

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz

**MR-Volumetrie beim Normaldruckhydrozephalus**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Julia Melber  
aus Heidenheim an der Brenz

Frankfurt am Main, 2009

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. T. Neumann-Haefelin

Koreferent: Prof. Dr. J. Pantel

Tag der mündlichen Prüfung: 19. November 2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>5</b>
2.1	Patientenauswahl	5
2.2	Studienprotokoll	6
2.3	Spezifische Anamnese	6
2.3.1	Gangstörung	6
2.3.2	Kognitive Einschränkung	7
2.3.3	Inkontinenz	7
2.3.4	Begleiterkrankungen	7
2.4	Untersuchung der Motorik	8
2.4.1	Ganganalyse	8
2.4.2	Manuelle Koordination	8
2.5	Neuropsychologische Testverfahren	8
2.5.1	Mini-Mental-Status-Test (MMST)	9
2.5.2	DemTect	9
2.5.3	Trail-making-Test	9
2.6	Liquorablassversuch	10
2.7	Probanden	11
2.8	Magnetresonanztomografische Untersuchungen	12
2.8.1	T1-gewichtete Sequenz	12
2.8.2	T2-gewichtete Sequenz	12
2.9	Weiterverarbeitung der MRT-Bilder	13
2.9.1	Coregistrierung der Datensätze	13
2.9.2	Volumetrische Bildauswertung	13
2.10	Statistische Auswertung	16
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1	Beschreibung der Patienten	17
3.1.1	NPH-charakteristische Symptomkonstellation	17

3.1.2	NPH-assoziierte Vorerkrankungen der Patienten.....	20
3.1.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten.....	20
<b>3.2</b>	<b>Liquorablassversuch .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Motorische Funktionsprüfungen vor und nach Liquorablassversuch .....</b>	<b>22</b>
3.3.1	Ganganalyse vor und nach dem Liquorablassversuch.....	22
3.3.2	Manuelle Koordination vor und nach Liquorablassversuch .....	22
3.3.3	Ganganalyse: Subgruppenergebnisse .....	22
3.3.4	Manuelle Koordination: Subgruppenergebnisse.....	26
<b>3.4</b>	<b>Neuropsychologische Testergebnisse vor und nach Liquorablassversuch .....</b>	<b>27</b>
3.4.1	Subgruppenergebnisse .....	27
<b>3.5</b>	<b>Magnetresonanztomografische Messungen.....</b>	<b>31</b>
3.5.1	Validierung der Methode der manuellen Volumetrie.....	31
3.5.2	Analyse der Probandendatensätze .....	31
3.5.3	Analyse der Differenzbilder der Probanden.....	33
3.5.4	Volumina der Seitenventrikel bei Patienten.....	35
3.5.5	Liquorablassversuch und Volumina der Seitenventrikel.....	35
3.5.6	Subgruppenergebnisse vor und nach Liquorablassversuch.....	35
3.5.7	Analyse der Differenzbilder der Patienten .....	38
<b>3.6</b>	<b>Zusammenhänge zwischen bildgebenden und klinischen Daten der Patienten .....</b>	<b>41</b>
3.6.1	Magnetresonanztomografische Daten und Motorik.....	41
3.6.2	Magnetresonanztomografische und neuropsychologische Daten	41
3.6.3	Subgruppenergebnisse .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>44</b>
4.1	Liquorablassversuch: klinische Veränderungen.....	44
4.2	Liquorablassversuch: Abnahme der Ventrikelvolumina.....	48
4.3	Zusammenhang zwischen klinischen und volumetrischen Veränderungen.....	51
4.4	Pathophysiologische Ansätze beim NPH.....	52
4.5	Schlussfolgerung .....	57

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>Summary .....</b>	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>77</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>12</b>	<b>Schriftliche Erklärung.....</b>	<b>78</b>



# 1 Einleitung

Hakim und Adams beschrieben 1965 erstmals das Krankheitsbild des Normaldruckhydrozephalus, im Englischen „normal pressure hydrocephalus“ (NPH) [28]. Dabei wurde eine Symptomtrias aus Gangstörung, ein Verlust kognitiver Fähigkeiten und eine Harninkontinenz in Kombination mit einem normalen intrakraniellen Druck und dilatierten inneren Liquorräumen zu einer definierten Krankheit. Eine deutliche klinische Verbesserung nach lumbalem Liquorablassversuch und die zumindest teilweise schnelle Restitution nach einer Shuntimplantation bestätigen die Diagnose [1].

Bildgebend imponiert eine deutliche Erweiterung der inneren Liquorräume, die in Kontrast zu den typischerweise schmalen äußeren Liquorräumen steht [39, 45, 70]. Die pathophysiologischen Mechanismen, die den NPH begründen, sind weitgehend unverstanden. Bei Patienten mit einem sog. sekundären NPH, der beispielsweise nach Subarachnoidalblutung (SAB), Meningitis oder Schädel-Hirn-Trauma auftritt, wird eine Liquorzirkulationsstörung aufgrund einer Beeinträchtigung der Liquorresorption vermutet [29, 44]. Allerdings ließ sich die Annahme, dass bei diesen Patienten eine leptomeningeale Fibrose Ursache der Resorptionsstörung ist, nicht bestätigen [9].

Aufgrund der wenig verstandenen Pathophysiologie, dem variablen Auftreten der Symptome, die nicht immer als volle Trias ausgeprägt sind, und der Vielzahl an möglichen Differenzialdiagnosen (Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, usw.) gestaltet sich die Diagnosestellung des NPH schwierig. Häufig ist die Gangstörung das erste Symptom und wird auch als nahezu obligates klinisches Kriterium angesehen [24, 49]. Zusätzlich zu der Symptomatik ist eine computertomografische oder magnetresonanztomografische Bildgebung essenziell. Wichtige radiologische Kriterien sind eine Erweiterung der Seitenventrikel, eine abnorme Erweiterung der Fissura sylvii und das Fehlen einer kortikalen Atrophie [31, 34, 44, 49]. Zudem gibt es noch eine Vielzahl an möglichen diagnostischen Tests, wie z. B. den Liquorablassversuch in Form eines zerebrospinalen tap-Tests oder einer Anlage einer externen lumbalen Drainage, den lumbalen Infusionstest und die

Bestimmung des Ausflusswiderstandes, die kontinuierliche intrakranielle Druckmessung, sowie nuklearmedizinische Verfahren (Radionuklidzisternografie, SPECT, PET) [45]. Dass sich bisher noch kein diagnostischer Goldstandard etabliert hat, hängt wahrscheinlich auch mit den ungeklärten pathophysiologischen Mechanismen zusammen. Aufgrund der Praktikabilität sind Liquorablassverfahren wie der tap-Test oder die externe lumbale Drainage relativ weit verbreitete Verfahren [41]. Das Testprinzip beruht v.a. auf der Ähnlichkeit des Liquorablassversuches mit einer späteren therapeutischen Shuntimplantation, die eine Verbesserung der Symptomatik nach sich zieht. Unklar ist allerdings, wie es zu der Rückbildung der Symptomatik durch die Shuntimplantation bzw. den Liquorablassversuch kommt. Bezüglich des Entstehungsmechanismus gibt es verschiedene Theorien, die eine veränderte Liquordynamik als Ursache sehen, und zum anderen gibt es Ansätze, die vaskuläre Veränderungen zugrunde legen.

Hakim und Adams bedienten sich des Pascal'schen Gesetzes, demnach eine Kräfteinwirkung auf eine Flüssigkeit in einem Druck resultiert, der sich nach allen Seiten hin gleichmäßig fortpflanzt. Dementsprechend vergrößert sich beim NPH die Ventrikelfläche, sodass auch ein kleiner intrakranieller Druck dieselbe Kraft erzeugt, die ein höherer Druck bei kleinerer Fläche erzeugen würde („hydraulic press effect“) [1, 28].

Hoff und Barber wiesen einen sog. „transcerebral mantle pressure“, also einen Druckgradienten zwischen den intraventrikulären und den subduralen Liquorräumen beim NPH nach [30]. Dieser Gradient könnte zur Ventrikeldilatation beitragen. Allerdings konnte die Existenz eines solchen Gradienten in neueren Arbeiten von Stephensen und Wikkelsø nicht bestätigt werden [75].

DiRocco konnte im Tierexperiment eine Ventrikeldilatation durch Pulsationen eines Latexballons hervorrufen [17]. Die Versuchsanordnung begründete sich auf Berings Theorie, dass Pulsationen des Plexus choroideus zu einer Ventrikeldilatation führen [10]. Zum einen könnte die Ventrikeldilatation an sich Auswirkungen auf das periventrikuläre Gewebe und dessen viskoelastischen Eigenschaften haben und zum anderen könnten auch primäre Veränderungen

der periventriculären Strukturen einen Einfluss auf die Ventrikeldilatation haben. Daher sind auch periventriculäre vaskuläre Veränderungen und die periventriculäre Perfusion möglicherweise für die Entstehung des NPH von Bedeutung, zumal beide Krankheitsbilder ähnliche Risikofaktoren wie beispielsweise arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus haben [61].

Früh wurde ein Zusammenhang zwischen der Ventrikeldilatation und der Klinik vermutet [69]. Die Ventrikelerweiterung wurde ursprünglich von Hakim und Adams für die klinische Symptomatik verantwortlich gemacht [28]. Dies führte auch zur Annahme, dass eine klinische Verbesserung mit einer Normalisierung der Ventrikelweite einhergehen müsste.

Akiguchi et al. konnten einen postoperativen Rückgang der Ventrikeldilatation sowie eine deutliche klinische Verbesserung beim NPH feststellen, Anderson et al. ebenso [2, 4]. Allerdings gibt es auch Untersuchungen, in denen bei guter klinischer Besserung keine oder nur eine geringe Rückbildung der Ventrikelweite gefunden wurde [55-57].

Diese unterschiedlichen Ergebnisse beruhen zum Teil sicherlich auf der unterschiedlichen Methodik. Zudem hängen klinische und auch bildmorphologisch nachweisbare Erfolge der Shuntimplantation auch von einer entsprechend guten Patientenselektion und einer möglichen Überschneidung mit anderen Krankheitsbildern, wie beispielsweise der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) ab.

Liquorablassversuche werden häufig in der Diagnostik eingesetzt und das klinische Ansprechen als Kriterium für eine Shuntimplantation gefordert [41, 45]. Dementsprechend ist es nahe liegend, die bildmorphologischen und klinischen Auswirkungen des Liquorablassversuches bei NPH-Patienten zu untersuchen. Dumarey et al. haben eine Verbesserung der periventriculären Perfusion nachgewiesen [19], Stolze und Ravidin untersuchten die Auswirkungen der periventriculären Perfusion auf das Gangbild [67, 76]. Durch eine Abnahme der Ventrikeldilatation beim Liquorablassversuch könnte möglicherweise sowohl eine Verbesserung der Symptomatik als auch der Perfusion erklärbar sein, da die Kompression des periventriculären Parenchyms abnimmt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mittels magnetresonanztomografischer Morphometrie die liquorführenden Räume beim NPH und deren Änderung durch den Liquorablassversuch zu analysieren. Konkret wurde untersucht:

- Kommt es nach dem Liquorablassversuch zu einer messbaren Verbesserung der Symptomatik?
- Führt der Liquorablassversuch zu einer Reduktion der Volumina der inneren Liquorräume?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Volumina der inneren Ventrikel und der klinischen Symptomatik?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenauswahl**

In einem Zeitraum von 10 Monaten (von 4/2006 bis 2/2007) wurden 15 Patienten, davon 5 Frauen und 10 Männer mit einem Altersmedian von 77 Jahren (Spanne 56 bis 86 Jahre), die unter der Verdachtsdiagnose eines Normaldruckhydrozephalus (NPH) im Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie der Goethe-Universität Frankfurt behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. 5 Patienten wurden in der Klinik für Neurochirurgie, 10 Patienten in der Klinik für Neurologie behandelt. Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn 1) mindestens zwei von drei typischen Symptomen des Normaldruckhydrozephalus vorlagen (Gangstörung, Demenz oder Inkontinenz), 2) ein Liquorablassversuch geplant war, 3) keine Kontraindikationen gegen eine magnetresonanztomografische Untersuchung vorlagen und 4) der Patient sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatte. Das Studienprotokoll sowie die Durchführung der Studie wurden durch die Ethikkommission des Klinikums der Goethe-Universität genehmigt.

## **2.2 Studienprotokoll**

Nach schriftlicher Einwilligung in die Studie erfolgte nach spezifischer Anamneseerhebung mit Schwerpunkt auf NPH-verdächtige Symptome und Fragen nach Hinweisen für eine symptomatische Genese des NPH eine allgemein-neurologische Untersuchung. Zusätzlich wurden spezielle klinische Tests zur Motorik (insbes. Gangprüfungen, Feinmotorik) sowie neuropsychologische Untersuchungen (Mini Mental Status = MMST, DemTect, Trail Making Test Teil A [TMT A] und B [TMT B]) durchgeführt [22, 37, 72]. Daran schloss sich die erste magnetresonanztomografische Untersuchung. Unmittelbar nach Liquorablassversuch (tap-Test oder lumbale Drainage) wurden die klinischen und neuropsychologischen Tests wiederholt und eine zweite kernspintomografische Untersuchung durchgeführt [82].

## **2.3 Spezifische Anamnese**

Zunächst erfolgte eine Anamnese bezüglich des bisherigen Krankheitsverlaufes. Dabei wurden der Beginn der erstaufgetretenen Symptome und die klinische Trias (Gangstörung, Demenz und Harninkontinenz) erfasst.

### **2.3.1 Gangstörung**

Die Gangstörung beim NPH zeichnet sich durch eine verminderte Schrittlänge und -höhe, eine leicht reduzierte Geschwindigkeit und einen breitbasigen Gang aus. Entsprechende Veränderungen des Gangs wurden erfragt, um den Beginn der Gangstörung zu eruieren [76].

### **2.3.2 Kognitive Einschränkung**

Eine Überschneidung der Demenz beim NPH mit den Demenzformen anderer demenzieller Syndrome, wie beispielsweise Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson ist häufig. Insbesondere zeichnet sich die Demenz des NPH durch ihren subkortikalen Typ und somit durch Antriebsmangel, psychomotorische Verlangsamung, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen und affektive Indifferenz aus [58]. Die kognitiven Einschränkungen der Patienten wurden mittels den o.g. neuropsychologischen Untersuchungen (MMST; DemTect, TMT A, TMT B) als solche erfasst (s.a. 2.5).

### **2.3.3 Inkontinenz**

Eine genaue Beschreibung der Inkontinenz fand folgendermaßen statt: Grad 0 entsprach keiner Inkontinenz, Grad 1 entsprach einer nächtlichen Harninkontinenz, Grad 2 einer nächtlichen und manchmal tagsüber bestehenden Harninkontinenz, Grad 3 einer nächtlichen und ständig tagsüber auftretenden Harninkontinenz und Grad 4 einer nächtlich und tagsüber auftretenden Harninkontinenz sowie einer zusätzlichen Stuhlinkontinenz.

### **2.3.4 Begleiterkrankungen**

Des weiteren wurde gezielt nach Begleiterkrankungen (Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) und vorbestehenden bzw. abgelaufenen Gehirnerkrankungen (Hirnblutung, Hirninfarkt, Subarachnoidalblutung und Meningitis) gefragt. Letzteres war insbesondere für die Unterteilung in primären und sekundären Normaldruckhydrozephalus relevant, da der sekundäre Normaldruckhydrozephalus nach bestimmten abgelaufenen zerebralen Erkrankungen (Subarachnoidalblutung, Meningitis, etc.) auftritt [28].

## **2.4 Untersuchung der Motorik**

### **2.4.1 Ganganalyse**

Die Gangstörung beim NPH zeichnet sich durch eine verminderte Geschwindigkeit und Schrittlänge aus. Um diesen Aspekt und seine mögliche Verbesserung zu evaluieren, wurde vor und nach dem Liquorablassversuch eine standardisierte Ganganalyse durchgeführt. Dabei war eine Gehstrecke von 10 m vorgegeben, die die Patienten in möglichst kurzer Zeit zurücklegen sollten. Bei Bedarf wurde ein mitgebrachter Gehstock benutzt oder die Patienten wurden bei unsicherem Gang geführt. Idealerweise wurden drei Durchgänge pro Patient jeweils vor und nach der Liquordrainage bzw. dem Liquorablassversuch durchgeführt, um daraus Mittelwerte der Schrittzahl und der benötigten Zeit zu berechnen.

### **2.4.2 Manuelle Koordination**

Einschränkungen der manuellen Koordination der Patienten wurden mit der Aufgabe, den Schnürsenkel eines auf dem Tisch stehenden Schuheres so schnell wie möglich zu binden und die Bestimmung der benötigten Zeit erfasst. Hiermit sollte die bimanuelle Koordination überprüft werden, in der Annahme, dass beim Normaldruckhydrozephalus möglicherweise eine Kompression der Balkenbahnen stattfinden könnte. Diese interhemisphärischen Verbindungen, die für die Gangstörung durch eine schlechte Koordination zwischen den Hemisphären ursächlich sein könnten, könnten eventuell auch für Koordinationsprobleme der oberen Extremität verantwortlich sein.

## **2.5 Neuropsychologische Testverfahren**

Hierfür wurden drei neuropsychologische Tests verwendet, die im Folgenden dargestellt werden.

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

Dieser Test, der von Folstein [22] entwickelt wurde, zielt darauf ab die kognitiven Fähigkeiten von Patienten zu überprüfen. Beim MMST können zwischen null und 30 Punkten erzielt werden. Bei fehlerfreier Beantwortung aller Fragen erreicht der Patient 30 Punkte. Eine genaue Grenze zwischen einem Normalbefund und schon pathologischen Werten kann nicht gezogen werden; allerdings wird ab einer Punktzahl von 24 Punkten und weniger von einer zumindest beginnenden Demenz bzw. einer kognitiven Störung ausgegangen. Die Durchführung des MMST folgt den Testanweisungen.

### **2.5.2 DemTect**

Der DemTect wurde 2000 von Kessler et al. [37] entwickelt. Er besteht aus mehreren Subtests, die verschiedene kognitive Fähigkeiten (Gedächtnis, Zahlen transkodieren, verbale Flüssigkeit, Zahlenspanne und verzögerter Abruf) überprüfen. Entsprechend der Testanweisungen erfolgt die Testauswertung unterteilt in zwei Altersgruppen (über und unter 60 Jahre) und die erreichten Punkte werden anhand von vorgegebenen Umrechnungstabellen transformiert. Dabei können zwischen null und 18 Punkte erreicht werden. Eine Punktzahl zwischen 13 und 18 Punkten gilt als altersgemäße kognitive Leistung, Punktzahlen zwischen neun und 12 weisen auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung hin und Punktzahlen unter acht lassen eine Demenz vermuten.

### **2.5.3 Trail-making-Test**

Der Trail-making-Test (TMT), der Teil der Halstead-Reitan-Testbatterie ist, besteht aus zwei Teilen: Im A-Teil des Tests (TMT A) müssen die Zahlen eins bis 25, die unregelmäßig auf einem DIN A 4 Blatt angeordnet sind, schnellstmöglich in aufsteigender Reihenfolge durch Linien miteinander verbunden werden. Im B-Teil des Tests (TMT B) gilt es, abwechselnd insgesamt 25 Zahlen und Buchstaben ebenfalls in aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge in möglichst kurzer Zeit miteinander zu verbinden. Falls dabei ein Fehler gemacht wird, wird der Patient sofort darauf hingewiesen

und muss ab der letzten richtig aufeinanderfolgenden Sequenz mit dem Test fortfahren. Die dafür jeweils benötigte Zeit wird festgehalten. Beim TMT A wird der Test nach 180 s, beim TMT B nach 300 s abgebrochen. Während der TMT A v.a. die visuelle Auffassungsgabe und motorische Fähigkeiten überprüft, wird dem TMT B zusätzlich noch eine Überprüfung der kognitiven Flexibilität nachgesagt [72, 73].

## **2.6 Liquorablassversuch**

Der Liquorablassversuch (Liquorpunktion / externe lumbale Liquordrainage) wurde durch die primär behandelnden Ärzte der neurologischen bzw. neurochirurgischen Station durchgeführt. Beim Liquorablassversuch durch Liquorpunktion wurde eine Mindestmenge von 30 ml abgelassenem Liquor gefordert; die tatsächlich abgelassene Menge wurde dokumentiert.

Beim Liquorablassversuch durch Anlage einer externen, lumbalen Drainage wurde über einen Zeitraum von zwei bis drei Tagen kontinuierlich Liquor abgelassen (Zielgröße 150-200 ml/Tag). Die Gesamtmenge des abgelassenen Liquors wurde dokumentiert.

## 2.7 Probanden

Eine Kontrollgruppe von 11 neurologisch gesunden, älteren (> 50 Jahre) Probanden wurde magnetresonanztomografisch nach dem gleichen Untersuchungsprotokoll wie die Patienten untersucht. Die Rationale für die Etablierung einer Kontrollgruppe bestand darin, das Ausmaß möglicher physiologischer Schwankungen des Gehirnvolumens und somit der inneren Liquorräume zu erfassen und weiterhin Anhaltspunkte für das Ausmaß messtechnisch bedingter Varianzen zu bekommen. Die Probandenrekrutierung erfolgte mithilfe entsprechender Aushänge; alle Probanden willigten schriftlich in die Studie ein und erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20.- € pro Untersuchungszeitpunkt (s. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Probanden**

	<b>Probanden (n = 11)</b>
<b>Alter (Median)</b>	65 Jahre
25.Perzentile	57 Jahre
75.Perzentile	66 Jahre
<b>Geschlecht</b>	
männlich	5
weiblich	6

## **2.8 Magnetresonanztomografische Untersuchungen**

Eine magnetresonanztomografische Untersuchung des Gehirns wurde durchgeführt, insbesondere um die Weite der inneren Liquorräume zu evaluieren und mögliche Veränderungen zu dokumentieren. Dabei wurde ein SIEMENS MAGNETOM Trio syngo MR 2004A mit einer Feldstärke von drei Tesla verwendet. Zur Sicherheit der Patienten und Probanden wurde vor der Untersuchung ein standardisierter Fragebogen abgefragt, um Kontraindikationen für eine magnetresonanztomografische Untersuchung (Herzschrittmacher, Metallsplitter, Tätowierung und Ähnliches) auszuschließen. Es wurden folgende Sequenzen akquiriert: eine T1-gewichtete Sequenz und eine T2-gewichtete Sequenz.

### **2.8.1 T1-gewichtete Sequenz**

Um möglichst hochauflösende Datensätze zur späteren Auswertung der intrazerebralen Volumina zu erhalten, wurde eine T1-magnetization prepared rapid gradient echo imaging (MPRAGE)-Sequenz angefertigt. Dabei wurden 192 Schichten pro 3D-Block bei einem Bildfeld (field of view; FoV) von 256 mm, einer Schichtdicke von 1mm, einer Matrix von 256 x 256, einer Repetitionszeit (TR) von 2300 ms und einer Echozeit (TE) von 3.93 ms gemacht. Hier wurde eine iPAT (integrierte parallele Akquisitionstechnik) -Spule verwendet und der Kippwinkel betrug 8 Grad. Diese Untersuchung fand bei den Probanden in einem Abstand von mindestens zwei, maximal 3 Tagen statt. Die Patienten durchliefen die beiden Sequenzen jeweils vor dem Liquorablassversuch und wenn möglich innerhalb von 24 h danach.

### **2.8.2 T2-gewichtete Sequenz**

Die T2-gewichtete Sequenz wurde zur Evaluation vaskulär bedingter Veränderungen angefertigt, insbesondere um das Vorhandensein und das Ausmaß mikroangiopathischer Veränderungen zu beurteilen. Verwendet wurde ein FoV von 220 mm, eine Schichtdicke von 5 mm, eine TR von 4000 ms und

eine TE von 102 ms. Es kam hierbei wieder eine iPAT -Spule zum Einsatz. Der Kippwinkel betrug 150 Grad. Da es hierbei nur darum ging, eventuelle Pathologien zu erfassen, wurde diese Sequenz bei jedem Probanden und Patienten nur einmal durchgeführt.

## **2.9 Weiterverarbeitung der MRT-Bilder**

### **2.9.1 Coregistrierung der Datensätze**

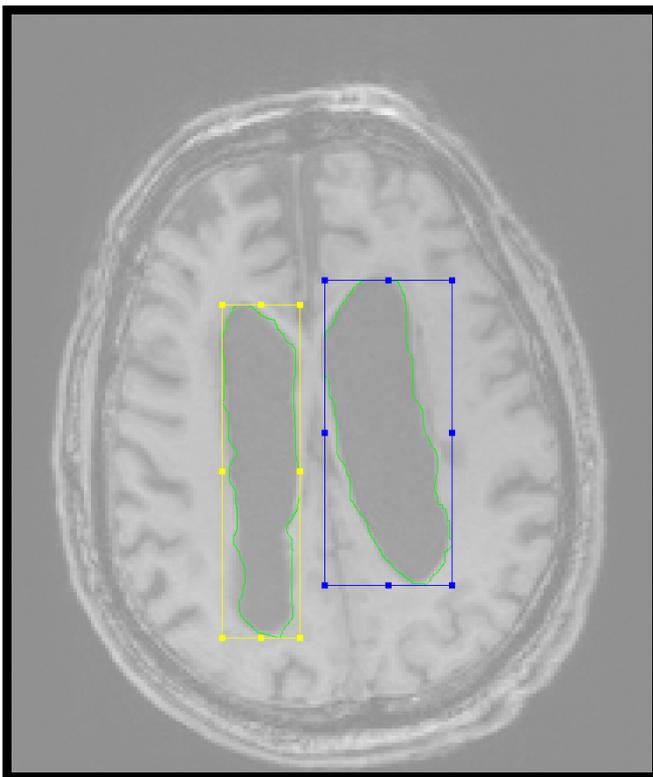
Zunächst erfolgte die Bildbearbeitung der MPRAGE-Sequenzen mit dem Programm Matlab 14 (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) und dessen Anwendung SPM 2 (statistical parametrical mapping) (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL). Als erster Schritt wurden die DICOM-Bilder in eine mit SPM kompatible Form umgewandelt. Anschließend wurde eine Coregistrierung der Bilder durchgeführt. Dabei wurden jeweils beide Bilder eines Patienten vor und nach der Liquordrainage bzw. dem Liquorablassversuch oder eben beide Bilder eines Probanden, die in entsprechendem zeitlichen Abstand entstanden waren, ausgewählt. Als Referenz wurde die zuerst akquirierte Bildserie festgelegt, auf welche anschließend die zweite Bildserie, die nach dem Liquorablassversuch gemacht wurde, in ihrer räumlichen Orientierung angepasst wurde. Nun sollten die beiden Bilder, die von derselben Person stammen, deckungsgleich sein.

### **2.9.2 Volumetrische Bildauswertung**

In der Annahme, dass das Ablassen von Liquor zu einer Veränderung des intraventrikulären Volumens im Sinne einer Volumenabnahme führen könnte, wurde nun von der ersten Bildserie die zweite Bildserie abgezogen. Somit sollte eine mögliche Differenz der beiden Bilder visualisiert werden. Dies geschah mit dem Programm MEDx (Medical Numerics, Inc., Germantown, Maryland, USA). Hierfür wurden bei allen T1-gewichteten Bildern der Patienten und Probanden manuell die Volumina der Seitenventrikel bestimmt, da diese anatomisch gut abgrenzbar sind und pathophysiologisch angenommen wurde, dass eine Entlastung der periventrikulären Bahnen zu einer klinischen Verbesserung

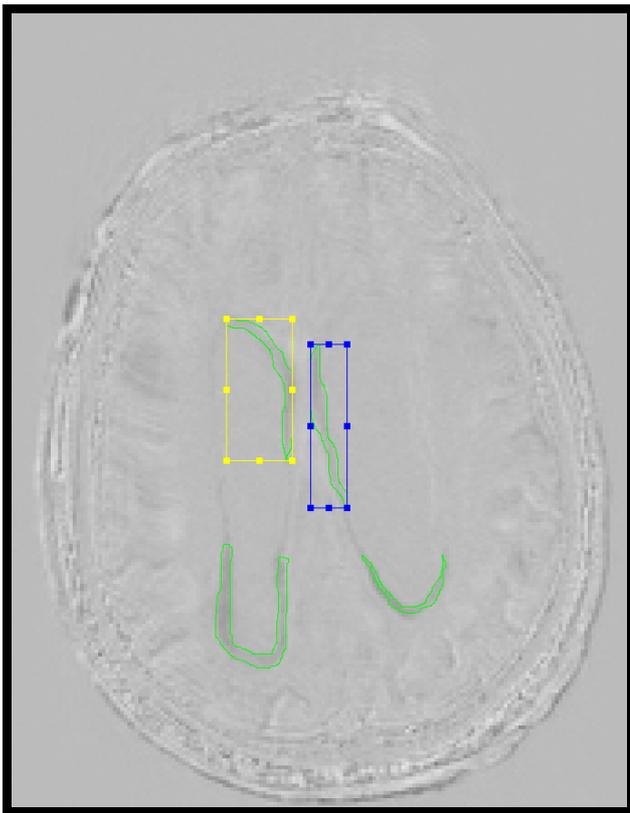
führen könnte. Zunächst wurden hierfür die Bilder transversal angeordnet und eine Schichtdicke von 2 mm vorgegeben. Zur Bestimmung der Volumenunterschiede der inneren Liquorräume vor und nach dem Liquorablassversuch kamen zwei verschiedene Analyseverfahren zur Anwendung:

1) manuelle Ausmessung der ursprünglich akquirierten Bilder. Hierbei wurden auf den einzelnen Schichten, die nun eine Dicke von 2 mm hatten, mittels des Cursors einer Mouse jeweils die Konturen der Seitenventrikel umfahren. Mithilfe des MEDx-Programmes ließen sich anschließend immer mehrere ausgemessene Einzelbilder zu einem Volumen addieren. Die Summe dieser Volumina wurde nach Abschluss der manuellen Messung gebildet, sodass sich das Gesamtvolumen der ausgemessenen Seitenventrikel ergab (s. Abb. 1).



**Abbildung 1 Methode 1 - manuelle Volumetrie am Beispiel eines Patientendatensatzes**

2) manuelle Volumetrie der von SPM berechneten Differenzbilder. Hier wurde ebenfalls eine Schichtdicke von 2 mm gewählt. Die Differenz der Seitenventrikel ließ sich nun visuell abgrenzen und wurde mit dem Cursor einer Mouse auf jeder Schicht manuell umfahren. Die Volumina mehrerer Schichten wurden mit Hilfe von MEDx addiert, sodass sich am Ende ebenfalls das Gesamtvolumen der abgebildeten Differenz ergab (s. Abb. 2)



**Abbildung 2 Methode 2 - Volumetrie des Differenzbildes desselben Patientendatensatzes**

Dies alles geschah in der Annahme, dass die im Wesentlichen von SPM berechnete Differenz der beiden voneinander abgezogenen Bilder übereinstimmen müsste mit der errechneten Differenz, die sich aus dem ausgemessenen Volumen vor dem Liquorablassversuch minus dem ausgemessenen Volumen nach dem Liquorablassversuch bilden ließ.

Um die Methode des manuellen Ausmessens zu validieren, wurde diese bei 5 MRTs der Probanden zweimal zu unterschiedlichen Zeitpunkten von demselben Auswertenden angewandt.

## 2.10 Statistische Auswertung

Die ermittelten Daten wurden mithilfe des Programms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 11 ausgewertet. Da die Mehrzahl der erhobenen Daten nicht normal verteilt war, wurden lediglich nicht parametrische Tests verwendet.

Die erhobenen Daten wurden zunächst deskriptiv aufgearbeitet. Des Weiteren wurden Vergleiche innerhalb der Patientengruppe durchgeführt zwischen den Testergebnissen der motorischen und neuropsychologischen Tests vor und nach dem Liquorablassversuch, wofür der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet wurde.

Zusätzlich fand eine Subgruppenanalyse in der Patientengruppe in Abhängigkeit von der Art des Liquorablassversuchs (tap-Test vs. Liquordrainage) statt. Die beiden Subgruppen wurden auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Die Intrarater-Reliabilität der manuellen Ausmessung der magnetresonanztomografischen Datensätze wurde mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient überprüft. Verwendet wurden hierfür 5 Probandendatensätze, die zum Zeitpunkt 1 akquiriert worden waren und nun vom selben Auswerter zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten mithilfe des MEDx-Programmes manuell vermessen wurden.

Um mögliche physiologische Schwankungen des Liquorvolumens bei Gesunden zu erfassen, wurden die Bilddaten der beiden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhobenen Probandendatensätze miteinander verglichen (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test).

Als signifikant gewertet wurde ein  $p < 0,05$ .

## **3 Ergebnisse**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sowie der Magnetresonanztomografie genauer beschrieben. Zunächst werden die klinischen Charakteristika der Patienten genauer dargestellt (Abschnitt 3.1), um im Anschluss den Liquorablassversuch (Abschnitt 3.2) und in den Abschnitten 3.3 und 3.4 die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen vor und nach dem Liquorablassversuch zu beschreiben. Im Abschnitt 3.5 werden die Ergebnisse der Magnetresonanztomografie vor und nach dem Liquorablassversuch präsentiert. Abschließend werden die Zusammenhänge zwischen klinischen und magnetresonanztomografischen Daten untersucht (Abschnitt 3.6).

### **3.1 Beschreibung der Patienten**

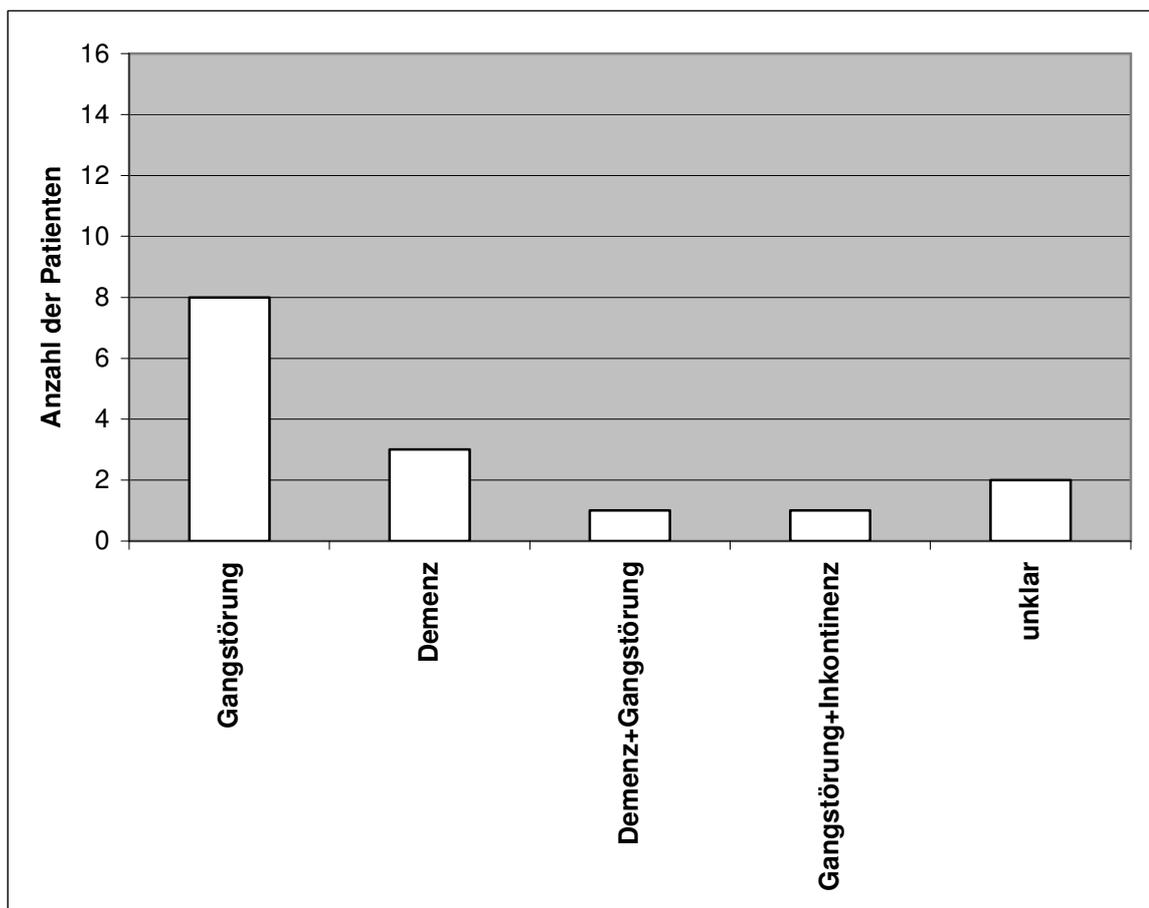
#### **3.1.1 NPH-charakteristische Symptomkonstellation**

Als erstes Symptom bemerkten 8 von 15 Patienten (53,3 %) eine Veränderung ihres Gangbildes, drei Patienten (20 %) eine Einschränkung ihrer kognitiven Fähigkeiten i.S. einer beginnenden Demenz, ein Patient (6,7 %) bemerkte gleichzeitig eine kognitive Einschränkung in Kombination mit einer Gangstörung, ein weiterer Patient (6,7 %) beobachtete eine Gangstörung und eine beginnende Inkontinenz und bei zwei Patienten (13,3 %) konnte das erstaufgetretene Symptom nicht ausgemacht werden (s. Abb. 3).

Die bisherige Symptombdauer konnte bei 12 der 15 Patienten eruiert werden und betrug im Median 24 Monate (Spanne 6 bis 144 Monate). Bei 10 Patienten (66,7 %) lag zum Zeitpunkt der Untersuchung die charakteristische Trias des NPH, bestehend aus einer Gangstörung, Demenz und Inkontinenz, in ihrem Vollbild vor.

**Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden charakteristischen Symptome.**

	Anzahl der Patienten (n=15)	Prozentualer Anteil
<b>Gangstörung, Demenz und Inkontinenz</b>	10	66,7 %
<b>Gangstörung und Demenz</b>	12	80 %
<b>Gangstörung und Inkontinenz</b>	13	86,7 %
<b>Demenz und Inkontinenz</b>	10	66,7 %
<b>Gangstörung</b>	15	100 %



**Abbildung 3: Anamnestische Erstsymptomatik der Patienten (n=15).**

Dabei wurden diese Symptome zunächst anamnestisch erfragt, sodass die Gangstörung über ein vom Patienten festgestelltes, kleinschrittiges und langsames Gangbild, die Demenz über eine zunehmende, vom Patienten bemerkte Vergesslichkeit und die Inkontinenz an Hand der Einteilung, die in Abschnitt 2.4 beschrieben wurde, definiert war.

Die Gangstörung trat bei allen 15 Patienten (100 %) auf und war damit das häufigste Symptom des Normaldruckhydrozephalus. Eine Demenz war bei 12 Patienten (80 %) vorhanden und bei drei Patienten (20 %) nicht eruierbar. Eine Inkontinenz ließ sich bei 13 Patienten (86,7 %) nachweisen, allerdings konnte ein Patient keine Angabe bezüglich der genauen Klassifizierung seiner Inkontinenz machen. Kontinent waren den Angaben entsprechend nur zwei Patienten (13,3 %). Alle Patienten wiesen mindestens zwei der drei klassischen Symptome auf; bei 13 Patienten (86,7 %) zeigte sich eine Kombination von Gangstörung und Inkontinenz, bei 12 Patienten (80 %) eine Kombination von Gangstörung und Demenz und bei 10 Patienten (66,7 %) eine Kombination aus Demenz und Inkontinenz (s. Tabelle 2).

Bei der Klassifizierung des Inkontinenzgrades hatte ein Patient (6,7 %) eine Inkontinenz Grad 4, 4 Patienten (26,7 %) eine Inkontinenz Grad 3, 6 Patienten (40 %) eine Inkontinenz Grad 2, ein Patient (6,7 %) eine Inkontinenz Grad 1 und zwei Patienten (13,3 %) eine Inkontinenz Grad 0. Ein Patient war inkontinent, konnte dies aber nicht genauer klassifizieren.

### **3.1.2 NPH-assoziierte Vorerkrankungen der Patienten**

Um zwischen einem primären und sekundären Normaldruckhydrozephalus unterscheiden zu können und zerebrale Schädigungen zu erfassen, wurden bestimmte Vorerkrankungen wie Subarachnoidalblutung, abgelaufene intrazerebrale Blutung oder Meningitis, sowie vorbekannte zerebrale Ischämien eruiert. Bei nur einem Patienten (6,7 %) ließ sich somit ein sekundärer Normaldruckhydrozephalus feststellen; dieser Patient hatte eine abgelaufene subarachnoidale und intrazerebrale Blutung, sowie eine zerebrale Ischämie erlitten. Bei weiteren drei Patienten (20 %) war ein Z. n. ischämischer zerebraler Ischämie anamnestisch erhebbar, was allerdings keinen Risikofaktor für einen sekundären Normaldruckhydrozephalus darstellt. Keinem der Patienten war eine abgelaufene Meningitis bekannt. Einer der untersuchten Patienten hatte bereits aufgrund eines NPH einen Shunt erhalten und stellte sich nun mit einem Rezidiv vor.

### **3.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren der Patienten**

An kardiovaskulären Risikofaktoren wurden arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus erfasst. 10 Patienten (66,7 %) hatten einen bekannten arteriellen Hypertonus, wobei 4 Patienten (26,7 %) dieser zumindest nicht bekannt war und ein Patient (6,7 %) diesbezüglich keine Angabe machen konnte. Ein aktuell noch bestehender Nikotinabusus konnte bei keinem Patienten eruiert werden. Allerdings hatten 8 Patienten (53,3 %) einen sistierten Nikotinabusus angegeben, zwei Patienten (13,3 %) machten diesbezüglich keine Angabe, während 5 Patienten (33,3 %) nie einen Nikotinabusus betrieben hatten. Bei 6 Patienten (40 %) war eine Hyperlipidämie bekannt, 7 Patienten (46,7 %) war keine Hyperlipidämie bekannt und zwei Patienten (13,3 %) konnten keine Angabe machen. Bezüglich eines Diabetes mellitus konnten 5 Patienten (33,3 %) eine positive Angabe machen, 9 Patienten (60 %) war kein Diabetes mellitus bekannt und ein Patient (6,7%) konnte keine valide Angabe machen.

### 3.2 Liquorablassversuch

Bei allen Patienten wurde ein Liquorablassversuch durchgeführt. 5 Patienten bekamen eine Liquordrainage, die über mindestens zwei Tage förderte. Um eine bessere Vergleichbarkeit der täglich abgelassenen Liquormengen zu bekommen, wurde die insgesamt über die Drainage abgelassene Liquormenge dividiert durch die Anzahl der Tage, die die Liquordrainage verblieb. Dies geschah, da angenommen wurde, dass kontinuierlich Liquor nachproduziert wird.

Bei den übrigen 10 Patienten erfolgte ein Liquorablassversuch in Form einer einmaligen Lumbalpunktion (sog. tap-Test) [82]. Hierbei wurden im Median 35 ml Liquor abgelassen.

Die abgelassene Liquormenge auf alle 15 Patienten (inkl. Liquordrainage) bezogen betrug dabei im Median 40 ml, wobei es deutliche Unterschiede bei den beiden Gruppen gab (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Abgelassene Liquormenge pro Tag.**

	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Täglich abgelassene Liquormenge in ml Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)</b>
<b>tap-Test und Liquordrainage</b>	15	40 (35; 120)
<b>tap-Test</b>	10	35 (32; 40)
<b>Liquordrainage</b>	5	163 (90; 261)

### **3.3 Motorische Funktionsprüfungen vor und nach Liquorablassversuch**

#### **3.3.1 Ganganalyse vor und nach dem Liquorablassversuch**

Hierfür wurden die durchschnittliche Schrittzahl und die durchschnittlich benötigte Zeit bei drei Durchgängen einer Gehstrecke von 10 m vor und nach dem Liquorablassversuch verglichen.

Da ein Patient vor dem Liquorablassversuch nicht in der Lage war sicher zu gehen, dies aber anschließend konnte, resultierten hierbei unterschiedliche Werte in der Anzahl der Patienten.

Die Schrittzahl betrug vor dem Liquorablassversuch im Median 28,00 und nahm nach dem Liquorablassversuch auf 26,17 im Median ab ( $p=0,069$ , n.s.). Die benötigte Zeit lag vor dem Liquorablassversuch im Median bei 15,83 s und verbesserte sich danach signifikant auf 14,71 s im Median ( $p=0,046$ ) (s. Tabelle 4).

#### **3.3.2 Manuelle Koordination vor und nach Liquorablassversuch**

Die manuelle Koordination wurde ebenfalls vor und nach dem Liquorablassversuch untersucht. 11 Patienten waren vor und 10 Patienten nach dem Liquorablassversuch in der Lage, diese Aufgabe zu bewältigen. Während vorher 15,83 s benötigt wurden, waren es nach dem Liquorablassversuch nur noch 13,54 s ( $p=0,314$ , n.s.).

#### **3.3.3 Ganganalyse: Subgruppenergebnisse**

Da bei den Patienten, die eine Liquordrainage bekommen hatten, deutlich mehr Liquor abgelassen wurde als bei den liquorpunktierten Patienten, wurde für die beiden Gruppen des Liquorablassversuchs jeweils eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um mögliche Differenzen der Ergebnisse aufzudecken.

In der Patientengruppe, die einen tap-Test erhielt ( $n=10$ ), befand sich ein Patient, der nicht in der Lage war zu gehen, und ein Patient, der lediglich nach dem Liquorablassversuch gehen konnte. Um eine identische Fallzahl vor und

nach Liquorablassversuch zu erhalten, wurde das schlechteste Einzelergebnis der Ganganalyse dieser Subgruppe vor dem Liquorablassversuch für letztgenannten Patienten verwendet. Die Schrittzahl im Median verbesserte sich von 25 vor dem Liquorablassversuch auf 18,67 ( $p=0,075$ , n.s.). Auch die durchschnittlich benötigte Zeit verbesserte sich im Median von 13,38 s auf 8,73 s ( $p=0,086$ , n.s.; s. Tabelle 5).

Bei den Patienten ( $n=5$ ), die eine Liquordrainage erhielten, wurde wesentlich mehr Liquor abgelassen, als bei den Patienten, die einen tap-Test erhielten. Trotzdem verbesserte sich die Schrittzahl im Median nur geringfügig von 32,67 vor auf 31,33 nach dem Liquorablassversuch ( $p=0,225$ , n.s.). Auch die durchschnittlich benötigte Zeit verbesserte sich im Median nur wenig von 18,76 s vor auf 16,8 s nach dem Liquorablassversuch ( $p=0,138$ , n.s.; s. Tabelle 6).

Somit lassen sich bei der Subgruppenanalyse keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse aufzeigen. Bemerkenswert ist allerdings, dass bei der Patientengruppe, die eine Liquordrainage erhielt, die Schrittzahl sowohl vor als auch nach dem Liquorablassversuch in der Größenordnung um die 30 Schritte liegt, wohingegen die Patientengruppe, die einen tap-Test erhielt, sich in der Größenordnung um die 20 Schritte bewegt. Auch die benötigte Zeit der Patientengruppe, die eine Liquordrainage erhielt, liegt mit einer Dauer zwischen 16,8 s nach bis 18,76 s vor dem Liquorablassversuch im Median deutlich über der Dauer, die die Patientengruppe, die den tap-Test erhielt, benötigte (8,73 s nach und 13,38 s vor dem Liquorablassversuch). Dementsprechend scheint die Patientengruppe, die eine Liquordrainage erhielt, klinisch stärker eingeschränkt zu sein.

Mittels eines Mann-Whitney-U-Tests sollten die im Median deutlich abweichenden Ergebnisse auf einen signifikanten Unterschied hin überprüft werden. Dieser konnte allerdings sowohl vor als auch nach dem Liquorablassversuch und weder bezüglich der Schrittzahl ( $p=0,524$  bzw.  $p=0,699$ ) noch bezüglich der Dauer der Ganganalyse ( $p=0,222$  bzw.  $p=0,606$ ) nachgewiesen werden (s. Tabelle 7).

Tabelle 4: Ganganalyse vor und nach Liquorablassversuch.

	n	Ergebnis vor dem Liquorablassversuch Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	n	Ergebnis nach dem Liquorablassversuch Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	p-Wert*
Durchschnittliche Schrittzahl über 10 m	13	28 (18,17; 37,67)	14	26,17 (16,25; 38)	0,069
Durchschnittliche Zeit [s] über 10 m	13	15,83 (8,21; 25,15)	14	14,71 (7,97; 23,49)	0,046

\* für die Berechnung des Wilcoxon-Tests wurde das kleinere n herangezogen

Tabelle 5: Subgruppe „tap-Test“: Ganganalyse vor und nach tap-Test.

Parameter	n <sup>1</sup>	Ergebnis vor dem tap-Test Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	Ergebnis nach dem tap-Test Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	p-Wert
Durchschnittliche Schrittzahl über 10 m	9	25 ( 16,17; 56)	18,67 (13,67; 41,83)	0,075
Durchschnittliche Zeit [s] über 10 m	9	13,38 (7,52; 51,16)	8,73 (6,84; 26,18)	0,086

<sup>1</sup> n=9, da ein Patient nicht in der Lage war zu gehen

Tabelle 6: Subgruppe Liquordrainage: Ganganalyse vor und nach Liquordrainage.

Parameter	n	Ergebnis vor der Liquordrainage Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	Ergebnis nach der Liquordrainage Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	p-Wert
Durchschnittliche Schrittzahl über 10 m	5	32,67 (25,33; 35,83)	31,33 (20,17; 34,5)	0,225
Durchschnittliche Zeit [s] über 10 m	5	18,76 (14,25; 41,50)	16,8 (12,38; 20,81)	0,138

Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Tests zur Analyse möglicher Unterschiede der Gangparameter zwischen den beiden Subgruppen (tap-Test vs. Liquordrainage).

	Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] des Mann-Whitney-U-Tests (p)
Durchschnittlich benötigte Schrittzahl über 10 m vor Liquorablassversuch	0,524
Durchschnittlich benötigte Schrittzahl über 10 m nach Liquorablassversuch	0,699
Durchschnittlich benötigte Zeit über 10 m vor Liquorablassversuch	0,222
Durchschnittlich benötigte Zeit über 10 m nach Liquorablassversuch	0,606

### 3.3.4 Manuelle Koordination: Subgruppenergebnisse

Bei der Patientengruppe, die einen tap-Test bekam, konnte die manuelle Koordination nur bei 6 Patienten durchgeführt werden und veränderte sich im Median von 9,2 s vor auf 8,58 s nach dem Liquorablassversuch ( $p=0,5$ ; n.s.)

Bei der Patientengruppe, die eine Liquordrainage erhielt, konnte die manuelle Koordination vor dem Liquorablassversuch bei 5 und danach nur noch bei 4 Patienten kontrolliert werden. Allerdings verschlechterten sich hier die Medianwerte von 16 s vor dem Liquorablassversuch auf 18,14 s danach ( $p=0,068$ , n.s.).

Beim Vergleich der benötigten Zeit der beiden Subgruppen fällt erneut auf, dass die Patienten, die eine Liquordrainage erhalten hatten, sowohl vor als auch nach dem Liquorablassversuch deutlich schlechter abschneiden. Auch wenn die beiden Subgruppen sowohl vor, als auch nach dem Liquorablassversuch deutliche Unterschiede bezüglich ihrer Medianwerte aufzeigten, waren diese mit  $p$ -Werten von 0,931 bzw. 0,762 nicht signifikant unterschiedlich (s. Tabelle 8).

**Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test der manuellen Koordination der beiden Subgruppen (tap-Test vs. Liquordrainage).**

	<b>Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] des Mann-Whitney-U-Tests (<math>p</math>)</b>
<b>Benötigte Zeit [s] für manuelle Koordination vor Liquorablassversuch</b>	0,931
<b>Benötigte Zeit [s] für manuelle Koordination nach Liquorablassversuch</b>	0,762

### **3.4 Neuropsychologische Testergebnisse vor und nach Liquorablassversuch**

Die Punktzahl des MMST blieb im Median mit 25 Punkten vor und 25 Punkten nach dem Liquorablassversuch unverändert ( $p=0,478$ ). Dahingegen verbesserten sich die Ergebnisse des DemTect von 8 Punkten im Median vor auf 10 Punkte im Median nach Liquorablassversuch signifikant ( $p=0,049$ ). Beim TMT A waren nur 11 Patienten in der Lage, diesen Test überhaupt zu machen. Die Zeit in Sekunden nahm im Median von 100 auf 82 ab ( $p=0,074$ , n.s.). Der TMT B konnte aufgrund seiner Komplexität von insgesamt nur 6 Patienten vor bzw. 5 Patienten nach dem Liquorablassversuch durchgeführt werden. Die benötigte Zeit nahm im Median von 244,5 s vor auf 128 s nach dem Liquorablassversuch ab ( $p=0,068$ , n.s.; s. Tabelle 9).

#### **3.4.1 Subgruppenergebnisse**

Um hier ebenfalls mögliche Differenzen zwischen den Patienten, die eine Liquordrainage erhalten hatten, und denen, die einen tap-Test bekommen hatten, herauszuarbeiten, erfolgte eine Subgruppenanalyse beider Gruppen. Bei der Patientengruppe, die einen tap-Test erhielt, blieb beim MMST mit einer Punktzahl von 24,5 im Median vor und nach dem Liquorablassversuch unverändert ( $p=0,277$ , n.s.). Beim DemTect hingegen verbesserte sie sich von 6,5 Punkten im Median vor auf 8,5 Punkte im Median nach dem Liquorablassversuch ( $p=0,06$ , n.s.). Den TMT A konnten 6 Patienten dieser Gruppe erfolgreich absolvieren. Die benötigte Zeit verbesserte sich im Median von 82,5 s vor auf 61,5 s nach dem Liquorablassversuch signifikant ( $p=0,043$ ). Den schwierigeren TMT B konnten nur 4 Patienten dieser Gruppe lösen; es fand im Median eine Verbesserung von 160,5 s vor auf 126,5 s nach dem Liquorablassversuch statt ( $p=0,109$ , n.s.; s. Tabelle 10).

Tabelle 9: Neuropsychologischen Tests vor und nach Liquorablassversuch.

Parameter	n	Ergebnis vor dem Liquorablassversuch Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	Ergebnis nach dem Liquorablassversuch Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	p-Wert
Erreichte Punktzahl beim MMST	15	25 (20; 28)	25 (22; 28)	0,478
Erreichte Punktzahl beim DemTect	15	8 (4; 11)	10 (7; 10)	0,049
Benötigte Zeit [s] für den TMT A	11	100 (65; 139)	82 (58; 118)	0,074
Benötigte Zeit [s] für den TMT B	5	244,5 ( 130,25; 352)	128 (122,5; 221)	0,068

Tabelle 10: Subgruppe „tap-Test“: Neuropsychologische Tests vor und nach tap-Test.

Parameter	n	Ergebnis vor dem tap-Test Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	Ergebnis nach dem tap-Test Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)	p-Wert
Erreichte Punktzahl beim MMST	10	24,5 (14,75; 28,25)	24,5 (18,75; 28,25)	0,277
Erreichte Punktzahl beim DemTect	10	6,5 (3,75; 11)	8,5 (5,25; 11,75)	0,06
Benötigte Zeit [s] für den TMT A	6	82,5 (47,65; 125)	61,5 (39,65; 104,25)	0,043
Benötigte Zeit [s] für den TMT B	4	160,5 (126,75; 272,25)	126,5 (121,25; 206,75)	0,109

Die Patienten, die eine Liquordrainage als Liquorablassversuch bekamen, verschlechterten sich beim MMST im Median von 27 Punkten vor auf 25 Punkte nach dem Liquorablassversuch ( $p=0,705$ , n.s.). Beim DemTect verbesserte sich diese Subgruppe von 8 Punkten im Median vor auf 10 Punkte im Median nach dem Liquorablassversuch ( $p=0,45$ , n.s.). Beim TMT A verschlechterten sich alle Patienten dieser Subgruppe von 109 s im Median vor auf 112 s im Median nach der Liquordrainage ( $p=0,345$ , n.s.). Da nur ein einziger Patient den TMT B in der vorgegebenen Zeit beenden konnte, wurde dieser Test nicht gewertet (s. Tabelle 11).

Die Ergebnisse der beiden Subgruppen beim MMST und beim DemTect unterscheiden sich nur geringfügig; auffällig erscheinen lediglich die deutlichen Unterschiede beim TMT A. Die Patientengruppe, die eine tap-Test bekam, konnte sich diesbezüglich verbessern, wohingegen die Subgruppe, die eine Liquordrainage erhielt, nachher ein schlechteres Ergebnis erzielte.

Im Mann-Whitney-U-Test zeigten sich weder beim MMST noch beim DemTect signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Auch beim TMT A ergaben sich keine relevanten Subgruppenunterschiede (s. Tabelle 12).

**Tabelle 11: Subgruppe „Liquordrainage“: Neuropsychologische Tests vor und nach Liquordrainage.**

<b>Parameter</b>	<b>n</b>	<b>Ergebnis vor der Liquordrainage Median (25; 75)</b>	<b>Ergebnis nach der Liquordrainage Median (25; 75)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Erreichte Punktzahl beim MMST</b>	5	27 (25; 27)	25 (24; 28,5)	0,705
<b>Erreichte Punktzahl beim DemTect</b>	5	8 (7;9)	10 (8;10)	0,450
<b>Benötigte Zeit [s] für den TMT A</b>	5	109 (85,5; 182)	112 (89; 134,5)	0,345

**Tabelle 12: Vergleich der Subgruppen „tap-Test“ vs. „Liquordrainage“.**

	<b>Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] des Mann-Whitney-U-Tests (p)</b>
<b>Punktzahl beim MMST vor Liquorablassversuch</b>	0,679
<b>Punktzahl beim MMST nach Liquorablassversuch</b>	0,594
<b>Punktzahl beim DemTect vor Liquorablassversuch</b>	0,679
<b>Punktzahl beim DemTect nach Liquorablassversuch</b>	0,768
<b>TMT A vor Liquorablassversuch</b>	0,247
<b>TMT A nach Liquorablassversuch</b>	0,126

## **3.5 Magnetresonanztomografische Messungen**

### **3.5.1 Validierung der Methode der manuellen Volumetrie**

Zur Überprüfung der Verlässlichkeit des manuellen Ausmessens der magnetresonanztomografischen Bilder mit dem Programm MEDx, wurden von 5 Probanden die zuerst akquirierten magnetresonanztomografischen Datensätze vom selben Auswerter zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten bearbeitet. Hierfür wurde durch manuelles Ausmessen der einzelnen Bildschichten jeweils das Volumen der Seitenventrikel bestimmt (s. Abbildung 4), sodass hieraus die Intrarater-Reliabilität berechnet werden konnte. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ergab einen Wert von 1 und ist dabei auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Somit ergibt sich eine hohe Zuverlässigkeit für die Methode des manuellen Ausmessens der Seitenventrikel.

### **3.5.2 Analyse der Probandendatensätze**

Um möglicherweise bestehende, physiologische Schwankungen in den Volumina der Seitenventrikel zu erfassen, wurden von 11 Probanden im Abstand von zwei bis drei Tagen Magnetresonanztomografien akquiriert. Die Volumina der Seitenventrikel zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2 wurden manuell ausgemessen (s. Abb. 5).

Die zum Zeitpunkt 1 erhobenen Datensätze hatten bei der manuellen Ausmessung der Seitenventrikel im Median ein Volumen von 14,49 ml. Damit unterscheiden sie sich nicht signifikant von den zum Zeitpunkt 2 erhobenen Datensätze, deren Volumen im Median mit 14,19 ml (s. Tabelle 13) gemessen wurde ( $p=0,534$ , Wilcoxon-Test).

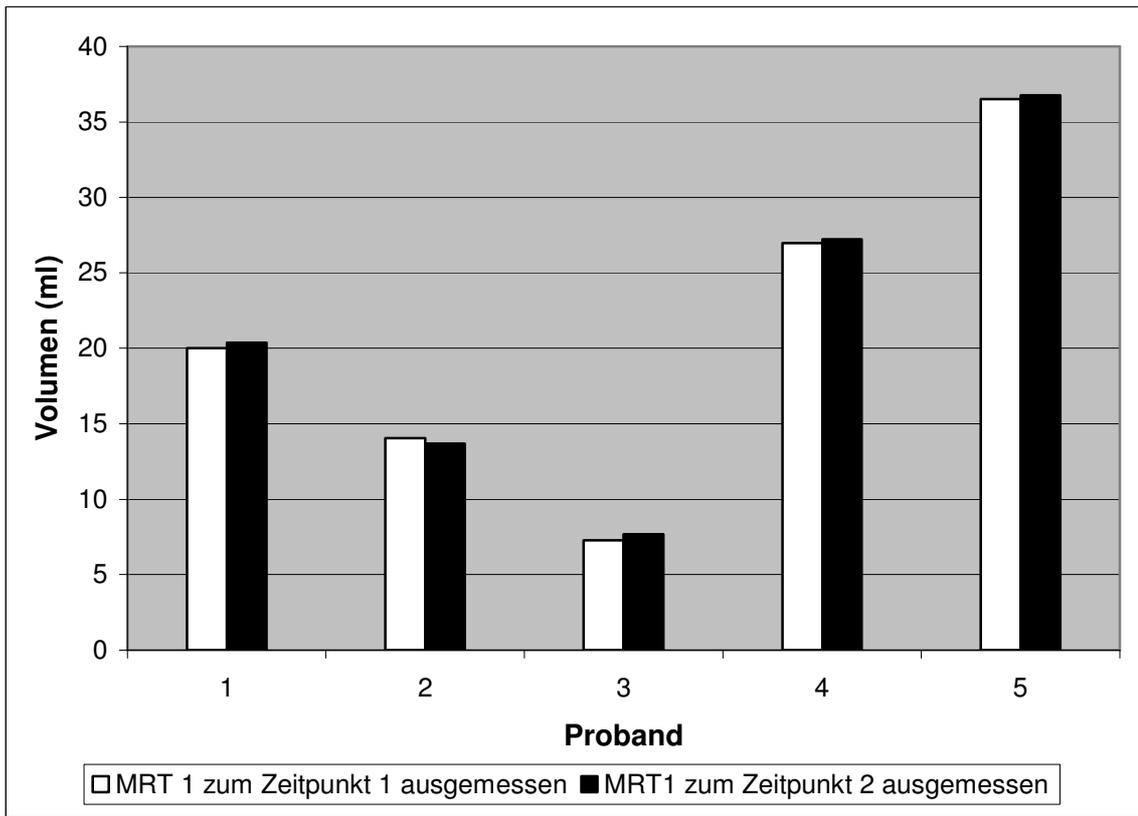


Abbildung 4: Intrarater-Reliabilität: Zweimalige Volumetrie identischer MR-Datensätze von 5 Probanden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten.

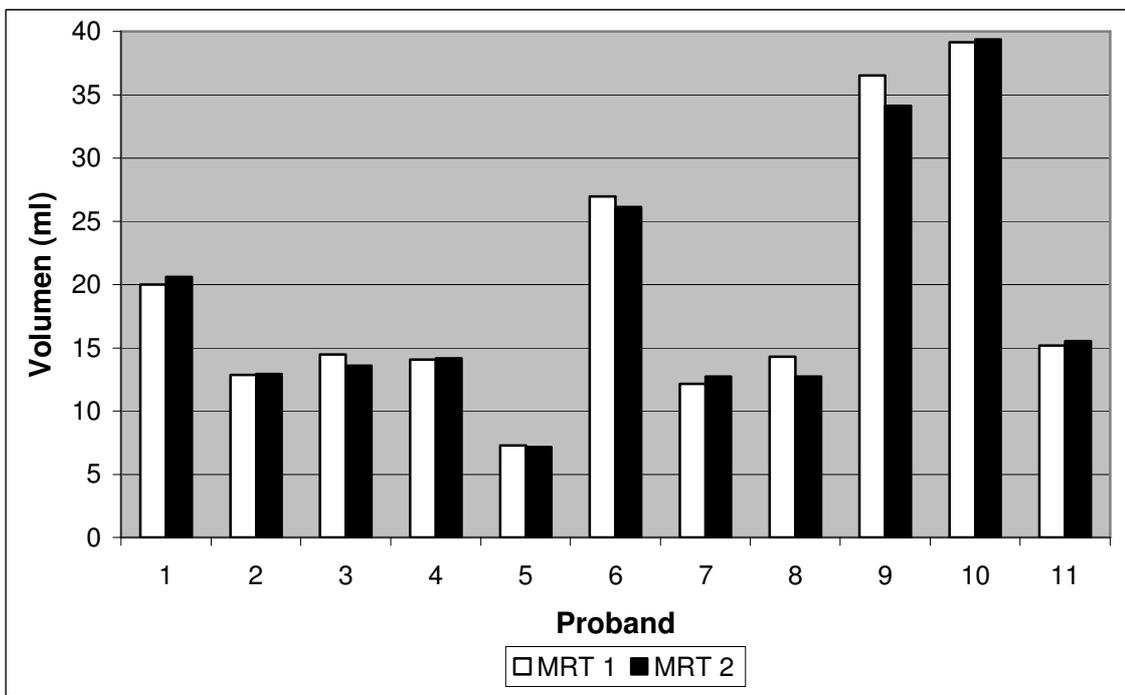


Abbildung 5: Vergleich der Volumina der beiden korrespondierenden MRT, die zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten akquiriert und jeweils volumetrisch ausgemessen wurden.

**Tabelle 13: Probanden: Volumina der Seitenventrikel, der zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten akquirierten MRT.**

	Anzahl Probanden	Volumen in ml Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)
<b>MRT 1</b>	11	14,49 (12,85; 26,96)
<b>MRT 2</b>	11	14,19 (12,72; 26,12)

### **3.5.3 Analyse der Differenzbilder der Probanden**

Bei den mittels SPM erstellten Differenzbildern erfolgte eine manuelle volumetrische Auswertung; im Folgenden werden diese Daten als „volumetrische Differenz“ bezeichnet.

Zusätzlich konnte mittels der ausgemessenen Volumina der beiden zu unterschiedlichen Zeitpunkten akquirierten Magnetresonanztomografien (Subtraktion des ausgemessenen Volumens der Seitenventrikel beim MRT zum Zeitpunkt 2 vom ausgemessenen Volumen der Seitenventrikel beim MRT zum Zeitpunkt 1) eine Differenz berechnet werden; diese wird im Folgenden als „errechnete Differenz“ bezeichnet.

Die volumetrische Differenz der Probandendatensätze betrug im Median -0,08 ml, während die errechnete Differenz im Median 0,03 ml betrug (s. Tabelle 14). Während bei der volumetrischen Differenz regelhaft positive Werte resultierten, ergaben sich bei den errechneten Differenzen auch negative Werte (s. Abbildung 6). Dies könnte aus einer methodisch bedingten Messungenauigkeit resultieren, aber auch eine nicht exakte Coregistrierung der beiden Datensätze in SPM könnte dies verursachen.

Trotzdem konnte zwischen den beiden Methoden kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p=0,929$ , Wilcoxon-Test).

Tabelle 14: Probanden: Volumina der Differenzbilder.

	Anzahl Probanden	Volumen des Differenzbildes in ml Median (25. Perzentile; 75. Perzentile)
Volumetrische Differenz	11	0,03 (0,02; 0,29)
Errechnete Differenz	11	-0,08 (-0,36; 0,91)

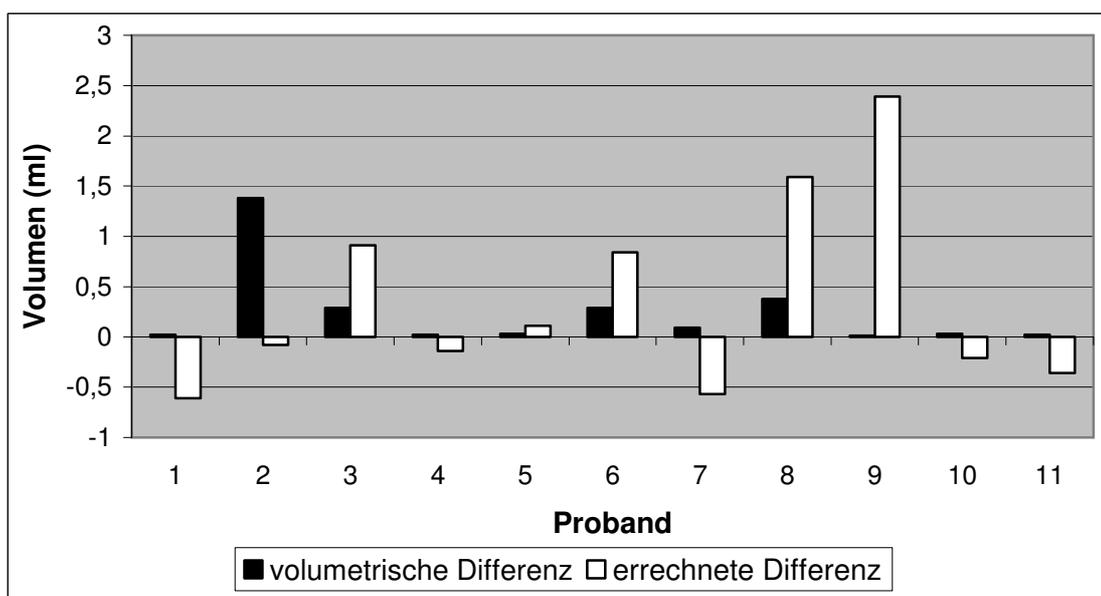


Abbildung 6: Probanden: Vergleich der volumetrisch bestimmten und errechneten Differenzvolumina.

### **3.5.4 Volumina der Seitenventrikel bei Patienten**

Die Seitenventrikel der NPH-Patienten vor dem Liquorablassversuch hatten ein Volumen von 148,28 ml im Median, was deutlich über den 14,49 ml der Probanden im zuerst erstellten MRT liegt. Dies ist in Anbetracht der Diagnose NPH auch nicht verwunderlich und wird durch einen Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test verdeutlicht ( $p=0,001$ , sig.). Auch nach dem Liquorablassversuch liegen die Volumina der Patienten mit 146,83 ml im Median deutlich über den Medianwerten des zweiten MRT der Probanden mit 14,19 ml ( $p=0,001$ , sig.).

### **3.5.5 Liquorablassversuch und Volumina der Seitenventrikel**

Die Volumina der Seitenventrikel betragen bei NPH-Patienten vor dem Liquorablassversuch 148,28 ml (Median) und nach dem Liquorablassversuch 146,83 ml (Median; s. Tabelle 15), d.h. es kam im Durchschnitt zu einer Volumenabnahme von 1,45 ml. Dieser Wert war mit einem  $p=0,041$  statistisch signifikant (Wilcoxon-Test).

Obwohl im Median eine Abnahme des Volumens der Seitenventrikel stattfand, gab es Fälle, bei denen das Volumen nach dem Liquorablassversuch größer ausgemessen wurde als davor (s. Abb. 7).

### **3.5.6 Subgruppenergebnisse vor und nach Liquorablassversuch**

Anhand der Art des durchgeführten Liquorablassversuches (tap-Test vs. Liquordrainage) wurde die Patientengruppe nochmals unterteilt.

Bei Patienten mit tap-Test ( $n=10$ ) wurden im Median 35 ml Liquor abgelassen. Das ausgemessene Ventrikelvolumen betrug im Median 159,68 ml vor dem tap-Test und 155,57 ml nach dem tap-Test ( $p=0,285$ ; n.s.; s. Tabelle 16; Abb. 8).

Tabelle 15: Patienten: Ventrikelvolumina vor und nach Liquorablassversuch.

n	Volumen vor Liquorablassversuch Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	Volumen nach Liquorablassversuch Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	p-Wert
15	148,28 (118,5; 180,95)	146,83 (114,39; 179,15)	0,041

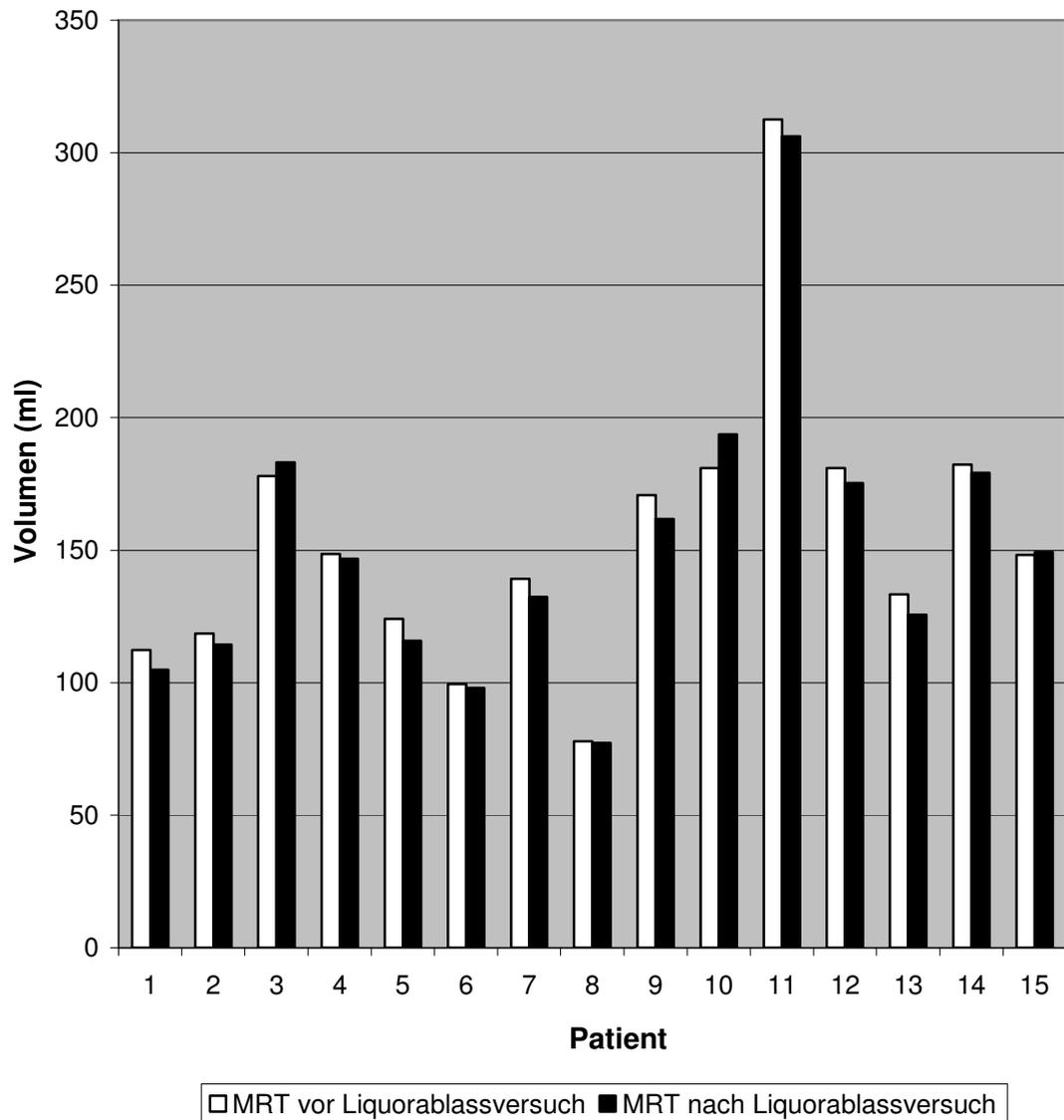


Abbildung 7: Patienten: Volumina der Seitenventrikel vor und nach dem Liquorablassversuch.

Tabelle 16: Subgruppe tap-Test: Ventrikelvolumina vor und nach tap-Test.

n	Volumen vor tap-Test Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	Volumen nach tap-Test Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	p-Wert
10	159,68 (137,69; 180,95)	155,57 (130,61; 180,16)	0,285

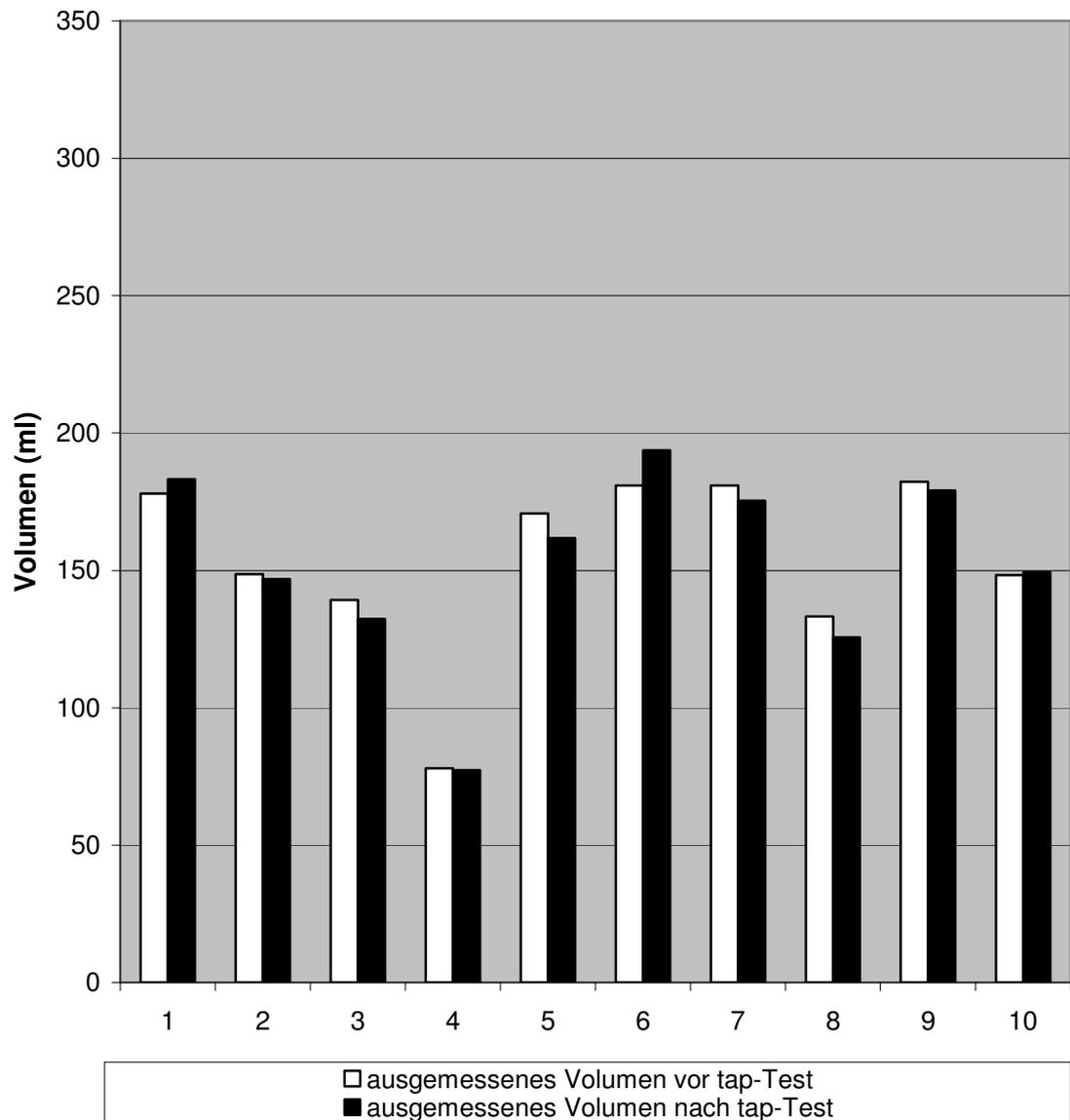


Abbildung 8: Subgruppe tap-Test: ausgemessenes Volumen vor und nach tap-Test.

Bei Patienten mit Liquordrainage wurden täglich 162,5 ml Liquor im Median entnommen. Hier betrug das Volumen der Seitenventrikel im Median 118,5 ml vor und 114,39 ml im Median nach der Liquordrainage, sodass ebenfalls im Median eine Abnahme festgestellt werden konnte, die mit einem  $p=0,043$  signifikant wurde (s. Tabelle 17; Abb. 9).

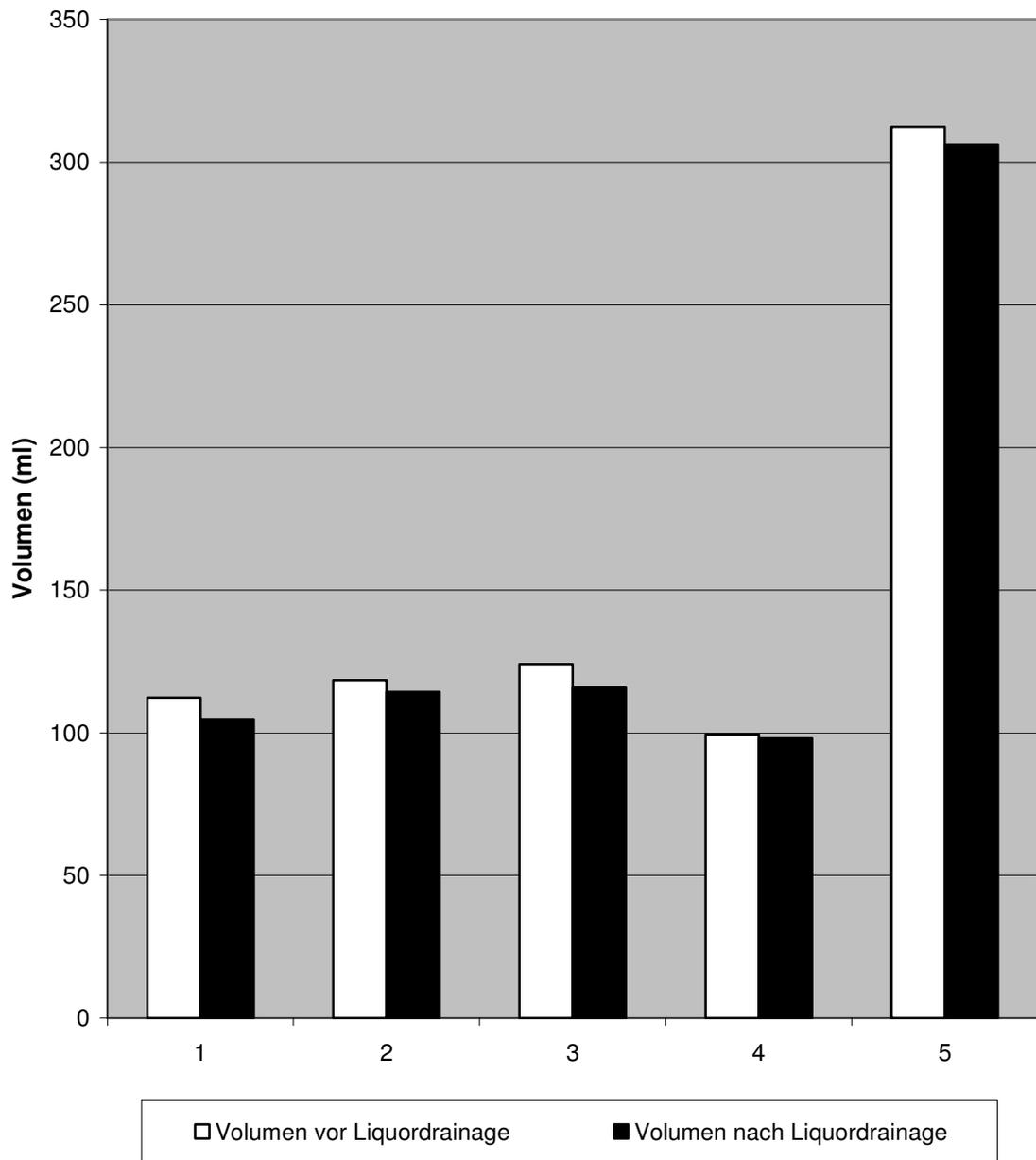
Deutlich wird hier auch, dass die Subgruppe tap-Test im Median ein höheres Ventrikelvolumen von 159,68 ml vor bzw. 155,57 ml nach dem tap-Test aufweist. Dahingegen sind die Ventrikelvolumina der Subgruppe Liquordrainage sowohl vor Drainage mit 118,5 ml als auch nach Drainage mit 114,39 ml im Median deutlich geringer; ein signifikanter Unterschied besteht allerdings nicht ( $p=0,206$ ).

### 3.5.7 Analyse der Differenzbilder der Patienten

Auch ein Vergleich der manuell ausgemessenen, mit SPM erstellten Differenzbilder der Patienten, im Folgenden „volumetrische Differenz“ genannt, und der errechneten Differenz zwischen dem MRT vor und nach Liquorablassversuch, im Folgenden „errechnete Differenz“ genannt, fand statt. Während die volumetrische Differenz im Median 3,28 ml betrug, lag die errechnete Differenz mit 4,11 ml im Median etwas darüber. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant ( $p=0,427$ ; s. Tabelle 18; Abb. 10).

**Tabelle 17: Subgruppe Liquordrainage: Ventrikelvolumina vor und nach Liquordrainage.**

n	Ventrikelvolumen vor Liquordrainage Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	Ventrikelvolumen nach Liquordrainage Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	p-Wert
5	118,5 ( 105,88; 218,33)	114,39 (101,46; 211,15)	0,043



**Abbildung 9: Subgruppe Liquordrainage: Ausgemessenes Volumen vor und nach Liquordrainage.**

Tabelle 18: Patienten: Volumetrische Differenz und errechnete Differenz.

	n	Volumetrische Differenz Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	Errechnete Differenz Median (25. Perzentile; 75. Perzentile) [ml]	p-Wert
Volumen der Differenzbilder	15	3,28 (2,06; 5,65)	4,11 ( 0,66; 7,46)	0,427

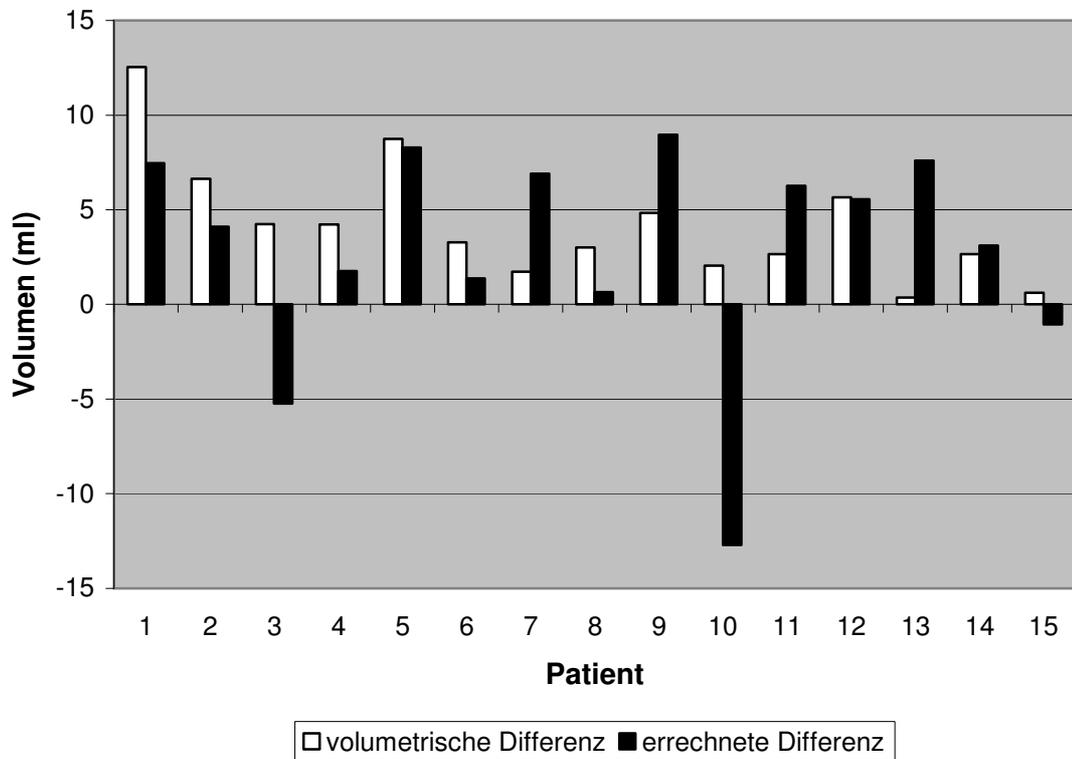


Abbildung 10: Patienten: Vergleich der volumetrischen und errechneten Differenz.

## **3.6 Zusammenhänge zwischen bildgebenden und klinischen Daten der Patienten**

Da das klinische Ansprechen auf den Liquorablassversuch häufig als diagnostisches Kriterium zur Anwendung kommt, sollten mögliche Zusammenhänge zwischen einer klinischen Verbesserung und einer erwarteten Abnahme des Volumens der Seitenventrikel überprüft werden.

### **3.6.1 Magnetresonanztomografische Daten und Motorik**

Es wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen bildgebenden (Ventrikelvolumina) und klinischen Parametern (wie Ganganalyse und motorische Koordination) besteht. Allerdings ließen sich hier keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den klinischen Ergebnissen und den Ventrikelvolumina feststellen (s. Tabelle 19).

Auch bei der für die Ganganalyse benötigte Zeit, dem Parameter, der sich nach Liquorablassversuch signifikant verbesserte, gab es weder eine Korrelation mit den absoluten Ventrikelvolumina noch mit den Differenzvolumina.

### **3.6.2 Magnetresonanztomografische und neuropsychologische Daten**

Hierfür wurden die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests des DemTect, MMST und TMT A vor und nach Liquorablassversuch mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten mit den ausgemessenen Volumina der Seitenventrikel vor und nach Liquorablassversuch verglichen. Es ließen sich keine Korrelationen zwischen den neuropsychologischen Tests und den Volumina der Seitenventrikel nachweisen (s. Tabelle 20).

Auch in Bezug auf die Ergebnisse des DemTect, in dem es durch den Liquorablassversuch zu einer signifikanten Verbesserung kam, konnte keinerlei Korrelation mit den Ventrikelvolumina nachgewiesen werden.

### 3.6.3 Subgruppenergebnisse

Auch die Subgruppen nach Art des Liquorablassversuchs wurden einzeln auf mögliche Korrelationen zwischen den klinischen Parametern und den magnetresonanztomografisch bestimmten Volumina der Seitenventrikel hin untersucht.

Bei beiden Subgruppen (n=10 und n=5) konnten weder vor noch nach dem Liquorablassversuch Zusammenhänge zwischen den Volumina der Seitenventrikel und den klinischen Parametern nachgewiesen werden.

**Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen motorischen Fähigkeiten und Volumina der Seitenventrikel vor und nach LAV (Spearman-Korrelationskoeffizient). LAV = Liquorablassversuch**

		Durchschnittliche Schrittzahl über 10 m		Für die Ganganalyse benötigte Zeit		Für die manuelle Koordination benötigte Zeit	
		Vor LAV	Nach LAV	Vor LAV	Nach LAV	Vor LAV	Nach LAV
<b>MRT vor LAV</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman</b>	0,305	0,396	0,228	0,286	0,305	0,462
	<b>Signifikanz (zweiseitig)</b>	0,31	0,161	0,453	0,322	0,361	0,179
	<b>N</b>	13	14	13	14	11	10
<b>MRT nach LAV</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman</b>	0,302	0,407	0,225	0,314	0,227	0,358
	<b>Signifikanz (zweiseitig)</b>	0,316	0,149	0,459	0,274	0,502	0,31
	<b>N</b>	13	14	13	14	11	10

**Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Daten und Volumina der Seitenventrikel vor und nach LAV (Spearman-Korrelationskoeffizient)**  
**LAV = Liquorablassversuch**

		DemTect		MMST		TMT A	
		Vor LAV	Nach LAV	Vor LAV	Nach LAV	Vor LAV	Nach LAV
<b>MRT vor LAV</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman</b>	-0,168	-0,460	-0,373	-0,328	0,26	-0,145
	<b>Signifikanz (zweiseitig)</b>	0,55	0,085	0,17	0,232	0,441	0,67
	<b>N</b>	15	15	15	15	11	11
<b>MRT nach LAV</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman</b>	-0,180	-0,456	-0,36	-0,298	0,228	-0,109
	<b>Signifikanz (zweiseitig)</b>	0,52	0,088	0,187	0,28	0,501	0,75
	<b>N</b>	15	15	15	15	11	11

## **4 Diskussion**

Es wurden 15 Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose eines NPH vor und innerhalb von 24 Stunden nach einem diagnostischen Liquorablassversuch mittels standardisierter klinischer und magnetresonanztomografischer Tests untersucht. Die Ergebnisse der klinischen und bildgebenden Untersuchungen vor und nach Liquorablassversuch wurden miteinander verglichen.

Außerdem wurden die Volumina der Seitenventrikel der Patienten mit denen von 11 gesunden Probanden verglichen. Die Patientenvolumina betragen ungefähr das Zehnfache der Probandenvolumina. Die Volumina der Seitenventrikel nahmen im Rahmen des Liquorablassversuchs insgesamt nur wenig, in der paarweisen Testung (Wilcoxon-Test) aber signifikant ab (von 148,28 ml auf 146,83 ml im Median;  $p=0,041$ ).

Klinisch war eine Besserung der Gangstörung i. S. einer signifikanten Abnahme der für die Gehstrecke benötigten Zeit führend. Bei den neuropsychologischen Tests verbesserten sich die Patienten nach dem Liquorablassversuch in einigen Untertests.

Im Folgenden werden die klinischen und volumetrischen Veränderungen aufgrund des Liquorablassversuches, sowie mögliche Zusammenhänge und deren Bedeutung für das Krankheitsbild des NPH erörtert.

### **4.1 Liquorablassversuch: klinische Veränderungen**

Insgesamt gibt es nur wenige so umfassende, gut kontrolliert und strukturiert durchgeführte Untersuchungen wie die vorliegende bezüglich der Auswirkungen eines Liquorablassversuches auf klinische Parameter. Der Zusammenhang zwischen klinischen Einschränkungen vor Liquorablassversuch und nach Shuntanlage hingegen wurde schon häufiger verglichen, um das Outcome der Patienten nach Shuntanlage zu beurteilen [34, 38, 44, 82, 83].

Allerdings konnte sich bisher keine einheitliche Testbatterie, die die Trias des NPH standardisiert erfasst, etablieren; vielmehr werden verschiedene neuropsychologische Tests und Ganganalysen verwendet [41, 50, 76] um die

Symptomatik zu beschreiben. Die Feststellung eines klinischen Ansprechens auf einen tap-Test bzw. eine Liquordrainage beruht daher immer auf unterschiedlichsten Maßstäben. Da die Gangstörung scheinbar am besten auf eine Shuntimplantation anspricht [20, 38, 54, 71], steht sie häufig im Mittelpunkt der klinischen Evaluation.

Mit dieser Beobachtung decken sich auch die Ergebnisse dieser Arbeit, in denen festgestellt werden konnte, dass der Liquorablassversuch mit einer deutlichen Verbesserung der benötigten Zeit für eine vorgegebene Strecke einhergeht. Dass sich bei den untersuchten NPH-Patienten lediglich die für eine definierte Strecke benötigte Zeit und somit die Geschwindigkeit verbessert, wird durch die Arbeiten von Ravdin et al., Stolze et al. und Williams et al. bestätigt [67, 76, 85]. Die ebenfalls untersuchten motorischen Fähigkeiten der oberen Extremität konnten durch den Liquorablassversuch nicht verbessert werden. Auch die neuropsychologischen Tests, sowie der Grad der Inkontinenz verbesserten sich durch den Liquorablassversuch nicht eindeutig.

Die fehlende Besserung der kognitiven Fähigkeiten scheint nicht nur in der vorliegenden Arbeit aufzutreten. Solange eine grob kategorische Einteilung der kognitiven Fähigkeiten vorgenommen wird oder ein prozentualer Vergleich der Ergebnisse vor und nach Liquorablassversuch stattfindet [35, 38, 51], konnte teilweise eine Verbesserung dokumentiert werden. Werden die Ergebnisse vor und nach dem Liquorablassversuch allerdings mittels genauer statistischer Tests untersucht, ergibt sich eventuell gar keine signifikante Veränderung [51]. In einer früheren Untersuchung bezüglich des Einflusses des tap-Tests auf bestimmte kognitive Funktionen ließen sich keine relevanten Veränderungen nachweisen [78]. Dementsprechend ist es wenig erstaunlich, dass nicht immer eine Verbesserung der kompletten Trias nach Liquorablassversuch als Operationsindikation gefordert wird, sondern teilweise nur eine Verbesserung eines der drei Symptome [38]. Auch werden neuropsychologische Tests zur Erfassung der kognitiven Funktion aufgrund ihrer geringen prognostischen Aussagekraft z. T. von vorneherein ausgeschlossen [19] oder zwar durchgeführt, aber nicht zur Bewertung des Liquorablassversuches verwendet [81].

Eine Verbesserung der Harninkontinenz durch einen Liquorablassversuch wurde bisher selten als Kriterium für einen positiv gewerteten Liquorablassversuch herangezogen [38, 51]. Das fehlende Ansprechen der kategorisch eingeteilten Harninkontinenz kann unterschiedlich begründet sein. Einerseits könnte es sein, dass dieser Teil der Trias insgesamt schlechter auf den Liquorablassversuch anspricht, z.B. aufgrund bereits eingetretener struktureller Hirnveränderungen, und andererseits ist die anamnestische Erfassung der Harninkontinenz an sich durch subjektive Eindrücke des Patienten gekennzeichnet und daher ggf. erschwert.

Problematisch ist beim Vergleich der aktuellen mit bisher veröffentlichten Ergebnissen, dass es keine einheitliche Vorgabe gibt, die eine signifikante Verbesserung des tap-Tests bzw. der Liquordrainage definiert [50]. Eine Besserung der klinischen Symptomatik nach diesen Tests wird allerdings häufig zur Bestätigung der Diagnose gefordert und dient gleichzeitig als Kriterium für eine Shuntimplantation [34, 38, 45]. Marmarou et al. konnten in einem Review dem tap-Test einen positiven prädiktiven Wert zwischen 73 und 100 % bestätigen; allerdings lag die Spezifität zwischen 33 und 100 % und die Sensitivität nur zwischen 26 und 62 %. Für die externe lumbale Drainage (ELD) lag der positive prädiktive Wert zwischen 80 und 100%, bei einer Spezifität zwischen 60 und 100 % und einer Sensitivität zwischen 50 und 100 % [50], wobei das Risiko von prozeduralen Komplikationen bei ELD nicht zu vernachlässigen ist. Daher ist es nahe liegend, dass im klinischen Alltag eine Vielzahl anderer diagnostischer Methoden eingesetzt wird [41].

Sicherlich ein begünstigender Faktor für die Tatsache, dass zumeist ein Ansprechen der Gangstörung als wichtigster Parameter verwendet wird, ist die einfache Untersuchung der Gangstörung [19, 67, 76]. Im Gegensatz dazu gestaltet sich die Erfassung kognitiver Einschränkungen wesentlich schwieriger. Der MMST wird häufig als Screeningtest verwendet, da er im klinischen Alltag praktikabel ist [16, 19, 54, 63, 67, 80].

Den Ergebnissen des MMST dieser Arbeit zufolge besteht bei den Patienten kein Verdacht auf ein kognitives Defizit [22], wohingegen der DemTect vor dem

Liquorablassversuch eine deutliche kognitive Einschränkung bestätigt, die sich nach dem Liquorablassversuch testpsychologisch bessert [37, 66].

Der MMST ist scheinbar nicht sensitiv genug um die bei den NPH-Patienten typischen subkortikalen und frontalen Einschränkungen zu berücksichtigen [80]. Die zusätzlich eingeschränkten exekutiven Funktionen [11], werden durch den MMST nur selten erkannt [36]. Gerade bei NPH-Patienten, die im MMST als nicht dement eingestuft wurden, konnten massive kognitive Defizite bezüglich ihrer exekutiven Fähigkeiten gezeigt werden, die sich auch nach einer Shuntimplantation noch nachweisen ließen [32].

Ein anderer Test, der kognitive und exekutive Funktionen überprüft ist der Trail making Test (TMT), der sich in einen Teil A und B unterteilt [36]. Die nachgewiesene Verbesserung des TMT A betraf in dieser Arbeit nur die Patientensubgruppe, die einen tap-Test erhielt, sodass nicht von einer durchgreifenden Verbesserung der exekutiven Funktionen ausgegangen werden kann. Akiguchi et al. konnten im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen eine signifikante Verbesserung des TMT A nach Shuntimplantation feststellen [2].

Während es für die Diagnose Demenz klare Kriterien gibt, ist die Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Demenzformen weiterhin problematisch. Mit groben Tests zur Erfassung der kognitiven Leistung wie dem MMST, können diesbezüglich meist keine Aussagen gemacht werden. So konnte Bateman in einer Studie ähnliche MMST-Ergebnisse bei Patienten mit NPH und Alzheimerdemenz [8] feststellen. Auch Miyoshi et al. konnten keine Unterschiede bei den MMST-Ergebnissen von Alzheimerpatienten und Patienten mit idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (INPH) nachweisen [59]. Allerdings erlaubte die „Frontal assessment battery“ (FAB) eine gute Differenzierung zwischen den beiden Patientengruppen und betonte gleichzeitig die „frontale“ Komponente der kognitiven Einschränkung der INPH-Patienten [63].

Problematisch ist zudem noch, dass die Ausprägung der kognitiven Defizite bei NPH-Patienten stark variiert [58], was die Erfassung der kognitiven Einschränkung erschwert. Zudem veränderten sich häufig die postoperativen

Ergebnisse neuropsychologischer Tests nicht signifikant im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen [71].

## **4.2 Liquorablassversuch: Abnahme der Ventrikelvolumina**

Dass Veränderungen der Liquorräume allein durch die Alterung bei Gesunden stattfinden, konnte schon Gyldensted nachweisen [27]. Daher war es nahe liegend, auch mögliche Unterschiede bei den Veränderungen der einzelnen Liquorräume zur Differenzierung verschiedener Krankheitsbilder wie beispielsweise NPH, vaskuläre Demenz und Alzheimerdemenz zu untersuchen und zur Charakterisierung des NPH heranzuziehen [39, 79].

Bisherige Untersuchungen, die sich mit den Volumenverhältnissen der Liquorräume beim NPH befassen, beschäftigten sich häufig mit dem Vergleich bestimmter Volumina bzw. Volumenindizes vor und nach einer Shuntimplantation [2, 4, 46, 55, 77].

Während Tans 1988 eine Reduktion eines Ventrikelindex postoperativ feststellte [77], verwendeten Wikkelsø et al. u.a. den Evansindex, die Weite der Temporalhörner, des dritten Ventrikels, sowie der Cella media, deren Durchmesser postoperativ signifikant abnahmen [84]. Auch Larsson konnte eine postoperative Abnahme seiner linearen Indizes feststellen [46]. In einer von Akiguchi durchgeführten Arbeit beim idiopathischem NPH konnte ebenfalls eine Reduktion des Evansindex postoperativ dokumentiert werden [2]. Meier hingegen verwendete in mehreren Studien 2002 bis 2004 den Evansindex, an Hand dessen er die Reduktion der Ventrikelweite postoperativ als „signifikant“, „moderat“ und „gering“ klassifizierte. Dabei konnte er signifikante Abnahmen bei 6 % bis 17 % seiner Patienten nachweisen, wohingegen die restlichen 94 % bzw. 83 % nur eine geringe bzw. moderate Abnahme des Evansindex hatten [55-57]. Auch Eide et al. konnten keine deutlichen Veränderungen ihrer linearen Indizes postoperativ feststellen [21].

Anderson untersuchte 2002 mittels einer halbautomatischen Methode das Volumen der Seitenventrikel vor und nach Shuntimplantation und konnte bei 10 von 11 Patienten eine signifikante Reduktion der Volumina nachweisen [4].

Die Ergebnisse der einzelnen Autoren scheinen kontrovers, was allerdings teilweise auch auf die unterschiedliche Methodik zurückzuführen ist.

Studien, die die Auswirkungen eines Liquorablassversuchs auf Veränderungen der Liquorräume hin untersuchen, gab es bisher nicht. Dies ist erstaunlich in Anbetracht der Tatsache, dass der Liquorablassversuch in Form einer externen lumbalen Drainage oder eines tap-Tests ein weit verbreitetes, diagnostisch eingesetztes Verfahren ist [41]. Dementsprechend wurde in dieser Arbeit erstmals der Einfluss des Liquorablassversuchs auf mögliche Volumenänderungen der Seitenventrikel untersucht. Da die klinische Verbesserung innerhalb kurzer Zeit nach dem Liquorablassversuch einsetzt [28] und bei der Liquordrainage eine rekurrente, kontinuierlich progrediente klinische Verschlechterung in den Tagen danach nachgewiesen wurde [51], ist anzunehmen, dass auch Volumenabnahmen schnell einsetzen und sich auch wieder normalisieren müssten, wenn diese direkt mit der klinischen Verbesserung zusammenhängen sollten. Daher wurde die magnetresonanztomografische Untersuchung ebenso zeitnah nach dem Liquorablassversuch wie die klinische Testung durchgeführt. Es ließ sich eine signifikante jedoch insgesamt geringe Volumenabnahme der Seitenventrikel durch den Liquorablassversuch nachweisen. Auch in der Subgruppe der Liquordrainage erreichte die Volumenabnahme signifikante Werte, wohingegen die Subgruppe des tap-Tests keine Signifikanz erreichte. Dies könnte mit der abgelassenen Liquormenge zusammenhängen, die bei der externen lumbalen Drainage deutlich höher war als beim tap-Test. Allerdings erklärt dies nicht, warum bei der Subgruppe Liquordrainage trotz des höheren abgelassenen Liquorvolumens das Ventrikelvolumen um nicht einmal 10% abnahm. Außerdem stellt sich die Frage, woher das abgelassene Volumen stammt, wenn nicht aus den Ventrikeln. Rekatte weist darauf hin, dass der Durasack sich bei erhöhtem intrakraniellen Druck dehnen kann [68]. Dementsprechend könnte der abgelassene Liquor aus dem Spinalkanal stammen. Des Weiteren muss bedacht werden, dass kontinuierlich Liquor im Plexus choroideus nachproduziert wird, der den abgelassenen ersetzen kann. Auch die viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns könnten eine Rolle spielen, da die

Ventrikelwände in ihrer Dilatation aufgrund eines fibrösen Umbaus fixiert sein könnten, sodass selbst eine Liquordrainage keine Veränderung in den Volumina der Seitenventrikel bewirken könnte. Da aber die Shuntimplantation eine erfolgreiche Behandlung des NPH darstellt und es bei dieser zu einer kontinuierlichen Ableitung von Liquor kommt, bleibt unklar, wo die Ursache des NPH liegt. Möglicherweise verändern sich durch die kontinuierliche Liquorableitung auch die viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns, die laut Rekate v.a. von der venösen Füllung abhängig sind. Dies würde zu den o.g. Ergebnissen mit einer Abnahme der Ventrikelvolumina nach einer Shuntimplantation passen.

Die Annahme, dass der Liquorablassversuch eine Shuntanlage simuliert und zu einer Entlastung der periventrikulären kortikospinalen Fasern führt, die die motorische Funktion der unteren Extremität gewährleisten, [38], legt es nahe, dass auch der Liquorablassversuch eine Abnahme des ventrikulären Volumens der Seitenventrikel bewirken könnte. Lineare Analysen der Ventrikelweite, wie beispielsweise der Evansindex, spiegeln Volumina nur sehr ungenau wider, da Volumenänderungen auf der dritten Potenz des Radius beruhen. Halbautomatische, computergestützte Volumenbestimmungen der Liquorräume hingegen sind genauer, allerdings relativ aufwändig [4, 53, 65, 79].

Auch in dieser Arbeit wurde eine computergestützte Methode zur Volumetrie der Seitenventrikel ähnlich der von Anderson et al. verwendeten Methode genutzt. Zur Validierung dieser neuen halbautomatischen Methode zur Volumetrie der Seitenventrikel wurde die Intrarater-Reliabilität bei der Volumetrie von 5 Probandendatensätzen angewandt, sodass von einer verlässlichen Methode auszugehen ist. Allerdings sind halbautomatische Methoden zur Volumetrie für den klinischen Einsatz sicherlich nicht praktikabel, könnten aber mögliche pathophysiologische Zusammenhänge genauer erfassen.

### **4.3 Zusammenhang zwischen klinischen und volumetrischen Veränderungen**

Einen Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Leistungen, die sich nach dem Liquorablassversuch nicht deutlich verbessert hatten, und dem signifikant veränderten Volumen ließ sich nicht feststellen. Interessant ist auch, dass selbst die Gangparameter, die deutlich auf den Liquorablassversuch angesprochen hatten, keinerlei Zusammenhang mit den veränderten Volumina aufwiesen.

Denkbar wäre z.B. gewesen, dass eine Abnahme der Volumina mit einer Verbesserung neuropsychologischer und motorischer Fähigkeiten (wie dem Gehen) einhergeht. Die Vorstellung, dass ein temporärer Liquorablassversuch zu einer klinischen Verbesserung führt, beruht darauf, dass dieser den Mechanismus einer Shuntimplantation simuliert und angenommen wird, dass es durch die Volumenreduktion zu einer Entlastung der periventrikulären Fasern kommt, die dadurch ihre Funktion wiedererlangen [28]. Die kortikospinalen motorischen Fasern, die periventrikulär durch die Capsula interna verlaufen, und u.a. für die motorischen Fähigkeiten der unteren Extremität zuständig sind, könnten durch die Entlastung, die nach einem Liquorablassversuch genauso wie nach eine Shunt einzutreten scheint, ihre normale Funktion wieder aufnehmen, sodass die Gangstörung rückläufig ist.

Bisherige Untersuchungen, die Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Tests bzw. Ganganalysen und Veränderungen der Ventrikelvolumina überprüfen, berücksichtigten immer prä- und postoperative Ergebnisse. Beispielsweise wurden Veränderungen des Evansindex nach Shuntoperation auf einen Zusammenhang mit klinischen Veränderungen durch Meier et al. untersucht. Dabei konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern festgestellt werden [55], was mit den gefundenen Ergebnissen dieser Arbeit konform ist.

Larsson et al. konnten allerdings einen Zusammenhang zwischen der Reduktion des Evansindex, des Ventrikelindex sowie der Weite des dritten Ventrikels mit einem hohen Score der psychometrischen Tests nach

Shuntoperation nachweisen. Zusätzlich korrelierte die Reduktion der Weite des dritten Ventrikels mit einer postoperativen Verbesserung des Gangs [46].

Die ausschließlich präoperativ durchgeführte Bestimmung bestimmter Liquorvolumenindizes scheint keinen prognostischen Wert zu haben. Hiermit konnte nicht zwischen shuntresponsiven und nicht-responsiven Patienten unterschieden werden [65].

Neuere Studien berücksichtigten anstatt der verschiedenen intrazerebralen Liquorräume den Mittelhirndurchmesser bei NPH-Patienten. Hierbei konnte zum einen nachgewiesen werden, dass dieser bei NPH-Patienten deutlich kleiner ist als bei Gesunden [47], und zum anderen konnte ein Zusammenhang zwischen einer postoperativen Zunahme des Mittelhirndurchmessers und einer postoperativen Verbesserung des Gangs hergestellt werden [60]. Dies wiederum wirft ein völlig anderes Licht auf mögliche pathophysiologische Ansätze beim Normaldruckhydrozephalus.

#### **4.4 Pathophysiologische Ansätze beim NPH**

Angenommen wurde initial, dass eine Störung der Liquorzirkulation vorliegt, sodass eine verminderte Liquorresorption an den Paccionischen Granulationen zu einer Erweiterung der Seitenventrikel führen könnte. Dieser Ansatz ist für den sekundären Normaldruckhydrozephalus theoretisch nachvollziehbar, da durch eine Subarachnoidalblutung, eine Meningitis o.ä. eine Schädigung der Paccionischen Granulationen im Sinne einer leptomeningealen Fibrose [62] resultiert, die als Auslöser für die Entstehung des NPH gesehen werden könnte. Allerdings konnte beim INPH kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von leptomeningealen Fibrosen und dem postoperativen Outcome gefunden werden, sodass diese nicht als Auslöser betrachtet werden können [9]. Vielmehr wurde nach und nach deutlich, dass es zu den Paccionischen Granulationen alternative Liquorabflusswege geben muss, was u.a. deswegen einleuchtend ist, da bei Kindern die Granulationen noch nicht ausgebildet sind [33]. Insbesondere diskutiert wurden hier transependymale Abflusswege, d.h.

ein Liquorabfluss durch das Hirnparenchym hin zu Kapillaren und venösen Gefäßen [25].

Bradley stellte die Hypothese auf, dass es sich beim NPH um eine angeborene Erkrankung handelt, einen sog. benignen kommunizierenden Hydrozephalus, der durch einen sog. „second hit“ zur Exazerbation gebracht wird. Seiner Theorie zufolge haben diese Patienten schon immer eine Liquorabflussstörung, die allerdings durch den transparenchymalen Liquorabstrom im Gleichgewicht gehalten wird. Nun kommt es zu einem zusätzlichen, unklaren Ereignis (= second hit), sodass der alternative Liquorabflussweg überfordert wird und sich der Liquor nun intraventrikulär sammelt, woraufhin die Ventrikelerweiterung und die Entwicklung der Symptome beginnt [13].

Trotz allem stellt sich weiterhin die Frage, wie es eigentlich zur Erweiterung der Seitenventrikel beim NPH kommt und wie diese tatsächlich mit der Entstehung der Symptome zusammenhängt.

Schon Hakim und Adams führten den Begriff des „hydraulic press effects“ ein und erklärten mit Hilfe des Pascal'schen Gesetzes, dass bei einer größeren Fläche schon ein gering erhöhter Druck mehr Kraft nach sich zieht, als dies bei einer kleineren Fläche der Fall wäre, was den Zusammenhang zwischen niedrigem intrakraniellen Druck und erweiterten inneren Ventrikelräumen erklären könnte [1, 28]. Daraus entwickelte sich auch die Vorstellung, dass es zwischen den intraventrikulären und subarachnoidalen Liquorkompartimenten einen sehr geringen Druckgradienten geben könnte, den sog. „transmantle pressure gradient“ [30]. Dieser könnte eine Erweiterung der Ventrikel bewirken. Allerdings widerlegte Stephensen et al. in einer Untersuchung diese Theorie, sodass dieser Mechanismus unwahrscheinlich ist [75]. Levine stellte bisherige Theorien in Frage und erörterte, dass auch ein sehr kleiner Gradient zwischen den Liquorkompartimenten vor und nach einer Obstruktion für eine Ventrikelerweiterung verantwortlich sein könnte. Dabei spiele die Höhe des intrakraniellen Drucks an sich keine Rolle [48].

Bei kontinuierlichen intrakraniellen Druckmessungen konnten sowohl bei Gesunden, als auch bei NPH-Patienten intermittierend auftretende, intrakranielle Druckschwankungen nachgewiesen werden, sog. B-Wellen. Diese

scheinen von vaskulären Pulsationen auszugehen und sich analog auf den intrakraniellen Druck auszuwirken [5]. Die Relevanz dieser B-Wellen und ihre Bedeutung bleiben allerdings unklar [40, 74]; einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten und dem postoperativen Outcome bei Hydrozephaluspatienten konnte nicht nachgewiesen werden [74].

Bering hatte schon 1961 den Plexus choroideus und Pulsationen des Plexus für die Erweiterung der Seitenventrikel verantwortlich gemacht und wurde durch ein Experiment von Di Rocco bestätigt [10, 17].

Magnetresonanztomografische Untersuchungen konnten Liquorbewegungsphänomene erfassen, die eine Liquorzirkulation von intraventrikulär durch den Aquädukt bestätigten [3, 8]. Für die Liquorbewegungen wurden o.g. Pulsationen des Plexus choroideus verantwortlich gemacht, deren Druckwellen sich auf den Liquor übertragen und diesen dadurch in Bewegung versetzen [10, 26]. Somit entstand auch die Theorie, dass unkontrolliert starke Pulsationen des Plexus choroideus zu einem sog. Wasserhammer-effekt führen [25]. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass die entstehenden Druckwellen im Liquor ungebremselt auf das periventrikuläre Hirnparenchym treffen und dort abhängig von den viskoelastischen Eigenschaften des Parenchyms eine Schädigung hervorrufen [23]. Natürlich könnten auch schon Schädigungen des periventrikulären Parenchyms beispielsweise aufgrund ischämischer Läsionen vorbestehen, sodass die Kombination aus vorgeschädigtem Parenchym und Druckwellen zum Parenchymverlust und einer konsekutiven Erweiterung der Seitenventrikel führt.

Ein weiterer Ansatz zur möglichen Entstehung des NPH liegt auf der Evaluation der vaskulären Verhältnisse. Auffällig häufig konnte ein Hypertonus bei NPH-Patienten nachgewiesen werden [12, 42]. Daher lag es nahe, die vaskulären Verhältnisse beim NPH genauer zu untersuchen. Greitz hat in seinen Überlegungen eine verminderte Compliance des arteriellen intrazerebralen Gefäßsystems als ursächlich betrachtet. Diese Rigidität führt dazu, dass Arteriolen die arteriellen Druckpulse nicht ausreichend abpuffern können, und diese somit über die Kapillaren direkt auf das Hirnparenchym und hierüber auch vermehrt auf den Liquor übertragen werden [25]. Unterstützt wird diese

Annahme durch ein nachweislich erhöhtes Liquorschlagvolumen im Aquädukt bei NPH im Vergleich mit Dementen bzw. Gesunden [8]. Auch das „flow void sign“ ließe sich zumindest teilweise somit erklären [14, 43]. Durch die starken Druckwellen im Liquor kommt es zu einer Kompression der venösen Abflusswege, die bei normaler Compliance den venösen Abstrom nach extrakraniell gewährleisten. Bei verminderter Compliance hingegen steigt der Druck im Gefäßsystem und die zerebrale Perfusion nimmt ab. Folglich ist die Druckdifferenz zwischen Liquor und Kapillarbett niedriger, sodass der Liquorabstrom ins Kapillarbett erschwert wird. Daher steigt das gesamte intrakranielle Volumen an und es kommt zu einer Expansion des Hirnparenchyms in Richtung der Ventrikel. Dies geschieht allerdings immer nur in der Zeit des systolischen Blutflusses, während in der Diastole der Liquor langsam wieder abfließen kann, sodass sich das intrakranielle Volumen wieder etwas normalisiert. Diese repetitiven Druckspitzen, die sich auf das periventrikuläre Gewebe auswirken, könnten mit für die Erweiterung der Seitenventrikel verantwortlich sein [25].

Die Schädigung des periventrikulären Parenchyms könnte daher aus den intermittierenden Druckeinwirkungen und periventrikulären Veränderungen, die sich im CT bzw. MRT darstellen, resultieren. Die Genese der periventrikulären Veränderungen ist umstritten. Es könnte sich dabei sowohl um transependymal eingedrungenen Liquor, als auch um gliotisch verändertes Parenchym handeln [64]. Zusätzlich könnte das gehäufte Vorkommen periventrikulärer sog. „deep white matter lesions“ (DWML), die ischämischen Bereichen entsprechen, eine Rolle bei der Pathogenese spielen. Die zerebrale Perfusion ist bei NPH-Patienten im Vergleich zu Gesunden nachweislich reduziert [6, 7]. Hinzu kommt, dass möglicherweise gerade periventrikulär die Blutgefäße durch den transependymalen Liquoreinstrom und die repetitiven Druckspitzen in Mitleidenschaft gezogen werden und somit in diesem Bereich eine besonders schlechte Durchblutung herrscht. Die Ergebnisse von Momjian et al. [61] und Corkill et al. [16] konnten ein Durchblutungsprofil beim NPH nachweisen, dass sich durch eine periventrikulär schlechte Perfusion auszeichnet, die sich aber mit zunehmender Distanz von den Ventrikeln auch zunehmend wieder

normalisiert. Dies in Kombination mit einer gestörten Autoregulation insbesondere der Arteriolen könnte an sog. „watershed“-Gebieten zu ischämischen Mikroinfarkten führen [15].

Diese Hypothese führte auch dazu, dass möglicherweise eine gemeinsame Genese die Krankheitsbilder des NPH und der subkortikale arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE, auch Morbus Binswanger genannt) verbinden könnte. Die SAE ist über das Auftreten multipler kleiner ischämischer Mikroinfarkte der weißen Substanz in Kombination mit der entsprechenden klinischen Symptomatik definiert. Somit ist die SAE klinisch eine wichtige Differenzialdiagnose zum NPH, da ihre Symptomkonstellation aus zunehmender Demenz, Inkontinenz und Gangstörung dem NPH verblüffend ähnlich ist [7].

Allerdings zeichnet sich der NPH durch eine zumindest partielle Symptomerholung nach einer Shuntimplantation aus [64]. In diesem Zusammenhang ist auch interessant, dass sich postoperativ die zerebrale Perfusion zumindest in bestimmten Bereichen bessern kann; insbesondere frontale Regionen zeigen einen deutlichen Perfusionsanstieg postoperativ [52]. Daher muss überlegt werden, in welchem möglichen Zusammenhang diese Regionen zur klinischen Symptomatik beim NPH stehen könnten.

Zwar ist die Erweiterung der Seitenventrikel beim NPH eindeutig, allerdings wird ihre Reversibilität nach einer Shuntoperation kontrovers in der Literatur diskutiert. Somit stellt sich unabhängig von den pathophysiologischen Überlegungen, die eine Ventrikelerweiterung erklären könnten, auch die Frage der pathogenetischen Relevanz der Ventrikelerweiterung und der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen den NPH-charakteristischen Symptomen und dieser Ventrikelerweiterung.

Die Entstehung der Symptomtrias des NPH ist pathophysiologisch ebenso wenig verstanden wie die Mechanismen, die die Ventrikelerweiterung bewirken. Initial gingen Hakim und Adams davon aus, dass wahrscheinlich durch die Ventrikelerweiterung kortikospinale Bahnen beeinträchtigt werden und darin die Symptomatik begründet ist [28]. Allerdings wurde nachgewiesen, dass die Gangstörung des NPH keine Charakteristika einer Pyramidenbahnläsion

aufweist [86], sodass die Schädigung an einer anderen Stelle stattfinden müsste. Auch eine anhaltende „low-grade“ Ischämie, die v.a. die periventrikuläre und tiefe weiße Substanz betrifft und axonale Schäden hervorruft, wurde in Betracht gezogen [44].

Die demenzielle Entwicklung beim NPH scheint Charakteristika einer frontalen bzw. subkortikalen Demenz aufzuweisen, die sich mit entsprechenden neuropsychologischen Verfahren, wie beispielsweise der „frontal assessment battery“ (FAB) [18], nachweisen lässt und erst bei Progredienz auch bei generellen Tests wie dem MMSE auffällig zu werden scheint. Da die demenzielle Symptomatik häufig nicht gut auf eine Shuntimplantation anspricht, wird auch eine vaskuläre Genese diskutiert. Möglicherweise gibt es auch Überschneidungen des NPH mit anderen Krankheitsbildern, wie dem Morbus Alzheimer, dem Morbus Parkinsons oder der SAE.

Auch wenn die pathophysiologischen Zusammenhänge unklar sind, ist die Therapieempfehlung eindeutig eine Shuntimplantation. Hierdurch verbessert sich scheinbar die intrakranielle Compliance, die zerebrale Perfusion bestimmter Bezirke und zumindest teilweise konnte auch eine Reduktion der Ventrikelgröße nachgewiesen werden, was immerhin ein Indikator für das Funktionieren des implantierten Shuntventils sein könnte [4].

## **4.5 Schlussfolgerung**

Die prospektive, systematische Untersuchung belegt eine überraschend geringe, aber signifikante Volumenreduktion der Seitenventrikel durch den Liquorablassversuch; diese beträgt höchstens wenige Prozent des initialen Ventrikelvolumens und damit weniger als 10% des abgelassenen Volumens. Genauso deutlich belegen die Daten, dass bestimmte Gangparameter positiv auf einen Liquorablassversuch reagieren, wohingegen neuropsychologische Tests keine Besserung der Kognition nachweisen konnten.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse gegen eine einfache Beziehung zwischen der Abnahme des Seitenventrikelvolumens und der klinisch zu beobachtenden Besserung, da keine signifikante Korrelation zwischen diese beiden Parametern nachgewiesen werden konnte. Dementsprechend sind sehr wahrscheinlich noch andere bzw. zusätzliche Mechanismen an der klinischen Verbesserung durch den Liquorablassversuch beteiligt, die jedoch im Einzelnen noch wenig verstanden sind.

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Die der Entwicklung des Normaldruckhydrozephalus (NPH) zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind trotz intensiver Forschung weitgehend ungeklärt. Ein bildgebend prominenter Befund beim NPH ist die z.T. massive Erweiterung der inneren liquorführenden Räume (sog. Ventrikel). Diagnostisch hinweisend auf das Vorliegen eines NPHs ist neben einer charakteristischen, jedoch nicht pathognomonischen klinischen Befundkonstellation das rasche klinische Ansprechen auf einen lumbalen Liquorablassversuch, bei dem insbesondere eine Besserung der Gehfähigkeit verzeichnet werden kann. Die dieser raschen Besserung zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen sind jedoch unbekannt, allgemein wird davon ausgegangen, dass durch eine Abnahme des Liquorvolumens eine Druckentlastung auf bedeutsame zerebrale, insbesondere periventrikuläre Strukturen erfolgt. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des diagnostischen Liquorablassversuches auf Volumenänderungen der inneren liquorführenden Räume und Änderungen klinischer Parameter untersucht.

**Material + Methoden:** Bei 15 NPH-Patienten wurden nach einem definierten Studienprotokoll standardisierte klinische Tests und magnetresonanztomografische Untersuchungen vor und nach einem Liquorablassversuch durchgeführt. Die klinische Testbatterie sollte insbesondere die Kardinalsymptome des NPH (kognitive Störungen, Gangstörungen, Harninkontinenz) erfassen. Computergestützt wurden die Volumina der Seitenventrikel vor und nach Liquorablassversuch bestimmt. Zur Validierung der volumetrischen Methode wurden zusätzlich 11 gesunde, ältere (> 50 Jahre) Probanden nach dem gleichen bildgebenden Protokoll magnetresonanztomografisch untersucht.

**Ergebnisse:** Nach dem Liquorablassversuch konnte eine insgesamt geringe, aber signifikante Abnahme der Volumina der Seitenventrikel nachgewiesen werden. Diese beträgt höchstens wenige Prozent des initialen Ventrikelvolumens bei NPH-Patienten und damit weniger als 10% des abgelassenen Volumens. Klinisch konnte eine gewisse Besserung kognitiver Funktionen und eine Verbesserung der z.T. ausgeprägten Gangstörungen festgestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen den volumetrischen Veränderungen der Seitenventrikel und den klinischen Tests konnte nicht gefunden werden.

**Schlussfolgerung:** Durch den Liquorablassversuch kommt es zu einer geringen Volumenreduktion der inneren liquorführenden Räume, allerdings ergibt sich kein Zusammenhang zu klinischen Parametern. Insofern kann die gängige Hypothese, dass die nach Liquorablassversuch zu verzeichnende klinische Besserung auf einer Volumenreduktion der inneren liquorführenden Räume beruht, nicht bestätigt werden. Im Rahmen der Arbeit werden alternative Erklärungsmodelle erläutert und kritisch hinterfragt.

## 6 Summary

**Purpose:** The anatomical hallmark of normal pressure hydrocephalus (NPH) is a massive enlargement of the cerebral ventricles. In clinical practice, a positive effect of CSF withdrawal supports the diagnosis of NPH. However, the pathophysiological mechanisms leading to this prompt clinical improvement are unknown. The purpose of this study was to examine the effect of high volume CSF removal on ventricular volume measured by magnetic resonance imaging (MRI) and clinical parameters.

**Methods:** 15 patients with the clinical suspicion of NPH underwent standardized clinical analyses and MRI before and after high volume CSF removal via CSF tap test or external lumbar drainage. Changes of ventricular volume before and after CSF removal were assessed using two different volumetric methods. 11 healthy elderly (> 50 years) volunteers underwent the same MRI protocol to validate the volumetric methods.

**Results:** A significant decrease of ventricular volume in the lateral ventricles was detected after high volume CSF removal. Clinically, a definite improvement of the severe gait disturbance and a partial improvement of cognitive function was discovered. However, there was no correlation between volumetric changes and clinical tests.

**Conclusion:** High volume CSF removal leads to a small but significant reduction in ventricular volume in NPH. The missing correlation between imaging and clinical findings does not support the common assumption that clinical improvement in NPH is directly associated with a decrease in ventricular volume. Alternative pathophysiological mechanisms are discussed.

## 7 Literaturverzeichnis

1. **Adams, R., Fisher, C., Hakim, S. et al.**, Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*, 1965. 273(3): S. 117-126.
2. **Akiguchi, I., Ishii, M., Watanabe, Y. et al.**, Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. *Journal of Neurology*, 2008.
3. **Al-Zain, F.T., Rademacher, G., Lemcke, J. et al.**, Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus. Liquorflussmessung mittels Phasenkontrast-MRT und ihre diagnostische Bedeutung. *Nervenarzt*, 2007. 78(2): S. 181-187.
4. **Anderson, R.C., Grant, J.J., de la Paz, R. et al.**, Volumetric measurements in the detection of reduced ventricular volume in patients with normal-pressure hydrocephalus whose clinical condition improved after ventriculoperitoneal shunt placement. *J Neurosurg*, 2002. 97(1): S. 73-79.
5. **Auer, L.M. und Sayama, I.**, Intracranial pressure oscillations (B-waves) caused by oscillations in cerebrovascular volume. *Acta Neurochir (Wien)*, 1983. 68(1-2): S. 93-100.
6. **Bateman, G.A.**, Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*, 2002. 44(9): S. 740-748.
7. **Bateman, G.A.**, Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses*, 2004. 62(2): S. 182-187.

8. **Bateman, G.A., Levi, C.R., Schofield, P. et al.**, The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology*, 2005. 47(10): S. 741-748.
9. **Bech, R.A., Waldemar, G., Gjerris, F. et al.**, Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings. *Acta Neurochir (Wien)*, 1999. 141(6): S. 633-639.
10. **Bering, E.A.**, Circulation of the cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg*, 1961. 19: S. 405-413.
11. **Bonelli, R. und Cummings, J.**, Frontal-subcortical dementias. *The Neurologist*, 2008. 14(2): S. 100-107.
12. **Boon, A.J.W., Tans, J.T.J., Delwel, E.J. et al.**, Durch normal-pressure hydrocephalus study: the role of cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 1999. 90(2): S. 221-226.
13. **Bradley, W.G., Jr., Bahl, G. und Alksne, J.F.**, Idiopathic normal pressure hydrocephalus may be a "two hit" disease: benign external hydrocephalus in infancy followed by deep white matter ischemia in late adulthood. *J Magn Reson Imaging*, 2006. 24(4): S. 747-755.
14. **Bradley, W.G., Jr., Whittemore, A.R., Kortman, K.E. et al.**, Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus. *Radiology*, 1991. 178(2): S. 459-466.
15. **Chang, C., Kuwana, N., Ito, S. et al.**, Response of cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity to acetazolamide in patients with dementia and

idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Focus*, 1999. 7(4): S. e10.

16. **Corkill, R.G., Garnett, M.R., Blamire, A.M. et al.**, Multi-modal MRI in normal pressure hydrocephalus identifies pre-operative haemodynamic and diffusion coefficient changes in normal appearing white matter correlating with surgical outcome. *Clin Neurol Neurosurg*, 2003. 105(3): S. 193-202.

17. **Di Rocco, C., Pettorossi, V., Caldarelli, M. et al.**, Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. *Exp Neurol*, 1978. 59(1): S. 40-52.

18. **Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. et al.**, The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 2000. 55(11): S. 1621-1626.

19. **Dumarey, N.E., Massager, N., Laureys, S. et al.**, Voxel-based assessment of spinal tap test-induced regional cerebral blood flow changes in normal pressure hydrocephalus. *Nucl Med Commun*, 2005. 26(9): S. 757-763.

20. **Edwards, R.J., Dombrowski, S.M., Luciano, M.G. et al.**, Chronic hydrocephalus in adults. *Brain Pathol*, 2004. 14(3): S. 325-336.

21. **Eide, P.K.**, Intracranial pressure parameters in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients treated with ventriculo-peritoneal shunts. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006. 148(1): S. 21-29.

22. **Folstein, M.F., Folstein, S.E. und McHugh, P.R.**, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975. 12(3): S. 189-198.

23. **Geschwind, N.**, The mechanism of normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*, 1968. 7(3): S. 481-493.
24. **Graff-Radford, N. und Godersky, J.**, Normal-pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. *Arch Neurol*, 1986. 43(9): S. 940-942.
25. **Greitz, D.**, Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev*, 2004. 27(3): S. 145-167.
26. **Greitz, T.**, Effect of brain distension on cerebral circulation. *Lancet*, 1969. 1(7600): S. 863-865.
27. **Gyldensted, C.**, Measurements of the normal ventricular system and hemispheric sulci of 100 adults with computed tomography. *Neuroradiology*, 1977. 14(4): S. 183-192.
28. **Hakim, S. und Adams, R.D.**, The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*, 1965. 2(4): S. 307-327.
29. **Hamlat, A., Sid-Ahmed, S., Adn, M. et al.**, Idiopathic normal pressure hydrocephalus: theoretical concept of a spinal etiology. *Med Hypotheses*, 2006. 67(1): S. 110-114.
30. **Hoff, J. und Barber, R.**, Transcerebral mantle pressure in normal pressure hydrocephalus. *Arch Neurol*, 1974. 31(2): S. 101-105.
31. **Holodny, A.I., Waxman, R., George, A.E. et al.**, MR differential diagnosis of normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease:

significance of perihippocampal fissures. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998. 19(5): S. 813-819.

32. **Iddon, J.L., Pickard, J.D., Cross, J.J.L. et al.**, Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999. 67(6): S. 723-732.

33. **Ive-Schappelwein, H.**, Der Hydrozephalus des Erwachsenen - ein Mysterium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 5(1): S. 17-23.

34. **Kahlon, B., Sjunnesson, J. und Rehncrona, S.**, Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): S. 327-332.

35. **Kahlon, B., Sundbärg, G. und Rehncrona, S.**, Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 73(6): S. 721-726.

36. **Kahokehr, A., Siegert, R. und Weatherall, M.**, The frequency of executive cognitive impairment in elderly rehabilitation inpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2004. 17(2): S. 68-72.

37. **Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P. et al.**, DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004. 19(2): S. 136-143.

38. **Kilic, K., Czorny, A., Auque, J. et al.**, Predicting the outcome of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci*, 2007. 14(8): S. 729-736.

39. **Kitagaki, H., Mori, E., Ishii, K. et al.**, CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998. 19(7): S. 1277-1284.
40. **Krauss, J., Droste, D., Bohus, M. et al.**, The relation of intracranial pressure B-Waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995. 136(3-4): S. 195-203.
41. **Krauss, J. und Halve, B.**, Normal pressure hydrocephalus: survey of contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir (Wien)*, 2004. 146(4): S. 379-388.
42. **Krauss, J., Regel, J., Vach, W. et al.**, Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke*, 1996. 27(1): S. 24-29.
43. **Krauss, J., Regel, J., Vach, W. et al.**, Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery*, 1997. 40(1): S. 67-74.
44. **Krauss, J. und von Stuckrad-Barre, S.**, Clinical aspects and biology of normal pressure hydrocephalus. *Handb Clin Neurol*, 2008. 89: S. 887-902.
45. **Krauss, J.K., Droste, D.W. und Mergner, T.**, Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus. *Dt Ärztebl*, 1997. 94(10): S. A-589-595.
46. **Larsson, A., Jensen, C., Bilting, M. et al.**, Does the shunt opening pressure influence the effect of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochir (Wien)*, 1992. 117(1-2): S. 15-22.

47. **Lee, P.H., Yong, S.W., Ahn, Y.H. et al.**, Correlation of midbrain diameter and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*, 2005. 252(8): S. 958-963.
48. **Levine, D.**, Intracranial pressure and ventricular expansion in hydrocephalus: Have we been asking the wrong question? *Journal of the Neurological Sciences*, 2008. 269(1-2): S. 1-11.
49. **Malm, J. und Eklund, A.**, Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Pract Neurol*, 2006. 6(1): S. 14-27.
50. **Marmarou, A., Bergsneider, M., Klinge, P. et al.**, The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005. 57 (3 Suppl.): S. S17-28.
51. **Marmarou, A., Young, H., Aygok, G. et al.**, Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg*, 2005. 102(6): S. 987-997.
52. **Mataro, M., Poca, M.A., Salgado-Pineda, P. et al.**, Postsurgical cerebral perfusion changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a statistical parametric mapping study of SPECT images. *J Nucl Med*, 2003. 44(12): S. 1884-1889.
53. **McConnell, K.A., Zou, K.H., Chabrierie, A.V. et al.**, Decreases in ventricular volume correlate with decreases in ventricular pressure in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients who experienced clinical improvement after implantation with adjustable valve shunts. *Neurosurgery*, 2004. 55(3): S. 582-593.

54. **McGirt, M.J., Woodworth, G., Coon, A.L. et al.**, Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005. 57(4): S. 699-705.
55. **Meier, U. und Mutze, S.**, Correlation between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*, 2004. 100(6): S. 1036-1040.
56. **Meier, U., Paris, S., Gräwe, A. et al.**, Ist die Rückbildung der Ventrikelgröße nach Shunt-Operation beim Normaldruckhydrozephalus eine *Conditio sine qua non*? *Clinical Neuroradiology*, 2002. 12(4): S. 174-180.
57. **Meier, U., Paris, S., Gräwe, A. et al.**, Is there a correlation between operative results and change in ventricular volume after shunt placement? A study of 60 cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*, 2003. 45(6): S. 377-380.
58. **Merten, T.**, Neuropsychologie des Normaldruckhydrozephalus. *Nervenarzt*, 1999. 70(6): S. 496-503.
59. **Miyoshi, N., Kazui, H., Ogino, A. et al.**, Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005. 20: S. 71-76.
60. **Mocco, J., Tomey, M.I., Komotar, R.J. et al.**, Ventriculoperitoneal shunting of idiopathic normal pressure hydrocephalus increases midbrain size: a potential mechanism for gait improvement. *Neurosurgery*, 2006. 59(4): S. 847-50; discussion 850-1.
61. **Momjian, S., Owler, B.K., Czosnyka, Z. et al.**, Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*, 2004. 127(Pt 5): S. 965-72.

62. **Motohashi, O., Suzuki, M., Umezawa, K. et al.**, Subarachnoid haemorrhage induced proliferation of leptomeningeal cells and deposition of extracellular matrices in the arachnoid granulations and subarachnoid space. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995. 136: S. 88-91.
63. **Ogino, A., Kazui, H., Miyoshi, N. et al.**, Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006. 21(2): S. 113-119.
64. **Owler, B.K. und Pickard, J.D.**, Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurol Scand*, 2001. 104(6): S. 325-42.
65. **Palm, W.M., Walchenbach, R., Bruinsma, B. et al.**, Intracranial compartment volumes in normal pressure hydrocephalus: volumetric assessment versus outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. 27(1): S. 76-79.
66. **Pernecky, R.**, Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störung und der leichtgradigen Demenz. *Akt Neurol*, 2003. 30: S. 114-117.
67. **Ravdin, L., Katzen, H., Jackson, A. et al.**, Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2008. 110(5): S. 455-461.
68. **Rekate, H.L.**, A contemporary definition and classification of hydrocephalus. *Semin Pediatr Neurol*, 2009. 16(1): S. 9-15.
69. **Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P. et al.**, Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005. 57(3 Suppl.): S. S4-16.

70. **Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P. et al.**, Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005. 57(3 Suppl): S. S4-16.
71. **Savolainen, S., Hurskainen, H., Paljärvi, L. et al.**, Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002. 144(6): S. 515-523.
72. **Seo, E.H., Lee, D.Y., Kim, K.W. et al.**, A normative study of the Trail Making Test in Korean elders. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006. 21(9): S. 844-852.
73. **Shibuya-Tayoshi, S., Sumitani, S., Kikuchi, K. et al.**, Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007. 61(6): S. 616-621.
74. **Stephensen, H., Andersson, N., Eklund, A. et al.**, Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(7): S. 965-970.
75. **Stephensen, H. und Tisell, M.W., C**, There is no transmante pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2002. 50(4): S. 763-773.
76. **Stolze, H., Kutzt-Buschbeck, J.P., Drucke, H. et al.**, Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus - which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol*, 2000. 111(9): S. 1678-1686.
77. **Tans, J. und Poortvliet, D.**, Reduction of ventricular size after shunting for normal pressure hydrocephalus related to CSF dynamics before shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. 51(4): S. 521-525.

78. **Tromp, C., Staal, M. und Kalma, L.**, Effects of ventricular shunt treatment of normal pressure hydrocephalus on psychological functions. *Z Kinderchir*, 1989. 44(Suppl 1): S. 41-43.
79. **Tsunoda, A., Mitsuoka, H., Bandai, H. et al.**, Intracranial cerebrospinal fluid distribution and its postoperative changes in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001. 143(5): S. 493-499.
80. **Vanneste, J.A.**, Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*, 2000. 247(1): S. 5-14.
81. **Walchenbach, R., Geiger, E., Thomeer, R.T. et al.**, The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 72(4): S. 503-506.
82. **Wikkelsø, C., Andersson, H., Blomstrand, C. et al.**, The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982. 45: S. 64-69.
83. **Wikkelsø, C., Andersson, H., Blomstrand, C. et al.**, Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. *Acta Neurol Scand*, 1986. 73(6): S. 566-573.
84. **Wikkelsø, C., Andersson, H., Blomstrand, C. et al.**, Computed tomography of the brain in the diagnosis of and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*, 1989. 31(2): S. 160-165.
85. **Williams, M., Thomas, G., de Lateur, B. et al.**, Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *Am J Phys Med Rehabil*, 2008. 87(1): S. 39-45.

86. **Zaaroor, M., Bleich, N., Chistyakov, A. et al.**, Motor evoked potentials in the preoperative and postoperative assessment of normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(5): S. 517-521.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Methode 1 - manuelle Volumetrie am Beispiel eines Patientendatensatzes .....	14
Abbildung 2 Methode 2 - Volumetrie des Differenzbildes desselben Patientendatensatzes .....	15
Abbildung 3: Anamnestische Erstsymptomatik der Patienten (n=15). .....	18
Abbildung 4: Intrarater-Reliabilität: Zweimalige Volumetrie identischer MR-Datensätze von 5 Probanden zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten.....	32
Abbildung 5: Vergleich der Volumina der beiden korrespondierenden MRT, die zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten akquiriert und jeweils volumetrisch ausgemessen wurden. ....	32
Abbildung 6: Probanden: Vergleich der volumetrisch bestimmten und errechneten Differenzvolumina.....	34
Abbildung 7: Patienten: Volumina der Seitenventrikel vor und nach dem Liquorablassversuch.....	36
Abbildung 8: Subgruppe tap-Test: ausgemessenes Volumen vor und nach tap-Test. ....	37
Abbildung 9: Subgruppe Liquordrainage: Ausgemessenes Volumen vor und nach Liquordrainage.....	39
Abbildung 10: Patienten: <sup>Vergleich</sup> der volumetrischen und errechneten Differenz. ....	40

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Probanden .....	11
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden charakteristischen Symptome.....	18
Tabelle 3: Abgelassene Liquormenge pro Tag. ....	21
Tabelle 4: Ganganalyse vor und nach Liquorablassversuch. ....	24
Tabelle 5: Subgruppe „tap-Test“: Ganganalyse vor und nach tap-Test. ....	24
Tabelle 6: Subgruppe Liquordrainage: Ganganalyse vor und nach Liquordrainage.....	25
Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Tests zur Analyse möglicher Unterschiede der Gangparameter zwischen den beiden Subgruppen (tap-Test vs. Liquordrainage). ....	25
Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test der manuellen Koordination der beiden Subgruppen (tap-Test vs. Liquordrainage). ....	26
Tabelle 9: Neuropsychologischen Tests vor und nach Liquorablassversuch....	28
Tabelle 10: Subgruppe „tap-Test“: Neuropsychologische Tests vor und nach tap-Test. ....	28
Tabelle 11: Subgruppe „Liquordrainage“: Neuropsychologische Tests vor und nach Liquordrainage.....	30
Tabelle 12: Vergleich der Subgruppen „tap-Test“ vs. „Liquordrainage“.....	30
Tabelle 13: Probanden: Volumina der Seitenventrikel, der zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten akquirierten MRT.....	33
Tabelle 14: Probanden: Volumina der Differenzbilder. ....	34
Tabelle 15: Patienten: Ventrikelvolumina vor und nach Liquorablassversuch. .	36
Tabelle 16: Subgruppe tap-Test: Ventrikelvolumina vor und nach tap-Test. ....	37
Tabelle 17: Subgruppe Liquordrainage: Ventrikelvolumina vor und nach Liquordrainage.....	38
Tabelle 18: Patienten: Volumetrische Differenz und errechnete Differenz.....	40
Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen motorischen Fähigkeiten und Volumina der Seitenventrikel vor und nach LAV (Spearman-Korrelationskoeffizient). LAV = Liquorablassversuch.....	42

Tabelle 20: Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Daten und Volumina der Seitenventrikel vor und nach LAV (Spearman-Korrelationskoeffizient) LAV = Liquorablassversuch.....43

## **10 Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. T. Neumann-Haefelin für die Überlassung des Themas und die Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit bedanken.

Herrn Dr. med. Oliver Singer möchte ich meinen besonderen Dank für die jederzeit gewährte fachliche und wissenschaftliche Hilfestellung und seine Ratschläge aussprechen.

## **11 Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

“MR-Volumetrie beim Normaldruckhydrozephalus”

in der Klinik für Neurologie

unter Betreuung und Anleitung von Herrn Professor Dr. Tobias Neumann-Haefelin

mit Unterstützung durch Herrn Dr. Oliver Singer

ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

18. Juni 2009, Frankfurt am Main

Julia Melber