

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse des klinischen Nutzens von programmierbaren
Shuntventilen in der Therapie des Normaldruckhydrozephalus

Inaugralsdissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Stefanie Roxana Kalb
aus München

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: [REDACTED]

1. Gutachter: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der Promotion: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	9
2. Literaturdiskussion	11
2.1. Aufbau des Liquorsystems	11
2.2. Definition und Pathophysiologie des idiopathischen NPH	14
2.2.1. Der intrakranielle Druck bei Patienten mit iNPH	14
2.2.2. B- Waves und daraus resultierende Liquorresorptionsstörung.....	15
2.2.3. Intrakranielle Compliance und der Verlust des Windkesseneffekts	16
2.2.4. Die zerebrospinale Liquorzirkulation.....	18
2.2.5. Das glymphatische System bei iNPH Patienten	19
2.2.6. Veränderungen des ZNS bei iNPH Patienten.....	20
2.2.6.1. Volumina der Liquorräume nachweislich bei dem idiopathischem NPH	20
2.2.6.2. Zerebraler Blutfluss bei iNPH Patienten	21
2.2.6.3.Läsion der Corona radiata	22
2.2.7. Komorbiditäten als Einflussfaktoren der iNPH Pathogenese.....	22
2.2.7.1.Kardiovaskuläre Risikofaktoren	22
2.2.7.2. Alzheimer Demenz bei iNPH Patienten	23
2.3. Diagnostik.....	25
2.3.1. Diagnostik der Hakim Trias	25
2.3.2. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des iNPH	26
2.3.3. Der Spinal-Tab-Test	29
2.4. Therapie	30
2.4.1. Codman Hakim.....	31
2.4.2. Codman Hakim Siphonguard	32
2.4.3. proGAV Miethke	33
2.4.4. proGav Gravitationseinheit.....	34
2.4.5. Miethke proSA.....	35
2.4.6. Komplikationen und Therapieerfolg.....	36
2.5. Fragestellungen an die vorliegende Dissertationsarbeit	37

3. Material und Methoden.....	38
3.1. Patientenkollektiv	38
3.2. Datenerhebung.....	39
3.2.1. Ventrikuloperitoneale Shuntoperation	39
3.2.2. Nachkontrollen	39
3.3. Statistische Auswertungen und Graphiken.....	40
3.3.1. Ventilumstellungen im Zusammenhang und in der Einzelbetrachtung	41
3.3.2. Patientenverläufe und der NPH Score	41
3.3.3. Therapieerfolg	43
3.3.4. Komplikationen und resultierende Interventionen.....	44
3.3.5. Häufigkeiten der Hakim Trias	44
3.3.6. Sterberate.....	44
4. Ergebnisse	45
4.1. Patientenkollektiv	45
4.2. Ventrikuloperitoneale Shuntoperation	47
4.3. Dauer des Follow-ups und Analyse der Nachkontrollen.....	48
4.4. Ventilumstellungen in Bezug auf das Patientenkollektiv.....	48
4.4.1. Ventilumstellung auf eine niedrigere Druckstufe	49
4.4.2. Ventilumstellung auf eine höhere Druckstufe	49
4.5. Druckstufenumstellungen in der Einzelbetrachtung	50
4.5.1. Senkung der Druckstufe	50
4.5.2. Erhöhung der Druckstufe.....	51
4.5.3. Druckstufenumstellungen insgesamt.....	52
4.5.4. Ventilumstellungen im zeitlichen Verlauf	53
4.5.5. Finale Druckstufe	53
4.6. Patientenverläufe	54
4.7. Patientengruppen	55
4.7.1. Gruppe 1: Verbesserung der gesamten NPH Symptomatik	56
4.7.2. Gruppe 2: Anteilige Besserung der NPH Symptomatik	56
4.7.3. Gruppe 3: Transiente Besserung der NPH Symptomatik	57
4.7.4. Gruppe 4: keine anhaltende Besserung der NPH Symptomatik.....	57
4.7.5. Gruppen im Vergleich.....	58
4.7.6. Zeitpunkt der Verschlechterung in der transienten Gruppe	59
4.7.7. Altersverteilung in den verschiedenen Gruppen.....	60
4.8.1. Komplikationen.....	61

4.8.2. Interventionen.....	62
4.8.3. Zusammenhang zwischen Komplikationen und der Gravitationseinheit.....	64
4.8.4. Versterben der Patienten im Beobachtungszeitraum	66
4.9. Häufigkeiten der Hakim Trias	66
5. Diskussion.....	70
5.1. Evaluation der Methoden.....	70
5.1.1. Evaluation des Patientenkollektivs	70
5.1.2. Evaluation der Datenerhebung.....	71
5.1.3. Evaluation des NPH Scores und der Patientengruppen.....	72
5.2. Evaluation der Ergebnisse.....	73
5.2.1. Evaluation des Patientenkollektivs	73
5.2.2. Evaluation der Symptome zur Erstvorstellung.....	73
5.2.3. Evaluation der Komorbiditäten	74
5.2.4. Bewertung der ventrikuloperitonealen Shuntoperation	75
5.2.5. Evaluation des Follow-ups und der Nachkontrollen.....	76
5.2.6. Evaluation der Ventilumstellungen	77
5.2.6.1. Evaluation der initialen Druckstufe	77
5.2.6.2. Evaluation der Druckstufensenkung	77
5.2.6.3. Evaluation der Druckstufenerhöhung	79
5.2.6.4. Bewertung der Ventilumstellungen im zeitlichen Verlauf	80
5.2.6.5. Evaluation der finalen Druckstufe	80
5.2.6.6. Gesamtbewertung der Druckstufenumstellungen.....	81
5.2.7. Evaluation des NPH Score und der Patientengruppen.....	83
5.2.7.1. Evaluation des NPH Score und der Patientenverläufe	83
5.2.7.2. Evaluation der Patientengruppen	83
5.2.7.3. Evaluation der Ventilumstellungen innerhalb der Patientengruppen ..	85
5.2.7.4. Evaluation des Zeitpunktes der Verschlechterung.....	86
5.2.7.5. Evaluation der Altersverteilung in den verschiedenen Kategorien.....	87
5.2.8. Evaluation der Häufigkeiten der Hakim Trias	88
5.2.8.1. Evaluation der Gangstörung.....	88
5.2.8.2. Evaluation der Harninkontinenz.....	89
5.2.8.3. Evaluation der dementiellen Symptomatik.....	90
5.2.9. Evaluation der Komplikationen und Mortalität	91
5.2.9.1. Evaluation der Komplikationen.....	91
5.2.9.2. Evaluation der notwendigen operativen Interventionen	93

5.2.9.3. Evaluation der Komplikationen im Bezug auf die Gravitationseinheit	94
5.2.9.4. Mortalität innerhalb des iNPH Kollektivs	95
5.3. Limitation und Stärken der Arbeit	96
6. Zusammenfassung und Ausblick	97
7. Literaturverzeichnis	99
8. Danksagung	107

Abkürzungsverzeichnis

ABP	arterieller Blutdruck
AD	Alzheimer Demenz
AQP4	Aquaporin 4
CBF	zerebraler Blutfluss
CPP	zerebrale Perfusionsdruck
CSF	Zerebrospinale Flüssigkeit
Dp71	Dystrophin-71
ICP	intrakranieller Druck
IMBEI	Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
iNPH	idiopathischer Normaldruckhydrozephalus
ISF	interstitielle Flüssigkeit
mRS	Modifizierte Rankin-Skala
NPH	Normaldruckhydrozephalus
OSAS	obstruktive Schlafapnoe Syndrom
PPN	Nucleus tegmentalis pedunculopontinus
QUALY	qualitätskorrigierte Lebensjahr
SDH	Subduralhämatom
SVW	Slow Vasogenic waves
VP-	Shunt Ventrikuloperitonealer Shunt
VRF	vaskuläre Risikofaktoren
ZNS	Zentrales Nerven System

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Ventrikel. Modifiziert nach Schünke et al. (2018)(1).....	11
Abbildung 2: Liquorzirkulation und Zisternen. Modifiziert nach Schünke et al.(2018)(1).....	12
Abbildung 3: Codman Hakim Ventil(86).....	31
Abbildung 4: Codman Hakim Siphonguard. Modifiziert nach Rick Aboott. International Society for Pediatric Neurosurgery (2017)(90)	33
Abbildung 5: proGav Miethke Differenzdruckventil(92)	33
Abbildung 6: proGAV Shuntassistent 2.0(96)	35
Abbildung 7: proSA Gravitationseinheit(97).....	36
Abbildung 8: Box Plots mittleres Alter nach Geschlecht der Patienten	45
Abbildung 9: Tortendiagramm zur Häufigkeit der Symptome vor Operation	46
Abbildung 10: Hersteller der Shunts.....	47
Abbildung 11: Symptomatik nach Herunterstellen des Shuntventils.....	51
Abbildung 12: Symptomatik nach Heraufstellen des Shunts.....	52
Abbildung 13: Symptomatik nach allen Umstellungen	52
Abbildung 14: Häufigkeit der Ventulumstellungen im zeitlichen Verlauf.....	53
Abbildung 15: Patientenverläufe unterteilt in verschiedene Kategorien	55
Abbildung 16: Umstellungen innerhalb der verschiedenen Gruppen.....	58
Abbildung 17: arithmetisch gemittelter Zeitpunkt der Verschlechterung	59
Abbildung 18: Altersverteilung in den verschiedenen Gruppen	60
Abbildung 19: Komplikationen in Abhängigkeit der Gravitationseinheit	64
Abbildung 20: Anzahl der Umstellungen in Abhängigkeit der Gravitationseinheit	65
Abbildung 21: Gruppen in Abhängigkeit der Gravitationseinheit	65
Abbildung 22: Häufigkeit der NPH Symptome bei Erstvorstellung	66
Abbildung 23: Häufigkeit der NPH Symptome postoperativ	67
Abbildung 24: Häufigkeit der NPH Symptome zur ersten Nachkontrolle (NK1)	68
Abbildung 25: Häufigkeit der NPH Symptome zum Beobachtungsende.....	68
Abbildung 26: Häufigkeit der NPH Symptome im Verlauf	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komorbiditäten	46
Tabelle 2: Druckstufenumstellung analysiert nach Art, Ursache und Anzahl der Patienten..	50
Tabelle 3: Komplikation und Interventionen	63

1. Einleitung

In Industrienationen wie Deutschland tragen hoher Wohlstand und der Zugang zu den neuesten medizinischen Fortschritten seit Jahrzehnten zu einem deutlichen demographischen Wandel bei. Der Trend zu einer sukzessiv älter werdenden Bevölkerung stellt eine zunehmende Belastung für das Gesundheitssystem dar. Eine Erkrankung, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt, ist die Demenz(2). Laut der deutschen Alzheimer Gesellschaft wird die Anzahl der Demenzkranken von aktuell 1,7 Millionen bis zum Jahr 2050 auf schätzungsweise 3 Millionen steigen(3). Bisher scheitert die Wissenschaft daran, eine erfolgreiche Behandlung oder Prävention für Erkrankungen dieses Formenkreises zu entwickeln. Im Zuge dessen haben es sich mehrere staatlich geförderte Forschungsverbände wie beispielsweise „Das Kompetenznetz Demenzen (KND)“(4) oder „Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)“(5) zur Aufgabe gemacht, Informationen zu verdichten, um die Forschung an wirksamen Therapien für dementielle Erkrankungen zu optimieren. In den letzten Jahren wurde einem dieser Krankheitsbilder mehr Aufmerksamkeit zuteil: dem idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (iNPH).

Dabei handelt es sich um eine übermäßige Ansammlung von Hirnwasser (Hydros= griech. Wasser) in den Hirnwasserräumen des Gehirns (Cephal= griech. Kopf). Im Gegensatz zu bekannteren Formen des Hydrozephalus, befindet sich der Hirndruck allerdings weitestgehend im Normbereich. Durch eine erfolgreiche Therapie erfahren die Betroffenen eine Verbesserung der Beschwerden und damit der Lebensqualität. Da die typische Symptomkonstellation der Gangunsicherheit, Harninkontinenz und Demenz oftmals zuerst auf die Diagnose einer Alzheimer- oder Parkinsonerkrankung schließen lässt, gehen Schätzungen von einer weitaus höheren Dunkelziffer an NPH Patienten aus. Demnach soll jeder zehnte Demenzkranke an einem unentdeckten Normaldruckhydrozephalus leiden, wodurch vielen eine Therapie mit potenziellem Benefit vorenthalten bleibt(6)(7)(8).

Erstmalig berichtet wird vom Krankheitsbild des Normaldruckhydrozephalus in den 60er Jahren durch den Neurochirurgen und Forscher Salomon Hakim. Im Rahmen von Autopsien an verstorbenen Alzheimer- und Demenzkranken stieß er auf eine Besonderheit. Während er bei vielen Gehirnen mit vergrößerten Ventrikeln auch eine Hirnatrophie vorfand, ein charakteristischer Befund für die Alzheimer-Demenz, wiesen manche Verstorbenen neben der Ventrikulomegalie keinen Untergang des Hirnparenchyms auf. Dies war ein erster Hinweis auf das Krankheitsbild des

Normaldruckhydrozephalus (9). Jahre später entdeckte Hakim bei einem zunehmend dementen und gangunsicheren Patienten ein erweitertes Ventrikelsystem bei einem normwertigen intrakraniellen Druck. Trotz dieses Befundes entschied er sich zu einer Lumbalpunktion, bei der über eine Nadel im Rückenmark Liquor abgelassen wird. Darauf reagierte der Mann mit einer deutlichen Besserung, die allerdings nur vorübergehend bestand. Nach mehrfacher Punktion entschied sich Hakim für die Implantation eines Shunts, ein Drainageschlauch der von einer Hirnwasserkammer dauerhaft Liquor in den Bauchraum abführt(10). Die fast vollständige Genesung des Patienten, erbrachte Salomon Hakim Aufmerksamkeit und Anerkennung für seine Arbeit. Seitdem befassten sich immer mehr Forscher mit dem Krankheitsbild des Normaldruckhydrozephalus und seiner Pathophysiologie(9).

Diese operative Therapie ist bis heute der Goldstandard in der Behandlung des Normaldruckhydrozephalus. Seitdem gab es jedoch einige Veränderungen und Innovationen in der Shunttherapie. Seit den 50er Jahren haben verschiedene Hersteller Drainagesysteme mit verstellbaren Ventilen entwickelt(11). Sie ermöglichen es verschiedene Druckstufen einzustellen und noch entscheidender, diese auch postoperativ zu verändern. Zum einen bietet das die Option, bei nicht zufriedenstellender Symptombesserung die Druckstufe zu senken, um durch einen gesteigerten Liquorablass eine weitere Beschwerdelinderung zu erzielen. Zum anderen können Komplikationen, die im Rahmen einer sogenannten Überdrainage entstehen, schnell und non-invasiv durch eine Erhöhung der Druckstufe behandelt werden. Ein weiterer Fortschritt in der Shunt Therapie ist die Entwicklung der Gravitations -und Anti-Siphon Ventile(12). Durch sie passt sich die Menge des abzuleitenden Hirnwassers an die orthostatischen Bedingungen des Patienten an.

Insgesamt ist die ventrikulo-peritoneale Shunttherapie und die dazugehörige Betreuung des iNPH Patientenkollektivs mit mehreren Nachkontrollen und Ventilumstellungen mit einem erheblichen Aufwand verbunden. Es stellt sich die Frage, ob dieser Aufwand in Relation zum Nutzen für die Patienten steht. Führt jede Veränderung der Druckstufe zu einer Verbesserung der Hakim Trias oder stagniert der Erfolg nach einer gewissen Zeit? Ab welchem Zeitpunkt kommt es zu dieser Verschlechterung? Zudem ist interessant, ob alle Patienten im gleichen Maße profitieren, oder ob sich verschiedene Gruppen differenzieren lassen. Auf all diese Fragen werden im Rahmen unserer statistische Auswertung Antworten gesucht

2. Literaturdiskussion

2.1. Aufbau des Liquorsystems

Zu unterscheiden sind der innere und der äußere Liquorraum. Der innere Liquorraum besteht aus vier Ventrikeln. Die ersten beiden sind die paarig angelegten Seitenventrikel, die mit ihren verschiedenen Anteilen beide Hirnhemisphären durchziehen. Beginnend mit dem Vorderhorn im Frontallappen, übergehend in den Pars centralis und dem Temporalhorn, der den Temporallappen versorgt, erstreckt sich der jeweilige Seitenventrikel mit seinem Hinterhorn bis in den Okzipitallappen. Über das Foramen interventriculare sind sie mit dem dritten Ventrikel verbunden, der mittig auf Höhe des Thalamus liegt. Dieser hat über den Aquaeductus mesencephali Kontakt zu dem sich auf Höhe des Stammhirns befindenden vierten Ventrikel. Dort entspringt der Canalis centralis, der den inneren Liquorraum im Rückenmark bildet. Er ist beim Erwachsenen jedoch häufig obliteriert und nimmt nicht mehr am Austausch mit der Zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) teil. Über den vierten Ventrikel besteht außerdem der Zugang zum äußeren Liquorraum. Sie kommunizieren über die beiden Aperturae laterales und der Apertura medialis miteinander(1). Der Subarachnoidalraum hat seinerseits Ausstülpungen, die als Zisternen bezeichnet werden.

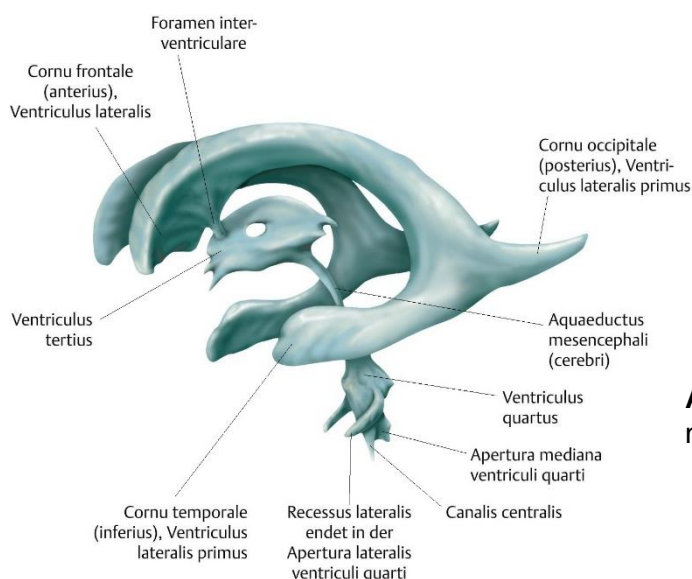


Abbildung 1: Darstellung der Ventrikel. Modifiziert nach Schünke et al. (2018)(1)

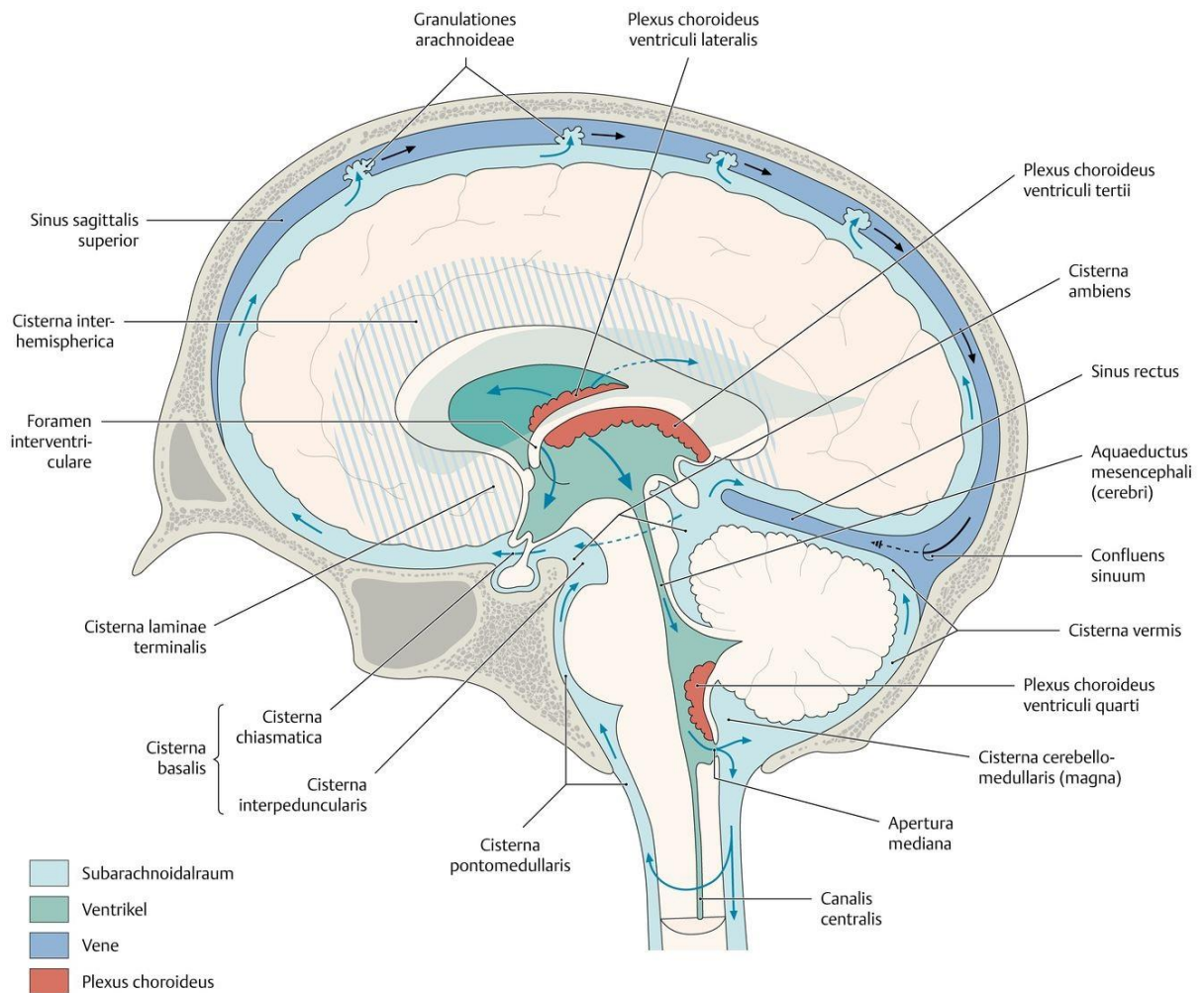


Abbildung 2: Liquorzirkulation und Zisternen. Modifiziert nach Schünke et al.(2018)(1)

Resorbiert wird der Liquor über die Arachnoidalzotten, auch Pacchioni-Granulationen genannt, über die er in den Sinus sagittalis superior und schließlich ins venöse System gelangt. Der Großteil wird allerdings über Abgänge der Spinalnerven in venöse Plexus oder Lymphbahnen drainiert.

Der in allen Ventrikeln vorhandene Plexus choroideus entsteht aus Ausstülpungen der Ventrikelwände und ist mit Gefäßschlingen durchsetzt. Diese Gefäße besitzen ein spezifisches mit Tight Junctions verbundenes kubisches Epithel, welches entscheidend für die Blut- Liquor- Schranke ist. Auch sie schützt wie die Blut- Hirn-Schranke das Gehirn vor schädlichen Substanzen und trägt entscheidend zur Liquorproduktion bei. Dieser Prozess basiert auf zwei Komponenten: eine druckgetriebene passive Plasmafiltration über die Kapillaren des Plexus und eine aktive Sekretion über das choroidale Epithel, die von Carboanhydrasen und Ionen Transportern gesteuert wird. In vielen Tierversuchen, vornehmlich aus dem letzten Jahrhundert, existieren Hinweise für andere Produktionsquellen, wie beispielsweise

dem Endothel der Kapillaren. Ob und inwiefern das im menschlichen Gehirn der Fall ist, ist noch unklar(13, 14). Man ist sich jedoch einig, dass im Menschen mindestens 70% bis 80% der CSF direkt vom Plexus sezerniert werden(15, 16).

Insgesamt entstehen so täglich 500ml des Ultrafiltrats des Blutes(17). Bei einer Liquormenge von 150 ml findet somit 2-4-mal am Tag ein kompletter Austausch statt. Seine Funktionen sind vielseitig: Zum einen dient dieser flüssigkeitsgefüllte Raum als zusätzlicher Schutz vor Krafteinwirkungen auf das Zentrale Nervensystem (ZNS). Zum anderen erhält das Gehirn durch die CSF Auftrieb und schwebt sozusagen im Schädelinneren, wodurch das Gewicht besser verteilt wird und nicht nur auf der Schädelbasis lastet(18). Des Weiteren versorgt der Liquor das Gehirn mit Mineralien und Vitaminen, eliminiert Abfallstoffe und trägt somit zur Homöostase des chemischen Milieus bei(19).

Somit ist der Liquor Teil des glymphatischen Systems des Gehirns. Dieses System wird das erste Mal von Jeffrey J. Iliff et al. (2012) beschrieben und ist Gegenstand aktueller Forschung. Es wird als Analogie zu dem lymphatischen System des Körpers verstanden und ist ein wichtiger Bestandteil des Entsorgungsmechanismus des ZNS(20). Es basiert unter anderem auf einer Wechselwirkung zwischen der CSF, den perivaskulären Räumen der Hirngefäße und Kanälen wie Aquaporin 4(AQP4), die sich in den Endfortsätzen der Gliazellen befinden. Sie ermöglichen den ständigen Austausch zwischen Liquor, der interstitiellen und intrazellulären Flüssigkeit. In diesem Modell tritt die CSF über den perivaskulären Raum der intrazerebralen Arterien, auch Virchow- Robin- Raum genannt, in das Interstitium ein und vermischt sich mit der interstitiellen Flüssigkeit. Dort kommt es zum Austausch und vor allem der Abgabe von Schadstoffen des Hirnparenchyms ans Interstitium. Drainiert wird diese Flüssigkeit dann in die perivaskulären Räume der intrazerebralen Venen und über Zwischenstufen in die Vena cerebri magna, den Sinus rectus und Sinus transversus. Eine wichtige Rolle spielen für diesen Mechanismus die bereits erwähnten AQP4 Kanäle. Sie haben ihre höchste Dichte im Bereich der Zellfortsätze der Astrozyten, die mit ihren Enden die perivaskulären Räume bilden. So ermöglichen sie den Ein- und Austritt des Wassers mit löslichen Begleitsubstanzen und Molekülen (15, 20, 21).

2.2. Definition und Pathophysiologie des idiopathischen NPH

Fokus dieser Arbeit liegt auf dem Krankheitsbild des primären oder auch idiopathischen Normaldruckhydrozephalus(iNPH). Die epidemiologischen Daten variieren abhängig von Erhebungskriterien und Population. Laut einer aktuellen landesweiten Studie aus Japan beträgt die Prävalenz 10,2/100.000 (22). Deutschlandweit herrscht laut Hochrechnungen von Krankenkassendaten eine Inzidenz von 1,36/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 10/100.000 im Jahr 2012 (23). Allerdings wird in Fachkreisen vermutet, dass die Dunkelziffer weitaus höher liegt, da der Normaldruckhydrozephalus unterdiagnostiziert wird.

Der iNPH ist definiert als ein kommunizierender Hydrozephalus mit einer nachweisbaren Ventrikelerweiterung(24). Kommunizierend bedeutet in diesem Fall, dass makroskopisch keine Behinderung der Abflusswege des Liquors festzustellen ist. Die Patientengruppe zeigt das charakteristische Bild der „Hakim Trias“(25). Bezeichnend für diese Trias ist eine Gangunsicherheit, Harninkontinenz und eine Demenz. Dabei handelt es sich um einen breitbasigen und kleinschrittigen Gang. Die Blasenschwäche äußert sich meist durch eine Dranginkontinenz. Bei der kognitiven Störung zeigen sich Anzeichen einer subkortikalen Demenz mit einer psychomotorischen Verlangsamung und einer schlechteren Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung(6).

Die Pathogenese des iNPH ist jedoch weitestgehend ungeklärt. Vereinfacht betrachtet, führen verschiedene Faktoren zu der charakteristischen Erweiterung der inneren Liquorräume, die das umliegende Gewebe verdrängt und zu einer Schädigung des Hirnparenchyms führt. Die Ursache für diese Ventrikulomegalie wurde seit der Erstbeschreibung des iNPH 1964 in vielen verschiedenen Theorien behandelt. Im Folgenden werden die geläufigsten Modelle vorgestellt(9).

2.2.1. Der intrakranielle Druck bei Patienten mit iNPH

Eine mögliche Ursache für die Entstehung des iNPH ist die Schädigung des Hirnparenchyms durch Scherkräfte. Diese Kräfte werden durch die vergrößerten Ventrikel auf das umliegende Gewebe ausgeübt. Dabei bewegen sich die durchschnittlichen Messungen des intrakraniellen Drucks (ICP) weitestgehend im Normbereich. Diese Normwerte sind abhängig von der Körperposition und Alter, da mit steigendem Alter auch die Drücke steigen. Während sich bei einem Kleinkind der

obere Grenzwert bei 10 mmHg befindet, liegt er beim Erwachsenen bei 15 mmHg (26). Gemessen wird der Druck in Rückenlage mit verschiedenen invasiven Messtechniken. Eine der geläufigsten Methoden ist die direkte Manometrie, die in einem der Seitenventrikel auf Höhe der interventrikulären Foramina mit Hilfe eines speziellen Drainagekatheters mit integrierten Druckaufnehmer durchgeführt wird(27). Auch bei Patienten mit NPH ist der ICP in Rückenlage normal bis leicht erhöht und grenzt meist an den oberen Normwert von 15mmHg(6, 26). Die Ursache dafür begründete Salomon Hakim in der physikalischen Formel für Druck, dem Pascalschen Gesetz:

$$P = \frac{F}{A}$$

Druck P entspricht der Kraft F pro Fläche A.

Im Falle des iNPH gehen wir von einer sukzessiven Zunahme der Kraft F aus, die zunächst mit einem erhöhten Druck P einhergeht. Dieser Prozess passiert allerdings so langsam, dass das Gewebe nachgeben und sich die Ventrikel und auch die Ventrikeloberfläche (Fläche A) in dieser Zeit vergrößern und anpassen können. Passiert die Zunahme dieser beiden Variablen im selben Verhältnis, so bleibt der Druck P konstant(9). Dieses Modell hilft zu verstehen, weshalb keine konstanten Druckerhöhungen messbar sind, jedoch erklärt es nicht, wie es in erster Linie zu den erweiterten Ventrikeln kommt.

2.2.2. B- Waves und daraus resultierende Liquorresorptionsstörung

Mittlerweile ist allerdings bekannt, dass es zu intermittierenden Druckerhöhungen kommt, was initial ursächlich für die Krankheitsentstehung sein soll. Diese transient erhöhten Drücke kann man in Langzeitmessungen nachweisen. Sie werden als „B Waves“ oder auch „Slow Vasogenic Waves“ bezeichnet(28). Generell zeigt sich bei der Messung des ICP ein kurvenförmiges Profil, das zum einem dem Einfluss der arteriellen Pulswelle unterliegt mit Schwankungen von 1- 4mmHg, sowie den Schwankungen der Ventilation und des intrathorakalen Drucks(26). Beschrieben wurden sie das erste Mal von Lundberg (1960), der die Wellenformen in drei Gruppen kategorisierte(29).

Die A- Wellen, auch als Plateau Wellen bezeichnet, mit einer Frequenz von 3-10/h zeichnen sich durch den höchsten Druckanstieg von über 50 bis zu 100mmHg aus. Diese meist über 5 bis 20 Minuten anhaltende Veränderung kann auf eine hochgradige zerebrale Ischämie oder eine drohende zerebrale Einklemmung hinweisen. Die zweite

Einheit bilden die für den NPH relevanten B- Wellen mit einem geringeren Druckanstieg von 20-30 mmHg. Da sie die vasogene Aktivität der zerebralen Autoregulation widerspiegeln und ein Frequenzspektrum von 0,33-3 Zyklen /min umfassen, werden sie auch als „Slow Vasogenic Waves“(SVW) bezeichnet. Sie stehen im Zusammenhang mit reduzierten Kompensationsreserven des Hirnparenchyms bei steigendem Druck, auch bekannt als eine reduzierte intrakranielle Compliance. Das vermehrte Auftreten der SVW korreliert mit der NPH Diagnose(28). Zudem resultieren sie auch oftmals aus Hirntraumata mit erhöhtem ICP. Die dritte Kategorie bilden die C-Wellen, die eine Frequenz von 1-8/min und einen Druckanstieg von 10- 20mmHg aufweisen. Sie sind physiologisch und korrelieren mit den Schwankungen des systemischen Blutdrucks(26, 30).

Die B-Wellen der zweiten Kategorie verdrängen das Hirnparenchym in Richtung der Schädelkalotte und komprimieren so vor allem die Arachnoidalzotten entlang der gesamten Konvexität. Die Folge ist der Rückgang der Liquorresorption. In der Summe soll diese beeinträchtigte Resorption zu der iNPH definierenden Ventrikulomegalie führen(24).

Dieses Modell lässt darauf schließen, dass ein messbarer Druckgradient zwischen den Ventrikeln und dem Subarachnoidalraum existiert. Genau diese Überlegung fasste man in der Theorie des „transmantle pressure“ zusammen. Lange war sie fester Bestandteil und Grundlage für verschiedene Theorien der iNPH Pathogenese. Mehrere Tiermodellversuche und klinische Studien konnten jedoch keine Druckdifferenz zwischen dem Subdural- oder arachnoidalraum und den Ventrikeln nachweisen, womit diese Theorie als mehrfach widerlegt gilt(31, 32). Da viele wissenschaftliche Publikationen sich in den vergangenen Jahren auf diese These bezogen haben, ist sie trotzdem an dieser Stelle erwähnt.

2.2.3. Intrakranielle Compliance und der Verlust des Windkessel effekts

Eine weitere dem Pathomechanismus zugrundeliegende Eigenschaft ist die zuvor erwähnte intrakranielle Compliance, die im Falle eines iNPH reduziert ist. Sie gibt die Dehnbarkeit eines Gewebes an und ist definiert als:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Mit Hilfe des MRT und intrakranieller Druckmessung können das intrakranielle Volumen ΔV und eine Druckänderung ΔP , ausgelöst durch die arterielle Pulsation, ermittelt und daraus die Compliance berechnet werden. Bei an iNPH erkrankten Patienten wurde bereits in mehreren Studien ein erhöhter pulsatiler intrakranieller Druck und ein reduziertes arterielles Schlagvolumen gemessen, was die These der reduzierten zerebralen Nachgiebigkeit bestärkt(25, 33, 34). Einen entscheidenden Beleg dafür lieferten Fattahi N. et al. (2016). Mittels einer MR-Elastographie wiesen sie eine erhöhte Steifigkeit beziehungsweise verminderte Compliance des Hirnparenchyms bei iNPH Patienten im Vergleich zu einer geschlechts- und altersangepassten Kontrollgruppe nach(35).

Außerdem ist die Compliance im physiologisch gesunden Gehirn eine notwendige Gegebenheit für den Windkesseneffekt der zerebralen Gefäße. Er besagt, dass sich ein Gefäß bei Ankunft einer arteriellen Pulswelle dilatiert, dadurch einen Teil des Blutvolumens kurzzeitig speichert, um ihn anschließend wieder abzugeben. Auch während der Diastole wird damit der Fluss aufrecht und die Gefäße offengehalten. Dadurch wird der Gefäßwiderstand vermindert, die Kraft der Pulsation abgeschwächt und ein hoher Blutfluss in den Kapillaren während des gesamten Herzzyklus gewährleistet. Dementsprechend führt eine geringe Compliance zu einer schlechteren Perfusion, vorzugsweise in den subkortikalen Regionen, die bei iNPH Patienten nachweislich betroffen sind.

Außerdem soll der Verlust des Windkesseneffekts im Gehirn dazu führen, dass sich die arterielle Pulswelle ungebremst bis in das Kapillarnetz fortbewegt und so den systolischen Druck verstärkt aufs Hirnparenchym ausübt(25, 33). Laut Greitz et al. (2007) führt dieser systolische Druck zur Ausdehnung des Gewebes in Richtung des Schädelknochens, das komprimiert den Subarachnoidalraum und behindert die Liquorresorption im Bereich der Arachnoidalzotten, wodurch ein Rückstau der CSF entsteht und es zu einer Zunahme der inneren Liquorräume kommt. Diese These liefert damit einen möglichen Erklärungsansatz für die primäre Entstehung der Ventrikelerweiterung, allerdings ohne mögliche Gründe für die verminderte Compliance zu nennen(34, 36).

2.2.4. Die zerebrospinale Liquorzirkulation

Einen weiteren Baustein für das Verständnis der Pathogenese des iNPH stellt die Systematik der Liquorzirkulation dar. Ein erstes Modell, das dafür herangezogen wurde, ist das „bulk flow“ Modell. Es geht von einem Massenstrom aus, beginnend am Produktionsort der CSF, dem Plexus choroideus, und dieser fließt zu den Granulationes arachnoidales, wo der Liquor resorbiert wird. Die treibende Kraft des Massenstroms ist der Liquordruck, der an der Produktionsstätte leicht über dem Druck an der Absorptionsstelle liegt. Basierend auf diesem Modell wird der iNPH verursacht durch eine Behinderung der Liquordrainage im Bereich der Arachnoidalzotten(33, 36). Mit der Entdeckung des glymphatischen Systems, bei dem CSF auch über die perivaskulären Räume rezirkuliert, erkannte man, dass die Liquorzirkulation weitaus komplexer ist als die „bulk flow“ Theorie zunächst vermuten ließ. Aus diesem Grund wurde sie in aktuellen Modellen über die Pathogenese des iNPH durch das glymphatische System ersetzt(15, 37, 38).

Auch das Verständnis für den Antrieb der Liquorzirkulation wurde erweitert. Ein dafür entscheidender Schritt war die Definition der Volumina und physikalischen Eigenschaften des ZNS. Bereits im 19. Jahrhundert etablierte sich im Zuge dessen die Monro -Kellie-Doktrin. Sie besagt, dass die Summe aus Hirnparenchym, Zerebrospinaler Flüssigkeit und Blut intrakraniell in ihrem Volumen immer konstant ist. Nimmt einer dieser Kompartimente zu, muss ein anderes zur Kompensation weichen, beispielsweise durch eine verstärkte Liquorresorption(39). Basierend auf diesem Wissen schlussfolgerte man, dass mit jeder ankommenden arteriellen Pulswelle, venöses Blut über die Hirnsinus und der Liquor das ZNS vornehmlich über den Spinalkanal verlässt(40).

Dreha-Kulaczewski et al. (2017) wiesen ebenfalls einen pulsabhängigen CSF Strom nach, jedoch spielte er eine weitaus geringere Rolle als zuvor vermutet. Ihre Ergebnisse deuteten auf einen hauptsächlich atmungsabhängigen CSF Fluss hin. In Folge der forcierten Inspiration, erhöht sich aufgrund des negativen intrathorakalen Drucks der venöse Rückfluss zum Herzen und Blut verlässt das ZNS. Dabei ließ sich in Echtzeit MRT Aufnahmen ein zunehmender Liquorfluss zum ZNS bis zum Bereich des Aquaeduktes darstellen. Wenn also die Atmung und der negative venöse Druck die Hauptfaktoren für den Liquorfluss sind, dann führt jeder Anstieg des venösen Drucks, Rückgang des venösen onkotischen Drucks oder veränderte Atemmechanik

zu einer beeinträchtigten Liquorresorption und damit zu einem Rückstau der CSF und einer Erweiterung der Ventrikel(41).

2.2.5. Das glymphatische System bei iNPH Patienten

Lindstrom et al. (2018) entdeckten einen kaudo-kraniellen Liquorfluss im Bereich des kraniozervikalen Übergangs bei gesunden und bei an iNPH erkrankten Probanden in liegender Position. Allerdings zeigte sich ein positiver retrograder Nettofluss im Bereich des Aquaeduktes nur bei Vorliegen eines iNPH. Dieser Fluss wird als Auslöser für die Ventrikelerweiterung diskutiert. Als Grund für diese reduzierte Resorption, vermuten sie in eine Störung des glymphatischen Systems. Sie soll zu einer Akkumulation des Liquors führen, der entlang des Weges des geringsten Widerstandes, dem Aquädukt, retrograd in die Ventrikel fließt(42).

Den Beweis für eine Veränderung des glymphatischen Systems lieferten unter anderem Eide und Hansson (2018). Anhand von immunhistologischen Untersuchungen an Biopsien, die aus dem Frontallappen bei iNPH Patienten entnommen wurden, wiesen sie eine deutliche Reduktion der AQP4 Kanäle und ihrem Verankerungsprotein Dystrophin-71(Dp71) im Bereich der perivaskulären Räume nach. Verglichen wurden diese Ergebnisse mit Schnitten anderer neurochirurgischer Patienten. Durch diese Veränderung kommt es wahrscheinlich zu einer Verschlechterung des Austausches zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und der CSF und somit zu einer verminderten Beseitigung von Schadstoffen. Diese verzögerte Clearance bei iNPH-Patienten entdeckten Ringstad et al. (2017) mittels Kontrastmittel MRT. Dabei erhielten die Probanden Gadubutrol als CSF- Tracer intrathekal verabreicht, wobei die iNPH Patienten eine langsamere Elimination des Tracers im Vergleich zu der Referenzgruppe aufwiesen(43).

Zudem untersuchten sie das Gewebe auf das Vorhandensein einer Astroglie. Eine Astroglie bezeichnet eine Hypertrophie der Astrozyten, die typischerweise bei neurodegenerativen Erkrankungen im Rahmen des Zelluntergangs der Neurone vorzufinden ist. Auch sie ist vermehrt bei iNPH Probanden nachzuweisen. Diese vermehrten Astrozyten verkleinern mit ihren markanten perivaskulären Endfüßen den Virchow-Robin-Raum und behindern so den Austausch zwischen Liquor und der interstitiellen Flüssigkeit (ISF). Diese Studie belegte des Weiteren einen hochgradig signifikanten Zusammenhang zwischen der zunehmenden Schwere der Astroglie

und der reduzierten Expression von AQP4 und Dp71 im Bereich der Endfortsätze. Ein anderer Effekt der nachgewiesenen Astrogliose ist die Erhöhung der Steifigkeit des Hirnparenchyms, was demnach zu der Veränderung der zerebralen Compliance bei iNPH Patienten beiträgt(34, 37).

2.2.6. Veränderungen des ZNS bei iNPH Patienten

Die Erkrankung an einem iNPH führt zu einer Reihe von Veränderungen im Gehirn, die ebenfalls wichtiger Bestandteil vieler Forschungsarbeiten sind. Neben der genauen Proportion der Liquorräume und der zerebralen Perfusion spielt auch die Beeinträchtigung wichtiger struktureller Einheiten des ZNS eine Rolle. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis, welche Bereiche des Gehirns für die Pathogenese ausschlaggebend sind. Darüber hinaus verdeutlichen sie, dass der Pathomechanismus des iNPH nicht allein durch eine Theorie zu erklären ist, sondern vielmehr auf eine Wechselwirkung der verschiedenen Modelle zurückzuführen ist.

2.2.6.1. Volumina der Liquorräume nachweislich bei dem idiopathischem NPH

Mit Hilfe der bildgebenden Verfahren kann die für den NPH charakteristische Ventrikelerweiterung diagnostiziert werden. Sie tritt aufgrund der Beeinträchtigung der Liquorresorption auf und ist ausschlaggebend für die Pathogenese des iNPH. Darum lohnt es sich, die Proportionen der verschiedenen Liquorkompartimente zu betrachten. Die Patienten mit iNPH besitzen in der Summe eine größere CSF Menge(44). Es finden sich Erweiterungen in Teilen des Subarachoidalraumes, wie der basalen Zisterne, und im Bereich des Sulcus lateralis, auch bekannt als Sylvische Fissur. Wie bereits erwähnt, ist dagegen in den konvexen subarachnoidalen Regionen, in denen sich die Pacchioni-Granulationen befinden, ein Rückgang zu verzeichnen. Zudem kommt es zum Auftreten eines periventrikulären Ödems, das unter anderem mit einer Beeinträchtigung der lokalen Perfusion in Verbindung gebracht wird(24, 44, 45). Es lässt sich vermuten, dass im Falle des iNPH eine alleinige Resorptionsstörung der Arachnoidalzotten die Ventrikelerweiterung nicht erklärt(25).

2.2.6.2. Zerebraler Blutfluss bei iNPH Patienten

Owler et al. (2004) gelang es im Rahmen einer PET Studie einen reduzierten zerebralen Blutfluss (CBF) bei iNPH Probanden darzustellen, der vor allem die Nervenzellkörper enthaltende graue Substanz betrifft. Besonders in den Regionen des Thalamus und des Striatum, bestehend aus Putamen und Nucleus caudatus, lässt sich ein Rückgang nachweisen(46). Aber auch die Durchblutung im frontalen Cortex und der periventrikulären weißen Substanz sind verringert. Virhammar et al. (2017) bestätigten diese Ergebnisse mit Hilfe einer MRT-Perfusionsbildgebung mittels arterieller Spinmarkierung, die den Vorteil hat, weder ein invasives Vorgehen noch Kontrastmittel zu erfordern(47).

Dieses Muster der zerebralen Perfusion korreliert mit der subkortikalen Symptomatik des NPH(48). Eine subkortikale Demenz wird auffällig durch ein reduziertes psychomotorisches Tempo, eine schlechtere Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung. Die Einschränkung des Frontalhirns präsentiert sich durch eine beschränkte kognitive Flexibilität, Exekutivfunktion, sowie ein beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis(24, 49). Zudem wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer stärkeren Durchblutung der weißen Substanz in frontalen und lateralen Hirnregionen eine größere Verbesserung ihrer Gangstörung nach einem Spinalen Tab Test erfuhren(50). Ziegelitz et al.(2014) entdeckte, dass nach der erhaltenen Shunt Therapie eine stärkere Reperfusion dieser Regionen, vor allem im frontalen basalen Kortex, mit einem besseren postoperativen Resultat korreliert(48).

Eine aktuelle Studie aus Cambridge befasste sich mit den Volumina der verschiedenen zerebralen Strukturen bei NPH Patienten. Mittels MRT stellten sie ebenfalls Veränderungen in den subkortikalen Regionen des ZNS fest. Sie konnten damit bestätigen, dass es dort zu einem sichtbaren Zellverlust kommt, vermutlich ausgelöst durch die verminderte arterielle Perfusion. Der Rückgang des Striatums, interpretieren sie als möglichen Grund für die kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome(51). Auch der Metabolismus im Bereich des Putamen und Nucleus caudatus, der in PET-Computertomographie Aufnahmen mit Hilfe von Fluordesoxyglucose überprüft werden kann, zeigt sich reduziert(52).

2.2.6.3.Läsion der Corona radiata

Die Ventrikulomegalie beeinflusst auch nachweislich anatomisch benachbarte Regionen, wie die auf- und absteigenden Bahnen der Corona radiata. Sie verbindet die Großhirnrinde mit anderen Regionen des Gehirns. Im Bereich der Basalkerne wird sie als Capsula interna bezeichnet(17). Momijan et al. (2004) berichteten, dass es besonders in der Grenzzone der zwei Versorgungsgebiete der Arteria cerebri media und der meningealen Gefäße, zu einer Minderperfusion mit anschließender Läsion der Corona radiata kommt(53).

2.2.7. Komorbiditäten als Einflussfaktoren der iNPH Pathogenese

Da die iNPH Patienten vornehmlich ab der sechsten Lebensdekade erkranken, leiden sie meist unter vielen Komorbiditäten, die zunehmend mit der Pathogenese in Verbindung gebracht werden.

2.2.7.1.Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im fortgeschrittenen Alter und bei der Entwicklung einer Atherosklerose verschlechtern sich die elastischen Eigenschaften der Gefäßwände und es reduziert sich der Windkesseneffekt. In diesem Fall geht es allerdings um den Verlust der Eigenschaft im systemischen Körperkreislauf. Wie auch intrazerebral, führt dieses Defizit zu einem Anstieg des systolischen und einem Rückgang des diastolischen Drucks. Diese erhöhte Pulsamplitude muss im Gehirn ausgeglichen werden. Bei einer Durchblutung von 15-20% des Herzzeitvolumens und einem Körpergewichtsanteil von nur 2%, ist die auf das Parenchym wirkende Pulsenergie sehr hoch, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass das Gehirn ein Weichteilorgan mit begrenzten Kompensationsmechanismen ist, wie bereits anhand der Monro-Kellie-Doktrin beschrieben. Einen Hinweis für einen Zusammenhang mit der iNPH Pathogenese konnten Graff-Radford et al (2013) nachweisen. Sie beobachteten über 10 Jahre ein Patientenkollektiv mit nachweisbaren kardiovaskulären Risikofaktoren und führten Bildgebungen durch. Dadurch konnten sie eine positive Korrelation zwischen dem Systolischen Blutdruck, der Pulsamplitude und einer Ventrikelzunahme feststellen(54). Außerdem zeigten einige Studien, dass die häufigsten mit dem iNPH assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren die arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 sind(22, 55). Eide et Pripp (2014) vermuteten, dass diese Gefäßpathologien die CSF Zirkulation über die perivaskulär gelegenen Virchow-Robin-Räume beeinträchtigen(56).

2.2.7.2. Alzheimer Demenz bei iNPH Patienten

Eine wichtige Differentialdiagnose des iNPH ist die Alzheimer Demenz (AD). Allerdings schließt sie das Vorbestehen eines iNPH nicht aus und ist mit einer Häufigkeit von 14% eine bedeutende Komorbidität(22). Es stellt sich die Frage, wie diese beiden Demenzformen voneinander abzugrenzen sind, worin sie sich unterscheiden und in welchen Bereichen sie sich gleichen.

Für die neurodegenerativen Vorgänge der AD existieren zwei charakteristische histopathologischen Korrelate: die extrazellulären senilen Plaques, die aus einer Ansammlung des fehlgefalteten Protein β -Amyloid besteht, und die in Neuronen abgelagerten neurofibrillären Bündel aus phosphoryliertem Tau Protein. Laut der „Amyloid Kaskaden Hypothese“ beeinträchtigt das steigende Level an interstitiellem β -Amyloid die synaptischen Funktionen und fördert die Aggregation des Tau Proteins, welche anschließend zu den degenerativen Prozessen im ZNS führt.

Amyloid β entsteht im Gehirn während synaptischer Aktivität und wird im gesunden Gehirn rasch durch Mikroglia und Astrozyten eliminiert. Im Falle einer AD ist dieser Prozess gestört. Auch hier wird laut aktuellen Forschungsarbeiten eine Schädigung des glymphatischen Systems vermutet(57). So fanden Arighi et al. (2019) eine deutlich reduzierte Expression des AQP4 bei AD Erkrankten vorwiegend entlang der perivaskulären Räume. Bei iNPH Patienten war ebenfalls eine Tendenz zur AQP4-Reduktion in den Endfortsätzen der Astrozyten zu verzeichnen. Die Folge ist eine beeinträchtigte CSF Zirkulation und damit auch eine reduzierte β - Amyloid Elimination durch das glymphatische System. Es akkumuliert und bildet die senilen Plaques. Der Verlust des AQP4 im Falle einer AD und einem iNPH stellt einen Zusammenhang im Pathomechanismus der beiden Erkrankungen dar und erklärt möglicherweise die häufige Komorbidität der beiden Erkrankungen. Allerdings unterscheiden sich die beiden Demenzformen in einigen Punkten(58).

So findet sich bei einer AD hauptsächlich eine Degeneration der Neuronen, beim iNPH dagegen ein Untergang der Gliazellen, nämlich der Astrozyten, in den perivaskulären Räumen. In Bezug auf die neurologischen Defizite und die histopathologischen Veränderungen entspricht die AD einer kortikalen und iNPH einer fronto-subkortikalen Demenz. Darüber hinaus weist die AD keine MRT-Merkmale wie eine ventrikuläre Dilatation und schmale Konvexität auf, die für die Diagnose des iNPH notwendig sind (22, 59, 60).

Auch in Ihrer Liquorkonzentration an Proteinen weichen die Erkrankungen voneinander ab. Während das β 42 Amyloid bei AD erniedrigt und das Tau Protein erhöht ist, lassen sich bei beiden Markern bei iNPH Patienten niedrige Werte messen. Das Vorhandensein von einem erhöhten Tau Protein wäre demnach unvereinbar mit einem iNPH und deutet auf eine primäre oder zumindest koexistierende neurodegenerative Krankheit wie der AD hin(61).

Interessanterweise steigt nach einer Shunt Operation die CSF Konzentration der beiden Metabolite an, was als eine Dekompression des Hirnparenchyms und damit als eine Besserung der Liquorzirkulation und der Schadstoff Elimination über die CSF interpretiert wird.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der operative Erfolg bei einer Koexistenz dieser beiden Erkrankungen. Das iNPH Patientenkollektiv, dessen Liquor- und histopathologische Befunde einer AD entsprachen, wies ein schlechteres Outcome nach Shunt Operation auf(62, 63). Yasar et al. (2017) fanden dagegen keine Korrelation zwischen der Erkrankung an AD und einem schlechten postoperativen Ergebnis. Allerdings litten die Probanden in dieser Studie unter einer milden AD Form, was das abweichende Ergebnis möglicherweise erklärt. Nichts destotrotz liegen nach aktueller Studienlage keine Ergebnisse vor, die einen Ausschluss des AD Patientenkollektivs von einer Shunt Operation rechtfertigen würden(64, 65).

2.3. Diagnostik

Um den idiopathischen Normaldruckhydrozephalus von anderen Krankheiten dieser Altersgruppe differenzieren zu können, ist eine gute Diagnostik notwendig. Vereinfacht betrachtet, müssen für eine wahrscheinliche Diagnose mindestens zwei der drei Leitsymptome der Hakim- Trias, eine Ventrikelerweiterung in der Bildgebung und ein positiver Spinal-Tab-Test vorliegen. Klassischerweise beschreiben die Patienten einen schleichend progredienten Verlauf über mindestens drei Monate. Zudem sollten andere Erkrankungen, die ebenfalls ursächlich für die Symptome sein können, ausgeschlossen werden(24).

2.3.1. Diagnostik der Hakim Trias

Liegen bei einem Patienten dieser Altersgruppe zwei der drei genannten Kardinalsymptome vor, so wird der Normaldruckhydrozephalus als mögliche Diagnose in Betracht gezogen. In manchen Fällen genügt auch nur ein Symptom, um das weitere diagnostische Prozedere einzuleiten. Dieses Vorgehen beruht auf der Erfahrung, dass sich die Prognose des iNPH verschlechtert, je länger er unbehandelt bleibt. Präsentiert sich der Patient bereits mit dem Gesamtbild der Trias, geht man von einem fortgeschritteneren Stadium der Krankheit aus(6). Laut Agerskov et al. (2018) zeigen 90% der Patienten präoperativ eine Gangstörung, 86% eine Inkontinenz, 53% eine Gleichgewichtsstörung und 53% kognitive Defizite(66).

Verschiedene Testverfahren ermöglichen die nähere Analyse des Gangbildes. Charakteristisch neben der reduzierten Schrittlänge, Schritthöhe und Geschwindigkeit ist eine gestörte Balance und eine Anzahl über drei Schritte bei einer Wendung um 180°. Der Gang wird aufgrund eines verminderten Abhebens- und rollens der Füße auch als Magnetgang bezeichnet. Die Arme sind davon unbeeinträchtigt. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der Nähe der Ventrikel zu den Pyramidenbahnaxonen der unteren Extremitäten. Da bei der Parkinson Erkrankung auch die Arme von der reduzierten Motorik mitbetroffen sind und die Patienten im Gegensatz zum iNPH eine gebeugte Körperhaltung besitzen, lässt sich im Rahmen der Gangprüfung häufig schon eine der beiden Diagnosen ausschließen. Bei einer uneindeutigen Symptomatik kann zur weiteren Differenzierung vom Morbus Parkinson ein L-Dopa- Test durchgeführt werden(24, 67).

Neuropsychologisch zeigen sich die Patienten psychomotorisch verlangsamt, unkonzentriert und in manchen Fällen wesensverändert. In der Summe können das Arbeitsgedächtnis, die kognitive Flexibilität, visokonstruktive Fähigkeiten, sowie die Exekutivfunktionen beeinträchtigt sein, allesamt Funktionen, die durch das Frontalhirn ausgeführt werden. Als Screening Verfahren werden der Mini Mental Status Test, der DemTect und der Montreal-Cognitive Assessment Test herangezogen, wobei die aktuellen deutschen Leitlinien vor allem letzteren empfehlen. Bei der wiederholten Prüfung der kognitiven Leistung im Rahmen des Spinal-Tab Tests wird von der Verwendung des Mini Mental Status Tests abgeraten, um ein Re-Test-Phänomens zu vermeiden(24).

Neben der kompletten Harninkontinenz lassen sich auch eine Urge-Inkontinenz, Pollakisurie und Nykturie beobachtet, welche aber streng von anderen Ursachen wie beispielsweise einer Prostatahyperplasie unterschieden werden müssen. Außerdem lässt sich als organisches Korrelat eine Überaktivität des Musculus detrusor vesicae nachweisen(24, 68-70).

2.3.2. Bildgebende Verfahren in der Diagnostik des iNPH

Die Bildgebung ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Sie dient der frühzeitigen Erkennung des iNPH und ermöglicht so eine schnellere Behandlung. Sowohl im CT als auch MRT zeigen sich geweitete innere Liquorräume zu Ungunsten der äußeren, die sich schmal präsentieren. In Ihrer Zuverlässigkeit zur Detektion iNPH typischer Merkmale unterscheiden sich die beiden Verfahren nicht. Für die Erstdiagnostik ist das CT aufgrund seiner großen Verfügbarkeit und der geringeren Kosten besser geeignet, während das MRT die Diagnose bestätigen und andere Ursachen der Ventrikulomegalie ausschließen kann. Eine Ausnahme stellen die periventrikulären Veränderungen der weißen Substanz dar, die das MRT durch seinen überlegenen Weichgewebekонтраст besser detektiert(71).

Laut internationalen Leitlinien gibt es mehrere Kriterien, die für das Vorliegen eines iNPH sprechen(25, 72, 73):

1. Der „Evans Index“ wird berechnet als Verhältnis zwischen der maximalen Weite der Frontalhörner der Seitenventrikel und dem inneren Durchmesser des Schädels. Gemessen werden diese Werte in einer Axialaufnahme auf Höhe der vorderen und hinteren Kommissur. Im Falle des iNPH beträgt der Index >0.3 (24, 74).
2. Makroskopisch dürfen keine Hindernisse für die Liquorresorption darstellbar sein.
3. Es sollte noch mindestens eines der vier folgenden Kriterien zutreffen:
 - a. Eine Zunahme der Temporalhörner, die nicht allein auf die Atrophie des Hippocampus zurückzuführen ist.
 - b. Ein „Callosal Angle“ von 40° - 90° . Dieser Winkel wird zwischen den Seitenventrikeln auf Ebene des Corpus Callosum gemessen. Dafür wird eine Koronaraufnahme auf Höhe der hinteren Kommissur gewählt(75).
 - c. Eine Veränderung des Signals des periventrikulären Gewebes in CT oder MRT Aufnahmen aufgrund des Flüssigkeitsanteils des Parenchyms, die nicht nur durch mikrovaskuläre Ischämien oder eine Demyelinisierung zu erklären ist
 - d. Ein im MRT fehlender Fluss im Bereich des Aquaedukts und des vierten Ventrikels(25).

Allerdings sind einige Punkte wie beispielsweise der Evans Index kritisch zu bewerten. Grund dafür ist seine mangelnde Spezifität für den iNPH, da er lediglich auf eine Ventrikelerweiterung hinweist. Zudem variiert der Wert eines Patienten je nach Auswerter und Wahl der Schnittbildhöhe im Bereich der hinteren Kommissur(74, 76). Deshalb empfehlen Toma et al. (2011) mit Hilfe der aktuellen bildgebenden Verfahren die echten Volumina der einzelnen Liquorräume zu berechnen. Denn selbst bei einer Kombination des Callosal Angle und des Evan Indexes, ist die volumetrische Beurteilung diesen Indizes überlegen. Sie ist nachweislich besser darin zwischen iNPH, an Alzheimer erkrankten und gesunden Probanden zu differenzieren(74, 77).

Auch die Japanischen Leitlinien unterscheiden sich in der Gewichtung der einzelnen Kriterien. Während sie periventrikuläre Veränderungen als weniger bedeutend erachten, setzen sie das Augenmerk auf zwei weitere radiologische Merkmale: Zum

einen ist die Verschmälerung im Bereich der Sulci und des Subarachnoidalraumes entlang der hohen Konvexität und in der Mittellinie ausschlaggebend. Zum anderen ist eine Erweiterung im Bereich der Sylvischen Fissur und der basalen Zisterne für die Diagnose entscheidend(72).

Es wurden einige Score Systeme zur besseren Diagnostik und Einschätzung des iNPH entwickelt. Die iNPH Radscale beinhaltet sieben iNPH-assoziierte Merkmale. Sie ist für die Beurteilung der CT Aufnahmen ausgelegt und kann die Auswertung unterstützen(78). Andere Systeme sind der iNPH-Wahrscheinlichkeitsrechner für die Diagnose und der DESH-Score (disproportionally enlarged sulci hydrocephalus) für die bessere Selektion der Shuntkandidaten. Der iNPH-Wahrscheinlichkeitsrechner beinhaltet den Evans-Index und den „Callosal Angle“ und unterscheidet nachweislich zwischen Alzheimer und iNPH. Noch besser dafür geeignet ist die volumetrische Ausmessung der Ventrikel, die zusätzlich die beiden Patientengruppen von gesunden Probanden differenziert mit einer Genauigkeit der Gesamtklassifizierung von 88,7% gegenüber 71,7% bei der herkömmlichen Methode. Volumetrische Analysen setzen allerdings eine bessere Infrastruktur voraus und sind zeitaufwändiger. Deshalb kann der NPH Wahrscheinlichkeitsrechner als Screening-Tool dienen, um Patienten mit einem möglichen NPH zu identifizieren und diese für weitere volumetrische Untersuchungen zu empfehlen. Die DESH-Kriterien sind dabei jedoch nicht enthalten, mit dem erhöhten Risiko für falsch negativen Ergebnissen. Der DESH-Score ist für die Vorhersage des Shunt-Ansprechens konzipiert. Er beinhaltet folgende Merkmale in der MRT Bildgebung: eine Ventrikulomegalie, enge hochkonvexe und mediale Subarachnoidalräume und eine vergrößerte sylvische Fissur. Ein hoher Score korreliert mit einem guten operativen Ansprechen(77, 79).

Nichts destotrotz hat keiner dieser Scores bisher Einzug in aktuelle Leitlinien erhalten. Sie bedürfen noch weiterer Studien, um ihre Aussagekraft auch in einem größeren Kollektiv zu überprüfen. Die Etablierung einer standardisierten Messmethode zur Diagnostik stellte sich auch wegen unzureichender Spezifität bisher als schwierig heraus. Die dadurch subjektiveren Einschätzungen beinhalten die Gefahr das Patientenbefinden unzureichend einschätzen und somit nicht genügend oder rechtzeitig therapieren zu können. Ein standardisiertes Messverfahren kann zeitaufwändig sein und erfordert Geduld, aber es ermöglicht objektive und reproduzierbare Ergebnisse und eine bessere krankenhauses- und länderübergreifende Zusammenarbeit, sowohl in Bezug auf die Therapie als auch die Forschung(71).

2.3.3. Der Spinal-Tab-Test

Der entscheidende diagnostische Schritt ist die Liquorpunktion. Dabei wird der Patient lumbal punktiert und ungefähr eine Menge von 30 bis 50 ml Hirnwasser abgelassen, wodurch vorübergehend die physiologische Wirkung eines Shunts für den Patienten entsteht. Nach diesem Schritt beginnt man mit der erneuten Durchführung der Gangprüfung und der neuropsychologischen Tests. Ist dabei eine Besserung vorzuweisen, ist der Benefit von einer kontinuierlichen Liquordrainage belegt und eine Shunt Operation indiziert. Laut Halperin et al. (2015) korreliert die Verbesserung der Gangsymptomatik mit dem Outcome der Shunt Operation. Auch eine hohe Geschwindigkeit der CSF im Bereich des Aquaedukts sowie eine abnorme intrakranielle Liquordynamik in der MRT Bildgebung korrelieren mit einem positiven Therapie Ergebnis(64).

Fällt der Spinal-Tab-Test hingegen negativ oder nicht eindeutig aus, kann er wiederholt werden oder als längere Liquordrainage über mehrere Tage erfolgen. Alternativ besteht die Möglichkeit eines Liquorinfusionstest. Dabei wird Ringerlaktat über eine Spinalkanüle infundiert und gleichzeitig der CSF-Druck über eine zweite Spinalkanüle aufgezeichnet. Mehrere Variablen wie beispielsweise der ICP, der Abflusswiderstand (R out), Pulsdruckkurve, und duraler Venendruck können gemessen oder indirekt berechnet werden. R out, oder seine umgekehrte, CSF-Leitfähigkeit, ist ein Maß für den Widerstand gegen die CSF-Resorption im zentralen Nervensystem. Aufgrund uneinheitlicher Methoden und der aufwändigen Durchführung des CSF Infusionstest findet er keine breite Anwendung im klinischen Alltag(69).

2.4. Therapie

Die Therapie der Wahl ist laut aktuellen Leitlinien die Ventrikuloperitoneale Shunt Operation (VP Shunt). Alternativen wie die Ventrikulostomie oder der Einsatz von Acetazolamiden haben sich auf Grund des geringen therapeutischen Erfolgs nicht durchgesetzt(80, 81). Als konservative Option wird bei multimorbiden Patienten, deren Operationsrisiken einen Eingriff ausschließen, eine wiederholte Lumbalpunktion durchgeführt, solange diese davon profitieren.

Ein VP-Shunt besteht aus drei Teilen: einem proximalen Katheter, der meistens in den rechten Seitenventrikel eingeführt wird, einem distalen Katheter mit seiner Spitze in der Bauchhöhle und einem Shuntventil zwischen dem proximalen und dem distalen Katheter. Das Ventil öffnet sich, sobald die Druckdifferenz zwischen Ventrikel und Peritonealhöhle den zum Öffnen des Ventils erforderlichen Druck übersteigt. Alternativ kann ein lumboperitonealer Shunt eingesetzt werden, bei dem der proximale Katheter im lumbalen Liquorraum platziert wird. Dieser Shunt wird vor allem in Japan verwendet(82, 83).

Es existieren zwei Arten von Shuntventilen: Ventile mit einem festen Öffnungsdruck und Ventile mit einem variablen Öffnungsdruck, auch bezeichnet als Differenzialdruckventil. Für die Therapie des iNPH wird aktuell die variable Variante verwendet, um jederzeit die eingestellte Druckstufe ändern zu können. Für die Einstellung der richtigen initialen Druckstufe gibt es je nach Hersteller unterschiedliche Empfehlungen, abhängig von Shuntmodell, Körpergröße und Gewicht(84, 85). Der Durchfluss durch die Shuntventile ist unidirektional und verhindert den Rücklauf in die Ventrikel.

Einige Shunts besitzen eine Antisiphonvorrichtung oder Gravitationsventil, die in vertikaler Position einen höheren Widerstand aufweisen, um eine Überdrainage des Liquors in aufrechter Position zu verhindern(24, 69). Da sie nachweislich das Komplikationsrisiko senken, bei einem gleichzeitig erfolgreichen Therapieergebnis, empfehlen auch die aktuellen Leitlinien die zusätzliche Implantation einer Gravitationseinheit(12, 24). Die geläufigen in der Universitätsmedizin verwendeten Shuntventile sind programmierbare Modelle von den Herstellern Codman Hakim und proGAV Miethke.

2.4.1. Codman Hakim

1998 führte das Unternehmen Codman die programmierbaren Shuntventile für die Therapie des Hydrozephalus ein. Das Grundprinzip der Codman Ventile basiert auf einer Kombination aus einem freitragendem Federdesign und einer genau positionierten Rubinkugel, die auch als Kugelventile bezeichnet werden. Das Ventilgehäuse wird aus Titan hergestellt. Diese Technik wird sowohl für die Präzisionsventile mit festgelegter Druckstufe, als auch für verstellbaren Ventile verwendet. Allerdings hat sich für die Therapie des NPH die Verwendung der letzteren etabliert(86).

Zum besseren Verständnis dieser Konstruktion, lohnt es sich den Aufbau genauer zu betrachten (Abb.3). Direkt über der Öffnung des Ventils befindet sich die Kugel, direkt auf dieser liegt ein Teil der Feder auf. Das Ende der Feder wiederum hat Kontakt mit einem Rädchen, das eine spiralförmige Abstufung besitzt. Möchte man eine höhere Druckstufe einstellen, dreht man das Rädchen, sodass die Feder auf die nächst höhere Stufe springt. So steht die Feder unter einer größeren Spannung, die sie auf die Kugel ausübt. Dadurch steigt der Widerstand, den das Hirnwasser überwinden muss, damit die Kugel die Öffnung freigibt und sich das Ventil öffnet. Diese Ventile besitzen 18 verschiedene Verstellstufen von 30 bis 200 mm H₂O.

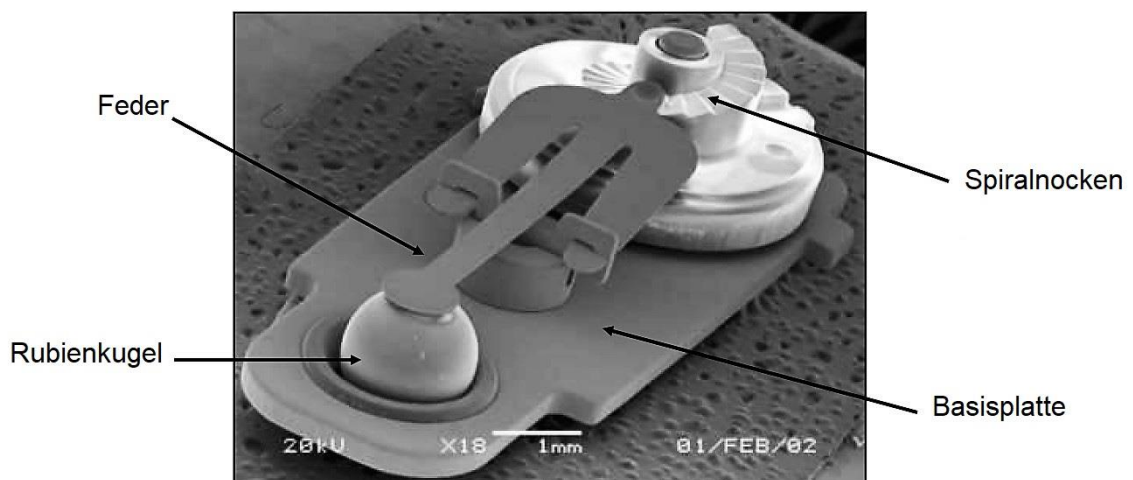


Abbildung 3: Codman Hakim Ventil(86)

Eine weitere praktische Funktion ist die externe Verstellbarkeit des Shunts. Dafür muss zuerst durch Palpation die genaue Lage des Ventilsystems mit Verlauf des Drainageschlauchs bestimmt werden. Das Instrument zur Verstellung der Druckstufe ist der sogenannte VPV Programmierer (Valve Positioning Verification). Zu der Programmierungseinheit gehört auch ein Senderkopf. Dieser wird von außen auf das Ventil aufgelegt, wobei die darauf befindlichen Pfeile, die die Abflussrichtung markieren, passend zum Verlauf des Drainageschlauchs ausgerichtet sein müssen. Im Shuntventil selbst sind auf der Unterseite des Rädchens mehrere Magnete befestigt, die mit abwechselnder Polarität angeordnet sind. Der Senderkopf baut von außen ein Magnetfeld auf, über das sich nun die Position des Rädchens im Ventil und somit der Druck verändern lassen. Die gewünschte Druckstufe kann über den VPV Programmierer eingegeben werden. Eine anschließende Röntgenkontrolle dient zur Verifizierung der richtigen Druckstufe (86-88).

2.4.2. Codman Hakim Siphonguard

Die verschiedenen Serien der Codman Hakim Ventile lassen sich alle mit den Gravitations- oder auch Anti - Siphon Ventilen kombinieren, die den Patienten vor einer übermäßigen Drainage durch Veränderung der Körperlage schützen.

Auch der Mechanismus des Siphonguards basiert auf einem Feder-Kugel System. In diesem Fall ist die Kugel zwischen zwei Federn geschaltet und wird je nach Position des Patienten in ihrer Lage verändert. Das Ventil besitzt zwei Abflüsse (Abb.4). Ersterer ergibt sich im Verlauf des konusförmigen Ventils. Der zweite startet seitlich auf Höhe der Kugel und verläuft spiralförmig um den mittleren Weg herum, bis er schließlich in das Hauptlumen drainiert. Bei einem normalen Fluss liegt die Kugel balanciert in der Mitte, sodass beide Wege offen sind. Ist nun die Drainage erhöht und der Liquor übt einen höheren Druck nach kaudal aus, was beispielsweise im Stehen der Fall ist, so wird die Kugel weiter nach unten gedrückt. Durch den Kalibersprung des Lumens wird damit der erste Abflussweg verschlossen. Der zweite Weg dagegen ist immer geöffnet und garantiert unabhängig von den orthostatischen Verhältnissen eine dauerhafte Drainage(89, 90).

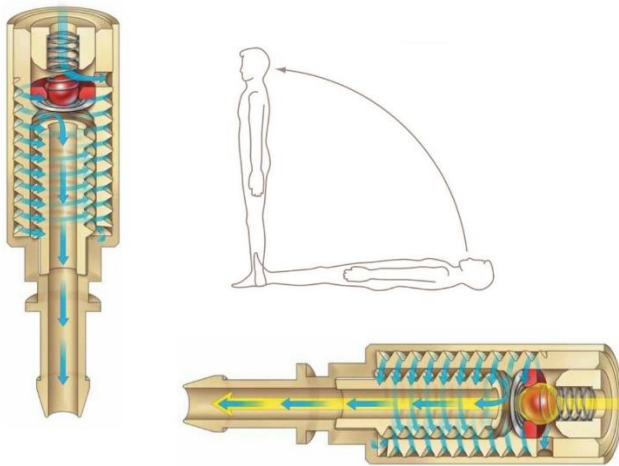


Abbildung 4: Codman Hakim Siphonguard. Modifiziert nach Rick Aboott. International Society for Pediatric Neurosurgery (2017)(90)

2.4.3. proGAV Miethke

Die Firma Miethke ist ein 1992 gegründetes Unternehmen, das sich auf die Entwicklung neuartiger Hydrozephalus-Ventile spezialisierte und seitdem einige Innovationen wie eine verstellbare Gravitationseinheit auf den Markt eingeführt haben(91). Dabei setzen sie bei Ihren Ventilen ebenfalls auf die Kombination aus einer Feder und einem Kugel-Konus Ventil, umgeben von einem Titangehäuse. Ein Saphirball verschließt den konusförmigen Eingang des Ventils. In dieser Konstruktion wird die Kugel von einer Stabfeder in die Öffnung gedrückt, die im zentralliegenden Rotor eingespannt ist. Der drehbar gelagerte Rotor besitzt in seiner Längsachse am jeweiligen Ende gegensätzlich gepolte Magnete. Darüber lässt sich, wie auch bei den Codman Modellen, über ein extern aufgebautes Magnetfeld das Ventil in seiner Druckstufe verändern.

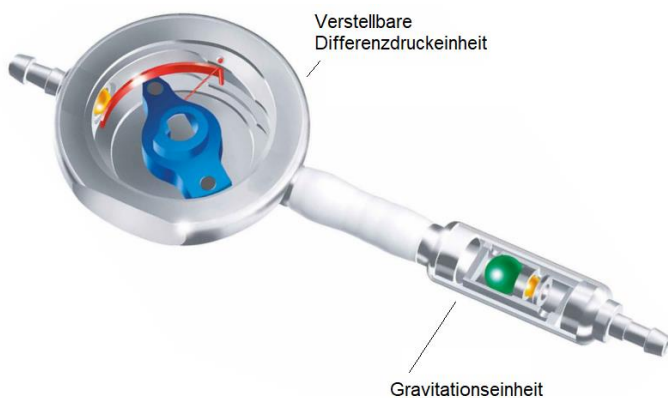


Abbildung 5: proGav Miethke Differenzdruckventil(92)

Das Alleinstellungsmerkmal der Konstruktion der Firma Miethke ist der im Rotor mittig liegenden Schalter (Abb.5). Er muss zuerst aktiviert werden, bevor sich eine neue Druckstufe wählen lässt. Dieser „Active-lock“ Mechanismus dient als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme vor Veränderungen durch externe Faktoren, wie durch Elektrogeräte erzeugte Magnetfelder. Zum Verstellen des Ventils dient entweder das proGAV Verstellinstrument oder die proGAV Verstellscheibe. Bei beiden Geräten muss zuerst die genaue Lokalisation des Shunts palpiert werden, dann wird die gewünschte Druckstufe eingestellt und mit Hilfe von Markierungen die Geräte genau auf dem Shuntventil platziert. Das Verstellinstrument besitzt einen Entriegelungsknopf und die Verstellscheibe eine Kuppe mit der durch Druck die mechanische Bremse des Rotors gelöst und damit die „Active-lock“- Sperre aufgehoben wird. Eine neue Druckstufe ist jetzt eingestellt. Der variable Öffnungsdruck von 0 bis 200 mm H₂O ist ebenfalls ein Alleinstellungsmerkmal der ProGav Miethke Shunts und ermöglicht weitere Therapie -Eskalationen.

Die anschließende Kontrolle wird mit dem proGAV Prüfinstrument vorgenommen. Dieser Stab enthält zwei Magnete, die sich nach Drücken des Entriegelungsknopfs an den Magneten des Differenzdruckventils neu ausrichten. Auf der Anzeige lässt sich nun die aktuelle Druckstufe ablesen. Durch dieses Werkzeug kann auf sonst notwendige Kontrollröntgen verzichtet und eine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten verhindert werden. Die aktuelle Version des proGrav Ventils, das proGAV 2.0, enthält eine integrierte Gravitationseinheit(92-94).

2.4.4. proGav Gravitationseinheit

Das Gravitationsventil oder auch Shuntassistent umfasst im Wesentlichen ein Titangehäuse mit zwei unterschiedlich großen Kugeln. Die größere Tantal-Kugel dient der Regulierung des Öffnungsdrucks, während die kleinere Rubinkugel den präzisen Verschluss des Ventils sichert. Steht der Patient, so befinden sich sowohl Zu- als auch Abfluss des Gravitationsventils distal der Kugel-Ventil Einheit. Das bedeutet, die Zerebrospinale Flüssigkeit muss erst nach kranial durch den Shuntassistenten fließen, bevor sie in den Bauchraum drainiert. Über der Eingangsöffnung liegt der kleinere Ball, der durch das Gewicht des größeren zusätzlich nach unten gedrückt wird. Das Ventil ist verschlossen. Erst wenn der Liquordruck und der hydrostatische Sog soweit steigen, dass sie das Gewicht des schwereren Tantalballs überwinden, drückt es die Rubinkugel aus der Öffnung nach oben und der Liquor kann abfließen (Abb.6). In

liegender Körperposition wandern beide Kugeln nach kranial und geben den Zufluss Weg frei. Somit wird der Öffnungsdruck in der waagrechten Lage ausschließlich durch das verstellbare Differenzdruckventil gesteuert. Das aktuelle Serie des SHUNTASSISTANT 2.0 ist in 6 verschiedenen Druckstufen zwischen 100 und 300mm H₂O zu wählen(95, 96).

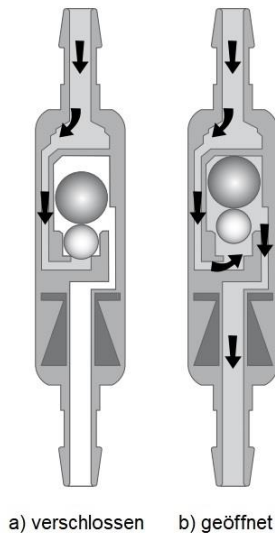


Abbildung 6: proGAV Shuntassistent 2.0(96)

2.4.5. Miethke proSA

Eine weitere spezielle Entwicklung der Firma Miethke ist das proSA Ventil- das erste Gravitationsventil, das sich auch in seiner Druckstufe verstellen lässt. Vom Aufbau gleicht es weitestgehend dem herkömmlichen verstellbaren Modell. Es besitzt ein Kugel-Konus Ventil, die Stabfeder, die ihre Spannung auf die Kugel überträgt und eingespannt ist im zentral liegenden Rotor. Die Besonderheit besteht in dem zusätzlichen Tantalgewicht, welches sich am Ende eines Hebels befindet. Es funktioniert als Gegengewicht, das in stehender Position von der Schwerkraft nach unten gezogen wird und so den Hebel um seine eigene Achse dreht, wodurch dieser auf der Gegenseite die Kugel in die Ventilöffnung gedrückt wird. Steht der Patient, so dient das Tantalgewicht als Gegenspieler zum intraventrikulären und hydrostatischen Druck, die die Kugel nach unten aus dem Konusventil drücken. In horizontaler Ebene spielt es keine Rolle mehr, da seine Gewichtskraft nicht mehr entgegengesetzt der Kugel wirkt. Zusätzlich ist die Tantaleinheit mit der Stabfeder verbunden, deren Vorspannung sich über den Rotor von außen regulieren lässt. Damit lässt sich ein Ventilöffnungsdruck zwischen 0 und 400mm H₂O wählen(97).

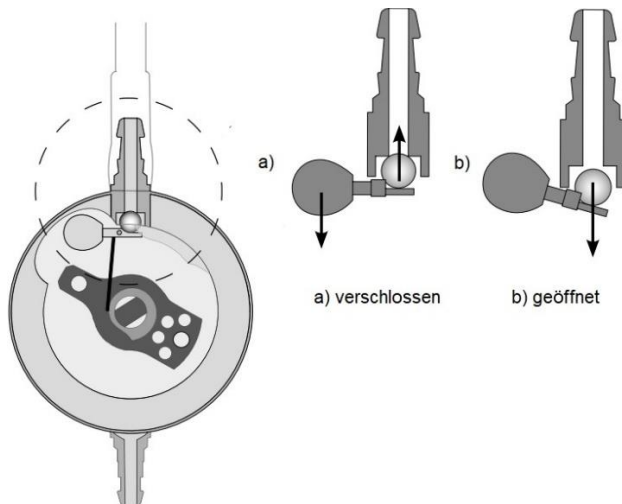


Abbildung 7: proSA Gravitationseinheit(97)

2.4.6. Komplikationen und Therapieerfolg

Die Patienten erhalten nach erfolgter Therapie regelmäßige Nachkontrollen zur Überprüfung des Therapieerfolgs und zur Adjustierung des Drucks bei mangelnder Verbesserung. Außerdem ermöglichen bildgebende Verfahren den Nachweis einer Ventrikelabnahme, aber auch das frühe Erkennen von Komplikationen. Eine der häufigsten Probleme in der Shunt Therapie ist die Überdrainage, ausgelöst durch eine zu niedrige Druckstufeneinstellung. Die Folgen davon sind subdurale Flüssigkeitsansammlungen, auch bezeichnet als Hygrome. In einigen Fällen erzeugt das reduzierte ventrikuläre Liquorvolumen einen Zug auf die Brückenvenen, welche einreißen können und schließlich in einem Subduralhämatom resultieren. Je nach Ausmaß können diese Komplikationen bleibende neurologische Schäden hinterlassen(98). Um diesen Problemen schnellstmöglich entgegen zu wirken, haben sich die verstellbaren Shuntventile etabliert. Zusätzlich reduziert die Verwendung der Gravitationsventile das relative Risiko einer Überdrainage assoziierten Komplikation um 62%(12). Weitere mögliche Komplikationen sind eine Shuntinfektion, eine Obstruktion oder eine Diskonnektion des Ventils und eine Unterdrainage, was meist eine Revision des Shunts erfordert.

Bei der Langzeitbewertung des Therapieerfolgs stellten Halperin et al. (2015) einen Rückgang des Therapieansprechens nach bereits sechs Monaten fest. Und nach einem Zeitraum von 18 Monaten waren bei weniger als der Hälfte der Patienten eine

Verbesserung aller Symptome der Hakim- Trias nachweisbar. Wie bereits ältere Studien belegt haben, spricht von allen drei Symptomen die Gangstörung mit 86% am besten auf die Operation an. Die Harninkontinenz bessert sich in 69% der Fälle, während die kognitiven Symptome mit 44% eine geringere Erfolgsrate aufweisen(64, 66, 99). Auch in dieser Arbeit wurde der Therapieerfolg erhoben und im Vergleich zu Ergebnissen aktueller Studien diskutiert

2.5. Fragestellungen an die vorliegende Dissertationsarbeit

Im Fokus der vorliegenden Dissertation steht die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Implantation von verstellbaren Shuntventilen beim iNPH.

Folgende Fragen sollen mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Welche Therapieerfolge, d.h. Minderung der Symptome des iNPH (Gangstörung, Demenz, Inkontinenz) können durch die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems mit verstellbarem Ventil erzielt werden?
2. Kann es durch wiederholte Ventilumstellungen zu einer stetigen Verbesserung der Symptome kommen?
3. Wie häufig muss für einen weiteren Therapieerfolg eine Ventilneuprogrammierung erfolgen?
4. Gibt es einen Zeitpunkt im Krankheits- und Therapieverlauf, ab dem es trotz Ventilneueinstellungen zu keiner Verbesserung der Symptome mehr kommt?

3. Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2016 eine ventrikuloperitoneale Shunt Operation auf Grund eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus im Universitätsklinikum Mainz erhalten haben. Alle Daten über den operativen Eingriff und anschließende Nachkontrollen und deren Ergebnisse im Zeitraum von Januar 2006 bis einschließlich März 2018 wurden mit Hilfe der elektronischen Akten des Krankenhausinformationssystems SAP retrospektiv erhoben. All diese Informationen wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel dokumentiert und anschließend mit dem Statistik Programm IBM SPSS Statistics 23 ausgewertet.

3.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von zehn Jahren wurden 71 Patienten aufgrund eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus in der Neurochirurgischen Abteilung in der Universitätsmedizin Mainz mit einem verstellbaren ventrikuloperitonealen Shuntsystem versorgt. Aus dem Patientenkollektiv wurden Personen für die Studie einbezogen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- das Vorhandensein mindestens einer Symptomatik der Hakim Trias
- eine charakteristische Ventrikelkonfiguration in der Bildgebung
- ein positives Ergebnis im spinalen Liquor Tap-Test
- ein Mindest-Follow-up von 3 Monaten mit mindestens zwei postoperativen Kontroll-Terminen in der Poliklinik.

Acht der Patienten wiesen eine Follow-up Zeit von unter drei Monaten auf. Das zu untersuchende Patientenkollektiv besteht nach Ausschluss dieser Personen aus 63 Patienten.

3.2. Datenerhebung

Bei Erstkontakt wurden neben Alter und Geschlecht die Komorbiditäten und die Art und die Dauer der NPH-spezifischen Beschwerden erfasst. Im Zuge der Primäruntersuchung wurden verschiedene diagnostische Tests zur Objektivierung der Gangstörung und der demenziellen Symptomatik durchgeführt, da diese Hauptsymptome darstellen. Im Rahmen der Gangprüfung vor und nach der Lumbalpunktion, wurde bei den Patienten der Romberg-Stehversuch, der Unterberger Tretversuch, der Seillauf oder auch der Timed Up and Go Test zur näheren Diagnostik herangezogen. Alle Patienten wurden auf Ihre Orientierung zu Zeit, Ort und Person untersucht. Als weitere Testinstrumente dienten dabei der Mini-Mental Status Test und der DemTect Test. Die Angaben zur Inkontinenz wurden anamnestisch erhoben.

3.2.1. Ventrikuloperitoneale Shuntoperation

Nach erfolgter Indikationsstellung erhielten alle Patienten eine ventrikuloperitoneale Shuntoperation. Die Universitätsmedizin Mainz verwendete als Drainagesysteme Produkte der Firma Christoph Miethke GmbH & Co und der Firma Integra LifeSciences, die Hersteller der Codman Hakim Ventile. Dabei wurden das Model, die initiale Druckstufeneinstellung und die Anzahl der jeweiligen Shuntsysteme dokumentiert und ob diese in Kombination mit einer Gravitationseinheit eingesetzt wurden. Die korrekte Lage des VP Shunts wurde postoperativ durch bildgebende Verfahren verifiziert.

3.2.2. Nachkontrollen

Bei jedem Nachkontrolltermin wurde dokumentiert, ob eine Verbesserung, Verschlechterung oder ein Gleichbleiben des jeweiligen Hakim Trias Symptoms im Vergleich zum letzten Status eintrat. Zusätzlich wurde die in der Nachkontrolle neu eingestellte Druckstufe dokumentiert. Auf Basis dieser Daten wurde im Rahmen dieser Studie der Zeitpunkt, die Art der Druckstufenveränderung und dessen Implikationen analysiert. Das ermöglichte, einen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Ventileinstellung und dem daraus resultierenden therapeutischen Nutzen für die Patienten herzustellen. Von der Auswertung dieser Studie wurden Umstellungen ausgeschlossen, auf die kein Kontrolltermin oder Patientenkontakt folgte. In diesen Fällen konnte keine Messung der Auswirkung der Umstellung auf die Symptomatik des Patienten erhoben werden.

Die Ergebnisse der durchgeführten bildgebenden Verfahren, wie Computertomographien, Magnet- Resonanz-Tomographien und Röntgenbilder, dienten zur Objektivierung des Therapieerfolgs und zur Detektion von Komplikationen und wurden ebenfalls erfasst. Dabei war für diese Studie besonders die Art der Komplikation und die daraus resultierende Therapie beziehungsweise Intervention von Interesse. Zudem wurde untersucht, wie sich die Komplikationsrate in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Gravitationseinheit verhält.

Zudem erfolgte im März 2018 im Rahmen eines Follow-ups eine telefonische Befragung der Patienten, ihrer Angehörigen oder betreuenden Ärzte. Sie wurden zu ihrem Allgemeinzustand und bezüglich ihrer Beschwerden der Hakim Trias befragt.

3.3. Statistische Auswertungen und Graphiken

Aufgrund der niedrigen Prävalenz und den daraus resultierenden geringen Fallzahlen des iNPH, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit in der deskriptiven Statistik. Die statistischen Analysen und graphische Darstellungen wurden mittels Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 23 erstellt. Zudem fand eine Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz statt.

Alle Werte sind als Mittelwert \pm der Standardabweichung und als Median angegeben. Ein p-Wert unter 5% wurde als signifikant angenommen. Zur vereinfachten Darstellung wurden alle Prozentwerte entsprechend nach der ersten Kommastelle gerundet.

Zur graphischen Veranschaulichung der Altersverteilung des Patientenkollektivs dienen Boxplots, welche nach dem Merkmal Geschlecht und nach Gruppen selektiert sind. Diese Gruppen wurden im Rahmen der Auswertung generiert. Zur Darstellung verschiedener Gruppen werden Kreisdiagramme verwendet und das Vorkommen der Hakim Trias zu verschiedenen Zeitpunkten wird anhand von Balkendiagrammen dargestellt. Alle Follow-up Zeiten sind als Mittelwert und Median mit Standardabweichung angegeben.

3.3.1. Ventilumstellungen im Zusammenhang und in der Einzelbetrachtung

Zunächst wurden die Umstellungen patientenbezogen betrachtet, um deren Häufigkeit und die Art der Umstellung – ob es sich um eine Erhöhung oder eine Senkung der Druckstufe handelt – zu untersuchen. Im Zuge dessen wurde die Indikation für diese therapeutische Maßnahme erfasst. Im nächsten Schritt wurden die Druckstufenänderungen maßnahmenbezogen analysiert, wobei jede Umstellung unabhängig vom Patienten bewertet wurde. Dies ermöglichte die Messung der unmittelbaren Auswirkung der Ventilumstellungen auf die Hakim Trias Symptomatik und auf Komplikationen, die durch eine Überdrainage verursacht wurden. Dafür wurden Veränderungen der Symptomatik im nachfolgenden Termin erfasst.

Um festzustellen in welchem Zeitraum und in welcher Häufigkeit Ventilumstellungen durchgeführt worden sind, wurden diese graphisch in einem Säulendiagramm dargestellt. Als Ausgangszeitpunkt diente das Datum der Shuntoperation des jeweiligen Patienten. Anschließend wurden die finalen Druckstufeneinstellungen der Patienten analysiert.

3.3.2. Patientenverläufe und der NPH Score

Um das Ausmaß des Therapieerfolgs der Umstellungen der Shunts und der Gravitationseinheiten über den gesamten Beobachtungszeitraum in einer Graphik zu veranschaulichen, wurde im Rahmen der Zusammenarbeit mit dem IMBEI ein Score System entwickelt. Es setzt sich wie folgt zusammen:

Der NPH Score wurde anhand des Patientenbefindens bezüglich der Hakim Trias generiert. Zur Beurteilung der Symptomatik der Hakim Trias wurden die subjektiven Angaben der Patienten, ihrer Angehörigen und die Ergebnisse objektivierbarer Tests aus allen Arztbriefen analysiert. Für jedes der drei Symptome gab es die Ausprägungsmerkmale: „schlechter“ (-1) für eine Verschlechterung der Symptomatik, „gleich“ (0) für ein Gleichbleiben und „besser“ (1) für einen Verbesserung des Befindens im Vergleich zum vorherigen Kontrolltermin. Die so ermittelten Werte bilden nach Addition das NPH Score System. Der NPH Score diente allein zur graphischen Darstellung und ist nicht für statistische Berechnungen konzipiert.

Diese Methodik wurde auf alle Kontrolltermine der Patienten angewandt, sodass der individuelle Therapieverlauf des einzelnen Patienten in einem Liniendiagramm graphisch dargestellt werden konnte. Dabei ist der NPH Score entlang der y-Achse

abgebildet und die x- Achse ist mit den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten beschriftet. Jede Linie stellt einen Trend dar, der verdeutlicht, ob und wie lange die Patienten von dieser Therapie profitierten.

Für den ersten Beobachtungszeitpunkt wurde der Zeitpunkt der Erstvorstellung herangezogen, in dem, abhängig von der Symptomatik der Patienten, der NPH Score verschiedene Werte annahm. Waren alle drei Hakim Trias spezifischen Symptome vorhanden (Gangstörung, Harninkontinenz und Demenz), erreichte der Score einen Wert von -3, zwei vorhandene Symptome entsprachen -2 Punkten und ein Symptom -1 Punkt. Für den zweiten Zeitpunkt wurde der NPH Score postoperativ erhoben. Dabei stieg der Score bei einer Verbesserung entsprechend der Anzahl der gebesserten Symptome an. Dementsprechend bedeutete eine Besserung aller drei Symptome eine maximale Zunahme des Werts um 3 Punkte pro Beobachtungszeitpunkt. Eine Verschlechterung der Gesamtheit der Hakim Trias führte folglich auch zu einer maximalen Abnahme um -3 Punkte pro Beobachtungszeitpunkt.

An dieser Stelle wird deutlich, dass beispielsweise bei der Besserung zweier Symptome (Zunahme des Scores um 2 Punkte), keine Aussage darüber getroffen werden kann, um welche Symptome es sich hierbei handelt. Das bedeutet wiederum, dass ein Score von -1 (Beispiel: Verbesserung des Gangs und der Inkontinenz bei Gleichbleiben der demenziellen Symptomatik) nicht mit dem Zustand eines anderen Patienten mit demselben Wert gleichzusetzen ist und auch nicht mit einem Wert innerhalb eines Patientenverlaufs zu verschiedenen Zeitpunkten.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass sich im selben Zeitraum zwei Symptome verändern. Während sich beispielsweise der Gang bessert, verschlechtert sich die demenzielle Symptomatik. In der Summe bedeutet dies aber keine Veränderung des NPH Score, da sich die beiden Symptome in der Addition ausgleichen.

Außerdem ist der NPH Score immer in Zusammenhang mit dem Gesamtverlauf zu betrachten. Gibt ein Patient mit einem NPH Score (Ausgangswert) von -3 an, dass sich in zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten alle Symptome der Hakim Trias gebessert haben, so erreicht er zunächst einen NPH Score von 0 und anschließend von 3. Äußert er nun in einer dritten Nachkontrolle wieder eine Verschlechterung aller drei Symptome, so liegt der neue Wert wieder bei 0. Da der Patient allerdings nie Angaben über die Schwere der Symptome gemacht hat, ist es nicht möglich zu beurteilen, ob sein Befinden jedes Mal beim Erreichen eines Scores von 0 identisch war; es ist

lediglich der erneute Abwärtstrend und somit eine Verschlechterungstendenz zu bewerten (analog dazu die Zunahme und die Tendenz der Verbesserung). Somit ist dieser Score nicht auf andere Gruppen oder Studien übertragbar.

3.3.3. Therapieerfolg

Im Rahmen der Verlaufsanalyse ließen sich unterschiedliche Gruppen innerhalb des iNPH Patientenkollektivs bezüglich des Therapieerfolgs identifizieren:

1. Die erste Gruppe bildeten die Patienten, die bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt von der Therapie bezüglich der gesamten iNPH Symptomatik profitierten.
2. Die zweite Gruppe bestand aus den Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt einen Teil der Hakim Trias Symptomatik als gebessert wahrnahmen
3. Die dritte Gruppe beinhaltete den Teil der Patienten, der eine Verbesserung wahrnahm, sich allerdings zum letzten Beobachtungszeitpunkt wieder mit der Gesamtheit der Hakim Trias Symptome präsentierte. In diesem Fall war von einem transienten Benefit auszugehen.
4. Schließlich umfasste die letzte Gruppe die Patienten, die nie einen anhaltenden Benefit nach Shuntoperation erfuhren. Als eine anhaltende Symptomverbesserung wurde ein Zeitraum von mindestens einem Monat gewählt, da bei einer kürzeren Zeitspanne von einem zu geringen Erfolg oder positiven Einfluss durch die Therapie auszugehen war.

Um die einzelnen Personen entsprechend den Gruppen nach Therapieerfolg einzuteilen, wurde anhand der Information der Patientenakten in erster Linie die Ausgangssituation mit dem letzten Kontrolltermin verglichen. Anschließend wurde der Therapieverlauf im Beobachtungszeitraum betrachtet, um ein Neuauftreten eines Hakim Trias Symptoms zu berücksichtigen. So ließ sich feststellen, inwieweit die Hakim Trias bei dem einzelnen Patienten zu Beginn und im Verlauf ausgeprägt war und bei welchem der iNPH Symptome bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt eine nachhaltige Besserung erzielt wurde. Zusätzlich wurden die Patienten in diesen Gruppen einzeln auf die Durchführung einer Druckstufenänderung des Ventils untersucht.

Anschließend wurde die Gruppe der transient profitierenden Patienten gesondert betrachtet. Die regelmäßige Erfassung der Verbesserung oder Verschlechterung der jeweiligen NPH Symptome ermöglicht eine Aussage darüber zu treffen, ab welchem Zeitpunkt eine Abnahme des Therapieerfolgs und eine Verschlechterung der gesamten Symptomatik präsent wurden. Zur Gewinnung dieses Wertes wurde das arithmetische Mittel aus den Zeitangaben der einzelnen Patienten berechnet.

3.3.4. Komplikationen und resultierende Interventionen

Es wurden Komplikationen und daraus resultierenden Interventionen, die im Beobachtungszeitraum aufgetreten sind, erfasst und auf ihre Ursache hin überprüft. Diese Werte sind als Häufigkeiten angegeben.

Ein weiterer Aspekt war das Auftreten von Komplikationen im Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Gravitationseinheit. Im Zuge dessen wurde auch der Einfluss des Gravitationsventils auf die Anzahl der Ventulumstellungen und den Therapie-Erfolg geprüft und graphisch mit Hilfe von Kreisdiagrammen dargestellt. Zudem wurden p-Werte dieser Zusammenhänge bestimmt. Für die Ermittlung des Therapie-Erfolgs dienten die zuvor generierten Gruppen.

3.3.5. Häufigkeiten der Hakim Trias

Durch die VP-Shunt Therapie änderte sich die Ausprägung der Hakim Trias bei den einzelnen Patienten während der gesamten Beobachtungszeit. Das Auftreten der jeweiligen Symptome wurde zu vier Zeitpunkten erfasst: bei der Erstvorstellung, zum Zeitpunkt der Operation, zur 1. Nachkontrolle und schließlich zum letzten Beobachtungszeitpunkt des jeweiligen Patienten. Durch mehrere Säulendiagramme und einem Liniendiagramm ließen sich der unterschiedliche Einfluss der Therapie auf die verschiedenen NPH Symptomen im zeitlichen Verlauf darstellen.

3.3.6. Sterberate

Im Rahmen der Datenerhebung erfolgte die Dokumentation der Sterbedaten. Dabei wurden alle Patienten erfasst, die im Beobachtungszeitraum verstarben und analysiert, ob ein direkter Zusammenhang zum Therapieverlauf festzustellen war. Anhand der Todesdaten wurde das durchschnittliche Überleben dieser Patienten berechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Das Kollektiv von 63 Patienten umfasste 37 (58,7%) männliche und 26 (41,3%) weibliche Personen. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 73,7 Jahre mit einer Standardabweichung von +/- 6,9 Jahren (Abb. 8). Hierbei zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,584$).

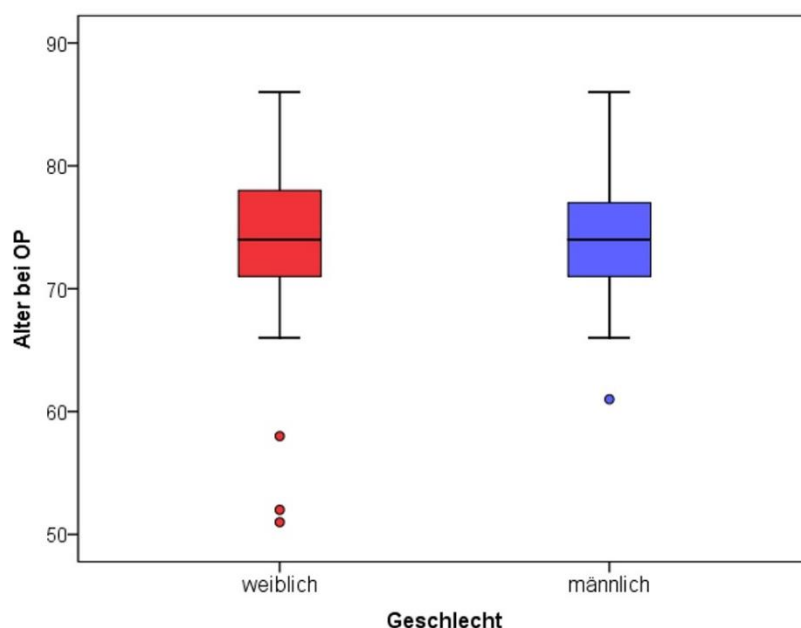


Abbildung 8: Box Plots mittleres Alter nach Geschlecht der Patienten

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung zeigten alle 63 Patienten eine Gangstörung, während 58 (92,1%) von ihnen zusätzlich eine dementielle Symptomatik und 56 (88,9%) eine Harninkontinenz aufwiesen. In der Summe stellten sich 53 (84,1%) der Patienten mit der Gesamtheit der Hakim Trias Symptomatik vor, 8 (12,7%) mit zwei der Symptome und 2 Patienten (3,2%) wiesen nur eine Gangstörung auf (Abb.9).

Zudem trafen 52 Patienten eine Aussage über die Dauer ihrer Symptome bis zum Zeitpunkt des Erstkontakts, die sich im Durchschnitt auf 16,9 Monate belief. Bei einer großen Standardabweichung von +/-17,8 Monaten, die auf eine schiefe Verteilung der Ergebnisse hinweist, ist der Median mit 12 Monaten dem Mittelwert als Schätzgröße für die Dauer vorzuziehen.

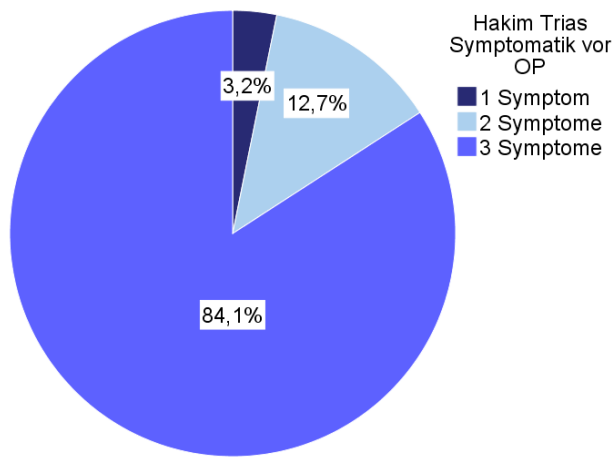


Abbildung 9: Tortendiagramm zur Häufigkeit der Symptome vor Operation

Des Weiteren waren die Komorbiditäten dieses Patientenkollektivs von Interesse. Sie sind nach ihrer Häufigkeit in Tabelle 1 aufgelistet. Bis auf eine Person litten alle Patienten (98,4%) an mindestens einer Komorbidität. Am häufigsten lagen Erkrankungen der Gruppe „kardiovaskuläre Risikofaktoren“ vor. Darunter sind die Krankheitsbilder arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipoproteinämie, Adipositas und Nikotinabusus subsummiert. Die Gesamtheit der Komorbiditäten verdeutlicht, dass es sich hierbei um ein multimorbides und vor allem komplexes Patientenkollektiv handelt.

Komorbidität	Anzahl der Patienten	%
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	61	98,4%
Stoffwechsel Erkrankungen	12	19,0%
Prostata Erkrankung (m)	12	32,4%
Apoplex	10	16,1%
Alzheimer	10	16,1%
Polyneuropathie	10	16,1%
maligne Vorerkrankung	9	14,5%
psychische Vorerkrankungen	9	14,5%
sonstige demenzielle Erkrankung	8	12,9%
Inkontinenz verursachende Vorerkrankungen	4	6,5%
Epilepsie	2	3,2%
Parkinson-Syndrom	1	1,6%

Tabelle 1: Komorbiditäten

4.2. Ventrikuloperitoneale Shuntoperation

Im Rahmen der Anlage des ventrikuloperitonealen Shunts erhielten 37(58,7%) Patienten einen ProGav Miethke Ventil, davon 33 (52,4%) in Kombination mit einer Gravitationseinheit. Von den 26(41,3%) Patienten, die mit einem Codman Hakim Medos Ventil versorgt wurden, erhielt eine Person (1,6%) eine zusätzliche Gravitationseinheit (Abb. 10).

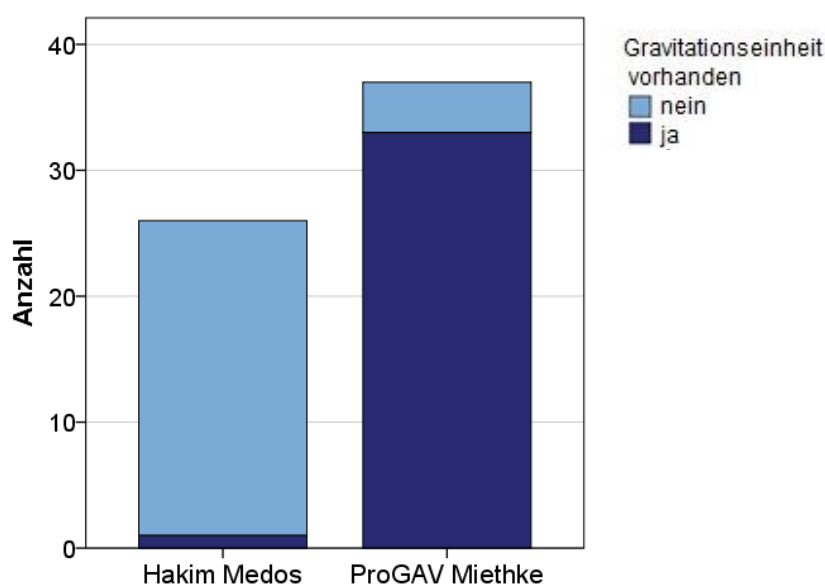


Abbildung 10: Hersteller der Shunts

Die initiale Druckstufe für die Differenzialdruckventile wurde an Hand empirischer Daten und dem derzeitigen Stand der Wissenschaft gewählt, während die Druckstufe der Gravitationseinheit an Hand der Größe und Gewicht der Patienten bestimmt wurde. Im Falle der herkömmlichen Differenzialdruckventile lag der Median der Druckstufe zum Zeitpunkt der Operation bei 110 mmH₂O (Mittelwert:110,7 mmH₂O; Standardabweichung: +/- 17,3 mmH₂O).

Bei den Ventilen mit einer integrierten Gravitationseinheit wurde für das Differenzialdruckventil im Median ein Druck von 90 mmH₂O gewählt (Mittelwert: 86,2 mmH₂O; Standardabweichung +/- 22,6 mmH₂O). Bezüglich der Gravitationseinheit gab es Angaben von 30 Patienten über die zu Beginn verwendete Druckstufe, die im Median auf 250 mmH₂O eingestellt wurde (Mittelwert: 233,3 mmH₂O; Standardabweichung +/- 24,0 mmH₂O).

4.3. Dauer des Follow-ups und Analyse der Nachkontrollen

Die mittlere Dauer des Follow-ups ab dem Zeitpunkt der Operation betrug 52,1 Monate, bei einer Standardabweichung von +/-30,5 Monaten und einem Median von 47 Monaten.

Insgesamt wurden 364 Nachkontrollen analysiert. Davon waren 279 (76,6%) reguläre Kontrolltermine und 85 (23,4%) fanden außerplanmäßig statt. Von diesen 85 Vorstellungen waren 31 (8,5%) auf das Auftreten von Komplikationen zurückzuführen. Im Durchschnitt erfolgten pro Patient 5,8 Nachkontrollen.

Im März 2018 wurde im Rahmen des Follow-ups ein Teil der Patienten, deren Angehörigen oder betreuende Ärzte per Telefonanruf für eine abschließende Befragung kontaktiert. Dieses Kollektiv von insgesamt 39 Patienten und deren Verwandten berichteten über die subjektiven Symptombesserungen und deren Zufriedenheit in Bezug auf Therapie und Verlauf. Vier Patienten waren laut Angaben der Angehörigen in diesem Zeitraum verstorben. In Summe wurden im Rahmen des Follow-ups die Daten von 52 (82,5%) Patienten erfasst, die restlichen 11 (17,4%) fielen unter die Kategorie „lost to follow up“. Insgesamt verstarben von den anfänglich gewählten 63 Patienten 17 (27,9%) im Beobachtungszeitraum (2006-2018).

4.4. Ventilumstellungen in Bezug auf das Patientenkollektiv

Bereits während des postoperativen Aufenthalts wurde bei 13 Patienten eine Druckstufenänderung am VP Shunt vorgenommen. Im Rahmen der Nachkontrollen fanden 114 Umstellungen der VP Shunteinheit bei 42 Patienten statt, bei denen 4 Änderungen in Kombination mit einer Umstellung der Gravitationseinheit verbunden waren. Der Erfolg dieser Maßnahmen wurde jeweils in der darauffolgenden Nachkontrolle erfasst und ausgewertet. In der Summe wurden 127 Umstellungen an 43 Personen analysiert, was pro Patienten 3 Umstellungen entspricht. Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 63 Patienten, ist von 2 Anpassungen pro Person auszugehen. In Tabelle 2 sind alle Ventilumstellungen nach Art und Ursache aufgeführt.

4.4.1. Ventilumstellung auf eine niedrigere Druckstufe

Bei 35 Patienten wurde der Druck 89 Mal auf eine niedrigere Stufe verstellt, was durchschnittlich mit 2,5 Adjustierungen pro Person in dieser Gruppe gleichzusetzen ist. In 98,9% (88) der Fälle fand diese Umstellung auf Grund einer zu geringen Besserung der Hakim Trias statt. Die Ausnahme stellte ein Patient dar (Pat. Nr.32), der neben der Senkung des Druckes bei ausbleibendem Therapieerfolg, zusätzlich eine Gravitationseinheit im Rahmen einer Shuntrevision erhielt, um ihn vor Komplikationen einer Überdrainage zu schützen. Leider zeigte sich in diesem Fall keine Besserung des Outcomes im weiteren Beobachtungsverlauf.

4.4.2. Ventilumstellung auf eine höhere Druckstufe

Bei 25 Patienten wurde der Druck des Ventils 38 Mal auf eine höhere Druckstufe verstellt. Im Schnitt wurden somit pro Person 1,5 Umstellungen zur Erhöhung des Flusswiderstandes durchgeführt. 23 Personen erhielten die Umstellung, um den Symptomen einer Überdrainage entgegen zu wirken (ebenfalls 1,5 Mal /Patient). Zudem wurde in diesem Kollektiv in einem Fall (Pat. Nr.34) eine Umstellung während des postoperativen Aufenthalts durchgeführt (ohne dass Zeichen einer Überdrainage vorlagen) und in einem weiteren Fall wurde die Druckstufe im Rahmen einer Shuntrevision angepasst (Pat. Nr.22), die aufgrund einer Überdrainage bedingten Komplikation notwendig war.

Bei den übrigen zwei Patienten wurde nur einmalig eine höhere Druckstufe eingestellt. Im ersten Fall erfolgte diese Maßnahme ebenfalls im Zuge einer Shuntrevision (Pat. Nr.12). Aufgrund einer chronischer Unterdrainage wurde bei diesem Patienten der Verdacht auf eine Shuntinsuffizienz gestellt, weshalb man das VP Shuntventil und die Gravitationseinheit revidierte und im Zuge dessen die Druckstufe zur Vermeidung einer Überdrainage erhöhte. Bei dem zweiten Patienten (Pat. Nr.45) erfolgte bei einer chronischen Unterdrainage eine Shuntrevision mit Explantation der Graviationseinheit. Um auch in diesem Fall eine mögliche Überdrainage zu verhindern, wurde anschließend eine höhere Druckstufe gewählt. Weitere Umstellungen dieses Patienten führten initial zu einem Hygrom, aber im weiteren Verlauf zu einer Besserung der Gangsymptomatik.

Art und Ursache der Druckstufenumstellung	Anzahl der Patienten (%)	Häufigkeit
Senkung der Druckstufe	35 (55,6%)	89
Unterdrainage	35 (55,6%)	88
Shuntrevision (Unterdrainage)	1 (1,6%)	1
Erhöhung der Druckstufe	25	38
Überdrainage	23	34
Shuntrevision (Überdrainage)	1 (1,6%)	1
Shuntrevision (Unterdrainage)	2 (3,2%)	2
Postoperativ (ohne Zeichen einer Überdrainage)	1 (1,6%)	1

Tabelle 2: Druckstufenumstellung analysiert nach Art, Ursache und Anzahl der Patienten

4.5. Druckstufenumstellungen in der Einzelbetrachtung

Durch die isolierte Betrachtung der Ventil-Umstellungen lässt sich zum einen verdeutlichen, in welcher Häufigkeit welche Art der Druckstufenadjustierung notwendig wurde. Zum anderen lässt sich der unmittelbare Effekt der einzelnen Umstellung bewerten.

4.5.1. Senkung der Druckstufe

In 89 Fällen wurde die Druckstufe gesenkt, um bei einem geringen oder ausbleibenden Therapieerfolg die Liquordrainage zu steigern und somit eine Symptomverbesserung zu erzielen. In 88 Fällen wurde dokumentiert um wie viele Stufen der Druck adjustiert wurde. Dabei wurde in der Hälfte der Fälle (51,1 %) die Druckstufe des Ventils um -20 mmH₂O reduziert. Der Mittelwert der Umstellungen betrug -23,1 mmH₂O bei einem Median von -20,0 und einer Standardabweichung von +/-12,9 mmH₂O. Zusätzlich wurde in 3 Fällen die Gravitationseinheit verstellt und das im Mittel um -80,0 mmH₂O (Standardabweichung +/- 69,3 mmH₂O; Median -40,0 mmH₂O).

Anhand des nachfolgenden Termins ließ sich der Einfluss der neuen Druckstufe auf die NPH Symptomatik beurteilen. In 31,5% (28) der Fälle war eine Besserung der Beschwerden festzustellen, in 37,1% (33) blieb die Symptomatik gleich und in 31,5% (28) der Umstellungen kam es nachfolgend sogar zu einer Verschlechterung (Abb.11).

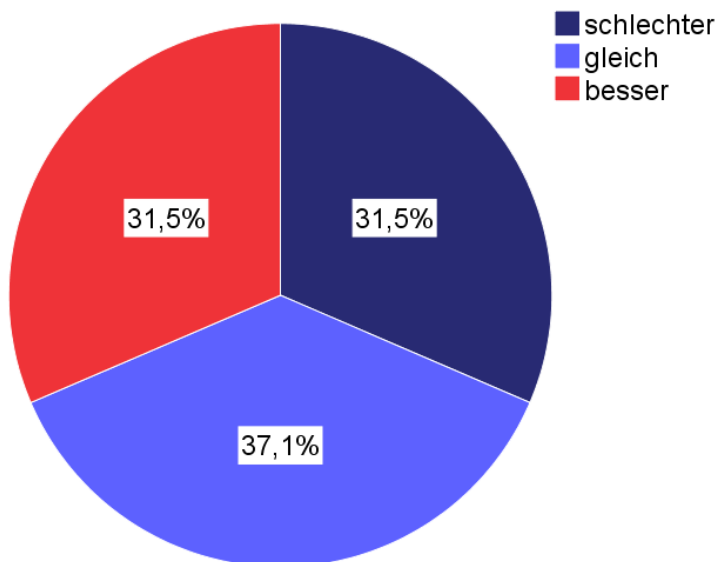


Abbildung 11: Symptomatik nach Herunterstellen des Shuntventils

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Auftreten von Komplikationen. Allen voran die Überdrainage, die häufig mit der vorangegangenen Senkung der Druckstufe assoziiert ist. In dieser Studie traten Zeichen einer Überdrainage in 10,1% (9) der Fälle nach dem Herabstufen des VP Shuntventils auf.

4.5.2. Erhöhung der Druckstufe

In 35 von 38 Fällen wurde die Druckstufe erhöht, um den Folgen einer Überdrainage entgegenzuwirken. Sie äußerte sich in der Bildgebung als Schlitzventrikel, Hygrom, Subduralhämatom oder auch symptomatisch als lageabhängige Cephalgie. Diese Therapiemaßnahme führten in 71,4% (25) der Fälle zu einer Besserung der Überdrainage Symptomatik. In den übrigen 28,6% (10) blieb eine Verbesserung aus und forderte weitere Anpassungen des Shunts oder Interventionen.

Im Rahmen der Erhöhung der Druckstufe kam es in 26,3 % (10) der Fälle zu einer Verschlechterung und in 47,4% (18) zu einem Gleichbleiben der Hakim Trias. Nur auf 26,3 % (10) der Umstellungen folgte eine Verbesserung der Überdrainagesymptomatik (Abb. 12).

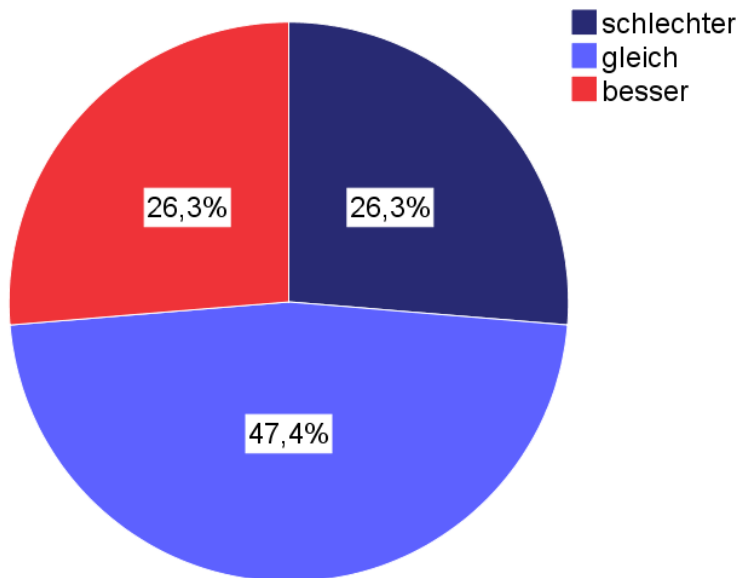


Abbildung 12: Symptomatik nach Heraufstellen des Shunts

4.5.3. Druckstufenumstellungen insgesamt

Zusammenfassend führten die insgesamt 127 Umstellungen (38 Erhöhungen, 89 Senkungen) in 29,9% (38) der Fälle im nachfolgenden Termin zu einer Besserung. Der Großteil mit 40,2% (51) wies jedoch eine unveränderte Symptomatik auf (Abb. 13).

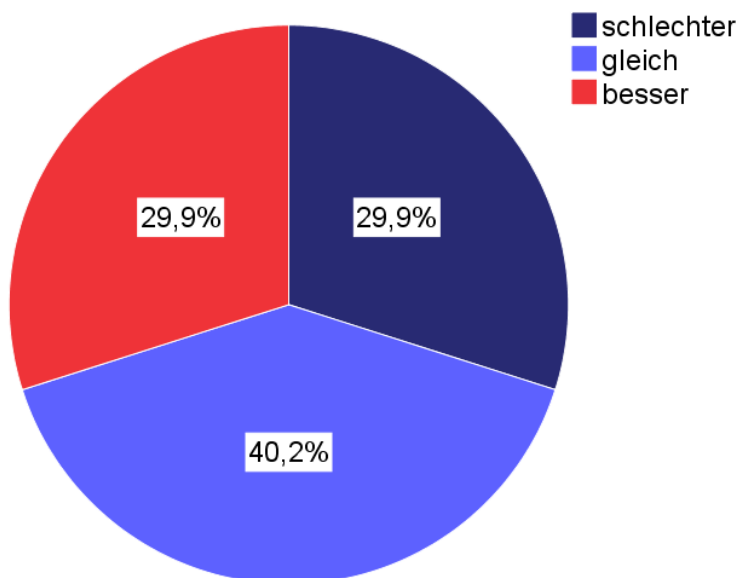


Abbildung 13: Symptomatik nach allen Umstellungen

4.5.4. Ventilumstellungen im zeitlichen Verlauf

In der unten abgebildeten Graphik ist die Anzahl der Umstellungen über den Beobachtungszeitraum in dreimonatlichen Abständen dargestellt (Abb. 14). Als Ausgangszeitpunkt wurde das Datum der VP Shunt Operation des jeweiligen Patienten gewählt. Die meisten Shuntumstellungen (39- mal) wurden innerhalb der ersten 3 Monaten durchgeführt. In den nächsten 3 Monaten erfolgten weitere 15 Umstellungen, und bis Ende des ersten postoperativen Jahres weitere 17 Umstellungen. Im 2. Jahr fanden 27 Umstellungen statt, im 3. Jahr 13 Umstellungen, im 4. Jahr 9 Umstellungen und nach dem 4. Jahr noch 7 Umstellungen.

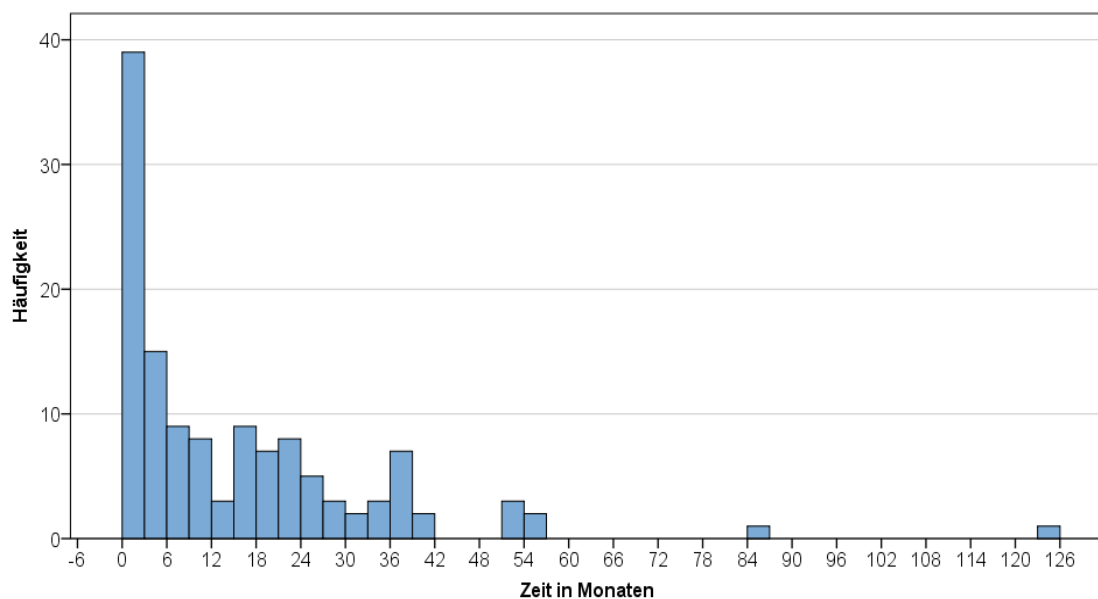


Abbildung 14: Häufigkeit der Ventilumstellungen im zeitlichen Verlauf

4.5.5. Finale Druckstufe

Abschließend wurde die finale Druckstufe der Patienten ermittelt. Von den initial 29 Patienten mit Differenzialdruckventil erhielten 4 Patienten im Rahmen der Shuntrevision eine Gravitationseinheit, während bei einem Patienten, der initial mit einer Gravitationseinheit versorgt wurde, diese im Verlauf explaniert wurde. Die finale Druckstufeneinstellung lag bei den 26 Patienten mit Differenzialdruckventil im Median bei 110 mmH₂O (Mittelwert: 112,3 mmH₂O; Standardabweichung: +/- 48,3 mmH₂O).

Bei den 37 Patienten mit Gravitationseinheit lag der Median für die finale Druckstufe bei 60 mmH₂O (Mittelwert: 68,4 mmH₂O; Standardabweichung: +/- 41,2 mmH₂O). Bezüglich der Druckstufe der Gravitationseinheit fehlten 5 Angaben. Bei den restlichen 32 Patienten war der Median der finalen Druckstufe 250 mmH₂O (Mittelwert: 234,4 mmH₂O; Standardabweichung: +/- 23,5 mmH₂O).

4.6. Patientenverläufe

Anhand des NPH Scores, der zuvor in Kapitel 3 erläutert wurde, gelang es, die individuellen Patientenverläufe graphisch darzustellen. Dieser Score wurde zu jedem Kontrolltermin erhoben und verdeutlicht die unterschiedliche Entwicklung der jeweiligen Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes. Veranschaulicht wird das Ganze in einem Liniendiagramm (Abb.15), wobei jede Linie einen Patientenverlauf repräsentiert.

An dieser Stelle ist nochmals darauf hinzuweisen, dass das NPH Score System nicht für statistischen Berechnungen geeignet ist. Die Visualisierung der Patientenverläufe dient zu Verdeutlichung der verschiedenen Verlaufstrends.

Für die Interpretation der Graphen ist zunächst der Ausgangspunkt zu betrachten. Dieser liegt für 84,1% der Patienten bei dem Wert -3, da dieser Anteil zur Erstvorstellung das Gesamtbild der Hakim Trias aufwies. Für 12,7% beginnt der Graph bei -2, bezeichnend für das Vorhandensein von zwei Symptomen bei der Erstvorstellung und nach demselben Prinzip startet der Score bei 3,2 % der Patienten bei -1. Das bedeutet, dass Graphen, die sich beispielsweise zum zweiten Beobachtungszeitpunkt unterhalb der Nulllinie befinden, aber oberhalb ihres Ausgangspunktes, bereits auf eine Besserung hinweisen.

Des Weiteren ließen sich nach der Analyse der Kurven unterschiedliche Gruppen anhand ihres Verlaufstrends herausarbeiten, die in der Graphik zur besseren Veranschaulichung farblich hervorgehoben worden sind. Grün markiert sind die Verläufe, deren Endpunkt oberhalb des Ausgangspunktes liegt, weshalb anzunehmen ist, dass diese Patienten bis zuletzt eine Verbesserung durch die Therapie wahrnahmen. Eine weitere Gruppe wird repräsentiert durch die roten Linien, bei denen auf Dauer eine Verschlechterung der Symptome zu verzeichnen war. Die letzte Gruppe bilden die grauen Graphen. Bei ihnen wird deutlich, dass es initial zu einer Besserung der Symptome kam, die gegebenenfalls auch länger angehalten hatte, die Graphen jedoch zum Ende der Beobachtungszeit auf das Ausgangsniveau zurückfielen. So ist trotz eines deutlichen Therapieerfolgs mit Symptomverbesserung bei einem großen Teil der Patienten eine Rückfalltendenz zu beobachten und von einem transienten klinischen Benefit durch die Shuntoperation und Druckstufenänderungen auszugehen.

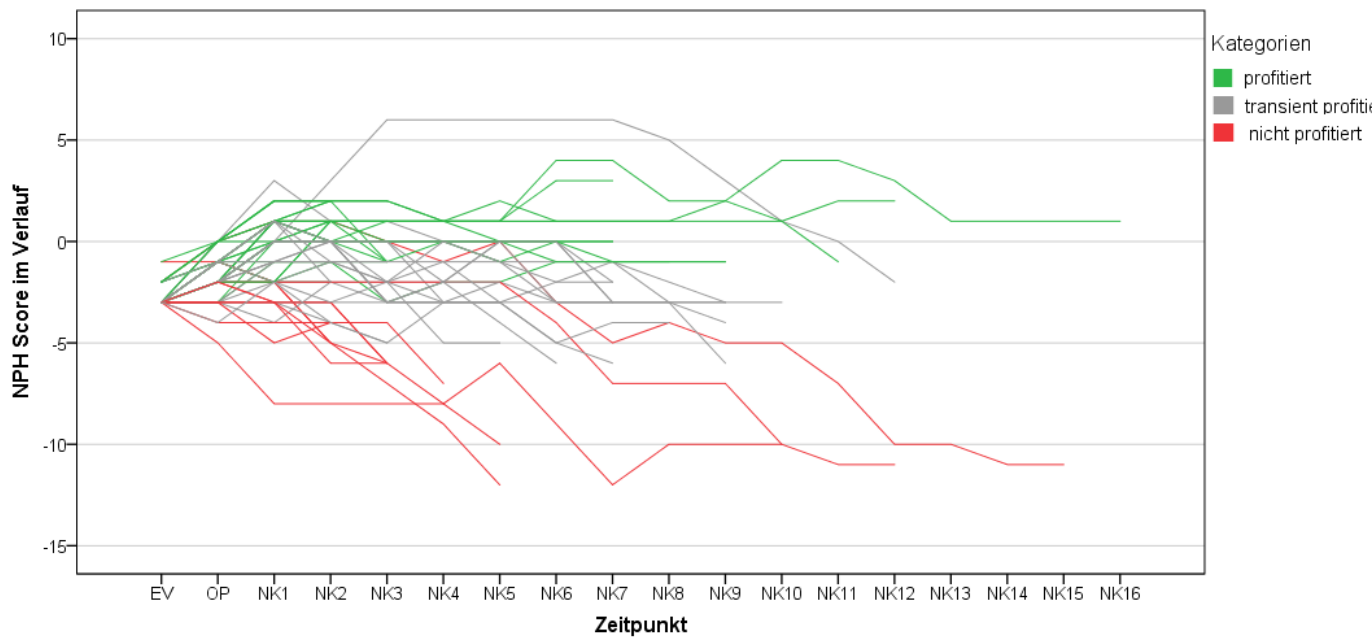


Abbildung 15: Patientenverläufe unterteilt in verschiedene Kategorien

4.7. Patientengruppen

Um die Patienten genauer zu kategorisieren und die Aussage des Liniendiagramms und des NPH Score Systems zu überprüfen, wurde der Anfangs – und Endzeitpunkt des Therapieverlaufs in Bezug auf die Hakim Trias verglichen. Das Patientenkollektiv (63 Patienten) ließ sich in folgende vier Gruppen unterteilen

- Gruppe 1: Patienten, die bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt bezüglich der gesamten iNPH Symptomatik profitierten
- Gruppe 2: Patienten, bei denen zum letzten Beobachtungszeitpunkt ein Teil der Hakim Trias gebessert war.
- Gruppe 3: Patienten, die zum letzten Beobachtungszeitpunkt wieder das Vollbild der Hakim Trias präsentierten, allerdings transient eine Besserung erfuhren.
- Gruppe 4: Patienten, die keine anhaltende Besserung erlebten und somit zum letzten Beobachtungszeitpunkt unter der gesamten iNPH Symptomatik litten

4.7.1. Gruppe 1: Verbesserung der gesamten NPH Symptomatik

Insgesamt profitierten 7 Personen (11,1%) von Anfang bis Ende des Beobachtungszeitraumes bezüglich der gesamten Hakim Trias. Bei 3 der Patienten wurde dieses Ergebnis mit 6 Adjustierungen der Druckstufe des VP Shunts erreicht. Im Schnitt erhielten alle Patienten dieser Gruppe 0,9 Druckstufenänderungen bei einer Follow-up Zeit von 50,0 Monaten (Standardabweichung +/- 31,5 Monate; Median: 33,0 Monate). Des Weiteren wurden insgesamt 25 Nachkontrollen von dieser Gruppe in Anspruch genommen, was 3,6 Nachkontrollen pro Patienten entspricht.

4.7.2. Gruppe 2: Anteilige Besserung der NPH Symptomatik

Zum letzten Beobachtungszeitpunkt gaben 29 Patienten (46,0%) des Gesamtkollektivs an, noch unter einem Teil der Hakim Trias Symptomatik zu leiden. Somit besserte sich bei ihnen ein bis zwei der Symptome, aber nicht die Gesamtheit der Hakim Trias. Bei 21 dieser 29 Patienten wurden 64 Veränderungen an der Druckstufe vorgenommen, somit ist von 2,2 Umstellungen pro Patienten auszugehen. In der Summe fanden 185 Nachkontrollen in dieser Gruppe statt, was 6,4 Kontrollen pro Patienten gleichkommt. Das durchschnittliche Follow-up entsprach in dieser Gruppe 47,1 Monaten (Standardabweichung +/- 29,2 Monate; Median: 37 Monate). Zum letzten Beobachtungszeitpunkt gaben 11 (37,9%) noch Gangstörungen, 15 (51,7%) Harninkontinenz und 19 (65,5%) eine Demenz an.

4.7.3. Gruppe 3: Transiente Besserung der NPH Symptomatik

Die folgende Gruppe beinhaltet alle die Patienten, die transient von der verstellbaren Shunt Therapie profitierten. Das bedeutet, dass sie zum letzten Beobachtungszeitpunkt wieder das Vollbild der Hakim-Trias präsentierten, vorübergehend allerdings eine Beschwerdelinderung erlebt hatten. Diese Gruppe umfasst 17 Patienten (27,0%). Bei 6 von ihnen wurde keine Änderung am Shunt vorgenommen. Die restlichen 11 Patienten erhielten in der Summe 37 Umstellungen, was hochgerechnet auf die gesamte Gruppe an transient profitierenden Personen 2,2 Umstellung pro Person bedeutet.

Insgesamt wurden in dieser Gruppe 108 Nachkontrollen wahrgenommen, was bezogen auf den einzelnen Patienten 6,4 Kontrollen entspricht. Der Mittelwert ihres Follow-ups belief sich auf 58,8 Monate (Standardabweichung +/- 30,9 Monate; Median: 61,0 Monate).

4.7.4. Gruppe 4: keine anhaltende Besserung der NPH Symptomatik

10 Patienten (15,9%) wiesen keine anhaltende Verbesserung durch die Therapie auf., obwohl 8 (12,7%) von ihnen mehrfache Veränderungen der Druckstufen erhielten. Als „anhaltende Verbesserung“ wird in dieser Arbeit ein Mindestzeitraum von einem Monat definiert.

Insgesamt wurden 20 Druckstufenadjustierungen durchgeführt, womit diese 10 Patienten im Schnitt 2,0 Umstellungen erhielten. Im Rahmen der Therapie fanden 46 Nachkontrollen statt, womit jeweils 4,6 Nachkontrollen pro Patient erfolgten. Die durchschnittliche Follow-up Zeit dieser Gruppe betrug 30,2 Monate (Standardabweichung +/- 26,8 Monate; Median: 21,0 Monate).

4.7.5. Gruppen im Vergleich

Im Folgenden werden die Anteile der einzelnen Gruppen am Gesamtkollektiv veranschaulicht und zwischen den Patienten in Abhängigkeit von der Durchführung einer Druckstufenänderung differenziert.

43 der Patienten (68,3%) erhielten Umstellungen der Druckstufe des Ventils. Von dieser Gruppe wiesen 3 Patienten (7,0%) gegen Ende eine Verbesserung bezüglich der Gesamtheit der Hakim Trias auf, 21 (48,8%) gaben eine anteilige Besserung der Symptome an. 11 Personen (25,6%) profitierten übergangsweise und die restlichen 8 (18,6%) dieser Gruppe erlebten nie einen anhaltenden Benefit.

Bei den restlichen 20 Patienten (31,7%) wurden die ursprünglichen Druckeinstellungen belassen. Von dieser Gruppe gaben 4 Personen (20,0%) an, sich in allen Symptomen der Hakim Trias gebessert zu haben, 8 (40,0%) teilweise profitiert und 6 (30,0%) nur einen transienten Benefit erlebt zu haben. 2 (10%) Patienten gehörten der 4. Gruppe an, profitierten also nie.

Insgesamt profitierten demnach 53 (84,1%) der Patienten von der Operation und den anschließenden Druckstufenumstellungen, davon 36 (57,1%) dauerhaft und 17 (27,0%) transient. Folgendes Schaubild (Abb.16) veranschaulicht die Ergebnisse graphisch (die Prozentzahlen sind auf die Gesamtzahl der Studienkohorte bezogen).

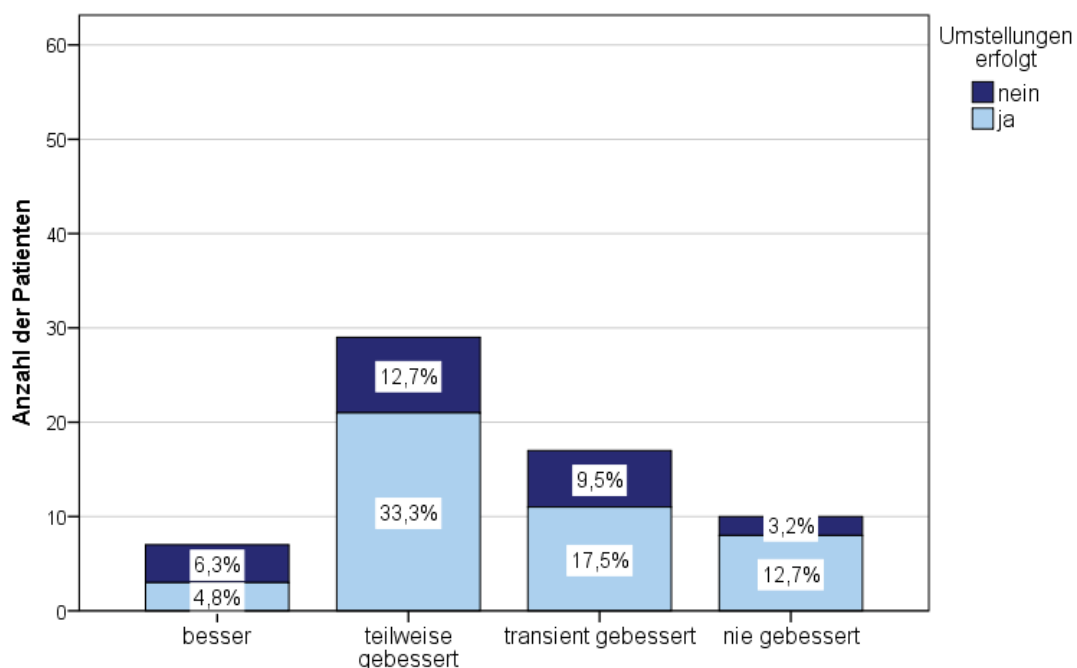


Abbildung 16: Umstellungen innerhalb der verschiedenen Gruppen

4.7.6. Zeitpunkt der Verschlechterung in der transienten Gruppe

In einem nächsten Schritt wurde die Gruppe mit dem transienten Benefit (Gruppe 3) isoliert betrachtet, um den Zeitpunkt der Verschlechterung zu ermitteln. Dazu wurde bei den 17 Patienten der Moment analysiert, ab dem der Abwärtstrend der Hakim Trias Symptomatik dokumentiert wurde. Aus diesen Intervallen von Operation bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde das arithmetische Mittel berechnet. Im Durchschnitt kam es in der transienten Gruppe ab einem Zeitpunkt von 10,9 Monaten zu einer anhaltenden Verschlechterung (Konfidenzintervall 5,6 -16,3 Monate) (Abb.17).

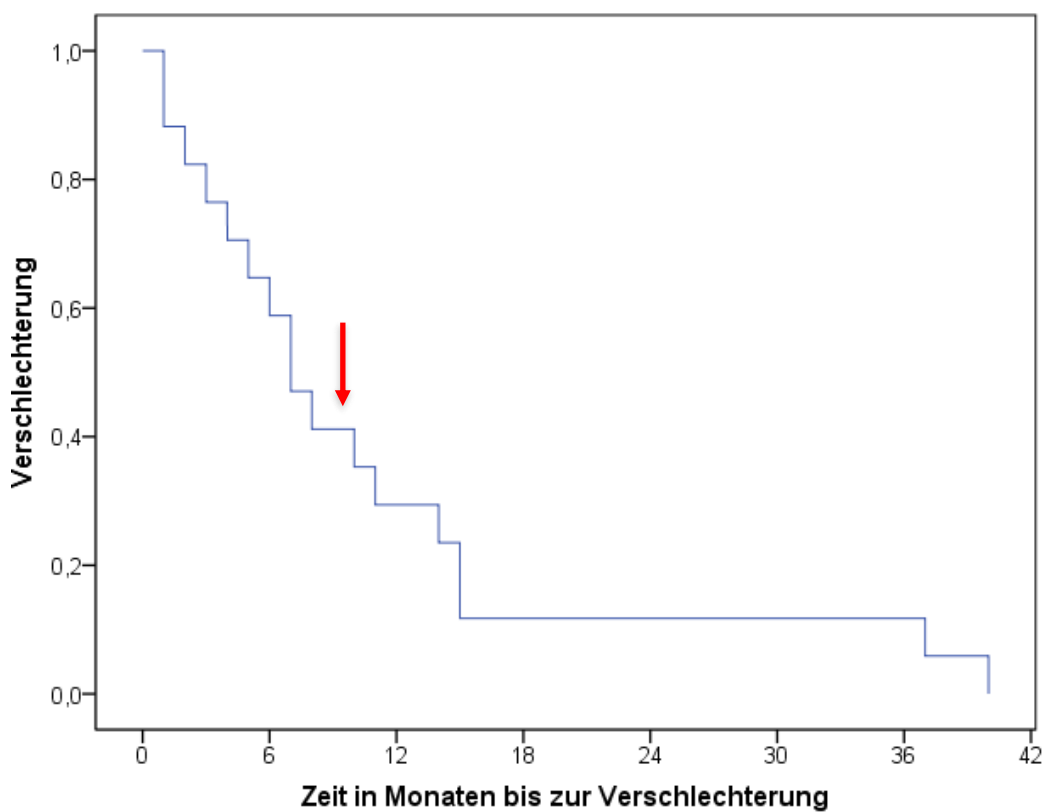


Abbildung 17: arithmetisch gemittelter Zeitpunkt der Verschlechterung

4.7.7. Altersverteilung in den verschiedenen Gruppen

Als eine weitere Variable wurde das Alter in den verschiedenen Gruppen betrachtet. Da es sich hierbei um einen metrisch skalierten Wert handelt, eignen sich Boxplots zur Darstellung. Auf Grund der niedrigen Patientenanzahl in der letzten und ersten Gruppe, wurden diese abgewandelt und neu definiert. Die Gesamtkohorte wurde in je eine Gruppe „mit dauerhaftem Benefit“ (Gruppe 1+2) und „ohne dauerhaften Benefit“ (Gruppe 3+4) unterteilt. Die Patienten der Gruppe „mit dauerhaftem Benefit“ hatten zum Zeitpunkt der OP ein durchschnittliches Alter von 72,1 Jahren (Standardabweichung +/- 7,5 Jahre). In der Vergleichsgruppe „ohne dauerhaften Benefit“ waren die Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 75,7 Jahren tendenziell älter (Standardabweichung +/- 5,6 Jahre). Allerdings ist anhand der Abbildung fest zu stellen, dass die beiden Mediane näher beieinander liegen (Gruppe 1: 73,5 Jahre; Gruppe 2: 74,0 Jahre). Das untere Quartil in der 1. Gruppe beläuft sich auf 69,3 Jahre und das obere auf 77,0 Jahre. In der 2. Gruppe liegt die 25. Perzentile bei 72,0 Jahren und die 75. Perzentile bei 80,0 Jahren (Abb.18). Hier zeigt sich im T-Test für die Mittelwertgleichheit ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den Gruppen mit einem p-Wert von 0,040.

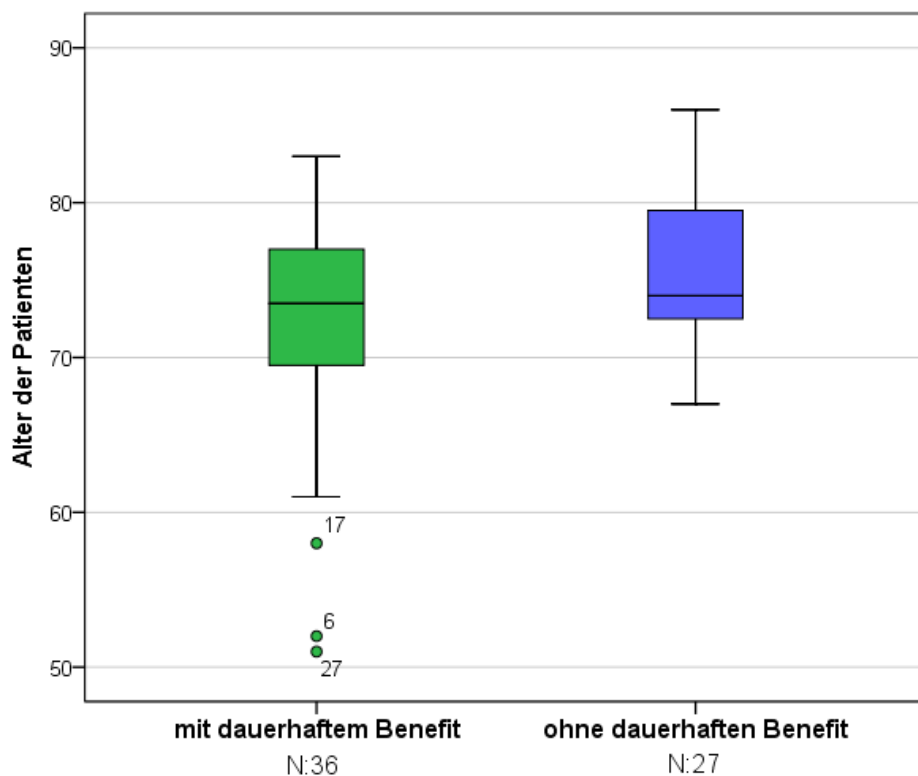


Abbildung 18: Altersverteilung in den verschiedenen Gruppen

4.8. Komplikationen, Interventionen und Todesrate

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes ereigneten sich bei 42,0% des Gesamtkollektivs (29 Patienten) insgesamt 35 therapieassoziierte Komplikationen. Bei dem Großteil dieser Gruppe (82,8%) traten im gesamten Verlauf nur je 1 Komplikation auf. Allerdings kam es im Falle von 4 Patienten (13,8%) zu 2 Komplikationen (Pat. Nr.1,32,45,51) und bei 1 Patienten (3,4%) sogar zu 3 Komplikationen (Pat. Nr.14).

Zudem wurden bei 15 Patienten (23,8%) des Gesamtkollektivs 17 Interventionen auf Grund von Komplikationen durchgeführt. Insgesamt benötigten 13 Patienten jeweils eine chirurgische Intervention, während 2 Personen 2 Operationen erhielten (Pat. Nr. 14,22). Alle Komplikationen und Interventionen sind in Tabelle 4.3 aufgelistet.

4.8.1. Komplikationen

Die häufigste der 35 Komplikationen war mit 29 Fällen (82,9%) die Überdrainage. Weitaus seltener kam es zu Beeinträchtigungen durch eine Unterdrainage (Pat. Nr. 12,32,45), durch Shuntinfektionen (Pat. Nr. 14) oder technische Komplikationen (Pat. Nr.25,30), die jeweils eine Shuntrevision bzw. –explantation zur Folge hatten.

Betrachtet man die verschiedenen Ausprägungsformen der Überdrainage, so wies Patient Nr.51 zweimal im Beobachtungszeitraum Schlitzventrikel auf, ein weiterer Patient (Nr. 14) litt ebenfalls unter Schlitzventrikeln. Zuvor erhielt dieser Patient auf Grund eines einseitigen Subduralhämatoms eine Ventilrevision mit Implantation einer Gravitationseinheit. Insgesamt erlitten 16 Patienten ein Subduralhämatom (25,4%), welches ursächlich in einer Überdrainage war.

Bei 10 Patienten kam es zu einem Hygrom (Pat. Nr.1,2,9,11,20,32,43,45,59,54). Acht weitere Personen hatten zusätzlich zum Hygrom auch ein Subduralhämatom (Pat. Nr. 5,17,22,23,48), in 2 Fällen mit einer Mittellinienverlagerung (Pat. Nr. 1,3). Eine weitere Person erlitt zusätzlich eine Subarachnoidalblutung (Pat. Nr.31). Acht Personen hatten ein Subduralhämatom (SDH) ohne ein Hygrom (Pat. Nr.4,8,14,27,56). Bei 2 dieser Patienten trat das SDH in Kombination mit einer intrakraniellen Blutung auf (Pat. Nr. 16,42) und in einem Fall führte die subdurale Blutung zu einer Mittellinienverlagerung (Pat. Nr.19). Bei Pat Nr. 19 trat diese Komplikation trotz des Vorhandenseins einer Gravitationseinheit auf. Er verstarb an den Folgen des akuten SDH verursacht durch die Überdrainage.

4.8.2. Interventionen

Von den insgesamt 17 Interventionen waren 11 Eingriffe (64,7%) als chirurgische Antwort auf die Komplikationen einer Überdrainage zurückzuführen. 10 (38,5%) der insgesamt 26 Patienten, die unter einer Überdrainage und einem Hygrom bzw. SDH litten, waren auf eine invasive Behandlung angewiesen. Bei 6 von ihnen wurde mittels Jackson-Pratt Drainage oder Minibohrlochtrepation die subdurale Flüssigkeitsansammlung entlastet (Pat. Nr. 1,3,5,8,16,27). Bei zwei weiteren Personen war man gezwungen, den Shunt zu ligieren (Pat. Nr.22,23). Zwei weitere Patienten erhielten eine Shuntrevision, nachdem zuvor die intrakranielle Blutung entlastet wurde (Pat. Nr.4,22). In einem Fall erhielt ein Patient zunächst eine Ventilrevision auf Grund einer Überdrainage und im weiteren Verlauf eine erneute Revision verursacht durch eine Shuntinfektion (Pat. Nr.14).

Neben den 3 Fällen, bei denen ein operativer Eingriff als Antwort auf eine komplizierte Überdrainage zurückzuführen waren (Pat. Nr.4,14,22), wurden 3 weitere Eingriffe aufgrund einer Unterdrainage durchgeführt (Pat. Nr.12,32,45). Bei 2 Patienten waren die Interventionen bedingt durch technische Komplikationen, wie einer Dislokation (Pat. Nr.30) und einer Fehllage (Pat. Nr.25), die zu einem Pneumothorax führte.

4 Patienten erhielten im Rahmen der Revisionsoperation zusätzlich eine Gravitationseinheit (Pat. Nr. 4,14,22,32). Dagegen entschied man sich in einem Fall für eine Explantation der Gravitationseinheit aufgrund einer chronischen Unterdrainage, nachdem zuvor stationär eine Lumbaldrainage erfolgt war (Pat. Nr. 45). In der Summe erfolgten 9 Revisionen des Shunts und/oder Ventils bei 8 Patienten.

Art der Komplikation	Anzahl der Patienten (%)	Häufigkeit
Komplikationen (gesamt)	29 (42,0%)	35
Überdrainage (gesamt)	26 (41,3%)	29
Unterdrainage (gesamt)	3 (4,8%)	3

Art der Komplikation und Intervention	Anzahl der Patienten (%)	Häufigkeit
Technische Komplikation	2 (3,2%)	2
Shuntinfektion	1 (1,6%)	1
Schlitzventrikel	2 (3,2%)	3
Hygrom	10 (15,9%)	10
Hygrom mit SDH	5 (7%,9)	5
Hygrom mit SDH und Mittellinienverlagerung	2 (3,2%)	2
Hygrom mit SDH und SAB	1 (1,6%)	1
SDH	5 (7,9%)	5
SDH mit ICB	2 (3,2%)	2
SDH mit Mittellinienverlagerung	1 (1,6%)	1
Shunt-assoziierte Todesfolge	1 (1,6%)	1
Interventionen (gesamt)	15 (23,8%)	17
Entlastung durch JP oder Bohrlochtrepanation	8 (12,7%)	8
Shunt/Ventil Revisionen (gesamt)	8 (12,7)	9
Revision bei Überdrainage	3 (4,8%)	3
Revision bei Unterdrainage	3 (4,8%)	3
Revision bei Shuntinfektion	1 (1,6%)	1
Revision bei technischer Komplikation	2 (3,2%)	2

Tabelle 3: Komplikation und Interventionen

4.8.3. Zusammenhang zwischen Komplikationen und der Gravitationseinheit

Ein wichtiger Aspekt der Komplikationen ist ihr Auftreten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein einer Gravitationseinheit. Im Zuge dessen wurde die Gruppe mit Gravitationseinheit, bestehend aus 34 Patienten, mit der Gruppe aus 29 Patienten verglichen, die ein Differenzialdruckventil ohne Gravitationseinheit besaßen.

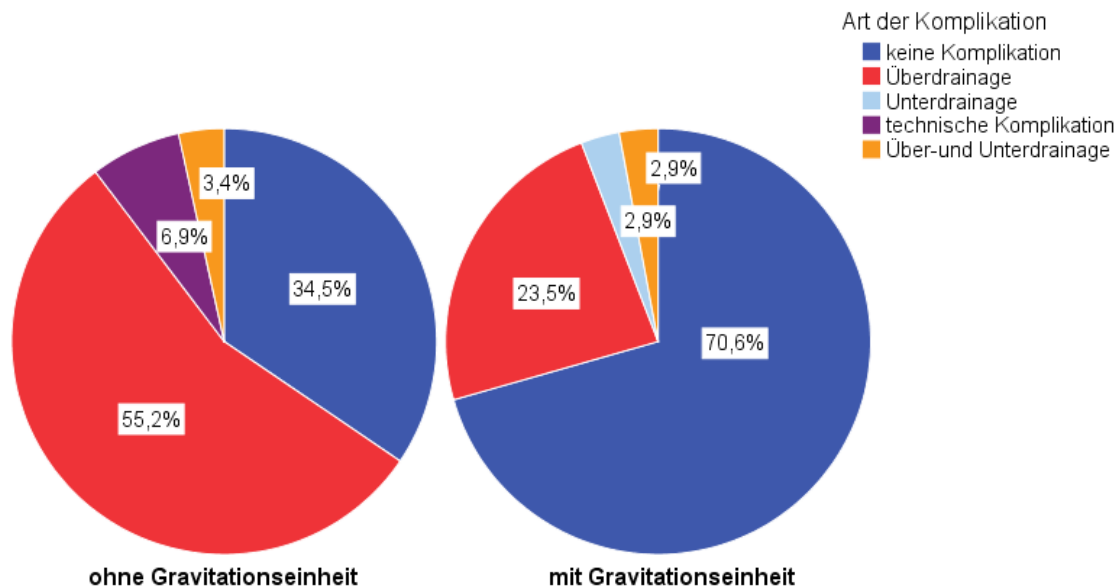


Abbildung 19: Komplikationen in Abhängigkeit der Gravitationseinheit

Aus der Abbildung 19 geht hervor, dass Patienten mit einem Gravitationsventil deutlich seltener unter einer Überdrainage litten als die Patienten ohne. Mit einem p-Wert von 0,0123 bei einem Signifikanzniveau von 5% konnte hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Gravitationseinheit und der Reduktion der Überdrainagerate nachgewiesen werden.

Darüber hinaus wurde ein Effekt der Gravitationseinheit auf die Anzahl von Ventilumstellungen deutlich. Aus der Darstellung (Abb.20) wird ersichtlich, dass der Anteil der Patienten mit Gravitationseinheit seltener Veränderungen an der Ventileinstellung in Anspruch nehmen musste. Es besteht jedoch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der Gravitationseinheit und der Anzahl der Ventilumstellungen in diesem Kollektiv ($p=0,8459$).

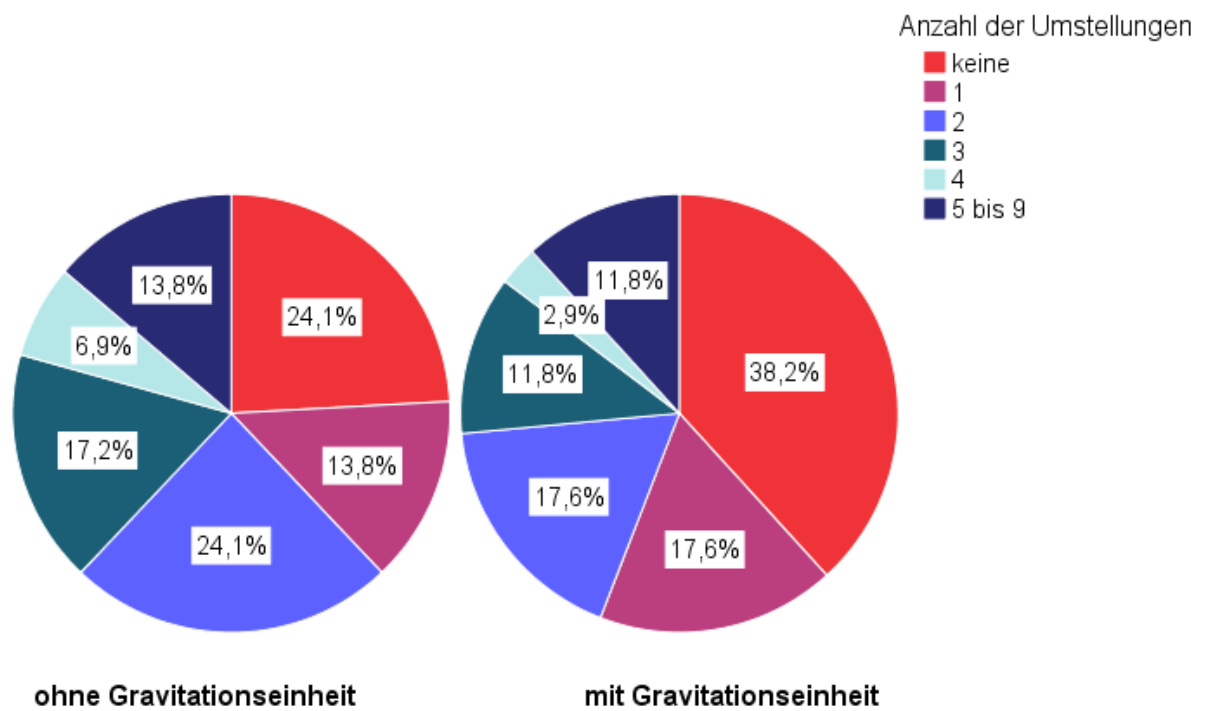


Abbildung 20: Anzahl der Umstellungen in Abhängigkeit der Gravitationseinheit

Auch in Bezug auf die Gruppen scheinen die Personen mit einer Gravitationseinheit tendenziell bessere Therapieergebnisse zum letzten Beobachtungszeitpunkt aufzuweisen (Abb.21). Allerdings ist auch hier mit einem p- Wert von 0,2442 kein signifikanter Zusammenhang zu belegen.

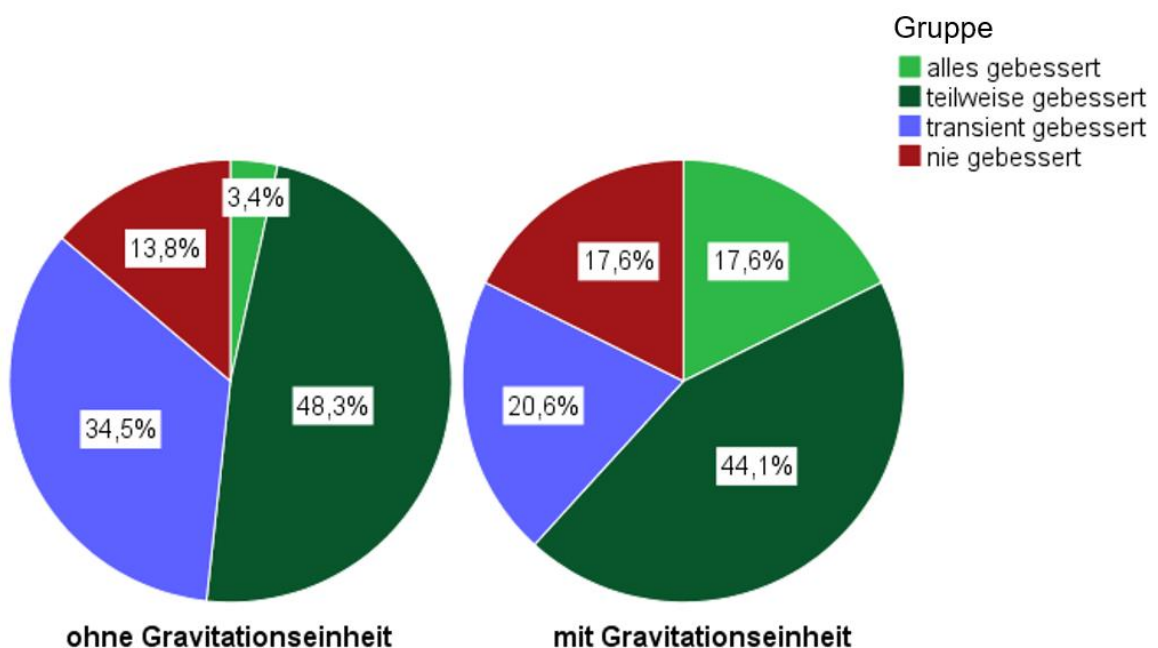


Abbildung 21: Gruppen in Abhängigkeit der Gravitationseinheit

4.8.4. Versterben der Patienten im Beobachtungszeitraum

Bei einem Follow-up von 52,1 Monaten und einer Standardabweichung von +/-30,5 Monaten (Median 47 Monate) lag die Überlebensrate zum letzten Beobachtungszeitpunkt bei 73,0%. 17 (27,0%) Patienten verstarben im Therapieverlauf. Das mittlere Überleben belief sich im Durchschnitt auf 44,3 Monate (Standardabweichung +/- 29,0 Monate; Median 39,0 Monate).

In einem Fall ist das Versterben auf eine therapieassoziierte Komplikation - einem Subduralhämatom – zurückzuführen (Pat 19). Darüber hinaus ist in diesem Patientengut kein direkter Zusammenhang zwischen dem iNPH und dem Todesfall eines Patienten bekannt.

4.9. Häufigkeiten der Hakim Trias

Im Folgenden wird die Häufigkeit der einzelnen NPH Symptome zu verschiedenen Therapiezeitpunkten betrachtet und damit der tatsächliche Erfolg oder eben der fehlende therapeutische Erfolg der Shuntbehandlung evaluiert. Zuallererst wurde das Vorhandensein der Gangstörung, Harninkontinenz und Demenz im Rahmen der Erstvorstellung erfasst und anhand eines Säulendiagramms graphisch dargestellt. (Abb.22) Dabei wiesen alle Patienten eine Gangproblematik, 56 (88,9%) eine Inkontinenz und 58 (92,1%) eine kognitive Symptomatik auf.

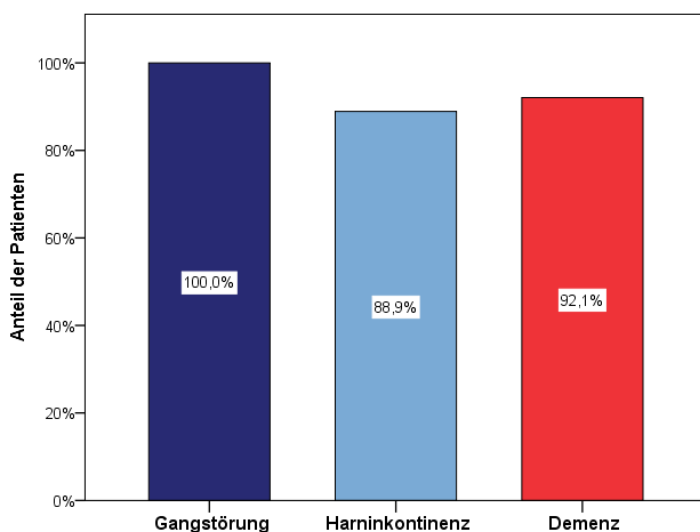


Abbildung 22: Häufigkeit der NPH Symptome bei Erstvorstellung

Die nächste Auswertung der Hakim Trias wurde unmittelbar postoperativ vorgenommen. Bereits hier sieht man den deutlichen Benefit des Gangbildes durch die VP Shunt Operation, mit einem Rückgang auf 20,6% (13 Patienten) weiterhin symptomatischer Patienten. Auch bezüglich der Inkontinenz mit postoperativ 42 symptomatischen Patienten (66,7%) und der Demenz mit 47 symptomatischen Patienten (75,8%) profitierten die Patienten von dem Eingriff (Abb.23).

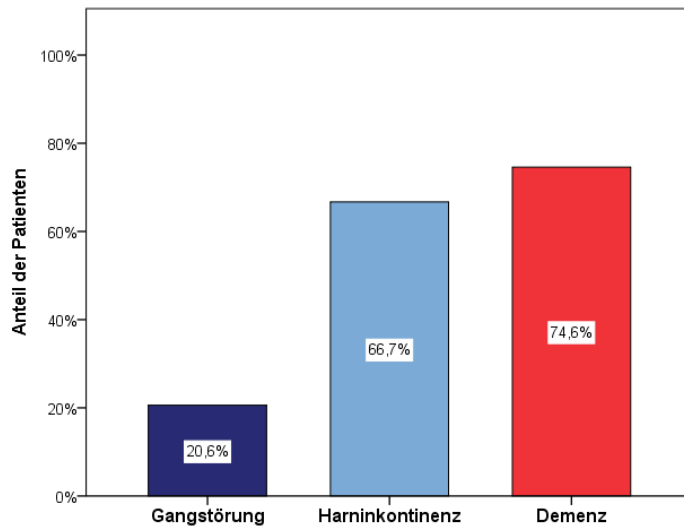


Abbildung 23: Häufigkeit der NPH Symptome postoperativ

Anschließend wurde die Ausprägung der Hakim Trias und die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms zum Zeitpunkt der ersten Nachkontrolle (NK1) ermittelt. Der Zeitpunkt NK1 belief sich im Mittel auf 141,5 Tage postoperativ (Standardabweichung +/- 230,3 Tage; Median: 59,0 Tage), was ungefähr einem Zeitraum von 4,6 Monaten entspricht. Auch hier ist ein weiterer Rückgang der Symptome zu erkennen, vor allem bezüglich der Inkontinenz (46,0%) und des dementiellen Syndroms (52,4%) (Abb.24).

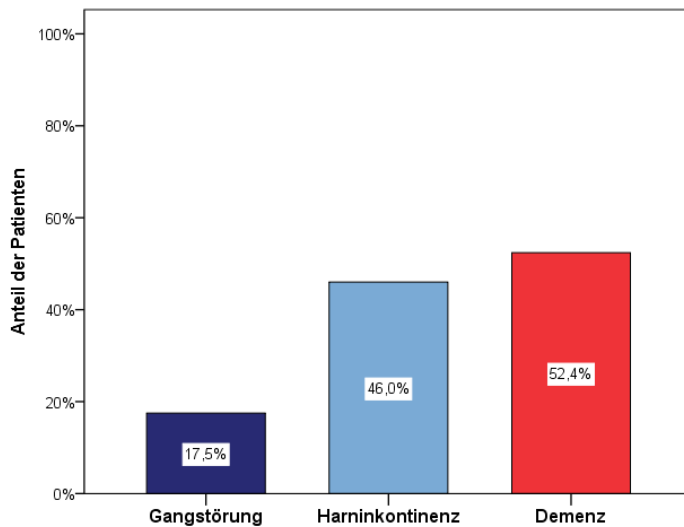


Abbildung 24: Häufigkeit der NPH Symptome zur ersten Nachkontrolle (NK1)

Schließlich wurde das Vorhandensein der Symptomatik zum letzten Beobachtungszeitpunkt des jeweiligen Patienten betrachtet (Abb.25). Dabei wird eine erneute deutliche Wiederkehr der einzelnen Symptome deutlich. Allen voran die Demenz mit 73,0% (46 Pat.), gefolgt von der Harninkontinenz mit 66,7% (42 Pat). Am wenigsten rückfällig wurden die Patienten in Bezug auf die Gangstörung mit 60,3% (38 Pat.).

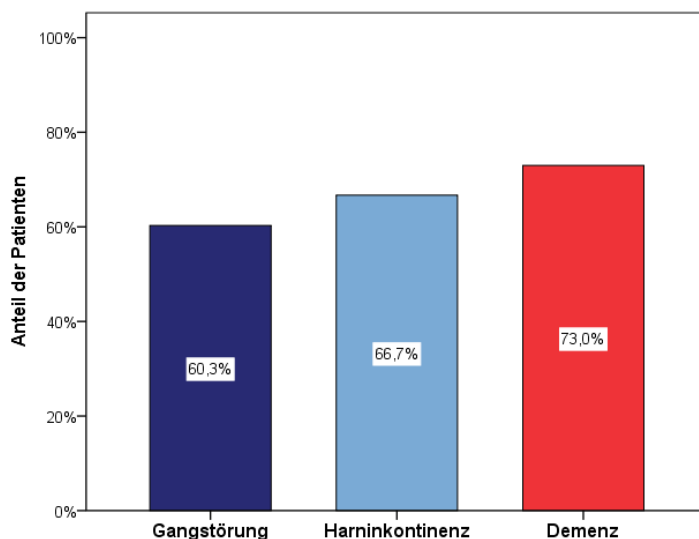


Abbildung 25: Häufigkeit der NPH Symptome zum Beobachtungsende

Um den zeitlichen Verlauf und die unterschiedlichen Therapieeinfluss auf die Hakim Trias Symptomatik zu demonstrieren, wurden die Werte der einzelnen Termine (EV: Erstvorstellung; OP: Operation; NK1: 1.Nachkontrolle; E: Endzeitpunkt) auf das folgende Liniendiagramm übertragen (Abb.26).

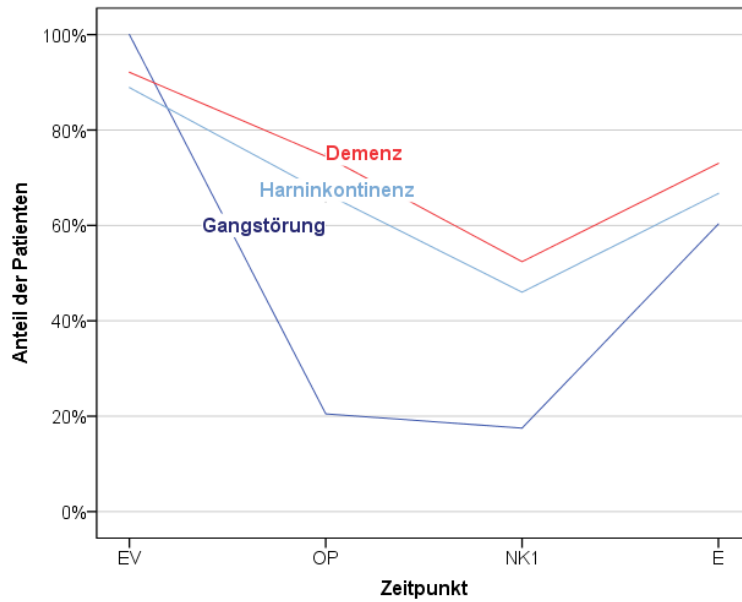


Abbildung 26: Häufigkeit der NPH Symptome im Verlauf

5. Diskussion

In den 90iger Jahren wurden verstellbare Differenzialdruckventile in der Therapie des iNPH eingeführt(100). Sie ermöglichen zum einen rasches Handeln im Falle einer Komplikation wie einer Überdrainage und zum anderen bieten sie eine weitere Therapiemöglichkeit bei einer Stagnation oder Verschlechterung des Therapieerfolgs. Allerdings ist die Betreuung des iNPH Patientenkollektivs mit verstellbaren Ventilen zeitintensiv und aufwändig. Hinzu kommt, dass über einen längeren Beobachtungszeitraum, einige Patienten trotz Therapie, ambulanten Nachkontrollen und Ventilumstellungen eine Verschlechterung erleben. Ziel dieser Arbeit ist es, den Nutzen der Verstellbarkeit der Ventile am Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz zu überprüfen.

5.1. Evaluation der Methoden

Es handelt sich bei dieser Dissertationsarbeit um eine retrospektive deskriptive Langzeitbeobachtungsstudie. Auch in der aktuellen Literatur finden sich vornehmlich retrospektive Arbeiten. Dabei ermöglicht ein langer Einschlusszeitraum der Patienten eine entsprechend große Patientenkohorte zu erhalten, trotz der niedrigen Prävalenz des iNPH von 10/100 000 (100-103). Andere Studien erreichten eine größere Stichprobe durch die Initiierung einer multizentrischen Kooperation (12, 99, 104, 105). Letzteres ist häufig bei prospektiven Studien der Fall, die allerdings meist auf eine kürzere postoperative Beobachtungszeit von 12 Monaten beschränkt sind.

5.1.1. Evaluation des Patientenkollektivs

Die 63 Patienten der Studie wurden nach den aktuellen Leitlinien diagnostiziert und unterzogen sich im Zuge dessen der VP Shunt Operation. Alle Patienten wiesen eine Gangstörung auf, welche ein grundlegendes klinisches Kriterium für eine „wahrscheinliche“ iNPH Diagnose ist(24). Im Vergleich dazu schlossen andere Studien Patienten mit einer „möglichen“ iNPH Diagnose ein, bei der 71-90% der Patienten unter einer Gangstörung litten(22, 66). Dieses Vorgehen ermöglicht den Einschluss einer größeren Anzahl an Personen. Die Patientenzahl unizentrischer Studien variiert zwischen 30 und 147 Personen, womit sich die Größe unserer Kohorte (63 Patienten) im unteren Drittel befindet. Der Zeitraum von 10 Jahren, in dem Patienten der Universitätsmedizin Mainz für diese Studie eingeschlossen wurden, ist vergleichbar mit dem Zeitraum anderer Publikationen(98, 100, 103, 106). Damit hängt

die Stichprobengröße unter anderem von den Fallzahlen der jeweiligen Klinik und von den Inklusionskriterien ab.

Im Vergleich dazu ermöglichen multizentrische Studiendesigns die Arbeit mit größeren Patientenkollektiven. So konnten Andren et al. (2019) anhand des „Schwedischen Hydrozephalus-Qualität Registers“ (SHQR) eine Studie mit 979 iNPH Patienten durchführen(107). Vergleichbare Zahlen mit 437 Personen erreichten Nakajima et al. (2018) bei landesweiten Erhebungen in Japan(83).

5.1.2. Evaluation der Datenerhebung

Zur Sicherung der klinischen Diagnose, wurde im Rahmen der Erstvorstellung eine Anamnese mit Schwerpunkt auf die Hakim Trias gestellt und eine Reihe an Tests durchgeführt (Seilgang, Romberg- Versuch, Unterberger-Tretversuch, Mini-Mental-Status-Test, etc.). Diese Untersuchungsmethoden sind in der Diagnostik des iNPH etabliert und finden daher auch in anderen Studien Anwendung(106-108).

Neben den verschiedenen klinischen Tests wurden die subjektiven Angaben der Patienten und Angehörigen erfasst und in die Auswertung der Nachkontrollen miteinbezogen. Die Gewichtung subjektiver Parameter wird auch in anderen Studien durchgeführt und ist ein wichtiger Bestandteil der Bewertung des Therapieerfolgs. Dementsprechend konnten Wu E. M. et al. (2019) beweisen, dass Patienten bei einer subjektiven Verbesserung nach Lumbaldrainage das gleiche Therapieoutcome aufzeigen, wie eine Vergleichsgruppe, bei der ausschließlich objektive Messparameter berücksichtigt werden(109).

Die aktuellen deutschen Leitlinien geben allerdings keine Empfehlung für einheitliche Messinstrumente zur Evaluation der Schwere der iNPH Symptomatik(24). Das führt zu einer Vielzahl von unterschiedlichen Untersuchungsverfahren und Entwicklung von Scoring-Systemen zur Bewertung der Hakim Trias.

Klinge et al. (2012) entwickelten im Rahmen der europäischen Multicenter NPH Studie die Normaldruckhydrozephalus Skala, um die klinischen Symptome des iNPH quantitativ zu messen. Es handelt sich um eine Skala von 0 bis 100 Punkten, auf der die wichtigsten iNPH Merkmale (Gang, Kognition/Neuropsychologie, Gleichgewicht, Urinkontrolle) gemessen werden. Diese Skala wurde auch in anderen Studien verwendet(78, 99, 110, 111).

Weitere mehrfach angewandte Systeme sind die Black Skala und der Kiefer Score. Die Black Skala umfasst 6 Punkte und klassifiziert das Ergebnis als exzellent, gut, fair, vorübergehend, schlecht und tot. Der Kiefer Score bewertet neben der Hakim Trias noch zwei weitere Symptome: Kopfschmerzen und Schwindel. Der Score reicht von 0 bis 24 Punkten, wobei höhere Werte auf eine schwerere Beeinträchtigung hinweisen(12, 100, 112, 113). Darüber hinaus wird die Modifizierte Rankin-Skala aus der Schlaganfall Diagnostik häufig für die Untersuchung herangezogen(99, 101, 107).

Die unterschiedlichen Verfahren zur Auswertung des Therapieoutcomes müssen im Vergleich mit anderen Studien berücksichtigt werden.

5.1.3. Evaluation des NPH Scores und der Patientengruppen

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde ein eigenes NPH Score System retrospektiv erarbeitet, das erstmals in der Literatur einer graphischen Darstellung der unterschiedlichen Therapieverläufe über die Zeit ermöglicht. Da es kein einheitliches Vorgehen bei der Untersuchung der Patienten gab, war die retrospektive Evaluation der Daten erschwert. Aus diesem Grund konnte nur eine Verbesserung, eine Verschlechterung oder ein Gleichbleiben der Symptome ermittelt werden. Eine weitere Interpretation der Daten, um auf die Schwere der Symptome zu schließen, hätte möglicherweise zu einer Verfälschung der Daten geführt.

Im Gegensatz zu den zuvor aufgeführten Bewertungssysteme anderer Studien, ist der NPH Score der vorliegenden Dissertationsarbeit nicht zur Berechnung oder Einteilung des Therapieoutcomes geeignet. Er veranschaulicht aber im Gegensatz zu den gebräuchlichen Systemen in welchem Ausmaß iNPH Patienten von der Therapie profitieren und inwiefern der Therapieerfolg von einer Ventilumstellung beeinflusst wird.

Um schließlich verschiedene Patientengruppen zu generieren, wurde der Zustand zum letzten Beobachtungszeitpunkt in Vergleich zum Ausgangszustand und dem Therapieverlauf gesetzt. Das erlaubte die grobe Einteilung in die verschiedenen Gruppen in Abhängigkeit von der Anzahl der gebesserten Symptome. Genauer skalierte Systeme sind dieser Auswertung allerdings überlegen. Sie bieten die Möglichkeit, trotz einer Verschlechterung eines Symptoms, geringere Verbesserungen in Relation zum präoperativen Zustand festzustellen.

5.2. Evaluation der Ergebnisse

5.2.1. Evaluation des Patientenkollektivs

Insgesamt umfasste das Patientenkollektiv 63 Patienten, von denen der männliche Anteil mit 37 (58,7%) Personen etwas überwog. Das mittlere Alter unserer Gesamtkohorte belief sich auf 73,7 +/- 6,9 Jahre, womit das Durchschnittsalter vergleichbar mit dem anderer Studien ist (83, 100, 101, 107). Das durchschnittliche Alter der Patientenkohorte lässt sich mit der Meinung der japanischen Leitlinien vereinbaren, die ein Krankheitsbeginn ab der sechsten Lebensdekade als Diagnosekriterium festlegen. Zudem berichten sie von einem mittleren Erkrankungsalter von 75 Jahren(72).

5.2.2. Evaluation der Symptome zur Erstvorstellung

Laut aktueller Datenlage ist die Gangstörung das Symptom der Hakim Trias, das am frühesten und häufigsten bei den betroffenen Patienten zu diagnostizieren ist(66, 72, 100, 114, 115). Die Universitätsmedizin Mainz orientiert sich zur Diagnosestellung des iNPH an den deutschen Leitlinien. Sie setzen die Präsenz der Gangstörung voraus und empfehlen für eine „wahrscheinliche“ Diagnose das Vorhandensein mindestens eines weiteren Symptoms(24).

Im Patientenkollektiv dieser Studie war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die Gangstörung mit 100% am stärksten ausgeprägt. An zweiter Stelle folgte die dementielle Symptomatik mit 92,1% (58 Patienten). Die Inkontinenz war zu Beginn bei 88,9% (56 Patienten) präsent.

Bei einer landesweiten krankenhausbasierten Erhebung des iNPH in Japan aus dem Jahr 2017 war ebenfalls die Gangstörung mit 71,0% am stärksten ausgeprägt. 34,9% der 1524 Patienten litten unter kognitiven Symptomen und nur 21,6% unter einer Inkontinenz. Hier bestätigte sich ebenfalls eine Dominanz der Gangstörung, mit der kognitiven Symptomatik als zweithäufigstes Symptom(22). Die niedrigere Häufigkeit der einzelnen Symptome verglichen mit den Werten unserer Studie lässt sich in erster Linie durch die verschiedenen Einschlusskriterien erklären. Schließlich wurde die Gangstörung für die Diagnose des iNPH in der Universitätsmedizin Mainz vorausgesetzt.

Vergleichbare Zahlen erhoben Wetzell et al. (2020) mit einer Häufigkeit der Gangstörung von 98,9%, der kognitiven Symptomatik mit 88,5% und der Inkontinenz

mit 80,5%. Die Dauer der Symptome bis zur Operation belief sich im Mittel auf 23,3 +/- 20,4 Monate. Dieser lange Zeitraum weist möglicherweise auf einen protrahierten Krankheitsverlauf hin und erklärt die starke Ausprägung der Trias. Auch in der vorliegenden Studie berichteten die Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung von einem längeren Vorhandensein der Symptome (16,9 +/-17,8 Monate)(101). Beide Studien erfüllen die Kriterien der Leitlinien, die eine Mindestdauer der Symptome von 3 Monaten für die Diagnosestellung voraussetzen(24).

Das Vollbild der Hakim Trias war in der Kohorte dieser Studie bei 84,1% der Patienten vorhanden. 12,7% hatten zwei Symptome und 3,2% präsentierten sich ausschließlich mit einer Gangstörung. Im Vergleich dazu war in anderen Studien das Gesamtbild der Hakim Trias bei 57,0-68,4% der Patienten zu diagnostizieren. 23,7-25,8% wiesen zwei der Symptome auf und 6,8-17,2% nur ein Symptom(62, 72, 114, 115). Hier lässt sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der variierenden Ausprägung und den verschiedenen Diagnosekriterien vermuten. Zudem weist der hohe Anteil der Patienten mit dem Gesamtbild der Hakim Trias in dieser Dissertationsarbeit eventuell auf einen bereits fortgeschrittenen Krankheitsverlauf hin.

5.2.3. Evaluation der Komorbiditäten

Israelsson et al. (2017) bestätigten, dass ein großer Anteil der iNPH Patienten mehrere vaskuläre Risiko Faktoren (VRF) besitzen. Am häufigsten wiesen die Personen eine arterielle Hypertonie (83,4%), abdominelle Adipositas (91,4%), Hyperlipidämie (37,1%), Diabetes mellitus (26,8%) auf und 55,2% der Patienten rauchten. Diese Faktoren waren im Vergleich zu der alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe überrepräsentiert. Außerdem mangelte es ihnen im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung an protektiven Faktoren für vaskuläre Erkrankungen, wie regelmäßiger physischer Aktivität. Darüber hinaus berichteten die Autoren, dass möglicherweise fast 25% der INPH-Fälle auf VRF zurückzuführen sind(116).

Die Kohorte dieser Langzeitbeobachtungsstudie wies eine vergleichbar hohe Häufigkeit an Komorbiditäten auf. So litten 98,4% der Patienten unter Kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus Typ II, Dyslipoproteinämie, Adipositas, Nikotinabusus).

Andere iNPH Studien betrachteten den Anteil einzelner Erkrankungen des kardiovaskulären Formenkreises. Die häufigsten untersuchten Komorbiditäten waren die arterielle Hypertonie mit 48-63% betroffenen Patienten, die Hyperlipidämie mit 13-

49% und ein Diabetes mellitus mit 19-39%(66, 83, 99, 114). Jedoch zeigten Andren et al. (2018), dass in ihrer Studie keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der kardiovaskulären Komorbiditäten und dem Therapieoutcome 2 bis 6 Jahre postoperativ festzustellen war(117).

Eine weitere Komorbidität, die den Therapieerfolg der iNPH Patienten beeinträchtigt, ist die Alzheimer Demenz. Die Prävalenz lag in unserer iNPH Kohorte von 63 Patienten bei 16,1%. Pomeraniec et al. (2018) untersuchten Hirnbiopsien eines iNPH Patientenkollektivs auf pathophysiologische Korrelate der AD und konnten eine Prävalenz von 19% nachweisen. Die betroffenen Patienten zeigten eine signifikant schlechtere Antwort auf die Shunt Therapie(118). Die geringere Prävalenz unserer Patientenkohorte lässt sich womöglich durch den Verzicht auf invasive Methoden zur Diagnostik der AD erklären.

Zudem wurde in einigen Studien eine Vielzahl weiterer Komorbiditäten erfasst, wie beispielsweise maligne Erkrankungen oder Epilepsien(22, 119). Auch bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurden zusätzliche Komorbiditäten registriert, die nicht in einem direkten Zusammenhang mit dem iNPH stehen müssen. Die große Anzahl und Diversität dieser Erkrankungen verdeutlichen, dass es sich bei iNPH Patienten um ein komplexes und multimorbides Patientenkollektiv handelt.

Einige Studien setzten sich mit dem Zusammenhang zwischen Therapieergebnis und der Anzahl der Komorbiditäten auseinander. So zeigten Patienten mit einer Vielzahl an Komorbiditäten ein tendenziell schlechteres Therapieergebnis auf(64, 103). Aus diesem Grund ist die optimale Behandlung der Komorbiditäten ebenfalls für das Therapieergebnis der iNPH Patienten ausschlaggebend. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem iNPH und der Art und Häufigkeit der Komorbiditäten wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

5.2.4. Bewertung der ventrikuloperitonealen Shuntoperation

Die Patienten dieser Studie erhielten verstellbare Ventile der Firmen Integra LifeSciences (Codman Hakim) und Miethke (ProGAV). Während 46% der Patientenkohorte mit Differenzialdruckventilen versorgt wurden, wurde bei 54% zusätzlich eine Gravitationseinheit implantiert. Der Grund für diesen Unterschied ist dem langen Zeitraum der Operationen zwischen den Jahren 2006 und 2016 geschuldet. In dieser Zeit fand ein Paradigmenwechsel in der Therapie des iNPH statt,

da immer mehr Studien die Überlegenheit einer Gravitationseinheit gegenüber den herkömmlichen Ventilen belegen konnten.

Bei den ursprünglichen VP Shuntventilen mit fixierten Druckstufen, erbrachten Niederdruckventile ein besseres Therapieergebnis, jedoch mit dem nachweislich erhöhten Risiko einer Überdrainage(120). Die Differenzialdruckventile versprachen eine Reduktion der Komplikationen und erneuter operativer Eingriffe durch die Möglichkeit der Adjustierung der Druckstufe. Allerdings führten höheren Druckstufen zu einer geringeren Drainage und somit zu einem schlechteren Therapieerfolg. Dagegen hatten Gravitationseinheiten den klaren Vorteil, dass sie bei einem weiterhin guten Therapieergebnis das Risiko einer Überdrainage deutlich senkten(12, 100, 121).

Dementsprechend kamen auch in der Universitätsmedizin Mainz ab dem Jahr 2009 Ventile mit einer Gravitationseinheit zum Einsatz und werden heute ausschließlich verwendet. In vergleichbaren retrospektiven Studien lässt sich ebenfalls aufgrund des Paradigmenwechsels die Verwendung beider Ventilarten finden(103, 112, 113).

5.2.5. Evaluation des Follow-ups und der Nachkontrollen

Nachkontrollen fanden zunächst in monatlichen Abständen statt und wurden je nach Befinden der Patienten intensiviert oder reduziert. Auf diese Weise konnte eine Verlaufsbeobachtung der Beschwerden mit sofortiger Handlungsmöglichkeit bei Verschlechterungen oder Komplikationen gewährleistet werden.

Von den 364 Nachkontrollen war der Großteil der Termine geplant (76,6%). Die hohe Anzahl an Kontrollterminen bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv veranschaulicht, dass die Therapie und Betreuung der iNPH Patienten mit einem hohen zeitlichen und personellen Aufwand verbunden ist.

Die mittlere Dauer des Follow-ups ab dem Zeitpunkt der Operation betrug durchschnittlich 52,1 Monate, bei einer Standardabweichung von +/-30,5 Monaten und einem Median von 47 Monaten. In der aktuellen Literatur finden sich vornehmlich Studien, die Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr beobachten(83, 99, 101, 115, 122-125). Bei den weitaus selteneren Langzeitbeobachtungsstudien lässt sich ein durchschnittliches Follow-up von 21 Monaten bis 4 Jahren finden(100, 117, 126, 127). Zwei Studien weisen ein längeres Follow-up von durchschnittlich 4,7 und 5,9 Jahren auf(107, 128). Beide betrachteten das Therapieergebnis der Patienten ohne die Thematik der Ventulumstellung zu behandeln.

Damit weist die vorliegende Studie mit 52,1 Monaten eine lange durchschnittliche Follow-up Dauer auf, die mit bisher veröffentlichten Studien sehr gut vergleichbar ist.

5.2.6. Evaluation der Ventilumstellungen

Ein Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf dem durch die Ventilumstellungen resultierenden Benefit für die Patienten. Neben der Art und der Häufigkeit der Ventilumstellungen ist auch die Wahl der initialen Druckstufe entscheidend für die Therapie.

5.2.6.1. Evaluation der initialen Druckstufe

Die Wahl der initialen Druckstufe für das Differenzialdruckventil basiert auf empirischen Daten. In der aktuellen Literatur finden sich dazu Werte zwischen 70-160 mmH₂O(100, 112, 113, 129). In einer multizentrischen europaweiten Studie aus dem Jahr 2012 erhielten 142 Patienten Differenzialdruckventile mit einer initialen Druckstufe von 120 mmH₂O(99).Diese Angaben sind vergleichbar mit den Werten dieser Dissertationsarbeit. Die initiale Druckstufe der Patientenkohorte lag bei den Differenzialdruckventilen im Mittel bei 110,7 mmH₂O (Median:110 mmH₂O; Standardabweichung: +/- 17,3 mmH₂O).

In Kombination mit der Gravitationseinheit wurde bei dem Patientenkollektiv unserer Studie für das Differenzialdruckventil eine niedrigere Druckstufe von durchschnittlich 86,2 mmH₂O gewählt (Median: 90 mmH₂O; Standardabweichung +/- 22,6 mmH₂O). Die Gravitationseinheit wurde im Mittel auf 233,3 mmH₂O eingestellt (Median auf 250 mmH₂O; Standardabweichung +/- 24,0 mmH₂O). In anderen iNPH Studien liegen die Werte der Druckstufe für das Differenzialdruckventil zwischen 50- 100 mmH₂O, während die Gravitationseinheit eine Druckstufe zwischen 0 und 250 mmH₂O besitzt(100, 112, 113, 127). Auch in diesem Fall stimmen die Werte der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit mit der aktuellen Datenlage überein.

5.2.6.2. Evaluation der Druckstufensenkung

Bei 70,1% der 127 Ventilumstellungen wurde die Druckstufe gesenkt und das in 98,9% der Fälle mit dem Ziel einer Unterdrainage entgegen zu wirken. Durchgeführt wurden sie an 55,6% (35) des Patientenkollektivs, was 2,5 Druckstufensenkungen pro Patient entspricht. Bezogen auf das Gesamtkollektiv erfolgten pro Patient 1,4 Senkungen der Druckstufe.

In der Literatur gibt es wenige Studien, die sich ebenfalls in diesem Ausmaß mit Ventilumstellungen und ihre Auswirkung auf das Patientenbefinden befassen. Eine vergleichbare Arbeit mit einem mittleren Follow-up von 42 Monaten wurde von Gözl et al. (2013) durchgeführt(112). In dieser retrospektiven Studie erhielten 66,9% der 163 Patienten 1,7 Mal eine Senkung der Druckstufe. 35% dieser Adjustierungen waren geplant, die restlichen erfolgten bedarfsorientiert. Übertragen auf das Gesamtkollektiv handelte es sich um jeweils 1,1 Druckstufensenkungen. Diese Umstellungen führte in 41% zu einer Verbesserung und in 21% der Fälle zu einer Verschlechterung der Symptomatik.

In der Kohorte dieser Dissertationsarbeit fielen die Ergebnisse etwas schlechter aus. Hier verbesserten sich in nur 31,5 % der Fälle die Symptomatik. In weiteren 31,5% der Druckstufensenkungen jedoch verschlechterten sich die Beschwerden anschließend. Darüber hinaus waren in unserer Kohorte im Schnitt mehr Umstellungen bei einer längeren Beobachtungsdauer notwendig.

Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse stellt die längere Beobachtungsdauer dar. Zum einen kann in dem längeren Zeitraum eine erhöhte durchschnittliche Anzahl an Druckstufensenkung durchgeführt worden sein. Zum anderen kann in dieser Zeit ein weiterer Krankheitsprogress stattgefunden haben, der den Effekt der Ventilumstellung negativ beeinflusst hat. Relativiert werden diese Überlegungen durch die Tatsache, dass der Großteil der Umstellungen unserer Studie innerhalb der ersten 3 Jahre erfolgte.

Relevanter sind dagegen die Druckstufensenkungen pro Person. Da in dem Patientenkollektiv dieser Dissertationsarbeit die erste Druckstufensenkung meist nicht ausreichend war, wurde eine zweite bis dritte durchgeführt. Das erklärt die schlechtere durchschnittliche Wirksamkeit der Druckstufensenkung auf die Hakim Trias Symptomatik, die sich in der Auswertung widerspiegelt.

Darüber hinaus sind die unterschiedlichen Messverfahren zu beachten. Gözl et al. (2013) bewerteten das jeweilige Hakim Trias Symptom anhand des Kiefer Score mit 0 bis 6 Punkten. In unserer Kohorte wurden die Angaben der nachfolgenden Nachkontrollen ausgewertet und zwischen einer Verbesserung, Verschlechterung und keiner Veränderung differenziert. Diese verschiedenen Vorgehensweisen erklären die abweichenden Resultate. Zudem wiesen Gözl et al. (2013) mit 163 Patienten eine größere Patientenkohorte auf, was ihre Aussagekraft erhöht(112).

5.2.6.3. Evaluation der Druckstufenerhöhung

Eine Erhöhung der Druckstufe war in 29,9% der Ventilumstellungen notwendig und wurde bei 25 Patienten (39,7%) durchgeführt, was 1,3 Ventilumstellungen entspricht. Auf das Gesamtkollektiv übertragen, ist von 0,6 Druckstufenerhöhungen pro Patient auszugehen. Die Indikation für diese Ventilumstellung wurde im überwiegenden Fall aufgrund einer Überdrainage und drohenden Komplikationen gestellt.

In dieser Dissertationsarbeit wurde zwischen dem Einfluss, den die Druckstufenerhöhung auf Zeichen der Überdrainage hatte, und ihre Auswirkungen auf die Hakim Trias Symptomatik differenziert.

In der Summe führten 71,4% der Druckstufenerhöhungen unmittelbar zu einer Besserung der Überdrainage Symptomatik. In den restlichen Fällen waren weitere Umstellungen oder therapeutische Maßnahmen, wie beispielsweise invasive Eingriffe zur Entlastung subduraler Flüssigkeitsansammlungen, erforderlich.

Betrachtet man die iNPH Symptomatik, so war im Vergleich zur Druckstufensenkung in weniger Nachkontrollen eine Besserung feststellbar (26,3%), was auf die reduzierte Drainage zurückzuführen ist. Allerdings verschlechterten sich auch die Symptome weniger Patienten nach einer Druckstufenerhöhung. Folglich bedeutete das ein geringeres Risiko für eine Verschlechterung der Symptomatik nach einer Erhöhung als nach einer Senkung der Druckstufe in unserem Patientenkollektiv.

Auch hier lässt sich die Arbeit von Gölz et al. (2013) zum Vergleich heranziehen. Sie dokumentierten einen geringeren Anteil der Druckstufenerhöhung an allen Ventilumstellungen (9,1%). Dabei führte jede dieser Druckstufenerhöhung zu einer Besserung der Überdrainage Symptomatiken(112).

Weshalb in unserer Kohorte mehr Druckstufenerhöhungen mit einer schlechteren Wirksamkeit durchgeführt wurden, ist retrospektiv nur schwer zu eruieren. Eine mögliche Ursache stellt der Zeitpunkt dar, zu dem die Überdrainagezeichen entdeckt wurden. Ein spätes Erkennen und das damit verzögerte Handeln können zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik geführt haben. Folge davon kann ein vermehrter Bedarf an Druckstufenerhöhungen gewesen sein. Außerdem kann eine zu zurückhaltende und damit zu geringe Änderung der Druckstufe zusätzliche Adjustierungen erfordert haben.

5.2.6.4. Bewertung der Ventilumstellungen im zeitlichen Verlauf

Der Bedarf an Ventilumstellungen ist in den ersten drei postoperativen Monaten am höchsten. In den Folgejahren nimmt die Anzahl an Ventilumstellungen sukzessiv ab(130, 131). Allerdings waren in unserer Studienkohorte bis zu 10 Jahre postoperativ vereinzelt Ventilumstellungen aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik notwendig, was nochmals die aufwändige Nachbetreuung der Patienten verdeutlicht. Bedeutender ist allerdings der Nutzen dieser Therapiemaßnahme. Da Ventilumstellungen zu einer Besserung der Symptomatik beitragen können, sind sie selbst nach einem langen postoperativen Verlauf eine wichtige Therapieoption.

5.2.6.5. Evaluation der finalen Druckstufe

In der Literatur werden für optimale Therapieergebnisse Einstellungen der Differenzialdruckventile von unter 100 mmH₂O empfohlen(72, 112). Es gibt allerdings einige Studien, die zum Beobachtungsende höhere Einstellungen zwischen 120-147 mmH₂O aufwiesen (113, 124, 131). Ihr kurzes Follow-up von 12 Monaten, lässt jedoch vermuten, dass im weiteren Therapieverlauf zusätzliche Ventilumstellungen erfolgt sind und sich demnach die finale Druckstufe noch änderte.

Vergleicht man die finale und die initiale Druckstufe unserer Patientenkohorte miteinander, fällt auf, dass im Falle des Differenzialdruckventils der Median mit 110 mmH₂O gleichgeblieben war. Lediglich der Mittelwert mit 112,3 mmH₂O und die Standardabweichung waren in der finalen Einstellung etwas höher als der initiale Wert von durchschnittlich 110,7 mmH₂O. Das lässt darauf schließen, dass der Großteil der Patienten mit 110 mmH₂O gut versorgt war. Da der finale Wert aber breiter streute, benötigten einzelne Personen eine andere Einstellung.

Da mittlerweile fast ausschließlich Gravitationseinheiten eingesetzt werden, verlieren die Differenzialdruckventile in der aktuellen Forschung zunehmend an Relevanz. Betrachtet man die Einstellungen der Gravitationsventile, raten einige Studien zu niedrigeren Druckstufen bis zu 50 mmH₂O. In dieser Dissertationsarbeit wurde der Druck im Therapieverlauf von einem Mittelwert von 86,2 mmH₂O auf 68,4 mmH₂O gesenkt(112, 113, 132). Die Gravitationseinheit war zum letzten Beobachtungszeitpunkt bei allen Patienten auf 250 mmH₂O eingestellt. da die meisten Patienten in erster Linie mit einer nicht verstellbaren Einheit versorgt wurden.

In der Summe fanden sich die finalen Druckstufeneinstellungen in unserem Kollektiv zwischen 0 -190 mmH₂O. Die Ventile von Patienten mit anhaltend verbesserter Symptomatik der Hakim Trias befanden sich im Mittel bei 100,7 mmH₂O(0-160mmH₂O) bei den Patienten mit Differenzialdruckventil. Die mittlere Stufe dieser Patienten mit zusätzlicher Gravitationseinheit lag bei 72,7 mmH₂O (0-190mmH₂O). Wohingegen Patienten, welche nur transient oder nie profitierten, bei einer mittleren Druckstufe von 125,8 mmH₂O (50-200mmH₂O) endeten. Dabei waren die Patienten mit Gravitationseinheit zuletzt auf eine mittlere Druckstufe von 62,0 mmH₂O (10-130mmH₂O) eingestellt.

Daraus lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Wahl der finalen Druckstufe und dem Therapieergebnis erschließen. Das breite Spektrum der Werte weist jedoch darauf hin, dass die Druckstufe individuell auf die Bedürfnisse der Patienten anzupassen ist. Um diesen Anforderungen nachkommen zu können, sind verstellbare Ventile vorteilhaft. Ihre Flexibilität fördert damit eine optimale Therapie und Betreuung des iNPH Patientenkollektivs.

5.2.6.6. Gesamtbewertung der Druckstufenumstellungen

Im Verlauf der iNPH Therapie sind Senkungen der Druckstufe zur möglichen Verbesserung der Hakim Trias häufiger notwendig als Druckstufenerhöhungen, die in der Regel einer Überdrainage entgegenwirken sollen. Einige Studien zeigten ein Verhältnis von 70% zu 30% zwischen Senkung und Erhöhung der Druckstufe(99, 131). Dieses Verhältnis konnte auch in dieser Dissertationsarbeit beobachtet werden.

Generell scheinen iNPH Patienten mehr durch Druckstufensenkungen zu profitieren als durch eine initial niedrigere, aber konstante Druckstufe. Zu diesem Ergebnis kamen Saehle et al. (2014) mit einer randomisierten Kontrollstudie. Eine allmähliche Senkung der Ventileinstellung von 200 mmH₂O auf einen Mittelwert von 70 mmH₂O führte zu einem signifikant besseren Ergebnis als eine fest eingestellte Druckstufe mit einem Mittelwert von 130 mmH₂O. Gleichzeitig hatten beide Gruppen die gleiche Rate an Überdrainage-Symptomen und Komplikationen(110). Grund für das bessere Ergebnis ist, dass die Anpassung an die Ventildruckstufeneinstellung und aufeinanderfolgende Änderungen der Liquordynamik eher langsame Prozesse sind(112). Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine initial hohe Druckstufe den Therapieerfolg verzögern kann(133).

Den positiven Effekt der Ventilumstellungen machten sich Gözl et al. (2013) zu Nutze, indem sie im Rahmen der postoperativen Therapie geplante Ventilumstellungen durchführten. Dabei stellten sie einen Benefit für die Patienten fest, bei denen bis dahin eine postoperative Besserung der iNPH Symptome ausgeblieben war(112).

In der Summe ließ sich in dieser Dissertation nachweisen, dass ungefähr ein Drittel aller Druckstufenänderungen direkt zu einer Besserung der Hakim Trias führten. In 40% der Fälle waren anschließend keine Unterschiede festzustellen. Zudem erzielten 71,4% der Druckstufenerhöhung eine sofortige Besserung der Überdrainage. Damit überwiegt der Nutzen dem Risiko einer Verschlechterung und die Druckstufenadjustierung erweist sich als eine erfolgreiche Therapiemaßnahme. Im Vergleich zu fixierten Ventilen kann dabei auf zusätzliche Eingriffe wie Ventil- und Shuntrevisionen verzichtet und die damit verbundenen Kosten eingespart werden(122). Dadurch relativiert sich der höhere Preis der Differenzialdruckventile verglichen mit dem fixierter Druckventile auf lange Sicht (129).

Zudem erfahren laut Tullberg et al. (2018) iNPH Patienten durch die VP Shunt Therapie mit verstellbaren Ventilen einen Zugewinn von 2,2 Lebensjahren und 1,7 qualitätskorrigierten Lebensjahren (QUALY). Für die Berechnung des QUALY wurden Faktoren wie die Mobilität, Selbstversorgung, Haupttätigkeit, soziale Beziehungen, Schmerzen und Stimmung ausgewertet. Im Vergleich dazu gewannen Patienten mit einer AD durch eine medikamentöse Donepezil Therapie lediglich 0,11 QUALY bei einem wesentlich höheren inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnis. Nach Hochrechnungen der Autoren beliefen sich die Kosten bei den iNPH Patienten für den Zugewinn eines Lebensjahres auf 6.000 € und die eines QUALY auf 7.500 €. Diese Werte liegen deutlich unter dem nominalen Schwellenwert des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) für die Kosten pro QALY für neue Interventionen. Dieser liegt bei 20,000£ und damit ungefähr bei 22.377€(134). Insgesamt handelt es sich damit bei der VP Shunt Operation mit verstellbaren Differenzialdruckventilen um eine kosteneffiziente Therapie, die nachweislich die Lebensqualität der iNPH Patienten steigert(106, 126).

5.2.7. Evaluation des NPH Score und der Patientengruppen

5.2.7.1. Evaluation des NPH Score und der Patientenverläufe

Der iNPH Score kann die unterschiedlichen Verläufe der iNPH Therapie visualisieren. Anhand dieser Verläufe ließen sich unterschiedliche Gruppen darstellen. Ein Teil der Patienten verbesserte sich stetig, ein Teil verschlechterte sich und der letzte Anteil zeigte nach anfänglicher Verbesserung ebenfalls eine Verschlechterungstendenz. Die visuelle Darstellung der Ergebnisse in Graphen orientierte sich ausschließlich an den Therapieverläufen und ist nicht deckungsgleich mit den Gruppen, die auf Basis der Hakim Trias zum Endzeitpunkt erstellt worden sind.

Der entscheidende Unterschied besteht darin, dass die als „transient profitierend“ markierten Graphen auch Patienten beinhalten, bei denen sich zwar nicht alle NPH Symptome verschlechterten, aber ein klarer Abwärtstrend des Krankheitsverlaufs darstellbar war. Der Verlauf weist darauf hin, dass nach Ende der Beobachtungszeit wahrscheinlich eine weitere Verschlechterung stattfinden wird, die auf Dauer die gesamte Hakim Trias betrifft. Demnach würden im Verlauf der Zeit immer mehr Patienten unter die Kategorie „transient profitierend“ fallen. Das verdeutlicht den progredienten Krankheitsverlauf des iNPH mit stetig abnehmender Ansprechrate auf die Therapie bei den meisten Patienten (111, 135). So nimmt die Anzahl der Patienten und der durchschnittliche Nutzen durch die Shuntversorgung im Laufe der Jahre ab(103, 117, 136). Hier gilt allerdings darauf zu achten, dass die Komorbiditäten dieser Patientengruppe ebenfalls zu einer Verschlechterung beitragen können(55).

5.2.7.2. Evaluation der Patientengruppen

Ein viel behandeltes Thema in der iNPH Forschung ist der Therapieerfolg. Viele Studien differenzierten die Patienten dabei in Gruppen mit einem exzellenten, guten und schlechten Outcome oder auch zwischen Shunt Respondern und Non Responder (100, 103, 113, 127, 130, 131). Dafür wurden verschiedene Score- und Bewertungssysteme herangezogen.

Da es, wie bereits erwähnt, keine Empfehlung für einheitliche Messinstrumente des Therapieerfolges gibt, ist es wichtig diese bei der Analyse und dem Vergleich des Therapieoutcomes zu beachten(24, 117, 127). So kann abhängig von dem

Bewertungsverfahren die Erfolgsrate innerhalb einer Studienpopulation variieren(82, 100). Dementsprechend wiesen Klinge et al. (2012) mit der mRS eine Erfolgsrate von 69%, anhand ihrer NPH Skala aber eine Rate von 84% nach(99).

Darüber hinaus ändert sich die Erfolgsrate der VP Shunt Therapie aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs des iNPH in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt. Demnach wiesen Studien mit einem Follow-up von maximal 12 Monaten eine Erfolgsrate von 75%-90,9% auf (99, 101, 113, 114, 130). Langzeitbeobachtungsstudien stellen eine Abnahme der Erfolgsrate auf 40%-74% dar(103, 113, 117, 136).

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Analyse des Therapieerfolges der letzte Status der einzelnen Hakim Trias Symptome betrachtet. Anhand dessen wurden verschiedene Gruppen generiert. Ziel war es, die Unterschiede und Eigenschaften dieser Gruppen zu erarbeiten und herauszufinden, von welcher Dauer der Erfolg war und inwieweit Ventilumstellungen dabei eine Rolle spielten.

Die Gruppe der Patienten, die bezüglich der gesamten Hakim Trias profitierten, umfassten nur 11,1% der Gesamtkohorte bei einem durchschnittlichen Follow-up von 50 Monaten. 46% der Kohorte berichteten während eines durchschnittlichen Follow-ups von 47,1 Monaten von einer anteiligen Besserung der NPH Symptome zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Am meisten profitierten die Patienten bezüglich der Gangstörung. Nach einer anfänglichen Verbesserung präsentierten sich 27,0% der Patienten zum Endzeitpunkt wieder mit der Gesamtheit der Trias wie zu Beginn der Behandlung. Das durchschnittliche Follow-up dieser Gruppe betrug 58,8 Monate.

In der Summe profitierten damit initial zum Zeitpunkt 1NK, welcher im Mittel 4,6 Monate betrug, 84,1% der Patienten von der VP Shunt Therapie. Diese Rate fiel zum letzten Beobachtungszeitpunkt auf 57,1% der Patientenkohorte. Diese 57,1% bilden den Anteil der Gesamtkohorte, der dauerhaft von der Therapie profitierte. In der Literatur findet sich ein vergleichbarer Rückgang der Erfolgsrate von initialen 79-80% auf einen Anteil von 60-64% nach einem Zeitraum von 2 bis 5 Jahren(113, 136).

15,9% der Patienten wiesen bei einem durchschnittlichen Follow-up von 30,2 Monaten keine anhaltende Verbesserung auf. Die Patienten dieser Gruppe sind als Non-Responder zu interpretieren. Es besteht die Möglichkeit, dass hier eine Fehldiagnose gestellt wurde. Auch andere Studien bestätigen einen vergleichbaren Anteil von Non-Respondern von 16,5-21%(32, 100, 130, 131).

Insgesamt geht aus den Ergebnissen hervor, dass die iNPH Patienten in unterschiedlichem Ausmaß und verschieden lange von der VP Shunt Therapie profitierten.

5.2.7.3. Evaluation der Ventilumstellungen innerhalb der Patientengruppen

Mehrere Publikationen konnten in den vergangenen Jahren belegen, dass Ventilumstellungen einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf des iNPH haben(110, 112, 122). Zum jetzigen Zeitpunkt existiert keine Langzeitbeobachtungsstudie, die untersucht inwiefern nach ihrem Therapieoutcome eingeteilte und untersuchte Patienten, von den Ventilumstellungen profitieren.

In allen vier Gruppen der vorliegenden Studie wurden Ventilumstellungen in Anspruch genommen. Die Patienten, die bezüglich der gesamten Hakim Trias profitierten, benötigten mit 0,9 die geringste Anzahl Ventilumstellungen pro Patient. Zudem nahmen nur 43,2% der Patienten dieser Gruppe eine Ventilumstellung in Anspruch. Diesen Ergebnissen ist zu entnehmen, dass der Anteil der iNPH Patienten, der sehr gut auf die VP Shunt Therapie anspricht, tendenziell eine geringere Anzahl an Ventilumstellungen benötigt.

Dagegen nahmen die Patienten mit anteiliger und transienter Besserung durchschnittlich 2,2 Ventilumstellungen in Anspruch, welche an 72,4% der Patienten mit anteiliger Besserung und 64,8% der Patienten mit transienter Besserung durchgeführt wurden. Da der Großteil der Ventilumstellungen vor allem zu Beginn der Therapie erfolgte, ist auch hier von einem positiven Einfluss auf die transiente Gruppe auszugehen. Allerdings war mit Beginn des Abwärtstrends der weitere Krankheitsprogress trotz Ventilumstellungen nicht mehr zu verhindern. Insgesamt waren in diesen Gruppen im Schnitt mehr Ventilumstellungen notwendig. Dieses erklärt sich natürlich alleinig durch die Tatsache, dass durch rezidivierende Umstellungen versucht wurde, ein gutes Therapieergebnis zu erzielen.

In der Gruppe der Non Responder wurde bei 79,9% der Patienten durchschnittlich 2,0 Ventilumstellungen durchgeführt, die aber zu keiner Besserung führten. Dieser Befund bestätigt, dass für diese Patienten weder durch die gesteigerte Drainage der VP Shuntoperation noch durch weitere Druckstufensenkungen eine Besserung erzielt werden kann(130, 131).

In der Summe profitierten 55,6% der Gesamtkohorte durch die Anwendungen der Ventulumstellungen von der VP Shunt Therapie. 38,1% dieser Patienten berichteten bis zuletzt von einer Besserung der Hakim Trias. Damit trugen bei 66,0% der Patienten, die von der Therapie profitierten, Ventulumstellungen zu diesem Erfolg bei. Im Schnitt waren dafür 3 Umstellungen erforderlich. Daraus lässt sich schließen, dass die erste Umstellung meist nicht die erwünschte Besserung brachte, weshalb weitere Umstellungen notwendig wurden. Insgesamt profitierten mehr als die Hälfte der Patienten von der VP Shunt Therapie durch die Verstellbarkeit der Ventile, was ihre wichtige und essenzielle Funktion in der Therapie des iNPH belegt. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Patienten, die sehr gut auf eine VP Shunt Therapie ansprechen, tendenziell weniger Ventulumstellungen benötigten.

5.2.7.4. Evaluation des Zeitpunktes der Verschlechterung

In mehreren Studien konnte dargestellt werden, dass sich trotz der VP Shunt Operation die Hakim Trias Symptomatik über einen längeren Zeitraum verschlechterte und die initiale Verbesserung nicht erhalten werden konnte (113, 136). In dieser Dissertationsarbeit wurde festgestellt, dass die Verschlechterung nicht alle Patienten im gleichen Ausmaß betrifft. So profitierte eine Gruppe bis zuletzt von der Therapie und eine Gruppe verschlechterte sich nach anfänglicher Besserung im weiteren Therapieverlauf bezüglich der gesamten Symptomatik. Um zu errechnen, ab welchem Zeitpunkt es zu einer Verschlechterung kam, wurde die transient profitierende Gruppe betrachtet. Da diese Gruppe mehr als ein Viertel der Patientenkohorte umfasste, kommt ihr eine wichtige Bedeutung zu.

Der Zeitpunkt, ab dem es durchschnittlich zu einer Verschlechterung kam, belief sich auf 10,9 Monate. Anschließend war trotz weiterer Therapiemaßnahmen keine Verbesserung der Symptome mehr eingetreten.

In der aktuellen Literatur finden sich keine vergleichbaren Daten. Das liegt zum einen daran, dass die Fragestellung über den Zeitpunkt der Verschlechterung selten thematisiert wurde und zum anderen, dass der Zeitpunkt in anderen Studien auf die Gesamtgruppe bezogen wurde. Nichtsdestotrotz weisen auch andere Publikationen darauf hin, dass es ab einem ähnlichen Zeitpunkt zu einer anhaltenden Verschlechterung kommt.

Ein Beispiel dafür bieten Eide et al. (2016). Sie betrachteten die durchschnittliche Verbesserung ihrer Studienkohorte anhand der Differenz eines prä- und

postoperativen NPH Scoring Wertes. Demnach profitierten Ihre Patienten über 2 bis 3 Jahre deutlich von der Therapie, bevor es schließlich zu einer mehrheitlichen Verschlechterung der Symptomatik kam. Aus einer Graphik wird ersichtlich, dass der Höhepunkt der Verbesserung nach Ablauf des ersten postoperativen Jahres erreicht wurde(127). Es lässt sich spekulieren, dass sich bereits ab diesem Zeitpunkt ein deutlicher Teil der Gruppe verschlechterte. Da sich die Daten allerdings auf die Gesamtkohorte bezogen, ist schwer zu sagen, ob diese Zeitangabe in Relation zu dem Ergebnis unserer Studie gesetzt werden kann. Auch Halperin et al. (2015) berichteten von einer zunehmenden Verschlechterung des Therapieerfolgs, allerdings nach einem Zeitraum von bereits 6 Monaten(64, 137).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie vermag keinen Zeitpunkt zu nennen, ab dem weitere therapeutische Maßnahmen nicht mehr sinnvoll sind. Stattdessen soll es zu verstehen helfen, wie sich die Erkrankung des iNPH entwickeln kann. Ein besseres Verständnis ermöglicht eine Optimierung und Individualisierung der Therapie für die jeweiligen Patienten und Patientengruppen. Ziel zukünftiger Studien sollte es sein, der möglichen Verschlechterung der Symptomatik besser zu begegnen und ihre Entstehung vorzubeugen.

Es lässt sich abschließend festhalten, dass auch die iNPH Patienten mit einem progredienten Krankheitsverlauf im Schnitt 10,9 Monate von einer VP Shunt Therapie und den Ventulumstellungen profitierten, bevor sich die Erkrankung erneut verschlechterte.

5.2.7.5. Evaluation der Altersverteilung in den verschiedenen Kategorien

Da die Patienten meist ab der siebten Lebensdekade am iNPH erkranken, muss das hohe Erkrankungsalter als möglicher Einflussfaktor für das Therapieergebnis in Betracht gezogen werden(72, 83, 100, 101, 107). Zur Untersuchung dieser Variable wurden neue Gruppen definiert. Die Patienten der Gruppe „mit dauerhaftem Benefit“ hatten ein durchschnittliches Alter von 72,1 Jahren zum Zeitpunkt der OP. Dagegen waren die Patienten der Gruppe „ohne dauerhaften Benefit“ mit einem durchschnittlichen Alter von 75,7 Jahren älter. Die Signifikanz dieses Zusammenhangs konnte mit einem p- Wert von 0,040 belegt werden. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit einem niedrigeren Durchschnittsalter eine höhere Wahrscheinlichkeit haben dauerhaft von der Therapie zu profitieren.

Auch Suchorska et al. (2015) konnten einen Vorteil jüngerer Patienten darstellen. Bei diesen Patienten wurden allerdings ausschließlich Gravitationseinheiten implantiert. Ein niedrigeres Durchschnittsalter war mit einem besseren Ergebnis der Gangstörung und der Inkontinenzstörung assoziiert(100). Einige Studien widerlegen jedoch einen solchen Zusammenhang(64, 103, 138). So konnten beispielsweise Andren et al. (2019) im Rahmen einer multizentrischen Studie belegen, dass das Alter keinen Einfluss auf das Therapiergebnis hatte. Interessanterweise war unterdessen ein höheres Patientenalter mit einer erhöhten Mortalität assoziiert(107).

Schließlich muss darauf hingewiesen werden, dass auch in dieser Dissertationsarbeit Patienten höheren Alters von der Therapie profitierten, allerdings war der Erfolg von kürzerer Dauer. Damit weisen die Ergebnisse darauf hin, dass jüngere Patienten womöglich einen längeren Nutzen haben. Insofern ist INPH Patienten mit kontrollierbaren Operationsrisiken, eine VP Shunt Therapie unabhängig von ihrem Alter zu empfehlen. Denn das Alter beeinflusst die Wahrscheinlichkeit für ein erfolgreiches Therapieergebnis nicht (64).

5.2.8. Evaluation der Häufigkeiten der Hakim Trias

Ein entscheidender Aspekt des Therapieerfolgs ist das Ergebnis der einzelnen iNPH Symptome. Gegenstand aktueller Forschung ist oftmals die unterschiedliche Wirksamkeit der operativen Therapie in Bezug auf die Symptome der Hakim Trias. Der größte Effekt ist hierbei auf die Gangstörung zu registrieren (72, 99, 127).

5.2.8.1. Evaluation der Gangstörung

Zum einen wiesen Gözl et al. (2013) nach, dass die Gangstörung im Vergleich zu den anderen Symptomen der Hakim Trias am besten auf Ventilumstellungen ansprach. Zum anderen profitierten laut der europäischen multizentrischen iNPH Studie prozentual die meisten Patienten bezüglich der Gangsymptomatik (99). Die japanischen Leitlinien berichten dabei von Verbesserungsraten zwischen 58-90%(72).

In der vorliegenden Dissertationsarbeit war nach 4,6 Monaten der Anteil der Patienten mit einer persistierenden Gangstörung auf 17,5% gesunken, was im Umkehrschluss eine Verbesserung für 82,5% der Patienten bedeutete. Damit kann auch in dieser Arbeit ein hoher postoperative Nutzen in Bezug auf die Gangstörung bestätigt werden.

Zum letzten Beobachtungszeitpunkt sank diese hohe Verbesserungsrate allerdings deutlich. Nach einem mittleren Follow-up von 52,1 Monaten war die Gangstörung

wieder bei 60,3% der Gesamtkohorte präsent. Damit profitierten also final nur 39,7% der Patienten bezüglich der Gangstörung durch die VP Shunt Therapie bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt. Auch in der Literatur finden sich vergleichbare Werte. Nach einem Follow-up von 3 Jahren berichteten Klassen et al. (2011) von einem Rückfall der Verbesserungsrate auf nur 33%(139). Diese Resultate verdeutlichen den progredienten Krankheitsverlauf des iNPH. Nichtsdestotrotz ist bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt ein Nutzen im Vergleich zum präoperativen Zustand feststellbar. Auch Eide et al. (2016) berichteten im Rahmen einer Langzeitbeobachtungsstudie, dass die Verbesserung des Gangbildes im Vergleich zu den restlichen Symptomen der Hakim Trias am längsten fortbestand und im Zuge dessen noch 3 bis 4 Jahre postoperativ messbar war(127). Eine zusätzliche Maßnahme, die zur Optimierung des Gangbildes beiträgt, ist eine physiotherapeutische Behandlung im Rahmen der postoperativen Nachsorge(112). Zudem berichteten Andren et al. (2019), dass eine postoperative Verbesserung des Gangs und der mRS mit einer besseren Überlebensrate assoziiert sind(107).

5.2.8.2. Evaluation der Harninkontinenz

Der zweitstärkste Einfluss der VP Shunt Therapie auf die Hakim Trias war in der vorliegenden Studie bezüglich der Inkontinenzsymptomatik zu messen. Zum Zeitpunkt der 1. Nachkontrolle erfuhren 42,9% der Patientenkohorte eine Besserung der Inkontinenzproblematik. Die Angaben der Literatur variieren diesbezüglich deutlich. Während Poca et al. (2012) 6 Monate postoperativ bei 82,4% eine gesteigerte Blasensphinkterkontrolle verzeichneten, analysierten Agerskov et al. (2018) das Therapieoutcome von 429 Patienten mit dem Ergebnis, dass nach einem halben Jahr 21% der Betroffenen eine Besserung der Inkontinenzproblematik angaben(66, 140). Diese Resultate spiegeln sich in den Angaben der japanischen Leitlinien wider, die eine Erfolgsrate von 20-82,5% veröffentlichten(72).

In der vorliegenden Dissertationsarbeit berichteten gegen Ende der Beobachtungszeit 66,7% der Patienten über Inkontinenzprobleme, was schließlich einer abschließenden Erfolgsrate von 22,2% entspricht. Damit ist ersichtlich, dass im Vergleich zur Gangstörung der Erfolg der Therapie bezüglich der Inkontinenz kleiner und auch von kürzerer Dauer ist(127).

5.2.8.3. Evaluation der dementiellen Symptomatik

Das dritte Symptom der Hakim Trias stellt die kognitive Symptomatik dar. Sie war in dieser Studie mit 88,9% am zweithäufigsten im Patientenkollektiv vorzufinden. Postoperativ und zur NK1 war ein deutlicher Rückgang durch die Therapie auf 52,4% zu verzeichnen, obgleich dies ein geringerer Erfolg verglichen mit der Gangsymptomatik darstellt. Demnach verbesserten sich zu einem mittleren Zeitpunkt von 4,6 Monaten postoperativ 41,1% der betroffenen Patienten bezüglich der dementiellen Symptomatik.

Laut einer Metaanalyse von Peterson et al. (2016) variiert die Erfolgsrate hinsichtlich der kognitiven Leistung zwischen 0-80%. Die starke Variation des Outcomes kann mit dem unterschiedlichen Studiendesign begründet werden. In der Metaanalyse stellten die Autoren fest, dass Publikationen mit einem generellen Fokus auf die kognitive Symptomatik bessere Resultate bezüglich der kognitiven Leistung erhielten. Demgemäß liefern genauere Testinstrumente eine höhere Sensitivität bezüglich kognitiver Verbesserungen(141). Eine Vielzahl an neuropsychologischen Tests zur Evaluation des kognitiven Outcomes wurde beispielsweise von Solana et al. (2012) angewandt (MMSE, Information and Orientation (WMS-R), WMS-R Visual reproduction, Rey Auditory-Verbal Learning Tests, Verbal Fluency Test etc.). Sie wiesen 6 Monate postoperativ eine Verbesserungsrate von 64,4% bei 185 Patienten nach. Allerdings profitierten die Patienten auch in dieser Studie stärker bezüglich der Gangsymptomatik (83,9%)(142).

Die Daten dieser Dissertation bildeten tendenziell schlechtere Resultate bezüglich der kognitiven Leistung in dem unmittelbar postoperativen Zeitraum ab. Zum einen lässt sich das möglicherweise durch im Vergleich zu anderen Studien unterschiedlichen Messverfahren erklären und zum anderen durch das Einbeziehen der subjektiven Angaben der Patienten und Angehörigen. Dennoch befinden sich die Ergebnisse im Spektrum der aktuellen Datenlage, da weitere Studien ein erfolgreiches postoperatives Resultat bei circa der Hälfte der Patienten aufzeigen konnten(143, 144).

Zum letzten Beobachtungszeitpunkt (52,1 Monate) präsentierten sich 73,0% der Patienten wieder mit einer dementiellen Symptomatik, was im Umkehrschluss einen positiven Einfluss der Shunttherapie auf die kognitiven Defizite von nur 19,1% entspricht. Im Vergleich dazu berichteten auch Koivisto et al (2013) in ihrer

Langzeitbeobachtungsstudie nach einem medianen Follow-up von 4,6 Jahren von einer kognitiven Beeinträchtigung bei 80% ihrer Kohorte(128).

Insgesamt demonstriert der Verlauf aller drei Symptome den progredienten Charakter des iNPH. Allerdings war im Vergleich zum präoperativen Status eine Regredienz der Hakim Trias bis zum Schluss erkennbar, wenn auch nicht in dem Umfang des unmittelbar postoperativen Ergebnisses. Damit konnte der nachhaltige Nutzen der VP Shunt Therapie in der vorliegenden Dissertationsarbeit belegt werden.

5.2.9. Evaluation der Komplikationen und Mortalität

5.2.9.1. Evaluation der Komplikationen

In der Therapie des iNPH kann es zu einer Vielzahl von Komplikationen kommen. Allen voran Folgen einer Überdrainage, technische Komplikationen, aber auch Infektionen des VP Shunts sind zu verzeichnen. In dieser Studie erlitten 41,3% der Patientenkohorte Komplikationen. Der Großteil davon ließ sich auf das Auftreten einer Überdrainage zurückführen (82,9%). Neben Hygromen und SDH wurden auch frühe Anzeichen einer Überdrainage, wie das Auftreten von Schlitzventrikel, erfasst.

Viele aktuelle Publikationen wiesen dagegen geringere Komplikationsraten zwischen 12% und 27,8% auf(99, 106, 136, 140). Das lässt sich unter anderem durch den Beobachtungszeitraum erklären, der bei den meisten iNPH Studien maximal 12 Monate betrug. Darüber hinaus müssen bei der Analyse und dem Vergleich der Komplikationsraten anderer Studien die unterschiedlichen Kriterien zur Erfassung unerwünschter Ereignisse beachtet werden. So finden sich einige wissenschaftliche Arbeiten, die sich ausschließlich auf interventionsbedürftige Komplikationen konzentrierten.

Sundström et al. (2018) fokussierten sich beispielsweise auf das Auftreten einer Überdrainage bedingten Komplikation, dem Subduralhämatom. Bei einem repräsentativen Kollektiv von 1846 iNPH Patienten kam es im Therapieverlauf bei 10% zu einem SDH innerhalb des ersten postoperativen Jahres(122). Im Vergleich dazu ließ sich im Patientenkollektiv unserer Studie eine deutlich höhere SDH Rate von 25,4% erheben, wobei hier primär auf die längere Follow-up Zeit verwiesen werden muss.

Andere Langzeitbeobachtungsstudien berichteten ebenfalls von höheren Komplikationsraten. Das verdeutlicht, dass in der Therapie des iNPH auch nach dem ersten postoperativen Jahr eine Vielzahl an Komplikationen auftreten können. Eide et al. (2010) erhoben bei einem medianen Follow-up von 2 Jahren eine Komplikationsrate von 32,3%. Allerdings wurden im Gegensatz zu unserer Auswertung keine Schlitzventrikel oder Hygrome einberechnet(145). Suchorska et al. (2015) wiesen innerhalb eines medianen Follow-up von 28 Monaten eine Komplikationsrate von 18% nach. In ihrer Kohorte waren circa die Hälfte der Patienten mit Gravitationseinheiten versorgt, ebenso wie die Patienten unserer Studie. Ihre Bewertungskriterien unterschieden sich aber darin, dass sie ausschließlich interventionsbedürftige SDH als Überdrainagekomplikationen aufzählten (5,6%)(100). Neben den unterschiedlichen Bewertungskriterien stellt die längere Beobachtungsdauer auch hier einen möglichen Grund für die abweichenden Ergebnisse unserer Studie dar. Wenn wir in unserer Studie alleinig die interventionspflichtigen Komplikationen betrachten, liegen diese bei 23,8%. Im Falle von Überdrainage bedingten Interventionen belief sich die Rate auf 16,5% der Patienten.

Schließlich ist zu erwähnen, dass trotz des hohen Aufkommens an Überdrainagen, eine niedrige Rate an technischen Komplikationen (3,2%) und Infektionen (1,6%) vorzuweisen war. Derart niedrige Infektionsrate von 1,1-2% sind auch in aktuellen Publikationen vorzufinden(100, 112). Betrachtet man das Auftreten technischer Komplikationen, finden sich Angaben zwischen 4-11,2%, welche über dem Wert unserer Patientenkohorte liegen(100, 112, 130).

Insgesamt wird ersichtlich, dass in der Therapie des iNPH außerhalb des operativen Risikos eine Vielzahl an Komplikationen auftreten können, die weitere therapeutische Maßnahmen bedürfen. Hierbei stellt die Verstellbarkeit der Druckstufe eine entscheidende therapeutische Maßnahme dar, die den Patienten oftmals einen weiteren invasiven Eingriff erspart.

5.2.9.2. Evaluation der notwendigen operativen Interventionen

In einigen Fällen sind trotz der Möglichkeit der Druckstufenumstellung weitere invasive Maßnahmen erforderlich. In der aktuellen Literatur variieren die Angaben bezüglich der Interventionsrate in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit. So zeigten Studien mit einem Follow-up von maximal 12 Monaten eine tendenziell niedrigere Interventionsrate von 7-18% auf(5, 6, 22, 36, 42). Dagegen lagen die Werte bei Langzeitbeobachtungsstudien zwischen 11-26% der Patienten(1, 4, 21, 28, 39).

In der Kohorte unserer Studie wurde bei 23,8% der Patienten operativen Interventionen durchgeführt. Als häufigste Maßnahme waren bei 12,7% der Patienten Entlastungen subduraler Flüssigkeitsansammlungen notwendig. Ventil- und Shuntrevisionen waren zu gleichen Teilen auf Überdrainagen und Unterdrainagen zurückzuführen (4,8%). Andere Gründe für Revisionen waren technische Komplikationen (3,2%) oder Shuntinfektionen (1,6%).

Eine entsprechend hohe Interventionsrate wies eine aktuelle Studie aus Schweden auf. Andren et al. (2018) analysierten anhand des „Schwedischen Hydrozephalus-Qualität Registers“ eine Kohorte von 979 iNPH Patienten über einen medianen Zeitraum von 3 Jahren. Dabei wurde bei 26% der Patienten weitere operative Eingriffe erforderlich. Hierbei waren in 14% der Fälle technische Komplikationen ursächlich und nur 3,7% waren durch SDH zu erklären(28) .

Insgesamt entspricht die Interventionsrate dieser Dissertationsarbeit mit 23,8% den Daten aktueller Publikationen. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass der Großteil der Interventionen nicht auf Grund technischer Komplikationen durchgeführt wurde, sondern Folgen einer Überdrainage waren (17,4%).

Zuletzt ist in Bezug auf die Verstellbarkeit der Ventile zu erwähnen, dass ihre Einführung zu einer deutlichen Senkung der Interventionsrate geführt hat. Dementsprechend belegten Mpakopoulou et al.(2011) einen Rückgang der Revisionsrate von 40% auf 20% bei der Wahl eines verstellbaren VP Shunts(54).

5.2.9.3. Evaluation der Komplikationen im Bezug auf die Gravitationseinheit

Eine weitere Maßnahme, die neben verstellbaren Ventilen zur Senkung der Komplikations- und Interventionsrate in der iNPH Therapie beigetragen hat, ist die Einführung der Gravitationseinheit. Auch wenn es nicht die primäre Fragestellung betrifft, wurde dennoch in dieser Arbeit ihr Einfluss auf Komplikationen, Ventilumstellungen und den Therapieerfolg analysiert. Bedingt durch den Zeitraum, in dem Patienten für diese Studie eingeschlossen wurden, erhielten 54% der Patienten eine Differenzialdruckventil plus Gravitationseinheit. Die restlichen 46% wurden alleinig mit Differenzialdruckventilen ohne Gravitationseinheit versorgt.

Schließlich passt die Gravitationseinheit die Drainagerate des VP Shunts an die orthostatischen Bedingungen des Patienten an, da die Differenz zwischen dem intrakraniellen und dem abdominellen Druck in Abhängigkeit von der Körperposition variiert. Sie besitzen einen niedrigen Öffnungsdrucks, wenn sich der Patient in Rückenlage befindet, während der Ausflusswiderstand im Ventil in aufrechter Position parallel zum hydrostatischen Druckgradienten des Liquor ansteigt(100).

Bereits 2006 gab es erste Studien die den Benefit der Gravitationseinheit gegenüber den Differenzialdruckventilen untersuchten(146). In den Folgejahren gab es immer mehr Studien, die einen Vorteil bestätigten, so auch Lemcke et al. (2013)(100, 113, 124). Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen SVASONA Studie errechneten sie für das Auftreten einer Überdrainage eine Risikodifferenz von 36,2% zwischen Patienten mit und Patienten ohne Gravitationseinheit.

Das entspricht den Ergebnissen der Patientenkohorte der vorliegenden Dissertationsarbeit. Hier war in der Differenzialdruckventilgruppe ebenfalls bei zusätzlich 32,2% der Patienten eine Überdrainage aufgetreten. Damit gelang in dieser Arbeit der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes, der den klaren Vorteil einer Gravitaionseinheit bezüglich der Überdrainage demonstriert.

Betrachtet man die aktuellen Daten zur Ventilumstellung, lässt sich ebenfalls eine eindeutige Datenlage finden. Im Vergleich benötigen Patienten mit Gravitationseinheit weniger Ventilumstellungen(100, 113). Dieser Zusammenhang konnte ebenfalls in unserer Studie dargestellt werden, allerdings ohne ein statistisch signifikantes Ergebnis. Einen möglichen Grund für den nicht signifikanten p-Wert stellt die Kohortengröße dar.

In Bezug auf das Therapieoutcome sind die Daten weniger eindeutig. Während Lemcke et al. (2013) und Saehle et al. (2014) nach einem Follow-up von 6 Monaten keinen signifikanten Unterschied des Therapieergebnisses feststellen konnten, wiesen Studien mit einem längeren Follow-up einen Benefit durch die Gravitationseinheit nach(12, 100, 110, 113, 124). In dieser Arbeit ist der Anteil der Patienten, die dauerhaft von einer VP Shunt Therapie profitierten, ebenfalls in der Gruppe mit Gravitationseinheit größer. Trotzdem ist in dieser Gruppe auch der Anteil der Patienten größer, die nie von der Therapie profitieren. Insgesamt ließ sich in dieser Dissertationsarbeit zwischen der Gravitationseinheit und dem Therapieoutcome der Patienten kein statistisch signifikanter Zusammenhang aufzeigen (p-Wert:0,2442).

In der Summe ist allerdings festzuhalten, dass Gravitationseinheiten signifikant zu einer Senkung der Komplikation einer Überdrainage beitragen. Ein positiver Einfluss auf die Anzahl der Ventilumstellungen und das Therapieergebnis wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen. Um diese Zusammenhänge nochmals zu prüfen, benötigt es weitere Studien mit größeren Patientenkohorten.

5.2.9.4. Mortalität innerhalb des iNPH Kollektivs

In Langzeitbeobachtungsstudien mit einem Follow-up von 5 Jahren finden sich hohe Mortalitätsraten von bis zu 51%, was unter anderem durch das hohe durchschnittliche Erkrankungsalter zu erklären ist(55). Die Todesursache ist meist Folge der kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Komorbiditäten der Patienten. Nichtsdestotrotz ist die Mortalität in einem iNPH Patientenkollektiv im Vergleich zu einer altersangepassten Kontrollgruppe nachweislich um den Faktor 1,8 erhöht(107). In dieser Dissertationsarbeit wurden keine Todesursachen erfasst.

Die niedrigere Todesrate von 27,9% der Patientenkohorte dieser Studie lässt sich durch das Follow-up begründen, das mit 52,1 Monaten etwas kürzer als 5 Jahre war. Zudem fielen 17,4% der Patienten unter die Kategorie "lost to follow up", deren Überleben zum letzten Beobachtungszeitpunkt nicht sichergestellt werden konnte.

Insgesamt hat die VP Shunt Operation einen positiven Einfluss auf das Überleben der iNPH Patienten. So erreichen Patienten, die eine Operation erhalten, ein höheres Durchschnittsalter, als konservativ behandelte Personen(127).

5.3. Limitation und Stärken der Arbeit

Limitationen dieser Arbeit sind allen voran das retrospektive Studiendesign und die kleine Stichprobengröße. Darüber hinaus gab es keine einheitlichen Messverfahren zur Evaluation des Patientenbefindens. Um die Daten des Patientenbefindens möglichst unverfälscht auszuwerten, wurde sich für jede Nachkontrolle auf drei mögliche Ergebnisse beschränkt: die Verbesserung, die Verschlechterung und das Gleichbleiben der Hakim Trias Symptome. Dieses Vorgehen diente der Minimierung von Fehlern durch Missinterpretationen. Was zusätzlich eine standardisierte Messung erschwerte, waren die an den Bedarf der Patienten angepassten Zeitpunkte der Nachkontrollen, weshalb es hier keine regelmäßigen Messabstände gab.

Stärken dieser Arbeit sind das lange mittlere Follow-up von 52,1 Monaten und die differenzierten Fragestellungen mit dem Fokus auf dem Nutzen der Ventilumstellungen. So finden sich keine Arbeiten, welche zwischen den verschiedenen Therapieverläufen der Patienten über einen solch langen Zeitraum unterscheiden und dabei die Thematik der Ventilumstellungen behandeln. Auch einen mittleren Zeitpunkt der Verschlechterung, der die verschiedenen Verläufe berücksichtigt, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Es werden weitere Langzeitbeobachtungsstudien benötigt, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Bei dem iNPH handelt es sich um eine progredient verlaufende Erkrankung, deren weiterer Progress durch die VP Shunt Therapie entschleunigt und im besten Fall verhindert werden kann. Faktoren, die die Behandlung beeinflussen, sind das hohe durchschnittliche Erkrankungsalter und die Vielzahl an Komorbiditäten der Betroffenen. Es handelt sich demnach um ein komplexes Patientenkollektiv, bei dem besagte Faktoren berücksichtigt werden müssen.

Eine Maßnahme, der dabei eine wichtige Funktion zukommt, ist die Verwendung verstellbarer Differenzialdruckventile. Sie bieten die Möglichkeit, ventilbedingte Über- bzw. Unterdrainage direkt zu therapieren und somit Revisionsraten zu reduzieren. Dadurch kann der Therapieerfolg über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden.

In der Summe konnte in der vorliegenden Dissertationsarbeit dargestellt werden, dass 57% der iNPH Patienten dauerhaft von der VP Shunt Therapie profitieren. Weitere 27% erfahren transient eine Verbesserung, wobei der Zeitraum bis zur Verschlechterung durchschnittlich 10,9 Monate beträgt. 66% dieser Patienten erreichen dieses Ergebnis durch Ventulumstellungen. Dafür sind im Schnitt 3 Ventulumstellungen erforderlich. Der größte Effekt der Therapie konnte in Bezug auf die Gangstörung erzielt werden, eines von drei Symptomen der Hakim Trias. Zusätzlich tendieren Patienten eines jüngeren Erkrankungsalters länger von der Therapie zu profitieren.

Darüber hinaus können im postoperativen Verlauf Komplikationen auftreten. Um dabei im Falle einer Druckstufensenkung das Risiko einer Überdrainage signifikant zu reduzieren, ist die Implantation einer Gravitationseinheit unerlässlich. Ein Einfluss der Gravitationseinheit auf den Therapieerfolg kann in dieser Arbeit jedoch nicht belegt werden.

Da aufgrund der Stichprobengröße und des retrospektiven Studiendesigns die Ergebnisse dieser Dissertation mit erheblichen Limitationen verbunden sind, ist eine Überprüfung der Resultate in weiteren Studien anzustreben. Es empfiehlt sich ein prospektives Studiendesign mit einem größeren Stichprobenumfang, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Darüber hinaus sollte das Studienprotokoll feste Kontrollzeiten, einheitliche Messverfahren sowie subjektive und objektive

Messparameter beinhalten. Dabei ist eine Messskala zu wählen, die die Möglichkeit bietet, zwischen kleineren und größeren Fortschritten zu differenzieren.

Ziel zukünftiger Studien sollte es zudem sein, die Eigenschaften der Patienten zu erfassen, welche verschieden auf die Therapie reagieren. Auf diese Weise wären eine Individualisierung und Optimierung der Therapiemöglichkeiten zu realisieren. Eine entscheidende Rolle bei diesem Prozess spielen Ventulumstellungen. Da eine Vielzahl an Patienten durch sie profitieren, stellt sich die Frage, ob geplante und gegebenenfalls regelmäßige Ventulumstellungen eine weitere Verbesserung versprechen. Ein möglicher Nutzen ließe sich beispielsweise im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie untersuchen. Zu vergleichen sind dabei geplante versus bedarfsorientierte Ventulumstellungen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Dissertation, dass die Verstellbarkeit der Ventile eine wichtige Therapiemaßnahme darstellt und sie eine Verbesserung der Symptome über einen langen Zeitraum ermöglicht. Um dieses erfolgreiche Ergebnis für iNPH Patienten über mehrere Jahre hinweg aufrechtzuerhalten, ist sowohl eine dauerhafte als auch individuelle Betreuung und Therapie mit verstellbaren Differenzialdruckventilen unverzichtbar.

7. Literaturverzeichnis

1. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH, editors. Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5. Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2018.
2. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz. Demenz. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen [Internet] 2018 [zitiert am 30.04.2020]. Available from: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf
3. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. Selbsthilfe Demenz. Demenz. Das Wichtigste, ein kompakter Ratgeber [Internet] 2018 [zitiert am 30.07.2019]. Available from: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das_wichtigste_ueber_alzheimer_und_demenzen.pdf
4. Kompetenznetz Demenzen e.V. KND Projekte [Internet] 2019 [zitiert am 30.07.2019]. Available from: <http://www.kompetenznetz-demenzen.de/ueber-das-netz/knd-projekte/modul-e1/>
5. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen. Translationale Forschung am DZNE [Internet] 2019 [zitiert am 30.07.2019]. Available from: <https://www.dzne.de/forschung/forschungsbereiche/>
6. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(1-2):15-25; quiz 6.
7. B. Braun Melsungen AG. Infomaterial NPH allgemein [Internet] 2019 [zitiert am 31.07.2019]. Available from: https://www.nph-info.de/content/dam/nph-info/de/website/NPH_Flyer_Allgemein_0418.pdf.bb-65641087/NPH_Flyer_Allgemein_0418.pdf
8. Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. Neurosurg Focus. 2007;22(4):E1.
9. Wallenstein MB, McKhann GM, 2nd, Salomon Hakim and the discovery of normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery. 2010;67(1):155-9; discussion 9.
10. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci. 1965;2(4):307-27.
11. M Schlieter, A Aschoff. Radiologische Klassifizierung und MR- Kompatibilität verstellbarer Hydrozephalus Shuntventile. RöFo- Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. 2007 Mai; DOI: 10.1055/s-2007-977363.
12. Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, et al. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(8):850-7.
13. Cserr HF. Role of secretion and bulk flow of brain interstitial fluid in brain volume regulation. Ann N Y Acad Sci. 1988;529:9-20.
14. Milhorat TH, Hammock MK, Fenstermacher JD, Levin VA. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. Science. 1971;173(3994):330-2.
15. Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The Glymphatic Pathway: Waste Removal from the CNS via Cerebrospinal Fluid Transport. Neuroscientist. 2017;23(5):454-65.
16. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. Fluids Barriers CNS. 2014;11:10.
17. Huggenberger S, Moser N, Schröder H, Cozzi B, Granato A, Merighi A. Neuroanatomie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature; 2019.
18. Amunts K, Bechmann I, Nitsch R, Paulsen F, Schmitt O, Wree A, et al. Nervensystem und Sinnesorgane. Anatomie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 599-764.
19. Spector R, Robert Snodgrass S, Johanson CE. A balanced view of the cerebrospinal fluid composition and functions: Focus on adult humans. Exp Neurol. 2015;273:57-68.
20. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? Stroke. 2013;44(6 Suppl 1):S93-5.

21. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra11.
22. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, Kurosawa M, Fukushima W, Watanabe Y, et al. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav.* 2017;7(3):e00635.
23. Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, Guthoff C, Rohde V, Meier U. Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol J.* 2016;10:15-24.
24. Paulus W, Krauss JK, (geteilte Erstautorenschaft), et al. S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; [Internet] 2018 [zitiert am 03.08.2019] [Available from: www.dgn.org/leitlinien]
25. Oliveira LM, Nitrini R, Roman GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dement Neuropsychol.* 2019;13(2):133-43.
26. Sakowitz OW, Unterberg AW. Intrakranieller Druck. In: Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J, editors. *Klinikmanual Intensivmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 269-74.
27. Huttner H. et al., Intrakranieller Druck (ICP), S1-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [Internet] 2019 [zitiert am 03.08.2019]. Available from: www.dgn.org/leitlinien
28. Spiegelberg A, Krause M, Meixensberger J, Seifert B, Kurtcuoglu V. Significant Association of Slow Vasogenic ICP Waves with Normal Pressure Hydrocephalus Diagnosis. *Acta Neurochir Suppl.* 2018;126:243-6.
29. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1960;36(149):1-193.
30. Nag DS, Sahu S, Swain A, Kant S. Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World J Clin Cases.* 2019;7(13):1535-53.
31. Stephensen H, Tisell M, Wikkelsø C. There is no transmante pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2002;50(4):763-71; discussion 71-3.
32. Eide PK, Saehle T. Is ventriculomegaly in idiopathic normal pressure hydrocephalus associated with a transmante gradient in pulsatile intracranial pressure? *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(6):989-95.
33. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev.* 2004;27(3):145-65; discussion 66-7.
34. Eide PK, Hansson HA. Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(5):474-90.
35. Fattahi N, Arani A, Perry A, Meyer F, Manduca A, Glaser K, et al. MR Elastography Demonstrates Increased Brain Stiffness in Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(3):462-7.
36. Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(5):487-9.
37. Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson HA, Nagelhus EA, Eide PK. Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Glia.* 2019;67(1):91-100.
38. Tamura R, Yoshida K, Toda M. Current understanding of lymphatic vessels in the central nervous system. *Neurosurg Rev.* 2019.
39. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001;56(12):1746-8.
40. Jaeger M, Khoo AK, Conforti DA, Cuganesan R. Relationship between intracranial pressure and phase contrast cine MRI derived measures of intracranial pulsations in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci.* 2016;33:169-72.

41. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gartner J, Frahm J. Identification of the Upward Movement of Human CSF In Vivo and its Relation to the Brain Venous System. *J Neurosci*. 2017;37(9):2395-402.
42. Lindstrom EK, Ringstad G, Mardal KA, Eide PK. Cerebrospinal fluid volumetric net flow rate and direction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimage Clin*. 2018;20:731-41.
43. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017;140(10):2691-705.
44. Yamada S, Ishikawa M, Iwamuro Y, Yamamoto K. Choroidal fissure acts as an overflow device in cerebrospinal fluid drainage: morphological comparison between idiopathic and secondary normal-pressure hydrocephalus. *Sci Rep*. 2016;6:39070.
45. Jaraj D, Agerskov S, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Guo X, et al. Vascular factors in suspected normal pressure hydrocephalus: A population-based study. *Neurology*. 2016;86(7):592-9.
46. Owler BK, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Harris NG, et al. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a PET study of baseline values. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(1):17-23.
47. Virhammar J, Laurell K, Ahlgren A, Larsson EM. Arterial Spin-Labeling Perfusion MR Imaging Demonstrates Regional CBF Decrease in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(11):2081-8.
48. Ziegelitz D, Starck G, Kristiansen D, Jakobsson M, Hultenmo M, Mikkelsen IK, et al. Cerebral perfusion measured by dynamic susceptibility contrast MRI is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39(6):1533-42.
49. Bonelli RM, Cummings JL. Frontal-subcortical dementias. *Neurologist*. 2008;14(2):100-7.
50. Virhammar J, Laurell K, Ahlgren A, Cesarini KG, Larsson EM. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral perfusion measured with pCASL before and repeatedly after CSF removal. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(11):1771-8.
51. Peterson KA, Mole TB, Keong NCH, DeVito EE, Savulich G, Pickard JD, et al. Structural correlates of cognitive impairment in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(3):305-12.
52. Townley RA, Botha H, Graff-Radford J, Boeve BF, Petersen RC, Senjem ML, et al. (18)F-FDG PET-CT pattern in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuroimage Clin*. 2018;18:897-902.
53. Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2004;127(Pt 5):965-72.
54. Graff-Radford NR, Knopman DS, Penman AD, Coker LH, Mosley TH. Do systolic BP and pulse pressure relate to ventricular enlargement? *Eur J Neurol*. 2013;20(4):720-4.
55. Pyykko OT, Nerg O, Niskasaari HM, Niskasaari T, Koivisto AM, Hiltunen M, et al. Incidence, Comorbidities, and Mortality in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg*. 2018;112:e624-e31.
56. Eide PK, Pripp AH. Increased prevalence of cardiovascular disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients compared to a population-based cohort from the HUNT3 survey. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:19.
57. Simon MJ, Iliff JJ. Regulation of cerebrospinal fluid (CSF) flow in neurodegenerative, neurovascular and neuroinflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(3):442-51.
58. Arighi A, Di Cristofori A, Fenoglio C, Borsa S, D'Anca M, Fumagalli GG, et al. Cerebrospinal Fluid Level of Aquaporin4: A New Window on Glymphatic System Involvement in Neurodegenerative Disease? *J Alzheimers Dis*. 2019;69(3):663-9.
59. Graff-Radford NR, Jones DT. Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(1):165-86.
60. Keong NC, Pena A, Price SJ, Czosnyka M, Czosnyka Z, Pickard JD. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurg Focus*. 2016;41(3):E11.
61. Graff-Radford NR. Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;83(17):1573-5.

62. Kazui H, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Suehiro T, Azuma S, et al. Association between high biomarker probability of Alzheimer's disease and improvement of cognition and gait after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2015;12(Suppl 1):O48.
63. Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB, Jane JA, Sr. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg*. 2016;124(2):382-8.
64. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2015;85(23):2063-71.
65. Yasar S, Jusue-Torres I, Lu J, Robison J, Patel MA, Crain B, et al. Alzheimer's disease pathology and shunt surgery outcome in normal pressure hydrocephalus. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182288.
66. Agerskov S, Hellstrom P, Andren K, Kollen L, Wikkelseo C, Tullberg M. The phenotype of idiopathic normal pressure hydrocephalus—a single center study of 429 patients. *J Neurol Sci*. 2018;391:54-60.
67. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2017;82(4):503-13.
68. Oliveira MF, Oliveira JRM, Rotta JM, Pinto FCG. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuro-Psiquiat*. 2014;72(6):435-8.
69. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(2 Dementia):579-99.
70. Krzastek SC, Bruch WM, Robinson SP, Young HF, Klausner AP. Characterization of lower urinary tract symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):1167-73.
71. Kockum K, Virhammar J, Riklund K, Soderstrom L, Larsson EM, Laurell K. Standardized image evaluation in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: consistency and reproducibility. *Neuroradiology*. 2019.
72. Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809.
73. Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(4):350-5.
74. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2011;68(4):939-44.
75. Ishii K, Kanda T, Harada A, Miyamoto N, Kawaguchi T, Shimada K, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*. 2008;18(11):2678-83.
76. Park JE, Ju H, Im K, Kwon KY. Revisiting the diagnostic value of Evans' index: lessons from an unusual case of normal pressure hydrocephalus with Evans' index less than 0.3. *Neurol Sci*. 2019.
77. Miskin N, Patel H, Franceschi AM, Ades-Aron B, Le A, Damadian BE, et al. Diagnosis of Normal-Pressure Hydrocephalus: Use of Traditional Measures in the Era of Volumetric MR Imaging. *Radiology*. 2017;285(1):197-205.
78. Kockum K, Lilja-Lund O, Larsson EM, Rosell M, Soderstrom L, Virhammar J, et al. The idiopathic normal-pressure hydrocephalus Radscale: a radiological scale for structured evaluation. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):569-76.
79. Shinoda N, Hirai O, Hori S, Mikami K, Bando T, Shimo D, et al. Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research. *J Neurosurg*. 2017;127(6):1436-42.
80. Chan AK, McGovern RA, Zacharia BE, Mikell CB, Bruce SS, Sheehy JP, et al. Inferior short-term safety profile of endoscopic third ventriculostomy compared with ventriculoperitoneal shunt

- placement for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a population-based study. *Neurosurgery*. 2013;73(6):951-60; discussion 60-1.
81. Pinto FC, Saad F, Oliveira MF, Pereira RM, Miranda FL, Tornai JB, et al. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery*. 2013;72(5):845-53; discussion 53-4.
 82. Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M, Investigators S-. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):585-94.
 83. Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kurosawa M, et al. Shunt Intervention for Possible Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Improves Patient Outcomes: A Nationwide Hospital-Based Survey in Japan. *Front Neurol*. 2018;9:421.
 84. Christoph Miethke GmbH & Co. KG.proGAV 2.0® Unverbindliche Druckstufenempfehlung.[Internet] 2019 [zitiert am 12.10.2019]. Available from: https://www.miethke.com/uploads/pics/DE_081_03_1115_web.pdf.
 85. Christoph Miethke GmbH & Co. KG.proSA®Unverbindliche Druckstufenempfehlung.[Internet] 2019 [zitiert am 12.10.2019]. Available from: https://www.miethke.com/uploads/pics/proSA_Druckstufenempfehlung_-_Pressure_Recommendation.pdf.
 86. Johnson&Johnson Medical GmbH. Codman-Ihr Partner im Bereich Neuro [Internet] 2013 [zitiert am 11.11.2018]. Available from: www.hydrocephalusseite.de/pdf/Vortrag_Codman_2013_01_26.pdf.
 87. CODMAN® HAKIM® Programmable Valve for Hydrocephalus. Procedure Guide. DePuy Synthes Institute©,DePuy Synthes Companies[Internet] 2011. Codman and Shurtleff Inc, 325 Paramount Drive, Raynham, MA 02767, USA. [zitiert am 18.11.2018]. Available from: <http://bit.ly/2of7zHB>.
 88. CODMAN® HAKIM® Programmable Valve for Hydrocephalus. Instructions for Use. DePuy Synthes Institute©[Internet] 2016. Codman and Shurtleff Inc, 325 Paramount Drive, Raynham, MA 02767, USA [zitiert am 10.10.2019]. Available from: <https://www.integralife.com/codman-hakim-programmable-valve/product/hydrocephalus-programmable-valves-codman-hakim-programmable-valve>.
 89. Kurtom KH, Magram G. Siphon regulatory devices: their role in the treatment of hydrocephalus. *Neurosurg Focus*. 2007;22(4):E5.
 90. Abbott R. Codman SiphonGuard Device 2017 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: <https://www.ispn.guide/infections-of-the-nervous-system-in-children/codman-siphonguard-device/>.
 91. Christoph Miethke GmbH & Co. KG.Geschichte.[Internet] 2019, Last updated 08/2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: <https://www.miethke.com/ueber-uns/geschichte/>.
 92. Christoph Miethke GmbH & Co. KG. proGAV®.[Internet] 2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: <https://www.miethke.com/produkte/downloads/progav-downloads/>.
 93. Christoph Miethke GmbH & Co. KG. proGAV® 2.0.[Internet] 2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: <https://www.miethke.com/produkte/progav-20/>.
 94. Christoph Miethke GmbH & Co. KG. proGAV® Gebrauchsanweisung.[Internet] 2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: https://www.miethke.com/uploads/pics/GBA_80_18_0519_FG-web.pdf.
 95. Christoph Miethke GmbH & Co. KG. SHUNTASSISTANT® (SA) [Internet] 2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: <https://www.miethke.com/produkte/shuntassistant/>.
 96. Christoph Miethke GmbH & Co. KG. SHUNTASSISTANT® 2.0 (SA 2.0) [Internet] 2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: <https://www.miethke.com/produkte/shuntassistant-20/>.
 97. Christoph Miethke GmbH & Co. KG. proSA®Gebrauchsanweisung [Internet] 2019 [zitiert am 11.10.2019]. Available from: https://www.miethke.com/uploads/pics/proSA_Gebrauchsanweisung_-_Instructions_for_use.pdf.
 98. Toma AK, Tarnaris A, Kitchen ND, Watkins LD. Use of the proGAV shunt valve in normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2011;68(2 Suppl Operative):245-9.

99. Klinge P, Hellstrom P, Tans J, Wikkelsö C, European i NPHMSG. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(3):145-53.
100. Suchorska B, Kunz M, Schniepp R, Jahn K, Goetz C, Tonn JC, et al. Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochir (Wien).* 2015;157(4):703-9.
101. Wetzel C, Goertz L, Noe P, von Spreckelsen N, Penner M, Kabbasch C, et al. Flow-regulated versus differential pressure valves for idiopathic normal pressure hydrocephalus: comparison of overdrainage rates and neurological outcome. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(1):15-21.
102. Kotagal V, Walkowiak E, Heth JA. Serious adverse events following Normal Pressure Hydrocephalus surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018;170:113-5.
103. Golz L, Ruppert FH, Meier U, Lemcke J. Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J Neurosurg.* 2014;121(4):771-5.
104. Miyajima M, Kazui H, Mori E, Ishikawa M, Sinphoni-Investigators obot. One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *J Neurosurg.* 2016;125(6):1483-92.
105. Farahmand D, Saehle T, Eide PK, Tisell M, Hellstrom P, Wikkelsö C. A double-blind randomized trial on the clinical effect of different shunt valve settings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2016;124(2):359-67.
106. Tullberg M, Persson J, Petersen J, Hellstrom P, Wikkelsö C, Lundgren-Nilsson A. Shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus is cost-effective—a cost utility analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2018;160(3):509-18.
107. Andren K, Wikkelsö C, Sundstrom N, Israelsson H, Agerskov S, Laurell K, et al. Survival in treated idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2019.
108. Lundin F, Ledin T, Wikkelsö C, Leijon G. Postural function in idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after shunt surgery: a controlled study using computerized dynamic posturography (EquiTest). *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1626-31.
109. Wu EM, El Ahmadi TY, Kafka B, Caruso JP, Neeley OJ, Plitt AR, et al. Clinical outcomes of normal pressure hydrocephalus in 116 patients: objective versus subjective assessment. *J Neurosurg.* 2019:1-7.
110. Saehle T, Farahmand D, Eide PK, Tisell M, Wikkelsö C. A randomized controlled dual-center trial on shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus treated with gradually reduced or "fixed" pressure valve settings. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1257-63.
111. Andren K, Wikkelsö C, Tisell M, Hellstrom P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(7):806-10.
112. Golz L, Lemcke J, Meier U. Indications for valve-pressure adjustments of gravitational assisted valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surg Neurol Int.* 2013;4:140.
113. Freimann FB, Vajkoczy P, Sprung C. Patients benefit from low-pressure settings enabled by gravitational valves in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(10):1982-6.
114. Giannini G, Palandri G, Ferrari A, Oppi F, Milletti D, Albini-Riccioli L, et al. A prospective evaluation of clinical and instrumental features before and after ventriculo-peritoneal shunt in patients with idiopathic Normal pressure hydrocephalus: The Bologna PRO-Hydro study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;66:117-24.
115. Junkkari A, Luikku AJ, Danner N, Jyrkkanen HK, Rauramaa T, Korhonen VE, et al. The Kuopio idiopathic normal pressure hydrocephalus protocol: initial outcome of 175 patients. *Fluids Barriers CNS.* 2019;16(1):21.
116. Israelsson H, Carlberg B, Wikkelsö C, Laurell K, Kahlon B, Leijon G, et al. Vascular risk factors in INPH: A prospective case-control study (the INPH-CRasH study). *Neurology.* 2017;88(6):577-85.
117. Andren K, Wikkelsö C, Sundstrom N, Agerskov S, Israelsson H, Laurell K, et al. Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study. *J Neurol.* 2018;265(1):178-86.
118. Pomeraniec IJ, Taylor DG, Bond AE, Lopes MB. Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg Sci.* 2018.

119. Bech-Azeddine R, Hogh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):157-61.
120. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *J Neurosurg*. 1998;88(3):490-5.
121. Meier U, Lemcke J. Is it possible to optimize treatment of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus by implanting an adjustable Medos Hakim valve in combination with a Miethke shunt assistant? *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:381-5.
122. Sundstrom N, Lagebrant M, Eklund A, Koskinen LD, Malm J. Subdural hematomas in 1846 patients with shunted idiopathic normal pressure hydrocephalus: treatment and long-term survival. *J Neurosurg*. 2018;129(3):797-804.
123. Scholz R, Lemcke J, Meier U, Stengel D. Efficacy and safety of programmable compared with fixed anti-siphon devices for treating idiopathic normal-pressure hydrocephalus (iNPH) in adults - SYGRAVA: study protocol for a randomized trial. *Trials*. 2018;19(1):566.
124. Bozhkov Y, Roessler K, Hore N, Buchfelder M, Brandner S. Neurological outcome and frequency of overdrainage in normal pressure hydrocephalus directly correlates with implanted ventriculo-peritoneal shunt valve type. *Neurol Res*. 2017;39(7):601-5.
125. Meier U, Stengel D, Muller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, et al. Predictors of subsequent overdrainage and clinical outcomes after ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2013;73(6):1054-60.
126. Israelsson H, Eklund A, Malm J. Cerebrospinal Fluid Shunting Improves Long-Term Quality of Life in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2019.
127. Eide PK, Sorteberg W. Outcome of Surgery for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Role of Preoperative Static and Pulsatile Intracranial Pressure. *World Neurosurg*. 2016;86:186-93 e1.
128. Koivisto AM, Alafuzoff I, Savolainen S, Sutela A, Rummukainen J, Kurki M, et al. Poor cognitive outcome in shunt-responsive idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2013;72(1):1-8;discussion
129. Serarslan Y, Yilmaz A, Cakir M, Guzel E, Akakin A, Guzel A, et al. Use of programmable versus nonprogrammable shunts in the management of normal pressure hydrocephalus: A multicenter retrospective study with cost-benefit analysis in Turkey. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8185.
130. Feletti A, d'Avella D, Wikkelsso C, Klinge P, Hellstrom P, Tans J, et al. Ventriculoperitoneal Shunt Complications in the European Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Multicenter Study. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019;17(1):97-102.
131. Miyake H, Kajimoto Y, Murai H, Nomura S, Ono S, Okamoto Y, et al. Assessment of a quick reference table algorithm for determining initial postoperative pressure settings of programmable pressure valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: SINPHONI subanalysis. *Neurosurgery*. 2012;71(3):722-8; discussion 8.
132. Malm J, Shand Smith JD, Toma AK, Sethi H, Kitchen ND, Watkins LD. An investigation into the clinical impacts of lowering shunt opening pressure in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A case series. *Br J Neurosurg*. 2015;29(1):18-22.
133. Delwel EJ, de Jong DA, Dammers R, Kurt E, van den Brink W, Dirven CM. A randomised trial of high and low pressure level settings on an adjustable ventriculoperitoneal shunt valve for idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of the Dutch evaluation programme Strata shunt (DEPSS) trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):813-7.
134. Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. *Health Econ*. 2015;24(10):1256-71.
135. Kehler U, Hattingen E. Normaldruckhydrozephalus. *Radiologie up2date*. 2017;17(02):119-36.
136. Meier U, Lemcke J, Al-Zain F. Course of disease in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a follow-up study 3, 4 and 5 years following shunt implantation. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102:125-7.
137. Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S. Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2007;60(2):327-32; discussion 32.

138. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg.* 2005;102(6):987-97.
139. Klassen BT, Ahlskog JE. Normal pressure hydrocephalus: how often does the diagnosis hold water? *Neurology.* 2011;77(12):1119-25.
140. Poca MA, Solana E, Martinez-Ricarte FR, Romero M, Gandara D, Sahuquillo J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:247-53.
141. Peterson KA, Savulich G, Jackson D, Killikelly C, Pickard JD, Sahakian BJ. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2016;263(8):1669-77.
142. Solana E, Sahuquillo J, Junque C, Quintana M, Poca MA. Cognitive disturbances and neuropsychological changes after surgical treatment in a cohort of 185 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012;27(3):304-17.
143. Hellstrom P, Edsbacke M, Blomsterwall E, Archer T, Tisell M, Tullberg M, et al. Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2008;63(3):527-35; discussion 35-6.
144. Thomas G, McGirt MJ, Woodworth G, Heidler J, Rigamonti D, Hillis AE, et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;20(2-3):163-8.
145. Eide PK, Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery.* 2010;66(1):80-91.
146. Meier U, Lemcke J. First clinical experiences in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus with the adjustable gravity valve manufactured by Aesculap (proGAV(Aesculap)). *Acta Neurochir Suppl.* 2006;96:368-72.

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. [REDACTED] für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern [REDACTED] und meiner Schwester [REDACTED] bedanken, die mich immer auf meinem Weg begleiten. Vielen Dank für die Unterstützung, das Korrekturlesen, die Anregungen und eure Liebe.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden danken, die meine Arbeit durch Ihre Unterstützung und Ideen geprägt haben.

Für die Hilfe bei der Erstellung der Statistik möchte ich Herrn Prof. Dr. [REDACTED] des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) meinen Dank ausdrücken.