ml pro Minute über die Punktionsnadel in den Subarachnoidalraum injiziert und minütlich der jeweilige ICP (p) dokumentiert, nachdem zunächst der Ausgangs-ICP (p_0) notiert wurde. Nach Injektion einer individuellen Menge an NaCl erreicht der ICP ein ICP-Plateau ($p_{Plateau}$), ab welchem weitere Zugaben von NaCl ohne eine weitere Veränderung des ICP bleiben. Nach einer Stagnation von etwa 5 Minuten auf diesem

Infusionstest (2ml/min) [mmHg]

t [min]	P
0 = P_0	12
1	17
2	14
3	18
4	19
5	22
6	24
7	28
8	29
9	28
10	28
11	
12	

t [min]	P
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

Resorption = $(P_{Plateau}-P_0)/2$:
(28 - 12)/2 =
9 mmHg/(ml/min)
normal: 3-10 mmHg/(ml/min)

Abbildung 8: Exemplarische Darstellung des Untersuchungsprotokolls der Infusionstestung von Pat.-ID 32. Zeit t in Minuten, Druck p in mmHg.

Plateau wird der Test beendet und entsprechend Liquor abgelassen, um den Ausgangs-ICP wieder zu erreichen. Dieser Test dient der Bestimmung des Resorptionswiderstandes (R_{out}), der anhand der folgenden Formel berechnet werden kann:

$$R_{out} = \frac{p_{Plateau} - p_0}{v_{inj}} \qquad \text{(NW: } R_{out} = 3-10 \frac{mmHg}{mL/\min}\text{)} \qquad (5)$$

Um eine mögliche Verfälschung der Werte zu verhindern, ist es erforderlich, dass der Patient während des Tests in Ruhe verharrt. Exemplarische Untersuchungsprotokolle für den Bolus-Infusionstest sind in den Abbildungen 6 und 8 dargestellt.

Um eine möglichst zielführende Auswertung der Resorptionswiderstände zu erhalten, wurden die Daten in verschiedene Untergruppen aufgeteilt. Dies erfolgte anhand einer selbst erstellten Einteilung korrelierend mit den in unserer Klinik als physiologisch betrachteten Normwerten. Physiologische Resorptionswiderstände werden in unserer Klinik bei Werten zwischen 3-10 $\frac{mmHg}{mL/min}$ angenommen. Diese wurde als Niedrig-R_{out}-Gruppe definiert. Patienten mit Resorptionswiderständen von 0-2,99 $\frac{mmHg}{mL/min}$ wurden ebenfalls in diese Gruppe mit einbezogen. Da ein negativer Resorptionswiderstand per se nicht möglich ist, können Werte kleiner 0 nicht erreicht werden, entsprechend wurde hierfür keine Gruppe definiert. Für Patienten mit erhöhtem R_{out} wurden zwei Intervalle gewählt; einerseits von 10,01-15 $\frac{mmHg}{mL/min}$ für leicht- bis mittelgradig erhöhte Widerstände. Diese wurde als Intermediär-R_{out}-Gruppe benannt. Für Patienten mit Werten über 15,01 $\frac{mmHg}{mL/min}$ und alle höhergradigen Resorptionswiderstandserhöhungen, die sogenannte Hoch-R_{out}-Gruppe.

2.5 Ablauf eines Diagnosezyklus

Die Patienten wurden elektiv zur Abklärung der Verdachtsdiagnose eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus durch niedergelassene Fachärzte eingewiesen. Am Aufnahmetag erfolgten Anamnesegespräch, neurologische Untersuchung durch den Stationsarzt sowie die MRT des Schädels mit dazugehörenden Liquorflusssequenzen.

Am Folgetag erfolgte in der Regel in Lokalanästhesie die Implantation der ICP-Sonde. Um 22.$\underline{00}$ Uhr wurde die Messsonde durch den Stationsarzt an die Messspeichereinheit bis zum nächsten Morgen um 06.$\underline{00}$ Uhr angeschlossen. Dies wurde in der folgenden Nacht wiederholt.

Am dritten Tag nach Sondenimplantation erfolgte zunächst die Auswertung der nächtlichen ICP-Messungen mit Hilfe des von der Fa. *RAUMEDIC® gelieferten* Programms *SOFTWARE DATALOG*. Daraufhin wurde der Bolus-Infusions-Test durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Explantation der ICP-Sonde und die abschließende Bewertung der Ergebnisse in der Gesamtschau. Bei physiologischen Befunden erfolgte die Entlassung des Patienten bzw. die weitere Diagnostik in eine andere, meist neurologische Richtung. Im Falle einer vorhandenen Pathologie im Sinne eines iNPH wurde dem Patienten eine mögliche Shuntimplantation zur permanenten Liquorableitung angeboten. Bei Einwilligung des Patienten erfolgte im Rahmen einer weiteren Operation die Implantation eines ventriculoperitonealen Shunts.

2.6 Statistische Methoden

Alle kontinuierlichen Daten wurden unter Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Wenn dieser Test signifikant ist ($p < 0{,}05$), sind die Daten nicht normalverteilt. Normalverteilte Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Nicht-parametrische Daten hingegen wurden als Median und Standardabweichung dargestellt und mittels Kruskal-Wallis-Test geprüft, um im Folgenden mittels Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede bzw. mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient auf Korrelation geprüft zu werden.

Für normalverteilte, intervallskalierte Merkmale erfolgte die Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software SPSS (VBM) Version 20.0 durchgeführt.

3 Ergebnisse

Für diese Studie wurden nach Ausschluss aller nicht verwendbaren Patientendatensätze insgesamt 72 Patienten in den Studienumfang aufgenommen. Hiervon waren 45 Männer (62,5%) und 27 Frauen (37,5%). Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 63,24 und das mediane bei 68 Jahren (s. Abb. 9).

Die Auswertung der erhobenen Datensätze erfolgte jeweils nach den Gesichtspunkten „klinische Befundschwere“, „Resorptionswiderstand“ und „Liquorflussgeschwindigkeitsmessung“ (zum einen in Abhängigkeit der maximalen Amplitude und zum anderen des Nettoflusses).

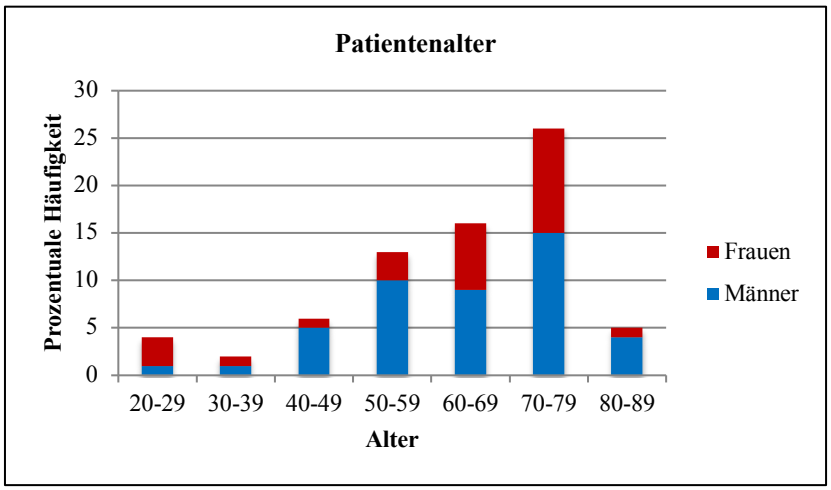

Abbildung 9: Verteilung des Patientenalters der in die Studie eingeschlossenen 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus unterteilt nach Geschlecht (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Alter in Jahren. Prozentuale Häufigkeit in Prozent.

Die Rohdaten sind im Anhang I dargestellt.

3.1 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der klinischen Befundschwere

Die Auswertung der Ausprägung des klinischen Befundes erfolgte anhand der mittels Klinikscore erhobenen Daten. Um eine bessere Übersicht zu erhalten, wurden die Klinikscorewerte „1“ und „2“, „3“ und „4“ sowie „5“ und „6“ jeweils in Untergruppen zusammengefasst. Anhand dieser Einteilung wurden nun die Anzahl der Patienten pro Subgruppe in Abhängigkeit zur Alters- und Geschlechtsverteilung, dem Resorptionswiderstand, der Liquorflussgeschwindigkeit als Netto- und Amplitudenfluss, dem Vorhandensein von Rampenwellen sowie zur Indikationsstellung eines Shunts untersucht. Die Stratifikation der weiteren Parameter erfolgte anhand der bereits erläuterten Einteilungen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 bis 3 sowie in den Abbildungen 10 bis 16 dargestellt. Anhand der erhaltenen Ergebnisse lassen sich folgende Rückschlüsse ziehen:

Tabelle 1: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zum Klinikscore.

Parameter demographisch	**Signifikanz**			
Geschlecht	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,651	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern
	Korrelation nach Spearman	Näherungsweise Signifikanz	,391	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Geschlecht“ und „Klinikscore“
Alter	Kruskal-Wallis-Test	Asymptotische Signifikanz	,000	Signifikanter Unterschied zwischen den Klinikscoregruppen in Bezug auf das Patientenalter
	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	,523	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Alter“ und „Klinikscore“ auf Niveau 0,01
		Signifikanz (2-seitig)	,000	

1. Für das Kriterium „Geschlecht“ können folgende Beobachtungen gemacht werden: Bei fehlender oder vollständig ausgeprägter Symptomatik (Klinikscore „0“ vs. „5+6“) überwiegt der Anteil der männlichen Patienten mit 63,64% sowie 68,42% mäßig. Ist die klinische Symptomatik gering- bis mittelgradig ausgeprägt (Klinikscore „1+2“ und „3+4“), sind beide Geschlechter annähernd gleichmäßig betroffen (jeweils 50% bei einem Klinikscore von „1+2“ sowie 52,94% (Männer) und 47,06% (Frauen) bei einem Score von „3+4“) (s. Abb. 10). Mit Hilfe des χ^2-Unabhängigkeitstests zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppierungen, zudem ist mittels Korrelation nach Spearman kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Merkmalen „Klinikscore“ sowie „Geschlecht“ nachzuweisen (s. Tab. 1). **Das Geschlecht hat entsprechend keinen Einfluss auf den Ausprägungsgrad der klinischen Symptome.**

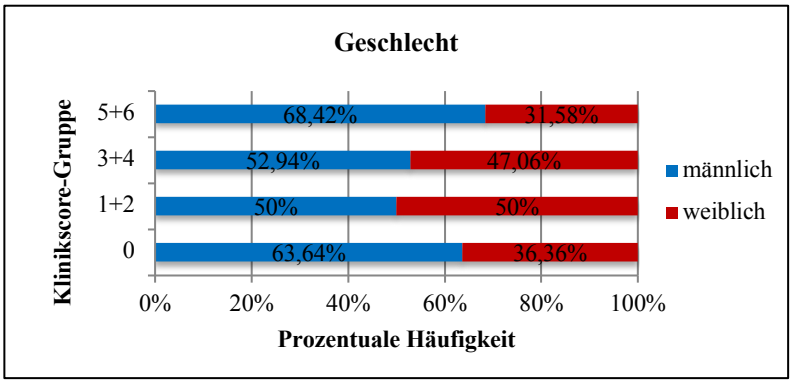

Abbildung 10: Darstellung der Geschlechterverteilung in Abhängigkeit des Klinikscores bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent.

2. Betrachtet man das Patientenalter, zeigt sich ein annähernd linearer Anstieg von 45 Jahren bei fehlender typischer Klinik (Klinikscore „0“) bis auf 71 Jahre bei vollständig bzw. annähernd vollständig ausgeprägter klinischer Symptomatik (Klinikscore „5+6“) (s. Abb. 11). Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergibt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <0,001 einen hochsignifikanten Zusammenhang beider Merkmaler. **Je höher das Patientenalter ist, desto wahrscheinlicher ist es, unter einer ausgeprägten Klinik zu leiden** (s. Tab. 1).

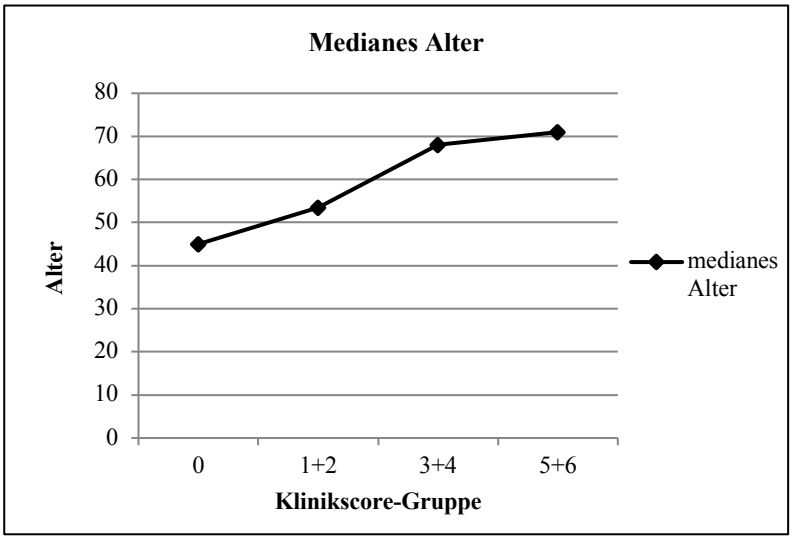

Abbildung 11: Darstellung des medianen Patientenalters in Abhängigkeit des Klinikscores bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Alter in Jahren.

Tabelle 2: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zum Klinikscore.

Parameter messtechnisch	**Signifikanz**			
R_{out}	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	,403	Signifikante Korrelation zwischen Parametern „R_{out}“ und „Klinikscore“ auf Niveau 0,01
		Signifikanz (2-seitig)	,000	
Nettofluss	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,033	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ und „Klinikscore“
		Signifikanz (2-seitig)	,785	
Flussamplitude	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,055	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ und „Klinikscore“
		Signifikanz (2-seitig)	,646	
Rampenwellen	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,086	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Rampenwellengruppierungen in Bezug auf den Klinikscore, jedoch deutlicher Trend
	Korrelation nach Spearman	Näherungsweise Signif.	,023	Signifikante Korrelation zwischen Parametern „Rampenwellen“ und „Klinikscore“

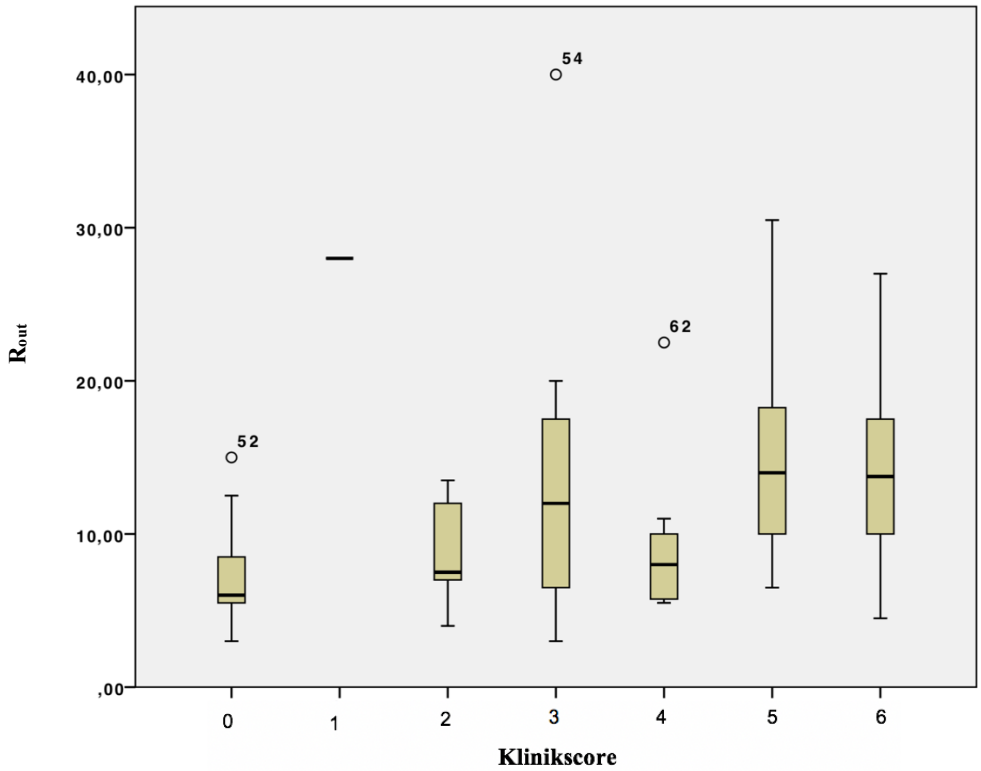

Abbildung 12: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statistischen Zusammenhanges zwischen der Höhe des Resorptionswiderstandes (R_{out}) und der Ausprägung der klinischen Befundschwere bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Klinikscore in absoluten Zahlen. R_{out} in $\frac{mmHg}{mL/min}$.

3. In Bezug auf den messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand" kann festgehalten werden, dass bei zunehmendem Ausprägungsgrad der klinischen Symptome die Höhe des Resorptionswiderstandes ebenfalls zunimmt. So lässt sich bei asymptomatischen Patienten (Klinikscore „0") als Mittelwert ein physiologischer R_{out} mit 6 $\frac{mmHg}{mL/min}$ nachweisen, bei Patienten mit vollständig bzw. annähernd vollständig ausgeprägter Klinik (Klinikscore „5+6") im Durchschnitt jedoch ein pathologischer Resorptionswiderstand von 14 $\frac{mmHg}{mL/min}$. Für Patienten mit gering- bis mittelgradiger Symptomatik werden physiologische Werte im Bereich des oberen Normwertes berechnet (9,75 $\frac{mmHg}{mL/min}$ bei einem Klinikscore von „1+2" sowie 8,5 $\frac{mmHg}{mL/min}$ bei einem Klinikscore von „3+4" Punkten) (s. Abb. 12). Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Parametern „Resorptionswiderstand" sowie „Klinikscore" bei einer Irrtumswahrscheinlich-

keit von 0,01 (s. Tab. 2). Das heißt, **je stärker die klinische Symptomatik ausgeprägt ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, einen erhöhten Resorptionswiderstand aufzuweisen**.

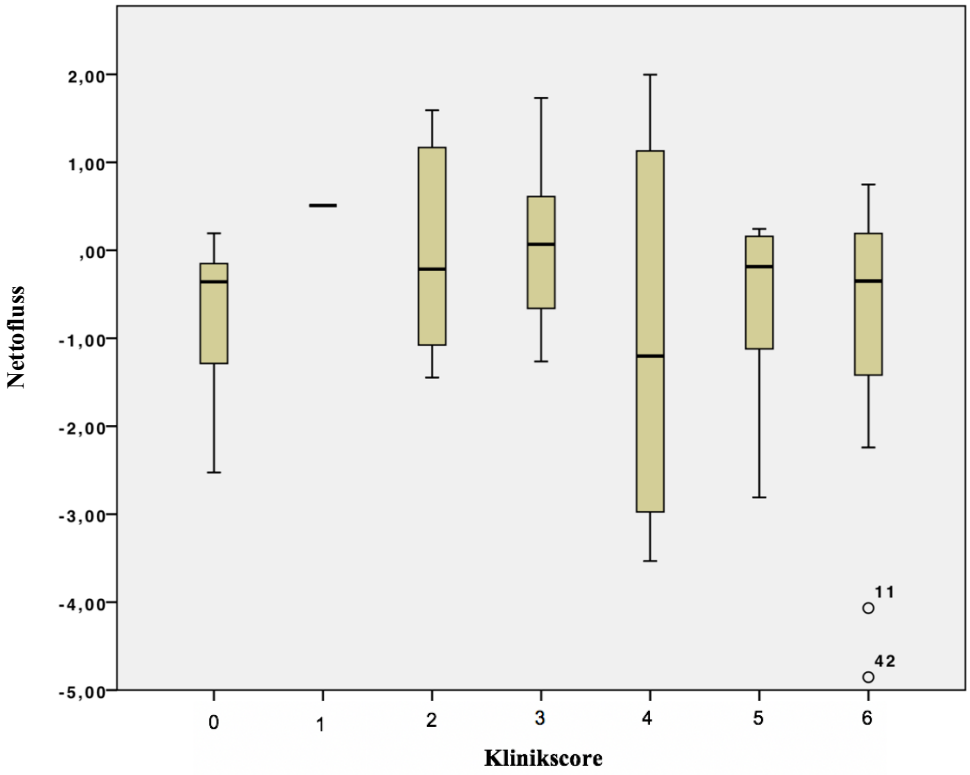

Abbildung 13: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statistischen Zusammenhanges zwischen der Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) und der Ausprägung der klinischen Befundschwere bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Klinikscore in absoluten Zahlen. Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

4. Für das Merkmal „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ im Aquädukt weisen sowohl asymptomatische Patienten als auch solche mit stark ausgeprägter Symptomatik im Median ähnlich negative Flussgeschwindigkeiten auf (Klinikscore „0“: -0,36; „5+6“: -0,26). Die Subgruppen „1+2“ und „3+4“ zeigen hingegen gering positive Werte auf („1+2“: 0,15; „3+4“: 0,01). Bei Betrachtung der ermittelten statistischen Mittel zeigt sich eine diffuse Verteilung der erhobenen Daten (s. Abb. 13). Mit Hilfe der Korrelationsprüfung nach Spearman konnte für **die Parameter „Klinikscore“ und „Nettofluss“ kein signifikanter Zusammenhang** nachgewiesen werden (s. Tab. 2).

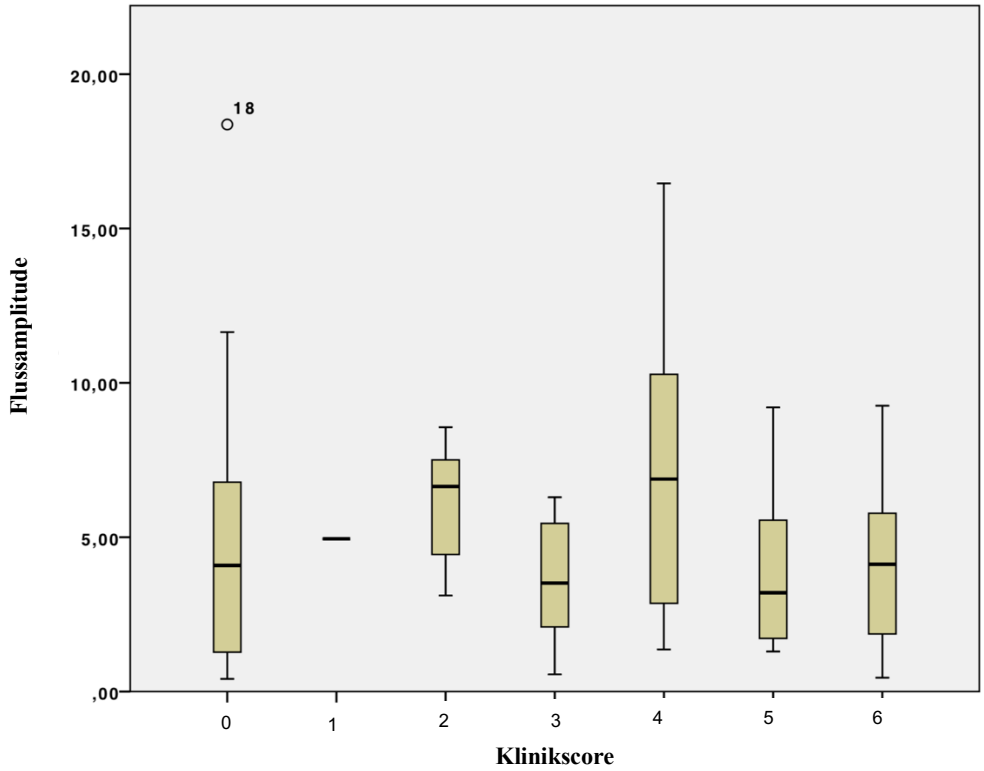

Abbildung 14: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statistischen Zusammenhanges zwischen der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) und der Ausprägung der klinischen Befundschwere bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Klinikscore in absoluten Zahlen. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

5. Für das Kriterium „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ im Aquädukt stellen sich ähnlich der Nettoliquorflussgeschwindigkeit im Median homogene Werte zwischen den Klinikscore-Gruppen dar („0“: 4,09; „1+2“: 5,80; „3+4“: 4,48; „5+6“: 3,68) (s. Abb. 14). Auch hier fällt bei Betrachtung der statistischen Mittel kein wegweisender Zusammenhang auf. Mittels Korrelationsprüfung nach Spearman kann kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (s. Tab. 2). **Entsprechend bedingt der Klinikscore nicht die Liquoramplitudenflussgeschwindigkeit**.

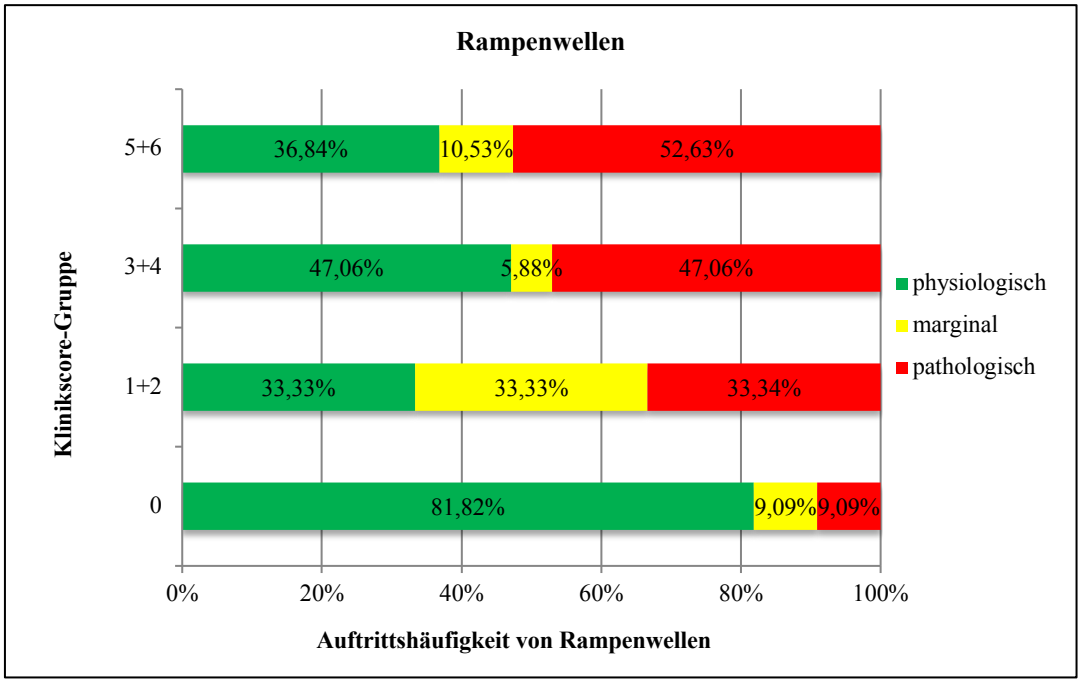

Abbildung 15: Darstellung der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen in Abhängigkeit der Höhe des Klinikscores bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent.

6. Bei der Betrachtung des Parameters „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen“ sind folgende Beobachtungen festzuhalten: Bei fehlender Klinik (Klinikscore „0“) ist eine pathologische Häufung von B-Wellen gering (9,09%) gegenüber der Häufigkeit, keine oder marginal gehäufte Befunde zu zeigen (90,91%). Bei geringgradig klinischer Ausprägung (Klinikscore „1+2“) erkennt man bereits ein häufigeres Auftreten dieser Wellenart (33,33%). In der Patientengruppe des Klinikscores „5+6“ weisen 52,63% der Patienten eine pathologische Häufung nächtlicher B-Wellen auf. Gleichzeitig ist die Zahl der Patienten gesunken, die keine oder nur eine mäßig erhöhte Häufung von B-Wellen zeigen (47,37%). Die Signifikanzprüfung nach Spearman ergibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern (s. Tab. 2). Dies bedeutet, **je stärker die Klinik des Patienten ausgeprägt ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten von Rampenwellen** (s. Abb. 15).

Tabelle 3: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zum Klinikscore.

Parameter klinisch	**Signifikanz**			
Klinikscore	Korrelation nach Spearman	Korrelations-koeffizient	1,000	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Klinikscore“ und „Klinikscore“
		Signifikanz (2-seitig)	.	
Shuntindikation	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,001	Hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppierungen „Shuntindikation“ in Bezug auf den Klinikscore
	Korrelation nach Spearman	Näherungsweise Signifikanz	,000	Signifikante Korrelation zwischen Parametern „Shuntindikation“ und „Klinikscore“

7. Bezüglich der Messgröße „Indikation zur Shuntanlage“ können folgende Beobachtungen gemacht werden: Bei asymptomatischen Patienten wurde die Indikation zur Shuntanlage in keinem Fall gestellt (0% bei Klinikscore „0“). Je stärker jedoch die klinische Symptomatik ausgeprägt ist, desto häufiger wird die Indikation zur Shuntanlage gestellt (33,33% bei einem Klinikscore von „1+2“, 41,18% bei einem Klinikscore von „3+4“ sowie 68,42% bei einem Klinikscore von „5+6“) (s. Abb. 16). Mittels Spearmans Korrelationsprüfung ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kriterien „Klinikscore“ und „Indikation zur Shuntanlage“ (s. Tab. 3). Dies bedeutet, **je stärker die klinische Symptomatik ausgeprägt ist, desto häufiger wird die Indikation zur Shuntanlage gestellt**.

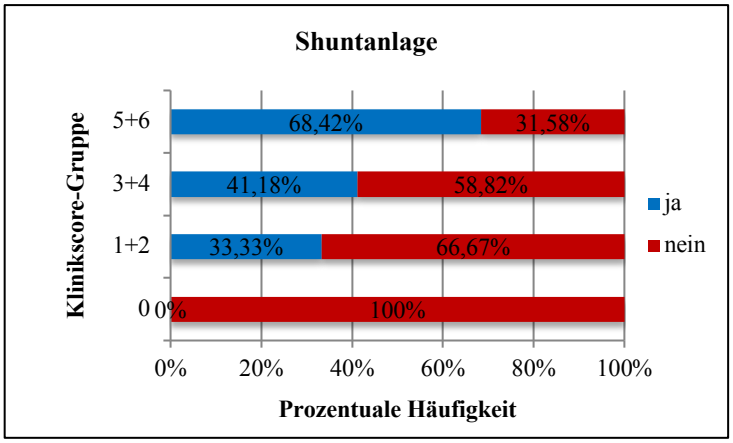

Abbildung 16: Darstellung der Häufigkeit der gestellten Indikation zur Shuntanlage in Abhängigkeit der Höhe des Klinikscores bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent.

3.2 Ergebnisse nach Gruppierung anhand des Resorptionswiderstandes R_{out}

Die Datenauswertung des Resorptionswiderstandes erfolgt in Korrelation zur Alters- und Geschlechtsverteilung, zur Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt als Nettofluss und als Flussamplitude, zur Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen, zum Klinikscore sowie zur Indikation zur Shuntanlage.

Für die Auswertung der R_{out}-Datensätze wurden diese anhand der unter 2.3.5 erläuterten Einteilung in die folgenden Subgruppen stratifiziert: Niedrig-R_{out}-Gruppe (3-10 $\frac{mmHg}{mL/min}$), Intermediär-R_{out}-Gruppe (10,01-15 $\frac{mmHg}{mL/min}$), Hoch-R_{out}-Gruppe (>15,01 $\frac{mmHg}{mL/min}$).

Die Stratifikation der weiteren Parameter erfolgte anhand der bereits aufgeführten Einteilungen.

Die Ergebnisse hierzu sind in den Tabellen 4 bis 6 sowie den Abbildungen 17 bis 24 dargestellt. Anhand der ermittelten Daten lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Tabelle 4: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zum Resorptionswiderstand (R_{out}).

Parameter demographisch	**Signifikanz**			
Geschlecht	Median-Test	Signifikanz	242,000	Die Mediane vom „R_{out}“ sind über die Kategorien der „Geschlecht“ identisch.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,376	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf den R_{out}
Alter	Kruskal-Wallis-Test	Asymptotische Signifikanz	,000	Signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen
	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	,252	Signifikante Korrelation zwischen Parametern „Alter“ und „R_{out}“ auf Niveau 0,05
		Signifikanz (2-seitig)	,033	

1. Bei Betrachtung des demographischen Parameters „Alter“ zeigt sich, dass Patienten mit Resorptionswiderständen im physiologischen Normbereich 10 bzw. 12 Jahre jünger sind als Patienten mit pathologischen Werten. Zwischen den beiden Gruppen der erhöhten R_{out} besteht hingegen lediglich eine Differenz von 2 Jahren (s. Abb. 17). Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman ist eine signifikante Korrelation beider Parameter auf dem Signifikanzniveau 0,05 ermittelbar (s. Tab. 4). Dies bedeutet, **je älter ein Patient ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines erhöhten Ausflusswiderstandes**.

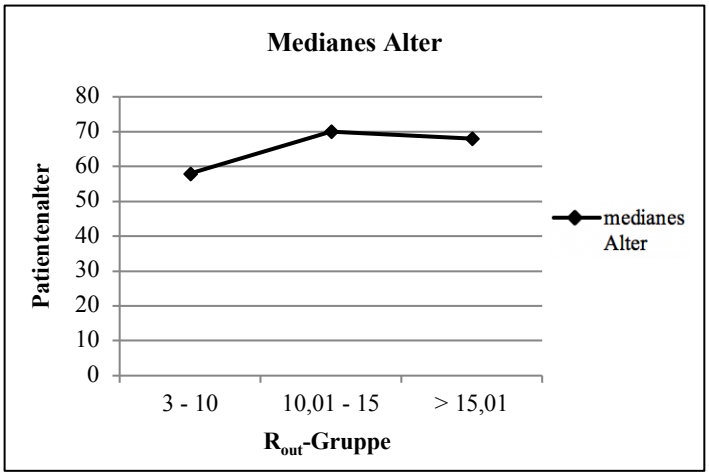

Abbildung 17: Darstellung des medianen Patientenalters in Abhängigkeit des Resorptionswiderstandes (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). R_{out} in $\frac{mmHg}{mL/min}$. Alter in Jahren.

2. Bezüglich der Variablen „Geschlecht“ zeigt sich eine progrediente Dominanz des männlichen Geschlechtes bei steigendem Resorptionswiderstand. Bei physiologischem R_{out} liegt ein weitestgehend ausgeglichenes Geschlechterverhältnis vor (54,55% Männer vs. 45,45% Frauen). Demgegenüber steht eine deutliche Verschiebung in Richtung des männlichen Geschlechts in der Hoch-

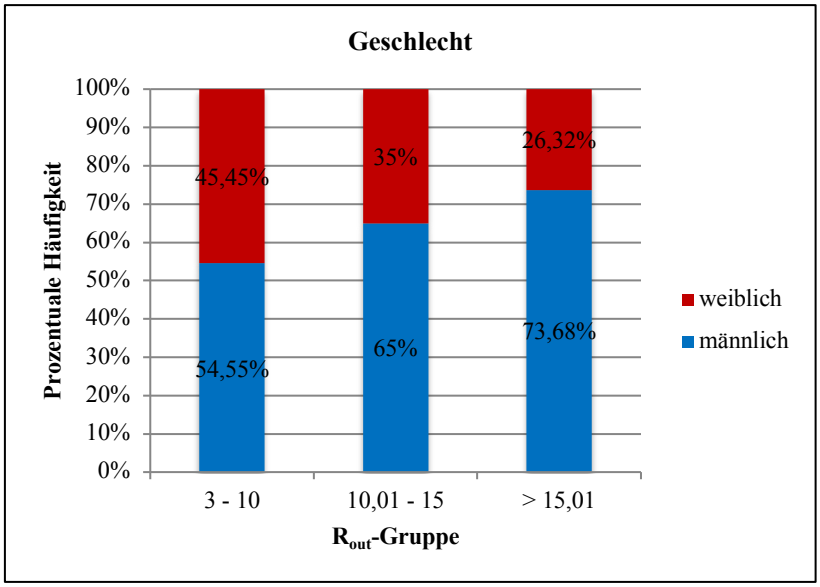

Abbildung 18: Darstellung der Geschlechterverteilung in Abhängigkeit vom Resorptionswiderstandes (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). R_{out} in $\frac{mmHg}{mL/min}$. Häufigkeit in Prozent.

R_{out}-Gruppe (73,68% vs. 26,32%) (s. Abb. 18). Es gibt Anlass zur Vermutung, dass vor allem Männer häufiger von einem steigenden Resorptionswiderstand betroffen sind. Mit Hilfe der Korrelationsprüfung nach Spearman ist eine signifikante Korrelation jedoch nicht nachzuweisen (s. Tab. 4). Demzufolge besteht **keine statistisch signifikante Abhängigkeit der Höhe des Ausflusswiderstandes vom Geschlecht**.

Tabelle 5: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zum Resorptionswiderstand.

Parameter messtechnisch	**Signifikanz**			
R_{out}	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	1,000	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „R_{out}“ und „R_{out}“
		Signifikanz (2-seitig)	.	
Nettofluss	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	,079	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Nettofluss“ und „R_{out}“
		Signifikanz (2-seitig)	,508	
Flussamplitude	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,152	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Nettofluss“ und „R_{out}“
		Signifikanz (2-seitig)	,203	
Rampenwellen	Median-Test	Signifikanz	,000	Die Mediane vom „R_{out}“ sind über die Kategorien der „Rampenwellen“ unterschiedlich.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,000	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Rampenwellen“ und „R_{out}“

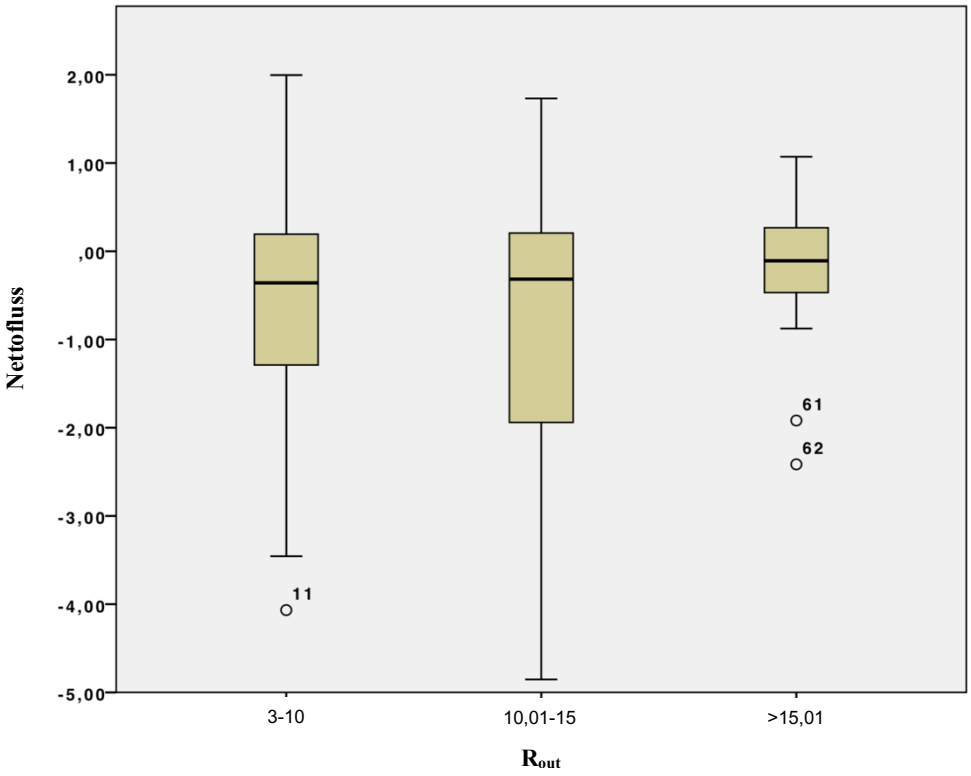

Abbildung 19: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statistischen Zusammenhanges zwischen der Höhe des Resorptionswiderstandes (R_{out}) und der Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). R_{out} in $\frac{mmHg}{mL/min}$. Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

3. Bei Betrachtung des messtechnischen Parameters „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ kann man festhalten, dass die Flussgeschwindigkeiten unabhängig vom Resorptionswiderstand (d.h. in allen drei Gruppen) im Durchschnitt annähernd homogen sind (Niedrig: -0,62cm/sec; Intermediär: -0,80cm/sec; Hoch: -0,21cm/sec) (s. Abb. 19). Dies bestätigt sich mit Hilfe der Korrelationstestung nach Spearman. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern „Resorptionswiderstand“ und „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ kann nicht nachgewiesen werden (s. Tab. 5). **Entsprechend stellt die Nettoliquorflussgeschwindigkeit keinen Einflussfaktor für den Resorptionswiderstand dar.**

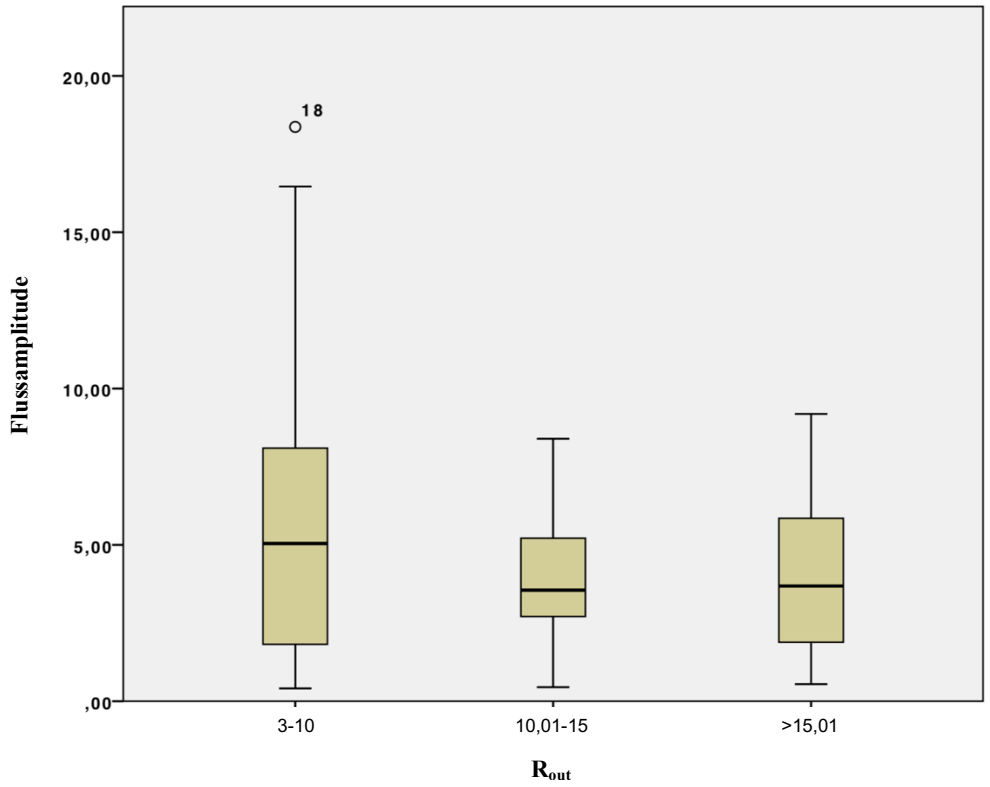

Abbildung 20: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statistischen Zusammenhanges zwischen der Höhe des Resorptionswiderstandes (R_{out}) und der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). R_{out} in $\frac{mmHg}{mL/min}$. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

4. Ähnliches zeigt sich bei Betrachtung des messtechnischen Parameters „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“. Hier zeigt sich als Unterschied zwischen den Gruppen eine im Median mäßig erhöhte Flussamplitude für die Niedrig-R_{out}-Gruppe (5,04cm/sec) im Vergleich zur Intermediär- (3,55cm/sec) und Hoch-R_{out}-Gruppe (3,68cm/sec) (s. Abb. 20). Mittels Signifikanzprüfung nach Spearman konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Kriterien „Resorptionswiderstand“ und „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ nachgewiesen werden (s. Tab. 5). **Die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bedingt also den Resorptionswiderstand nicht**.

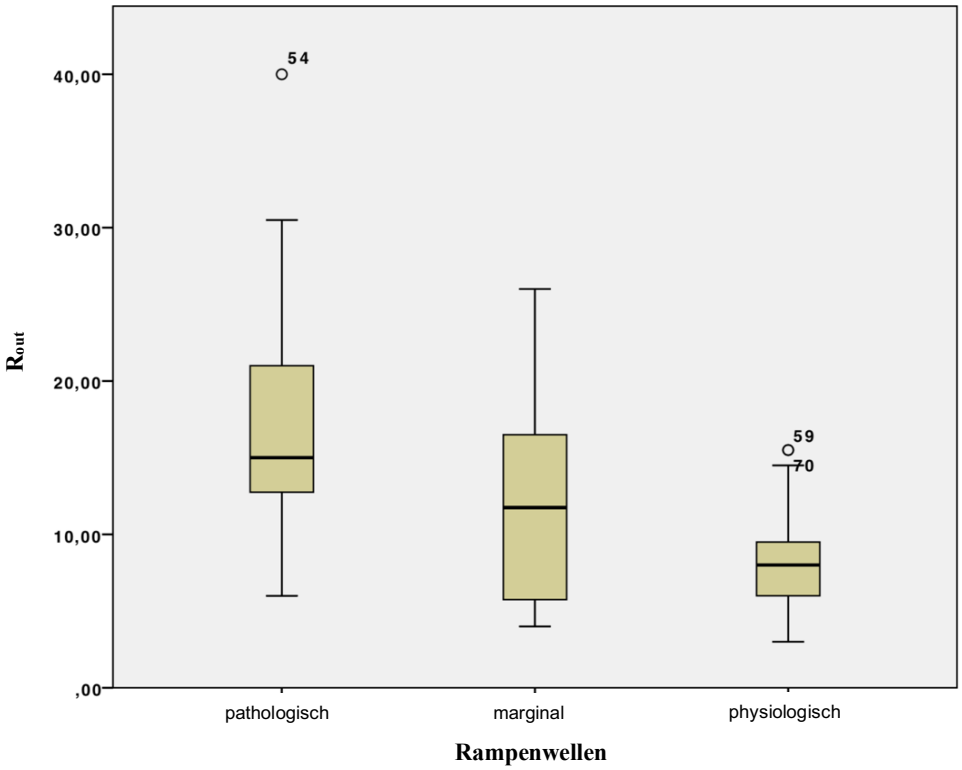

Abbildung 21: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statistischen Zusammenhanges zwischen der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen und der Höhe des Resorptionswiderstandes (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruck-hydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Auftrittshäufigkeit der Rampenwellen, stratifiziert nach „physiologisch“, „marginal“ und „pathologisch“. R_{out} in $\frac{mmHg}{mL/min}$.

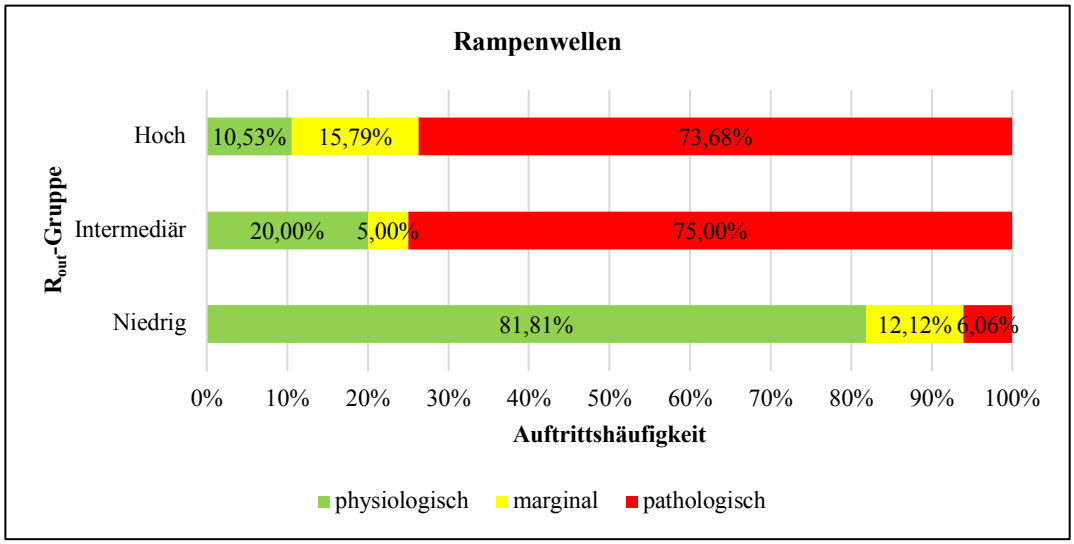

Abbildung 22: Darstellung der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen in Abhängigkeit des Resorptionswider-standes (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Auftrittshäufigkeit der Rampenwellen, stratifiziert nach „physiologisch“, „marginal“ und „pathologisch“. Häufigkeit in Prozent.

5. Bei Betrachtung des messtechnischen Parameters „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen“ kann Folgendes beobachtet werden: Die Mehrzahl der Patienten der Niedrig-R_{out}-Gruppe (81,81%) wies kein vermehrtes Auftreten von Rampenwellen auf. Lediglich 2 Patienten (6,06%) dieser Gruppe zeigten einen erhöhten Anteil an Rampenwellen. In der Intermediär-R_{out}- Gruppe wiesen bereits 75% der Patienten ein erhöhtes Auftreten von pathologischen Wellen auf und lediglich 20% waren B-wellenfrei. In der Hoch-R_{out}-Gruppe wurden ähnliche Ergebnisse wie in der Intermediär-R_{out}-Gruppe erreicht (s. Abb. 21 u. 22). Mit Hilfe der Korrelationsprüfung nach Spearman konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern „Resorptionswiderstand“ und „Auftreten von Rampenwellen“ nachgewiesen werden (s. Tab. 5). **Je höher der Resorptionswiderstand eines Patienten ist, desto höher ist Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rampenwellen**.

Tabelle 6: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zum Resorptionswiderstand (R_{out}).

Parameter klinisch	**Signifikanz**			
Klinikscore	Korrelation nach Spearman	Korrelations-koeffizient	,403	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Klinikscore“ und „Klinikscore“ auf Niveau 0,01
		Signifikanz (2-seitig)	,000	
Shuntindikation	Median-Test	Signifikanz	,000	Die Mediane von „R_{out}“ sind über die Kategorien von „Shuntindikation“ verschieden.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,000	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Shuntindikation“ und „Klinikscore“

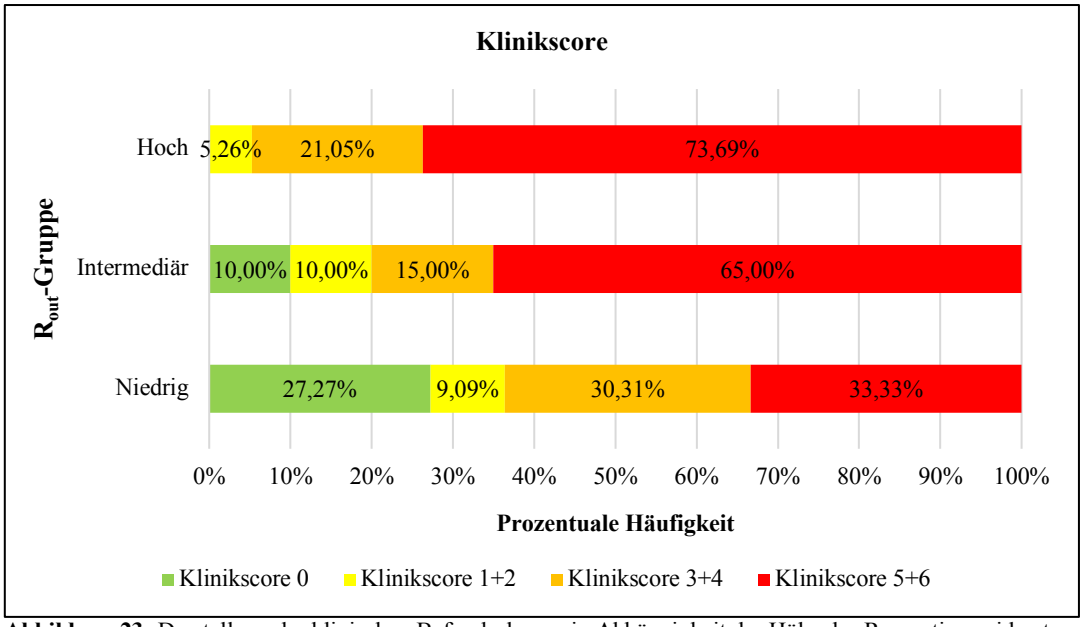

Abbildung 23: Darstellung der klinischen Befundschwere in Abhängigkeit der Höhe des Resorptionswiderstandes (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent.

6. Für die Variable „Klinikscore“ lässt sich Folgendes beobachten: In der Niedrig-R_{out}-Gruppe zeigt sich eine annähernd gleichmäßige Verteilung der Patienten im Bereich der unterschiedlichen klinischen Ausprägungsgrade (Klinikscore „0“: 27,27%; „1+2“: 9,09%; „3+4“: 30,30%; „5+6“: 33,33%). Hingegen weisen bereits 65% der Patienten der Intermediär- und 73,69% der Patienten der Hoch-R_{out}-Gruppe einen Klinikscore von 5 oder 6 Punkten auf (s. Abb. 23). Mittels Korrelationsprüfung nach Spearman zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Kriterien „Resorptionswiderstand“ und „Klinikscore“ (s. Tab. 6). **Je höher der gemessene Ausflusswiderstand ist, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer ausgeprägten klinischen Symptomatik**.

7. Bei Betrachtung des klinischen Parameters „Shuntindikation“ fällt auf, dass mit steigendem Resorptionswiderstand eine Shuntanlage häufiger indiziert wird. So erhielten nur 6,06% der Patienten mit

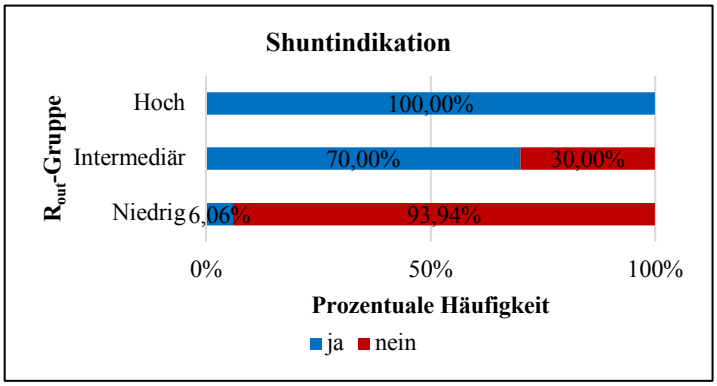

Abbildung 24: Darstellung der Häufigkeit der gestellten Indikation zur Shuntanlage in Abhängigkeit der Höhe des Resorptionswiderstandes (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent.

physiologischem R_{out} einen Shunt. Hingegen wurde bei allen Patienten (100%) der Hoch-R_{out}-Gruppe eine Shuntanlage indiziert (s. Abb. 24). Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Kriterien „Resorptionswiderstand“ und „Indikation zur Shuntanlage“ (s. Tab. 6). **Je höher der gemessene Ausflusswiderstand, desto häufiger erfolgt die Indikationsstellung zur Shuntanlage.**

3.3 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der Liquorflussmessung im Aquaeductus cerebri

Die kraniale MRT-Diagnostik mit Hilfe von Phasenkontrastmessung ergab die in Abbildung 3 und 4 beispielhaft dargestellten Befunde. Retrospektiv wurden diese mit Hilfe der unter *2.4.3* erläuterten Methode zur exakten Liquorflussgeschwindigkeitsmessung nachuntersucht. Hierfür wurde für jeden Probanden der Geschwindigkeitsverlauf des Liquors im Aquaeductus cerebri über einen Herzzyklus graphisch dargestellt (s. Abb. 36 bis 38) und anschließend als Nettofluss sowie als Flussamplitude untersucht.

3.3.1 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der Liquorflussgeschwindigkeitsmessung als Nettofluss

Die sechs für die Nettoliquorflussgeschwindigkeit stratifizierten Subgruppen wurden hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, des Resorptionswiderstandes, der Geschwindigkeit des Liquorflusses als maximale Amplitude, der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen, der klinischen Symptomatik sowie der Indikationsstellung zur Shuntanlage untersucht. Da kein Patient Flussgeschwindigkeiten über 3 cm/sec aufwies, wird diese Gruppe im Weiteren vernachlässigt.

Die Stratifikation der weiteren Parameter erfolgte anhand der bereits erläuterten Einteilungen.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 7 bis 9 sowie in den Abbildungen 25 bis 30 dargestellt. Anhand der ermittelten Daten lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Tabelle 7: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss).

Parameter demographisch	**Signifikanz**			
Geschlecht	Median-Test	Signifikanz	192,000	Die Mediane von „Nettofluss“ sind über die Kategorien von „Geschlecht“ identisch.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,415	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Geschlecht“ und „Nettofluss“
Alter	Kruskal-Wallis-Test	Asymptotische Signifikanz	,000	Signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen
	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	,010	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Alter“ und „Nettofluss“
		Signifikanz (2-seitig)	,933	

1. Bei Betrachtung des demographischen Parameters „Geschlecht“ zeigt sich eine Häufigkeitszunahme des männlichen Geschlechts bei zunehmender Nettoflussgeschwindigkeit (<-3 cm/sec: 25% vs. 1-3 cm/sec: 80%) (s. Abb. 25), sodass hier eine Abhängigkeit vermutet werden kann. Mittels Korrelationsprüfung nach Spearman lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ und „Geschlecht“ jedoch nicht nachweisen (s. Tab. 7). Demzufolge hat das **Patientengeschlecht keinen Einfluss auf die Nettoliquorflussgeschwindigkeit**.

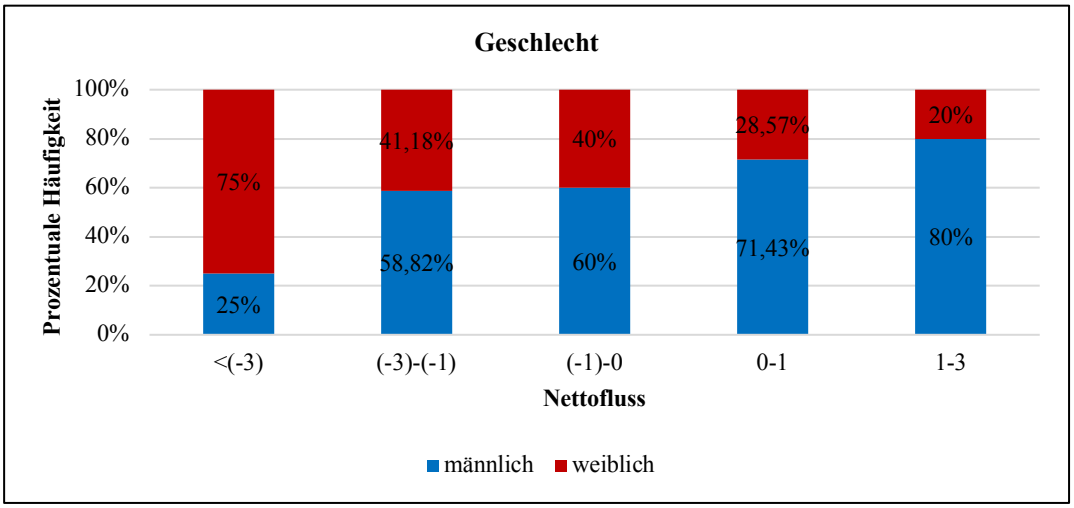

Abbildung 25: Darstellung der Geschlechterverteilung in Abhängigkeit zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Nettofluss in cm/sec. Häufigkeit in Prozent.

2. Für das Merkmal „Alter“ ist eine annähernd homogene Streuung über alle Subgruppen zu erkennen (s. Abb. 26). Eine signifikante Korrelation lässt sich mittels Prüfung nach Spearman zwischen den beiden Kriterien nicht bestätigen (s. Tab. 7). **Demnach stellt das Alter keine Bedingung für die Nettoliquorflussgeschwindigkeit dar.**

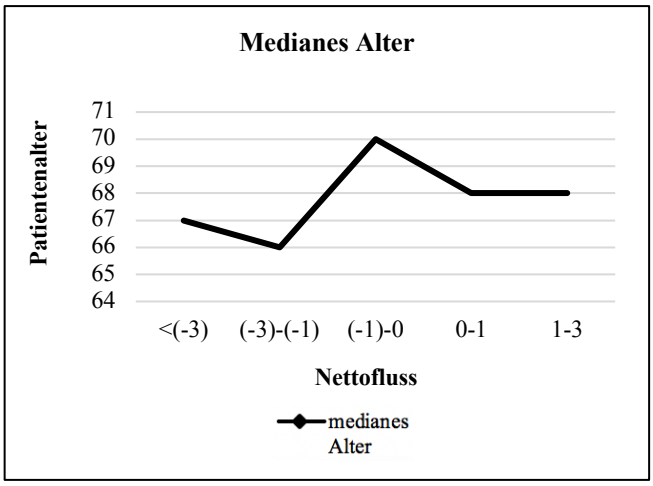

Abbildung 26: Darstellung des medianen Patientenalters in Abhängigkeit zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Alter in Jahren.

Tabelle 8: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit.

Parameter messtechnisch	**Signifikanz**			
R_{out}	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	,079	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „R_{out}“ und „Nettofluss“
		Signifikanz (2-seitig)	,508	
Nettofluss	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	1,000	Signifikante Korrelation zwischen Parametern „Nettofluss“ und „Nettofluss“
		Signifikanz (2-seitig)	.	
Flussamplitude	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,322	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Flussamplitude“ und „Nettofluss“ auf Niveau 0,01
		Signifikanz (2-seitig)	,006	
Rampenwellen	Median-Test	Signifikanz	242,000	Die Mediane von „Nettofluss“ sind über die Kategorien von „Rampenwellen“ identisch.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,217	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Rampenwellen“ und „Nettofluss“

3. Bei Betrachtung des messtechnischen Parameters „Resorptionswiderstand“ zeigen sich im Median mit 15 $\frac{mmHg}{mL/min}$ die höchsten Messwerte in der Subgruppe „(-1)-0 cm/sec“. Die restlichen Untergruppen weisen mit 10-12 $\frac{mmHg}{mL/min}$ in etwa eine homogene Verbreitung der Werte auf. Die Korrelationsprüfung nach Spearman ergibt keine signifikante Beziehung zwischen den Kriterien „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ und „Resorptionswiderstand“ (s. Tab. 8). **Folglich beeinflusst der Ausflusswiderstand die Nettoliquorflussgeschwindigkeit nicht**.

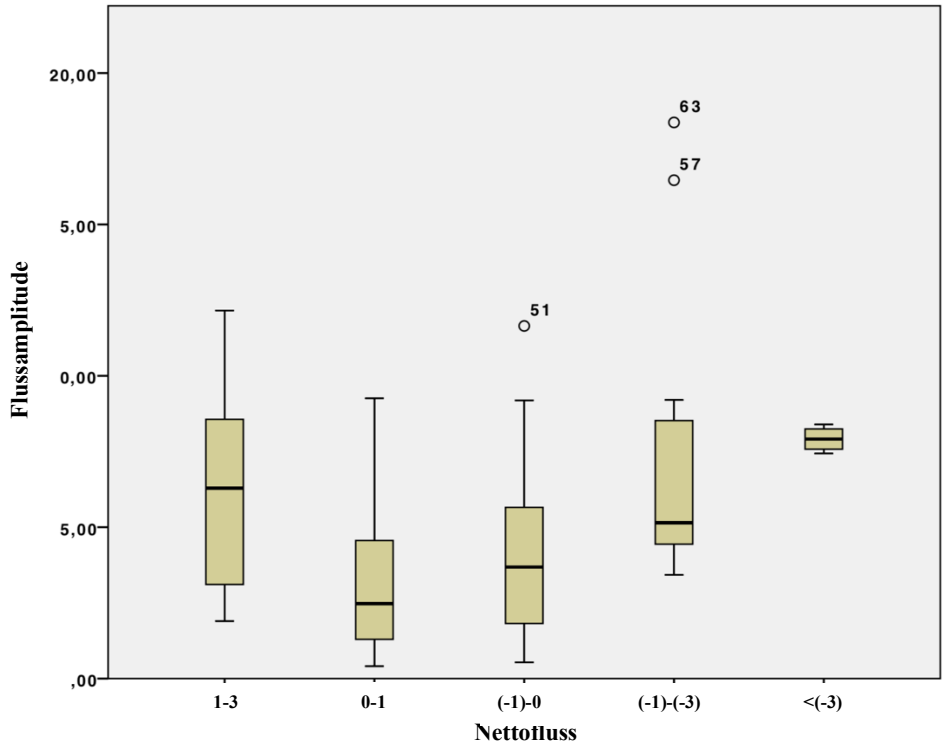

Abbildung 27: Boxplot-Diagramm zur Darstellung des statıstıschen Zusammenhanges zwischen der Höhe der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) und der Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

4. In Bezug auf das Kriterium „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ zeigt sich folgender Zusammenhang: Je negativer die Nettoliquorflussgeschwindigkeit, desto höher ist die maximale Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (s. Abb. 27). Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergibt hierfür eine signifikante indirekte Abhängigkeit (s. Tab. 8). **Demnach stellt die Nettoliquorflussgeschwindigkeit einen indirekten Einflussfaktor für die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit dar**.

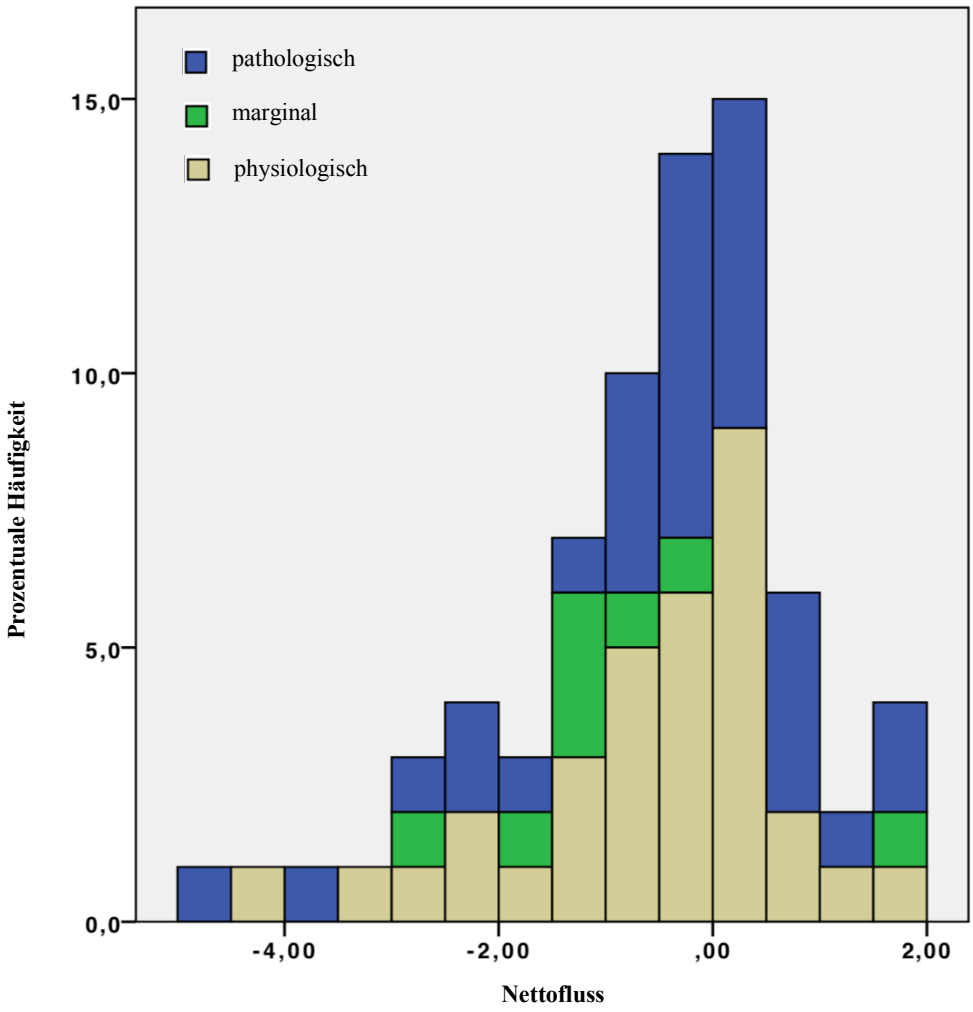

Abbildung 28: Darstellung der gruppierten Häufigkeit von Rampenwellen in Abhängigkeit zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Auftrittshäufigkeit der Rampenwellen, stratifiziert nach „physiologisch", „marginal" und „pathologisch". Häufigkeit in Prozent. Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

5. Die Werte für den messtechnischen Parameter „Häufigkeit von Rampenwellen" ergeben eine annähernd homogene Verteilung auf die einzelnen Subgruppen; es zeigt sich circa die gleiche Anzahl sowohl an physiologisch als auch pathologisch stratifizierten Patienten pro Geschwindigkeitsintervall (s. Abb. 28). Dies bestätigt sich in der Signifikanzprüfung nach Spearman; eine signifikante Korrelation besteht zwischen den Merkmalen „Nettoflussgeschwindigkeit" und „Häufung von Rampenwellen" nicht (s. Tab. 8). **Demzufolge hat die Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen keinen Einfluss auf die Liquornettoflussgeschwindigkeit.**

Tabelle 9: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss).

Parameter klinisch	**Signifikanz**			
Klinikscore	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,033	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Klinikscore“ und „Nettofluss“
		Signifikanz (2-seitig)	,785	
Shuntindikation	Median-Test	Signifikanz	157,000	Die Mediane von „Nettofluss“ sind über die Kategorien von „Shuntindikation“ identisch.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,478	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Shuntindikation“ und „Nettofluss“

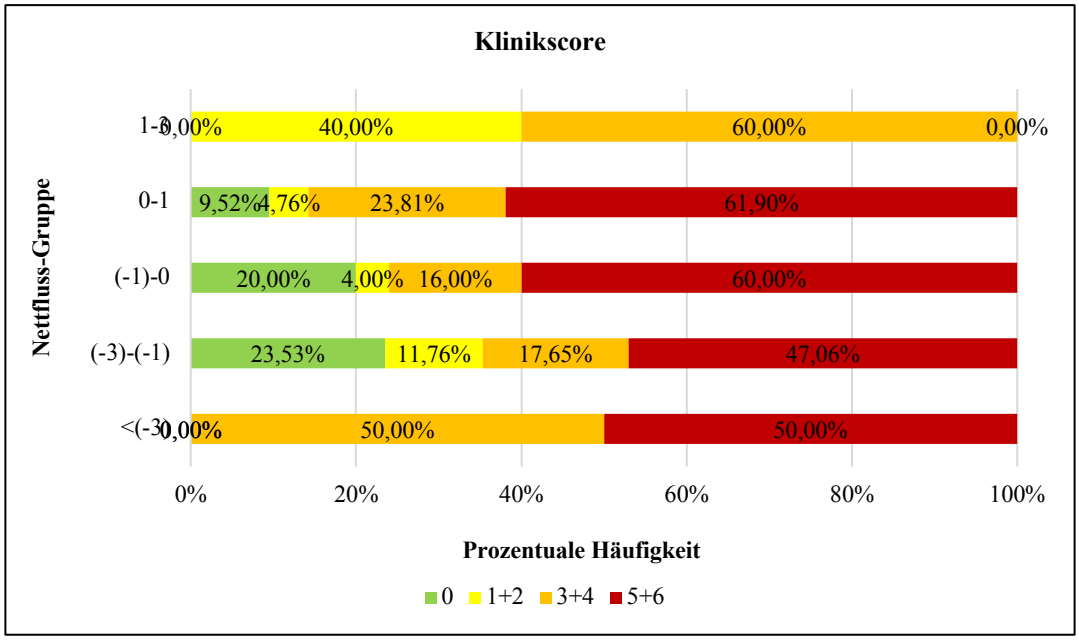

Abbildung 29: Darstellung der klinischen Befundschwere in Abhängigkeit zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent. Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

6. In Bezug auf das klinische Merkmal „Klinikscore“ zeigen sich keine richtungweisenden Beziehungen (s. Abb. 29). So sind bspw. die Patienten der Klinikscoregruppe „5+6“ auf fast alle Nettoliquorflussgeschwindigkeitssubgruppen aufgeteilt. Dies bestätigt sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman; ein signifikanter Zusammenhang ist zwischen den Kriterien „Nettoflussgeschwindigkeit“ und „Klinikscore“ nicht vorhanden (s. Tab. 9). **Entsprechend besteht kein Einfluss des Ausprägungsgrades der klinischen Symptomatik auf die Nettoliquorflussgeschwindigkeit.**

7. Ebenso erkennt man für die Variable „Shuntindikation“ eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der Probanden auf beide Subgruppen (s. Abb. 30). Mit Hilfe der Korrelationsprüfung nach Spearman ist eine signifikante Korrelation zwischen den Kriterien „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ und „Shuntindikation“ nicht vorhanden (s. Tab. 9). **Demzufolge bedingt die Nettoliquorflussgeschwindigkeit die Stellung einer Shuntindikation nicht.**

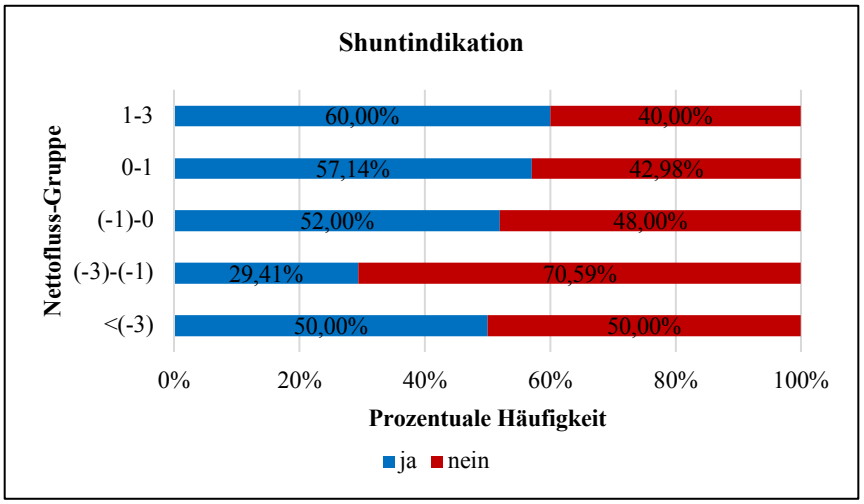

Abbildung 30: Darstellung der prozentualen Häufigkeit einer gestellten Shuntindikation in Abhängigkeit der Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

3.3.2 Ergebnisse nach Gruppierung anhand der Liquorflussgeschwindigkeitsmessung als Amplitude

Die fünf für die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit stratifizierten Subgruppen wurden hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, des Resorptionswiderstandes, der Geschwindigkeit des Liquorflusses als Nettofluss, der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen, der klinischen Symptomatik sowie der Indikationsstellung zur Shuntanlage untersucht.

Die Stratifikation der weiteren Parameter erfolgte anhand der bereits erläuterten Einteilungen.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 10 bis 12 sowie in den Abbildungen 31 bis 35 dargestellt. Anhand der ermittelten Daten lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Tabelle 10: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zur Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude).

Parameter demographisch	**Signifikanz**			
Geschlecht	Median-Test	Signifikanz	256,000	Die Mediane von „Flussamplitude“ sind über die Kategorien von „Geschlecht“ identisch.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,445	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Geschlecht“ und „Flussamplitude“
Alter	Kruskal-Wallis-Test	Asymptotische Signifikanz	,000	Signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen
	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,070	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Alter“ und „Flussamplitude“
		Signifikanz (2-seitig)	,559	

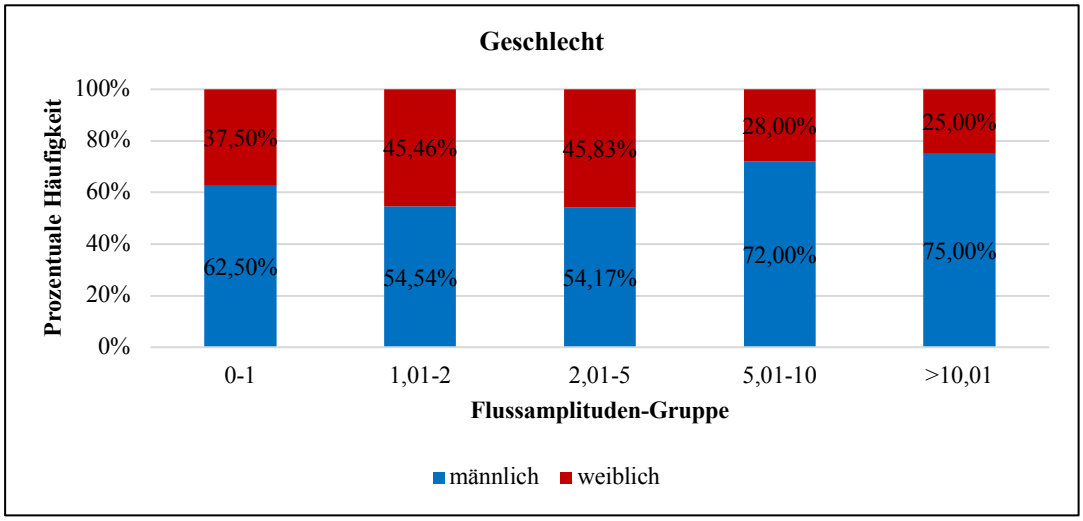

Abbildung 31: Darstellung der Geschlechterverteilung in Abhängigkeit der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Häufigkeit in Prozent.

1. Bezüglich des demographischen Parameters „Geschlecht“ zeigt sich eine annähernd homogene Verteilung der Patienten auf beide Geschlechter. Lediglich in den Subgruppen „5,01-10“ und „>10,01“ zeigt sich eine männliche Dominanz (72% u. 75%) (s. Abb. 31). Mit Hilfe der Spearman-Prüfung lässt sich eine signifikante Korrelation zwischen den Kriterien „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ und „Geschlecht“ jedoch nicht nachweisen (s. Tab. 10). **Demzufolge hat das Geschlecht keine Auswirkung auf die maximale Amplitudenflussgeschwindigkeit im Aquädukt.**

2. Bei Betrachtung des Kriteriums „Alter“ beobachtet man ein medianes Patientenalter um 68 Jahre in den Subgruppen von 1,01 bis 10 cm/sec. Nur in den Subgruppen von „0-1“ cm/sec und „über 10“ cm/sec zeigen sich Abweichungen (63 vs. 50 Jahre) (s. Abb. 32). Mittels Korrelationsanalyse nach Spearman ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Merkmalen „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ und „Alter“ nicht nachweisbar (s. Tab. 10). **Ein Einfluss des Alters auf die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit besteht entsprechend nicht.**

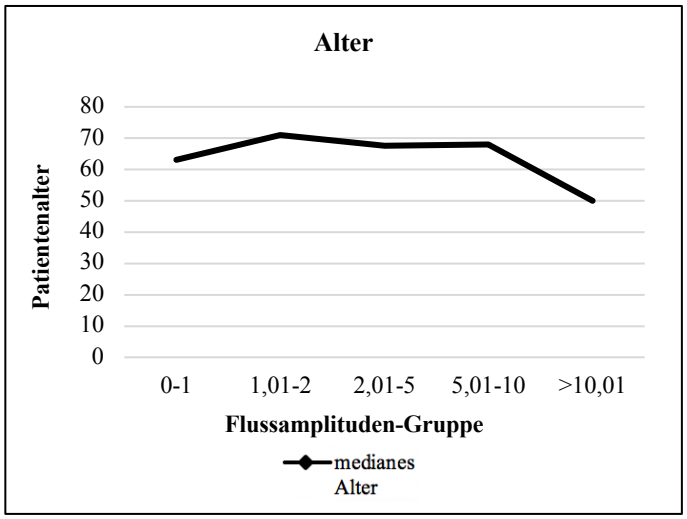

Abbildung 32: Darstellung des medianen Patientenalters in Abhängigkeit der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Alter in Jahren.

Tabelle 11: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zur Liquoramplitudenflussgeschwindigkeit.

Parameter messtechnisch	**Signifikanz**			
R_{out}	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,152	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „R_{out}“ und „Flussamplitude“
		Signifikanz (2-seitig)	,203	
Nettofluss	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	-,322	Hochsignifikante Korrelation zwischen Parametern „Nettofluss“ und „Flussamplitude“ auf Niveau 0,01
		Signifikanz (2-seitig)	,006	
Flussamplitude	Korrelation nach Spearman	Korrelationskoeffizient	1,000	Signifikante Korrelation zwischen Parametern „Flussamplitude“ und „Flussamplitude“
		Signifikanz (2-seitig)	.	
Rampenwellen	Median-Test	Signifikanz	47,000	Die Mediane von „Flussamplitude“ sind über die Kategorien von „Rampenwellen“ verschieden.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,437	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Rampenwellen“ und „Flussamplitude“

3. Bezüglich des messtechnischen Parameters „Resorptionswiderstand“ lässt sich ebenso keine direkte Beziehung zwischen den Merkmalen R_{out} und Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit erkennen. So weisen Patienten mit physiologischer Flussamplitude im Median den höchsten R_{out} von 14,75 $\frac{mmHg}{mL/min}$ aller Subgruppen auf, die hochpathologische Subgruppe hingegen zeigt einen physiologischen R_{out} von 5,75 $\frac{mmHg}{mL/min}$. Ein indirekter Zusammenhang ließe sich vermuten, bestätigt sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman allerdings nicht (s. Tab. 11). **Entsprechend bedingt der Resorptionswiderstand die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit nicht.**

4. In Bezug auf das Kriterium „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ zeigt sich, dass bei zunehmender Amplitudenflussgeschwindigkeit die Nettoliquorflussgeschwindigkeit sinkt. Mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigt sich diese Beziehung als signifikant (s. Tab. 11). **Je niedriger die Nettoliquorflussgeschwindigkeit bzw. die kaudokraniale Flussgeschwindigkeit ist, desto höher ist die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit.**

5. Für den messtechnischen Parameter „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen“ erkennt man ebenfalls keine gerichtete Verteilung der Werte; es zeigt sich circa die gleiche Anzahl sowohl an physiologisch als auch pathologisch stratifizierten Patienten pro Geschwindigkeitsintervall (s. Abb. 33). Dies bestätigt sich mittels Korrelationsprüfung nach Spearman (s. Tab. 11); ein signifikanter Zusammenhang beider Merkmale besteht nicht. **Entsprechend hat die Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen keinen Einfluss auf die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit.**

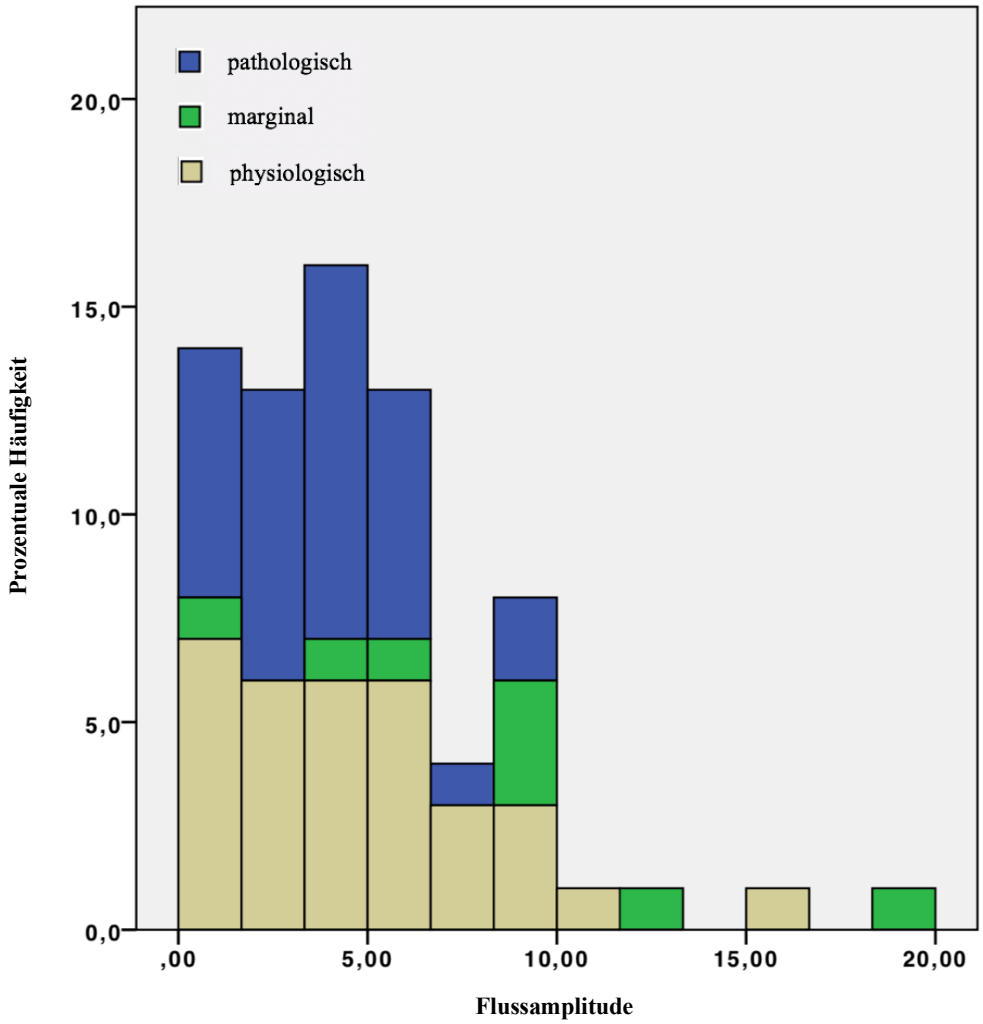

Abbildung 33: Darstellung der gruppierten Häufigkeit von Rampenwellen in Abhängigkeit der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Auftrittshäufigkeit der Rampenwellen, stratifiziert nach „physiologisch“, „marginal“ und „pathologisch“. Häufigkeit in Prozent. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

Tabelle 12: Darstellung der ermittelten Signifikanz inklusive verwendetem Testverfahren für die klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zur Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude).

Parameter klinisch	**Signifikanz**			
Klinikscore	Korrelation nach Spearman	Korrelations-koeffizient	-,055	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Klinikscore“ und „Fluss-amplitude“
		Signifikanz (2-seitig)	,646	
Shuntindikation	Median-Test	Signifikanz	346,000	Die Mediane von „Flussamplitude“ sind über die Kategorien von „Shuntindikation“ identisch.
	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz	,445	Keine signifikante Korrelation zwischen Parametern „Shuntindikation“ und „Fluss-amplitude“

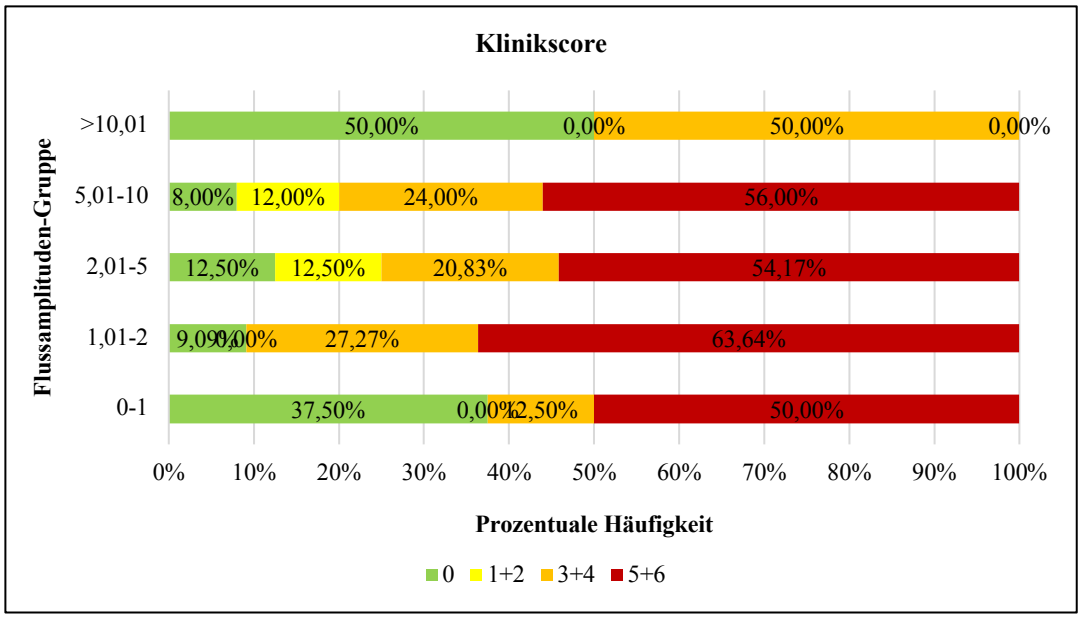

Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung der klinischen Befundschwere in Abhängigkeit der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec.

6. Für den klinischen Parameter „Klinikscore“ zeigt sich ebenfalls eine gemischte Verteilung der Patienten über die einzelnen Klinikscoregruppen. Für alle Subgruppen von 0 bis 10 cm/sec zeigt sich eine Dominanz der Klinikscore-Subgruppe „5+6“ (s. Abb. 34). Eine signifikante Korrelation nach Pearson lässt sich zwischen den Kriterien „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ und „Klinikscore“ ebenfalls nicht beweisen (s. Tab. 12). **Demnach hat der Ausprägungsgrad der klinischen Symptomatik keinen Einfluss auf die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit.**

7. Die Daten des Kriteriums „Shuntindikation“ präsentieren eine annähernd identische Verteilung der Patienten auf beide Subgruppen. Nur in der Untergruppe „über 10 cm/sec“ zeigt sich die Auffälligkeit, dass bei

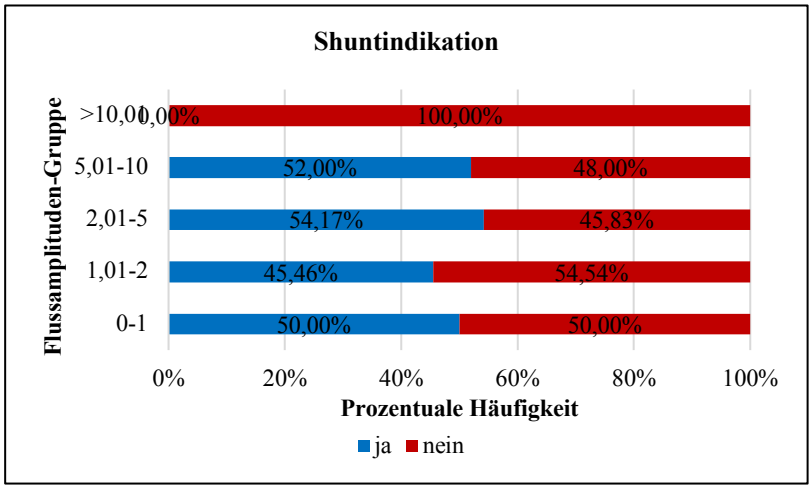

Abbildung 35: Darstellung der prozentualen Häufigkeit einer gestellten Shuntindikation in Abhängigkeit der Amplitudenflussgeschwindigkeit (Flussamplitude) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Häufigkeit in Prozent. Amplitudenflussgeschwindigkeit in cm/sec.

keinem Patienten eine Shuntindikation gestellt wurde (s. Abb. 35). Ein signifikanter Zusammenhang konnte mittels Prüfung nach Spearman nicht nachgewiesen werden (s. Tab. 12). **Somit wird die Shuntindikation nicht durch die Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bedingt.**

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse ergeben signifikante Zusammenhänge zwischen dem klinischen Parameter „Klinikscore“ und dem Patientenalter, der Höhe des Resorptionswiderstandes, der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen sowie der gestellten Indikation zur Shuntanlage.

In Bezug auf den messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand“ zeigen sich signifikante Korrelationen für die Variablen „Alter“, „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen“, „Klinikscore“ und „Shuntindikation“.

Für die messtechnischen Parameter „Nettoliquorflussgeschwindigkeit“ und „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit“ konnte ein signifikanter Zusammenhang lediglich für diese beiden Messgrößen miteinander festgestellt werden. In Bezug auf das Geschlecht, das Patientenalter, die Höhe des Resorptionswiderstandes, der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen, der klinischen Befundschwere oder gestellten Shuntindikation konnte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden.

3.5 Beispielpatienten

Tabelle 13 zeigt beispielhaft die Datensätze verschiedener Patienten mit samt der erhobenen Parameter.

Tabelle 13: Darstellung ausgewählter Patientendatensätze mitsamt der erhobenen Parameter

Pat.-ID	Alter	Geschlecht	Klinikscore	R_{out}	Amplitude	Nettofluss	Rampenwellen	Shunt
68	58	m	0	6	4,09	-0,29	keine	nein
6	74	m	6	16,5	5,78	0,63	pathologisch	ja

Die Abbildungen 36 bis 38 zeigen die graphische Darstellung der Liquorflussgeschwindigkeit der ausgewählten Patienten sowie eines Patienten mit eingetretenem Aliasing.

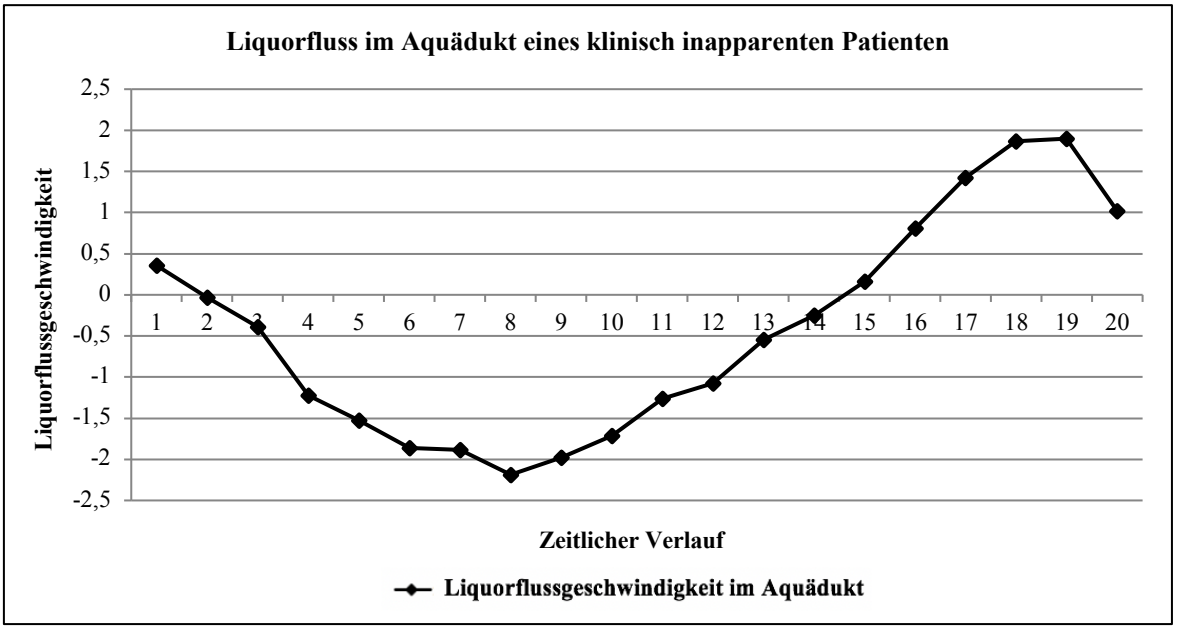

Abbildung 36: Graphische Darstellung des Verlaufs der gemessenen Liquorflussgeschwindigkeit im Aquaeductus cerebri über einen Herzzyklus. Liquorfluss von Patient 68, der sich klinisch insgesamt inapparent darstellte. Negative Werte stellen kraniokaudale und positive kaudokraniale Flüsse dar. Liquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Zeitlicher Verlauf pro Bildsequenz.

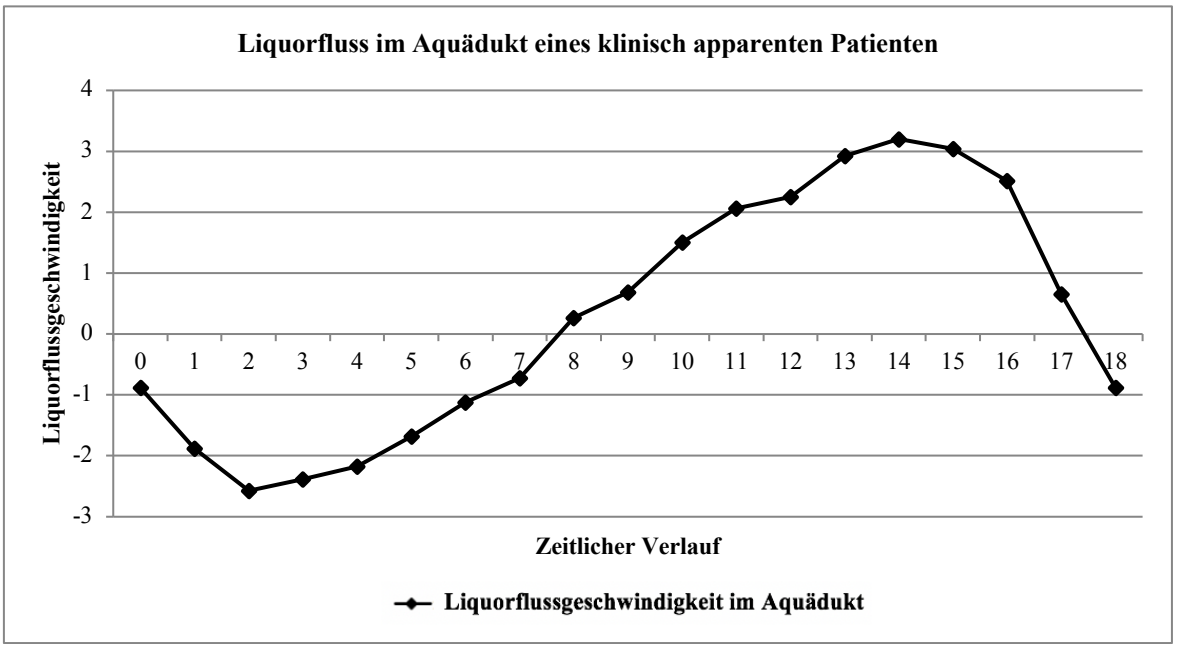

Abbildung 37: Graphische Darstellung des Verlaufs der gemessenen Liquorflussgeschwindigkeit im Aquaeductus cerebri über einen Herzzyklus. Liquorfluss von Patient 6, der sich klinisch insgesamt apparent darstellte. Negative Werte stellen kraniokaudale und positive kaudokraniale Flüsse dar. Liquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Zeitlicher Verlauf pro Bildsequenz.

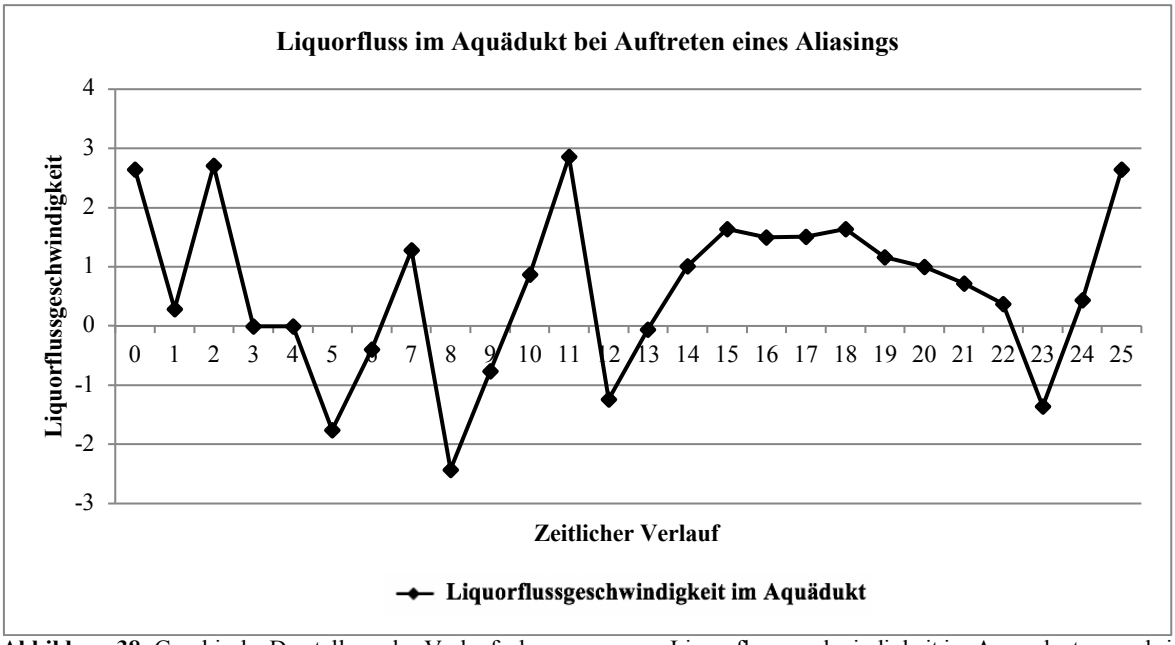

Abbildung 38: Graphische Darstellung des Verlaufs der gemessenen Liquorflussgeschwindigkeit im Aquaeductus cerebri über einen Herzzyklus. Bei dem Patienten trat ein Aliasing auf, sodass das Messfenster korrigiert werden musste. Negative Werte stellen kraniokaudale und positive kaudokraniale Flüsse dar. Liquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Zeitlicher Verlauf pro Bildsequenz.

4 Diskussion

4.1 Patientengut und Epidemiologie

Für diese Studie wurden die Datensätze von insgesamt 120 Patienten nachuntersucht, von denen jedoch 48 Patienten (40%) wieder aus dem Studienumfang aufgrund von ungenügenden Voraussetzungen entfernt werden mussten. Bei der nachträglichen Sichtung der Patientendaten wurde festgestellt, dass einige Patientenakten nicht korrekt geführt wurden sowie Datensätze unvollständig waren und die Patienten somit von der Studie ausgeschlossen werden mussten. Dieses Ausschlusskriterium stellte den Hauptgrund für die meisten Patienten dar. Letztendlich konnten 72 Patienten in diese retrospektive Studie aufgenommen werden.

Bei Sichtung der Literatur sind für Arbeiten mit vergleichbarem Thema der letzten Jahrzehnte variierend große Patientenkollektive zu finden. Beispielsweise arbeiteten *Luetmer et al.* [48] 2002 mit einem Studiengut von 43 Patienten und *Marmarou et al.* [50] 2005 mit 151 Patienten. *Meier* und *Lemcke* [57] veröffentlichten 2007 eine Metaanalyse über 13 Studien, die allesamt die Diagnostik des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus untersuchten. Die dort vorgestellten Patientenkollektive umfassten Größen des oben skizzierten Schwankungsbereiches. In der Gesamtheit betrachtet, erscheint unser Patientenkollektiv mit einer Gesamtzahl von 72 Probanden, verglichen mit den in der Literatur gefundenen Studienumfängen, als angemessen groß genug, um eine ausreichende Aussagekraft aufzuweisen. Mittels statistischer Testung konnte eine Normalverteilung nachgewiesen werden.

In Bezug auf die Epidemiologie des iNPH sind in der Literatur keine zuverlässigen Zahlen zu finden. *Lemcke et al.* [46] ermittelten 2016 anhand von Krankenkassendaten eine Inzidenz in Deutschland von 1,36 auf 100 000 Einwohner pro Jahr und *Trenkwalder et al.* [82] postulierten 1995 eine Prävalenz von 0,41%. Zum Vergleich: Für den Morbus Parkinson wurde eine relative Häufigkeit von 0,71% gefunden [82]. Jedoch existieren beim iNPH wie bei anderen Erkrankungen auch Schwankungsbereiche für Inzidenz und Prävalenz, hauptsächlich durch die unzureichend einheitlichen Diagnosestandards hervorgerufen [37]. In einer norwegischen Studie aus dem Jahre 2008 ermittelten *Brean* und *Eide* [10] eine Prävalenz von 21,9 auf 100 000 Einwohner sowie eine Inzidenz von 5,5 auf 100 000 Einwohner. In einer 2011 veröffentlichten Metaanalyse über fünf Studien aus drei verschiedenen Ländern in Westeuropa und Japan wurde eine Inzidenz von 0,41% bis 2,94% (im Mittel 0,8%) ermittelt [13]. Ein relevanter Faktor für diese Varianz ist ebenso das Lebensalter. „Ähnlich wie

bei neurodegenerativen Erkrankungen nimmt auch die Prävalenz des iNPH mit steigendem Lebensalter exponentiell zu.“ [38] So werden Zahlen von 0,003% bei unter 65-Jährigen und Werte zwischen 0,2% und 2,9% bei der Altersgruppe ≥ 65 Jahre angegeben [10, 82].

Das Patientengut unserer Studie wies ein Durchschnittsalter von 63,24 Jahren (im Median 68 Jahre) auf und liegt somit in den Intervallen der gesichteten Literatur.

Japanische Arbeitsgruppen befassten sich in den letzten Jahren zunehmend mit dem Krankheitsbild des iNPH, da die dort steigende Lebenserwartung ebenfalls vermehrt zu Erkrankungen führt [61]. Hier konnte in einer Metaanalyse [61] eine Prävalenz von 1,1% berechnet werden. Eine geschlechtsbezogene erhöhte Prävalenz konnte bisher nicht nachgewiesen werden [35].

Auch in unserer Studie konnte keine signifikante Krankheitshäufung bei einem Geschlecht festgestellt werden (s. Tab. 1, 4, 7, 10).

Die fehlende exakte epidemiologische Datenlage begründet sich anhand von diversen Punkten. Neben den fehlenden evidenzbasierten Diagnostikstandards bzw. des sehr variablen Diagnostikablaufes der einzelnen Kliniken ist die Kenntnis des Krankheitsbildes selbst noch nicht allgemein weit verbreitet. Gleichzeitig existieren zahlreiche andere neurologische Krankheitsbilder, die eine verwechselbare Symptomatik hervorrufen können, wie z.B. Erkrankungen des Parkinson-Formenkreises oder dementielle Syndrome. Beispielsweise kann die motorische Symptomatik der Gangstörung mit einem Syndrom der Parkinsonentität verwechselt werden. Bei den kognitiven Symptomen sowie der Inkontinenz werden hingegen häufig zunächst andere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen, wie z.B. die degenerative Form beim M. Alzheimer. Zudem werden die typischen Symptome des iNPH von einigen Betroffenen sowie Angehörigen und auch medizinischen Betreuern als altersgegeben akzeptiert und somit häufig auf eine weitere diagnostische Abklärung sogar verzichtet.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Klinische Symptomatik

Die *AWMF* entwickelte ihre diagnostische Leitlinie [63] u.a. anhand einer Metaanalyse von *Hebb* und *Cusimano* 2001 [31], die 35 unabhängige Studien der Jahre 1966 bis 2000 auswerteten. Wie in anderen Algorithmen auch, z.B. den japanischen Guidelines [61], wird die klinische Symptomatik in Form der *Hakim*-Trias vorangestellt. Jedoch schwankt das klinische Bild interindividuell erheblich [21]. Das dominierende Symptom ist die in variabler

Form auftretende Gangstörung, die typischerweise als frühestes Merkmal eintritt. In der gesichteten Literatur finden sich Auftrittshäufigkeiten von 89% [57], 92% [63], 90% [54] und 61% [43]. Initial manifestiert sich in einigen Fällen lediglich ein Schwindel, der durch eine leichte Gangunsicherheit hervorgerufen wird. „Im Verlauf entwickelt sich eine Gangstörung mit einem verlangsamten, breitbasigen, kleinschrittigen Gangbild, für das vermindertes Abheben und Abrollen der Füße (magnetisches Gehen, Bügeleisengang) bei gleichzeitig erhaltenen bis gesteigerten Mitbewegungen der Arme besonders typisch ist“ [64]. Verständlich erscheint nun hier, warum sich rein klinisch betrachtet differentialdiagnostische Probleme in der korrekten Diagnosestellung ergeben können. Bei extrapyramidaler Beteiligung zum Beispiel stellt sich die Abgrenzung zum Parkinson-Syndrom als schwierig dar [54, 56]. Zudem wird von manchen Autoren eine Komorbidität mit dem Morbus Parkinson oder dem Parkinsonoid beschrieben [37]. Trotzdem wird die Gangataxie als Leitsymptom des iNPH angesehen [17] bzw. mittlerweile von der *AWMF* als obligat betrachtet [63]. Gleichzeitig stellt sie auch das Symptom mit dem besten Outcome nach Therapie dar. So werden postoperative Verbesserungsraten von über 85% berichtet [19, 37, 66, 83], die jedoch mit der präoperativen Diagnostik und dementsprechender Patientenauswahl korrelieren.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die Gangataxie sowohl als diagnostischer Prädiktor vor allem in frühen Phasen der Erkrankung als auch als prognostischer Marker in der Abschätzung des Outcomes genutzt werden kann, jedoch müssen andere (v.a. neurologische) Krankheitsbilder differentialdiagnostisch bedacht und sorgfältig abgegrenzt werden. Ergibt sich der Verdacht auf einen M. Parkinson, sollte präoperativ ein L-Dopa-Test zum Ausschluss dessen durchgeführt werden [63]. Zudem zeigt sich die Gangstörung als bestmöglich therapierbares Symptom.

Insgesamt zeigten 56 unserer 72 untersuchten Patienten eine Störung des Gangbildes. Mit der daraus folgenden Prävalenz von 77,78% wiesen also lediglich drei von vier Probanden das häufigste Symptom der *Hakim*-Trias auf, das gemäß aktueller S1-Leitlinie sogar als obligat betrachtet wird [63]. Jedoch ist dieses Ergebnis mit denen in der aktuellen Literatur gefundenen Werten (zwischen 61% [43], 89% [57] und 92% [63]) vereinbar und untermauert die Meinung, die Gangataxie sollte als obligates Symptom der *Hakim*-Trias gelten. Da Aussagen über Therapieerfolg bzw. eine postoperative Nachuntersuchung der Patienten nicht Ziel dieser Dissertation sind, soll ein möglicher Zusammenhang an dieser Stelle nicht weiter beurteilt werden.

Als zweites Symptom der *Hakim*-Trias gelten kognitive bzw. dementielle Störungen [37, 57, 63]. Bei Sichtung der Literatur bezüglich der Prävalenz dieses Symptoms finden sich diverse Aussagen rangierend von 42% [5] bis zu 98% [56]. Als mögliche Ursache für diese große Spanne können ebenfalls unscharf definierte Graduierungen in Erwägung gezogen werden. Die Demenz des iNPH entspricht am ehesten jener einer subkortikalen Form mit gestörter Exekutivfunktion in Kombination mit psychomotorischer Verlangsamung und Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizit. Frühzeitig treten Beeinträchtigungen in der Lebensführung auf [37, 63]. Bis auf reaktive Depressionen sind psychiatrische Manifestationen eher Ausnahmen und lassen vielmehr an andere neurodegenerative Erkrankungen denken [66, 78, 83]. Auch die dementielle Symptomatik kann bei frühzeitiger Therapie gute Werte bezüglich des Outcomes erreichen. Hierfür können in der gesichteten Literatur Minderungsraten der Symptome von 63,7% [70] bis zu 80% [37, 42] gefunden werden. Besteht eine neurologische oder psychiatrische Komorbidität wie bspw. ein M. Alzheimer oder eine vaskuläre Demenz, kann hierdurch das Outcome deutlich reduziert werden. Ein dänisches Forscherteam um *Bech-Azeddine* [6] entnahm 2007 zur besseren Evaluierung während der Shuntimplantation hierzu eine Frontalhirnbiopsie. In der histopathologischen Untersuchung zeigte sich, dass 89% der Patienten eine Komorbidität zu einer der beiden o.g. Krankheitsbilder aufwiesen. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Komorbidität und dem Shunt-Outcome festgestellt werden. Andere Forschungsgruppen führen eine Koinzidenz von 75% für den iNPH mit vaskulärer Demenz oder Alzheimer-Erkrankung an [37].

Zusammengefasst kann man hervorheben, dass eine Shunt-Therapie das Outcome der iNPH-Patienten bezüglich der Demenz verbessern kann. Allerdings beeinflusst die hohe Komorbidität mit anderen neurologischen Krankheiten das postoperative Ergebnis. Manifestiert sich die Demenz als erstes Zeichen der Trias, zeigt sich ebenfalls ein schlechteres, postoperatives Ergebnis [63]. Eine erneute Progredienz der dementiellen Symptomatik nach freiem Intervall kann durch das Voranschreiten der zusätzlichen neurologischen Erkrankung bedingt sein und muss in einer Follow-Up-Untersuchung bedacht werden [37].

In unserer Studie konnte bei 35 der 72 Patienten eine dementielle Entwicklung festgestellt werden. Mit diesem relativen Ergebnis von 48,61% liegt unser Patientengut innerhalb der in der gesichteten Literatur gefundenen Prävalenzvarianz von 42% [5] bis 98% [56]. Die möglichen Ursachen für diesen lediglich im unteren Bereich gemessenen Wert können v.a.

in der Durchführung der Anamnese bzw. der klinischen Untersuchung gesehen werden. Zudem besteht nicht selten eine fehlende Einsicht der Patienten gegenüber nachlassenden kognitiven Funktionen bzw. ein diesbezügliches Schamgefühl. Standardisierte Fragenbögen könnten an dieser Stelle eine vereinheitlichte Diagnostik ermöglichen.

Als drittes Symptom der *Hakim*-Trias wird die Harninkontinenz mit einer Auftrittswahrscheinlichkeit von durchschnittlich 44% angegeben [31, 63]. Allerdings lassen sich auch hier in der Literatur große Varianzen finden, zwischen 2% [43] und 64% [54] bzw. 65% [8]. Die Blasenentleerungsstörungen werden als „direkte Folge einer Detrusor-Überaktivität bei verminderter oder fehlender zentraler Hemmung“ [39] angesehen. Dies führe initial zu einer erhöhten Miktionsfrequenz, im Verlauf zur Drang- und permanenten Urininkontinenz [74, 75]. Hingegen tritt eine Stuhlinkontinenz nur selten auf und sollte ätiologisch anderweitig, bspw. in Form einer subkortikalen Frontalhirnstörung, abgeklärt werden [37, 63]. Das Outcome bei erfolgreich durchgeführter Shunt-Therapie variiert ebenfalls je nach Zeitpunkt der Implantation im Verhältnis zum Auftreten der klinischen Inkontinenzsymptomatik. So werden bei frühzeitiger operativer Therapie Besserungsraten von bis zu 80% angegeben, bei progredienter Symptomatik lediglich noch 50% - 60% [19, 21, 79]. Diese zum Teil nicht sehr zufriedenstellenden Ergebnisse können, wie bei der Demenz auch, auf andere Ursachen der Inkontinenz zurückgeführt werden. Bei einem Teil der Patienten ist von einer Multimorbidität auszugehen. Hierzu sei bspw. nur die benigne Prostatahyperplasie des senilen Mannes erwähnt, die v.a. in Kombination mit einer neurologisch oder orthopädisch bedingten motorischen Störung die Problematik intensivieren kann. Bei zusätzlich dementieller Entwicklung verschlechtert sich die Situation weiterhin.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Symptomatik der Inkontinenz beim iNPH initial hauptsächlich neurogen bedingt ist, jedoch durch das Fortschreiten der beiden anderen Symptome zusätzlich verschlechtert werden kann. Außerdem dürfen nebenbefundlich bestehende Ursachen einer Inkontinenz nicht unbedacht bleiben. Somit ist auch dieses Symptom der *Hakim*-Trias potentiell therapierbar, das Outcome nach Shunttherapie korreliert jedoch ebenfalls mit der bereits bestehenden Dauer der Symptome.

Insgesamt 37 der von uns untersuchten Patienten wiesen eine Harninkontinenzsymptomatik auf. Auch die Prävalenz dieses Symptoms der *Hakim*-Trias tritt bei unserer Population mit 51,39% entsprechend häufig wie in vergleichbaren Studien (durchschnittlich 44% [31]) auf. Im Unterschied aber ist in unserer Studie die Häufigkeit der Inkontinenz etwas höher

als jene der Demenz, die allgemein als zweithäufigstes Symptom betrachtet wird. Eine zu ungenaue differentialdiagnostische Bewertung kann hierfür ursächlich sein.

Im Rahmen der Literatursuche zur Prävalenz einer vollständig ausgeprägten Trias werden Durchschnittswerte von lediglich 55% gefunden [56]. Jedoch finden sich auch hier Schwankungen von 29% [43] bis zu 74% [31]. Ursächlich hierfür sind erneut die unterschiedlichen Auslegungen über die Ausprägung der einzelnen Symptome zwischen den einzelnen Autoren, aber auch eine nicht ausreichend durchgeführte differentialdiagnostische Untersuchung.

Insgesamt zeigten 26 unserer untersuchten 72 Patienten und somit 36,11% die mit allen drei Symptomen vollständig ausgeprägte Trias. Auch hier zeigen sich die erhobenen Werte übereinstimmend mit denen in der Literatur gesichteten. Ein denkbarer Grund für diese moderate Zahl ist, dass neben Patienten mit manifester Klinik auch solche mit gering ausgeprägter oder fehlender Symptomatik, aber iNPH-verdächtiger kranialer Bildgebung von niedergelassenen Kollegen vorgestellt wurden.

Um im Bereich der klinischen Symptomatik einen höheren positiven Vorhersagewert erzielen zu können, wurden durch mehrere Arbeitsgruppen verschiedene Indices erstellt. Neben der *Black-Rating-Scale* wäre hier der *Kiefer-Index* [55] zu erwähnen, der laut *Meier et al.* [55] ein praktikabler Parameter zur klinischen Verlaufskontrolle ist, jedoch für die Vergleichbarkeit von Therapiestrategien eher ungeeignet ist. Deswegen entwickelte *Meier*, basierend auf den Werten des *Kiefer-Index* vor und nach der Therapie, den *Recovery-Index* [36, 55]. Da in unserer Klinik keiner der genannten Indices verwendet wurde und eine Aufstellung des Scores im Nachhinein nur ungenaue Ergebnisse erzielt hätte, entwickelten wir ein eigenes Bewertungssystem, den sogenannten *Klinikscore*. Hierfür betrachteten wir die drei Kardinalsymptome der *Hakim-Trias* in Bezug auf ihr Auftreten und wichteten diese daraufhin anhand ihrer in der gängigen Literatur beschriebenen Prävalenzen und der ihnen zugesprochenen Relevanz. Hierzu wurden die absoluten Punktwerte „1“, „2“ und „3“ vergeben. Da die Gangataxie mit einer Häufigkeit von bis zu 92% angegeben bzw. von manchen Autoren auch als obligat betrachtet wird [63], erhielt dieses Kriterium den Wert „3“. Zudem ist sie häufig das sich zuerst manifestierende Symptom und weist das beste Outcome nach Shunttherapie auf. Außerdem ist sie das differentialdiagnostisch sicherste Krankheitszei-

chen. Das zweite Symptom, die dementielle Entwicklung, wird in der Literatur mit durchschnittlichen Werten von 42% [5] bis zu 98% [56] angegeben, sodass dieser Punkt mit dem Wert „2“ belegt wurde. Da die Harninkontinenz im Durchschnitt bei 44% [31] der Patienten auftritt und somit das seltenste Symptom ist, erhielt sie den Wert „1“. Für die komplette Manifestation der *Hakim-Trias* ergibt sich folglich ein Punktwert von „6“, für asymptomatische Patienten ein Wert von „0“. Somit stellt der Klinikscore einen ordinal skalierten Parameter da, der vor allem eine vereinfachte Betrachtung der klinischen Symptomatik ermöglicht. Durch die unterschiedliche Abstufung des Ausprägungsgrades (Werte „1“ - „3“) wird zudem die Bedeutung der einzelnen Symptome hervorgehoben.

Nach Aufstellung und Evaluation für jeden Patienten werteten wir den *Klinikscore* in Abhängigkeit der demographischen, klinischen sowie messtechnischen Parameter aus. Die Ergebnisse hierzu sowie die Auswertung sind unter 3.1 dargestellt. Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Höhe des Klinikscores und des Patientenalters, des Resorptionswiderstandes sowie der Auftrittswahrscheinlichkeit für B-Wellen vom Rampentyp. Für die Parameter Nettoliquorflussgeschwindigkeit und Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bzw. Geschlecht konnte im 95%-Konfidenzintervall keine Korrelation nachgewiesen werden. Die Ausprägung der Klinik wird in den aktuellen Leitlinien als bedeutendster Parameter für das Vorliegen eines iNPH gewertet [61, 63]. Eine signifikante Korrelation von Klinikscore und R_{out} stellt somit einen Beleg für die diagnostische Relevanz der Bestimmung des Ausflusswiderstandes dar. Die Korrelation von Klinikscore und Alter stützt die bestehende Überzeugung von zunehmender Symptomstärke bei fortschreitendem Lebensalter [37, 63]. Allerdings müssen mögliche Differentialdiagnosen bedacht werden, deren Prävalenzen ebenso mit dem Lebensalter steigen. Hingegen konnte mittels statistischer Berechnung kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Klinikscore und der gemessenen Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt im 95%- Konfidenzintervall festgestellt werden. Somit nimmt die Liquorflussgeschwindigkeitsmessung nach der verwendeten Methode, berechnet nach Nettoliquorflussgeschwindigkeit bzw. als maximale Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit, im Aquädukt nur eine untergeordnete Bedeutung in der Diagnostik des iNPH ein.

Die Zweckmäßigkeit des Klinikscores besteht also vor allem darin, eine Verrechnung der nominal aufgeführten Symptome durchzuführen. Zudem erfolgt mit der Zuweisung unterschiedlicher Punktwerte zu den einzelnen Symptomen eine Wichtung nach Prävalenz und

Relevanz der einzelnen Symptome. Bezüglich einer sinnhaften Nutzung des Klinikscores für Follow-Up-Untersuchungen lässt sich keine Aussage machen, da das Outcome in unserer Studie keinen Betrachtungspunkt dargestellt hat. Da aber mit dem Score eine Abstufung der Befundschwere nicht erfolgt, würde eine postoperative Änderung des Scores lediglich bei vollständiger Regredienz mindestens eines der Symptome eintreten. Entsprechend ist der Klinikscore für die initiale Feststellung der Gesamtausprägung geeignet, für detaillierte Verlaufskontrollen erweist er sich jedoch als zu ungenau.

Aufgrund verschiedener Faktoren konnte für unsere Studie keine Follow-Up-Untersuchung erfolgen. Nur 35 der 72 untersuchten Patienten erhielten einen Shunt (48,61%) und fielen somit in eine mögliche Outcomebetrachtung. Von diesen 35 Untersuchten konnten jedoch nur bei 13 Patienten (37,14% bzw. 18,06% der Gesamtkohorte) Unterlagen bezüglich durchgeführter Nachuntersuchungen aufgefunden werden. Einerseits kommt hier der retrospektive Charakter der Studie zur Geltung; die ersten Patienten wurden bereits im Jahr 2000 untersucht. Andererseits muss die fehlende Compliance der Patienten, u.a. auch altersbedingt, bedacht werden. Aufgrund dessen erfolgte die Entscheidung, die Follow-Up-Betrachtung vom Studienumfang auszuschließen, da somit die statistische Aussagekraft aufgrund der geringen Kohorte zu gering gewesen wäre. Zusätzlich muss bedacht werden, dass die klinische Untersuchung aufgrund verschiedener Untersucher nicht standardisiert erfolgte und somit die mangelnde Vergleichbarkeit die Aussagekraft senken würde. Für die Durchführung einer Follow-Up-Studie ist ein prospektives Studiendesign zielführender. Jedoch ist diese aus epidemiologischen Gründen a.e. an Schwerpunktzentren durchführbar. Für unsere Studie konnten bspw. über einen Zeitraum von elf Jahren nur 120 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden.

4.2.2 Bildgebende Verfahren – Phasenkontrastmessung

Nach Evaluation der klinischen Befundschwere sieht die *AWMF* als nächsten diagnostischen Schritt die Durchführung einer kranialen Bildgebung mittels MRT oder CT als zwingend notwendig an, da sich hier bereits typische intrakranielle Veränderungen darstellen, wie bspw. die Diskrepanz zwischen innerer und äußerer Liquorräume [63]. Ein diagnostisches Mittel hierfür ist der Evans-Index, der das Verhältnis der maximalen Weite der Seitenventrikelvorderhörner und des maximalen Schädelinnendurchmessers darstellt. Jedoch weist dieser keine ausreichende Spezifität auf [63]. Zudem können Differentialdiagnosen

wie eine Multiinfarktdemenz bereits eingegrenzt werden. Bezüglich des verwendeten Verfahrens wird keine definitive Empfehlung ausgesprochen. Eine vergleichende Studie beider Optionen in Bezug auf den iNPH existieren ebenso nicht [61, 63]. An dieser Stelle seien kurz die gängigen Vor- und Nachteile beider Verfahren erwähnt. Beispielsweise ist eine kraniale CT im Vergleich zur MRT kostengünstiger, aufgrund einer erhöhten Verbreitungsdichte zugänglicher und auch mit metallenen Fremdkörpern wie Defibrillatoren durchführbar. Aus unserem initialen Studienrahmen mussten drei Patienten aufgrund eines Defibrillators ausgeschlossen werden. Die MRT im Gegenzug weist keine Strahlungsbelastung auf, ermöglicht eine genauere Beurteilung morphologischer Veränderungen und ergibt zudem die Möglichkeit der Durchführung von Phasenkontrastmessungen. Allerdings muss der Patient für die im Vergleich zur CT lange Untersuchungsdauer regungslos verharren, was aufgrund möglicher Nebendiagnosen für den Patienten nicht immer realisierbar ist. Hier seien exemplarisch degenerative arthrotische Veränderungen in Kombination mit einem chronischen Schmerzsyndrom erwähnt. In vielen Kliniken wird aufgrund der dargestellten Vorteile eine Computertomographie präferiert. In unserer Klinik wurde standardmäßig eine MRT durchgeführt, da dies die Möglichkeit der Phasenkontrastierung mit Liquorflussgeschwindigkeitsmessung ermöglicht. Nur bei bestehenden Kontraindikationen (wie z.B. dem Vorhandensein eines Defibrillators) erfolgte die Durchführung einer CT.

Der Geschwindigkeitsmessung des Liquorflusses im Aquaeductus cerebri mittels Phasenkontrast-MRT wird eine hohe Sensitivität in der Diagnostik des Normaldruckhydrozephalus zugeschrieben [44, 61], der Nachweis eines signifikanten Zusammenhanges ist hier jedoch noch nicht belegt, Grenzwerte nicht abschließend definiert. Auch ist noch nicht erwiesen, ob ein positiver Vorhersagewert bezüglich einer Shuntresponse besteht. Laut den aktuellen japanischen Guidelines zum Management des iNPH von 2012 [61] werden sowohl das präoperative Flussgeschwindigkeitsmaximum des Liquors im Aquädukt sowie das Schlagvolumen als nützliche prädiktive Werte zur Bestimmung der Shuntresponse aufgeführt, da sie das Liquorflussvolumen im Aquädukt widerspiegeln. Problematisch bleibt weiterhin das Fehlen von standardisierten Vorgehensweisen. Andere kraniale Bildgebungsverfahren, wie die Echoplanarbildgebung zur Registrierung von Rampenwellen oder die Spektroskopie, erwiesen sich als nicht aussagekräftig genug und fanden keinen Eingang in die Routinediagnostik [63].

Wir ermittelten die Liquorflussgeschwindigkeit zum einen als maximale Geschwindig-

keitsamplitude sowie als Nettoliquorfluss. Da die maximale Liquorflussgeschwindigkeitsamplitude den Betrag aus maximaler kraniokaudaler sowie kaudokranialer Geschwindigkeit darstellt, entspricht sie der stärksten Pulsation und damit Kraftauswirkung auf das dem Aquädukt angrenzenden Gewebe. Die Bestimmung dieses Wertes erfolgte aufgrund der Überzeugung, dass beim iNPH erhöhte Schlagvolumina auftreten. Die Nettoliquorflussgeschwindigkeit beschreibt hingegen die Differenz aus maximaler kraniokaudaler und kaudokranialer Geschwindigkeit. Diese zeigt also an, ob pro Herzzyklus resultierend mehr Liquor in kaudokraniale oder kraniokaudale Richtung bewegt wird.

Mehrere Studien zur Liquorflussmessung wurden verfasst, ein allgemeingültiges Fazit konnte jedoch noch nicht gezogen werden [34]. Ein Grund hierfür ist, dass teilweise unterschiedliche Messgrößen betrachtet bzw. verschiedene Messmethoden genutzt wurden und somit kein direkter Vergleich möglich ist. Auch ist nicht immer klar ersichtlich, welche Parameter berechnet wurden [34]. Tabelle 26 zeigt einen Überblick über Arbeiten der näheren Vergangenheit mit jeweiligen Ergebnissen. Beispielsweise berechneten einige Arbeitsgruppen Schlagvolumina im Aquädukt bzw. Liquorflussvolumina über ein zeitliches Intervall gemittelt. *Bradley et al.* [9] z.B. ermittelten ein Schlagvolumen von größer als 42 µl als signifikant beim iNPH-Patienten und *Al Zain et al.* 2008 [3] bestimmtem Volumina von über 24,5 ml/min als zu 95% spezifisch für einen iNPH. Hingegen ermittelte *Kunz* [44] wiederum Liquorflussgeschwindigkeiten unterschieden nach systolischer (5,9 +/-2,4 mm/sec) und diastolischer (6,9 +/-2,3 mm/sec) Phase, als Durchschnitt wurden Geschwindigkeiten von 0,5-1 cm/sec als physiologisch berechnet.

Ein weiteres Problem ist die fehlende Definierung physiologischer Grenzen. Bereits 1993 führte eine französische Arbeitsgruppe um *Henry-Feugeas* [32] Phasenkontrastmessungen zur Bestimmung von Normwerten durch. Sie resümierten, dass Liquorflussgeschwindigkeiten intrakraniell interindividuell erheblich schwanken, jedoch bei Werten zwischen 0-7 cm/sec als physiologisch angesehen werden können. Im Aquädukt seien sie jedoch am höchsten. Eine andere Gruppe um *Algin et al.* [2] konstatierte physiologische Schlagvolumina von 3,9 +/- 3,9 µl sowie Flussvolumina von 439 +/-487 µl/min, entsprechend ungefähr 0-1 ml/min. *Penn et al.* [65] veröffentlichten ähnliche Ergebnisse mit 1,2 ml/min. Eine allseits anerkannte Definition existiert jedoch bislang nicht. Ähnliches gilt für die Liquorflussgeschwindigkeiten. Auch hier ist von *Kunz* [44] ein physiologischer Wert von 0,5-1cm/sec bestimmt worden, eine bereits akzeptierte Festlegung besteht jedoch für beide Parameter nicht.

Hiervon kann folgendes abgeleitet werden: Obwohl man bereits vor mehr als 20 Jahren erhöhte Liquorflussgeschwindigkeiten als Pathologie beim iNPH vermutete, liegen trotz dieses langen Forschungszeitraumes keine zufriedenstellenden Ergebnisse vor. Jedoch steht die MRT weiterhin im Interesse der Forschung, da sie eine potentielle, nicht-invasive Methode zur Diagnostik des iNPH darstellt. Aufgrund ihrer deutlich geringeren Komplikationsrate ist sie deshalb für das vorwiegend im höheren Lebensalter befindliche Patientenklientel bedeutend [37]. Dessen ungeachtet schwanken Normwerte weiterhin zwischen den einzelnen Studien und es liegen differierende Befunde vor.

Das Ziel dieser Dissertation ist, einen möglichen Zusammenhang zwischen klinisch sowie apparativ ermittelbaren Parametern und den im Rahmen der Phasenkontrast-MRT ermittelten Liquorflussgeschwindigkeiten zu überprüfen. Wie unter 3.3 dargestellt, kann mit unserer verwendeten Methode hiernach kein signifikanter Zusammenhang zwischen den im Aquädukt ermittelten Liquorflussgeschwindigkeiten und den Parametern „Klinikscore“, „Resorptionswiderstand“, „Prävalenz von B-Wellen“ sowie „Shuntanlage“ im 95%-Konfidenzintervall festgestellt werden. Dies trifft sowohl für die Liquorflusseschwindigkeit betrachtet als Nettofluss als auch betrachtet als maximale Amplitude zu. Somit ist die Wahrscheinlichkeit mit dieser Methode einen idiopathischen Normaldruckhydrozephalus auf Grundlage der Liquorflussgeschwindigkeit zu diagnostizieren gering.

Ein möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit ist die Lokalisation der Geschwindigkeitsmessung. Wir verwendeten hierzu eine Position möglichst auf der Mittelstrecke des Aquäduktes. *Kunz* [44] beschrieb Messungen im Bereich des Aquäduktein- und -ausganges als zielführend, da dort das Auftreten eines Aliasing unwahrscheinlicher ist. Wir wählten eine mittlere Positionierung im Aquäduktverlauf, da somit eine bessere Kontrolle des Messpunktes während des gemessenen Flussverlaufes möglich war. Da die anatomische Struktur des Aquäduktes im Durchmesser lediglich 2 mm breit ist und keine starre Röhre darstellt, besteht durch Bewegungen der angrenzenden Gewebe die Möglichkeit seiner Verschiebung (wie bspw. durch systolische Druckschwankungen). Hierdurch kann der Messpunkt vom Aquädukt in die umgebenden Strukturen verschoben werden, sodass Fehlmessungen auftreten. Durch die Wahl eines zentralen Messpunktes sollte dieses Risiko minimiert werden und eine konstante Geschwindigkeitsaufzeichnung ermöglichen.

Eine weitere potentielle Fehlerquelle ergibt sich durch die Sequenzwahl der Phasenkontrast-MRT. Hierbei muss durch Auswahl des korrekten Geschwindigkeitsfensters ein even-

tuelles Aliasing ausgeschlossen werden. Für unsere Studie wurde dies makroskopisch anhand der durch die Abteilung Radiologie erstellten Sequenzen durchgeführt und bei Notwendigkeit ein höheres Geschwindigkeitsfenster ausgewählt. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass das einsetzende Aliasing so geringfügig bzw. punktuell auf einen Pixel beschränkt ist, dass dieses makroskopisch nicht erkannt werden kann. In solchen Fällen kann ggf. ein verzehrtes Messbild wie jenes in Abb. 38 entstehen und einen turbulenten Flussverlauf simulieren. Wurde durch die radiologische Abteilung kein höheres Geschwindigkeitsfenster gewählt, kann keine adäquate diagnostische Auswertung erfolgen.

Als weiteres messtechnisches Problemfeld muss der Geschwindigkeitswinkel gesehen werden. Mit Hilfe des Programmes *ImageJ* wird jene Geschwindigkeit bestimmt, die senkrecht zum Messpunkt registriert wird. Aufgrund der Lagerung des Patienten im MRT entsteht so jedoch eine Abweichung um ca. 30° von der kraniokaudalen Flussrichtung, sodass hierdurch nicht die reale Geschwindigkeit bestimmt werden kann. Hinzu kommen interindividuelle anatomische Schwankungen. Dieser Fehler kann durch Aufzeichnung der transversalen Schnittebene und zusätzlicher Winkelbereinigung korrigiert werden. Eine Arbeitsgruppe um *Greitz* verwendete diese Methode, die aufgrund ihrer Komplexität nicht allgemein angewendet wird [45]. Da jedoch alle Patienten unserer Studie auf die Weise untersucht wurden, kann unsere Kohorte in sich verglichen werden. Allerdings ist die exakte Vergleichbarkeit zu anderen Studien nicht gegeben.

Bei gleichzeitigem Auftreten weiterer bereits erläuterter Fehlerquellen wie dem Aliasing kann sich dieser Mechanismus verschärft darstellen.

Ebenso muss bedacht werden, dass die durchgeführten cMRT an zwei verschiedenen Tomographen durchgeführt wurden. Hier sei bspw. die unterschiedliche Schichtdicke von 3 mm (*Fa. Phillips*) bzw. 4 mm (*Fa. Siemens*) erwähnt.

Wie bereits oben aufgeführt, wurden in anderen Studien Liquorflussvolumina sowohl als einzelnes Schlagvolumen als auch das über ein Zeitintervall registrierte Volumen bestimmt und signifikante Korrelationen bezüglich einer positiven Shuntresponse nachgewiesen bzw. Grenzwerte erarbeitet (s. Tab. 13). Zusätzlich zur Bestimmung der Liquorflussgeschwindigkeit versuchten wir anhand der gemessenen Geschwindigkeit, die Flussvolumina zu bestimmen. Dies war jedoch anhand der radiologisch ermittelten Sequenzen nicht möglich. Anstelle dessen versuchten wir die Berechnung m. H. der ermittelten Flussgeschwindigkeit. Dafür wurde, wie unter *2.4.3.* gezeigt, mit Hilfe des Progamms *ImageJ* die Geschwindigkeit

des Liquorflusses über das zeitliche Intervall eines kardialen Zyklus dargestellt. Entsprechende Kurvenverläufe sind beispielhaft in den Abbildungen 36 bis 38 zu sehen. Mathematisch betrachtet entspricht die Fläche zwischen Kurve und Ordinate, folglich das Integral der Flussgeschwindigkeit, jeweils dem kraniokaudalen und kaudokranialen Schlagvolumen. Mit Hilfe eines Kurvenannäherungverfahrens erfolgte hier der Versuch zur Bestimmung der jeweiligen Funktionsgleichung und folgender Ermittlung des Flächeninhaltes. Für einfache Kurvenverläufe wie in Abbildung 36 und 37 war dies auch vergleichsweise glaubwürdig möglich, bei Auftreten von komplizierten Strömungsverläufen war eine adäquate Kurvenannäherung jedoch nicht möglich, weshalb das Verfahren nicht weiter von uns verfolgt wurde. Ein weiterer Versuch mit Hilfe eines Pixelzählprogrammes gestaltete sich ebenfalls bei den turbulenten Verläufen als nicht zuverlässig. Da das primäre Ziel dieser Arbeit jedoch nicht die Bestimmung des Schlagvolumens, sondern der Liquorflussgeschwindigkeit war, sahen wir von weiteren Versuchen an dieser Stelle ab.

Wie bereits oben erläutert, konnte im Rahmen unserer Arbeit kein signifikanter Zusammenhang im 95%-Konfidenzintervall zwischen der gemessenen Liquorflussgeschwindigkeit im Aquaeductus cerebri zu den Parametern „Alter“, „Geschlecht“, „Klinikscore“, „Ausflusswiderstand“ sowie „Auftrittswahrscheinlichkeit von Rampenwellen“ nachgewiesen werden. Entsprechend kann die Vermutung, die Liquorflussgeschwindigkeitsmessung im Aquädukt stelle einen positiven prädiktiven Faktor für das Vorliegen eines iNPH dar, anhand unserer Messmethode nicht bestätigt werden. Allerdings zeigen sich mehrere potentielle Fehlerquellen, die für zukünftige Arbeiten bedacht werden müssen.

4.2.3 Invasive Verfahren

Neben den nicht-invasiven diagnostischen Verfahren stehen verschiedene invasive Methoden zur genaueren Einschätzung der individuellen Shuntresponse zur Verfügung. Bei nicht vollständig manifester Klinik empfiehlt die *AWMF* den Übergang zu diesen Verfahren, zunächst in Form des sog. Spinal-Tap-Tests. Hierbei werden im Rahmen einer Lumbalpunktion 30-70 ml Liquor abgelassen, wodurch der Effekt eines Liquorshunts simuliert werden soll [37, 51, 63, 84]. Ein zeitnaher Eintritt einer Verbesserung der klinischen Symptome, insbesondere der Gangstörung, gilt als positiver Prädiktor. In diversen Studien wurde der positive Vorhersagewert des Tap-Tests bestätigt, als iNPH-beweisendes Diagnostikum ist es bisher jedoch nicht etabliert worden, da ebenso kontradiktorische Studien vorliegen [61, 63, 71]. Eine Metaanalyse von *Ishikawa* [52] aus dem Jahre 2012 ergab für den Tap-Test

eine Sensitivität von 71,3% und eine Spezifität von 65%. Bei Patienten mit einem initialem Liquordruck über 15 cmH_2O konnte die Sensitivität zudem auf 82,5% erhöht werden. Allerdings wurde in mehreren Studien die fehlende Standardisierung bezüglich der prä- und postinterventionellen Vergleichbarkeit der klinischen Symptomatik aufgeführt [52, 61, 63, 84].

In unserer Klinik wurde der Spinal-Tap-Test nicht als diagnostisches Kriterium für die Diagnosestellung des iNPH verwendet, da er sich zusammenfassend als zu wenig zuverlässig erwiesen hat.

Als alternatives Diagnoseinstrument zum Spinal-Tap-Test kann die externe Liquordrainage verwendet werden [14, 61, 62, 63]. Hierbei wird über einen Zeitraum von ca. drei Tagen ein Liquorvolumen von 150-300 ml täglich abgeleitet. Bezüglich standardisiertem Vorgehen und prädiktiven Aussagen ergeben sich die gleichen Problemstellungen wie beim Tap-Test. Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, müssen diesbezüglich mögliche Komplikationen bedacht werden. Hier sei neben radikulären Beschwerden, Meningitiden und chronischen Subduralhämatomen (letzteres in 2-8% der Patienten beobachtet) ein Postpunktionelles Syndrom erwähnt [14, 61]. Zudem sei auf erschwerte Punktionen v.a. bei älteren Menschen durch typischerweise auftretende Spinalkanalstenosen hingewiesen [14, 61]. Laut Studienlage wird der ELD jedoch eine Sensitivität von 50–100%, eine Spezifität von 60–100% sowie ein positiver Vorhersagewert von 80–100% zugeschrieben [51], aufgrund der erhöhten Komplikationsrate in unserer Klinik jedoch nicht durchgeführt.

Die *AWMF* führt als weiteres diagnostisches Instrument die kontinuierliche Liquordruckmessung an [63]. Dieses Verfahren fand in unserer Studie Anwendung. Hierfür erfolgte die kontinuierliche Registrierung des ICP standardmäßig per intrakranieller Drucksonde über zwei konsekutive Nächte. In vergleichbaren Studien werden Messzeiten von 12-48 Stunden aufgeführt [57, 61]. Im Anschluss wurden die erhaltenen Kurven auf das Druckniveau an sich sowie auf das Vorhandensein von Rampenwellen vom B-Typ untersucht. *Raftopoulos et al.* [72] hatte 1992 diese als pathognomonisch für den iNPH deklariert. Allerdings besteht über die Bedeutung der B-Wellen weiterhin Dissens, Normwerte sind nicht etabliert [37, 63, 67, 80]. Bei Befürwortern gilt das Auftreten von mehr als 50% Rampenwellen im gemessenen Zeitraum als positiver Prädiktor für eine Shuntanlage [14, 72]. Kritiker führen jedoch an, dass B-Wellen auch bei gesunden Probanden auftreten und somit die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Fälle besteht. So berichteten *Edsbagge et al.* 2004 [18] eine Prävalenz B-Wellen von 79% bei gesunden Probanden im Alter von 21 bis 35.

In unserer Studie stratifizierten wir die Patienten für das Merkmal „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen“ in die drei Subgruppen: „physiologisch“, „marginal“ und „pathologisch“. Hierbei wurden Patienten in die Subgruppe „physiologisch“ eingeteilt, wenn kein nennenswerter Anteil an B-Wellen vom Rampentyp während des gemessenen Zeitraumes auftrat. Da das Auftreten von Rampenwellen von über 50% pro Messzeitraum als pathognomonisch betrachtet wird [14, 72], wurden der Subgruppe „pathologisch“ Patienten mit einer Auftrittshäufigkeit von über 50% zugeordnet. Die Subgruppe „marginal“ wurde als Intermediärgruppe für Patienten definiert, bei denen Rampenwellen auftreten, diese in der Summe jedoch unter 50% pro Messintervall lagen.

In unserer statistischen Auswertung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen und der Höhe des Resorptionswiderstandes nachgewiesen werden. Je höher der Anteil der nächtlich registrierten Rampenwellen ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, einen erhöhten Ausflusswiderstand vorzuweisen. Dieser Sachverhalt beweist zwar nicht, dass das vermehrte Auftreten von Rampenwellen mit einem Normaldruckhydrozephalus einhergeht. Auch kann keine Aussage bezüglich des Zusammenhanges zwischen Rampenwellen und dem Outcome nach Shunt-Operation gestellt werden, da im Rahmen unserer Studie kein postoperatives Follow-Up erfolgte. Es zeigt jedoch, dass zwei typische Befunde eines iNPH (Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen und erhöhter R_{out}) miteinander korrelieren. Von diesem Standpunkt aus betrachtet, kann man der kontinuierlichen Hirndruckmessung eine klinische Relevanz zuschreiben. Ungeachtet dessen muss man diese in Zusammenhang möglicher peri- und postoperativer Komplikationen setzen. Neben potentiellen entzündlichen Prozessen wie Meningitiden seien hier Blutungen und Wundheilungsstörungen erwähnt.

Eine gestörte Liquorresorption wird unter anderem als Ursache für die Entstehung eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus gesehen [41]. Zur Bestimmung des Ausflusswiderstandes besteht ein Verfahren mittels kontinuierlicher lumbaler Volumeninfusion in den Liquorraum. Trotz langjähriger Anwendung besteht dennoch Uneinigkeit über exakte Referenzwerte des R_{out} [41]. In unserer Klinik gelten Ausflusswiderstände von 3-10 $\frac{mmHg}{mL/min}$ als physiologisch, Werte ab 10 $\frac{mmHg}{mL/min}$ werden als pathologisch betrachtet. Wie unter 2.4.5 erläutert, wurden die Patienten je nach Höhe des bestimmten R_{out} drei Gruppen zugeordnet, der Niedrig- (<10 $\frac{mmHg}{mL/min}$), Intermediär- (10-15 $\frac{mmHg}{mL/min}$) oder Hoch-R_{out}-Gruppe (>15

$\frac{mmHg}{mL/min}$). Nach statistischer Auswertung zeigen sich signifikante Korrelationen zwischen der Höhe des R_{out} und dem Klinikscore, der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen und der gestellten Indikation zur Shunt-Versorgung. Dieser Sachverhalt zeigt, dass bei steigendem R_{out} die Wahrscheinlichkeit höher ist, dass der Patient unter einer ausgeprägten Klinik leidet bzw. Rampenwellen auftreten. Auch zeigt sich, dass je höher der R_{out} gemessen wurde, desto mehr Patienten einen Shunt erhielten. Dies bedeutet, bei pathologischem R_{out} zeigte man sich in Zusammenschau der Befunde überzeugt, dass ein iNPH vorliegt und empfahl dem Patienten die operative Therapie. Dieser Sachverhalt erhöht die Bedeutung der Bestimmung des Ausflusswiderstandes.

Ein vergleichsweise hoher Anteil der Patienten in der Hoch-R_{out}-Gruppe (73,69% Scoregruppe „5+6“), ähnlich denen der Intermediär-Gruppe (65% Scoregruppe „5+6“), weist gegenüber der Niedrig-R_{out}-Gruppe (33,33% Scoregruppe „5+6“) eine ausgeprägte Symptomatik auf. Jedoch lässt sich anhand der von uns erhobenen Daten keine exakte Aussage bezüglich eines empfohlenen Grenzwertes formulieren. Da aber bereits Patienten der Intermediär-Gruppe hohe Klinikscorewerte aufweisen, kann man einen Grenzwert innerhalb dieser Subgruppe vermuten. Dies deckt sich auch mit in der Literatur angegebenen Referenzwerten (s. Tab. 27). So werten *Caire et al.* [11] und *Kim et al.* [41] Resorptionswiderstände über 12 $\frac{mmHg}{mL/min}$ als pathologisch, *Meier* und *Lemcke* [55] empfehlen 13 $\frac{mmHg}{mL/min}$ als Grenzwert. Die *AWMF* [63] empfiehlt in der aktuellen S1-Leitlinie eine altersabhängige Einschätzung. So weisen bei jüngeren Patienten Werte ab >10 $\frac{mmHg}{mL/min}$, bei älteren Patienten Werte ab >18 $\frac{mmHg}{mL/min}$ eine optimale Sensitivität und Spezifität auf, um ein positives Outcome vorherzusagen [63]. Eine Empfehlung zur Alterseinstufung erfolgt jedoch nicht.

Hingegen konnte mittels der durchgeführten statistischen Berechnung auch für den Ausflusswiderstand kein Zusammenhang zur Liquorflussgeschwindigkeit im Aquaeductus cerebri im 95%-Koinzidenzintervall nachgewiesen werden. Somit zeigt sich die MRT-Flussgeschwindigkeitsmessung nach unserer Methode auch in Korrelation zu diesem Indikationskriterium als nicht hinreichend aussagekräftig und lässt damit an seiner Bedeutung für die Diagnostik des iNPH weiter zweifeln.

4.3 Beispielpatienten

Abbildung 36 zeigt den typischen Verlauf eines klinisch insgesamt unauffälligen Patienten, d.h. ohne Symptome der Hakim-Trias (Klinikscore 0), mit physiologischem R_{out} (6 $\frac{mmHg}{mL/min}$) und fehlenden Rampenwellen bei bildgebend weitem Ventrikelsystem. Eine Shuntanlage ist bei diesem Patienten nicht erfolgt. Es sei folgendes in Erinnerung gerufen: Da eine negative Flussgeschwindigkeit einem kraniokaudalen Liquorfluss entspricht, stellt sie somit die Ausflussphase dar. Folglich entspricht die gebildete Fläche unterhalb der Ordinate dem Outflowvolumen. Eine positive Flussgeschwindigkeit entspricht hingegen einem kaudokranialem Liquorfluss und stellt somit die Einflussphase dar. Demzufolge zeigt die gebildete Fläche oberhalb der Ordinate das Rückflussvolumen. In der Abbildung ist nun gut erkennbar, dass die Fläche unter der Kurve im negativen Bereich größer ist als jene im positiven Bereich, entsprechend ist der Ausfluss größer als der Einfluss. Es ergibt sich keine vermehrte intrakranielle Volumenbelastung, die Diagnose eines iNPH ist somit eher unwahrscheinlich. Dies deckt sich mit dem restlichen klinischen Erscheinungsbild.

Abbildung 37 hingegen zeigt den Liquorflussverlauf eines Patienten mit ausgeprägter Klinik, d.h. vollständiger Hakim-Symptomatik (Klinikscore 6), pathologischem R_{out} (16,5 $\frac{mmHg}{mL/min}$) sowie pathologischer Häufigkeit von Rampenwellen während des Schlafes. Dieser Patient erhielt nach erfolgter Diagnostik einen Shunt. Vergleicht man nun die gebildeten Flächen zwischen Kurve sowie ober- und unterhalb der Ordinate, stellt sich die Rückstromphase größer als die Einstromphase dar. Folglich entsteht zumindest quantitativ eine intrakranielle Volumenbelastung, das Vorliegen eines iNPH ist somit wahrscheinlich. Diese Annahme korreliert mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten.

Vergleicht man nun die gemessenen Liquorflussgeschwindigkeiten der Patienten 68 (Abb. 36) und 6 (Abb. 37), zeigt sich kein wesentlicher Unterschied (4,09 vs. 5,78). Das heißt, die vorhandenen Geschwindigkeitsmaxima sind bei beiden Patienten ähnlich hoch. Dies stützt unser Ergebnis, dass die Liquorflussgeschwindigkeit gemessen als Amplitude keine Bedeutung in der Diagnostik des iNPH hat. Bezüglich der bestimmten Nettoliquorflussgeschwindigkeit weist Patient 68 einen negativen Fluss (-0,29 cm/sec) und somit einen vermehrt kraniokaudalen Fluss, Patient 6 einen positiven Fluss (0,63 cm/sec) und somit einen vermehrt kaudokranialen Fluss auf. Hier könnte nun an diesen zwei Beispielen ein Zusammenhang vermutet werden, in der Gesamtpopulation war dieser jedoch nicht nachweisbar.

Abbildung 38 zeigt den typischen Liquorflussgeschwindigkeitsverlauf eines Patienten, bei dem nicht das korrekte Geschwindigkeitsfenster ausgewählt wurde. Entsprechend tritt ein Aliasing ein und lässt einen turbulenten Geschwindigkeitsverlauf anmuten. In solchen Fällen musste das Geschwindigkeitsfenster neu ausgewählt werden.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Krankheitsbild des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus beschäftigt Mediziner seit über 50 Jahren. Aktuell liegt der Hauptfokus der Forschungsarbeiten neben der Pathogenese auf der optimalen Diagnostik und damit verbunden auf der bestmöglichen Patientenidentifikation für eine Shunt-Operation. Trotz intensiver Anstrengungen konnte ein Goldstandard bisher nicht etabliert werden, jedoch ist in Anbetracht der alternden Weltbevölkerung eine zunehmende Prävalenz des Erkrankungsbildes wahrscheinlich. Die optimale präoperative Patientenauswahl ist nicht nur aufgrund komplikationsbehafteter invasiver Diagnostikalternativen relevant. Durch Identifikation eines 100% sensitiven und spezifischen Diagnostikums kann Patienten allenfalls eine Shuntanlage und damit ein intrazerebraler, risikobehafteter Eingriff und ggf. eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes erspart werden. Die nicht-invasive MRT stellt für die Patienten ein schnelles und schonendes Diagnostikum dar. Nicht-invasive Liquorflussgeschwindigkeitsmessungen im Aquaeductus cerebri konnten in dieser Dissertation jedoch keine diagnostische Überlegenheit gegenüber den bisher eingesetzten invasiven Diagnostika erreichen. Jedoch sollte die erwähnte Flussvolumenbestimmung anhand der erhobenen MRT-Daten bei gleichzeitiger Beachtung möglicher Fehlerquellen weiterverfolgt werden. Eine Korrelation zwischen dem Flussvolumen im Aquädukt und einem bestehenden iNPH könnte nach derzeitiger Datenlage bestehen.

In den letzten Jahren trat neben der bildgebenden Diagnostik zunehmend die Bestimmung von Biomarkern in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses [12]. So konnten mittels Liquorproteinbestimmung direkte bzw. indirekte signifikante Korrelationen von Amyloid-beta 42, Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau 181 festgestellt werden und somit die Differentialdiagnostik im neurologischen Spektrum verfeinert werden. Allerdings steht hierfür aufgrund der notwendigen Lumbalpunktion weiterhin (noch) kein nicht-invasives Diagnostikum zur Verfügung.

5 Zusammenfassung

Auch 50 Jahre nach Erstbeschreibung des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus stellt die Diagnostik dieses Krankheitsbildes noch immer ein zentrales Forschungsthema dar. In den vergangenen Jahren wurde vermehrt die Bedeutung der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (MRT) zur Indikationsstellung der operativen Shunt-Therapie diskutiert.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie untersuchten wir die Datensätze von 72 Patienten, bei denen die Verdachtsdiagnose eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus gestellt wurde. Neben klinischer Untersuchung, kranialer Bildgebung mittels cMRT inklusive Phasenkontrastsequenz und kontinuierlicher Hirndruckmessung gehörten die lumbale Bolus- sowie Volumeninfusionstestung zur verwendeten Diagnostik. Anhand der mittels MRT erhaltenen Phasenkontrastsequenz stellten wir im Nachhinein den zeitlichen Verlauf der Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt über einen Herzzyklus dar und berechneten die maximale Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit sowie die Nettoliquorflussgeschwindigkeit. Mittels Korrelationsprüfungen wurden etwaige Zusammenhänge zwischen klinischer Trias, Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen sowie den Ergebnissen der MRT-Untersuchung und der lumbalen Volumenbelastungstestung geprüft.

In unseren Untersuchungen konnten wir keine Korrelation der Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bzw. der Nettoliquorflussgeschwindigkeit zu den klinischen Befunden sowie zur nächtlichen Messung des intrakraniellen Drucks und zum Resorptionswiderstand nachweisen. Allerdings konnten signifikante Zusammenhänge zwischen klinischer Befundschwere, des Resorptionswiderstandes sowie der Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen nachgewiesen werden.

Wir schlussfolgerten, dass bislang gemessene Druckspitzen im Aquädukt nach der vorgestellten Mess- und Auswertmethodik keinen entscheidenden diagnostischen Wert für die Therapieentscheidung beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus haben. Allerdings bestätigte sich der diagnostische Wert der etablierten invasiven Verfahren. Wir stellten jedoch die These auf, dass die Fläche unter der registrierten Geschwindigkeitskurve im Aquädukt mit dem durchflossenem Liquorvolumen korreliert. Dieses Volumen könnte unter Umständen eine diagnostische Aussagekraft haben. Da uns zum momentanen Zeitpunkt keine geeignete Methode zur Berechnung der Fläche zur Verfügung steht, konnten wir diese Theorie leider nicht überprüfen, nehmen uns dies aber für die Zukunft vor.

6 Literaturverzeichnis

[1] Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH: *Symptomatic occult hydrocephalus with „normal" cerebrospinal fluid pressure: a treatable syndrome.* N Engl J Med 273: 117–26 (1965)

[2] Algin O, Hakyemez B, Parlak M: *The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response.* Acad Radiol 17: 181-187 (2010)

[3] Al-Zain FT, Rademacher G, Meier U, Mutze S, Lemcke J: *The role of cerebrospinal fluid flow study using phase contrast MR imaging in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir Suppl 102: 119-123 (2008)

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

[5] Bech-Azeddine R, Waldemar G, Knudsen GM, Høgh P, Bruhn P, Wildschiødtz G, Gjerris F, Paulson OB, Juhler M: *Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: evaluation and findings in a multidisciplinary memory clinic.* Eur J Neurol 8: 601-611 (2001)

[6] Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G: *Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 78: 157-161 (2007)

[7] Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J: *Does CSF outflow resistance predict the response to shunting in patients with normal pressure hydrocephalus?* Acta Neurochir Suppl 71: 331-333 (1998)

[8] Børgesen SE: *Conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir (Wien) 71: 1-45 (1984)

[9] Bradley WG Jr, Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P: *Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging.* Radiology 198: 523-529 (1996)

[10] Brean A, Eide PK: *Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population.* Acta Neurol Scand 118: 48-53 (2008)

[11] Caire F, Moreau JJ: *[Method and results of lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus: review of the literature]*. Rev Neurol (Paris) 166: 494-501 (2010)

[12] Chen Z, Liu C, Zhang J, Relkin N, Xing Y, Li Y: *Cerebrospinal fluid Aβ42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis.* Fluid Barriers CNS 14: 13 (2017)

[13] Conn HO: *Normal pressure hydrocephalus (NPH): more about NPH by a physician who is the patient.* Clin Med 11: 162-165 (2011)

[14] Damasceno BP: *Normal pressure hydrocephalus: Diagnostic and predictive evaluationon.* Dementia & Neuropsychologia 3: 8-15 (2009)

[15] Delwel EJ, de Jong DA, Avezaat CJ: *The prognostic value of clinical characteristics and parameters of cerebrospinal fluid hydrodynamics in shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir (Wien) 147: 1037-1042 (2005)

[16] De Mol J: [Neuropsychological symptomatology in normal pressure hydrocephalus]. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 137: 33–45 (1986)

[17] Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, Maher CO, Ebersold MJ: *Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal-pressure hydrocephalus.* Mayo Clin Proc 77: 509-514 (2002)

[18] Edsbagge M, Tisell M, Jacobsson L, Wikkelso C: *Spinal CSF absorption in healthy individuals.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287: R1450-R1455 (2004)

[19] Eide PK, Sorteberg W: *Changes in intracranial pulse pressure amplitudes after shunt implantation and adjustment of shunt valve opening pressure in normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir (Wien) 150: 1141-1147 (2008)

[20] Gaab MR: *Intracranial pressure recording. Principles, technics, results and possibilities*. Fortschr Med 102: 957-62 (1984)

[21] Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA: *The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Nat Clin Pract Neurol 2: 375-381 (2006)

[22] Geiger, A: *MRT-Liquorflussmessung bei Syringomyelie und intraduralen Arachnoidalzysten*. Med Dissertation, Universität Ulm, S. 9 (2009 a)

[23] Geiger, A: *MRT-Liquorflussmessung bei Syringomyelie und intraduralen Arachnoidalzysten*. Med Dissertation, Universität Ulm, S. 11-12 (2009 b)

[24] Geiger, A: *MRT-Liquorflussmessung bei Syringomyelie und intraduralen Arachnoidalzysten*. Med Dissertation, Universität Ulm, S. 14-15 (2009 c)

[25] Goldmann A, Kunz U, Rotermund G, Friedrich JM, Schnarkowski P: *Magnetresonanztomographische Darstellung der Liquorpulsbewegung bei Hydrozephalus communicans vor und nach Shuntanlage.* Rofo 157: 555-560 (1992)

[26] Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery.* Thieme Medical Publishers, New York, S. 203 (2010)

[27] Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Stahlberg F: *Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. The Monro-Kellie doctrine revisited.* Neuroradiology 34: 370-380 (1992)

[28] Greitz D, Hannerz J, Rähn T, Bolander H, Ericsson A: *MR imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease. On the vascular pathogenesis of communicating hydrocephalus and benign intracranial hypertension.* Acta Radiol 35: 204-211 (1994)

[29] Hakim S, Venegas JG, Burton JD: *The physics of the cranial cavity, hydrocephalus, and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model.* Surg Neurol 5: 187–210 (1976)

[30] Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D: *Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.* Neurology 85: 2063-2071 (2015)

[31] Hebb AO, Cusimano MD: *Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome.* Neurosurgery 49:1166-1184 (2001)

[32] Henry-Feugeas MC, Idy-Peretti I, Blanchet B, Hassine D, Zannoli G, Schouman-Claeys E: *Temporal and spatial assessment of normal cerebrospinal fluid dynamics with MR imaging.* Magn Reson Imaging 11: 1107-1118 (1993)

[33] Hurley RA, Bradley WG Jr, Latifi HT, Taber KH: *Normal pressure hydrocephalus: significance of MRI in a potentially treatable dementia.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 11: 297-300 (1999)

[34] Ive-Schappelwein H: *Der Hydrozephalus des Erwachsenen – ein Mysterium.* J Neurol Neurochir Psychiatr 5: 17-23 (2004)

[35] Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C: *Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.* Neurology 82: 1449-1454 (2014)

[36] Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI: *Ein Graduierungssystem für den chronischen Hydrozephalus.* Zentralbl Neurochir 64: 109-115 (2003)

[37] Kiefer M, Unterberg A: *Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus.* Dtsch Arztebl Int 109: 15-26 (2012 a)

[38] Kiefer M, Unterberg A: *Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus.* Dtsch Arztebl Int 109: 17 (2012 b)

[39] Kiefer M, Unterberg A: *Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus.* Dtsch Arztebl Int 109: 20 (2012 c)

[40] Kim DJ, Czosnyka Z, Kasprowicz M, Smieleweski P, Baledent O, Guerguerian AM, Pickard JD, Czosnyka M: *Continuous Monitoring of the Monro-Kellie Doctrine: Is It Possible?* J Neurotrauma 29: 1354-1363 (2012)

[41] Kim DJ, Kim H, Kim YT, Yoon BC, Czosnyka Z, Park KW, Czosnyka M: *Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness.* Neurol Res 37: 332-340 (2015)

[42] Koivisto AM, Alafuzoff I, Savolainen S, Sutela A, Rummukainen J, Kurki M, Jääskeläinen JE, Soininen H, Rinne J, Leinonen V: *Poor Cognitive Outcome in Shunt-responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.* Neurosurgery 72: 1-8 (2013)

[43] Krauss JK, Halve B: *Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice.* Acta Neurochir (Wien) 146: 379-388 (2004)

[44] Kunz U: *Klinische Anwendbarkeit flußsensitiver kernspintomographischer Verfahren bei Liquorzirkulationsstörungen.* Med Habilitationsschrift, Universität Ulm (1999)

[45] Kunz U: (2018 persönliche Mitteilung)

[46] Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, Güthoff C, Rohde V, Meier U: *Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany.* Open Neurol J 10: 15-24 (2016)

[47] Loosemann T: Modellversuch zur intrakraniellen Druckmessung bei infratentorieller Raumforderung. Med Dissertation, Universität Münster (2009)

[48] Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, McClelland RL, Ebersold MJ: *Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Neurosurgery 50: 534-543 (2002)

[49] Lundberg N: *Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice.* Acta Psychiatr Scand Suppl 36: 1-193 (1960)

[50] Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, Dunbar J: *Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients.* J Neurosurg 102: 987-997 (2005 a)

[51] Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM: *The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.* Neurosurgery 57: 17-28 (2005 b)

[52] Masatsune Ishikawa, Masaaki Hashimoto, Etsuro Mori, Nobumasa Kuwana, Hiroaki Kazui: *The value of the cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus.* Fluids Barriers CNS 9: 1 (2012)

[53] Mascalchi M, Arnetoli G, Inzitari D, Dal Pozzo G, Lolli F, Caramella D, Bartolozzi C: *Cine-MR imaging of aqueductal CSF flow in normal pressure hydrocephalus syndrome before and after CSF shunt.* Acta Radiol 34: 586-592 (1993)

[54] Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D: *Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy.* Acta Neurochir (Wien) 141: 1039-1048 (1999 a)

[55] Meier U: *Zur klinischen Graduierung des Normaldruckhydrocephalus.* Akt Neurol 26: 127-132 (1999 b)

[56] Meier U, Zeilinger F: Der Normaldruckhydrozephalus. Pathologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapie. PVV Science Publications, Ratingen, S. 77 – 79 (2000)

[57] Meier U, Lemcke J: *Zur Diagnostik des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus aus der Perspektive von Langzeitbeobachtungen.* Schweiz Arch Neurol Psychiatr 158: 139-49

(2007)

[58] Merten T: *Neuropsychologie des Normaldruckhydrozephalus.* Nervenarzt 70: 496-503 (1999)

[59] Mokri B: *The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion.* Neurology 56: 1746-1748 (2001)

[60] Mori E: *Progress in diagnostic measures for idiopathic normal pressure hydrocephalus: the role of clinical features, neuroimagings, and tap test.* Rinsho Shinkeigaku 50: 960-962 (2010)

[61] Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H: *Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition.* Neurol Med Chir (Tokyo) 52: 775-809 (2012)

[62] Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Kalogeropoulos A, Maraziotis T: *The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus.* Acta Neurochir (Wien) 147: 953-958 (2005)

[63] Paulus W., Krauss JK. et al. *S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus.* 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 05.05.2018) (2018 a)

[64] Paulus W., Krauss JK. et al. *S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus.* 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. S. 9 Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 05.05.2018) (2018 b)

[65] Penn RD, Basati S, Sweetman B, Guo X, Linninger A: *Ventricle wall movements and cerebrospinal fluid flow in hydrocephalus.* J Neurosurg 115: 159-164 (2011)

[66] Petrella G, Czosnyka M, Keong N, Pickard JD, Czosnyka Z: *How does CSF dynamics change after shunting?* Acta Neurol Scand 118: 182-188 (2008)

[67] Piek J, Unterberg A (Hrsg.): *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. W. Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York, S. 38-50 (2006 a)

[68] Piek J, Unterberg A (Hrsg.): *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. W. Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York, S. 41-42 (2006 b)

[69] Piek J, Unterberg A (Hrsg.): *Grundlagen neurochirurgischer Intensivmedizin*. W. Zuckerschwerdt Verlag, München Wien New York, S. 39 (2006 c)

[70] Poca MA, Solana E, Martínez-Ricarte FR, Romero M, Gándara D, Sahuquillo J: *Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients.* Acta Neurochir Suppl 114: 247-253 (2012)

[71] Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB, Jane JA Sr: *Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes.* J Neurosurg 124: 382-388 (2016)

[72] Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, Cantraine F, Bidaut L, Brotchi J: *Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus.* J Neurol Res 14: 389-396 (1992)

[73] Sakka L, Coll G, Chazal J: *Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid.* Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 128: 309-316 (2011)

[74] Sakakibara R, Uchiyama T, Kanda T, Uchida Y, Kishi M, Hattori T: *[Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus.]* Brain Nerve 60: 233-239 (2008 a)

[75] Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, Shirai K, Hattori T: *[Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus.]* Neurourol Urodyn 27: 507-510 (2008 b)

[76] Schroth G, Klose U: *Cerebrospinal fluid flow I. Physiology of cardiac-related pulsation.* Neuroradiology 35: 1–9 (1992)

[77] Sherman JL, Citrin CM: *Magnetic resonance demonstration of normal CSF flow.* AJNR Am J Neuroradiol 7: 3-6 (1986)

[78] Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R: *Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment.* Curr Neurol Neurosci Rep 8:371-376 (2008)

[79] Siraj S: *An overview of normal pressure hydrocephalus and its importance: how much do we really know?* J Am Med Dir Assoc 12: 19-21 (2011)

[80] Stephensen H, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisell M, Wikkelsö C: *Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 965-970 (2005)

[81] Symon L, Dorsch NW, Stephens RJ: *Pressure waves in so-called low-pressure hydrocephalus.* Lancet 2: 1291-1292 (1972)

[82] Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, Ruland D, Trenkwalder P, Hense HW, Oertel WH: *Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years.* Arch Neurol 52: 1017-1022 (1995)

[83] Tsakanikas D, Relkin N: *Normal pressure hydrocephalus.* Semin Neurol 27: 58-65 (2007)

[84] Wikkelsø C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G: *The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 45: 64-69 (1982)

Anhang

Anhang I. Darstellung der gewonnenen Rohdaten

Tabelle 14: Darstellung der Rohdaten der demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zum Klinikscore bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). „Geschlecht“ dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit, M für männlich, W für weiblich. Für „Alter“ sind jeweils dargestellt Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD). Alter in Jahren. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter demographisch		**Klinikscore**			
		Scoregruppe 0 (n=11)	**Scoregruppe 1+2 (n=6)**	**Scoregruppe 3+4 (n=17)**	**Scoregruppe 5+6 (n=38)**
Geschlecht	**M**	7 (63,64%)	3 (50,00%)	9 (52,94%)	26 (68,42%)
	W	4 (36,36%)	3 (50,00%)	8 (47,06%)	12 (31,58%)
Alter	**MW**	44,73	55,83	63,82	69,50
	Med.	45,00	53,50	68,00	71,00
	Min.	22,00	44,00	25,00	28,00
	Max.	78,00	76,00	83,00	83,00
	SD	15,72	10,70	14,34	10,57

Tabelle 15: Darstellung der Rohdaten der klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zum Klinikscore bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011), dargestellt in absoluter und relativer Häufigkeit. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter klinisch		**Klinikscore**			
		Scoregruppe 0 (n=11)	**Scoregruppe 1+2 (n=6)**	**Scoregruppe 3+4 (n=17)**	**Scoregruppe 5+6 (n=38)**
Klinikscore	**0**	11 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	1+2	0 (0,00%)	6 (100,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	3+4	0 (0,00%)	0 (0,00%)	17 (100,00%)	0 (0,00%)
	5+6	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	38 (100,00%)
Shuntindikation	**ja**	0 (0,00%)	2 (33,33%)	7 (41,18%)	26 (68,42%)
	nein	11 (100,00%)	4 (66,67%)	10 (58,82%)	12 (31,58%)

Tabelle 16: Darstellung der Rohdaten der messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zum Klinikscore bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Für den „R_{out}“, „Nettofluss“ sowie „Flussamplitude“ sind jeweils Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Auftreten von „Rampenwellen“ stratifiziert nach „physiologisch (phys.)“, „marginal (marg.)“ und „pathologisch (path.)“, dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit. „R_{out}“ in $\frac{mmHg}{mL/min}$, „Nettofluss“ und „Flussamplitude“ jeweils in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter messtechnisch		**Klinikscore**			
		Scoregruppe 0 (n=11)	**Scoregruppe 1+2 (n=6)**	**Scoregruppe 3+4 (n=17)**	**Scoregruppe 5+6 (n=38)**
R_{out}	**MW**	7,41	12,00	11,82	14,70
	Med.	6,00	9,75	8,50	14,00
	Min.	3,00	4,00	3,00	4,50
	Max.	15,00	28,00	40,00	30,50
	SD	3,59	8,57	9,16	6,19
Netto-fluss	**MW**	-0,70	0,09	-0,43	-0,69
	Med.	-0,36	0,15	0,01	-0,26
	Min.	-2,53	-1,45	-3,53	-4,85
	Max.	0,19	1,59	2,00	0,75
	SD	0,85	1,22	1,74	1,30
Fluss-amplitude	**MW**	5,35	5,87	5,36	4,15
	Med.	4,09	5,80	4,48	3,68
	Min.	0,41	3,11	0,55	0,45
	Max.	18,37	8,56	16,46	9,26
	SD	5,55	2,05	4,14	2,69
Rampen-wellen	**phys.**	9 (81,82%)	2 (33,33%)	8 (47,06%)	14 (36,84%)
	marg.	1 (9,09%)	2 (33,33%)	1 (5,88%)	4 (10,53%)
	path.	1 (9,09%)	2 (33,34%)	8 (47,06%)	20 (52,63%)

Tabelle 17: Darstellung der Rohdaten der demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zum Resorptionswiderstand (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). „Geschlecht“ dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit, M für männlich, W für weiblich. Für „Alter“ sind jeweils dargestellt Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD). Alter in Jahren. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter demographisch		**Resorptionswiderstand**		
		Niedrig-R_{out}-Gruppe (n=33)	**Intermediär-R_{out}-Gruppe (n=20)**	**Hoch-R_{out}-Gruppe (n=19)**
Geschlecht	M	18 (54,54%)	13 (65,00%)	14 (73,68%)
	W	15 (45,46%)	7 (35,00%)	5 (26,32%)
Alter	MW	58,24	67,00	67,94
	Med.	58,00	70,00	68,00
	Min.	22,00	26,00	44,00
	Max.	83,00	83,00	81,00
	SD	17,08	12,93	10,57

Tabelle 18: Darstellung der Rohdaten der klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zum Resorptionswiderstand (R_{out}) bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011), dargestellt in absoluter und relativer Häufigkeit. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter klinisch		**Resorptionswiderstand**		
		Niedrig-R_{out}-Gruppe (n=33)	**Intermediär-R_{out}-Gruppe (n=20)**	**Hoch-R_{out}-Gruppe (n=19)**
Klinik-score	**0**	9 (27,27%)	2 (10,00%)	0 (0,00%)
	1+2	3 (9,09%)	2 (10,00%)	1 (5,26%)
	3+4	10 (30,31%)	3 (15,00%)	4 (21,05%)
	5+6	11 (33,33%)	13 (65,00%)	14 (73,69%)
Shunt-indikation	**ja**	2 (6,06%)	14 (70,00%)	19 (100,00%)
	nein	31 (93,94%)	6 (30,00%)	0 (0,00%)

Tabelle 19: Darstellung der Rohdaten der messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zum Resorptionswiderstand bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Für den „R_{out}“, „Nettofluss“ sowie „Flussamplitude“ sind jeweils Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Auftreten von „Rampenwellen“ stratifiziert nach „physiologisch (phys.)“, „marginal (marg.)“ und „pathologisch (path.)“, dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit. „R_{out}“ in $\frac{mmHg}{mL/min}$, „Nettofluss“ und „Flussamplitude“ jeweils in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter messtechnisch		**Resorptionswiderstand**		
		Niedrig-R_{out}-Gruppe (n=33)	**Intermediär-R_{out}-Gruppe (n=20)**	**Hoch-R_{out}-Gruppe (n=19)**
R_{out}	MW	6,85	13,23	22,24
	Med.	7,00	13,00	21,00
	Min.	3,00	11,00	15,50
	Max.	10,00	15,00	40,00
	SD	2,03	1,29	6,25
Nettofluss	MW	-0,62	-0,80	-0,21
	Med.	-0,36	-0,32	-0,11
	Min.	-4,07	-4,85	-2,42
	Max.	2,00	1,73	1,07
	SD	1,36	1,68	0,84
Flussamplitude	MW	5,71	4,04	3,87
	Med.	5,04	3,55	3,68
	Min.	0,41	0,45	0,55
	Max.	18,37	8,39	9,19
	SD	4,40	2,36	2,59
Rampenwellen	phys.	27 (81,81%)	4 (20,00%)	2 (10,53%)
	marg.	4 (12,12%)	1 (5,00%)	3 (15,79%)
	path.	2 (6,06%)	15 (75,00%)	14 (73,68%)

Tabelle 20: Darstellung der Rohdaten der demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit. „Geschlecht“ bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011), dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit, M für männlich, W für weiblich. Für „Alter“ sind jeweils dargestellt Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD). Alter in Jahren. Nettoflussgeschwindigkeit in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter demographisch		**Nettoliquorflussgeschwindigkeit**				
		< (-3) (n=4)	**(-3)-(-1) (n=17)**	**(-1)-0 (n=25)**	**0-1 (n=21)**	**1-3 (n=5)**
Geschlecht	**M**	1 (25%)	10 (58,82%)	15 (60%)	15 (71,43%)	4 (80%)
	W	3 (75%)	7 (41,18%)	10 (40%)	6 (28,57%)	1 (20%)
Alter	**MW**	61,25	60,24	63,96	64,95	64,20
	Med.	67	66	70	68	68
	Min.	28	22	26	25	52
	Max.	83	83	81	82	76
	SD	13,44	11,05	23,43	17,58	14,60

Tabelle 21: Darstellung der Rohdaten der klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011), dargestellt in absoluter und relativer Häufigkeit. Nettoliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter klinisch		**Nettoliquorflussgeschwindigkeit**				
		< (-3) (n=4)	**(-3)-(-1) (n=17)**	**(-1)-0 (n=25)**	**0-1 (n=21)**	**1-3 (n=5)**
Klinikscore	**0**	0 (0,00%)	4 (23,53%)	5 (20,00%)	2 (9,52%)	0 (0,00%)
	1+2	0 (0,00%)	2 (11,76%)	1 (4,00%)	1 (4,76%)	2 (40,00%)
	3+4	2 (50,00%)	3 (17,65%)	4 (16,00%)	5 (23,81%)	3 (60,00%)
	5+6	2 (50,00%)	8 (47,06%)	15 (60,00%)	13 (61,90%)	0 (0,00%)
Shuntindikation	**ja**	2 (50,00%)	5 (29,41%)	13 (52,00%)	12 (57,14%)	3 (60,00%)
	nein	2 (50,00%)	12 (70,59%)	12 (48,00%)	9 (42,86%)	2 (40,00%)

Tabelle 22: Darstellung der Rohdaten der messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zur Nettoliquorflussgeschwindigkeit bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Für den „R_{out}“, „Nettofluss“ sowie „Flussamplitude“ sind jeweils Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Auftreten von „Rampenwellen“ stratifiziert nach „physiologisch (phys.)“, „marginal (marg.)“ und „pathologisch (path.)“, dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit. „R_{out}“ in $\frac{mmHg}{mL/min}$, „Nettofluss“ und „Flussamplitude“ jeweils in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter messtechnisch		**Nettoliquorflussgeschwindigkeit**				
		< (-3) (n=4)	**(-3)-(-1) (n=17)**	**(-1)-0 (n=25)**	**0-1 (n=21)**	**1-3 (n=5)**
R_{out}	**MW**	10,05	11,06	13,66	13,45	11,80
	Med.	10,00	10,00	15,00	12,00	12,00
	Min.	9,00	3,00	4,00	3,00	5,50
	Max.	13,00	26,00	30,50	40,00	20,00
	SD	1,91	6,05	7,45	8,86	5,71
Nettofluss	**MW**	-3,98	-1,87	-0,29	0,32	1,51
	Med.	-3,80	-1,68	-0,33	0,23	1,59
	Min.	-4,85	-2,81	-0,88	0,01	1,07
	Max.	-3,46	-1,08	1,73	0,75	2,00
	SD	0,64	0,59	0,48	0,22	0,39
Flussamplitude	**MW**	7,91	7,05	3,87	2,98	6,40
	Med.	7,91	5,15	3,68	2,48	6,29
	Min.	7,43	3,42	0,54	0,41	1,90
	Max.	8,39	18,37	11,65	9,26	12,16
	SD	0,42	4,36	2,81	2,36	4,15
Rampenwellen	**phys.**	2 (50,00%)	7 (41,18%)	12 (48,00%)	11 (52,38%)	1 (20,00%)
	marg.	0 (0,00%)	5 (29,41%)	2 (8,00%)	0 (0,00%)	1 (20,00%)
	path.	2 (50,00%)	5 (29,41%)	11 (44,00%)	10 (47,62%)	3 (60,00%)

Tabelle 23: Darstellung der Rohdaten der demographischen Parameter „Geschlecht“ und „Alter“ in Korrelation zur Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit. „Geschlecht“ bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011), dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit, M für männlich, W für weiblich. Für „Alter“ sind jeweils dargestellt Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD). Alter in Jahren. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter demographisch		**Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit**				
		0-1 (n=8)	**1,01-2 (n=11)**	**2,01-5 (n=24)**	**5,01-10 (n=25)**	**>10,01 (n=4)**
Geschlecht	**M**	5 (62,50%)	6 (54,54%)	13 (54,17%)	18 (72,00%)	3 (75,00%)
	W	3 (37,5%)	5 (45,46%)	11 (45,83%)	7 (28,00%)	1 (25,00%)
Alter	**MW**	56,75	64,82	65,17	64,84	50,25
	Med.	63,00	71,00	67,50	68,00	50,00
	Min.	26,00	25,00	22,00	28,00	48,00
	Max.	78,00	79,00	82,00	83,00	53,00
	SD	19,31	15,94	14,04	14,67	2,63

Tabelle 24: Darstellung der Rohdaten der klinischen Parameter „Klinikscore“ und „Shuntindikation“ in Korrelation zur Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011), dargestellt in absoluter und relativer Häufigkeit. Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter klinisch		**Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit**				
		0-1 (n=8)	**1,01-2 (n=11)**	**2,01-5 (n=24)**	**5,01-10 (n=25)**	**>10,01 (n=4)**
Klinikscore	**0**	3 (37,50%)	1 (9,09%)	3 (12,50%)	2 (8,00%)	2 (50,00%)
	1+2	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (12,50%)	3 (12,00%)	0 (0,00%)
	3+4	1 (12,50%)	3 (27,27%)	5 (20,83%)	6 (24,00%)	2 (50,00%)
	5+6	4 (50,00%)	7 (63,64%)	13 (54,17%)	14 (56,00%)	0 (0,00%)
Shuntindikation	**ja**	4 (50,00%)	5 (45,46%)	13 (54,17%)	13 (52,00%)	0 (0,00%)
	nein	4 (50,00%)	6 (54,54%)	11 (45,83%)	12 (48,00%)	4 (100,00%)

Tabelle 25: Darstellung der Rohdaten der messtechnischen Parameter „Resorptionswiderstand (R_{out})“, „Nettoliquorflussgeschwindigkeit (Nettofluss)“, „Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit (Flussamplitude)“ und „Auftrittshäufigkeit von Rampenwellen (Rampenwellen)“ in Korrelation zur Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit bei 72 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, 1999-2011). Für den „R_{out}“, „Nettofluss“ sowie „Flussamplitude“ sind jeweils Mittelwert (MW), Median (Med.), Minimum (Min.), Maximum (Max.) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Auftreten von „Rampenwellen“ stratifiziert nach „physiologisch (phys.)“, „marginal (marg.)“ und „pathologisch (path.)“, dargestellt nach absoluter und relativer Häufigkeit. „R_{out}“ in $\frac{mmHg}{mL/min}$, „Nettofluss“ und „Flussamplitude“ jeweils in cm/sec. Werte gerundet auf 2 Dezimalstellen.

Parameter messtechnisch		**Amplitudenliquorflussgeschwindigkeit**				
		0-1 (n=8)	**1,01-2 (n=11)**	**2,01-5 (n=24)**	**5,01-10 (n=25)**	**>10,01 (n=4)**
R_{out}	**MW**	12,81	11,91	15,31	11,50	6,13
	Med.	14,75	9,50	12,75	10,00	5,75
	Min.	3,00	5,50	3,00	4,00	5,00
	Max.	24,50	25,00	40,00	26,00	8,00
	SD	7,69	6,57	9,01	5,14	1,31
Nettofluss	**MW**	0,05	-0,03	-0,43	-1,12	-0,58
	Med.	0,08	-0,11	-0,31	-0,88	-0,91
	Min.	-0,36	-0,58	-2,42	-4,85	-2,49
	Max.	0,31	1,07	1,59	1,73	1,99
	SD	0,21	0,51	1,03	1,79	1,90
Flussamplitude	**MW**	0,61	1,59	3,60	7,02	14,66
	Med.	0,55	1,66	3,59	6,64	14,31
	Min.	0,41	1,13	2,01	5,04	11,65
	Max.	0,85	1,90	4,95	9,26	18,37
	SD	0,16	0,27	0,86	1,48	3,28
Rampenwellen	**phys.**	4 (50,00%)	7 (63,64%)	8 (33,33%)	12 (48,00%)	2 (50,00%)
	marg.	0 (0,00%)	1 (9,09%)	1 (4,17%)	4 (16,00%)	2 (50,00%)
	path.	4 (50,00%)	3 (27,27%)	15 (62,50%)	9 (36,00%)	0 (0,00%)

Anhang II. Bescheid der zuständigen Ethikkommission

Stellungnahme aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Anhang III. Übersicht der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen

Tabelle 26: Übersicht der Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen in Bezug auf Liquorflussmessungen im Aquädukt als sensitives Diagnostikum für das Vorliegen eines iNPH

Studie	Ergebnis
Mascalchi et al. 1993 [53]	Signalintensität des MR im Aquädukt Hinweis auf iNPH
Henry-Feugeas et al. 1993 [32]	Flussgeschwindigkeit intrakraniell zw. 0 und 7 cm/s, im Aquädukt am höchsten
Greitz et al. 1994 [28]	Liquorfluss im Aquädukt 10-fach höher bei iNPH
Bradley et al. 1996 [9]	Liquorschlagvolumen >42 µl weist signifikant auf iNPH
Hurley et al. 1999 [33]	hyperdynamer Fluss als Hinweis auf iNPH
Kunz 1999 [44]	Physiologische Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt: 5,9 +/-2,4 mm/sec systolisch; 6,9 +/-2,3 mm/sec diastolisch; im Durchschnitt 0,5-1cm/sec
Luetmer et al. 2002 [48]	Flüsse über 18 ml/min, Durchschnitt 27,4 ml/min
Dixon et al. 2002 [17]	kein Zusammenhang zwischen Outcome und Liquorfluss
Bateman et al. 2007 [4]	Liquorschlagvolumen 210% höher bei iNPH
Al Zain et al. 2008 [3]	24,5 ml/min 95% spezifisch für iNPH
Algin et al. 2010 [2]	Physiologische Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt: 3,9 +/- 3,9 µl, 439 +/- 487 µl/min. Bei iNPH ist das Liquorschlagvolumen (43.2 +/- 63.8 µl) und Output/min (3921+/- 5668 µl)
Penn et al. 2011 [65]	Physiologische Liquorflussgeschwindigkeit im Aquädukt: 1,2 ml/min in kraniokaudaler Richtung. Bei iNPH ist der Nettofluss in kaudokranialer Richtung. Nach Shunttherapie reduziert bzw. umgekehrt

Tabelle 27: Übersicht der Ergebnisse einzelner Arbeitsgruppen in Bezug auf Grenzwerte des Ausflusswiderstandes (R_{out}) als diagnostisches Mittel

Studie	Ergebnis
BwKrhs Ulm	$R_{out} > 10 \frac{mmHg}{mL/min}$
Caire et al. 2010 [11]	$R_{out} > 12 \frac{mmHg}{mL/min}$
Kim et al. 2014 [41]	$R_{out} > 12 \frac{mmHg}{mL/min}$
Meier, Lemcke 2007 [55]	$R_{out} > 13 \frac{mmHg}{mL/min}$
AWMF 2012 [63]	$R_{out} > 10\text{-}18 \frac{mmHg}{mL/min}$ (altersabhängig)
Boon et al. 1998 [7]	$R_{out} > 18 \frac{mmHg}{mL/min}$
Damasceno et al. 2009 [14]	$R_{out} > 18 \frac{mmHg}{mL/min}$
Delwel et al. 2005 [15]	R_{out} hat keinen prädiktiven Wert

Danksagung

Danksagung aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.