

Aus dem  
Departement für Neurochirurgie und Neurotechnologie  
Universitätsklinikum für Neurochirurgie Tübingen

**Die Aussagekraft aktueller objektiver  
Diagnostikverfahren beim idiopathischen  
Normaldruckhydrozephalus bezüglich  
patientenrelevanter Endpunkte**

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

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

**vorgelegt von**

**Schweizer, Markus Josef**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Tatagiba

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Eschweiler

Tag der Disputation: 09.04.2025

## Widmung

Für meine geliebten Eltern, ohne die dieser  
Weg nie möglich gewesen wäre.

„Die Liebe der Eltern zu ihren Kindern  
ist das einzig vollkommen selbstlose Gefühl.“  
Zitat von William Somerset Maugham

## I. Abstract

### **Die Aussagekraft Aktueller Objektiver Diagnostikverfahren Beim Idiopathischen Normaldruckhydrocephalus Bezüglich Patientenrelevanter Endpunkte**

**Schweizer M., Dr. Engel D., Prof. Dr. Tatagiba M.**

**Einleitung:** Der idiopathische Normaldruckhydrocephalus ist aufgrund der geringen Prävalenz eine Erkrankung mit bisher noch nicht voll verstandener Pathogenese. Die bestehenden Studien beinhalten meist nur eine geringe Anzahl an Probanden, sodass meist keine fundierte Aussage über die Aussagekraft der Diagnostik hinsichtlich des Outcomes getroffen werden kann.

**Patienten und Methoden:** Es erfolgte, basierend auf DRG-Codes von 2010-2016, die Selektion von 298 Patienten, bei denen der Verdacht auf einen idiopathischen Normaldruckhydrocephalus (iNPH) gestellt wurde. Bei 161 Patienten erfolgte nach leitliniengerechter Diagnostik mittels Spinal-Tap-Test (STT) oder einer mehrtägigen Lumbaldrainage (LD) die operative Therapie mittels eines ventrikuloperitonealen Shunts (VP-Shunt). Hierbei wurde präoperativ zwischen einer objektivierbaren Verbesserung (relative Verbesserung der Gangprobe bzw. kognitiven Testung nach STT/LD >15 %) und einer subjektiven Verbesserung (Verbesserung <15 %) unterschieden. Retrospektiv wurde das entsprechende Outcome (Kurzzeitoutcome: 3-6 Monate postoperativ, Langzeitoutcome: 2-3 Jahre postoperativ) durch Analyse der Patientenakten und statistischer Auswertung mittels Excel und SPSS ausgewertet. Ergänzt wurde die Studie durch einen anonymen Patientenfragebogen zur Erfassung der postoperativen Lebensqualität.

**Ergebnisse:** Die Studie ergab, dass sich 94 % der Patienten postoperativ in mindestens einem der präoperativ angegebenen Symptome verbessern. Das beste Ansprechen wies hierbei die Gangstörung auf (Kurzzeitoutcome: 79 %, Langzeitoutcome 61 %), das schlechteste Ansprechen die kognitive Funktion (Kurzzeitoutcome: 41 %, Langzeitoutcome: 32 %). Eine Verbesserung ohne Restsymptomatik ist selten. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigt sich jedoch eine Verschlechterung der Symptomatik. Die Analyse des Outcomes zeigt zudem, dass es zwar einen statistischen Trend, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer objektiven und einer subjektiven Indikation hinsichtlich des postoperativen Outcomes gibt (Mann-Whitney-U-Analyse,  $p = 0,051$ ).

**Schlussfolgerung:** Die operative Therapie des iNPH mittels eines VP-Shunts führt zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik. Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer objektivierbaren und subjektiven Verbesserung nach dem STT/LD hinsichtlich des Outcomes. Eine operative Therapie bei subjektiver Verbesserung, ohne die in der deutschen Leitlinie empfohlene Verbesserung von mind. 20 % in der Diagnostik, sollte dem Patienten angeboten werden. Die Entwicklung besserer Diagnostikmethoden sollte erfolgen.

## II. Inhaltsverzeichnis

<b>Widmung</b> .....	<b>2</b>
<b>I. Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>II. Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>III. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>IV. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>V. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Geschichte des Hydrocephalus .....	1
1.2 Innere und äußere Liquorräume .....	2
1.3 Definition und Epidemiologie des Normaldruckhydrocephalus.	3
1.4 Pathophysiologie und Risikofaktoren des Hydrocephalus.....	7
1.5 Das klinische Bild des Normaldruckhydrocephalus .....	10
1.6 Diagnostik und Operationsindikation des Normaldruck- hydrocephalus.....	12
1.7 Die Therapie des Normaldruckhydrocephalus und Probleme bei der Therapieeinstellung.....	20
1.8 Das Outcome der operativen Therapie.....	26
1.9 Fragestellung der Dissertation .....	27
<b>2 Material und Methodik</b> .....	<b>29</b>
2.1 Allgemeine Datenerfassung.....	29
2.2 Angewandte Testverfahren.....	31
2.3 Durchgeführte Patientenumfrage.....	33
<b>3 Auswertung der Studienergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Epidemiologie und Symptomatik des iNPH am UKT .....	34

3.2	Auswertung der angewandten diagnostischen Mittel .....	35
3.3	Unterschiedliche OP-Indikationen .....	35
3.4	Bedeutung der einzelnen Testverfahren und Cut-Off-Werte...	37
3.5	Outcome der operierten Patienten .....	39
3.6	Auswertung der unterschiedlichen Diagnostikmethoden hinsichtlich des postoperativen Outcomes.....	41
3.7	Auswertung des Outcomes der unterschiedlichen Cut-Off- Werte .....	43
3.8	Objektive versus subjektive Operationsindikationen .....	45
3.9	Komplikationen der therapeutischen Intervention – Revisionsoperationen .....	49
3.10	Auswertung der anonymen Patientenbefragung .....	49
<b>4</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>53</b>
4.1	Studiendesign .....	53
4.2	Analyse der untersuchten Patientengruppe.....	53
4.3	Analyse der Symptomverteilung .....	54
4.4	Analyse der Effizienz der operativen Intervention mittels VP- Shunt-Anlage.....	60
4.5	Analyse des Patientenfragebogens.....	64
4.6	Analyse der krankheitsspezifischen Diagnostik .....	66
4.7	Analyse der Cut-Off-Werte.....	69
4.8	Analyse des Unterschieds zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation .....	70
<b>5</b>	<b>Fazit und Behandlungsempfehlungen.....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>88</b>
<b>Appendix</b>	<b>.....</b>	<b>89</b>
<b>Anhang A: Modelabbildung des Mini-Mental-Status-Test</b>	<b>.....</b>	<b>90</b>

<b>Anhang B: Modelabbildung des Dem-Tec-Tests.....</b>	<b>92</b>
<b>Anhang C: Anonymer Patientenfragebogen dieser Studie .....</b>	<b>94</b>
<b>Anhang D: Stellungnahme Ethikkommission .....</b>	<b>98</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>99</b>

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der inneren Liquorräume und ihrer kommunizierenden Verbindungen zu äußeren Liquorräumen.....	3
Abbildung 2: Diagnostikpfad der deutschen Leitlinie Normaldruckhydrocephalus der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.....	5
Abbildung 3: Typische bildmorphologische Befunde des Normaldruckhydrocephalus.....	14
Abbildung 4: Modelldarstellung des proGAV-Ventils von Miethke.....	22
Abbildung 5: Modelldarstellung des Shuntassistenten von Miethke im Liegen	24
Abbildung 6: Modelldarstellung des Shuntassistenten von Miethke im Stehen	24
Abbildung 7: Symptomverteilung der Patienten .....	34
Abbildung 8: Angewandte Diagnostikverfahren bei 161 Probanden mit NPH..	35
Abbildung 9: Grund der Operationsindikation basierend auf der Grundlage der oben erläuterten Diagnostik .....	36
Abbildung 10: Anteil der Testverfahren an der objektiven Operationsindikation .....	37
Abbildung 11: Erreichen der Cut-Off-Werte in Gangtestung und kognitiver Testung .....	38
Abbildung 12: Gesamt-Outcome bezüglich der Gangsymptomatik.....	39
Abbildung 13: Gesamt-Outcome bezüglich der kognitiven Symptomatik .....	40
Abbildung 14: Gesamt-Outcome bezüglich der Inkontinenz-Symptomatik.....	40
Abbildung 15: Darstellung des relativen Anteils der Patienten mit objektiver OP-Indikation mit Auftrennung hinsichtlich der erreichten Cut-Off-Werte und dem entsprechenden postoperativen Outcome. ....	45
Abbildung 16: Vergleich der relativen Verbesserung der einzelnen Symptome zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation im Intervall 3-6 Monate. ....	46
Abbildung 17: Vergleich der relativen Verbesserung der einzelnen Symptome zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation im Langzeitintervall.	47
Abbildung 18: Vergleich der Symptomverteilung von Fragebögen und Krankenakte .....	50
Abbildung 19: Wahrgenommene Lebensqualität vor und nach der operativen Therapie .....	50

Abbildung 20: Retrospektive Sicht zur Operationsentscheidung..... 52

## **IV. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Epidemiologische Daten der Studie.....	34
Tabelle 2: Relative Verbesserung der Patienten im Kurzzeitintervall von 3-6 Monaten .....	41
Tabelle 3: Relative Verbesserung der Patienten Langzeitintervall .....	42
Tabelle 4: Kurzzeit-Outcome der unterschiedlichen Cut-Off-Werte.....	43
Tabelle 5: Langzeit-Outcome der jeweiligen Cut-Off-Werte .....	44
Tabelle 6: Symptomverbesserung aufgetrennt auf Operationsindikationen .....	48
Tabelle 7: Postoperative Selbstständigkeit im Alltag.....	51

---

## V. Abkürzungsverzeichnis

„a“-Wert	Signifikanzniveau der statistischen Arbeit
cCT	(cerebrale) Computertomographie
cMRT	(cerebrale) Magnetresonanztomographie
CSF	Liquor cerebrospinalis (engl. Cerebrospinal fluid)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ICP	intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure)
KI	Konfidenzintervall
LP	Liquorpunktion
MM(S)T	Mini Mental (Status) Test
NPH/iNPH	(idiopathischer) Normaldruckhydrozephalus (engl. Normal pressure hydrocephalus)
ÖD	Öffnungsdruck des Ventils
PET	Positronenemissionstomographie
„p“-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit der statistischen Arbeit
SPECT	Single Photon Emission Tomography
TT	Spinal-Tap-Test/Tap-Test
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
VP-Shunt	ventrikuloperitonealer Shunt

Alle angewandten personenbezogenen Wörter wie z.B. „der Patient“ inkludieren in folgender Arbeit sowohl männliche, weibliche als auch diverse Personen und werden der Praktikabilität wegen nicht ausführlicher dargestellt.

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte des Hydrocephalus

Der Hydrocephalus ist eine Erkrankung, bei der es zu einer Erweiterung der flüssigkeitsgefüllten Räume des Gehirns kommt. Die darin enthaltene Flüssigkeit wird Liquor cerebrospinalis (CSF) genannt (Hochstetler A et al. 2022). Die Patienten mit einem chronischen, also nicht akut, sondern langsam über die Zeit entstandenen und persistierenden bzw. sogar fortschreitenden Hydrocephalus, leiden meist unter einer spezifischen Symptomtrias, bestehend aus einer Gangstörung, einer dementiellen Entwicklung sowie einer Urininkontinenz (Williams et al. 2016). Bei einem schnell auftretenden akuten Hydrocephalus, z.B. im Rahmen einer Subarachnoidalblutung, entwickelt sich hingegen eine andere Symptomatik. Aufgrund der schnellen Ausdehnung der Ventrikel sind hier eine Kopfschmerzsymptomatik, Übelkeit, Erbrechen, akute fokale-neurologische Defizite, Vigilanzminderung bis hin zum Koma und Tod im Rahmen einer Einklemmsymptomatik im Bereich der Incisura tentorii oder dem Foramen magnum dominierend (Leinonen V et al. 2017).

Die ersten Beschreibungen von Patienten mit einem Hydrocephalus sind bereits über 2000 Jahre alt und gehen auf die Anfänge der Medizin zurück. Heute wird davon ausgegangen, dass bereits Hippokrates von Kos (460-370 Jahre v. Chr.), Galenos von Pergamon (130-210 Jahre n. Chr.) sowie arabische Ärzte der Frühzeit und des Mittelalters Fälle von Patienten mit entsprechender Symptomatik berichteten (Aschoff A et al. 1999, Lifshutz et al. 2001). Im Laufe der Zeit entwickelten sich ein immer fundierteres Wissen sowie zahlreiche Theorien über die Anatomie, Funktion und Dynamik des Liquorsystems. Aufgrund klinischer Beobachtungen und entsprechenden technologischen Errungenschaften, wie die der bildgebenden Diagnostik, entstand die bis heute geltende Einteilung der Erkrankungen in den primären, idiopathischen Normaldruckhydrocephalus (iNPH) und den sekundären Hydrocephalus, der aufgrund einer vorausgehenden bekannten Ursache entstanden ist (Gavrilov et al. 2019, Ishikawa et al. 2008, Mori E. I. et al. 2012).

Der idiopathische Normaldruckhydrocephalus selbst, der Gegenstand dieser Arbeit ist, wurde erstmals 1965 durch HAKIM und ADAMS beschrieben. Ein damals aus klinischen Beobachtungen entstandener Case Report beschrieb erstmals drei Patienten, die unter der entsprechenden Symptomatik litten, jedoch nicht, wie damals angenommen, einen erhöhten Druck im Liquorsystem aufwiesen. Aufgrund dieser für HAKIM und ADAMS bestehenden Diskrepanz wurde angenommen, dass die Patienten unter einem Hydrocephalus anderer Genese leiden mussten (Adams R. D. et al. 1965). Dies waren die Anfänge der Forschung in diesem Gebiet. Der Begriff Normaldruckhydrocephalus sollte sich in der Folge etablieren.

## **1.2 Innere und äußere Liquorräume**

Das Liquorsystem umfasst sowohl innere als auch äußere Liquorräume. Die äußeren Liquorräume bestehen aus dem sogenannten Subarachnoidalraum, ein Raum abgegrenzt durch die Pia mater und der Arachnoidea mater. Der Subarachnoidalraum hat über das Foramen magnum eine direkte Verbindung zum Spinalkanal. Die inneren Liquorräume werden Ventrikel genannt. Die ersten beiden Ventrikel sind die paarig angeordneten Seitenventrikel, die sich bogenförmig vom Frontallappen, medial entlang des Nucleus caudatus, über den Okzipitallappen bis in den Temporallappen erstrecken. Der 3. Ventrikel ist beidseits durch das Diencephalon, genauer den Thalamus und den Hypothalamus, begrenzt. Verbunden ist der 3. Ventrikel mit den Seitenventrikeln über die Foramina interventricularia (Foramina Monroi). Über das Aquädukt (Aquaeductus mesencephali) entsteht eine Verbindung des 3. Ventrikel zur 4. Hirnkammer. Diese ist nach vorne hin durch die Pons und die Medulla oblongata sowie nach dorsolateral durch die beiden Kleinhirnhemisphären begrenzt und setzt sich nach kaudal über den Zentralkanal bis in das Rückenmark fort (Stratchko L et al. 2016, Schünke M et al. 2018).

Innere und äußere Liquorräume werden als kommunizierend bezeichnet, da ein Liquoraustausch im Bereich des 4. Ventrikels über die paarig angeordneten Foramina Luschkae (Apertura lateralis ventriculi quarti) und das Foramen Magendi

(Apertura mediana ventriculi quarti) gewährleistet ist (Stratchko L et al. 2016, Schünke M et al. 2018).

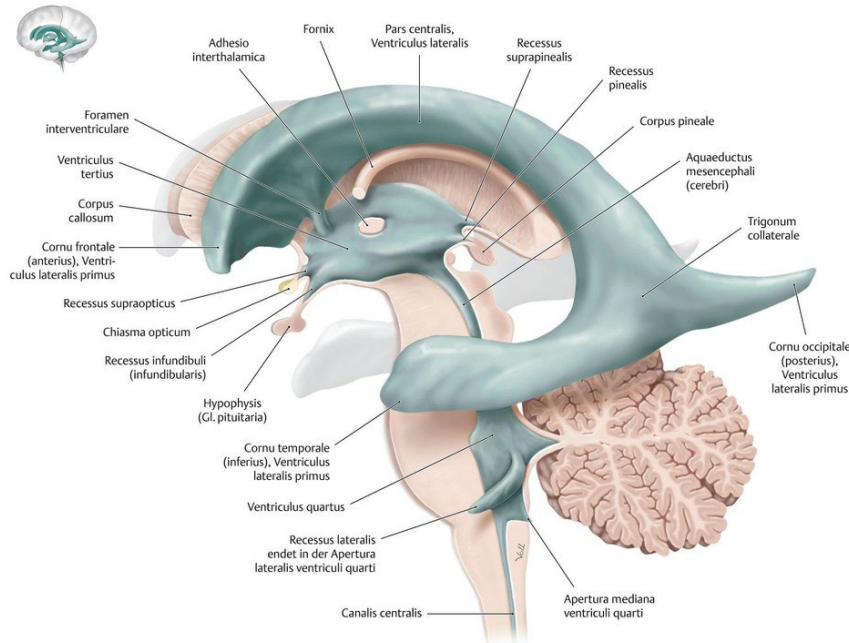


Abbildung 1: Darstellung der inneren Liquorräume und ihrer kommunizierenden Verbindungen zu äußeren Liquorräumen<sup>1</sup>

### 1.3 Definition und Epidemiologie des Normaldruckhydrozephalus

Gemäß der S1- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 12/2017 (Gültigkeit bis zum 20.12.2022) ist der idiopathische Normaldruckhydrozephalus, kurz iNPH, wie folgt definiert:

„Durch einen kommunizierenden Hydrozephalus mit Ventrikelerweiterung ausgelöste Symptomentrias aus Gangstörung, Demenz und Harninkontinenz, die in der Regel durch eine Shunt-Implantation gebessert werden kann. Der bei einer Routine-LP gemessene Eröffnungsdruck ist üblicherweise normal (< 20cm H<sub>2</sub>O). Bei einer Langzeitliquordruckmessung kann er phasenweise erhöht sein (B-Wellen)“.  
(Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018)

<sup>1</sup> Quelle: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Prometheus Lernatlas – Kopf-, Hals- und Neuroanatomie Seite 302, 5. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 2018, doi:10.1055/b-006-149644, Lizenz vorliegend

Der Definition folgend, handelt es sich beim Normaldruckhydrocephalus wie auch bei anderen Formen des Hydrocephalus um eine bildmorphologische sowie klinische Diagnose. Die Erweiterung der Ventrikel, betont des 3. Ventrikels sowie der Seitenventrikel, bei gleichzeitiger Verengung der vor allem kranial gelegenen äußeren Liquorräumen („tight high convexity“) sowie eine weite Sylvische Fissur, die nicht durch eine Hirnatrophie zu erklären ist („DESH“ = disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus), gelten als pathognomonisch für einen Normaldruckhydrocephalus, weshalb eine Bildgebung des Schädels mittels einer cerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) oder cerebralen Computertomographie (cCT) als unerlässlich für die Diagnostik gilt (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Williams et al. 2016, Nakajima M et al. 2021, Kitagaki et al. 1998, Sasaki et al. 2008, Yamashita et al. 2010). Des Weiteren dient die Bildgebung als wichtiges Instrument der Differentialdiagnostik, z.B. im Hinblick auf sekundäre Hydrocephalusformen, eine Hirnatrophie, eine vaskuläre Enzephalopathie oder eine Alzheimer-Demenz, die einer anderen Therapie bedürfen (Ishikawa et al. 2008, Mori E. I. et al. 2012, Yamashita et al. 2010). Der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie den Arbeiten von MORI et al. folgend kann die Diagnose allein aus dem typischen bildmorphologischen Korrelat sowie der entsprechenden klinischen Symptomatik gestellt werden (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Mori E. I. et al. 2012). Dennoch wird meist im klinischen Alltag zur genaueren differentialdiagnostischen Abklärung eine weitergehende invasive Diagnostik mittels eines Liquorablassversuches (Spinal-Tap-Test, mehrtägige Lumbaldrainage) durchgeführt. Dies hat vor allem den Zweck, ein mögliches Therapieansprechen einer Liquordrainage mittels eines Shuntsystems zu simulieren, da gegebenenfalls begleitende Komorbiditäten (z.B. Alzheimerdemenz, Hirnatrophie, Morbus Parkinson, vaskuläre Enzephalopathie) einen größeren Einfluss auf die Symptomatik haben und der Patient von einer operativen Therapie nicht wegweisend profitiert (Nakajima M Y. S. et al. 2021, Mori E. I. et al. 2012, Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Der in der Abbildung 2 dargestellte Diagnostikpfad und die einzelnen Diagnostikmethoden werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

### Diagnostisches Prozedere

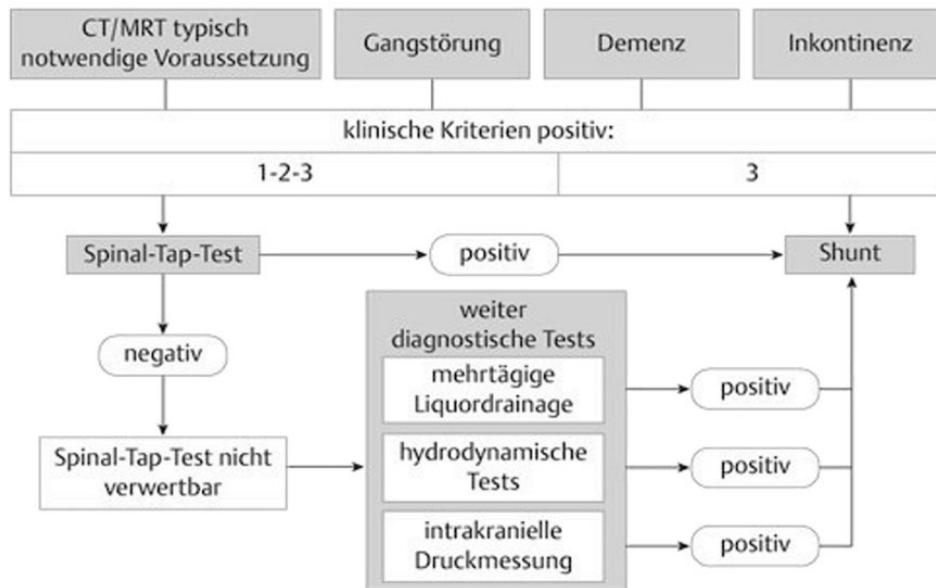


Abbildung 2: Diagnostikpfad der deutschen Leitlinie Normaldruckhydrozephalus der Deutschen Gesellschaft für Neurologie<sup>2</sup>

Als kommunizierend wird der NPH bezeichnet, da eine regelrechte Liquorzirkulation ohne in der Bildgebung sichtbare Obstruktion vorliegt, das heißt, dass der Liquor ungestört von den inneren zu den äußeren Liquorräumen fließen kann. Dies ist die Grundlage der Diagnose des primären bzw. idiopathischen Normaldruckhydrozephalus, da es sich sonst, wie in Abschnitt 1.1 bereits beschrieben, um einen sekundären Hydrozephalus etwaiger Genese (z.B. in Folge einer den Liquorabstrom komprimierenden Tumorerkrankung oder Verwachsungen im Bereich der Strombahn wie eine Aqaeduktstenose, -verschluss) handeln würde, bei dem es konsekutiv zu einem Rückstau des Liquors und einer folgenden Druckatrophie des umgebenden Hirnparenchyms käme.

Die normalen Öffnungsdrücke als Maß für den Hirndruck sind in einer Routine-Liquorpunktion auf Höhe L3/L4 oder L4/L5 messbar und liegen definitionsgemäß

<sup>2</sup> Quelle: Paulus W., Krauss JK. (geteilte Erstautorenschaft) 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](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 06.06.2023), Seite 16, Lizenz vorliegend

unter der Norm von 20 cm Wassersäule (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018) bzw.  $< 15$  mmHg (Thomas et al. 2005). Alternativ kann auch eine mehrtägige Liquordruckmessung mittels einer zuvor implantierten Hirndrucksonde oder eine einstündige Druckmessung im Rahmen einer mehrtägigen lumbalen Drainage erfolgen. Hier ergibt sich die Möglichkeit, trotz eines normalen Drucks während der Lumbalpunktion, zeitweise erhöhte Drücke, die sogenannten B-Wellen, abzuleiten (Raftopoulos C et al. 1992, Stephensen et al. 2005). Dies impliziert, dass die Bezeichnung des Normaldruckhydrocephalus streng genommen nicht korrekt sein kann. Diese geht allerdings auf die Anfänge unter HAKIM und ADAMS zurück, bei denen die Lumbalpunktion die einzige Möglichkeit der Liquordruckmessung war. In den heutigen Leitlinien wurde dies aber, wie oben dargestellt, berücksichtigt.

Im Gegensatz zum sekundären Hydrocephalus, der prinzipiell in jedem Alter auftreten kann, ist der iNPH eine Erkrankung älterer Menschen. So zeigen Studien von JARAJ et al. von 2014, dass in der Altersgruppe zwischen 70-79 Jahren die Prävalenz 0,2 %, in der Gruppe größer/gleich 80 Jahren 5,9 % beträgt (Jaraj D et al. 2014). Anderen Studien zufolge liegt die Prävalenz bei der japanischen Bevölkerung über 61 Jahren bei 0,51 % (Iseki et al. 2009). Die in Deutschland durch LEMCKE et al. ermittelte jährliche Inzidenz, d.h. die Anzahl der Personen in der Bevölkerung, die pro Jahr erkranken, liegt bei 1.08/100.000 Menschen (Lemcke et al. 2016). Andere Studien sprechen von 4,43/100.000 Menschen pro Jahr mit einer Inzidenzsteigerung im höheren Alter von 8,09/100.000 (60-69 Jahre) auf bis zu 37,02/100.000 Menschen (80-89 Jahre) (Aragonès et al. 2018), weitere von bis zu 1,2/1000 Einwohnern in der Altersgruppe über 70 Jahre (Iseki et al. 2014). Die verschiedenen und teils stark schwankenden Inzidenzzahlen lassen vermuten, dass die Dunkelziffer der iNPH-Erkrankten sehr groß ist, die Ergebnisse jedoch auch den verschiedenen methodischen Ansätzen (z.B. Auswertung von Krankenkassendaten vs. prospektive Studie) geschuldet sein könnten. Den Studien gemein ist jedoch die Steigerung der Inzidenz im höheren Alter (Zaccaria V et al. 2020). Das mittlere Erkrankungsalter liegt den Studien zufolge bei ca. 73-75 Jahren (Woodworth GF et al. 2009, Marmarou et al. 2005).

## 1.4 Pathophysiologie und Risikofaktoren des Hydrocephalus

Gemäß der lange Zeit geltenden „Bulk-Flow-Theorie“ von Cushing aus dem Jahr 1926 soll der Liquor cerebrospinalis ausschließlich im Bereich des Plexus choroideus der vier Ventrikel gebildet werden. Nach Abfluss in die äußeren Liquorräume wird dieser dann im Bereich der Pacchioni-Granulationen, kleinen Aussackungen des Subarachnoidalraumes, resorbiert und dem venösen System zugeführt (Cushing 1925). In Folge einer Obstruktion des Liquorflusses würde es somit zu einem Ungleichgewicht zwischen Produktion und Resorption kommen und ein Hydrocephalus entstehen. Auch wenn diese Theorie lange Zeit Bestand hatte, weist sie große Lücken bei der Erklärung des kommunizierenden, also nicht-obstruktiven idiopathischen Hydrocephalus auf.

Neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen zufolge wird zwar immer noch ein großer Teil des Liquors durch den Plexus choroideus (ca.60-75 %), jedoch ein weiterer Teil hiervon auch vom Ependym (Pollay et al. 1967) und Zellen des Hirnparenchyms produziert (Sakka et al. 2011). Durchschnittlich umfassen bei Erwachsenen die Liquorräume etwa 90-150 ml Volumen, die tägliche Liquorproduktion liegt etwa bei 400-600 ml. (L. Sakka et al. 2011, Battal et al. 2011). Die Resorption erfolgt durch lymphatische und venöse Gefäße. Dies geschieht zunächst durch die Resorption über das glymphatische System. Analog zum peripheren lymphatischen System, wird der Liquor in das perivaskuläre Interstitium aufgenommen, welches im ZNS durch Gliazellen wie z.B. Astrozyten gebildet wird (Glia + lymphatisches System = glymphatisches System). Über das Interstitium wird der Liquor zu den Venen geleitet und fließt entlang der Venenwand nach extrakraniell, wo es in das lymphatische System eingespeist wird (Plog et al. 2018). Durch die Balance von Produktion und Resorption mit 3-5-fachen Austausch der gesamten Liquourmenge über den Tag bleibt die Integrität des Systems und die damit verbundene adäquate cerebrale Funktion gewahrt (Battal B et al. 2011). Eine Dysbalance, z.B. eine Obstruktion der Abflusswege durch einen tumorösen Prozess oder eine Liquorzirkulationsstörungen in Folge einer Subarachnoidalblutung mit resultierender Resorptionsstörung, kann zu einem Hydrocephalus führen (sekundärer Hydrocephalus). Diese Pathophysiologie kann durch die „Bulk-Flow-Theorie“ fundiert untermauert werden. Die Genese des primären bzw.

idiopathischen Normaldruckhydrocephalus kann hingegen nur unzureichend erklärt werden.

Einen anderen Erklärungsansatz hierfür lieferte DAN GREITZ mit seiner hydrodynamischen Theorie, welche auf Erkenntnissen der MRT-Bildgebung beruht. Hiernach ist die Aufrechterhaltung des konstanten intrakraniellen Drucks  $< 20 \text{ cm H}_2\text{O}$  ein komplexes Zusammenwirken des arteriellen und venösen Systems sowie der Liquorzirkulation von Nöten. Der Grund dafür ist, dass es sich beim menschlichen Schädel um ein festes, nicht expansionsfähiges System handelt. Beim Einstrom von Blut während der Systole, kommt es konsekutiv zu einer Volumenzunahme des Gehirns und damit eigentlich zu einer Drucksteigerung. Um dieser entgegenzuwirken, weisen die zerebralen Arterien im Subarachnoidalraum einen Windkesselfunktion auf. Durch deren Elastizität kommt es während der Systole, vergleichbar mit der Aorta ascendens, zu einer Vergrößerung des Querdurchmessers und „Einspeichern“ der Blutsäule, welche dann während der Diastole ausgeworfen wird. Dies garantiert zum einen den gleichmäßigen Blutfluss im Gehirn, ähnlich einer laminaren Strömung, zum anderen kommt es damit zu einer Minderung der intrakraniellen Druckspitze durch Übertragung des Druckimpulses auf den Liquor im Subarachnoidalraum. Diese „Druckwelle“ kann nun durch einen Ausfluss des Liquors durch das Foramen magnum sowie Ausfluss venösen Blutes aus dem Schädel ausgeglichen werden (Greitz 1993). Störungen dieses Systems können zur Druckerhöhung und damit zum Hydrocephalus führen. Ein Faktor stellt hier vermutlich die Veränderungen der Blutgefäße im Alter durch Arteriosklerose dar. Durch eine verminderte Windkesselfunktion kann die Druckspitze des einströmenden Blutes während der Systole nicht vermieden werden. Je nach intrazerebraler Compliance, also der Fähigkeit des Parenchyms zur Volumenexpansion, kommt es hier zu unterschiedlichen Druckanstiegen. Bei einer niedrigen Compliance führt dies zu einem hohen Druckanstieg im Hirnparenchym und konsekutiv im Bereich der Hirnventrikel (Greitz 1993). Dies ist besonders ausgeprägt im Bereich des 3. Ventrikels und der Seitenventrikel, da der Volumenfluss des Liquors als „Druckausgleich“ nur gering ist. Ursache hierfür ist die Form und der schmale Durchmesser des Aquädukts, weshalb der Volumenstrom entsprechend dem Gesetz von Hagen-Poiseuille, gering ist. Durch die

kurzzeitige Drucksteigerung kommt es zu einer Reduzierung des Blutflusses im ventrikelnahen Hirnparenchym und somit auf Dauer zur Degeneration des Gewebes und daraus folgender Erweiterung der entsprechenden Ventrikel ohne eine dauerhafte intrakranielle Druckerhöhung, wie es beim Normaldruckhydrocephalus typisch ist (Greitz 1993). Der Liquor im Bereich des Subarachnoidalraums kann jedoch weiterhin durch das Foramen magnum abfließen. Dies erklärt das typische bildmorphologische Korrelat des Hydrocephalus mit ballonierten ventrikulären Strukturen, bei betont kranial verschmälerten äußeren Liquorräumen (Greitz 1993, Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Williams et al. 2016, Nakajima M et al 2021, Kitagaki et al. 1998, Sasaki et al. 2008, Yamashita et al. 2010).

Ein weiterer Baustein dieser hydrodynamischen Therapie könnte eine erhöhte Frequenz eines retrograden venösen Flusses in den Jugularvenen darstellen, der bei NPH-Patienten signifikant häufiger auftritt (Kuriyama N. T. et al. 2008) und womöglich den intrazerebralen Druckausgleich erschwert.

Die von DAN GREITZ entwickelte Theorie wird durch die Arbeiten von KRAUSS et al. sowie weiteren studententechnisch ermittelten Ergebnissen aktueller Forschung untermauert, welche Risikofaktoren für die Entwicklung eines iNPH ermittelten.

Hiernach besteht ein statistisch großer Zusammenhang zwischen arteriosklerotischen Veränderungen der cerebralen Arterien und der Entwicklung eines iNPH. Dies lässt darauf schließen, dass sowohl atherogene Risikofaktoren als auch komorbide arteriosklerotische Erkrankungen einen Risikofaktor darstellen. Entsprechend der Arbeiten von KRAUSS et al. bestünde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus, einer Hypercholesterinämie und der Entstehung eines iNPH. Des Weiteren stünde er signifikant mit kardialen, cerebrovaskulären und anderen arteriosklerotischen Erkrankungen in Zusammenhang (Krauss J.K. et al. 1996). Diese Ergebnisse wurden durch weitere Studien untermauert, die die oben genannten atherogenen Risikofaktoren als häufige Komorbiditäten ermittelt und teils einen Kausalzusammenhang mit der Entstehung eines iNPH gezogen haben (Kuriyama N et al. 2017, Pyykkö et al. 2018, Casmiro M et al. 1989, Jacobs 1977, Bech-Azeddine et al. 2007, Graff-Radford et al. 1987). Entsprechende cerebrale Veränderungen

wurden auch in  $\frac{1}{4}$  der Parenchymbiopsien vor einer Shuntimplantation bei Patienten mit klinisch und bildmorphologisch diagnostiziertem Normaldruckhydrocephalus gefunden. Die histopathologischen Untersuchungen in der Studie von BECH et al. zeigten hierbei in 14 von 27 Biopsien neurodegenerative Auffälligkeiten hinsichtlich vaskulärer Veränderungen oder eines Morbus Alzheimer (Bech et al. 1999). In Anbetracht der jedoch vergleichbar hohen Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten im Vergleich zur Prävalenz des iNPH kann dies jedoch nicht als einzige Erklärung gesehen werden.

Neben der von GREITZ beschriebenen Theorie bestehen weitere Erklärungsansätze, deren Grundlage die histopathologische Untersuchung von Biopsien der NPH-Patienten waren. Neben denen oben beschriebenen Veränderungen passend zu einem Morbus Alzheimer sowie vaskulären Veränderungen wurden durch BECH et al. zusätzlich noch eine bindegewebige Verdickung der Meningen, speziell der Arachnoidea mater, beschrieben (Bech et al. 1999). Andere beschrieben einen chronisch entzündlichen Prozess im Bereich der subarachnoidalen Granulationen (DeLand et al. 1972). Beide Theorien könnten ein Erklärungsmodell einer verminderten Liquorresorption darstellen, erklären jedoch nicht die Disproportion der radiologischen NPH-Befunde. Eine weitere Theorie basiert ebenfalls auf histopathologischen Befunden und beschreibt eine gestörte neurologische Funktion aufgrund eines periventrikulären Ödems, welches am ehesten durch eine Barrierestörung des Ependyms entstehe (Di Rocco et al. 1977). Allen histopathologischen Studien gemein ist allerdings eine geringe Patientenzahl, teils nur aus wenigen Case Reports bestehend. Deren Aussagekraft muss deshalb stets hinterfragt werden. Zusammenfassend kann auch nach aktuellem Stand der Forschung kein kausales Erklärungsmodell des iNPH entworfen werden. Eine multifaktorielle Genese erscheint im Hinblick auf die verschiedenen Theorien jedoch als wahrscheinlich (E. I. Mori et al. 2012).

## **1.5 Das klinische Bild des Normaldruckhydrocephalus**

Die typische Trias besteht, wie bereits oben erwähnt, aus einer Gangstörung, einer dementiellen Entwicklung sowie einer Urininkontinenz. Jedoch kommt die vollständige Ausprägung tatsächlich nur bei etwa 51-82 % der Patienten vor

(Krauss et al. 1996, McGirt et al. 2005, Hashimoto et al. 2010). Viel häufiger besteht nur eine teilweise ausgeprägte Symptomatik, die dann während der diagnostischen Abklärung und in Zusammenhang mit dem bildgebenden Befund als dem iNPH zugehörig gewertet wird. Bei nahezu allen Patienten ist jedoch eine Gangstörung vorliegend, welche oft das erste und dominierende Symptom darstellt. Diese weisen zu Beginn 91-100 % (Krauss et al. 1996, McGirt et al. 2005, Mori 2001, Hashimoto et al. 2010) der Patienten auf. Die Gangstörung wird in der Regel als kleinschrittig und breitbasig beschrieben, die Beine werden oft vermindert vom Boden angehoben (Magnetgang), die Patienten klagen über Balance-schwierigkeiten, die Körperdrehung und der Lagewechsel sind erschwert sowie die Fallneigung deutlich erhöht. Die Gehgeschwindigkeit ist ebenfalls oft deutlich eingeschränkt. Die Symptome zeigen sich symmetrisch und betont auf die untere Extremität. (Schniepp et al. 2017, Fisher 1982, Williams et al. 2016, Stolze et al. 2000, Stolze et al. 2001, Marmarou et al. 2005, Miyoshi et al. 2005, Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). In manchen Fällen kann es, vergleichbar zum Morbus Parkinson zu einem „Freezing“-Phänomen (Erstarren beim Beginn des Bewegungsablaufs) kommen (Giladi et al. 1997, Miyoshi et al. 2005). Die interindividuelle Ausprägung ist aber auch hier sehr verschieden und reicht von geringen Gangstörungen bis hin zum kompletten Verlust der Gehfähigkeit. Demgegenüber ist die Motorik der Arme oft weit weniger eingeschränkt. Erklärbar ist dies durch den Aufbau des Marklagers. Dem Aufbau des motorischen Kortex entsprechend, befinden sich die Motoneurone für die untere Extremität im Bereich der Mantelkante. Der Verlauf des 1. Motoneurons erfolgt hier direkt periventrikulär. Wie auch bei anderen Erkrankungsbildern mit einer Schädigung der weißen Substanz periventrikulär wie z.B. der periventrikulären Leukomalazie Frühgeborener, kommt es hierbei zu einer ausgeprägten Klinik der unteren Extremität bei oft geringer ausgeprägter Symptomatik der oberen Extremität (Folkerth 2006)

Ein weiteres Symptom ist die demenzielle Entwicklung. Diese besteht bei 78-98 % (Krauss et al. 1996, McGirt et al. 2005, Mori 2001, Hashimoto et al. 2010) der Patienten. Auch das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung weist große interindividuelle Schwankungen auf. Klassifiziert wird sie als eine subkortikal-frontale

Demenz mit Störungen des Exekutivfunktionen des Frontallappens. Oft klagen die Patienten und Angehörigen über eine psychomotorische Verlangsamung, Konzentrationsstörungen sowie Aufmerksamkeitsschwächen (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Chaudhry et al. 2007, Vanneste 2000, Iddon et al. 1999). Die objektive Erfassung über Testsysteme ist oft nicht einfach, weshalb die Eigen- und Fremdanamnese hier einen hohen Stellenwert besitzen. Dies erschwert allerdings auch die Aussagekraft diagnostischer Testmethoden. So wurde auch in dieser Studie nach dem Spinal-Tap-Test oft kein objektiv verbessertes Testergebnis, z.B. mittels dem Mini Mental-Test ermittelt, die Patienten und Angehörigen beschreiben hingegen eine verbesserte Konzentration und Aufmerksamkeit.

Die Urininkontinenz besteht bei 60-83 % der Personen (Krauss et al. 1996, McGirt et al. 2005, Mori 2001, Hashimoto et al. 2010). Hierbei handelt es sich genauer um eine sogenannte Urge-Inkontinenz mit einem plötzlich auftretenden und stark ausgeprägten Harndrang mit folgender Inkontinenz, wenn nicht rechtzeitig die Toilette aufgesucht werden kann (Rendtorff R. et al. 2012). Zu Beginn ist meist jedoch nicht das Vollbild einer Urininkontinenz ausgeprägt, sondern nur ein vermehrter Harndrang aufgrund der Überaktivität des Musculus detrusor vesicae bemerkbar (Sakakibara et al. 2008, Rendtorff R. et al. 2012). Objektiviert werden kann dies über das Gewicht der Vorlage vor und nach Abgang des Urins. Dies findet im klinischen Alltag jedoch keine Relevanz und ist oft nicht entscheidend für die Lebensqualität. Hier sind die Einschränkung im Alltag sowie die Anzahl der täglich gebrauchten Vorlagen die deutlich relevanteren Faktoren. Im Verlauf der Erkrankung ist meist, auch im Zusammenhang mit den kognitiven und motorischen Einschränkungen, eine Progredienz der Harninkontinenzsymptomatik zu beobachten.

## **1.6 Diagnostik und Operationsindikation des Normaldruckhydrocephalus**

Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, gibt es in Deutschland einen klaren und leitliniengerechten Diagnostikpfad. Prinzipiell ausreichend zur Diagnosestellung ist das eindeutige **klinische Bild** bestehend aus den oben genannten Symptomen

sowie der typische **bildmorphologische Befund** mittels cerebraler CT oder MRT. Zur Hilfe kann hier der Evans-Index betrachtet werden. Dies ist ein radiologisch berechneter Koeffizient, der den maximalen Durchmesser der Vorderhörner im Verhältnis zum maximalen Innendurchmesser des Schädels beschreibt. Ein Wert  $> 0,3$  ist suspekt für einen Hydrocephalus ungeachtet der Genese (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Mori E. I. et al. 2012). Allerdings haben Studien ergeben, dass die Werte des Evans-Index innerhalb einer CT-Aufnahme variieren, je nachdem an welcher Stelle der Untersucher den größten Durchmesser der Vorderhörner ermittelt (Toma et al. 2011). Hier ergibt sich folglich eine hohe Interobserver-Variabilität. In einer Metaanalyse von 10 Studien mit 874 Patienten zeigte sich hinsichtlich des Index eine hohe Sensitivität bei jedoch niedriger Spezifität (Park et al. 2021). Weiteren Arbeiten zufolge, bei denen gesunde ältere Personen mit an einem NPH erkrankten Personen verglichen wurden, stellt der Cut-Off-Wert des Evans-Index von 0,3 keinen guten Differenziator dar, da eine Vielzahl gesunder älterer Menschen ebenfalls einen Evans-Index  $\geq 0,3$  aufwiesen (Brix et al. 2017, Jaraj et al. 2017). Somit stellt der Index, vor allem in grenzwertigen Befunden, keinen verlässlichen Wert dar und dient mehr als Screening-Parameter, ersetzt jedoch keineswegs die ausführliche radiologische Befundung im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik. Eine neuere Studie empfiehlt zur bildgebenden Diagnostik einer Ventrikulomegalie statt des Evans-Index den anteroposterioren Durchmesser des lateralen Ventrikels zu verwenden (ALVI = anteroposterior diameter of the lateral ventricle index) (He et al. 2020). Dieser Index markiert das Verhältnis des anteroposterioren Durchmessers der lateralen Ventrikel im Vergleich zum größten anteroposterioren Schädelndurchmesser in derselben Bildebene. Ein Cut-off-Wert für eine Ventrikulomegalie wird als  $>0,5$  definiert. Dieser habe eine höhere Aussagekraft als der in derselben Studie ermittelte Evans-Index (He et al. 2020).

In den folgenden Abbildungen sind typische bildmorphologische Befunde eines Normaldruckhydrocephalus zu erkennen.

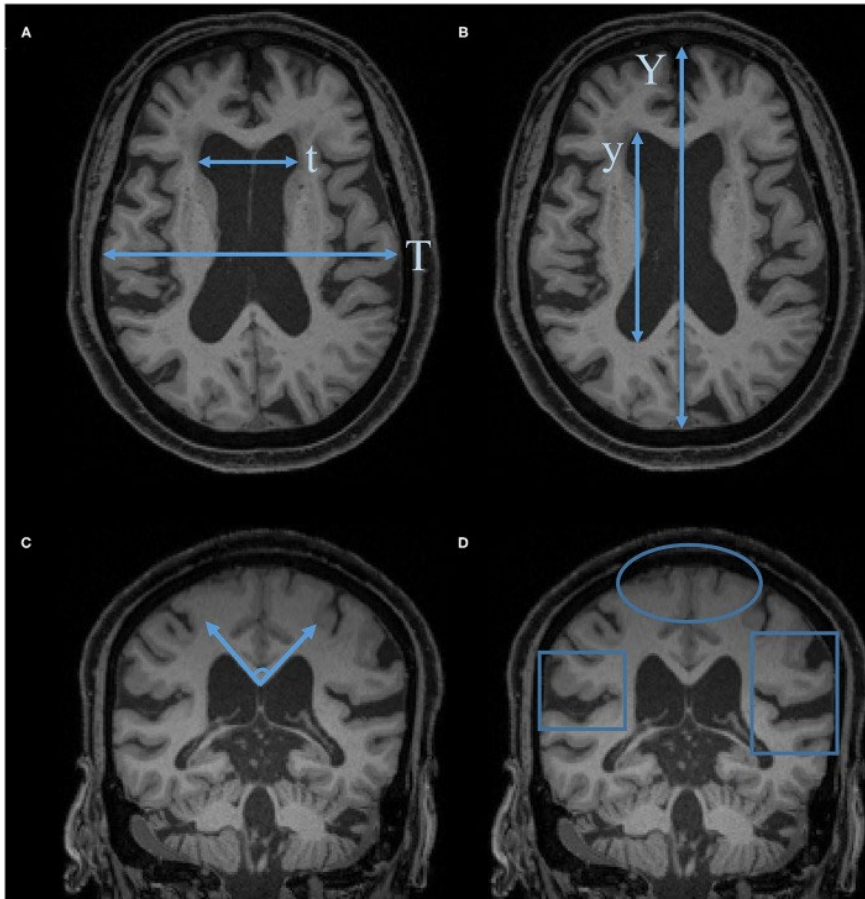


Abbildung 3: Typische bildmorphologische Befunde des Normaldruckhydrocephalus<sup>3</sup>

(Evans-Index (A), ALVI (B), Corpus-Callosum-Winkel (C), erweiterter Sulcus lateralis und tight high-convexity (D))

Ein weiterer radiologischer Index ist der sogenannte Corpus-Callosum-Winkel in der coronaren Schnittbildebene (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Mori E. I. et al. 2012). Durch die Ventrikulomegalie kommt es hier zu einer Verminderung des Wertes im Vergleich zum Normalbefund. Die Normwerte liegen hier bei 100-120°. Auf einen Hydrocephalus hindeutend seien Werte < 90°. Mit einer Sensitivität von 91-97 % und einer Spezifität von 88-93 % stellt dieser Wert bei der iNPH-Diagnostik einen verlässlicheren Parameter dar als der Evans-Index (Ishii et al. 2008;

<sup>3</sup> Zhou, X., & Xia, J. (2022). Application of Evans Index in Normal Pressure Hydrocephalus Patients: A Mini Review. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 783092. doi: 10.3389/fnagi.2021.783092, Copyright © 2022 Zhou and Xia, CC-BY-License

Park HY et al. 2021). Eine Studie von GRAHNKE et al. besagt sogar, dass die Verringerung des Corpus-Callosum-Winkel um jedes Grad die Chancen auf den Erfolg einer Shunt-Implantation steigert (Grahnke K et al. 2018). Diese Aussage wird durch Arbeiten von VIRHAMMAR et al. und die Metaanalyse von THAVARAJASINGAM et al. unterstützt, welche den Corpus-Callosum-Winkel als einen radiologischen Parameter ansehen, der signifikant korrekt unterscheiden kann, wer auf eine Shunt-Implantation positiv anspricht oder wer keinen Therapieerfolg erfährt (Thavarajasingam et al. 2023, Virhammar et al. 2014).

Überdies kann die Bildgebung, neben klinischer und laborchemischer Befunde, auch zur Abgrenzung des iNPH von anderen Differenzialdiagnosen von Bedeutung sein. Diese Abgrenzung ist essenziell bevor eine Therapie eingeleitet werden kann. So muss eine obstruktive Ursache im Sinne eines sekundären Hydrocephalus ausgeschlossen werden, da hier ein anderes Therapieregime eingeschlagen werden muss. Ebenso wichtige Differenzialdiagnosen sind eine vaskuläre Encephalopathie, eine Hirnatrophie sowie eine Alzheimer-Demenz.

Nichtsdestotrotz müssen die radiologischen Veränderungen als dynamisch betrachtet und somit kritisch hinterfragt werden. So zeigen Studien, dass auch bei einer cerebralen Atrophie bildmorphologische Befunde einer „tight-high-convexity“ möglich sind, welche in Verlaufsaufnahmen nicht mehr nachgewiesen werden können (Engel et al. 2021, Engel et al. 2018).

Der deutschen Leitlinie folgend wäre eine invasive Diagnostik in klinisch eindeutigen Fällen nicht von Nöten (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Dennoch wird präoperativ meist ein sogenannter **Spinal-Tap-Test** durchgeführt, um auszuschließen, dass eine andere Ursache Grundlage der Symptomatik ist. Für den Tap-Test führt man eine Lumbalpunktion unter sterilen Kautelen auf Höhe von L3/4 bzw. L4/5 durch und entnimmt dem Liquorsystem ca. 30-50 ml Flüssigkeit zur Drucksenkung. Hierbei kann ebenfalls der Öffnungsdruck als Maß für den Liquordruck bestimmt werden. Durch die Reduktion der Liquormenge beim Tap-Test vermindert sich der Druck auf das periventriculäre Parenchym und simuliert

so das Ableiten des Liquors über einen Shunt z.B. in die Peritonealhöhle. Die folglich verbesserte Durchblutung soll demnach zu einer besseren neurologischen Funktion führen. Dieses Ansprechen wird mittels Gangproben, kognitiven Tests und Ermittlung der Urininkontinenz vor und nach der Punktion evaluiert. Die Veränderungen der Urininkontinenz werden aufgrund der unpraktikablen Handhabung der objektivierbaren Messung des inkontinenten Harnvolumens meist anamnestisch diagnostiziert. Verbesserungen des Gangs werden durch Gangproben z.B. mit Bestimmung der Schrittzahl sowie der Laufzeit für eine definierte Strecke bestimmt sowie die Schrittzahl für eine 360°-Drehung ermittelt. Das beste Ansprechen im Hinblick auf die Gangtestung ist laut Studien im Zeitraum von 24-48 Stunden zu ermitteln (Schniepp et al. 2017). Kognitive Verbesserungen werden z.B. mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST), dem DemTec oder dem Pegboard-Test analysiert.

Ein Problem der oben genannten Testung stellt die fehlende Definition der objektivierbaren Verbesserung in den gängigen Leitlinien dar. Oft wird einzig und allein von einer Verbesserung nach dem Tap-Test gesprochen, ohne diese genauer zu definieren. Die einzige Definition findet sich in der deutschen Leitlinie hinsichtlich der Ganggeschwindigkeit. Hier wird eine Verbesserung > 20 % als signifikant beschrieben (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Weitere Definitionen hinsichtlich Schrittzahl für eine bestimmte Strecke oder für eine 360-Grad-Drehung oder Schrittzeit finden sich nicht. Dies hat zur Folge, dass eine diagnostische Unsicherheit entsteht.

Bei negativen Befunden in der Testung (fehlende objektivierbare Verbesserung) besteht laut der deutschen, amerikanischen oder japanischen Leitlinie keine klare Operationsindikation. Subjektive Operationsindikationen (subjektive Verbesserung ohne messbaren Erfolg) werden meist nicht gestellt. Weitere Tap-Tests oder eine weiterführende Diagnostik sollen in diesem Fall durchgeführt werden. Im Universitätsklinikum Tübingen wird in dieser Konstellation eine Operation angeboten und nach einer ausführlichen Aufklärung auf Wunsch des Patienten durchgeführt. Studienergebnisse liegen in Bezug auf dieses Vorgehen bisher nicht vor. Trotz der ungenauen Deklaration der Verbesserung und der damit verbundenen diagnostischen Unsicherheit, besitzt der Liquorablass einen hohen

diagnostischen Stellenwert. Somit kann bereits präoperativ mit einem zwar invasiven, aber komplikationsarmen Eingriff das Ansprechen auf eine Shuntoperation simuliert werden und eine Liquoruntersuchung zur Differentialdiagnostik durchgeführt werden. Hierbei kann beispielsweise mittels Bestimmung des  $\beta$ -Amyloids sowie des Tau-Proteins eine dementielle Entwicklung aufgrund einer Alzheimer-Erkrankung ausgeschlossen werden. Ein positives Ansprechen im Tap-Test weist Studien zufolge auch auf ein gutes Ansprechen der Shunt-Operation hin (Wikkelsö et al. 1986). Besonders die Verbesserung der Gangstörung korreliert mit einem guten postoperativen 12-Monats-Outcome (Yamada et al. 2017). Die Sensitivität des Tap Tests wird in der Literatur bei 26 % (95 %-Konfidenzintervall 12-43 %), die Spezifität bei 100 % (95%-Konfidenzintervall 74-100 %) angegeben (Walchenbach et al. 2002). Der positiv prädiktive Wert bezüglich des Outcomes liegt bei 92 %-100 % (95 %-Konfidenzintervall 66-100 %). Der negativ prädiktive Wert hingegen liegt nur bei 32-37 % (95 %-Konfidenzintervall 17-49 %) (Mihalj et al. 2016, Walchenbach et al. 2002). Das bedeutet, dass ein gutes postoperatives Ansprechen bei einem positiven Testergebnis wahrscheinlich, bei einem negativen jedoch nicht auszuschließen ist. Demnach hat eine fehlende Verbesserung nach dem Tap-Test bisher eine Fortführung der Diagnostik mittels anderer Verfahren zur Folge. Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich beim Spinal-Tap-Test um ein komplikationsarmes Verfahren, bei dem der Nutzen das Risiko überwiegt. Orientierend kann hier die Komplikationsrate einer gängigen Liquorpunktion betrachtet werden. Als häufigste Beschwerden werden Rücken- und Kopfschmerzen berichtet (17 bzw. 19 %) (Duits et al. 2016). Beim Spinal-Tap-Test ist bezüglich des postpunktionalen Kopfschmerzes jedoch von höheren Werten auszugehen, da die Drainagemenge die einer normalen Liquorpunktion übersteigt. Schwerwiegende Komplikationen, wie beispielsweise eine Infektion oder die Einblutung mit Bildung eines Hämatoms lokal im Spinalkanal oder durch die induzierte Drucksenkung subdural, sind laut entsprechenden Studien mit einer Prävalenz von <0,01 % sehr selten (Niemantsverdriet et al. 2015).

Zur weiteren Diagnostik bei negativem Tap-Test kann eine über mehrere Tage verteilte wiederholte **Liquordrainage/Lumbaldrainage** z.B. über 3 Tage

durchgeführt und das klinische Ansprechen über einen längeren Zeitraum ermittelt werden (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Die Sensitivität beträgt laut WALCHENBACH et al. 50 % (95 %-Konfidenzintervall 31-69 %), die Spezifität 80 % (95 %-Konfidenzintervall 44-97 %). Der positiv prädiktive Wert einer Verbesserung unter einer mehrtägiger Liquordrainage bezüglich einer postoperativen Verbesserung beträgt den Ergebnissen zufolge teils über 87-100 % der negativ prädiktive Wert liegt in der Regel unter 50 %. (Walchenbach et al. 2002, Panagiotopoulos et al. 2005). Die Komplikationsrate beträgt 5,1 % (Walchenbach et al. 2002). Hierunter fallen z.B. eine Diskonnektion des Katheters, radikuläre Schmerzen oder eine Infektion mit meningitischem Verlauf.

Eine weitere Möglichkeit ist die **dauerhafte Messung des Liquordrucks** über eine zuvor implantierte Hirndrucksonde bzw. ein lumbale Druckmessung. Erstere wird operativ installiert und erlaubt die kontinuierliche Messung der Druckveränderungen. Hierbei zeigt sich im Durchschnitt kein erhöhter Liquordruck im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsperson. So ergaben Studien von JACOBSSON et al. sowohl bei Gesunden als auch bei an einem NPH erkrankten Probanden einen mittleren ICP von 11,5 mmHg (entsprechend 15,6 cm H<sub>2</sub>O). Transient zeigen sich jedoch Veränderungen des Liquordrucks. So ergab dieselbe Studie im Vergleich zu gesunden Personen, dass es pulssynchron erhöhte Druckamplituden des ICP gibt (Jacobsson J et al. 2018). Dies untermauert aktuell diskutierte Theorien der Pathophysiologie, die einen Zusammenhang des iNPH mit einem Arteriosklerose-assoziiertem Verlusts der Windkesselfunktion intracerebraler Arterien sehen. Des Weiteren beschrieben werden die sogenannten B-Wellen. Lange Zeit gab es verschiedene Theorien, welche diagnostische und therapeutische Relevanz die B-Wellen besitzen und was genau unter diesem Begriff subsumiert wurde (Martinez-Tejada I et al. 2019). Nach Ergebnissen von RAFTOPULOS et al. sind sinusoidale Veränderungen des Liquordrucks etwa 0,5-2 Mal in der Minute und rampenförmig ansteigende B-Wellen NPH-spezifisch (Raftopoulos C et al. 1992). Einer anderen Studie zufolge gibt es zudem eine Korrelation bezüglich des Ausmaßes der Ventrikulomegalie und dem Auftreten der B-Wellen (Tamaki N et al. 1983). Die Korrelation spezifischer ICP-Wellen mit

einem entsprechend guten Outcome nach einer Shuntimplantation wird jedoch als gering eingestuft (Woodworth GF et al. 2009, Stephensen et al. 2005).

Eine seltener angewandte Diagnostikmethode ist die sogenannte **Liquorinfusionsuntersuchung**. Hierbei wird anders als beim Spinal-Tap-Test den Liquorräumen Flüssigkeit zugeführt und dabei der Druckverlauf gemessen. Die Infusion führt dabei zu einem messbaren Druckanstieg. Durch eine resultierende Resorptionssteigerung wird folglich ein Druckplateau erreicht. Durch die Differenz zwischen dem Druckplateau und des Ruhedruckes kann die Druckzunahme  $\Delta p$  berechnet werden. Damit kann nun entsprechend der Gesetzmäßigkeiten des Ohm'schen Gesetzes der Liquorabflusswiderstand ( $R_{out} = \Delta p / \text{Infusionsrate}$ ) bestimmt werden (Halperin JJ et al. 2015). In Zusammenschau verschiedener Studien durch HALPERIN et al., ergab sich der Anhalt dafür, dass bei Patienten, die unter Verdacht stehen an einem NPH erkrankt zu sein, ein erhöhter  $R_{out}$  mit einem guten Outcome nach der Shunt-Operation einhergeht (Halperin JJ et al. 2015, Kahlon et al. 2005, Boon et al. 2000). Bei einem nicht erhöhten Abflusswiderstand kann keine adäquate Vorhersage bezüglich des Outcomes getroffen werden (Halperin JJ et al. 2015).

Neben diesen Methoden bestehen noch weitere, modernere Diagnostikmethoden, wie z.B. die Darstellung der Durchblutung periventriculärer Gewebestrukturen mittels Positronenemissionstomographie (PET), Single Photon Emission Tomography (SPECT) (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018) sowie durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Aktuelle wissenschaftliche Studien, zum Beispiel von SATOW et al., befassen sich damit, die Veränderungen der Hämodynamik vor und nach einem Tap-Test bildgebend zu erkennen. Somit könnte sich zum einen die Möglichkeit für ein weniger invasives Screeningverfahren für den iNPH ergeben. Zum anderen könnten Methoden entwickelt werden, die eine gute Selektion der Patienten ermöglicht, um die zu erkennen, die von einer operativen Shuntanlage gut profitieren würden. Durch die neuen Erkenntnisse können zudem Rückschlüsse auf die bisher noch nicht vollständig geklärte Pathophysiologie gezogen werden. In der fMRT-Studie von SATOW et al. konnte mittels einer BOLD-Technik-gestützten MRT-Untersuchung (BOLD = blood oxygenation level dependent), also einer Untersuchung, bei der die

Signalintensität von der Sauerstoffsättigung des Blutes abhängt, die Hämodynamik vor und nach dem Tap Test genauer analysiert werden. Hiernach kommt es nach dem Ablassen von Liquor zum einen zu einer Beschleunigung der venösen Drainage in den periventrikulären Regionen, zum anderen zu einer Zunahme der Drainage über tiefliegende venöse Systeme (Satow et al. 2017). Somit lassen sich Rückschlüsse ziehen, die die multifaktorielle Genese von DAN GREITZ ergänzen. Der venöse Abfluss, der zusammen mit dem Liquorabfluss über das Foramen magnum für den Ausgleich intrazerebraler Druckspitzen aufgrund des arteriellen Zustroms sorgt, scheint somit gestört. Dies kann in der Schlussfolgerung zu erhöhten Drücken, einer veränderten Hämodynamik im periventrikulären Parenchym und somit zu einer gestörten neuronalen Funktion führen. Andere Studien hingegen widersprechen dieser Theorie, da der venöse Abfluss über die Jugularvene nicht erhöht gemessen wurde (Qvarlander et al. 2017). Allein diese Widersprüche zeigen, dass die Pathophysiologie bisher nicht vollständig verstanden ist und weiterer Forschung bedarf.

## **1.7 Die Therapie des Normaldruckhydrocephalus und Probleme bei der Therapieeinstellung**

Aufgrund der noch nicht ausreichend verstandenen Pathophysiologie ist eine kausale Therapie des Normaldruckhydrocephalus nicht möglich. Die einzige Möglichkeit besteht darin, den Liquor extern zu drainieren, um so die Durchblutung des periventrikulären Gewebes und damit die Symptomatik zu verbessern. Die Möglichkeit dies zu erreichen besteht entweder durch wiederholte Liquorpunktionen oder durch eine chirurgische Intervention. Welches Therapieregime angewandt wird, muss individuell, nach Rücksprache mit dem Patienten mit genauer Aufklärung über den Nutzen und die Risiken der Optionen, entschieden werden. Für mehrfache Liquorpunktionen eignen sich vor allem Patienten, die sehr lange vom Ablassen des Liquors profitieren. So gibt es Patienten, die mehrere Wochen bis Monate symptomgebessert sind. Des Weiteren eignet sich dieses konservative Procedere bei schlechter funktioneller Operabilität, also bei Patienten, bei denen aufgrund etwaiger Komorbiditäten wie zum Beispiel kardiovaskulären Vorerkrankungen das peri- und postoperative Risiko einen Schaden zu

erleiden oder gar zu versterben zu groß ist. Ein Review von TOMA et al. zeigte allerdings, dass nicht operierte Personen im Vergleich zu operierten Betroffenen bereits nach kurzer Zeit ein deutlich schlechteres Outcome aufweisen, weshalb das konservative Procedere nur einzelnen Fällen vorenthalten bleiben sollte (Toma A. K. et al. 2011).

Patienten mit einem guten diagnostischen Ansprechen sowie guter funktioneller Operabilität eignen sich für eine Shunt-Operation. In den meisten Fällen wird ein ventrikuloperitonealer Shunt (VP-Shunt), also eine Verbindung zwischen Ventrikelsystem und der Bauchhöhle, implantiert. Seltener erfolgt die Ableitung in den Herzvorhof (ventrikuloatrialer Shunt) oder von lumbal in die Bauchhöhle (lumboperitonealer Shunt) (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Beim VP-Shunt wird der knöcherne Schädel trepaniert und der Ventrikelkatheter, meist über den rechten Frontallappen, in den rechten Seitenventrikel eingeführt. Grund für die Präferenz der rechten Hemisphäre ist, dass das Broca-Areal, das für die Sprachmotorik verantwortlich ist, bei einem Großteil der Bevölkerung linkshemisphärisch angelegt ist und ein Schaden hierdurch vermieden werden möchte. Verbunden ist der Ventrikelkatheter (VK) mit dem Ventilsystem. Dieses wird subkutan getunnelt. Über den Bauchkatheter wird nun der Liquor ins Peritoneum abgeleitet, wo er resorbiert werden kann.

Hierbei spielen die Ventilsysteme eine sehr große Rolle, da sie die Steuerung der Drainage ermöglichen. Wurden früher nur Ventile mit einem festen Widerstand eingebaut, profitieren Patienten heute von der Entwicklung der Differentialdruckventile. Diese können postoperativ aufgrund magnetischer Eigenschaften nicht invasiv verstellt werden, sodass der Abflusswiderstand individuell angepasst werden kann. Wird ein neues Differenzialdruckventil implantiert kann nun ein spezifischer Widerstand, der sogenannte Öffnungsdruck, z.B. von 10 cmH<sub>2</sub>O, gewählt werden. Der anfangs eingestellte Öffnungsdruck orientiert sich an herstellereigenen Angaben sowie dem BMI der Patienten, da dieser mit dem intraperitonealen Druck korreliert.

Betrachtet man nun den liegenden Patienten, bestimmen vor allem der intraventrikuläre Druck und der Öffnungsdruck des Ventils die Liquordrainage. Die meisten Ventile haben unterschiedliche Funktionsprinzipien. Das proGAV- bzw.

proGAV 2.0-Ventil von Miethke, das bei über 98 % der Patienten in dieser Studie verwendet wurde, funktioniert nach dem „Kugel-Konus-Prinzip“. Wie in der unteren Abbildung sichtbar, verschließt eine Kugel (gelb) das Lumen des Ventils. Die Kugel wird durch eine Feder (rot) in den Konus gedrückt. Durch die Vorspannung der Feder kann nun der Öffnungsdruck variiert werden. Übersteigt der der intraventrikuläre Druck nun den individuell eingestellten Widerstand (Öffnungsdruck) des Ventils, wird die Kugel aus dem Konus verdrängt und das Lumen des Ventils für die Liquordrainage geöffnet. Weitere Widerstände wie den des Schlauchsystems sowie den intraperitonealen Druck, die der Liquordrainage entgegenwirken, müssen ebenfalls berücksichtigt werden, spielen allerdings eine untergeordnete Rolle. Um das Abfließen des Liquors zu optimieren, muss eine gute Lage des Bauchkatheters sowie ein optimaler subkutaner Verlauf des Systems ermöglicht werden. Ist die Drainage zu schwach und der Patient weist immer noch starke Hydrocephalussymptome auf, kann das Druckniveau herabgesetzt werden, indem die Spannung der Feder verändert wird. Somit kann die Drainage gesteigert werden. Entsprechendes gilt für eine Überdrainagesymptomatik, meist bestehend aus Schwindel und Kopfschmerzen, bei der das Druckniveau angehoben werden kann.



Abbildung 4: Modelldarstellung des proGAV-Ventils von Miethke<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> Quelle: Christoph Miethke GmbH & Co. KG [https://www.miethke.com/fileadmin/user\\_upload/Produkte/Ventile/proGAV/proGAV\\_3D.jpg](https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/Produkte/Ventile/proGAV/proGAV_3D.jpg) (Zugriff am 23.11.2020), Lizenz vorliegend

Die Überdrainagesymptomatik ist vor allem beim stehenden Patienten ein Problem, da dem Ventilwiderstand nun nicht nur der intraventrikuläre Druck allein, sondern zusätzlich der hydrostatische Druck, der durch die Höhendifferenz zwischen den Ventrikeln und dem Abdomen entsteht, entgegenwirkt. In den häufigsten Fällen leiden die Patienten mit Überdrainage unter der oben genannten Symptomatik. Als weitere Komplikation können sich jedoch auch Hygrome und Subduralblutungen entwickeln, die durch eine Bildgebung (cCT, cMRT) diagnostiziert werden sollten und gegebenenfalls einer chirurgischen Intervention bedürfen. Ein Hochstellen des Druckniveaus kann die Symptomatik bessern, führt in der Folge allerdings oft zu einer Unterdrainage mit Zunahme der Hydrocephalus-symptomatik. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, wurden in der Folge die sogenannten Shuntassistenten entwickelt. Bei den Shuntassistenten handelt es sich um gravitationsgesteuerte Systeme, die zusätzlich zum Differenzialdruckventil oder gleich in Kombination mit diesem implantiert werden können. Die meisten Shuntassistenten funktionieren ebenfalls nach dem „Kugel-Konus-Prinzip“ (Abbildung 5 + 6). Die treibende Kraft ist hier jedoch nicht die Federspannung, sondern die Gravitation. In liegender Position spielt der Shuntassistent keine entscheidende Rolle, da die Kugel den Konus nicht bedeckt, sodass der Widerstand nahezu allein durch das Differentialdruckventil aufgebaut wird. Wechselt der Patient nun in die aufrechte Position, kommt es durch die gravitationsbedingte Verlagerung der Kugel in den Konus und somit zu einer Widerstandserhöhung. Der anfallende hydrostatische Druck wird also durch den Shuntassistenten kompensiert, sodass eine Überdrainage effektiv vermieden werden kann.

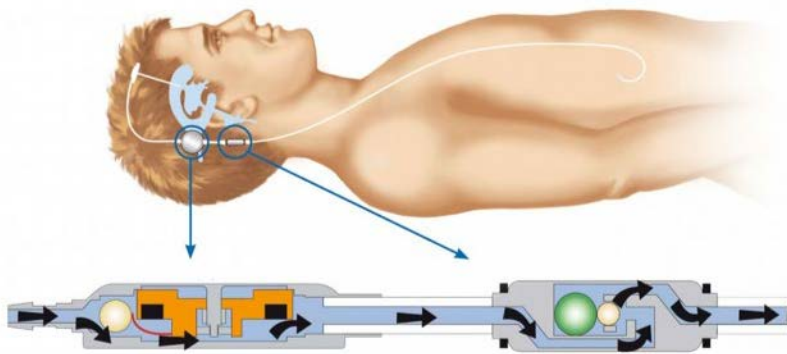


Abbildung 5: Modelldarstellung des Shuntassistenten von Miethke im Liegen<sup>5</sup>

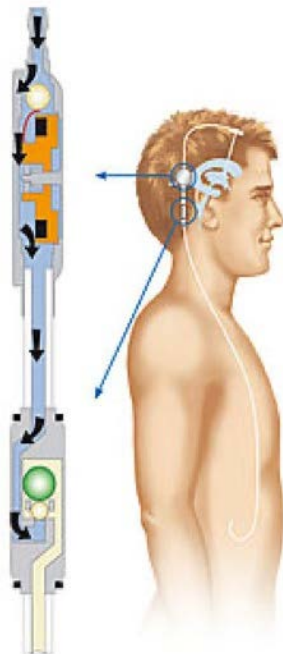


Abbildung 6: Modelldarstellung des Shuntassistenten von Miethke im Stehen<sup>6</sup>

Dies ermöglicht es, das Differentialdruckventil für eine optimale Drainage im Liegen auf ein deutlich niedrigeres Druckniveau stellen zu können, ohne dass der

---

<sup>5</sup> Quelle: Christoph Miethke GmbH & Co. KG [https://www.miethke.com/fileadmin/user\\_upload/Produkte/Ventile/proGAV/proGAV\\_verstell\\_Mann.jpg](https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/Produkte/Ventile/proGAV/proGAV_verstell_Mann.jpg) (Zugriff am 23.11.2020), Lizenz vorliegend

<sup>6</sup> Quelle: Christoph Miethke GmbH & Co. KG [https://www.miethke.com/fileadmin/\\_processed\\_/7/9/csm\\_proGAV\\_Mann\\_stehend\\_dd89ef79c9.jpg](https://www.miethke.com/fileadmin/_processed_/7/9/csm_proGAV_Mann_stehend_dd89ef79c9.jpg), (Zugriff am 23.11.2020), Lizenz vorliegend

Patient beim Aufrichten eine Überdrainage-Symptomatik beklagt. Die aktuell fortschrittlichsten Gravitationsventile bestehen sowohl aus einem verstellbaren Differentialdruckventil als auch aus einem verstellbaren Shuntassistenten. Dies ermöglicht eine optimale Balance der Drainage in allen Körperlagen, sodass eine alltagsadaptierte Aktivität der Patienten und damit der größtmögliche Erhalt von großer Lebensqualität realisiert werden kann. Laut Studien von LEMCKE et al. kann mit den Gravitationsventilen im Vergleich zu herkömmlichen Differentialdruckventilen das Risiko an einer Überdrainage zu leiden um 36 % (95 % KI -49 % bis -23 %;  $p < 0.001$ ) reduziert werden (Lemcke et al. 2013).

Andere Ventile wie das Codman-Medos-, das Codman-Certas- oder Sophisa-Ventil haben teils ähnliche und teils verschiedene Funktionsprinzipien, auf die in dieser Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen wird, da die obige Darstellung allein das therapeutische Funktionsprinzip verdeutlichen soll.

Neben der Überdrainage stellt die Unterdrainage ein weiteres Problem dar. Postoperativ wird in der Regel ein hoher Öffnungsdruck des Shuntventils gewählt. In den Follow-Up-Untersuchungen wird dieser in Abhängigkeit von der NPH-Symptomatik sowie einer gegebenenfalls vorhandenen Überdrainage-Symptomatik nach oben oder unten reguliert. Kommt es hierbei im Vergleich zum Vorbefund zu einer neuen Verschlechterung der NPH-Symptomatik oder hält diese trotz Herabstellen des Öffnungsdruck über lange Zeit an, muss die Durchgängigkeit und Funktionsfähigkeit des Shunts untersucht werden. Ursachen für so eine Shunt Dysfunktion können beispielsweise ein Ventildefekt oder auch eine Fehllage des Ventrikel- bzw. Bauchkatheters sein. In diesem Fall muss eine operative Shuntrevision durchgeführt werden. Des Weiteren müssen etwaige Differentialdiagnosen der Verschlechterung (Parkinson-Erkrankung, Alzheimer-Demenz, Apoplex, Delir und weitere) ausgeschlossen werden.

Bei der Einstellung des jeweiligen Öffnungsdrucks ergeben sich somit einige Schwierigkeiten und Probleme, die die richtige Therapieeinstellung erschweren. Neben der oben erwähnten Über- sowie Unterdrainage stellen etwaige Komorbiditäten ein großes Problem dar.

Laut einer Studie von PYYKKÖ et al. wiesen NPH-Patienten im Vergleich zu Nicht-Erkrankten eine höhere Prävalenz hinsichtlich einer arteriellen Hypertonie

(52 % vs. 33 %,  $P < 0.001$ ) sowie eines Diabetes mellitus Typ 2 (23 % vs. 13 %,  $P = 0.002$ ) auf (Pyykkö et al. 2018). Hiermit ist nicht nur eine erhöhte Mortalität, sondern auch ein erhöhtes Risiko einen Apoplex, einen Myokardinfarkt oder eine Polyneuropathie zu erleiden, verbunden. In der Folge steigt somit das Risiko, zusätzlich zum NPH, weitere neurologische Defizite oder eine Einschränkung der Mobilität bzw. der körperlichen Belastungsfähigkeit zu erleiden. Neben vaskulären Erkrankungen müssen auch weitere neurologische Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Eine Parkinson-Erkrankung oder einer Alzheimer-Demenz führen ebenfalls zu einer Verschlechterung der NPH-Symptomatik.

All diese Komorbiditäten erschweren es, die Ursache für eine Verschlechterung infolge des NPH zu differenzieren. Des Weiteren schränken sie auch die Therapiefähigkeit des NPH ein. Um dies zu verhindern sollte in nicht eindeutigen Fällen bereits präoperativ eine eingehende neurologische Diagnostik erfolgen und eine Shunt-Implantation ausführlich diskutiert werden. Auf die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie auf eine optimale Therapie bestehender Komorbiditäten, wie einer Parkinson-Erkrankung oder eines Diabetes mellitus, sollte ebenfalls großen Wert gelegt werden.

## **1.8 Das Outcome der operativen Therapie**

Das Outcome der operativen Therapie ist sehr schwer zu detektieren. Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen mangelt es an Studien mit einer objektiven und standardisierten Follow-Up-Diagnostik. Aufgrund der niedrigen Inzidenz des NPH waren die untersuchten Patientengruppen zudem sehr klein (Hebb AO et al. 2001). Wurden systematische und objektivierbare Studien durchgeführt, schwanken die Ergebnisse zum Teil sehr stark. Arbeiten von HEBB et al. sprechen von einer postoperativen Verbesserung von 59 % der Patienten, wobei nur 26 % der Probanden eine langfristige Besserung feststellten. Demgegenüber war eine Komplikationsrate von 38 % zu verzeichnen. Bei 22 % musste eine erneute Operation erfolgen, 6 % wiesen einen anhaltenden neurologischen Schaden auf oder verstarben (Hebb AO et al. 2001). Andere Studien ergaben im Vergleich deutlich bessere Ergebnisse. Veröffentlichungen von KAHLON et al. zufolge verbesserten sich die Patienten 6 Monate postoperativ zu 83% in der Gangtestung und zu

46 % in der Gedächtnisleistung. Sogar 96 % gaben an, eine subjektive Verbesserung zu verspüren. Nach 5 Jahren waren noch 40 % im Gang gebessert, wohingegen nur 10 % eine langfristige Verbesserung der Gedächtnisleistung aufwiesen (Kahlon B et al. 2001). Weitere Studien sprechen von einer Gesamtverbesserungen zwischen 75-90 % (McGirt et al. 2005, Weiner HL et al. 1995, Aygok et al. 2005, Eide et al. 2010).

Ein großes Problem ist die Ermittlung des Langzeit-Outcomes. Gründe hierfür sind zumeist vorhandene Komorbiditäten, das an sich schon hohe Alter der Patienten (durchschnittlich 72,5 Jahre) (Kahlon B et al. 2001) und die damit verbundene erhöhte Mortalität oder die hohe Anzahl an Drop-Outs aus der klinischen Studie. So standen bei der oben genannten Studie nur 43 % der kranken Patienten und 19 % der Kontrollgruppe für eine 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung zur Verfügung (Kahlon B et al. 2001). Neuere Langzeit-Follow-Up-Ergebnisse mit einer ausreichend hohen Fallzahl in der Verlaufskontrolle zeigen ein gutes operatives Ergebnis. Bei GÖLZ et al. erreichten von 147 operierten Patienten 61 das Follow-Up nach 6 Jahren, wovon 74 % eine langfristige Besserung nach der Operation erfuhren (Gölz L et al. 2014).

Studien wie diese zeigen das enorme Potenzial der operativen Intervention. Dennoch müssen weitere Studien in größerer Fallzahl folgen, um diese Ergebnisse untermauern zu können. Diesbezüglich wäre sicherlich auch eine Betrachtung der postoperativen Lebensqualität sinnvoll, um so dem Patienten ein besseren Einblick in den Nutzen der Intervention ermöglichen zu können. Darüber hinaus wichtig ist auch die Verbesserung in der Bewältigung von Alltagsaktivitäten. So zeigen Ergebnisse von SAVOLAINEN et al., dass 72 % der Patienten eine postoperative Besserung im Alltag erfuhren (Savolainen et al. 2002).

## **1.9 Fragestellung der Dissertation**

Aus der oben dargestellten Einleitung ergeben sich einige Fragen, die Thema dieser Dissertation sind: Können die aktuell geltenden und in den Leitlinien empfohlenen Diagnostikverfahren die Patientengruppen adäquat selektieren, sodass unterschieden werden kann, wer von einer Operation profitiert und wer nicht? Können sensitive und spezifische Cut-Off-Werte der relativen Verbesserung

nach dem Tap-Test detektiert werden? Welcher der Cut-Off-Werte korreliert am besten mit einem guten postoperativen Outcome? Sollten Patienten mit einer subjektiven aber nicht objektivierbaren Verbesserung nach dem Tap-Test ebenfalls einer Operation unterzogen werden? Dies leitet mich über zu der Thesis dieser Arbeit:

Eine objektive Verbesserung der Symptomatik beim Tap-Test oder einer mehr-tägigen Lumbaldrainage ist einer subjektiven VP-Shunt-Operationsindikationsstellung ohne objektivierbare Verbesserung signifikant überlegen. Die aktuell empfohlene Diagnostik kann die Patientengruppen, die von einer operativen Intervention profitieren, gut selektieren.

Die entsprechende Nullhypothese besagt folglich, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation hinsichtlich des postoperativen Outcomes gibt.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Allgemeine Datenerfassung

Nach Planung des Studiendesigns und Mitbeurteilung durch die zuständige Ethikkommission (siehe Anhang D im Appendix), erfolgte die Erfassung der Patienten aus den Jahren 2010-2016. Insgesamt wurden 298 Patienten retrospektiv über SAP/DRG-Codes erfasst, die unter dem Verdacht des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus in den Abteilungen für Neurologie und Neurochirurgie des UKT einer Diagnostik unterzogen wurden oder hierfür nach Erstdiagnostik in einem peripheren Krankenhaus in das UKT überwiesen wurden. Nach Selektion der korrekt diagnostizierten iNPH-Patienten, denen in der Folge einen VP-Shunt implantiert wurde, konnte ein Patientenkollekt von 161 Patienten erfasst werden. Die retrospektive Studie basiert auf der detaillierten Aufarbeitung der jeweiligen elektronisch erfassten Krankengeschichte der 161 Patienten. Hierbei erfolgte die Erfassung von Arztbriefen, der Krankenakten, sämtlicher Diagnostikergebnisse und Dokumentationen sowie der von externen Krankenhäusern zugesendeten Dokumente. Die Daten der Diagnostik wurden mittels Excel und SPSS erhoben und statistisch ausgewertet. Erfasst wurden neben Alter, Vorstellungsdatum, Dauer der Symptome, Ort der Erstvorstellung ebenfalls das Vorhandensein der jeweiligen Symptome der Trias. Durch Auswertung der Diagnostik konnte explizit zurückverfolgt werden, mit welchen Diagnostikmethoden der Normaldruckhydrozephalus nachgewiesen werden konnte.

Die Symptome wurden bei Erstaufnahme detailliert von ärztlicher, physio- und ergotherapeutischer Seite erfasst und getestet. Bei der Gangstörung wurden auffällige Ergebnisse als positiv bewertet, wenn Charakteristika vorlagen, die der in Absatz 1.5 aufzufindenden Beschreibung des Symptoms bezüglich Gangart, Geschwindigkeit, Schritthöhe und -länge entsprachen. Als dementielle Entwicklung wurden anamnestische und fremdanamnestische Auffälligkeiten bezüglich Konzentration, Aufmerksamkeit, psychomotorischer Verlangsamung bis hin zu stärksten Formen der Demenz als positiv bewertet. Die Urininkontinenz wurde dann statistisch verwertet, wenn der Patient über eine neu aufgetretene Urge-Symptomatik oder Inkontinenz berichtet, ohne andere hierfür ersichtliche

Ursachen (z.B. urogenitale Operationen wie eine transurethrale Resektion der Prostata o.ä.).

Bezüglich der Indikation für die Operation wurde zwischen objektiver und subjektiver Indikation unterschieden. Eine objektive Indikation lag vor, wenn der Patient sich entsprechend vor und nach dem Tap-Test bzw. der mehrtägigen Liquordrainage in einem der Testverfahren (Mini-Mental-Test, DemTect, Pegboard-Test, Zeit oder Schrittzahl auf einer definierten Strecke zwischen 10-25 m, Schrittzahl für eine 360-Grad-Drehung) signifikant, das bedeutet um mindestens 15 %, gebessert hat. Des Weiteren wurden andere Cut-off-Werte, d.h. Verbesserungen über 20 % bzw. 30 % dokumentiert. Die subjektive OP-Indikation bestand, wenn keine signifikanten Verbesserungen in den Tests nachzuweisen war oder diese z.B. aufgrund der Konstitution des Patienten nicht möglich waren, der Patient sowie die Angehörigen aber eine deutliche Besserung festgestellt hatten und eine VP-Shunt-Anlage wünschten. Erfasst wurden weiterhin Patienten, bei denen allein die Bildgebung sowie die klinische Symptomatik auf einen NPH hindeuteten und deshalb operiert wurden sowie Patienten mit einer auffälligen Langzeit-ICP-Messung über eine Hirndrucksonde oder einer auffälligen Liquorinfusionsuntersuchung.

Die Operationsprotokolle wurden ebenfalls ausgewertet, sodass Rückschlüsse auf die jeweils verwendeten Ventile sowie deren Ersteinstellung hinsichtlich des Öffnungsdrucks geschlossen werden konnten.

Das Follow-Up wurde in ein Kurzzeit-Follow-Up im Zeitraum zwischen 3-6 Monaten sowie ein Langzeit-Follow-Up im Zeitraum von 2-3 Jahren postoperativ aufgeteilt. Ausnahmen sind Patienten, die aufgrund des Operationszeitpunktes (2016) bzw. aufgrund von Revisionsoperationen noch kein 2-3 Jahre-Follow-Up haben konnten. In diesen Fällen wurde das Langzeit-Follow-Up bei >1 Jahr bemessen. War auch dies nicht möglich wurde das Follow-Up als fehlende Messung bewertet. Bei der Analyse wurde jeweils das beste Ansprechen der Patienten in den jeweiligen Symptomen dokumentiert. Die Bewertung erfolgte dabei aufgeteilt in „Symptomverbesserung ohne Restsymptomatik“, „Symptombesserung mit Restsymptomatik“ sowie „fehlende Besserung“ und „keine Angabe/fehlende Messung“. Das Follow-Up erfolgte hierbei durch eine genaue Anamnese

der Symptomtrias sowie der Alltagsfähigkeit und Lebensqualität. Zur Verminderung der Observer-Bias wurden die postoperativen Dokumente doppelt ausgewertet. Strittige Fälle wurden in einem Gremium besprochen und bewertet.

Kam es im Verlauf zu einer Re-Operation, wurde sowohl die Anzahl als auch die Ursache hierfür dokumentiert. Bei einer Re-Operation direkt im Anschluss an die Erstimplantation (Tage-wenige Wochen), wurde das Follow-Up wie oben beschrieben durchgeführt. Bei erst im Verlauf durchgeführten Re-Operationen wurde darauf geachtet, dass das Langzeit-Follow-Up mindestens 1 Jahr danach durchgeführt wurde.

## **2.2 Angewandte Testverfahren**

### **Spinal Tap-Test**

Ablassen von 30-50 ml Liquor cerebrospinalis über eine Lumbalpunktion unter sterilen Kautelen. Hierbei erfolgt die Messung der Schrittzahl und der Zeit über eine definierte Strecke, die benötigte Schrittzahl für eine 360°-Drehung, die Durchführung eines Mini-Mental- oder DemTec-Tests, die Durchführung des Pegboard-Tests vor und nach der Punktion sowie genaue anamnestische und fremdanamnestische Erfassung der jeweiligen Symptome bezüglich subjektiver Verbesserungskomponenten.

### **Mehrtägige Liquordrainage**

Wiederholtes Ablassen von Liquor cerebrospinalis über mehrere Tage (in der Regel 3 Tage) über eine einliegende Lumbaldrainage. Hierunter mehrfache Messung der beim Spinal Tap-Test genannten Testverfahren vor, während und nach der Drainage.

### **Liquorinfusionsuntersuchung**

Zufuhr von Flüssigkeit in den Subarachnoidalraum mit einer konstanten Infusionsrate über eine Lumbaldrainage. Messung des Ruhe- sowie des Plateaudrucks. Hierdurch konnten der Abflusswiderstand sowie die Compliance ausgerechnet und ausgewertet werden.

### **Kontinuierliche Hirndruckmessung**

Über eine zuvor implantierte Hirndrucksonde konnte der ICP dauerhaft erfasst und ausgewertet werden. Diese wird operativ über eine Bohrlochtrepanation meist über den rechten Frontallappen implantiert. Die Sonde wird hierbei bis in das Vorderhorn des Seitenventrikels vorgeschoben.

### **Bildgebung**

Die angewandte Bildgebung war ein cMRT und/oder ein cCT. Bei der MRT-Untersuchung handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren, das ohne die Anwendung von gewebeschädlicher Röntgenstrahlung erfolgt. Hierbei werden Magnetfelder aufgebaut, die körpereigene Atome ausrichten und in eine Drehung versetzen. Dieser sogenannte Spin ist gewebespezifisch und erlaubt die Detektion und computergestützte Umwandlung in ein Schnittbild. Bei der Computertomographie handelt es sich um ein Verfahren, bei dem eine Röntgenstrahlen-aussendende Strahlenquelle um den Körper rotiert. Die somit entstandenen Röntgenbilder aus verschiedenen Ebenen und Richtungen können dreidimensional sowie in eine Schnittbildgebung computerbasiert rekonstruiert werden.

Weiterführende bildgebende Diagnostikmethoden wie das PET, SPECT oder fMRT wurden nicht erfasst.

### **Mini-Mental-Status-Test (MMST)**

Der Test wurde entsprechend der geltenden Standards durchgeführt. Hierbei werden verschiedene intellektuelle Leistungen und Exekutivfunktionen getestet. Neben der Orientierung zu Ort, Zeit, Situation und Person werden das Erinnerungsvermögen, das Wiedergeben gesagter Worte, Benennen von Gegenständen, Nachzeichnen einer vorgegebenen Figur, das Schreiben und Befolgen eines Satzes sowie Fähigkeiten des Rechnens oder Buchstabierens getestet. Eine entsprechende Abbildung kann dem Appendix entnommen werden

### **DemTec-Test**

Der Test wurde entsprechend der geltenden Standards durchgeführt. In diesem Test wird das Erinnern von Worten zu verschiedenen Zeitpunkten, das

Umwandeln von Zahlen in Zahlenwörter oder umgekehrt und eine Assoziationsaufgabe („Was können Sie in einem Supermarkt einkaufen“, möglichst viele Begriffe in 1 min nennen) getestet. Eine entsprechende Abbildung kann dem Appendix entnommen werden.

### **Pegboard-Test**

Der Test wurde entsprechend der geltenden Standards durchgeführt. Hierbei wird seitengetreunt für die beiden Arme die kognitiv-motorische Exekutivfunktion und Feinmotorik getestet. Hierbei muss der Patient kleine speziell geformte Metallstifte in die dafür vorgesehenen Löcher der verwendeten Vorrichtung stecken. Dieses Vorgehen wird für beide Arme getrennt vollzogen und die entsprechend benötigte Zeit gemessen.

## **2.3 Durchgeführte Patientenumfrage**

Neben der retrospektiven Analyse der Krankheitsgeschichte wurde eine freiwillige Umfrage an die operierten Patienten versendet. Durch die Umfrage sollte die subjektive Komponente besser erfasst werden und Fragen gestellt werden, die beim Follow-Up im klinischen Alltag oft nicht gestellt werden bzw. die eine gewisse Bedenkzeit und Reflektion benötigen. Explizit wurde nach den Symptomen, der Selbstständigkeit und Lebensqualität vor und nach der Operation gefragt und ob die Patienten die Operation nochmals durchführen lassen würden. Aufgrund der interindividuell unterschiedlichen Definitionen der Lebensqualität, wurde diese im Patientenfragebogen nicht näher definiert, sondern über eine visuelle Analogskala von 0-100 dargestellt. Der entsprechende Fragebogen kann dem Appendix entnommen werden. Zur Erhöhung der Antwortrate wurde der Fragebogen mit einem entsprechenden Rücksendetikett frankiert.

### 3 Auswertung der Studienergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie und Symptomatik des iNPH am UKT

Die epidemiologischen Daten der 161 Patienten der bestehenden Studie können der Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Epidemiologische Daten der Studie

Geschlecht	Durchschnittsalter	Gesamt
m/w	74,89 Jahre	161 (100%)
männlich	74,41 Jahre	99 (61%)
weiblich	75,18 Jahre	62 (39%)

Die Verteilung der NPH-Symptomatik kann der Abbildung 7 entnommen werden.

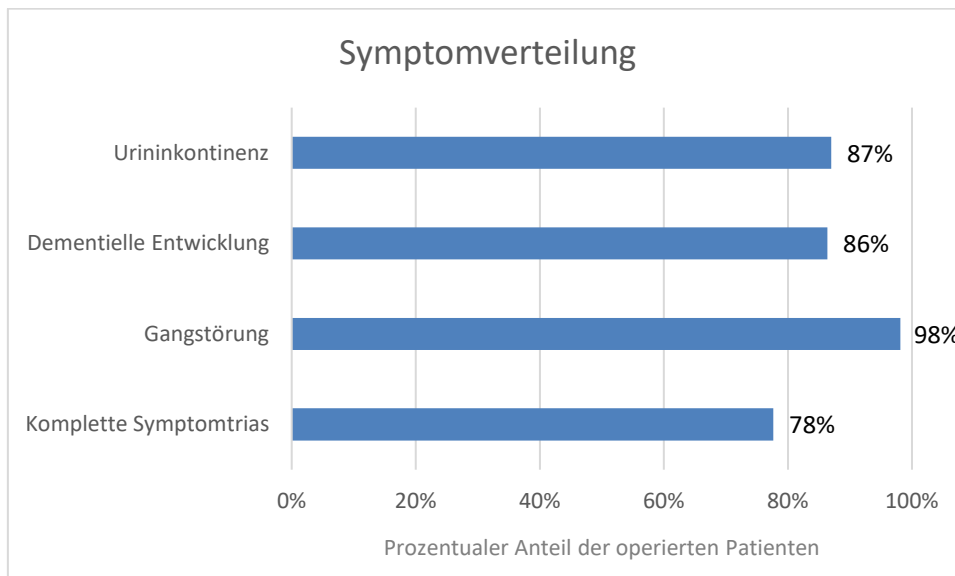


Abbildung 7: Symptomverteilung der Patienten

### 3.2 Auswertung der angewandten diagnostischen Mittel

Jeweils etwas mehr als die Hälfte wurde mit einer cCT bzw. einer cMRT untersucht, teilweise wurden die entsprechenden Verfahren bei spezifischen Fragestellungen kombiniert.

Im Hinblick auf die invasive Diagnostik wurde bei 117 Personen (73 %) ein Tap-Test durchgeführt, bei 37 von ihnen (23 %) wurde dieser wiederholt. Eine Lumbaldrainage diente bei 59 (37 %) Patienten als Mittel der Wahl. Die Kombination aus einem Tap-Test und einer Lumbaldrainage, bei meist insuffizienten Ergebnissen nach der einmaligen Liquorentnahme, wurde bei 21 Personen (13 %) durchgeführt. Eine Liquorinfusionsstudie wurde bei 15 (9 %) und eine kontinuierliche ICP-Messung mittels implantierter Hirndrucksonde bei 24 Patienten (15 %) angewandt.

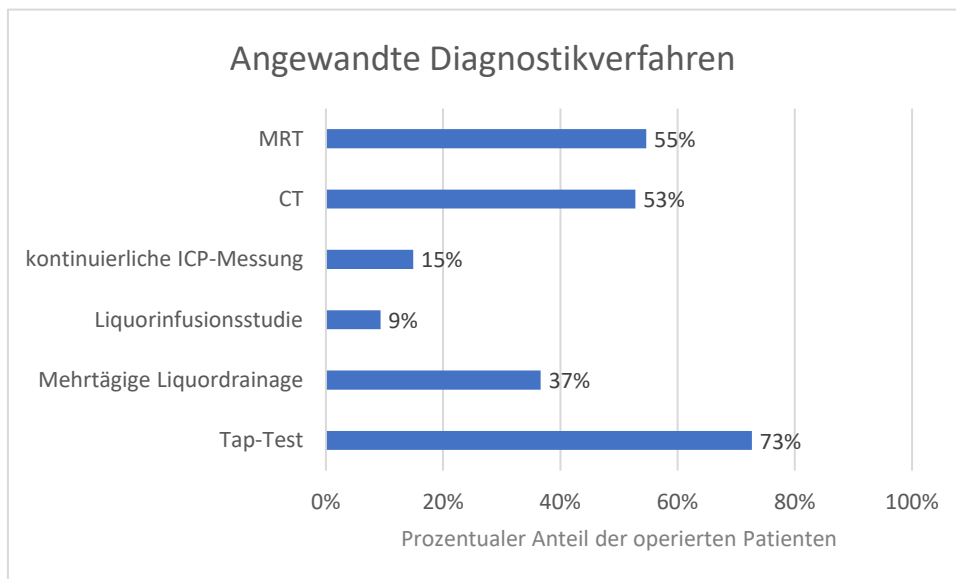


Abbildung 8: Angewandte Diagnostikverfahren bei 161 Probanden mit NPH

### 3.3 Unterschiedliche OP-Indikationen

Anhand der Diagnostik, welche wie oben beschrieben durchgeführt wurde, konnte mittels der Testverfahren (MMST, DemTec-Test, Pegboard-Test, Schrittzahl, Schrittzeit sowie Schrittzahl für eine 360°-Drehung vor und nach Tap-Test

oder Liquordrainage) die objektive OP-Indikation gestellt werden, wenn eine Verbesserung > 15 % zur Vortestung vorlag. Dies konnte bei 94 Patienten (58 %) erreicht werden. Bei 51 Patienten (32 %) konnte zwar keine Symptomänderung >15 % ermittelt werden, allerdings nahmen sie subjektiv eine deutliche Verbesserung ihrer Beschwerden wahr, sodass in Zusammenhang mit der Klinik und Bildgebung eine subjektive OP-Indikation gestellt wurde. Bei 8 Personen (5 %) wurde die Operation allein aufgrund der Klinik und der Bildgebung in die Wege geleitet, entweder weil die Testung weder eine subjektive noch objektive Besserung erbracht hat oder diese nicht durchgeführt wurde. Eine Indikation allein aufgrund pathologischer Messungen des ICP bzw. aufgrund einer pathologischen Liquorinfusionsstudie sowie der Klinik konnte ebenfalls bei 8 Patienten (5 %) gestellt werden.

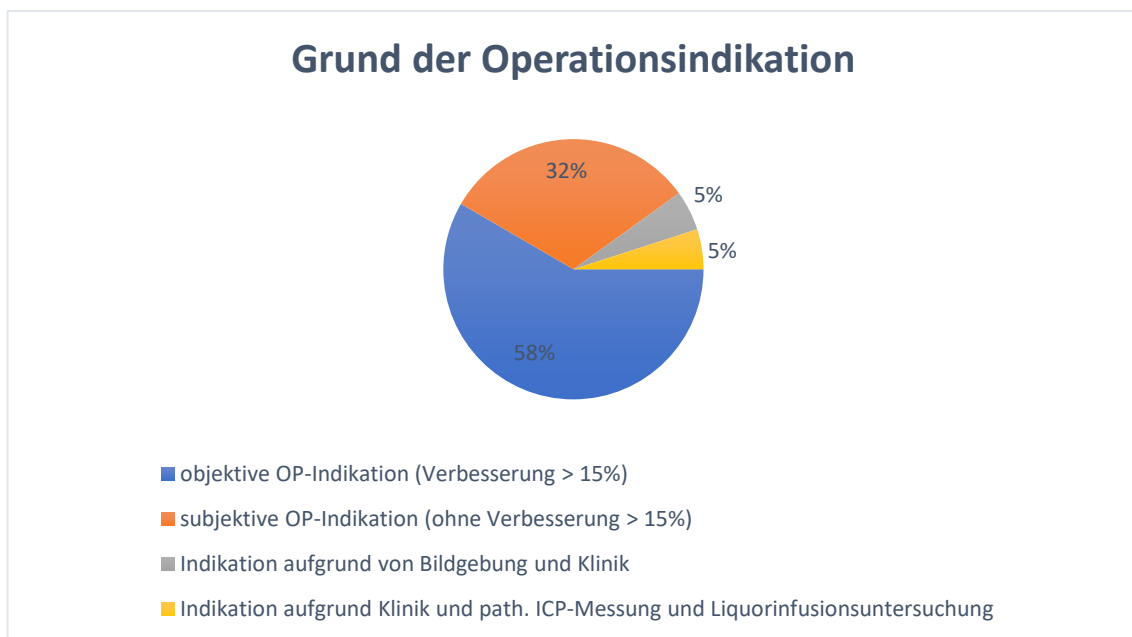


Abbildung 9: Grund der Operationsindikation basierend auf der Grundlage der oben erläuterten Diagnostik

### 3.4 Bedeutung der einzelnen Testverfahren und Cut-Off-Werte

80 von 94 Patienten (85 %) mit objektiver OP-Indikation zeigten eine signifikante Verbesserung (>15 %) in der Gangtestung (Schrittzahl für definierte Strecke oder 360°-Drehung, Schrittzeit für definierte Strecke), 76 (81 %) überschritten den Cut-Off-Wert > 20 % und 56 (60 %) überschritten den Cut-Off-Wert von >30 % Verbesserung. In der kognitiven Testung (MMT, DemTect, Pegboard-Test) erreichten 47 von 94 Personen (50 %) eine signifikante Besserung >15 %, 38 Patienten (40 %) überschritten den >20 %-Cut-Off-Wert und 29 (31 %) den Cut-Off-Wert von >30 % im Vergleich zur Vortestung. 33 der 94 Patienten (35 %) erreichten eine signifikante Besserung sowohl in der Gangtestung als auch in der kognitiven Testung. Die Inkontinenz wurde hingegen vorwiegend anamnestisch erfasst und wurde in unserer Studie nicht objektiviert.

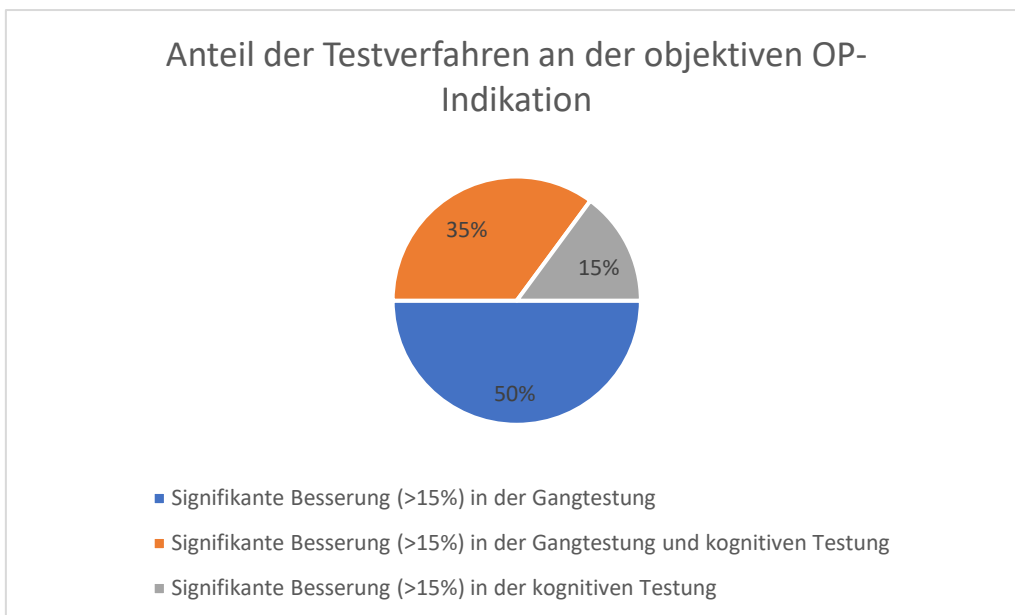


Abbildung 10: Anteil der Testverfahren an der objektiven Operationsindikation

Somit konnten mittels der Gangtestung 85 % der objektiven OP-Indikationen gestellt werden konnten, bei der kognitiven Testung waren es hingegen 50 %.

Bei genauerer Auswertung der Gangtestung konnte ermittelt werden, welche Bestandteile hier die größte Aussagekraft aufwiesen. Die größten Verbesserungen zeigten die Patienten in der Schrittzeit. Hier wiesen 55 der 80 Personen (69 %) die größten Verbesserungen auf, gefolgt von der Schrittzahl mit 36 von 80 Personen (45 %) und der 360°-Drehung mit 17 von 80 Personen (21 %). (29 Doppelbewertungen, da sich Patienten annähernd im gleichen Maße in der jeweiligen Kategorie verbessert haben).

Wie oben bereits erwähnt, wurde statistisch ausgewertet, welche Cut-Off-Werte in der jeweiligen Testung erreicht wurden, um hierbei einen Grenzwert zu ermitteln, der geeignet ist, die Patienten präoperativ besser zu selektieren. Das folgende Diagramm zeigt, wie viele der 94 Patienten mit objektiver Operationsindikation in der Gangtestung oder kognitiven Testung die jeweiligen Cut-Off-Werte erreichten.

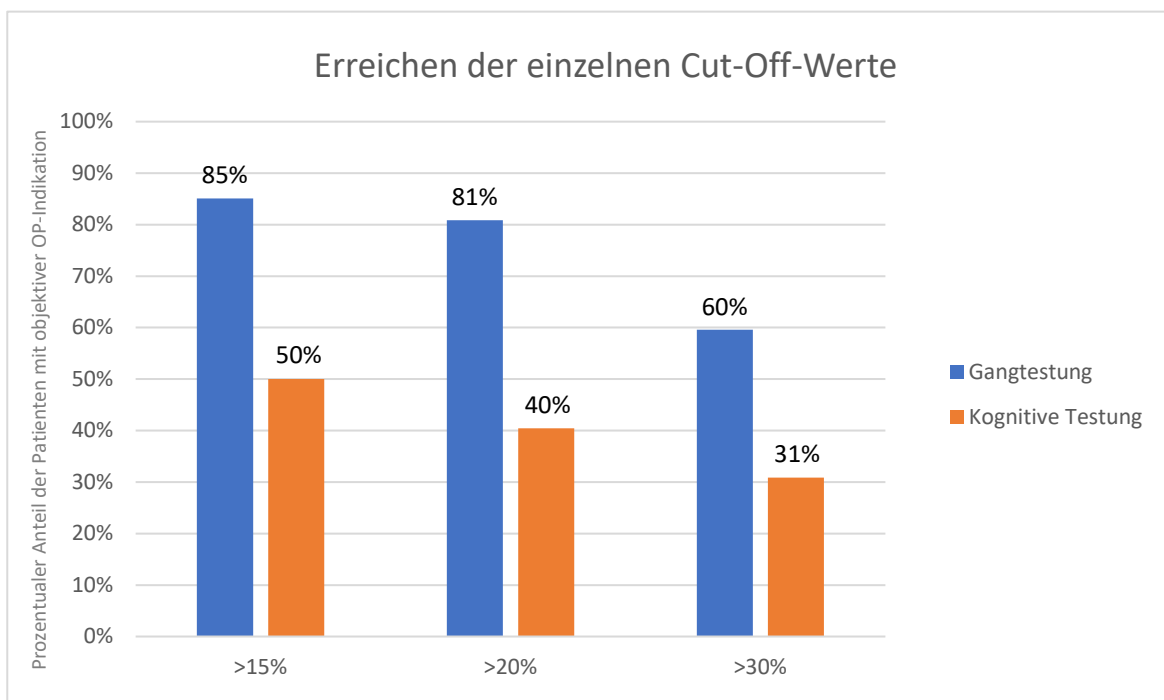


Abbildung 11: Erreichen der Cut-Off-Werte in Gangtestung und kognitiver Testung

### 3.5 Outcome der operierten Patienten

Zur Ermittlung des Outcomes der Patienten wurden diese detailliert bezüglich Veränderungen der jeweils präoperativ bestehenden Symptomatik befragt. Im folgenden Diagramm ist die relative Verbesserung aller Patienten, unabhängig von der Art der gestellten Operationsindikation, dargestellt. In die Daten inbegriffen sind nur Patienten, die auch präoperativ über eine entsprechende Symptomatik geklagt haben, sodass das entsprechende Outcome wahrheitsgemäß abgebildet werden konnte. Die entsprechende Anzahl der einbezogenen Patienten ist in der jeweiligen Abbildung gesondert erwähnt.

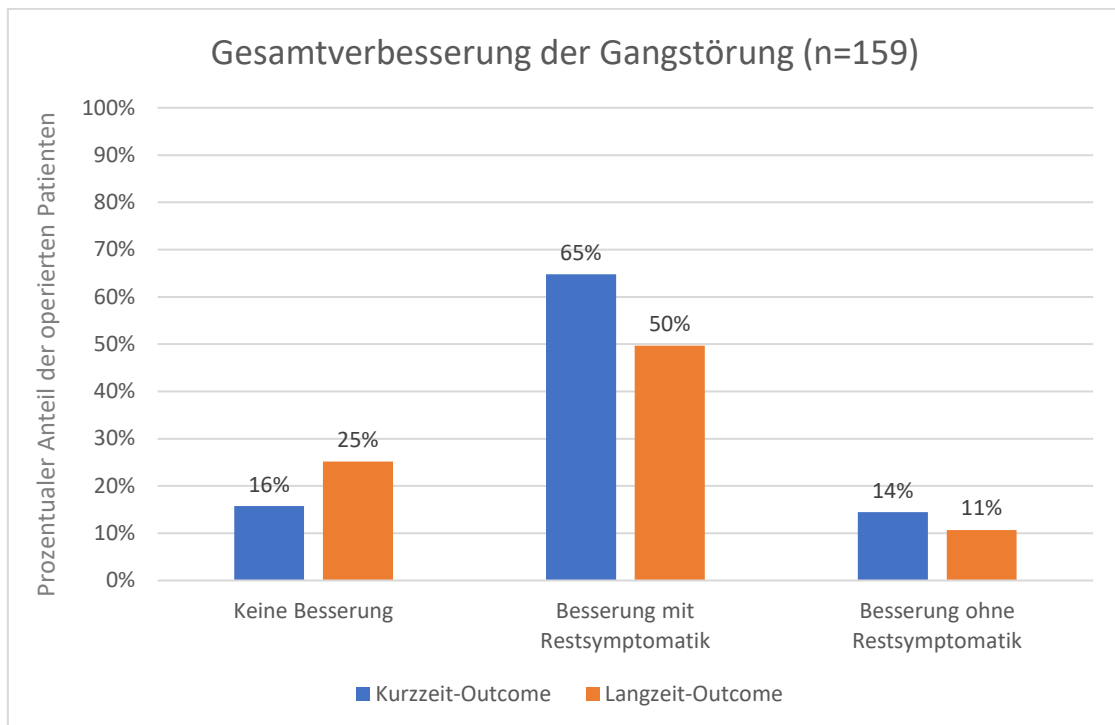


Abbildung 12: Gesamt-Outcome bezüglich der Gangsymptomatik

n = Anzahl der Patienten mit präoperativer Symptomatik

Anzahl fehlender Messwerte: Kurzzeit-Outcome (8), Langzeit-Outcome (23)

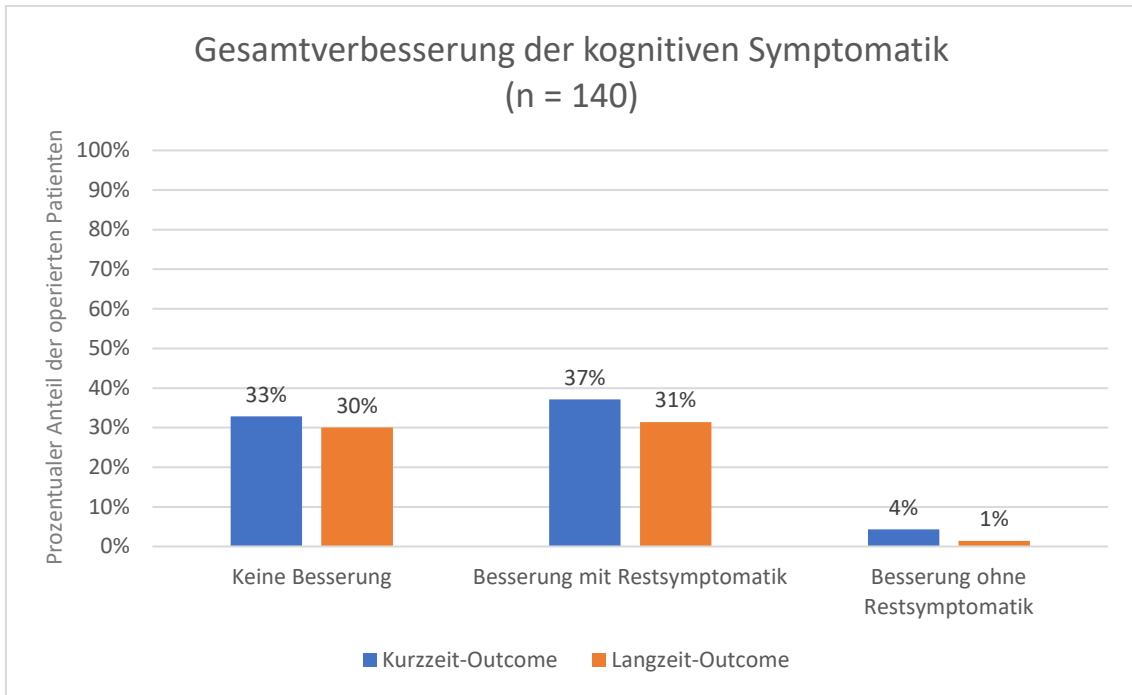


Abbildung 13: Gesamt-Outcome bezüglich der kognitiven Symptomatik

n = Anzahl der Patienten mit präoperativer Symptomatik

Anzahl fehlender Messwerte: Kurzzeit-Outcome (36), Langzeit-Outcome (52)

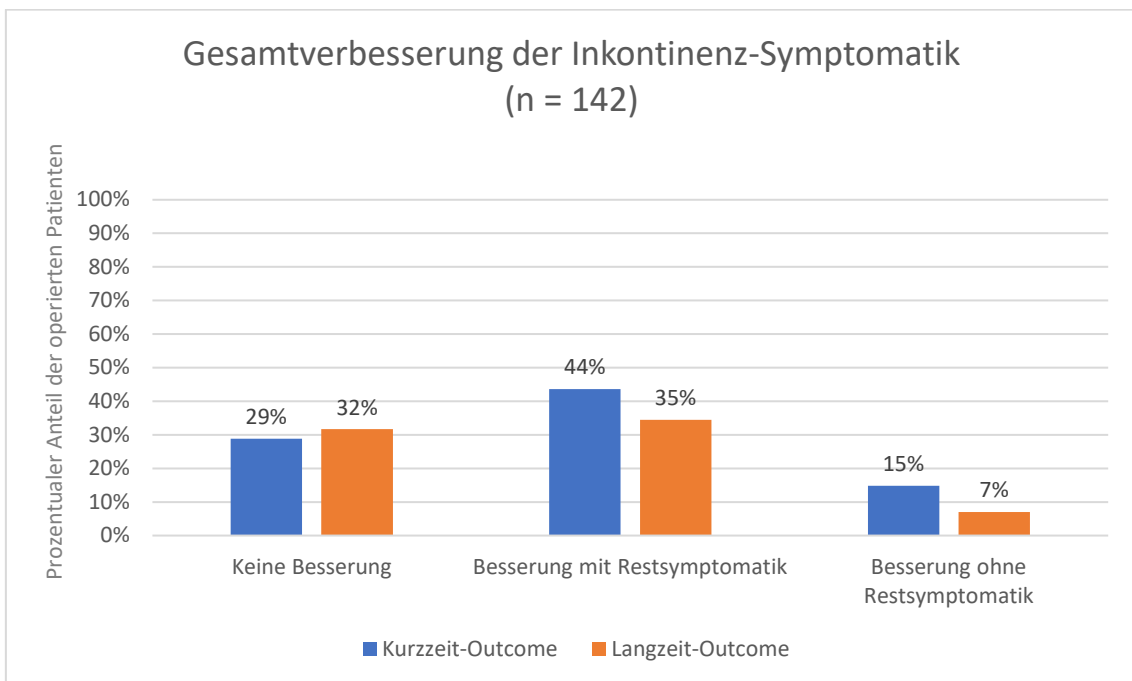


Abbildung 14: Gesamt-Outcome bezüglich der Inkontinenz-Symptomatik

n = Anzahl der Patienten mit präoperativer Symptomatik

Anzahl fehlender Messwerte: Kurzzeit-Outcome (18), Langzeit-Outcome (38)

### 3.6 Auswertung der unterschiedlichen Diagnostikmethoden hinsichtlich des postoperativen Outcomes.

Aufgrund der geringen Fallzahl der anderen Diagnostikmethoden, wird sich im folgenden Abschnitt auf die Ergebnisse des Spinal-Tap-Tests, der Lumbaldrainage, der Kombination aus Spinal-Tap-Test und Lumbaldrainage sowie auf die Ergebnisse der Druckmessung mittels einer invasiven Hirndrucksonde beschränkt. Hierbei werden sowohl die objektiven als auch die subjektiven Operationsindikationen mit einbezogen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die jeweils gewählte Diagnostikmethode gegebenenfalls auch Einfluss auf das subjektive Empfinden haben kann.

Tabelle 2: Relative Verbesserung der Patienten im Kurzzeitintervall von 3-6 Monaten

Kurzzeit-Outcome					
Diagnostik	Symptom	Besserung ohne Restsymptomatik	Besserung mit Restsymptomatik	Keine Besserung	Fehlende Messung
Tap-Test (n=96)	Gang	13 %	68 %	14 %	6 %
	Kognition	5 %	38 %	29 %	28 %
	Inkontinenz	13 %	47 %	26 %	15 %
LD (n=38)	Gang	22 %	57 %	19 %	3 %
	Kognition	3 %	48 %	27 %	21 %
	Inkontinenz	27 %	45 %	27 %	0 %
Tap-Test +LD (n=21)	Gang	14 %	62 %	19 %	5 %
	Kognition	5 %	20 %	45 %	30 %
	Inkontinenz	6 %	25 %	38 %	31 %
ICP (n=24)	Gang	22 %	48 %	22 %	9 %
	Kognition	0 %	35 %	25 %	40 %
	Inkontinenz	26 %	32 %	32 %	11 %

Darstellung der relativen Verbesserung der Patienten im Kurzzeitintervall von 3-6 Monaten, die mit der jeweils beschriebenen Diagnostikmethode untersucht wurden. Die Daten wurden unabhängig von der jeweiligen Operationsindikation ausgewertet. Patienten, die vorher keine Symptomatik aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt. LD = Liquordrainage, ICP = über invasive Hirndrucksonde gemessen, n= Anzahl der einbezogenen Patienten

Tabelle 3: Relative Verbesserung der Patienten Langzeitintervall

Langzeit-Outcome					
Diagnostik	Symptom	Besserung ohne Restsymptomatik	Besserung mit Restsymptomatik	Keine Besserung	Fehlende Messung
Tap-Test (n=96)	Gang	7 %	52 %	29 %	11 %
	Kognition	1 %	32 %	30 %	37 %
	Inkontinenz	7 %	31 %	35 %	27 %
LD (n=38)	Gang	19 %	49 %	24 %	8 %
	Kognition	0 %	33 %	39 %	27 %
	Inkontinenz	3 %	48 %	27 %	21 %
Tap-Test + LD (n=21)	Gang	14 %	38 %	10 %	38 %
	Kognition	5 %	20 %	20 %	55 %
	Inkontinenz	19 %	25 %	19 %	38 %
ICP (n=24)	Gang	30 %	48 %	13 %	9 %
	Kognition	0 %	30 %	45 %	25 %
	Inkontinenz	5 %	47 %	21 %	26 %

Darstellung der relativen Verbesserung der Patienten Langzeitintervall, die mit der jeweils beschriebenen Diagnostikmethode untersucht wurden. Die Daten wurden unabhängig von der jeweiligen Operationsindikation ausgewertet. Patienten, die vorher keine Symptomatik aufwiesen, wurden nicht berücksichtigt. LD = Liquordrainage, ICP = über invasive Hirndrucksonde gemessen, n= Anzahl der einbezogenen Patienten

Zur genaueren Analyse erfolgte neben der tabellarischen Darstellung die Durchführung einer entsprechenden Signifikanztestung. Bei Anwendung des nicht-parametrischen Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich für den Vergleich von Tap-Test und Lumbaldrainage einen Signifikanzwert von  $p=0,392$  und für den Vergleich der Hirndrucksonde zum Tap-Test ein  $p=0,157$ .

### 3.7 Auswertung des Outcomes der unterschiedlichen Cut-Off-Werte

Die folgenden Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen das entsprechende Outcome im Kurzzeit- und Langzeit-Intervall aufgeteilt auf die jeweils in der Diagnostik erreichten Cut-Off-Werte.

Tabelle 4: Kurzzeit-Outcome der unterschiedlichen Cut-Off-Werte

Kurzzeit-Outcome					
Diagnostik	Symptom	Besserung ohne Restsymptomatik	Besserung mit Restsymptomatik	Keine Besserung	Fehlende Messung
15%-Cut-Off (n=94)	Gang	15 %	69 %	12 %	4 %
	Kognition	7 %	37 %	29 %	27 %
	Inkontinenz	17 %	46 %	24 %	13 %
20%-Cut-Off (n=90)	Gang	14 %	69 %	12 %	4 %
	Kognition	7 %	37 %	28 %	28 %
	Inkontinenz	17 %	45 %	24 %	13 %
30%-Cut-Off (n=74)	Gang	15 %	68 %	15 %	3 %
	Kognition	7 %	38 %	29 %	26 %
	Inkontinenz	18 %	46 %	25 %	12 %

Analyse des Kurzzeit-Outcomes der Patienten mit objektiver Operationsindikation mit Auftrennung der Ergebnisse hinsichtlich der erreichten Cut-Off-Werte von 15 %, 20 % und 30 % Verbesserung im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Diagnostik (Tap-Test, Lumbaldrainage), Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten hinsichtlich der jeweils erreichten Verbesserung aufgetrennt auf die unterschiedlichen Cut-off-Gruppen. n= Anzahl der einbezogenen Patienten

Tabelle 5: Langzeit-Outcome der jeweiligen Cut-Off-Werte

Langzeit-Outcome					
Diagnostik	Symptom	Besserung ohne Restsymptomatik	Besserung mit Restsymptomatik	Keine Besserung	Fehlende Mes- sung
15%-Cut-Off (n=94)	Gang	13 %	50 %	21 %	16 %
	Kognition	2 %	35 %	30 %	33 %
	Inkontinenz	7 %	40 %	25 %	28 %
20%-Cut-Off (n=90)	Gang	12 %	51 %	21 %	16 %
	Kognition	2 %	36 %	29 %	33 %
	Inkontinenz	7 %	39 %	26 %	28 %
30%-Cut-Off (n=74)	Gang	12 %	53 %	23 %	12 %
	Kognition	0 %	39 %	29 %	32 %
	Inkontinenz	6 %	44 %	25 %	25 %

Analyse des Langzeit-Outcomes der Patienten mit objektiver Operationsindikation mit Auftrennung der Ergebnisse hinsichtlich der erreichten Cut-Off-Werte von 15 %, 20 % und 30 % Verbesserung im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Diagnostik (Tap-Test, Lumbaldrainage). Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten hinsichtlich der jeweils erreichten Verbesserung aufgetrennt auf die unterschiedlichen Cut-off-Gruppen. n= Anzahl der einbezogenen Patienten

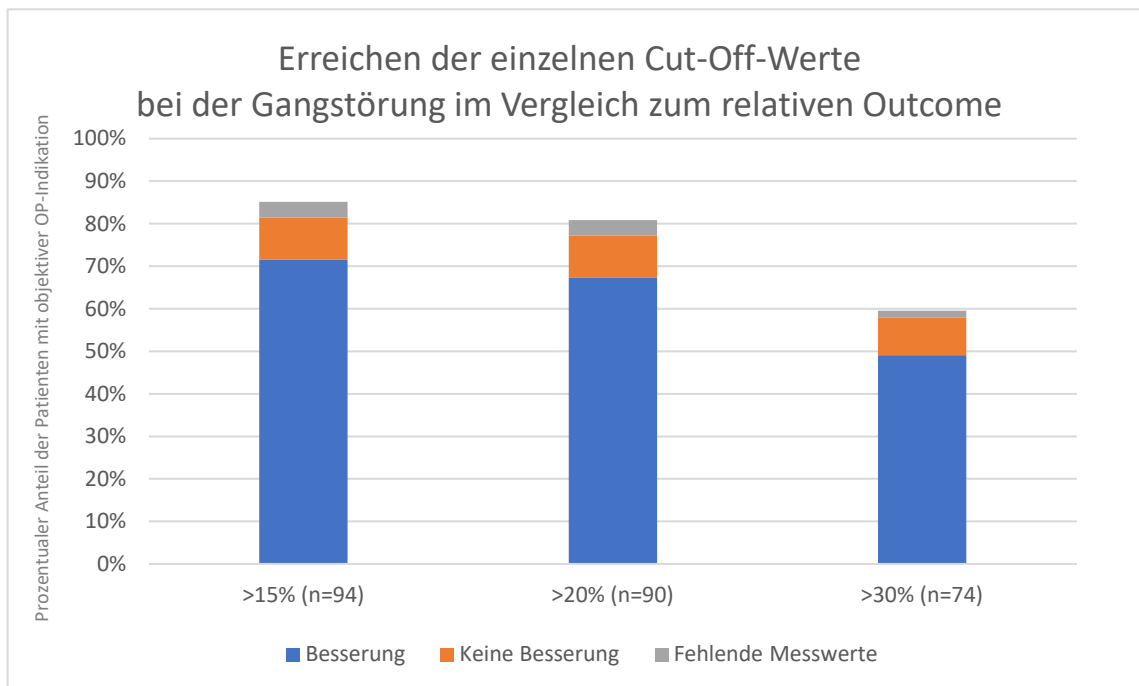


Abbildung 15: Darstellung des relativen Anteils der Patienten mit objektiver OP-Indikation mit Auftrennung hinsichtlich der erreichten Cut-Off-Werte und dem entsprechenden postoperativen Outcome.

Bei der Mann-Whitney-Analyse des Outcomes zwischen dem 15 %- und dem 30 %-Cut-Off ergibt sich ein  $p=0,795$ .

### 3.8 Objektive versus subjektive Operationsindikationen

Aufgrund der Auftrennung der Fälle in die jeweilige Operationsindikation konnte ermittelt werden, ob die Indikationsstellung mittels objektivierbarer Testverbesserung zu besseren postoperativen Ergebnissen führt und wenn dies zutrifft, in welchem Maße die Ergebnisse im Vergleich zur subjektiven Indikation besser sind.

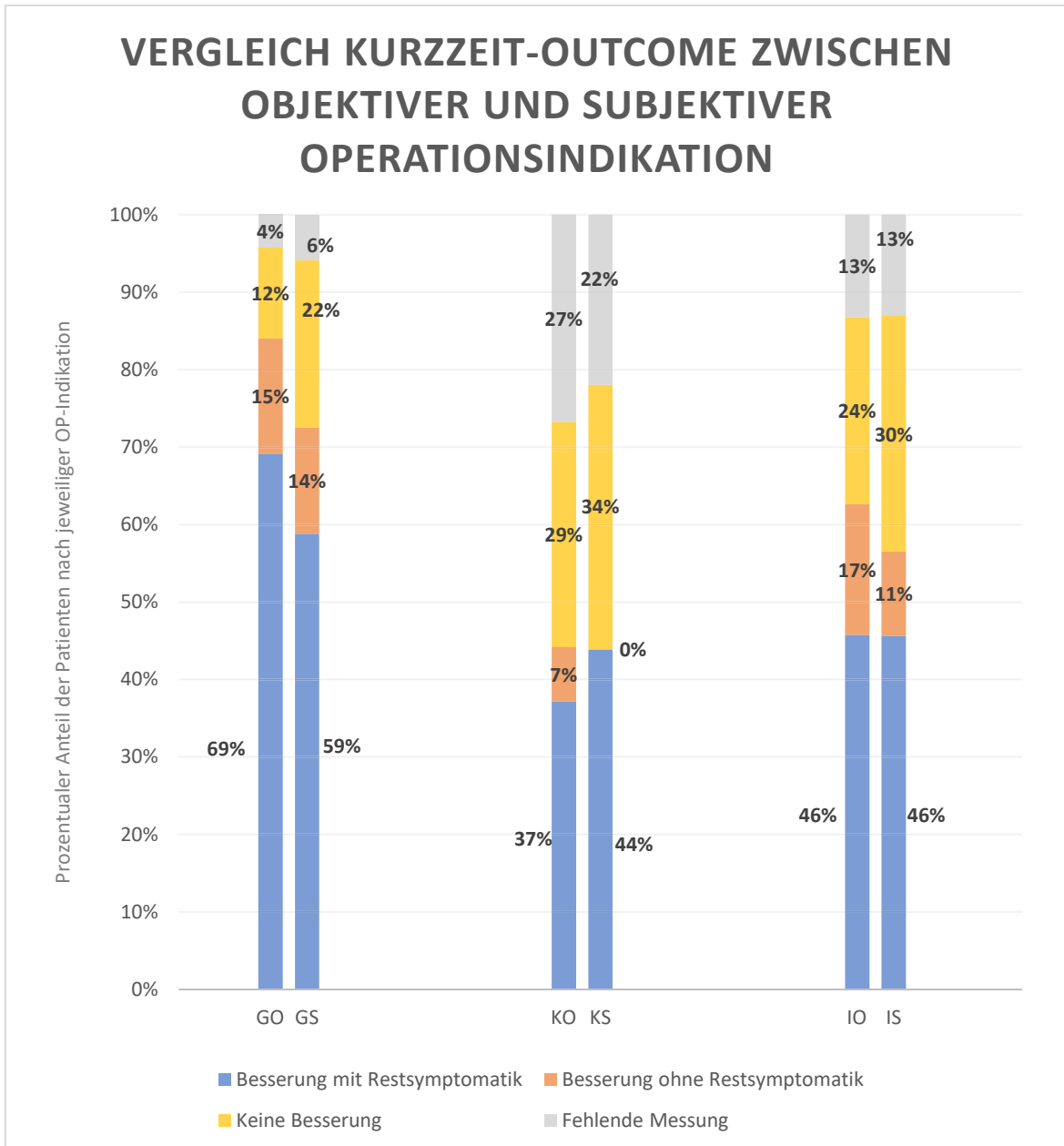


Abbildung 16: Vergleich der relativen Verbesserung der einzelnen Symptome zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation im Intervall 3-6 Monate. (GO=Gang objektiv, GS=Gang subjektiv, KO=Kognition objektiv, KS=Kognition subjektiv, IO=Inkontinenz objektiv, IS = Inkontinenz subjektiv)

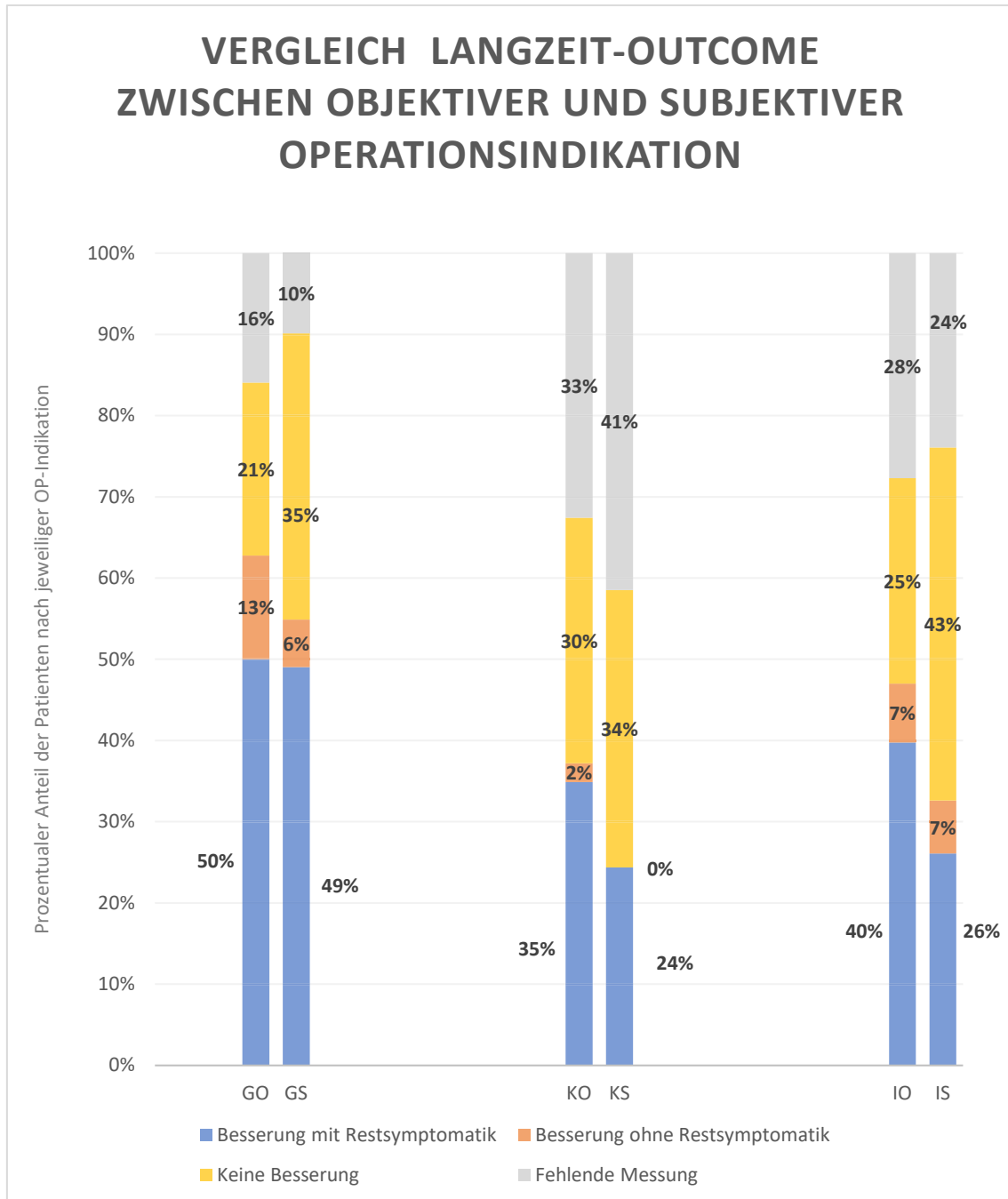


Abbildung 17: Vergleich der relativen Verbesserung der einzelnen Symptome zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation im Langzeitintervall. (GO=Gang objektiv, GS=Gang subjektiv, KO=Kognition objektiv, KS=Kognition subjektiv, IO=Inkontinenz objektiv, IS=Inkontinenz subjektiv)

Neben der Verbesserung der Symptomatik aufgetrennt auf die jeweiligen Symptome, wurde zudem ausgewertet, wie viele der Patienten eine Verbesserung

mindestens eines der drei Symptome aufwiesen und bei wie vielen Patienten eine Verbesserung ausblieb (fehlende Verbesserung).

Tabelle 6: Symptomverbesserung aufgetrennt auf Operationsindikationen

Fehlende Verbesserung nach 3-6 Monaten			
Indikation	Personen ohne Verbesserung	Personenzahl	Relativer Anteil
Gesamt (4)	17	157	11 %
Subjektive Indikation (1)	5	50	10 %
Objektive Indikation (2)	10	92	11 %
Fehlende Verbesserung nach 2-3 Jahren			
Indikation	Personen ohne Verbesserung	Personenzahl	Relativer Anteil
Gesamt (22)	19	139	14 %
Subjektive Indikation (8)	9	43	21 %
Objektive Indikation (10)	10	84	12 %
Fehlende Verbesserung insgesamt			
Indikation	Personen ohne Verbesserung	Personenzahl	Relativer Anteil
Gesamt (3)	10	158	6 %
Subjektive Indikation (2)	3	49	6 %
Objektive Indikation (1)	7	93	8 %

Darstellung der absoluten und relativen Patientenzahl, die postoperativ keine Verbesserung in eines der drei Hauptsymptome aufweisen. Hierbei wurden unter „Gesamt“ (n=161) alle Operationsindikationen subsummiert und danach die Patienten der objektiven (n=94) und subjektiven (n=51) OP-Indikation getrennt betrachtet. Fehlende Messwerte wurden exkludiert und deren Anzahl in der jeweiligen Klammer vermerkt.

Sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeit-Intervall des Follow-Ups wiesen nahezu 90 % (Intervall 86-90%) der Patienten eine Verbesserung in mindestens einem der drei Hauptsymptome auf (ausgenommen Verbesserung im Langzeitintervall bei subjektiver Operationsindikation (79%)). Betrachtet man den gesamten Zeitraum, so profitieren insgesamt 94 % der Patienten von einer Operation. Die Patienten mit fehlender Messung wurden aus der Rechnung exkludiert. Weiterhin wurde getestet, ob der vorhandene Unterschied im Outcome zwischen objektiver und subjektiver OP-Indikation statistisch signifikant ist. Hierzu wurden Verbesserungskoeffizienten für jeden Patienten definiert. Diese berechneten sich

aus der Addition der verbesserten Symptome im Kurzzeit- und Langzeit-Outcome (fehlende Verbesserungen wurden als 0, Verbesserungen mit Restsymptomatik wurden als 1, ohne Restsymptomatik als 2 Punkte gewertet) dividiert durch die Anzahl der präoperativ vorhandenen Symptome. Dieser Verbesserungskoeffizient wurde in die statistischen Analysen übernommen. Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von 5 % ( $\alpha=0,050$ ) wurde bei dem Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit nicht normalverteilter Variable der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Hierbei ergab sich ein statistischer Trend, jedoch kein signifikanter p-Wert ( $p=0,051$ ).

### **3.9 Komplikationen der therapeutischen Intervention – Revisionsoperationen**

In dieser Studie wurden 46 der 161 reoperiert (29 %). Der Grund hierfür war meist eine fehlende Verbesserung oder gar eine Verschlechterung der Symptomatik. Die Ursachen für eine Revision waren sehr unterschiedlich. Neben an sich fehlender klinischer Verbesserung bei intaktem Ventilsystem (z.B. zum Einbau eines Shuntassistenten), waren sowohl Defekte des Ventils (fehlende Verstellbarkeit, fehlende Pumpbarkeit des Reservoirs), als auch Dislokationen oder Obstruktionen des Ventrikel- oder Bauchkatheters für die Revision ursächlich. Zudem waren Komplikationen der Therapie an sich (Shuntinfektion, Hygrome und Subduralblutungen infolge einer Überdrainage) zu verzeichnen. Diese schwerwiegenden Komplikationen waren jedoch sehr selten (Subduralhämatome/Hygrome sowie Infektionen bei 3 von 46 Patienten).

### **3.10 Auswertung der anonymen Patientenbefragung**

Zusammenfassend wurden insgesamt 51 (32 %) ausgefüllte Fragebögen gezählt. Die Analyse der wahrgenommenen Symptome ergab, im Vergleich zu den in der Patientenakte dokumentierten Befunden, folgende Verteilung:

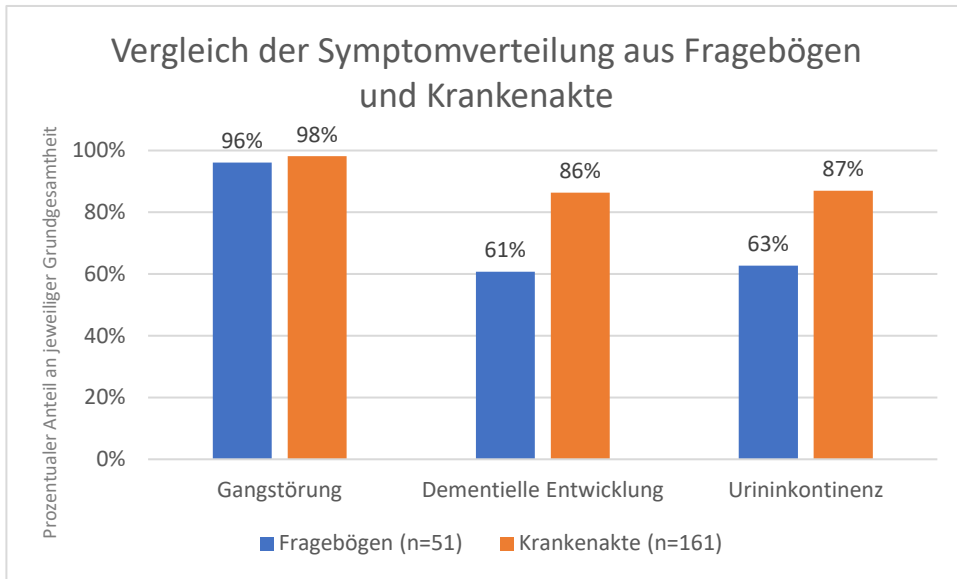


Abbildung 18: Vergleich der Symptomverteilung von Fragenbögen und Krankenakte

Neben den wahrgenommenen Symptomen wurde im Fragebogen die Lebensqualität näher beleuchtet. Hierzu erfolgte die Erfassung mittels einer visuellen Analogskala von 0 bis 100, wobei 0 die schlechtmöglichste und 100 die beste Lebensqualität darstellt.

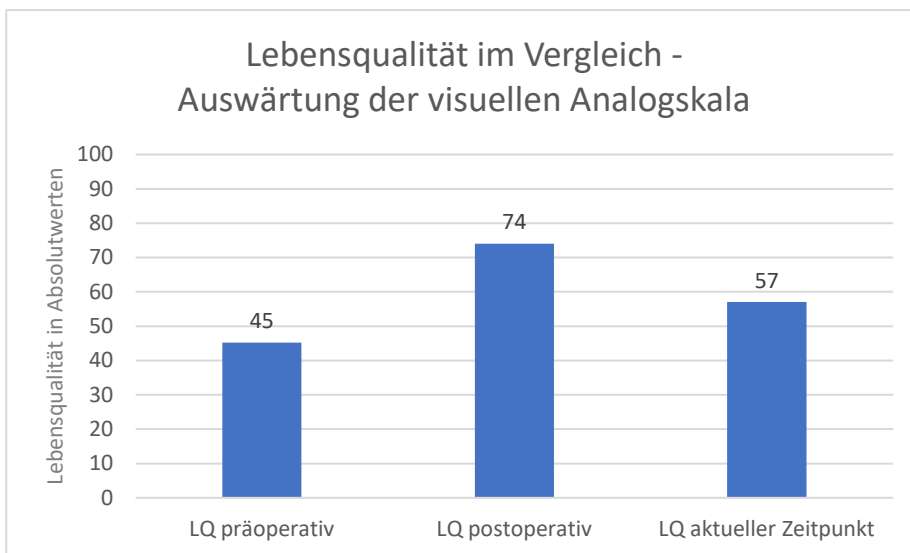


Abbildung 19: Wahrgenommene Lebensqualität vor und nach der operativen Therapie

Die obenstehende Darstellung zeigt die durchschnittlichen absoluten Werte der von den Patienten angegebenen Lebensqualität vor und nach der Operation sowie Zeitpunkt der Befragung. Die Daten zeigen eine Verbesserung von 29 Punkten postoperativ sowie eine Verbesserung von 12 Punkten bezogen auf den Zeitpunkt der Datenerhebung. Betrachtet man die durchschnittliche Verbesserungsdauer (n=39 Patienten) ergibt sich eine Verbesserung der Lebensqualität über 25,2 Monate zum Zeitpunkt der Erhebung des Fragebogens wobei mehr als jeder Vierte (28 %) eine anhaltende Verbesserung bis zum Erhebungszeitpunkt des Fragebogens angab. Der wahre durchschnittliche Wert liegt demnach höher.

Die Ergebnisse zur Selbstständigkeit im Alltag können der Tabelle 7 entnommen werden. Sie zeigen, dass postoperativ nahezu 72 % der Patienten nur geringe bis gar keine Hilfe im Alltag benötigen und auf lange Sicht gesehen, etwa 55 % der Personen eine große Selbstständigkeit bewahren können.

Tabelle 7: Postoperative Selbstständigkeit im Alltag

Selbstständigkeit	Bester Zustand postoperativ		Aktuell	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Komplett selbstständig, kein Hilfsbedarf im Alltag	16	31 %	11	23 %
Eingeschränkt selbstständig, wenig Hilfsbedarf im Alltag	21	41 %	15	32 %
Geringe Selbstständigkeit, viel Hilfsbedarf im Alltag	7	14 %	11	23 %
Keine Selbstständigkeit, alle Aufgaben bedürfen Hilfe	7	14 %	10	21 %
Gesamt	51		47	

Einen hohen Stellenwert bei der Erfassung der subjektiven Komponente ist die Frage, ob sich die Patienten rückblickend, im Wissen des postoperativen Verlaufs, nochmals für die Operation entscheiden würden. Die entsprechenden Ergebnisse können der folgenden Abbildung entnommen werden.

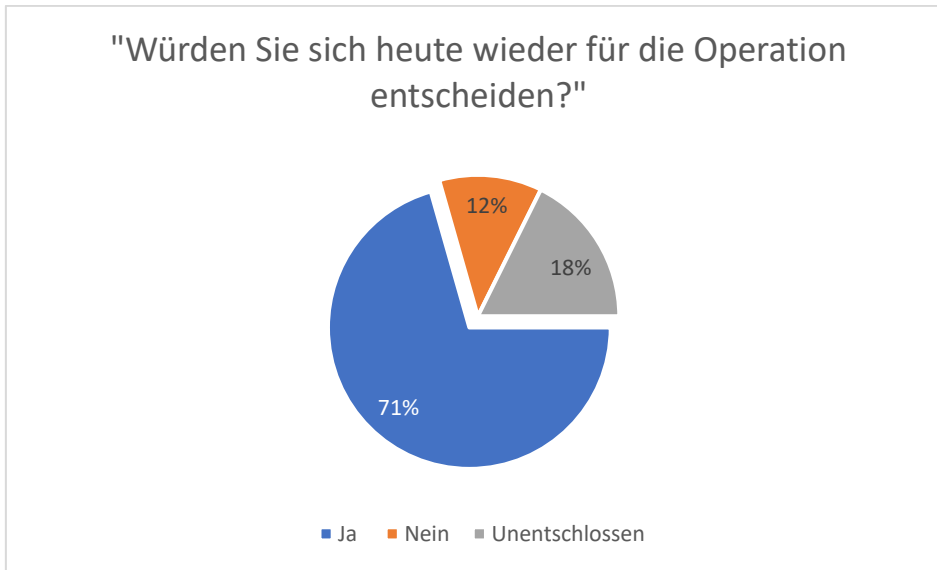


Abbildung 20: Retrospektive Sicht zur Operationsentscheidung  
Angegeben sind relative Werte in Prozent (n=54 Personen)

## **4 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1 Studiendesign**

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte retrospektiven Studie am Universitätsklinikum Tübingen analysiert die krankheitsspezifischen Daten von 161 Patienten innerhalb der Jahre 2010 bis 2016. Im Vergleich zu anderen Studien zeigt sich eine gleichwertige Fallzahl bei insgesamt niedriger Prävalenz.

Ein retrospektives Studiendesign birgt immer auch Schwächen, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen. Im Vergleich zu einer prospektiven Studien müssen die Ergebnisse im Hinblick auf eine fehlende Standardisierung der Follow-Up-Struktur (Intervall, Untersuchung, Fragebögen) sowie wegen fehlender Messwerte kritisch interpretiert werden. Letztere können nicht nur durch eine fehlende Standardisierung, sondern auch durch eine eingeschränkte Aktenaufarbeitung (mangelnde Digitalisierung der Krankenakte oder fehlende externe Befunde) erklärt werden. Aufgrund des engmaschigen Follow-Up-Intervalls (mehrfache Vorstellung besonders direkt postoperativ sowie in der Langzeitnachsorge >2-3 Jahre) und der ausreichend großen Fallzahl konnte diese Fehlergewichtung minimiert werden.

Des Weiteren kann die Vorselektion der Patienten zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. In diese Studie wurden allein Patienten inkludiert, die in der neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen operiert wurden. Die Vorselektion erfolgte jedoch auch in der dortigen neurologischen Klinik und externen Krankenhäusern, welche die Patienten im Anschluss der neurochirurgischen Klinik Tübingen zuwiesen.

### **4.2 Analyse der untersuchten Patientengruppe**

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 74,89 Jahre. Dies geht mit entsprechenden Definitionen gängiger Literatur einher, die den idiopathischen Normaldruckhydrocephalus als eine Erkrankung des höheren Lebensalters beschreiben (Kuriyama N et al. 2017, Zaccaria V et al. 2020, Sundström N et al. 2022). Im

Vergleich mit den Ergebnissen anderer wissenschaftlicher Studien zeigen sich hinsichtlich des Alters keine Unterschiede. Das mittlere Alter bei den Studien von SCHNIEPP et al. lag im Intervall von  $76,1 \pm 7,8$  Jahren (Schniepp et al. 2017). Ähnliche Ergebnisse lieferten auch umfassendere Studien von NAKAJIMA et al., welcher bei der Entwicklung der Guidelines im Management des iNPH in Japan mitwirkte. In dieser Studie mit einer Anzahl von 1423 Patienten wurde ein Intervall von 73-80 Jahren (Nakajima et al. 2019) ermittelt. Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen (McGirt et al. 2005).

Neben dem Alter ist auch die Geschlechterverteilung von Relevanz. In dieser Studie waren 61 % der Betroffenen männlich und 39 % weiblich, was auf eine Geschlechterpräferenz der Männer deutet. Diese Präferenz fand sich auch in weiteren Studien von NAKAJIMA und HUNG wieder (41-42 % weiblich, 58-59 % männlich) (Nakajima M et al. 2019, Hung AL et al. 2016). Aufgrund des hohen Patientenaufkommens der japanischen Studie, kann hier von fundierten Ergebnissen ausgegangen werden.

Wie oben bereits dargestellt, sind die Patientencharakteristika dieser Arbeit vergleichbar mit denen anderer internationaler wissenschaftlicher Studien. Aufgrund der Größe der Stichprobe von 161 Patienten sowie ähnlicher Alters- und Geschlechterstruktur kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse ein gutes Abbild der Erkrankten in der Gesamtpopulation wiedergeben und die abgeleiteten Prinzipien somit auf die Allgemeinheit der iNPH-Erkrankten übertragen werden können.

### **4.3 Analyse der Symptomverteilung**

Die in dieser Studie am häufigsten auftretende Symptomatik ist die Gangstörung. Sie ist das Krankheitsbild dominierende und nahezu bei allen Patienten vorkommende Symptom und wird somit als häufig obligates Diagnostikkriterium angesehen. Die Manifestation der Gangstörung war hier von unterschiedlicher Ausprägung und reichte von einer verminderten Schritthöhe und -geschwindigkeit bis hin zu einem stark kleinschrittigen und breitbasigen Gangbild. Die Gangstörung war bei 98 % der Patienten zu verzeichnen, gefolgt von der Inkontinenz (87 %)

und der kognitiven Symptomatik (86 %). Die komplette Trias war bei 78 % der Patienten vorhanden.

Ähnliche Ergebnisse tauchen in vergleichbaren wissenschaftlichen Arbeiten auf. Bei MCGIRT et al. wiesen von 132 Patienten 98% eine Gangstörung auf. Die kognitiven Störungen und die Urininkontinenz waren hingegen seltener (78 % und 79 %). Eine voll ausgeprägte Trias wiesen nur 62 % der Patienten auf (McGirt et al. 2005).

Die Intervalle, die durch Zusammenschau mehrerer wissenschaftlicher Arbeiten in die japanische Leitlinie übernommen wurden, zeigten ähnliche Verhältnisse auf. Wie bereits in der Einleitung dieser Dissertation beschrieben, war die Gangstörung bei 94-100 %, die dementielle Entwicklung bei 78-98 %, die Urininkontinenz bei 76-83 % und die komplette Ausbildung der Trias bei ca. 60 % der Fälle vorhanden (Mori K. 2001).

Der Vergleich zeigt, dass zumindest die Urininkontinenz und die vollständige Ausbildung aller drei Symptome in dieser Studie häufiger vorhanden sind als in vergleichbaren Studien. Mögliche Ursachen hierfür sind vielseitig. Zum einen kann bei dieser Studie ein Observer Bias nicht ausgeschlossen werden, das bedeutet eine Verzerrung aufgrund der positiven Erwartung der Person, die die Ergebnisse auswertet (fehlende Verblindung). Um diese mögliche Verzerrung zu minimieren, wurden das Follow-up zweimalig analysiert. Widersprüchliche Fälle wurden hierbei in einem Gremium diskutiert und durch erneute Akteneinsicht ausgewertet. Eine weitere mögliche Fehlerquelle dieser retrospektiven Arbeit ist, dass bei der nachträglichen Akteneinsicht grenzwertige Befunde zu häufig als positiv oder negativ bewertet wurden. Diese Fehlerquelle wurde dadurch minimiert, dass durch die gleichzeitig einsehbare und ausführliche postoperative Follow-Up-Auswertung der Symptome, Rückschlüsse auf dem präoperativen Befund gezogen und die präoperativen Beschwerden besser als positiv oder negativ beurteilt werden konnten. (Fallbeispiel: Patient weiß nicht, ob eine Urge-Inkontinenz vorliegt, er müsse an sich schon häufig auf Toilette. Hinsichtlich einer Zunahme der Beschwerden, könne er keine sichere Aussage treffen. Postoperatives Follow-Up: Patient gibt an, deutlich seltener auf die Toilette zu müssen, keine

Inkontinenz-Symptomatik). Neben den oben genannten Verzerrungen, die der retrospektiven Datenauswertung geschuldet sind, kann auch eine zufällige Symptomverteilung zu höheren Ergebnissen beigetragen haben.

Wie zuvor dargestellt, wurde versucht, diese Fehlerquellen zu minimieren. Dennoch sind die Ergebnisse dieser Studie in Hinsicht auf die Symptomverteilung, besonders die der Urininkontinenz und der kompletten Ausprägung der Trias, als kritisch zu betrachten. In Bezug auf die Gangstörung und die demenzielle Entwicklung kann aber von validen Ergebnissen ausgegangen werden.

Besonders die Gangstörung war auch in dieser Studie als häufigstes Symptom bei nahezu jedem Patienten vorhanden. Dies bestätigt und beweist den Stellenwert, den dieses Symptom in gängigen Leitlinien aufweist. Entsprechend der deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gilt demnach ein NPH als wahrscheinlich, wenn die NPH-typischen Gangauffälligkeiten, ein weiteres Leitsymptom und eine typische Bildgebung vorliegt (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Die Rechtfertigung für diese Empfehlung wird auch durch die vorliegenden Daten unterstrichen. Wie in Abbildung 10 (Kapitel 3.4) zu entnehmen ist, waren allein 85 % der objektiv gestellten Operationsindikationen auf eine Verbesserung in der Gangtestung zurückzuführen. Hier hatte sich vor allem die Schrittzeit für eine definierte Strecke (Schrittgeschwindigkeit) gebessert. Nur 50 % der Indikationen hätten durch die kognitive Testung gestellt werden können, wobei hiervon 35 % auch durch die Gangtestung ermittelt worden wären. Dies lässt an der Funktion des MMST, des DemTect und des Pegboard-Tests als Indikatoren für eine kognitive Verbesserung zweifeln. Demgegenüber stehen verschiedene wissenschaftliche Arbeiten, wonach der Pegboard-Test als guter Marker für eine kognitive Verbesserung gilt, da er sich deutlich und vor allem bei einem hohen Anteil der Patienten verbessert (86-90 %). Der Mini-Mental-Test und der DemTect hingegen bessern sich meistens nur geringfügig und gelten deshalb nur als bedingt geeignet für die Testung (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Hellström P et al. 2008).

Entsprechend der oben dargestellten Ergebnisse sollte die Gangstörung als begrenzt obligates Diagnostikkriterium gelten. Sollte sie nicht oder in nicht typischer Ausprägung vorliegen, muss eine weitreichende Differentialdiagnostik erfolgen. Besonders andere Ursachen der Gangstörung wie z.B. eine Polyneuropathie oder eine Parkinson-Erkrankung sollten bei einer atypischen Gangstörung ausgeschlossen werden. Studien deuten an, dass bis zu 71 % der iNPH-Patienten Parkinson-ähnliche Symptome aufweisen können. So sei die Bradykinesie und Rigidität doppelt und eine posturale Instabilität drei Mal so häufig im Vergleich zu Personen ohne iNPH (Molde K et al. 2017). Auch in dieser Studie wurde ein Morbus Parkinson in vielen Fällen als mögliche Differentialdiagnose diskutiert, sei es als alleinige Erkrankung oder als begleitende Komorbidität. Neben der iNPH-Diagnostik wurde bei diesen Patienten eine kurzfristige L-DOPA-Gabe ex juvantibus durchgeführt und das entsprechende Ansprechen getrennt ausgewertet. Eine entsprechende Datenlage kann jedoch in dieser Studie durch die fehlende strukturierte Anwendung nicht erhoben werden. Entsprechende Studienmodelle untersuchen jedoch einen zusätzlichen klinischen Benefit durch die L-DOPA-Medikation nach Implantation eines VP-Shunt. Die Fallzahl ist jedoch gering und sollte durch weitere prospektive Studien gestützt werden (Broggi et al. 2016).

Hinsichtlich der Verteilung der Symptome ist auffällig, dass die Ergebnisse zwischen einzelnen Studien und auch innerhalb dieser Studie differieren. So gibt es sowohl Unterschiede hinsichtlich der Verteilung zwischen der Studie und den entsprechenden Intervallen der japanischen Leitlinie bzw. den Ergebnissen von MCGIRT et al., als auch zwischen den Analysen der Patientenakten und den Analysen der Patientenfragebögen (Abbildung 18, Kapitel 3.11). Ursachen hierfür sind vielfältig und müssen genauer diskutiert werden. Aufteilen kann man diese Fehlertypen in **vier verschiedenen Gruppen**: statistische, ärztliche, patienteneigene und symptomsspezifische Verzerrungen.

Die **statistischen Verzerrungen** beruhen auf üblichen Anfälligkeiten einer retrospektiven Arbeit. Wie oben bereits genannt, spielen hierbei ein Observer-Bias oder ein Selection-Bias eine Rolle. Des Weiteren muss die Limitierung einer retrospektiven Analyse mittels Akteneinsicht berücksichtigt werden, bei der nicht der

Patient selbst untersucht wird, sondern seine erfassten Patienten- und Diagnostikdaten ausgewertet werden.

**Ärztliche Verzerrungen** können daher rühren, dass die entsprechende Symptomatik häufig von ärztlicher Seite nicht als solche wahrgenommen wird. So klagen viele Patienten zu Beginn der Erkrankung bereits über eine Urge-Symptomatik. Diese kann oft durch eine nur gering eingeschränkte Motorik kompensiert werden, da die Toilette rechtzeitig erreicht wird. Mit Zunahme der Erkrankungssymptomatik bedingen sich diese Verschlechterungen gegenseitig und führen zu einer manifesten Urininkontinenz. Eine ausführliche und detaillierte Anamnese schafft hierbei Abhilfe. Allerdings ist besonders die Inkontinenz als auch kognitive Verschlechterungen oft ein mit Scham besetztes Thema, sodass auch dies zu veränderten Ergebnissen führen kann. Besonders bei solchen sensiblen Themen ist auf ein vertrautes und einfühlsames Arzt-Patienten-Gespräch zu achten aber dennoch eine genaue Anamnese durchzuführen. Eine weitere mögliche Fehlerquelle von ärztlicher Seite ist, dass einige Symptome aufgrund der Frageweise mit geschlossenen, suggestiven Fragen („Und eine Urininkontinenz haben Sie dann auch noch oder?“) gegebenenfalls falsch positive Befunde erzeugen. Fehlende Fragen oder Setzen des falschen Schwerpunktes (Fokussierung auf die Gangstörung) können hingegen zu falsch negativen Befunden oder fehlenden Messwerten führen.

Eine weitere Ursache für differierende Ergebnisse der Studien hinsichtlich der Symptomverteilung kann ebenfalls die Wahrnehmung des Patienten selbst, also eine **patienteneigene Verzerrung**, sein. So zeigen die Ergebnisse der Akteneinsicht und der Patientenbefragung teils große Unterschiede in der Symptomhäufigkeit. Klagen laut der Krankenakte 87 % der Patienten über eine Urininkontinenz bzw. 86 % über eine kognitive Einschränkung, sind es in der Analyse der Fragebögen nur 63 % bzw. 61 %. Gründe hierfür sind sicherlich vielfältig. Möglicherweise basieren die Ergebnisse auf fehlender Erinnerung an den präoperativen Zustand und sind deshalb im Fragebogen unterrepräsentiert. Möglicherweise sind diese Ergebnisse auch zufällig entstanden, weil nur etwa ein Drittel der Patienten den Fragebogen beantworteten. Eine weitere Ursache ist unter Umständen auch die patienteneigene Symptomwahrnehmung. Oft wird in den

Patientenakten vor allem das Gehen beklagt und weitere Symptome treten in den Hintergrund.

Zudem gibt es noch **symptomspezifische Verzerrungen**, da besonders im hohen Alter auftretende Differentialdiagnosen zu bedenken sind. So zeigten sich häufig komorbide Erkrankungen z.B. vaskulärer Genese, die eine vaskuläre Encephalopathie bedingen könnten, andere dementielle Erkrankungen wie ein Morbus Alzheimer müssen ebenso berücksichtigt werden wie eine Voroperation der Prostata, eine Parkinson-Erkrankung oder Gangstörungen aufgrund einer sensiblen Polyneuropathie, um nur einen kleinen Teil möglicher Differentialdiagnosen der jeweiligen Symptome zu nennen. Entsprechende Studien bestärken diese Ansicht. VERGHESE et al. zufolge leiden allein 20 % der über 75-Jährigen an neurologischen Gangauffälligkeiten oder -störungen (Verghese J et al. 2002), 21-32 % der älteren Männer leiden unter einer Urininkontinenz, davon 12 % an einer Urge-Inkontinenz (Shamliyan TA et al. 2009). Betrachtet man die Prävalenz der Demenz findet man stark differierende Ergebnisse. Eine Studie von LANGA et al. spricht von 9 % in der Bevölkerung, deren kognitive Beeinträchtigung mit einer Demenz vereinbar sind (Langa et al. 2008). Es ist allerdings anzunehmen, dass die Prävalenz der Menschen mit beginnender und deshalb nur leichter kognitiver Einschränkung weitaus größer ist. Folglich können die Symptome erst nach entsprechender Differentialdiagnostik als positiv und somit NPH-bedingt gewertet werden. Dies ist besonders wichtig, da sich beispielsweise die Inkontinenz, die nach einer transurethralen Prostataresektion auftreten kann, auch nach der Shunt-Anlage nicht bessern wird. Wertet man sie hingegen doch als NPH-bedingt, kann das Herabstellen des Ventils zu einer Überdrainage-Symptomatik oder zur Entstehung von Hygromen oder Subduralhämatomen führen. Berücksichtigt man dies nicht oder werden die entsprechenden Vorerkrankungen und -operationen durch den Patienten nicht erwähnt und liegen entsprechende Vorberichte nicht vor, kann es zu verfälschten Ergebnissen hinsichtlich der Verteilung kommen.

Die oben benannten Fehlerquellen sind wie aufgezeigt vielfältig und bedingen sich oft gegenseitig. Eine erschwerte Arzt-Patienten-Beziehung, eine mit Scham besetzte Symptomatik, ein falsch gelegter Fokus in der Diagnostik und

Nachsorge oder die ärztliche und patienteneigene Wahrnehmung können zu verfälschten Ergebnissen führen.

#### **4.4 Analyse der Effizienz der operativen Intervention mittels VP-Shunt-Anlage**

Nebst allen Diskussionen über die Effizienz diagnostischer Methoden, Differenzierung einzelner Diagnostikmittel und Cut-Off-Werte in den folgenden Abschnitten, muss zuallererst der Stellenwert und der Nutzen der therapeutischen Intervention selbst näher betrachtet werden. In dieser Studie wurden dabei nur Patienten mit einer ventrikuloperitonealen Shuntanlage beleuchtet. Aussagen über andere operative Eingriffe wie ein ventrikuloatrialer oder lumboperitonealer Shunt können nicht getroffen werden und bleiben deshalb unerwähnt. Aus therapeutischem Gesichtspunkt und aus der Sicht der Betroffenen stellt sich immer die Frage nach der Kosten-Nutzen-Abwägung bei einer solchen stark invasiven therapeutischen Option. Hierbei muss nicht nur das eigentliche Outcome, sondern auch die Meinung der operierten Personen und die vorgefallenen Komplikationen und Revisionen berücksichtigt werden. Deshalb erfolgte, neben der ausführlichen Analyse der Nachsorgediagnostik und der Revisionsoperationen, auch die Auswertung der Patientenfragebögen, um ein multidimensionales Bild der Ergebnisse der operativen Intervention schaffen zu können.

Zum Vergleich erfolgte die Recherche der internationalen Studienlage hinsichtlich des Outcomes. Die Studie von MCGIRT et al. von 2008 umfasste 132 Patienten mit einem iNPH, die einer Shuntoperation unterzogen wurden. 6 Monate postoperativ zeigten sich hierbei 60 % der Operierten mit einer Symptomverbesserung, im Zeitraum zwischen 6 Monaten und 2 Jahren zeigten weitere 15 % einen klinischen Benefit. Somit lag die Rate bei insgesamt 75 % der Patienten. Hierbei wurde als erstes zumeist eine Verbesserung der Gangstörung beobachtet (93 %), wohingegen die Verbesserung der Demenz und Urininkontinenz schwächer ausfiel. 33 % der Patienten wurden aufgrund verschiedener Komplikationen operativ revidiert (McGirt et al. 2005).

Betrachtet man die zusammenfassende Studie von HALPERIN et al., zeigt sich die Operation als äußerst effizient. Nach 6 Monaten gaben 96 % der Patienten

an, sich subjektiv besser zu fühlen. Davon verbesserten sich 83 % in einer objektiven Gangtestung und 48 % in kognitiven Testverfahren. Nach 5 Jahren fühlten sich 56 % subjektiv besser. 40 % schnitten in der Gangtestung und 10 % in der kognitiven Testung besser ab (Halperin JJ et al. 2015).

Dies sind nur zwei der wissenschaftlichen Arbeiten, die die Effizienz der ventrikuloperitonealen Shuntanlage darlegen. Die deutsche Leitlinie geht unter Berücksichtigung weiterer Arbeiten von einem Benefit von 70-90 % der operierten Patienten aus (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018). Dennoch gibt es auch Arbeiten, die ein weitaus schlechteres Outcome zeigen. Die Arbeiten von HEBB et al. aus dem Jahre 2001 sprechen von einer kurzfristigen Verbesserung von nur 59 % und einem langfristigen Benefit von nur 29 %. 22 % der Personen bedurften einer Revisionsoperation (Hebb AO et al. 2001). Die deutsche Leitlinie sieht dies vor allem dem Alter der Studie geschuldet (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018) und bezieht sich auf die Verbesserungen durch den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt.

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern mit den guten Ergebnissen nach der Operation die Effizienz der Behandlung. Wird das Gesamtoutcome aller Patienten betrachtet (Abbildung 12 - Abbildung 14, Kapitel 3.5), zeigt sich hinsichtlich des Kurzzeit-Outcomes, dass 79 % der Patienten subjektiv eine Gangverbesserung, 59 % eine Verbesserung der Urininkontinenz bzw. der Urge-Symptomatik und 41 % einen kognitiven Benefit bemerkt haben. Analysiert man das Langzeit-Outcome ergeben sich Verbesserungen von 61 % im Gang, 42 % in Bezug auf die Inkontinenz und 32 % hinsichtlich der kognitiven Symptomatik. Diese Ergebnisse zeigen vor allem ein sehr gutes Ansprechen der Gangstörung, gefolgt von der Urininkontinenz. Die schlechtesten Aussichten für eine Veränderung sind bei der dementiellen Entwicklung zu erwarten. Eine Vollremission der Beschwerden tritt besonders bei Betrachtung des Langzeitoutcomes nicht auf (1,4 % der Patienten). Die Studienlage hinsichtlich der kognitiven Verbesserung untermauert diese Ergebnisse. So ist zu sagen, dass die kognitive Verbesserung zwar umso größer ist, je deutlicher die präoperative Einschränkung war, dennoch ist hierbei

eine vollständige Restitutio ad integrum unwahrscheinlich. Dies ginge, so der Literatur folgend, wohl auf eine bereits irreversible Zerstörung neuronaler Strukturen zurück (Hellström P et al. 2008, Del Bigio MR et al. 1997). Dennoch müssen aufgrund der großen Anzahl fehlender Messwerte die Ergebnisse der kognitiven Leistung und der Urge-Inkontinenz kritisch betrachtet werden. Diese fehlenden Messwerte gehen möglicherweise auf eine sowohl durch den Arzt als auch durch den Patienten ausgelösten Fokussierung auf die Gangstörung sowie die vergleichsweise schwere Objektivierbarkeit der anderen Symptome zurück. Weitere Verzerrungen, wie oben bereits beschrieben, müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Dennoch ist der Nutzen der Operation klar erkennbar, auch wenn die Chancen auf eine Verbesserung symptomspezifisch differieren.

Wird das Kurzzeit- und das Langzeit-Outcome verglichen ist festzustellen, dass es zu einer Abnahme der relativen Verbesserung kommt. Eine Fehlfunktion des Shunts muss in diesen Fällen ausgeschlossen werden, tritt aber vergleichsweise selten auf. In vielen Fällen kommt es trotz Herabstellen des Öffnungsdrucks und somit Steigerung der Liquordrainage zu einer chronischen, langsam verlaufenden Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Diese Verschlechterung ist am ehesten als ein multidimensionales Geschehen zu deuten. Neben der Verschlechterung der Symptome durch das zunehmende Alter müssen weitere Komorbiditäten (Verschlechterung der kardiovaskulären Funktion, sensible und vegetative Polyneuropathien, Apoplex, u.v.a.m.) sowie ein schleichender Krankheitsprogress des iNPH oder eine Unterdrainage in Betracht gezogen werden. Diese Unterdrainage basiert oft auf einer problematischen Einstellung in Abwägung mit dem aktuellen Gesundheitszustand und einer Überdrainage-Symptomatik.

Allerdings muss nicht nur die relative Verbesserung der einzelnen Symptome für sich besprochen werden. Realitätsnaher ist die Erfassung des Benefits eines jeden einzelnen Patienten, da das Ansprechen stark interindividuell variiert. Tabelle 6 (Kapitel 3.8) zeigt, wie viele Patienten sich in keinem der drei Symptome gebessert haben, d.h. überhaupt kein Ansprechen gezeigt haben. Über den

gesamten Krankheitsverlauf zeigten nur 6 % der Patienten gar keine Verbesserung und selbst nach 2-3 Jahren zeigen 86 % eine Verbesserung. Diese Zahlen zeigen sehr deutlich, wie groß der Stellenwert der operativen Intervention ist und dass auch für eine subjektive Indikationsstellung eine deutliche Verbesserungstendenz besteht. Dennoch müssen gerade die Ergebnisse des Langzeitintervalls kritisch betrachtet werden, da hier eine große Anzahl an Patienten aufgrund fehlender Werte exkludiert werden mussten. Die Analysen des Kurzzeit- und Gesamtzeitraumes, bei denen weit weniger Patienten von der Rechnung ausgenommen werden mussten, können jedoch als aussagekräftig und fundiert bewertet werden.

Um eine endgültige Empfehlung für die Operation aussprechen zu können, muss allerdings auch die Rate der Revisionen berücksichtigt werden. Wie oben bereits dargestellt, lag die relative Rate an Revisionsoperationen im Vergleich zur Grundgesamtheit bei 29 % (46 Patienten). In anderen wissenschaftlichen Arbeiten finden sich diesbezüglich ähnliche Ergebnisse. Eine Studie von HUNG et al. ergaben eine Revisionsrate von 29 % bei 347 Patienten (Hung et al. 2016). Zwar bedeutet dies, dass mehr als jeder Vierte reoperiert wird, dennoch muss der jeweilige Grund hierfür eruiert werden. Der relative Anteil derer, die aufgrund einer operativen Komplikation oder einem Ventildefekt (Infektion, Wundheilungsstörung, defektes Ventil, Katheter-Dislokationen/Obstruktionen) revidiert wurden liegt bei 59 % der Revisionsoperation und somit 17 % der Grundgesamtheit. Der Rest der Revisionsoperationen erfolgte aufgrund einer fehlenden Besserung und bestand meist darin ein proSA, also eine verstellbare Gravitationseinheit, zur Steigerung der Drainage und Verhinderung einer Überdrainagesymptomatik einzubauen.

Dies zeigt, dass das angewendete Operationsverfahren ein für seine Invasivität dennoch komplikationsarmes Verfahren ist. Dies geht auch mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von GIORDAN et al. einher, die eine Revisionsrate von 18 % ermittelt haben (Giordan E et al. 2018). Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass einige Revisionsoperationen (z.B. Ventiländerungen) auch in lokaler

Betäubung durchgeführt werden können, wodurch auch im Falle einer Revision kein Risiko einer neuerlichen Narkose besteht.

Somit lässt sich im Rahmen dieser Studie schlussfolgern, dass der mögliche Nutzen der Operation die Rate an Komplikationen überwiegt und hinsichtlich dieser Intervention mittels ventrikuloperitonealen Shunt eine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann.

#### **4.5 Analyse des Patientenfragebogens**

Die Operation zeigt klare Erfolge und führt bei über 9 von 10 Patienten zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik. Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse der durchgeführten Patientenbefragung. Zwar umfasste diese nur knapp 32 % des Patientenlientels, eine entsprechende Tendenz ist jedoch klar zu erkennen. So zeigte sich in der Umfrage eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität im postoperativen Verlauf. Zum besten Zeitpunkt nach der ventrikuloperitonealen Shuntanlage gaben die Patienten eine durchschnittliche Verbesserung auf der visuellen Analogskala von 0-100 über 29 Punkte (von 45 auf 74) an (Abbildung 19, Kapitel 3.11). Im langfristigen Verlauf zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung von 12 Punkten (von 45 auf 57) im Vergleich zum präinterventionellen Zustand. Somit ist ein ähnlicher Verlauf wie bereits bei der Veränderung der einzelnen Symptome im Kurzzeit- und Langzeit-Outcome zu erkennen. Deshalb liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich der Symptomverlauf auch in der wahrgenommenen Lebensqualität widerspiegelt. Die durchschnittliche postoperative Verbesserungsdauer betrug hier 25 Monate. Mehr als jeder vierte Patient berichtet über eine dauerhaft anhaltende Verbesserung, weshalb der reelle Wert höher liegt.

In Anbetracht eines durchschnittlichen Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation von etwa 75 Jahren sind diese Ergebnisse jedoch schwer zu werten. Ob eine Verschlechterung im Verlauf aufgrund des Krankheitsprogresses auftritt oder Folge des Alterns bzw. von Komorbiditäten sind, kann retrospektiv nur bedingt beurteilt werden. Eine nur zeitlich begrenzte Wirksamkeit der Operation kann hiermit nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei Betrachtung der oben bereits

dargestellten Verschlechterung im Langzeit-Outcome im Vergleich zum Kurzzeit-Intervall, ist das Abfallen der Selbstständigkeit jedoch aufgrund einer geringeren Wirksamkeit der operativen Therapie im Verlauf bzw. durch einen Krankheitsprogress anzunehmen. Ein Vergleich mit Patienten, die nicht operiert wurden, ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

Betrachtet man die patientenrelevanten Endpunkte (Verbesserung in mindestens einem Symptom, Selbstständigkeit im Alltag sowie die Lebensqualität) zeigt die operative Therapie eine hohe Wirksamkeit. Dies wird untermauert durch die Anzahl derer, die sich rückblickend erneut für die Operation entscheiden würden. Nur 12 % würden retrospektiv eine Operation ablehnen (Abbildung 20, Kapitel 3.11).

Präoperativ muss dennoch diskutiert werden, dass der idiopathische Normaldruckhydrozephalus eine Erkrankung ist, die chronisch verläuft und bei der es wahrscheinlich ist, dass Restsymptome gewissen Ausmaßes bestehen bleiben können. Hierauf muss auch in der Nachsorge geachtet werden. Zwar geben neue Entwicklungen von Ventilen mit verstellbaren und bereits kombinierten Shuntassistenten Hoffnung, die postoperative Einstellung zu optimieren, dennoch kommt es im Verlauf häufig zu einer Minderung des eigentlichen operativen Erfolges. So geben postoperativ 28 % und zum Zeitpunkt der Umfrage etwa 44 % der Betroffenen an, viel Hilfe im Alltag zu benötigen (Tabelle 7: Postoperative Selbstständigkeit im Alltag, Kapitel 3.11). Dies muss mit dem Patienten auch in der Nachsorge besprochen werden und Maßnahmen unternommen werden, die die Selbstbestimmtheit und Funktionalität im Alltag sowie das psychosoziale Befinden trotz verbleibender Symptome fördern. Von einem interdisziplinären Nachsorgemanagement würden die Patienten in hohem Maße profitieren.

Auch im Hinblick auf die Ergebnisse des Fragebogens müssen mögliche Verzerrungen diskutiert werden. In Anbetracht, dass nur ein Drittel der Patienten den Fragebogen zurückgesendet haben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nur Patienten mit einem guten postoperativen Verlauf geantwortet haben. Auch verstorbene Patienten (ursächlich z.B. operative Komplikationen, iNPH oder Komorbiditäten) konnten in dieser Umfrage nicht berücksichtigt werden.

## 4.6 Analyse der krankheitsspezifischen Diagnostik

Neben der ausführlichen Differentialdiagnostik, muss eine krankheitsspezifische Diagnostik erfolgen. Wie in Abbildung 2 (Kapitel 1.3) dargestellt, reichen für die Diagnose- und operative Indikationsstellung bereits die entsprechende Klinik und ein typisches bildmorphologisches Korrelat aus. Allerdings muss eine operative Therapie ohne eine vorherige Testung des Ansprechens eines Liquorabflusses als sehr kritisch gewertet werden und stellt in dieser Studie nur eine Rarität dar.

Neben der genauen und detaillierten Auswertung der klinischen Symptomatik erhielt jeder Patient eine entsprechende Bildgebung. Hierbei wurde auf die NPH-spezifischen Befunde geachtet. Waren die klinische Symptomatik oder die bildmorphologischen Korrelate atypisch ausgeprägt, wurde eine ausführliche Differentialdiagnostik durchgeführt. Mittels dem klinischen Bild und der entsprechenden Morphologie in der cerebralen CT oder MRT (in dieser Studie in etwa bei jeweils der Hälfte angewandt) konnte somit bei 161 Patienten die Diagnose gestellt und diese in die Studie integriert werden. Bei spezifischen Fragestellungen oder zum Ausschluss z.B. eines sekundären Hydrocephalus wurde häufig im Anschluss an das CT das besser kontrastauflösende MRT angewandt.

Um ein Ansprechen der Operation simulieren zu können, wurde in den meisten Fällen entsprechend der aktuellen Leitlinie auch bei typischen Befunden eine invasive Diagnostik durchgeführt. Etwa 60 % der Betroffenen wurden hiernach einem Tap-Test, etwa 24 % einer Lumbaldrainage und ca. 13 % einer Kombination aus Tap-Test und Lumbaldrainage unterzogen, ca. 15 % erhielten eine kontinuierliche Hirndruckmessung (Abbildung 8, Kapitel 3.2). Die Durchführung einer Lumbaldrainage nach einem Tap-Test erfolgte meist nach nur geringem bis fehlendem Ansprechen bei den Tap-Tests. Zur Shuntinfusionsuntersuchung kann aufgrund der geringen Fallzahl keine fundierte Aussage getroffen werden. Diese wurde deshalb nicht in die statistische Auswertung übernommen. Die Auswahlkriterien, nach denen die entsprechende Diagnostik ausgewählt wurde, konnte in der retrospektiven Analyse nur schwer analysiert werden, weshalb hierzu keine Aussage getroffen werden kann.

Entsprechend verschiedener wissenschaftlicher Studien ist der Spinal-Tap-Test, vor allem durch vier Eigenschaften geprägt. Er ist einfach durchzuführen und besitzt eine niedrige Komplikationsrate bei adäquater Durchführung unter entsprechenden sterilen Kautelen. Mögliche Kontraindikationen wie infektiöse Erkrankungen der Haut, Spinalkanalstenosen, spinale Tumoren o.ä. müssen vor der invasiven Durchführung ausgeschlossen werden. Die zwei weiteren Eigenschaften beziehen sich vor allem auf ihre statistische Aussagekraft. Er weist meist einen hohen positiven Prädiktivwert und einen niedrigen negativen Prädiktivwert auf. Genauer gesagt heißt das, dass ein positives Ansprechen auf die Testung oft mit einem guten postoperativen Outcome einhergeht, ein negatives Ergebnis allerdings ein positives Outcome nicht ausschließen kann. So ergaben wissenschaftliche Arbeiten von MIHALJ et al., dass der Spinal-Tap-Test bzw. CSF-TT einen positiven prädiktiven Wert von 92 % (95%-Konfidenzintervall: 73 - 100 %) und einen negativ prädiktiven Wert von 37 % (95%-KI: 18-50 %) aufweist (Mihalj et al. 2016). Betrachtet man die Lumbaldrainage ergibt sich, den Arbeiten von WALCHENBACH et al. zufolge, ein positiv prädiktiver Wert von 87 % (95 %-KI: 62-98 %) und ein negativ prädiktiver Wert von 36 % (95 %-KI: 17-59 %) (Walchenbach et al. 2002). Dies zeigt den Stellenwert der Liquorablassversuche als vor allem bestätigende Tests bei klinisch und bildmorphologisch wahrscheinlicher Diagnose. Das Ansprechen kann auf diese Weise simuliert werden.

Allerdings stellt sich hierbei die Frage, wie bei einem negativen Tap-Test weiter vorgegangen werden soll. Insbesondere bei längerer Krankheitsdauer verliert einer Studie von YAMADA et al. zufolge der Tap-Test an Aussagekraft bezüglich des postoperativen Outcomes (Yamada et al. 2017). Des Weiteren finden sich weder in der deutschen noch in der japanischen oder amerikanischen Leitlinie genaue Richtwerte, nach welchen der jeweilige Test als positiv oder negativ bewertet werden kann (Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018, Mori et al. 2001, Halperin JJ et al. 2015). Diese schwammige Formulierung der Operationsindikation führt oft zu Unsicherheiten, besonders wenn im ambulanten Sektor oder kleineren Krankenhäusern die langjährigen Erfahrungswerte fehlen. Dies kann in der Folge zu einer falschen Versorgung der Patienten führen. So kann es vorkommen, dass

Patienten ein konservatives Therapieregime nahegelegt wird, obwohl sie unter Umständen von einer Operation profitiert hätten.

Diesbezüglich stellt sich die Frage, ob andere Diagnostikmethoden, wie z.B. das kontinuierliche Hirndruckmonitoring eine geeignetere Alternative darstellen. Studienergebnissen von GARCIA-ARMENGOL R et al. zufolge besitzt das ICP-Monitoring einen positiv-prädiktiven Wert von 94 % und einen negativ prädiktiven Wert von 62 % hinsichtlich einer Verbesserung durch die Shunt-Operation (Garcia-Armengol R et al. 2016). Diese Ergebnisse weisen demnach die besten Werte hinsichtlich der Aussagekraft auf. Das wird auch durch die Ergebnisse der Metaanalyse von THAVARAJASINGAM et al. unterstützt (Thavarajasingam et al. 2021). Allerdings handelt es sich bei der Implantation der Drucksonde um die wohl invasivste der Diagnostikmethoden bei der die Drucksonde häufig intraventriculär, subdural oder subarachnoidal implantiert wird. Deshalb empfiehlt auch die zuletzt genannte Metaanalyse zunächst das Anwenden der Lumbaldrainage bzw. des Tap Tests (Thavarajasingam et al. 2021).

**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** 2 und Tabelle 3 (Kapitel 3.6) führen hierzu das entsprechende Outcome dieser Arbeit für die jeweilige Diagnostikmethode auf. Allein an den Ergebnissen ist klar ersichtlich, dass sich keine der jeweiligen Testmethoden auf das jeweilige Outcome deutlich besser auswirkt als andere. Auch die statistische Analyse des Vergleichs des Tap-Tests mit den jeweils anderen Diagnostikmethoden (Lumbaldrainage und Hirndrucksonde, Kapitel 3.6) mittels nicht-parametrischer Tests zeigt die fehlende Überlegenheit eines der Verfahren mit einem p-Wert von  $p = 0,392$  und  $p = 0,157$ .

Aufgrund der jedoch im Vergleich geringen Invasivität, nur kurzen Dauer, Fehlen von länger liegenden Drainagen oder Sonden und damit Verringerung des Infektionsrisikos, ist die Komplikationsrate des Tap-Tests deutlich geringer. Dies spiegelt sich auch in den bereits im Kapitel 1.6 erwähnten Komplikationsraten wider. Deshalb wird der Tap-Test in der Primärdiagnostik meist bevorzugt angewendet.

Bei Betrachtung der Ergebnisse scheinen selbst die Kombination von Tap-Test und Lumbaldrainage keinen entscheidenden Benefit zu haben. Dies kann zum

einen daran liegen, dass ein Patient unabhängig der abgelassenen Liquormenge nur in einem gewissen Maß profitiert. Eine andere Ursache könnte hierbei sein, dass durch einen negativen Tap-Test ein Teil der Patienten selektiert werden, die ein schlechteres Ansprechen auf das Ablassen von Liquor zeigen, und somit auch die Kombination beider Methoden ohne signifikanten Erfolg bleibt.

#### **4.7 Analyse der Cut-Off-Werte**

Um die ungenau definierte Operationsindikation in den gängigen Leitlinien zu spezifizieren, wurde neben der rein objektiven Testung eine Analyse verschiedener Cut-Off-Werte durchgeführt. Diese geben die relative Verbesserung in den objektiven Testmethoden im Vergleich zu dem Zustand vor dem Liquorablass mittels Tap-Test oder Liquordrainage an. Die These war, durch Vergleich des entsprechenden Outcomes, möglicherweise Grenzwerte zu ermitteln, mit denen die Patienten, die von der VP-Shunt-Anlage profitieren, besser von denen selektieren zu können, die kein Benefit von der Operation haben. Somit könnte verhindert werden, dass Personen unnötigen Operationsrisiken ausgesetzt sind und bereits zu Beginn ein besserer Therapiepfad eingeschlagen werden kann.

Sowohl die Tabelle 4 als auch die Tabelle 5 (Kapitel 3.7) zeigen, dass ein besseres Abschneiden in der Testung, weder im Kurzzeit- noch im Langzeitintervall zu einem besseren Outcome führt. Würde man den Grenzwert als eine Verbesserung  $> 30\%$  definieren (siehe Abbildung 15, Kapitel 3.7), hätten hingegen im Vergleich zum  $15\%$ -Cut-Off 20 Patienten nicht die Indikation und damit die Möglichkeit einer Operation erhalten, obwohl das Verbesserungspotenzial vorhanden gewesen wäre.

Werden die anderen Grenzwerte betrachtet, zeigen sich auch zwischen dem  $15\%$ - und dem  $20\%$ -Cut-Off-Wert keine signifikanten Unterschiede im Outcome. Allerdings muss diese Aussage kritisch hinterfragt werden, da von 94 Patienten mit objektiver Operationsindikation nur 4 Patienten allein den  $15\%$ -Cut-Off-Wert überschritten haben. Die restlichen Patienten erreichten neben dem  $15\%$ -Cut-Off höhere Cut-Off-Werte, fließen aber dennoch in die Statistik ein. Diese 4 Patienten haben laut Aktenlage ebenfalls gut auf die Operation angesprochen, dennoch muss bedacht werden, dass diese Ergebnisse zufällig entstanden sein

könnten. Ein schlechteres Ansprechen der Personen, die nur den 15 %-Cut-Off-Wert erreichen, kann somit durch diese Daten nicht ausgeschlossen werden. Hierfür sollten weitere Studien durchgeführt werden. Eine 20 %-Grenze zeigt im Vergleich mit der 30 %-Grenze jedoch kein schlechteres Outcome.

Die Einschätzung, dass ein höherer Cut-Off-Wert nicht mit einem verbesserten Outcome einhergeht wird durch die statistische Auswertung mittels des Mann-Whitney-U-Test untermauert ( $p=0,795$  beim Vergleich des Outcomes zwischen dem 15 %- und dem 30 %-Cut-Off, Kapitel 3.7). In Anbetracht dieser Tatsache sollte die 30 %-Grenze in der objektiven Testung verworfen werden.

#### **4.8 Analyse des Unterschieds zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation**

Die dieser Studie zu Grunde liegenden Daten zeigen, dass nahezu 60 % der untersuchten Personen aufgrund einer objektivierbaren Verbesserung im Rahmen des Tap-Tests oder der lumbalen Liquordrainage operiert wurden. Weitere 10 % wurden aufgrund anderer objektiver Diagnostikmethoden wie der Hirndruckmessung oder Liquorinfusionsuntersuchung detektiert. Dennoch wurden 32 % der Personen, entsprechend 51 Patienten, nur deshalb operiert, weil sie eine subjektive Besserung feststellten (Abbildung 9, Kapitel 3.3). Entsprechend der deutschen, amerikanischen oder japanischen Leitlinie würden für diese Patienten keine sichere Operationsindikation bestehen (Halperin JJ et al. 2015, Mori et al. 2001, Paulus W., Krauss J.K. et al. 2018).

Aufgrund der allgemein schwammigen Formulierung der Operationsindikation in den gängigen Leitlinien und der damit verbundenen diagnostischen Unsicherheiten, müssen die Kriterien zur Indikationsstellung und deren Auswirkung auf Outcome näher beleuchtet werden. Allgemein scheinen die aktuelle Diagnostikmethoden Schwierigkeiten zu haben die Patienten adäquat zu selektieren, die wirklich von der Operation profitieren. Daher stellt sich die Frage, welchen Stellenwert die objektivierbare Diagnostik in der Therapie des iNPH hat.

Wie in Abbildung 16 (Kapitel 3.8) dargestellt, zeigt der Vergleich des Kurzzeit-Outcomes, dass die Ergebnisse vor allem der Gangstörung sowie auch der

Inkontinenz bei objektiver Operationsindikation besser zu sein scheinen als bei subjektiver Operationsindikation. Bezüglich der kognitiven Symptomatik sind die Ergebnisse nahezu ausgeglichen. Die Datenanalyse zeigt auch, dass auch unabhängig der gewählten Operationsindikation, das größte Verbesserungspotenzial das Gangbild aufweist, gefolgt von der Inkontinenz und der kognitiven Leistung (vergleiche Abbildung 12 bis Abbildung 14, Kapitel 3.4). Eine Verbesserung ohne Restsymptomatik ist vor allem im Gang und bezüglich der Inkontinenz-Symptomatik zu vermerken.

Auch im Vergleich des Langzeit-Outcomes (Abbildung 17, Kapitel 3.8) zeichnet sich ein ähnliches Bild ab. Das größte Verbesserungspotenzial zeigt sich beim Gangbild und der Inkontinenz. Weitreichende Verbesserungen mit vollständiger Remission sind im Vergleich zum Kurzzeitintervall deutlich seltener.

Die strenge Auftrennung des Outcomes auf den jeweiligen Symptomkomplex der Trias ergibt jedoch ein realitätsfernes Bild der für den einzelnen Patienten relevanten Endpunkte. Dies ist dadurch zu erklären, dass es Patienten gibt, die in mehreren Symptomen und andere, die in keinem Symptom profitieren. Daher ist auch zu berücksichtigen, wie viele Patienten tatsächlich keinerlei Besserung durch die Shuntanlage erfahren haben, das heißt, bei wie vielen sich keines der drei Symptome verbessert hat. In Bezug auf die Selbstständigkeit im Alltag kann beispielsweise eine Verbesserung der Kognition bei weiterhin schlechtem Gangbild und einer bestehenden Inkontinenz trotzdem ein Gewinn an Lebensqualität und Selbstbestimmtheit darstellen. Zwar ist die relative Darstellung dieser Verteilung reine Mutmaßung und erlaubt keinerlei Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Patienten, dennoch zeigt sie, welches Potenzial die Anlage eines VP-Shunts haben kann, da sich 94 % der Patienten in mindestens einem Symptom verbessern (Tabelle 6, Kapitel 3.8).

Werden die Unterschiede zwischen subjektiver und objektiver Operationsindikation betrachtet, ist festzustellen, dass die Ergebnisse des Kurzzeitoutcomes nahezu identisch sind. Deutlich unterscheiden sich die Ergebnisse im Langzeit-Outcome. Hinsichtlich des gesamten Überwachungszeitraumes profitieren relativ gesehen sogar mehr Patienten mit subjektiver Operationsindikation. Hieran ist zu

erkennen, dass der postoperative Verlauf in diesem Patientenkollektiv sehr schwankend sein kann und Personen, die zuvor einen Benefit zeigten, im Verlauf wieder eine Verschlechterung erfahren. Allerdings muss auch ein anfänglicher Placebo-Effekt der operativen Therapie diskutiert werden. Insgesamt müssen die Ergebnisse kritisch hinterfragt werden, da es besonders bezüglich Kognition und Inkontinenz zahlreiche Fälle gibt, in denen keine systematische Messung des Outcomes erfolgte (fehlende Messwerte). Weitere Ursachen für eine mögliche Verzerrung wurden bereits in den vorherigen Abschnitten genauer betrachtet.

Zur genaueren Analyse des Unterschieds im Outcome zwischen objektiver und subjektiver Operationsindikation, erfolgte eine statistische Analyse der Ergebnisse. Hierzu wurden zugeordnete Verbesserungsindices ermittelt. Es zeigte sich ein statistischer Trend, allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied im Outcome zwischen der Gruppe mit subjektiver und der mit objektiver Operationsindikation ( $p=0,051$ , Kapitel 3.8). Mögliche Verzerrungen der Datenerhebungen können, wie oben bereits erwähnt, auch hier nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Die Nullhypothese muss somit beibehalten werden. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen subjektiver und objektiver Operationsindikation in Bezug auf das postoperative Outcome.

## 5 Fazit und Behandlungsempfehlungen

Der Stellenwert objektiver Diagnostikmethoden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, bestehend aus Verbesserung in mindestens einem der drei Hauptsymptome, Lebensqualität, Selbstständigkeit im Alltag und Selbstbestimmtheit, ist kritisch zu bewerten. Zwar ist das Outcome vielversprechend, ähnliche Ergebnisse zeigen sich jedoch auch bei subjektiver Verbesserung nach Liquorablass. Die Indikation aufgrund subjektiver Verbesserung der klinischen Symptomatik in der Testung sollte explizit als Operationsindikation in die Leitlinie übernommen werden. Dennoch sollten neue Methoden entwickelt und studientechnisch untersucht werden, um die Patienten besser selektionieren und explizite Diagnostik-kriterien mit festen Grenzwerten definieren zu können. Zwar ist die Methode des Liquorablasses komplikationsarm, die Entwicklung eines nicht-invasiven Diagnostikinstrumentes ist allerdings anzustreben. Ableitend von den Ergebnissen dieser Studie können folgende Behandlungsprinzipien abgeleitet und empfohlen werden:

- 1) Die Gangstörung ist bei >96 % der Patienten vorhanden und sollte als begrenzt obligates Diagnostikkriterium angesehen werden. Begrenzt obligat daher, da es einzelne Fälle gibt, die keine Gangstörung oder eine Störung in atypischer Ausprägung ausweisen, bei denen aber die Restsymptomatik, die bildmorphologischen Befunde und die positive Testung unter ausführlichem Ausschluss der Differentialdiagnosen für einen iNPH sprechen. Diese Differentialdiagnostik sollte bei fehlender Gangstörung durchgeführt werden.
- 2) Die Prävalenz der kognitiven Symptomatik sowie der Urininkontinenz liegen bei ca. 60-90 % der Erkrankten.
- 3) Die Operation ist effektiv und führt in 94 % der Fälle zumindest über eine gewisse Zeitspanne zu der Verbesserung von mindestens einem Symptom. Das Ansprechen der Gangstörung ist am besten.

- 4) Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus ist eine chronische Erkrankung. Der Progress der Erkrankung in Kombination mit Komorbiditäten und das steigende Lebensalter führen langfristig zum Rückgang des operativen Erfolges.
- 5) Eine Verbesserung ohne Restsymptomatik ist selten.
- 6) Ein interdisziplinäres Nachsorgemanagement aus Ärzten, Physio- und Ergotherapeuten, pflegenden Personen, Psychotherapeuten und des Case Managements zur Förderung der Selbstständigkeit im Alltag trotz etwaiger Restsymptome sollte erfolgen. Eine regelmäßige Reevaluation der Situation ist sinnvoll. Frühzeitige pflegerische Hilfe zur Verhinderung sozialer Isolation sollte in Betracht gezogen werden.
- 7) Eine Bildgebung muss präoperativ obligat sein. Auf eine NPH-spezifische Bildmorphologie ist zu achten. Bei spezifischen Fragestellungen und Ausschluss anderer Ursachen ist ein MRT der CT-Bildgebung vorzuziehen. Bei fraglichen Befunden muss, sofern noch nicht geschehen, eine ausführliche Differentialdiagnostik erfolgen.
- 8) Eine invasive präoperative Diagnostik muss durchgeführt werden. Hierbei ist die für den Patienten passende Methode zu wählen. Im Hinblick auf die Invasivität sowie mögliche Komplikationen, wie z.B. eine Infektion, ist der Spinal-Tap-Test der Lumbaldrainage oder der Implantation einer Hirndrucksonde vorzuziehen. Die Testung mittels Tap-Tests bleibt bis auf weiteres das Verfahren der ersten Wahl.
- 9) Eine standardisierte Diagnostik (z.B. gleiche Länge der Gehstrecke, mehrfache Messungen in definierten Zeitabständen nach der

Lumbalpunktion) muss Grundlage der Stellung einer Operationsindikation sein.

- 10) Für eine objektive Operationsindikation wird ein 15 %-Cut-Off-Wert empfohlen. Allerdings müssen weitere Studien hierzu durchgeführt werden, um ein möglicherweise schlechteres Outcome dieser Patienten gegenüber einem 20 %-Cut-Off-Wert sicher ausschließen zu können.
- 11) Eine objektivierbare Verbesserung (>15 %) sowie eine subjektive Verbesserung der klinischen Symptomatik nach einem Liquorablasstest sind bewiesene Kriterien zur Stellung einer Operationsindikation.
- 12) Bei fehlendem objektivem und subjektivem Ansprechen sollte eine schrittweise Diagnostikescalation erfolgen. Erst sollte die Durchführung einer mehrtägigen lumbalen Liquordrainage und/oder Liquorinfusionstest im stationären Setting durchgeführt werden. Die Implantation einer Hirndrucksonde sollte nur bei weiterhin fehlender Besserung oder bei spezifischen Fragestellungen in Betracht gezogen werden (diagnostisches Stufenschema). Eine ausführliche Differentialdiagnostik sollte bei einem negativem Tap-Test, sofern noch nicht geschehen, dringend durchgeführt werden.
- 13) Neue Diagnostikmethoden zur Verbesserung der Selektion der Patienten hinsichtlich des Shuntansprechens sollten entwickelt und in standardisierten Studien auf ihre Überlegenheit hinsichtlich des Outcomes bei zu rechtfertigender Invasivität untersucht werden.
- 14) Ein regelmäßiges und standardisiertes postoperativ Follow-Up zu festgelegten Zeitpunkten ist Grundlage der optimalen Therapieeinstellung.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adams, R. D., Fisher, C. M., Hakim, S., Ojemann, R. G., & Sweet, W. H. 1965. „SYMPTOMATIC OCCULT HYDROCEPHALUS WITH "NORMAL" CEREBROSPINAL-FLUID PRESSURE. A TREATABLE SYNDROME.“ *The New England journal of medicine* 273: 117–126.
- Aragonès, J. M., Altimiras, J., Alonso, F., Roura, P., Alfonso, S., & Bajo, L. 2018. „Hidrocefalia normotensiva idiopática: alta incidencia en mayores de 80 años [Idiopathic normal pressure hydrocephalus: High incidence in people over 80 years of age].“ *Revista española de geriatría y gerontología* 53: 85-88.
- Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. 1999. „The scientific history of hydrocephalus and its treatment.“ *Neurosurgical Review* 22: 67-68.
- Aygok, G., Marmarou, A., & Young, H. F. 2005. „Three-year outcome of shunted idiopathic NPH patients.“ *Acta neurochirurgica* 95: 241–245.
- Battal B, Kocaoglu M, Bulakbasi N, Husmen G, Tuba Sanal H, Tayfun C. 2011. „Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique.“ *The British journal of radiology* 84: 758-765.
- Bech, R. A., Waldemar, G., Gjerris, F., Klinken, L., & Juhler, M. 1999. „Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings.“ *Acta neurochirurgica* 141: 633-639.
- Bech-Azeddine, R., Høgh, P., Juhler, M., Gjerris, F., & Waldemar, G. 2007. „Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78(2): 157–161.
- Boon, A. J., Tans, J. T., Delwel, E. J., Egeler-Peerdeman, S. M., Hanlo, P. W., Wurzer, H. A., & Hermans, J. 2000. „The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria.“ *Surgical neurology* 53(3): 201–207.
- Brix, M. K., Westman, E., Simmons, A., Ringstad, G. A., Eide, P. K., Wagner-Larsen, K., Page, C. M., Vitelli, V., & Beyer, M. K. 2017. „The Evans' Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of

- ventricular enlargement in the elderly.“ *European journal of radiology* 95: 28-32.
- Broggi, M., Redaelli, V., Tringali, G., Restelli, F., Romito, L., Schiavolin, S., Tagliavini, F., & Broggi, G. 2016. „Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinsonism: Preliminary Data on Neurosurgical and Neurological Treatment.“ *World neurosurgery* 90: 348-356.
- Casmiro M, D'Alessandro R, Cacciatore FM, Daidone R, Calbucci F, Lugaresi E. 1989. „Risk factors for the syndrome of ventricular enlargement with gait apraxia (idiopathic normal pressure hydrocephalus): a case-control study.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 52: 847-852.
- Chaudhry, P., Kharkar, S., Heidler-Gary, J., Hillis, A. E., Newhart, M., Kleinman, J. T., Davis, C., Rigamonti, D., Wang, P., Irani, D. N., & Williams, M. A. 2007. „Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus.“ *Behavioural neurology* 18(3): 149–158.
- Cushing, H. 1925. „The third circulation and its channels.“ *Lancet* 2: 851-857.
- Del Bigio, M. R., Cardoso, E. R., & Halliday, W. C. 1997. „Neuropathological changes in chronic adult hydrocephalus: cortical biopsies and autopsy findings.“ *The Canadian journal of neurological sciences* 24(2): 121-126.
- DeLand, F. H., James, A. E., Jr, Ladd, D. J., & Konigsmark, B. W. 1972. „Normal pressure hydrocephalus: a histologic study.“ *American journal of clinical pathology* 58: 58-63.
- Di Rocco, C., Di Trapani, G., Maira, G., Bentivoglio, M., Macchi, G., & Rossi, G. F. 1977. „Anatomo-clinical correlations in normotensive hydrocephalus. Reports on three cases.“ *Journal of the neurological sciences* 33: 437-452.
- Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., Molinuevo, J. L., Stomrud, E., Farotti, L., Ramakers, I., Tsolaki, M., Skarsgård, C., Åstrand, R., Wallin, A., Vyhnalek, M., Holmber-Clausen, M., Forlenza, O. V., Ghezzi, 2016. „Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study.“ *Alzheimers Dement. (Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association)* 12(2): 154-163.
- Eide, P. K., & Sorteberg, W. 2010. „Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients.“ *Neurosurgery* 66(1): 80–91.

- Engel, D. C., Adib, S. D., Schuhmann, M. U., & Brendle, C. 2018. „Paradigm-shift: radiological changes in the asymptomatic iNPH-patient to be: an observational study.“ *Fluid Barriers CNS* 15: 5.
- Engel, D. C., Pirpamer, L., Hofer, E., Schmidt, R., & Brendle, C. 2021. „Incidental findings of typical iNPH imaging signs in asymptomatic subjects with subclinical cognitive decline.“ *Fluids Barriers CNS* 18: 37.
- Fisher. 1982. „Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly.“ *Neurology* 32(12): 1358–1363.
- Folkerth. 2006. „Periventricular leukomalacia: overview and recent findings.“ *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 9(1): 3–13.
- Gölz L, Ruppert FH, Meier U, Lemcke J. 2014. „Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively.“ *Journal of neurosurgery* 121(4): 771-775.
- Garcia-Armengol R, Domenech S, Botella-Campos C, et al. 2016. „Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Acta neurochirurgica* 158(11): 2207-2213.
- Gavrilov, G. V., Gaydar, B. V., Svistov, D. V., Korovin, A. E., Samarcev, I. N., Churilov, L. P., & Tovpeko, D. V. 2019. „Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment.“ *Psychiatria Danubina* 31(5): 737–744.
- Giladi, N., Kao, R., & Fahn, S. 1997. „Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes.“ *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12(3): 302–305.
- Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. 2018. „Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis.“ *Journal of neurosurgery* 131(4): 1024-1036.
- Graff-Radford, N. R., & Godersky, J. C. 1987. „Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension.“ *Neurology* 37(5): 868–871.
- Grahnke K, Jusue-Torres I, Szujewski C, Joyce C, Schneck M, Prabhu VC, Anderson DE. 2018. „The Quest for Predicting Sustained Shunt

- Response in Normal-Pressure Hydrocephalus: An Analysis of the Callosal Angle's Utility." *World neurosurgery* 115: 717-722.
- Greitz, D. 1993. „Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography.“ *Acta radiologica* 386: 1-23.
- Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. 2015. „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(23): 2063-2071.
- Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. 2010. „Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study.“ *Cerebrospinal fluid research* 7: 18.
- He, W., Fang, X., Wang, X., Gao, P., Gao, X., Zhou, X., Mao, R., Hu, J., Hua, Y., & Xia, J. 2020. „A new index for assessing cerebral ventricular volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a comparison with Evans' index.“ *Neuroradiology* 62: 661–667.
- Hebb AO, Cusimano MD. 2001. „Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome.“ *Neurosurgery* 49(5): 1166-1186.
- Hellström, P., Edsbacke, M., Blomsterwall, E., Archer, T., Tisell, M., Tullberg, M., & Wikkelsø, C. 2008. „Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Neurosurgery* 63(3): 527-536.
- Hochstetler A, Raskin J, Blazer-Yost BL. 2022. „Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment.“ *European journal of medical research* 27(1): 168.
- Hung, A. L., Moran, D., Vakili, S., Fialho, H., Sankey, E. W., Jusué-Torres, I., Elder, B. D., Goodwin, C. R., Lu, J., Robison, J., & Rigamonti, D. 2016. „Predictors of Ventriculoperitoneal Shunt Revision in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.“ *World neurosurgery* 90: 76-81.
- Iddon, J. L., Pickard, J. D., Cross, J. J., Griffiths, P. D., Czosnyka, M., & Sahakian, B. J. 1999. „Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's

- disease: a pilot study.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 67(6): 723–732.
- Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, Koyama S, Kikuchi K, Arawaka S, Kurita K, Daimon M, Mori E, Kato T. 2009. „Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population.“ *Journal of the neurological sciences* 277(1-2): 54–57.
- Iseki, C., Takahashi, Y., Wada, M., Kawanami, T., Adachi, M., & Kato, T. 2014. „Incidence of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a 10-year follow-up study of a rural community in Japan.“ *Journal of the neurological sciences* 339: 109-110.
- Ishii, K., Kanda, T., Harada, A., Miyamoto, N., Kawaguchi, T., Shimada, K., Ohkawa, S., Uemura, T., Yoshikawa, T., & Mori, E. 2008. „Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *European radiology* 18: 2678-2683.
- Ishikawa, M., Hashimoto, M., Kuwana, N., Mori, E., Miyake, H., Wachi, A., Takeuchi, T., Kazui, H., & Koyama, H. 2008. „Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Neurologia medico-chirurgica* 48: S1–S23.
- Jacobs, L. 1977. „Diabetes mellitus in normal pressure hydrocephalus.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 40: 331-335.
- Jacobsson J, Qvarlander S, Eklund A, Malm J. 2018. „Comparison of the CSF dynamics between patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and healthy volunteers.“ *Journal of neurosurgery* (Journal of Neurosurgery) 131(4): 1018–1023.
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. 2014. „Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.“ *Neurology* 82: 1449-1454.
- Jaraj, D., Rabiei, K., Marlow, T., Jensen, C., Skoog, I., & Wikkelsø, C. 2017. „Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample.“ *European journal of neurology* 24: 468–474.
- Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S. 2001. „Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus.“ *Neurosurgery* 60(2): 327-332.

- Kahlon, B., Sundbärg, G., & Rehncrona, S. 2005. „Lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus.“ *Acta neurologica Scandinavica* 111(6): 379–384.
- Kitagaki, H., Mori, E., Ishii, K., Yamaji, S., Hirono, N., & Imamura, T. 1998. „CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry.“ *American journal of neuroradiology* 19(7): 1277–1284.
- Krauss J.K., Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T. 1996. „Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly.“ *Stroke* 27: 24-29.
- Krauss, J. K., Droste, D. W., Bohus, M., Regel, J. P., Scheremet, R., Riemann, D., & Seeger, W. 1995. „The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus.“ *Acta neurochirurgica* 136(3-4): 195–203.
- Kuriyama, N., Miyajima, M., Nakajima, M., Kurosawa, M., Fukushima, W., Watanabe, Y., Ozaki, E., Hirota, Y., Tamakoshi, A., Mori, E., Kato, T., Tokuda, T., Urae, A., & Arai, H. 2017. „Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics.“ *Brain and behavior* 7(3): e00635.
- Kuriyama, N., Tokuda, T., Miyamoto, J., Takayasu, N., Kondo, M., & Nakagawa, M. 2008. „Retrograde jugular flow associated with idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Annals of neurology* 64(2): 217–221.
- Langa, K. M., Larson, E. B., Karlawish, J. H., Cutler, D. M., Kabeto, M. U., Kim, S. Y., & Rosen, A. B. 2008. „Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity?“ *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 4(2): 134-144.
- Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. 2017. „Raised intracranial pressure and brain edema.“ *Handbook of clinical neurology* 145: 25–37.
- Lemcke, J., Meier, U., Müller, C., Fritsch, M. J., Kehler, U., Langer, N., Kiefer, M., Eymann, R., Schuhmann, M. U., Speil, A., Weber, F., Remenez, V., Rohde, V., Ludwig, H. C., & Stengel, D. 2013. „Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84(8): 850-857.

- Lemcke, J., Stengel, D., Stockhammer, F., Güthoff, C., Rohde, V., & Meier, U. 2016. „Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany.“ *The open neurology journal* 10: 15-24.
- Lifshutz, J. I., & Johnson, W. D. 2001. „History of hydrocephalus and its treatments.“ *Neurosurgical focus* 11(2): E1.
- Marmarou, A., Young, H. F., Aygok, G. A., Sawauchi, S., Tsuji, O., Yamamoto, T., & Dunbar, J. 2005. „Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients.“ *Journal of neurosurgery* 102(6): 987–997.
- Martinez-Tejada I, Arum A, Wilhjelm JE, Juhler M, Andresen M. 2019. „B waves: a systematic review of terminology, characteristics, and analysis methods.“ *Fluids Barriers CNS* 16(1): 33.
- McGirt, M. J., Woodworth, G., Coon, A. L., Thomas, G., Williams, M. A., & Rigamonti, D. 2005. „Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.“ *Neurosurgery* 57(4): 699-705.
- Mihalj, M., Dolić, K., Kolić, K., & Ledenko, V. 2016. „CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review.“ *Journal of the neurological sciences (Journal of the neurological sciences)* 362: 78-84.
- Miyoshi, N., Kazui, H., Ogino, A., Ishikawa, M., Miyake, H., Tokunaga, H., Ikejiri, Y., & Takeda, M. 2005. „Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Dementia and geriatric cognitive disorders* 20(2-3): 71–76.
- Molde K, Söderström L, Laurell K. 2017. „Parkinsonian symptoms in normal pressure hydrocephalus: a population-based study.“ *Journal of neurology* 264(10): 2141-2148.
- 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., & Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. 2012. „Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition.“ *Neurologia medico-chirurgica* 52(11): 775–809.

- Mori, K. 2001. „Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan.“ *Journal of neurosurgery* 95(6): 970-973.
- Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, et al. 2021. „Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus.“ *Neurologia medico-chirurgica*, 61(2): 63–97.
- Nakajima, M., Kuriyama, N., Miyajima, M., Ogino, I., Akiba, C., Kawamura, K., Kurosawa, M., Watanabe, Y., Fukushima, W., Mori, E., Kato, T., Sugano, H., Tange, Y., Karagiozov, K., & Arai, H. 2019. „Background Risk Factors Associated with Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan.“ *Journal of Alzheimer's disease* 68(2): 735-744.
- Niemantsverdriet, E., Struyfs, H., Duits, F. H., Teunissen, C. E., & Engelborghs, S. 2015. *Techniques, Contraindications, and Complications of CSF Collection Procedures*. pp. 35-57: In *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*, Springer-Verlag.
- Panagiotopoulos, V., Konstantinou, D., Kalogeropoulos, A., & Maraziotis, T. 2005. „The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus.“ *Acta neurochirurgica (Acta neurochirurgica)* 147(9): 953-958.
- Park, H. Y., Kim, M., Suh, C. H., Lee, D. H., Shim, W. H., & Kim, S. J. 2021. „Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis.“ *European radiology (European radiology vol. 31,7)* 31(7): 5300–5311.
- Paulus W., Krauss JK. (geteilte Erstautorenschaft) et al. 2018. „S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus.“ *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 06.06.2023).
- Plog, B. A., & Nedergaard, M. 2018. „The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future.“ *Annual review of pathology* 13: 379-394.

- Pollay, M., Curl, F. 1967. „Secretion of cerebrospinal fluid by the ventricular ependyma of the rabbit.“ *American Journal of Physiology* 213: 1031-1038.
- Pyykkö, O. T., Nerg, O., Niskasaari, H. M., Niskasaari, T., Koivisto, A. M., Hiltunen, M., Pihlajamäki, J., Rauramaa, T., Kojoukhova, M., Alafuzoff, I., Soininen, H., Jääskeläinen, J. E., & Leinonen, V. 2018. „Incidence, Comorbidities, and Mortality in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.“ *World neurosurgery* 112: 624-631.
- Qvarlander, S., Ambarki, K., Wåhlin, A., Jacobsson, J., Birgander, R., Malm, J., & Eklund, A. 2017. „Cerebrospinal fluid and blood flow patterns in idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Acta neurologica Scandinavica* 135(5): 576-584.
- Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, Cantraine F, Bidaut L, Brotchi J. 1992. „Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus.“ *Neurological Research* 14: 389-96.
- Rendtorff R, Novak A, Tunn R. 2012. „Normal Pressure Hydrocephalus as Cause of Urinary Incontinence - A Shunt for Incontinence.“ *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 72(12):1130–1131.
- Sakakibara, R., Kanda, T., Sekido, T., Uchiyama, T., Awa, Y., Ito, T., Liu, Z., Yamamoto, T., Yamanishi, T., Yuasa, T., Shirai, K., & Hattori, T. 2008. „Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Neurourology and urodynamics* 27: 507–510.
- Sakka, L., Coll, G., & Chazal, J. 2011. „Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid.“ *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 128: 310-311.
- Sasaki, M., Honda, S., Yuasa, T., Iwamura, A., Shibata, E., & Ohba, H. 2008. „Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI.“ *Neuroradiology* 50(2): 117–122.
- Satow, T., Aso, T., Nishida, S., Komuro, T., Ueno, T., Oishi, N., Nakagami, Y., Odagiri, M., Kikuchi, T., Yoshida, K., Ueda, K., Kunieda, T., Murai, T., Miyamoto, S., & Fukuyama, H. 2017. „Alteration of Venous Drainage Route in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Normal Aging.“ *Frontiers in aging neuroscience* 9: 387.

- Savolainen, S., Hurskainen, H., Paljärvi, L., Alafuzoff, I., & Vapalahti, M. 2002. „Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test.“ *Acta neurochirurgica* 144(6): 515–523.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. 2018. *Prometheus Lernatlas – Kopf-, Hals- und Neuroanatomie 5. Auflage*. Seite 302-303: Thieme Verlag Stuttgart.
- Schniepp, R., Trabold, R., Romagna, A., Akrami, F., Hesselbarth, K., Wuehr, M., Peraud, A., Brandt, T., Dieterich, M., & Jahn, K. 2017. „Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days.“ *Journal of neurosurgery* 126: 148–157.
- Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. 2009. „Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions.“ *Reviews in urology* 11(3): 145-165.
- Stephensen, H., Andersson, N., Eklund, A., Malm, J., Tisell, M., & Wikkelso, C. 2005. „Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76(7): 965–970.
- Stolze H., Kuhtz-Buschbeck, J. P., Drücke, H., Jöhnk, K., Illert, M., & Deuschl, G. 2001. „Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease.“ *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 70(3): 289–297.
- Stolze, H., Kuhtz-Buschbeck, J. P., Drücke, H., Jöhnk, K., Diercks, C., Palmié, S., Mehdorn, H. M., Illert, M., & Deuschl, G. 2000. „Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test?.“ *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111(9): 1678–1686.
- Stratchko L, Filatova I, Agarwal A, Kanekar S. 2016. „The Ventricular System of the Brain: Anatomy and Normal Variations.“ *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 37(2): 72-83.
- Sundström N, Lundin F, Arvidsson L, Tullberg M, Wikkelso C. 2022. „The demography of idiopathic normal pressure hydrocephalus: data on 3000 consecutive, surgically treated patients and a systematic review of the literature.“ *Journal of neurosurgery* 137(5): 1310-1320.

- Tamaki N, Kusunoki T, Kose S, Matsumoto S. 1983. „Continuous intracranial pressure monitoring in normal pressure hydrocephalus--with special reference to clinical significance of B wave and prognostic criteria for CSF shunting.“ *No To Shinkei* 35(2): 131-137.
- Thavarajasingam, S. G., El-Khatib, M., Rea, M., Russo, S., Lemcke, J., Al-Nusair, L., & Vajkoczy, P. 2021. „Clinical predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis.“ *Acta neurochirurgica* 163(10): 2641–2672.
- Thavarajasingam, S. G., El-Khatib, M., Vemulapalli, K., Iradukunda, H. A. S., K, S. V., Borchert, R., Russo, S., & Eide, P. K. 2023. „Radiological predictors of shunt response in the diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis.“ *Acta neurochirurgica* 165(2): 369–419.
- Thomas, G., McGirt, M. J., Woodworth, G., Heidler, J., Rigamonti, D., Hillis, A. E., & Williams, M. A. 2005. „Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus.“ *Dementia and geriatric cognitive disorders* 20(2-3): 163–168.
- Toma, A. K., Holl, E., Kitchen, N. D., & Watkins, L. D. 2011. „Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus.“ *Neurosurgery* 68: 939–944.
- Toma, A. K., Stapleton, S., Papadopoulos, M. C., Kitchen, N. D., & Watkins, L. D. 2011. „Natural history of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.“ *Neurosurgical review* 34(4): 433-439.
- Vanneste. 2000. „Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus.“ *Journal of neurology* 247(1): 5–14.
- Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. 2002. „Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia.“ *he New England journal of medicine* 347(22): 1761-1768.
- Virhammar, J., Laurell, K., Cesarini, K. G., & Larsson, E. M. 2014. „The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.“ *Journal of neurosurgery* 120(1): 178–184.
- Walchenbach, R., Geiger, E., Thomeer, R. T., & Vanneste, J. A. 2002. „The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the

- outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus.“ *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry) 72(4): 503-506.
- Weiner HL, Constantini S, Cohen H, Wisoff JH. 1995. „Current treatment of normal-pressure hydrocephalus: comparison of flow-regulated and differential-pressure shunt valves.“ *Neurosurgery* 37: 877-84.
- Wikkelsö, C., Andersson, H., Blomstrand, C., Lindqvist, G., & Svendsen, P. 1986. „Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test.“ *Acta neurologica Scandinavica* 73(6): 566–573.
- Williams, M. A., & Malm, J. 2016. „Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.“ *Continuum (Minneapolis)* 22: 579-599.
- Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, Rigamonti D. 2009. „Cerebrospinal fluid drainage and dynamics in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus.“ *Neurosurgery* 64(5): 919-926.
- Yamada, S., Ishikawa, M., Miyajima, M., Atsuchi, M., Kimura, T., Kazui, H., Mori, E., & SINPHONI-2 Investigators (Appendix). 2017. „Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH.“ *Acta neurologica Scandinavica* (Acta neurologica Scandinavica) 135(2): 189–196.
- Yamashita, F., Sasaki, M., Takahashi, S., Matsuda, H., Kudo, K., Narumi, S., Terayama, Y., & Asada, T. 2010. „Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry.“ *Neuroradiology* 52(5): 381–386.
- Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, Canevelli M, Corbo M, Vanacore N, Lacorte E. 2020. „A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus.“ *Acta neurologica Scandinavica* 141(2): 101–114.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Hiermit versichere ich, Markus Josef Schweizer, dass ich die vorliegende Dissertation inklusive der statistischen Auswertung und Anfertigung des Manuskripts selbständig und ohne fremde Hilfe unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba (habilitierter Betreuer) angefertigt habe. Sie wurde auf Grundlage der Patientendaten der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen erstellt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch zusätzliche Beratung durch Frau Dr. Doortje Engel (zum Zeitpunkt der Beratung angestellte Fachärztin der Neurochirurgischen Universitätsklinik Tübingen). Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken entnommen wurden, sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Darüber hinaus wurden keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet.

Schwaikheim, den 24.09.2024

## **Appendix**

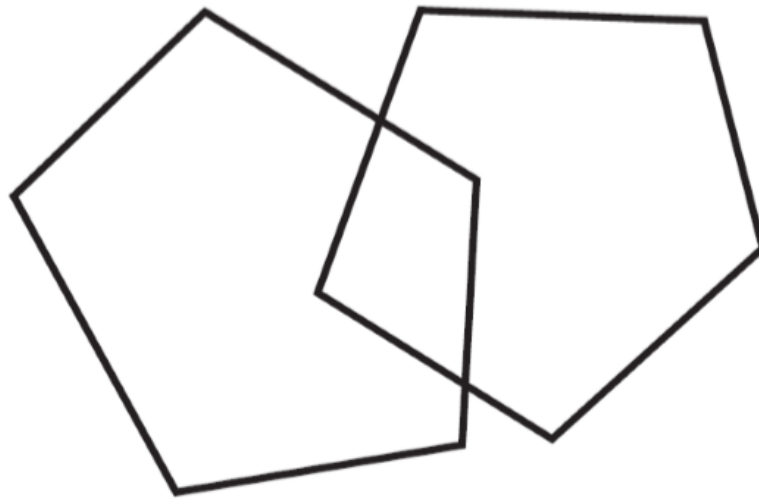
<b>Anhang A: Modelabbildung des Mini-Mental-Status-Test .....</b>	<b>90</b>
<b>Anhang B: Modelabbildung des Dem-Tec-Tests.....</b>	<b>92</b>
<b>Anhang C: Anonymer Patientenfragebogen dieser Studie .....</b>	<b>94</b>
<b>Anhang D: Stellungnahme Ethikkommission .....</b>	<b>98</b>

## Anhang A: Modelabbildung des Mini-Mental-Status-Test

### MINI-MENTAL-STATUS – FRAGEBOGEN

Parameter	Max. Punkte	Erreichte Punkte
<b>Orientierung</b> Welches Jahr, Jahreszeit, Monat, Wochentag, Datum von heute?  Wo sind wir? (Land, Bundesland, Ort, Praxis/Klinik, Arztname)	je 1, max. 5  je 1, max. 5	
<b>Aufnahmefähigkeit</b> Aufforderung, die drei Worte Baum, Tisch, Schrank nachzusprechen. Hinweis dabei, dass diese drei Wörter nach einer kleinen Rechenaufgabe wieder erfragt werden  Ein Wort pro Sekunde. Maximal 6 Versuche, um die drei Wörter in der richtigen Reihenfolge nachzusprechen	pro Wort ein Punkt  je 1, max. 3	
<b>Aufmerksamkeit und Rechnen</b> Von 100 jeweils 7 subtrahieren (93/86/79/72/65) <i>Alternativ:</i> STUHL rückwärts buchstabieren (LHUTS); jeder richtige Buchstabe 1 Punkt.	jede richtige Antwort: ein Punkt  je 1, max. 5	
<b>Gedächtnis</b> Erinnern der oben nachgesprochenen Begriffe (            /            /            )	je 1, max. 3	
<b>Sprache</b> Benennen: Was ist das? (Bleistift/Kugelschreiber) Was ist das? (Uhr)  Nachsprechen: „Kein wenn und oder aber“	Jede richtige Antwort: ein Punkt  je 1, max. 3	
<b>Ausführen einer dreiteiligen Anweisung</b> „Nehmen Sie das Blatt in die Hand, falten Sie es in der Mitte und lassen Sie es auf den Boden fallen.“	je Teilschritt ein Punkt je 1, max. 3	
<b>7. Lesen und Ausführen (auf separatem Blatt vorbereitet)</b> Lesen Sie bitte diesen Satz und führen Sie das, was Sie darauf lesen, aus (s. Anlage). „Schließen Sie Ihre Augen.“	max. 1	
<b>8. Schreiben</b> Einen x-beliebigen Satz schreiben lassen (nicht diktieren/muss spontan geschrieben werden). Er muss die wesentlichen Merkmale eines Satzes (Subjekt und Prädikat) enthalten.	max. 1	
<b>9. Kopieren (Extrablatt mit Muster vorlegen)</b> Sich überschneidende Fünfecke nachzeichnen lassen. Es müssen die beiden Fünfecke und die Überlappung erkennbar sein.	max. 1	
<b>SUMME</b>		

**Mini-Mental-Status – Anlage zum Fragebogen**



-----  
Knickkante

**Schließen Sie Ihre Augen.**

## Anhang B: Modelabbildung des Dem-Tec-Tests

# DemTect

Name: \_\_\_\_\_ Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_

Vorname: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_

Schulbildung: \_\_\_\_\_ Beruf (evtl. vor Rente): \_\_\_\_\_

### 1) Wortliste

- |    |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. | Teller                   | Hund                     | Lampe                    | Brief                    | Apfel                    | Hose                     | Tisch                    | Wiese                    | Glas                     | Baum                     |
|    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. | Teller                   | Hund                     | Lampe                    | Brief                    | Apfel                    | Hose                     | Tisch                    | Wiese                    | Glas                     | Baum                     |
|    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20)

### 2) Zahlen-Umwandeln (siehe Rückseite)

Richtige Umwandlungen (max. 4)

### 3) Supermarktaufgabe (1 Min.)

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Genannte Begriffe (max. 30) <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### 4) Zahlenfolge rückwärts

1. Versuch

7-2

4-7-9

5-4-9-6

2-7-5-3-6

8-1-3-5-4-2

2. Versuch

8-6

3-1-5

1-9-7-4

1-3-5-4-8

4-1-2-7-9-5

2

3

4

5

6

Längste richtig rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6)

### 5) Erneute Abfrage der Wortliste

Teller	Hund	Lampe	Brief	Apfel	Hose	Tisch	Wiese	Glas	Baum
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10)

# DemTect

## 2) Zahlen-Umwandeln

Beispiel 5 → fünf drei → 3

209 = \_\_\_\_\_

4054 = \_\_\_\_\_

sechshunderteinundachtzig = \_\_\_\_\_

zweitausendsiebenundzwanzig = \_\_\_\_\_

## Auswertung

### Umrechnung:

Aufgabe	Einzelresultat (bitte übertragen)	Punkte laut Umrechnungstabelle
1. Wortliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Zahlen-Umwandeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Supermarktaufgabe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Zahlenfolge rückwärts	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Erneute Abfrage der Wortliste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Summe der Punkte</b>		<input type="text"/>

### Gesamtergebnis DemTect:

Punktzahl	Diagnose	Handlungsempfehlung
13-18	altersgemäße kognitive Leistung	nach 12 Monaten bzw. bei Auftreten von Problemen erneut testen
9-12	Leichte kognitive Beeinträchtigung	nach 6 Monaten erneut testen – Verlauf beobachten
≤ 8	Demenzverdacht	weitere diagnostische Abklärung, Therapie einleiten

# Anhang C: Anonymer Patientenfragebogen dieser Studie



Klinik für Neurochirurgie • Hoppe-Seyler-Str. 3 • 72076 Tübingen

**Patient/ Patientin**

**Klinik für Neurochirurgie**  
Ärztlicher Direktor:  
Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba

Hoppe-Seyler-Straße 3  
72076 Tübingen

**Teilnahme Studie mittels Fragebogen im Rahmen der Diagnose idiopathischen Normaldruckhydrozephalus**

26.05.2019

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

bei Ihnen, bzw. Ihren Angehörigen, wurde zwischen 2010 und 2016 eine Behandlung durchgeführt in der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Tübingen im Rahmen der Diagnose „idiopathischer Normaldruckhydrozephalus“ oder umgangssprachlich ein „Alterswasserkopf“. Die Symptomatik dieses Wasserkopfes besteht in der Regel aus einer Gangstörung, einer Inkontinenz, einer dementiellen Entwicklung und/oder Schwindel. Die Operation erfolgte durch Implantation eines Schlauches in die erweiterten Flüssigkeitsräume im Kopf und Ableitung dieser Flüssigkeit in den Bauchraum, auch ventrikuloperitonealer Shunt genannt.

Die derzeitige Diagnostik basiert v.a. auf der Ableitung der Flüssigkeit über eine Punktion im Bereich der Wirbelsäule und der Beobachtung einer klinischen Verbesserung der oben genannten Symptomatik. Leider verhilft die Operation nicht jedem Patienten zu der erwarteten Verbesserung der Symptome, sodass sowohl die körperlichen, als auch die geistige Fähigkeiten der Patienten stark eingeschränkt sind. Da wir stets an der Verbesserung unserer Diagnostik und somit der Lebensqualität unserer Patienten bemüht sind, wollen wir eine Studie mittels dieser Befragung durchführen, um den aktuellen Stand der Qualität unserer Diagnostik und Behandlung ab zu bilden und verbessern zu können.



1. Deutsches post-graduiertes  
Trainingszentrum der WFNS

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie folgende Fragen beantworten und uns die Ergebnisse zukommen lassen. Wir möchten hiermit die Qualität unserer Diagnostik und Therapie weiter verbessern.

**Müssen Sie an der Studie teilnehmen?**

Nein. Ihre Teilnahme geschieht auf freiwilliger Basis. Sie können Ihre Einwilligung jetzt oder auch zu jedem späteren Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen verweigern. Dies beeinträchtigt nicht Ihre weitere medizinische Behandlung.

**Was passiert mit den Ergebnissen dieser Studie?**

Die Ergebnisse werden anonym, also ohne Bezug zu Ihrer Person, in wissenschaftlichen Artikeln und Kongressberichten veröffentlicht. Es wird nicht möglich sein, Sie aus den gezeigten Informationen zu identifizieren. Falls Sie die Auskunft über die Ergebnisse wünschen, können Sie eine Kopie der veröffentlichten Ergebnisse erhalten.

**Wo kann ich weitere Informationen erhalten?**

Studienleiter(in) Dr. Doortje Engel

Dr. med. Sasan Adib  
(Neurochirurgische Ambulanz).

**Information zum Datenschutz**

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form verarbeitet (d.h. erhoben, gespeichert, übermittelt, genutzt oder gelöscht). Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter Form, d.h. pseudonymisiert, nur mit einer sinnfreien Kodierziffer versehen, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Die Zuordnung dieser pseudonymisierten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Liste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in der Neurochirurgischen Klinik aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Probleme, die Ihrer Meinung nach mit der Studie in Zusammenhang stehen, melden Sie bitte unverzüglich dem Studienarzt/ der Studienärztin.

Für Rückfragen können Sie uns gerne kontaktieren.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. D. Engel, MBA  
Fachärztin für Neurochirurgie

Markus Schweizer  
Doktorand Humanmedizin

Lara Franke  
Doktorandin Humanmedizin

Anlage:  
-Einwilligungsverständnis  
-Fragebogen

### FRAGEBOGEN

Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Symptome vor sowie nach der Operation sowie der Zustand heute. Bitte markieren Sie die am besten passende Aussage mit einem Kreuz im passenden Kästchen.

Dieser Fragebogen wird ausgefüllt durch:

- Patient selbst
- Patient zusammen mit Angehörigen
- Angehörigen

#### Symptome vor der Operation

	Ja	Nein	Unbekannt
Probleme beim Gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Störungen des Gedächtnisses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inkontinenz (Urin, Stuhlgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Symptomveränderung nach Operation

	Verbesserung	Verschlechterung	Gleich geblieben
Probleme beim Gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Störungen des Gedächtnisses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inkontinenz (Urin, Stuhlgang)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie lange war eine Verbesserung (einer) der Symptome nach der Operation vorhanden?

.....  
(bitte Zeit in Wochen, Monaten oder Jahren angeben)

Einschätzung der Lebensqualität

*Bitte mit einem Kreuz markieren*

**VOR OPERATION**

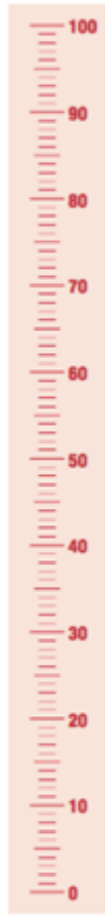
Best denkbarer  
Gesundheitszustand



Schlechtest denkbarer  
Gesundheitszustand

**NACH OPERATION (beste Zustand)**

Best denkbarer  
Gesundheitszustand



Schlechtest denkbarer  
Gesundheitszustand

**AKTUELL**

Best denkbarer  
Gesundheitszustand



Schlechtest denkbarer  
Gesundheitszustand

Bitte senden Sie diesen Fragebogenretour an:

Dr. D. Engel, MBA

Klinik für Neurochirurgie

Crona-Kliniken Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen

## Anhang D: Stellungnahme Ethikkommission

EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft  
Vorsitzender

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität  
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen

Frau  
Dr. med. Doortje Engel, MBA  
Universitätsklinik für Neurochirurgie  
Hoppe-Seyler-Straße 3  
72076 Tübingen

nachrichtlich:  
Herrn Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba

815/2016BO2  
unsere Projekt-Nummer

06.12.2016  
eingegangen am

21.12.2016  
Datum

**A. Einfluss der Shuntinfusionsuntersuchung auf die Entscheidung einer Revisionsoperation bei VP-Shuntversorgten Normaldruckhydrocephaluspatienten.**  
**B. Korrelation der präoperativ gemessenen Liquorausflussstörung und Verbesserung nach VP- Shuntrevisionsoperation.**  
**C. Korrelation der Bildgebung mit Entstehung der Symptome.**  
Projektskizze vom 05.12.2016  
Anschreiben vom 05.12.2016

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Unterlagen zu den von Ihnen geplanten Studien haben der Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegen.

Danach bestehen gegen die retrospektive, pseudonymisierte Auswertung individueller, in der Diagnostik und Therapie entstandener Daten eigener Patienten die in dem Zeitraum vom 01/2004 bis 01/2016 in Ihrer Klinik untersucht und behandelt wurden, keine Bedenken.

Eine informierte Einverständniserklärung der früher untersuchten Patienten muss dazu nicht eingeholt werden (§ 15 Abs. 3 LDSG). Es sollte allerdings immer versucht werden, bei Patienten, die erst kürzlich untersucht wurden oder erneut einbestellt werden, eine informierte Einwilligung einzuholen.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir viel Erfolg.  
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Seite 2: Allgemeine Hinweise zum Schreiben der Ethik-Kommission

Universitätsklinikum Tübingen  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
Sitz Tübingen  
Geissweg 3 • 72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-0  
www.medizin.uni-tuebingen.de  
Steuer-Nr. 88156/09402  
VST-ID: DE 146 888 674

Aufsichtsrat  
Hartmut Schrader (Vorsitzender)  
Vorstand  
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)  
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)  
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt  
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth  
Klaus Tischler

Baden-Württembergische Bank Stuttgart  
BLZ 600 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93  
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93  
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST600  
Kreissparkasse Tübingen  
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144  
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44  
BIC (SWIFT-Code): SOLADES1TUB

## **Danksagung**

Bei dieser Dissertation gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba sowie Frau Dr. Doortje Engel, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen, stets schnell geantwortet und auch gelegentlich den nötigen Druck zur Fortführung der Arbeit ausgeübt haben. Des Weiteren danke ich meiner Familie und meiner Frau sowie meinem Onkel Leopold Kurz, die mich in dieser Zeit sehr unterstützt haben.