

**Vorteile des ventrikuloperitonealen Shunts bei Patienten mit
Normaldruckhydrozephalus im Follow-up von drei Jahren**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Aylin Hic Gencer

aus Boston, USA

Gießen 2023

Aus dem
Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinik für Neurochirurgie

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Malgorzata Kolodziej
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hagen Huttner

Tag der Disputation:

01.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 NORMALDRUCKHYDROZEPHALUS.....	1
1.1.1 Definition und Klassifikation.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Pathophysiologie.....	2
1.1.4 Symptome und Klinik.....	3
1.1.5 Diagnostik.....	5
1.1.6 Differenzialdiagnosen.....	12
1.1.7 Therapie.....	14
1.1.8 Der ventrikuloperitoneale Shunt.....	16
1.1.9 Nachsorge und Prognose.....	21
1.2 FRAGESTELLUNG	22
2 MATERIALIEN UND METHODIK.....	23
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	23
2.2 METHODIK.....	24
2.2.1 Symptome, Komorbiditäten, Medikation.....	24
2.2.2 Evans-Index.....	25
2.2.3 Corpus-Callosum-Winkel.....	25
2.2.4 Ventileinstellung.....	26
2.3 STATISTISCHE ANALYSE.....	27
3 ERGEBNISSE	30
3.1 DEMOGRAFISCHE ANALYSEN.....	30
3.2 ANALYSE DES SYMPTOMVERLAUFS.....	31
3.2.1 Gangstörung.....	32
3.2.2 Kognitive Beeinträchtigung.....	33
3.2.3 Inkontinenz.....	34

3.3 ANALYSE DES EVANS-INDEX	36
3.4 ANALYSE DES CORPUS-CALLOSUM-WINKELS.....	37
3.5 KORRELATIONSANALYSEN.....	39
3.6 ANALYSE DER VENTILEINSTELLUNGEN	43
4 DISKUSSION.....	47
4.1 EINFLUSS DES VP-SHUNTS AUF DIE KLINISCHEN ERGEBNISSE.....	47
4.2 EINFLUSS DES VP-SHUNTS AUF DIE RADIOLOGISCHEN ERGEBNISSE.....	48
4.3 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEN UNTERSUCHTEN MARKERN.....	50
4.4 EINFLUSS DER EINSTELLUNG DES VENTILÖFFNUNGSDRUCKS.....	52
4.5 MÖGLICHE EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE	54
4.6 KONSEQUENZEN FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG UND DIE WEITERE FORSCHUNG	55
5 ZUSAMMENFASSUNG	57
6 SUMMARY.....	58
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	59
8 ANHANG	75
8.1 TABELLEN DER KORRELATIONSANALYSEN	75
8.2 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN.....	79
8.3 VERZEICHNIS DER TABELLEN.....	80
8.4 DIAGNOSEKRITERIEN FÜR IDIOPATHISCHEN NORMALDRUCKHYDROZEPHALUS.....	83
8.5 MINI-MENTAL-STATUS-TEST (MMST) IN DEUTSCHER SPRACHE	84
8.6 MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) IN DEUTSCHER SPRACHE	86
9 ZUSTIMMUNG DER ETHIKKOMMISSION	87
10 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....	88
11 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	89
12 DANKSAGUNG	90

1 Einleitung

1.1 Normaldruckhydrozephalus

1.1.1 Definition und Klassifikation

Der Normaldruckhydrozephalus (normal pressure hydrocephalus, NPH) geht charakteristischerweise mit einem ihn kennzeichnenden klinischen Bild und einem markanten radiologischen Befund einher. Es handelt sich um eine Erweiterung der Liquorräume, eventuell mit einer mäßigen nächtlichen Erhöhung des intrakraniellen Drucks, wodurch eine Symptomkonstellation aus Gangstörung, kognitiver Beeinträchtigung und Harninkontinenz (Hakim-Trias) zum Ausdruck kommen kann. Die Erkrankung wurde erstmalig 1965 von Hakim und Adams beschrieben, nach denen auch die Symptomtrias benannt wurde (Hakim & Adams, 1965).

Der NPH ist eine langsam fortschreitende, altersbedingte Krankheit und nimmt unter den demenziellen Erkrankungen insofern einen wichtigen Stellenwert ein, als er eine der wenigen behandelbaren Demenzursachen darstellt.

Ätiologisch wird der idiopathische (auch primäre) NPH von dem sekundären NPH unterschieden. Der Altersgipfel für die Manifestation des idiopathischen NPH (iNPH) liegt in der sechsten Lebensdekade, wohingegen der sekundäre NPH (sNPH) in jedem Alter auftreten kann. Ein sNPH entsteht häufig auf der Basis einer Subarachnoidalblutung, eines Schädelhirntraumas oder einer Meningitis und kann gehäuft mit arterieller Hypertonie, zerebrovaskulärer Erkrankungen oder Diabetes mellitus assoziiert sein (Schulz et al., 2016).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz und jährliche Inzidenz von NPH variieren stark, je nach Quelle und deren Untersuchungskriterien. Eine der ersten populationsbasierten Studien zur Bestimmung der Prävalenz wurde als eine Haustür-Umfrage in Starnberg, Bayern durchgeführt (Trenkwalder et al., 1995). In dieser Studie wurde festgestellt, dass NPH bei 0,41 % (4 von 982) der Patienten im Alter von über 65 Jahren vorkommt. Eine schwedische prospektive Studie ermittelte eine NPH-Prävalenz von 0,2 % bei Patienten im Alter

zwischen 70 und 79 Jahren und von 5,9 % bei Patienten über 80 Jahre (Jaraj et al., 2014). Japanische Forscher errechneten aus drei bevölkerungsbasierten Prävalenzstudien einen gewichteten Mittelwert von 1,1 % (Etsuro Mori et al., 2012). Gandy et al. schätzen die Inzidenz der Krankheit auf weniger als 5/100 000 (Gandy, 2016) und die Prävalenz wird von Goldstein et al. auf 1/100 000 geschätzt (Goldstein, 2016).

Dennoch gibt es zum größten Teil einheitliche Ansichten über die Verteilung der Krankheit nach Geschlecht, Alter und Ätiologie. Der NPH betrifft Männer und Frauen gleichermaßen. Die meisten Patienten mit idiopathischem NPH-Leiden sind über 60 Jahre alt, wobei die Prävalenz sich mit dem Alter steigend darstellt. Ein idiopathischer NPH und sekundärer NPH treten gleich häufig auf (Fritsch et al., 2014).

1.1.3 Pathophysiologie

Der NPH beruht auf einer Störung der Liquorresorption aus den Liquorräumen in die kortikalen Sinusvenen. Die genaue Pathogenese der Krankheit ist noch nicht vollständig geklärt (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018; M Das & Biagioni, 2022; Etsuro Mori et al., 2012; Wang et al., 2020). Ein Zusammenspiel mehrerer pathophysiologischer Prozesse kann nicht ausgeschlossen werden (Etsuro Mori et al., 2012).

Unter den möglichen Ursachen wird ein Ungleichgewicht zwischen der Liquorproduktion durch die Plexus choroidei und der Liquorresorption über die Arachnoidalzotten diskutiert, worauf auch das Alter möglicherweise einen Einfluss hat (Linn et al., 2011). Eine weitere Erklärung ist der gesteigerte Widerstand gegen den Liquorabfluss als Folge eines erhöhten Druckgradienten zwischen den Liquorräumen und dem venösen System (Lieb et al., 2015).

Darüber hinaus schränkt die mit zunehmendem Alter nachlassende Windkesselfunktion der Hirngefäße die pulsatile Weiterleitung des Liquors aus den Ventrikeln in den Subarachnoidalraum ein. Durch den verminderten Abfluss erweitern sich die Ventrikel. Die mit dem Alter abnehmende elastische Compliance der Ventrikelwände führt in Verbindung mit der zunehmenden Liquoransammlung zur Diffusion von Liquor in das Hirnparenchym (Liquordiapedese) und zur periventrikulären Ödembildung („Polkappen“). Die sich langsam ansammelnde Flüssigkeit verursacht eine Minderdurchblutung der oft ischämisch vorgeschädigten weißen Substanz. Dies ruft

letztendlich durch die zusätzliche raumfordernde Wirkung Faserläsionen innerhalb der Corona radiata hervor, in der sich aufsteigende und absteigende Projektionsbahnen für die Gangsteuerung und die Blasenkontinenz befinden. Durch die progrediente Erweiterung der Ventrikel kommt es zu einer vermehrten Kompression der weißen Hirnsubstanz gegen den Schädel (Fritsch et al., 2014).

1.1.4 Symptome und Klinik

Als Kardinalsymptome eines Normaldruckhydrozephalus gelten die Gangstörung, Demenz und Harninkontinenz (Hakim-Trias). Bei der Diagnose müssen nicht alle drei Symptome zeitgleich vorhanden sein. Der NPH ist eine chronisch progrediente Erkrankung, bei der sich die Symptome auch asynchron oder unvollständig manifestieren können. Ein komplettes Bild besteht bei bis zu ca. 50 % der Erkrankten (Dauch & Zimmermann, 1990; M Das & Biagioni, 2022).

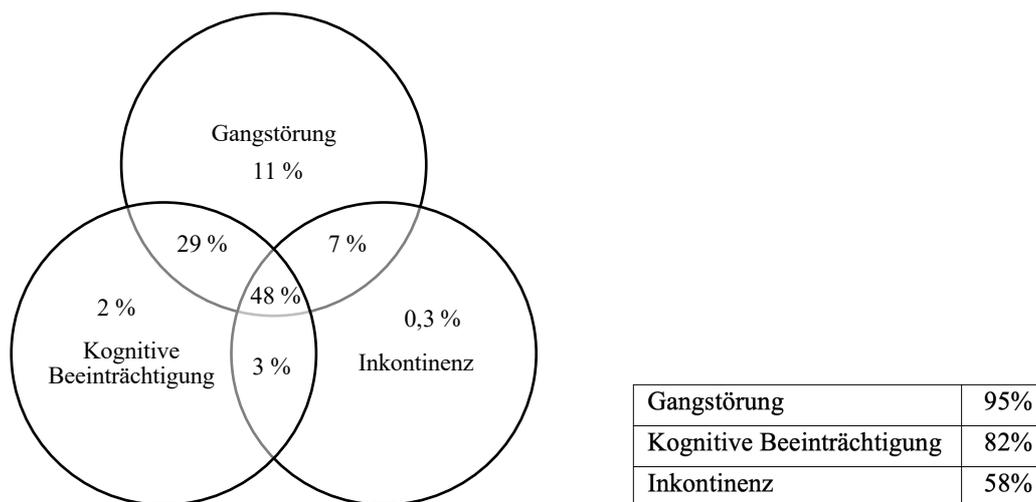


Abbildung 1: Symptomkonstellation mit Prozentangaben (nach Dauch et al.) zu Vorkommen und Koexistenz (Dauch & Zimmermann, 1990).

1.1.4.1 Gangstörung

Eine manifeste Gangstörung ist ein obligates Diagnosekriterium (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018; Nakajima et al., 2021). Initial klagen die Patienten meist über eine Gangunsicherheit, die sich gelegentlich in Form von schwindelähnlichen Beschwerden äußert. Im weiteren Verlauf überwiegt das Vollbild der NPH-Ataxie. Das Gangbild ist typischerweise verlangsamt, breitbasig und kleinschrittig mit verminderter Abhebung der Füße vom Boden. Eine Starthemmung (starting inhibition) kommt in unterschiedlicher

Ausprägung bis hin zu „Freezing“ in etwa 56 % der Fälle zum Ausdruck (Giladi et al., 1997). Als Konsequenz besteht bei NPH-Patienten ein erhöhtes Sturzrisiko, das bei einer immer älter werdenden Bevölkerung große Implikationen haben kann.

1.1.4.2 Kognitive Beeinträchtigung

Das kognitive Beeinträchtigung ist Ausdruck einer subkortikalen frontobasalen Demenz. Sie zeichnet sich durch psychomotorische Verlangsamung, Apathie und affektive Indifferenz (Kito et al., 2009) sowie herabgesetzte Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit aus. Eine ebenfalls typischerweise vorhandene Gedächtnisstörung äußert sich – je nach Patient – in unterschiedlicher Ausprägung. Es handelt sich um eine Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses (Lernen und Abrufen) und nicht der Wiedererkennungsfähigkeit. Zudem weisen einige Patienten Defizite bei den exekutiven Funktionen, wie zum Beispiel Planung, Problemlösung und Arbeitsgedächtnis, auf (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018).

Die Therapierbarkeit der kognitiven Beeinträchtigung bei NPH ist sowohl von der Erscheinungsart der Psychopathologie als auch von deren präoperativem Schweregrad abhängig (Peterson et al., 2016; Thomas et al., 2005). Am meisten profitieren das psychomotorische Tempo, das verbale Gedächtnis und die Merkfähigkeit von der Behandlung (Chaudhry et al., 2018).

1.1.4.3 Inkontinenz

Die Harninkontinenz bei NPH ist im Grunde genommen eine neurogene Blasenentleerungsstörung durch die Überaktivität des M. detrusor vesicae (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018; Krzastek, Bruch et al., 2017; Krzastek, Robinson et al., 2017; Sakakibara et al., 2008). Es handelt sich daher in erster Linie um eine eigenständige, unabhängige Komponente der Hakim-Trias. Allerdings erschwert die fortschreitende Gangstörung das rechtzeitige Auffinden der Toilette, sodass dem Harndrang nicht mehr entgegengewirkt werden kann (Sakakibara et al., 2008). Die Demenz verstärkt im Verlauf der Krankheit diesen Effekt, indem sich das Bewusstwerden eines Harndrangs verschlechtert (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018).

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Anamneseerhebung

Wie im klinischen Alltag weit verbreitet und routinemäßig üblich, besteht die Grundlage der Diagnosestellung von NPH in der zunächst ausführlichen und dann gezielten Anamneseerhebung. Eine genaue Befragung der Symptome sowohl der Hakim-Trias als auch weiterer Symptome, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Schwindel oder vermehrte Müdigkeit, ist nicht nur für die Erstdiagnose, sondern auch für die Verlaufskontrollen unerlässlich. Oft ist es notwendig, explizit nach einer bestehenden Inkontinenz zu fragen, da viele Patienten diese aus emotionalen oder sozialen Gründen nicht von sich aus ansprechen. Die Erfassung von Vordiagnosen und Medikamenten ist zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen von großer Relevanz.

1.1.5.2 Klinische Untersuchungen

Bei der klinischen Untersuchung stehen die Symptome der Hakim-Trias im Vordergrund. Die Untersuchung ist allerdings nicht standardisiert und beinhaltet eine Reihe von Tests, die zum Einsatz kommen können.

Die Ganganalyse ist hierbei von essenzieller Bedeutung, da eine bestehende Gangstörung für die sichere Diagnose obligat ist. Die Testung beginnt mit der Inspektion und Beschreibung des Gangbildes. Es wird neben den klassischen Befunden (s. o.) auch auf die Schrittzahl, Schritthöhe und Anzahl der Wendeschritte geachtet. NPH-Patienten legen im Vergleich zu der nicht erkrankten Bevölkerung eine 10 Meter lange Strecke mit verlängerter Dauer, vermehrter Schrittzahl sowie verminderter Schrittlänge und -höhe zurück. Ebenso ist die Anzahl der Schritte, die die Patienten für das Umdrehen auf einer Stelle brauchen, erhöht. Hierbei brauchen die Patienten in der Regel mehr als 2–3 Wendeschritte für eine Umdrehung von 180° und mehr als 4–5 Wendeschritte für eine Umdrehung von 360°.

Der Timed-Up-and-Go (TUG)-Test stellt eine teilweise standardisierte Untersuchung dar. Dabei wird der sitzende Patient aufgefordert, aufzustehen, 3 Meter vorwärtszugehen, sich umzudrehen, zurück zum Stuhl zu gehen und sich wieder zu setzen. Normalerweise soll der ganze Vorgang nicht länger als 10 Sekunden in Anspruch nehmen, NPH-Patienten brauchen für diese Aufgabe jedoch deutlich länger. Der TUG-Test hat beim Cut-off-Wert

von 16,5 Sekunden für die Diagnose von NPH eine sehr gute Spezifität (96,7 %) und Sensitivität (93,3 %) (Mendes et al., 2017).

Es gibt derzeit keinen Konsens darüber, welcher neuropsychische Test am besten geeignet ist, um kognitive Beeinträchtigungen bei einem NPH zu erkennen und zu messen. Die ausführliche und spezifische Untersuchung ist im klinischen Alltag wegen des damit verbundenen Zeitaufwands oft nicht vertretbar. Wo möglich, sollten die Untersuchung und Analyse durch neuropsychologische Experten durchgeführt werden. Es gibt jedoch auch gängige und standardisierte Testmöglichkeiten, die von jedem Mediziner gehandhabt werden können.

Üblich in der Diagnostik ist die Anwendung des Mini-Mental-Status-Tests (MMST), der zuerst von Folstein et al. beschrieben wurde (Folstein et al., 1975). Mit dem MMST werden die zeitliche und örtliche Orientierung, die Merkfähigkeit, die Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, die Erinnerungsfähigkeit, die Sprache sowie die Fähigkeit, einfache Aufgaben zu lösen, erfasst und bewertet (siehe Anhang 8.5). Die erreichbare Punktzahl liegt zwischen 0 und 30, wobei 30 die maximal erreichbare Punktzahl ist und für das Fehlen einer Demenzerkrankung spricht. Es wurde ein Cut-off-Wert von 24 für das Bestehen einer demenziellen Erkrankung festgelegt (Mitchell, 2009). Eine Punktzahl zwischen 25 und 27 deutet auf eine milde kognitive Beeinträchtigung hin. Eine Einschränkung des MMST besteht darin, dass mithilfe des Tests nicht zwischen Demenzarten unterschieden werden kann. Dadurch ist der MMST auch nicht für den iNPH spezifisch, obwohl Patienten mit NPH im Vergleich zu der gesunden Bevölkerung oft schon signifikant niedrigere Ergebnisse erzielen (Hellström et al., 2007).

Eine Alternative oder Ergänzung zu dem MMST stellt der Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA)-Test dar. Dieser Test wurde als Screening-Tool zum Nachweis von leichter kognitiver Beeinträchtigung entwickelt (Nasreddine et al., 2005). Der MoCA-Test eignet sich für die Erfassung einer milden kognitiven Beeinträchtigung, wohingegen der MMST für die fortgeschrittenen Stadien der Demenz vorzuziehen ist. Eine Beurteilung erfolgt unter Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren wie des Alters und der Ausbildung. Der MoCA-Test umfasst die Bewertung der kognitiven Fähigkeiten der Visuokonstruktion, der exekutiven Funktionen, der Sprache, des Gedächtnisses und der Erinnerung, der Aufmerksamkeit, der Abstraktion sowie der zeitlichen und örtlichen Orientierung (siehe Anhang 8.6). Bei dem Test kann eine maximale Punktzahl von 30

erreicht werden. Demografisch-korrigierte Normwerte für den deutschsprachigen MoCA-Test wurden durch Wissenschaftler in Basel entwickelt (Thomann et al., 2018).

Eine Gesamtschau zu allen drei Symptomen der Hakim-Trias und deren Ausmaß liefert die iNPH-Skala (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Grading Scale, iNPHGS). Die Graduierung wurde zuerst in einer deutschen Studie von Kiefer et al. vorgeschlagen (Kiefer et al., 2003) und später in modifizierter Form in die japanischen Leitlinien für NPH übernommen (Ishikawa et al., 2008; Nakajima et al., 2021). Die Verlässlichkeit und Aussagekraft dieser Skala wurden von unabhängigen Forschern validiert (Kito et al., 2009). Die erzielbaren Punkte reichen von 0 bis 12, wobei eine niedrigere Punktzahl klinisch wünschenswert ist. Die Graduierung nach Nakajima et al. wird in modifizierter Form in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Grading Scale (iNPHGS)

Punkte	Gangstörung	Kognitive Beeinträchtigung	Inkontinenz
0	Normal	Im Normbereich	Abwesend
1	Unsicherer, aber unabhängiger Gang	Keine auffallende Demenz, aber apathisch	Abwesend, aber mit Pollakisurie/Harndrang
2	Gehen mit einem Stock	Sozial abhängig, aber zu Hause unabhängig	Gelegentlich nachts
3	Gehen mit einer Gehhilfe (Gehstöcke, Rollator)	Teilweise auch zu Hause abhängig	Gelegentlich tagsüber
4	Gehen nicht möglich	Völlig abhängig	Häufig

1.1.5.3 Bildgebende Untersuchungen

Definitionsgemäß besteht bei dem NPH eine Erweiterung der inneren Liquorräume (Hydrozephalus). Die Bildgebung ist daher bei der Diagnosestellung von elementarer Bedeutung. Eine zusätzliche Zielsetzung der Bildgebung besteht darin, Kontraindikationen für eine chirurgische Behandlung, sekundäre Ursachen des Hydrozephalus (z. B. Aquäduktstenose, Blutung oder Tumor) und Differenzialdiagnosen der Klinik auszuschließen (Schulz et al., 2016). Zur Anwendung kommen sowohl die kraniale Computertomographie (cCT) als auch die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT).

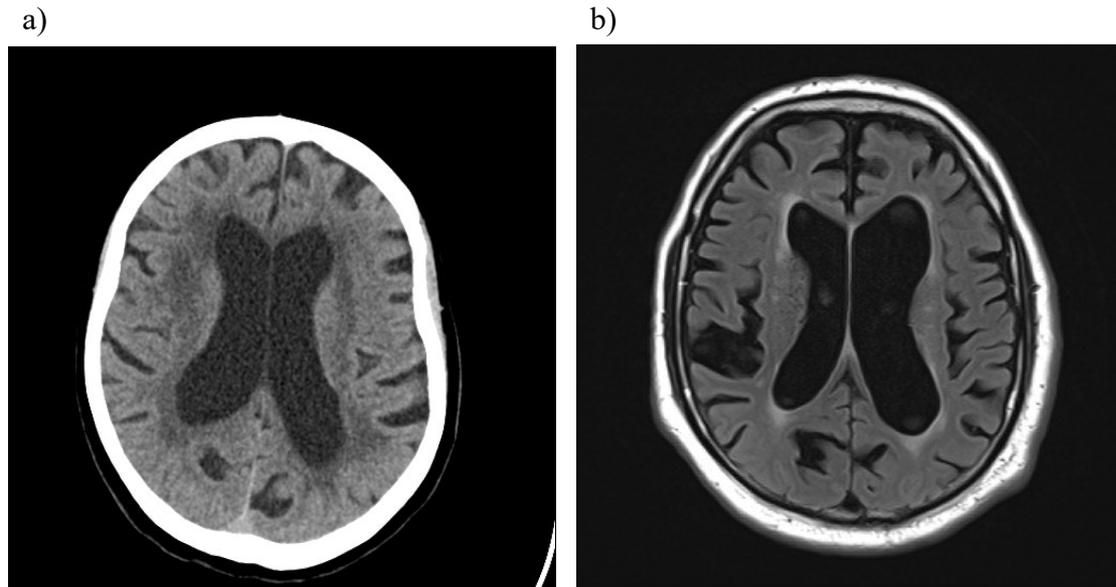


Abbildung 2: Bildgebung bei zwei verschiedenen NPH-Patienten. a) cCT-Aufnahme; b) cMRT-Aufnahme.

Bildmorphologisch manifestiert sich ein NPH klassischerweise als symmetrische Erweiterung der Vorderhörner der Seitenventrikel, die rundlich und verplumpt erscheinen. Die Temporalhörner kommen auch in vielen Fällen dilatiert vor. Grundsätzlich kann aber jeder Ventrikel betroffen sein. Zudem entstehen frontal betonte periventrikuläre Hypodensitäten im cCT oder Hyperintensitäten in der T2-Sequenz im cMRT („Polkappen“) als Ausdruck der transependymalen Liquordiapedese und lokaler, funktioneller Minderperfusion.

Mithilfe des höheren Auflösungsvermögens des MRT im Vergleich zum CT werden zusätzliche Informationen über die Morphologie gewonnen. Eine Aquäduktstenose kann als Ursache eines obstruktiven Hydrozephalus in der T2- oder CISS-Sequenz ausgeschlossen werden. Eine Ausdünnung des Corpus callosum mit Ausspannung in Richtung Kalotte wird, falls vorhanden, auch mittels MRT sichtbar gemacht. Durch die Darstellung des Hippocampus kann Morbus Alzheimer als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden.

Im alltäglichen Gebrauch finden Indizes zur quantitativen Beurteilung von radiologischen Befunden Einsatz. Die Indizes ermöglichen zum einen eine quantitative Erfassung des Ausmaßes der Ventrikeldilatation und verbessern zum anderen die Interrater-Zuverlässigkeit (oder Beurteilerübereinstimmung).

Zu diesem Zweck wird häufig der Evans-Index herangezogen. Dieser Index wurde ursprünglich von dem amerikanischen Radiologen William A. Evans 1942 für die Messung der Ventrikulomegalie pädiatrischer Patienten im Pneumenzephalogramm eingeführt (Evans, 1942). In der Folge wurde der Evans-Index an die moderneren bildgebenden Verfahren (cCT, cMRT) adaptiert. Definiert wird er als das Verhältnis zwischen der maximalen Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel und dem maximalen Schädeldurchmesser auf der gleichen Schnittebene. Die Messmethode ist einfach und der Index schnell zu berechnen und somit dem Arzt im Praxisalltag zugänglich. Ein Evans-Index-Wert über 0,3 weist auf einen Hydrozephalus hin. Dabei ist die Spezifität auf NPH gering, da der Dilatation auch andere Ursachen zugrunde liegen können. Die Berechnung des Evans-Index wird in Abschnitt 2.2.2 näher erläutert.

Darüber hinaus ist die Messung des Corpus-Callosum-Winkels für die Diagnosestellung eines iNPH von Bedeutung (Ishii et al., 2008; Sjaastad & Nordvik, 1973). Der Winkel wird in der koronaren Schnittführung auf Höhe der Commissura posterior senkrecht zu der AC-PC-Linie (anterior commissure - posterior commissure line) gemessen. NPH-Patienten besitzen einen spitzen Corpus-Callosum-Winkel. Ein Winkel kleiner als 90° kann ein Hinweis auf das Vorliegen der Krankheit sein. Für die gesunde Bevölkerung liegt der Winkel zwischen 100° und 120° . Auf die Messmethode des Corpus-Callosum-Winkels wird im Kapitel 2.2.3 genauer eingegangen.

Ein weiteres Charakteristikum des NPH im radiologischen Befund ist die zusätzliche disproportionale Erweiterung der äußeren Liquorräume. Der Marker setzt sich aus zwei Merkmalen zusammen: der überproportionalen Erweiterung der Sylvischen Fissur und engen, hochkonvexen Vertex-Sulci (auch „tight high-convexity“) (Kitagaki et al., 1998; Miyazaki et al., 2019). Diese Befunde wurden dann in der multizentrischen japanischen SINPHONI-Studie zusammen mit der Ventrikulomegalie unter dem Begriff „disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus“ (DESH) zusammengefasst (Hashimoto et al., 2010). Er gilt weitgehend als zuverlässiger radiologischer Marker für eine gestörte Liquorresorption und nimmt in der NPH-Diagnostik einen immer höheren Stellenwert ein (Nakajima et al., 2021).

Der DESH stellt aktuell jedoch nur eine qualitative Beurteilungsmethode dar, die zudem eine hohe Untersucherabhängigkeit aufweist. In einigen neueren Studien werden Strategien zur Quantifizierung der Bewertung untersucht, entweder durch Skalierung

(Shinoda et al., 2017) oder durch einen neuen Index (Benedetto et al., 2017). Der SILVER-Index ergibt sich aus dem Flächenverhältnis zwischen den Subarachnoidalräumen der Sylvischen Fissur und den Vertex-Sulci.

Die Bildgebung ist nicht nur für die Diagnose, sondern auch für Kontrolluntersuchungen von großer Relevanz. Unmittelbar postoperativ dienen Kontrollaufnahmen dem Ausschluss einer intrakraniellen Blutung sowie der Überprüfung der Katheterplatzierung und des Shunt-Verlaufs. Weiterhin können potenzielle Shunt-Dysfunktionen anhand der Bildgebung identifiziert werden. Im Falle einer Überdrainage erscheinen die Ventrikel außerordentlich stark verkleinert zu sein, möglicherweise mit Ausbildung eines subduralen Hämatoms oder Hygroms. Dagegen äußert sich eine Unterdrainage durch eine weitere Ausdehnung der Ventrikel im Vergleich zur Voraufnahme. Auf die Ursachen einer Shunt-Dysfunktion sowie deren Behandlung wird in Kapitel 1.1.8.4 näher eingegangen.

1.1.5.4 Liquoruntersuchungen

Die Untersuchung des Liquors gehört zu den Routineverfahren der NPH-Diagnostik. Streng genommen ist der Nachweis einer Verbesserung der Symptomatik nach der Liquorentnahme erforderlich, um die NPH-Diagnose zu sichern. Nur im positiven Fall besteht die Indikation für die Shunt-Implantationstherapie (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018).

Die Liquorentnahme kann entweder als einmaliger Spinal-Tap-Test oder als eine mehrtägige (meist dreitägige) Liquordrainage erfolgen. Die sorgfältige Dokumentation der Klinik vor und nach dem Ablass bildet die Grundlage dieser Untersuchungen. Hierzu kommen die bereits erläuterten klinischen Untersuchungen vor allem für die Ganganalyse und die neuropsychische Untersuchung zum Einsatz.

Sowohl der Spinal-Tap-Test als auch die kontinuierliche Drainage besitzen eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität, wodurch beide Untersuchungen sich für die Diagnosesicherung des NPH eignen. Der Unterschied besteht in der Durchführung der Untersuchungen. Der Spinal-Tap-Test stellt eine weniger invasive Alternative dar, was ihn auch in der ambulanten Versorgung anwendbar macht. Da aber eine größere Menge an Liquor (30–50 ml) auf einmal abgelassen wird, können im Anschluss Symptome eines

Liquorunterdrucks, wie Kopfschmerzen bis hin zu der Ausbildung eines Hygroms, auftreten. Bei einer Drainage über einen längeren Zeitraum kann die Unterdrucksymptomatik vermieden werden. Diese Methode ist jedoch invasiver und zieht eine Reihe anderer möglicher Komplikationen nach sich: die Diskonnektion oder Beschädigung des Verweilkatheters, radikuläre Schmerzen oder eine Infektion, die zu einer Meningitis führen kann. Diese Komplikationen treten erfreulicherweise nur in seltenen Fällen auf (Panagiotopoulos et al., 2005; Walchenbach et al., 2002).

Mit der fortlaufenden Forschungsarbeit zu den potenziellen biologischen Ursachen neurodegenerativer Erkrankungen nehmen Biomarker auch bei NPH eine immer wichtigere Rolle ein. Von Relevanz sind die folgenden Biomarker: Amyloid-beta 42 (A β 42), Phospho- und Gesamt-Tau (p-Tau und t-Tau), Neurofilament-Leichtkette (NFL) und Leucine-reiches Alpha-2-Glykoprotein (LRG) (Pfanner et al., 2018).

1.1.5.5 Das diagnostische Vorgehen und die Diagnosekriterien

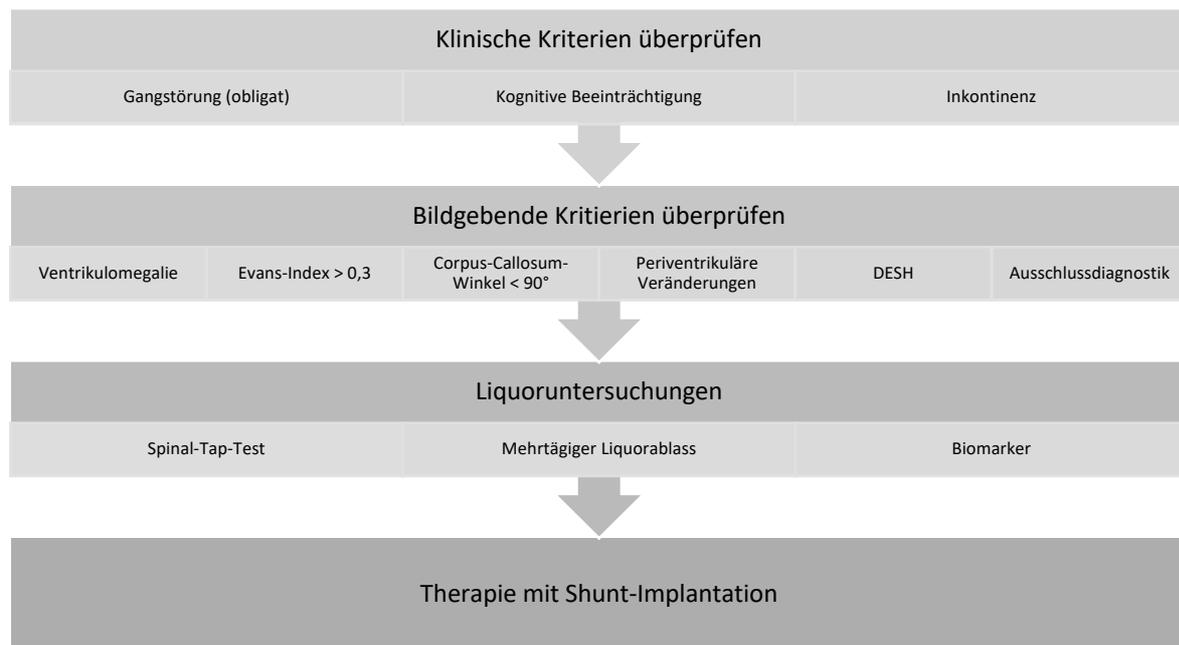


Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf NPH.

Bei einem Verdacht auf NPH sollte zuerst das Vorliegen der Symptome der Hakim-Trias, vor allem einer Gangstörung, überprüft werden. Diagnoseunsicherheiten können dann entstehen, wenn es sich nicht um ein klinisches Vollbild handelt oder die Gangstörung nicht im Vordergrund steht.

Die Bildgebung wird im nächsten Schritt in Kraft gesetzt. Hierbei sollte insbesondere auf die Ventrikulomegalie mit einem Evans-Index über 0,3 geachtet und sekundäre Ursachen für den Hydrozephalus ausgeschlossen werden. Zur Diagnosehilfe können auch weitere bildgebende Hinweise wie DESH, der Corpus-Callosum-Winkel und periventrikuläre Veränderungen berücksichtigt werden. Erschwert wird die sichere Diagnosestellung durch gegebenenfalls zusätzlich vorliegende kortikale Atrophie oder multiple vaskuläre Läsionen.

Zur Bestätigung der Diagnose werden im nächsten Schritt invasivere Untersuchungen angewendet. Eine Verbesserung der klinischen Symptome, insbesondere der Gangataxie, nach einem Spinal-Tap-Test oder einer mehrtägigen Liquordrainage bestätigt diese Indikation zur Shunt-Implantation. Der Tap-Test kann aufgrund seiner Simplität priorisiert werden. Bei einem unklaren oder negativen Befund sollte aber noch eine kontinuierliche Liquordrainage durchgeführt werden.

Eine Zusammenfassung aller bisher besprochenen Diagnosekriterien, die eine NPH-Diagnose wahrscheinlich machen, wird in Anhang 8.4 dargestellt und orientiert sich an Relkin et al., Mori et al. sowie den aktuellen deutschen Leitlinien zum Normaldruckhydrozephalus (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018; Etsuro Mori et al., 2012; Relkin et al., 2005).

1.1.6 Differenzialdiagnosen

Für den idiopathischen NPH kommt eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen in Betracht, wobei aufgrund des höheren Durchschnittsalters hierbei die verschiedenen Arten von Demenz einen größeren Anteil ausmachen. Eine Demenz kann beispielsweise eine vaskuläre Ursache im Hintergrund haben oder im Rahmen einer Alzheimerkrankheit auftreten (Gale et al., 2018).

Morbus Alzheimer ist eine kortikale Demenz mit Beeinträchtigung des Erinnerungsvermögens und der Wiedererkennung. Obwohl das Arbeitsgedächtnis bei NPH eingeschränkt ist, bleibt die Wiedererkennungsfähigkeit weitestgehend erhalten. Außerdem kommt es bei der Alzheimerkrankheit nicht zu einer psychomotorischen Verlangsamung, die für NPH charakteristisch ist. Neben der klinischen Präsentation können in den Fällen, in denen eine kortikale Atrophie als Ausdruck der

Alzheimerkrankheit vorliegt, auch bildgebende und Biomarker-Untersuchungen durchgeführt werden (Gandy, 2016). Die vaskuläre Demenz ist eine subkortikale Demenzform mit Störungen der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit und der Konzentration. Eine klare klinische Abgrenzung von einem NPH ist durch die zahlreichen Gemeinsamkeiten erschwert. In der Bildgebung sind bei beiden Erkrankungen vaskuläre Pathologien wie lakunäre Marklagerläsionen zu finden. Im Kontrast dazu steht die Lewy-Body-Demenz, die häufig mit visuellen Halluzinationen und Wahnvorstellungen einhergeht und dadurch leicht von dem NPH abzugrenzen ist. Oft besteht aber bei der Lewy-Body-Demenz ebenfalls eine Gangstörung, was die diagnostische Abgrenzung zu einem NPH erschweren kann.

In Bezug auf die Gangstörung stellt das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) die wichtigste Differenzialdiagnose dar. Hierbei besteht ebenfalls ein hypokinetisches Gangbild mit Starthemmung, das im Gegensatz zu einem NPH jedoch nicht verbreitert ist und oft asymmetrisch auftritt. Darüber hinaus sprechen die Koexistenz eines Ruhetremors mit hypokinetischen Symptomen und das Ansprechen auf eine L-Dopa-Gabe eher für das Vorliegen des Morbus Parkinson.

Häufige Ursachen einer Harninkontinenz sind eine Überlaufinkontinenz bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie oder eine Stressinkontinenz bei Patientinnen mit Geburtstrauma der Beckenmuskulatur (Weissbart & Vapnek, 2016).

Die sichere Diagnosestellung ist allein anhand der Symptomatik durch das altersentsprechend vielfältige Vorkommen der einzelnen Bestandteile der Hakim-Trias erschwert. Im Allgemeinen sind die einzelnen Symptome nicht pathognomonisch für NPH, obwohl das Vorhandensein eines oder mehrerer Symptome für die Diagnosestellung ausschlaggebend ist. Eine weitere Herausforderung stellt die Tatsache dar, dass die genannten Differenzialdiagnosen auch als Komorbiditäten zusätzlich zu dem NPH auftreten können.

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie spielt in der Behandlung von NPH eine untergeordnete Rolle. In Betracht kommen intermittierende Lumbalpunktionen, insbesondere bei multimorbiden Patienten, bei denen ein operatives Vorgehen nicht leistbar ist.

Möglichkeiten zur medikamentösen Therapie durch Regulierung der Liquorproduktion (bspw. mit Acetazolamid), Diurese (bspw. mit Isosorbid, Glycerol), Fibrinolyse von Blutgerinnseln (bspw. mit tPA, Urokinase) oder durch Regulierung der Fibrose im Subarachnoidalraum (bspw. mit Antagonisten des TGF- β 1-Signalwegs) wurden erfolglos in vielen Studien untersucht (Del Bigio & Di Curzio, 2016). Eine Pharmakotherapie stellt derzeit keine Alternative zur operativen Therapie dar.

1.1.7.2 Operative Therapie

Die Shunt-Therapie dient der dauerhaften Ableitung des Liquors aus den Ventrikeln. Dazu stehen die folgenden Möglichkeiten zur Verfügung: der ventrikuloperitoneale (VP) Shunt, der ventrikuloatriale (VA) Shunt sowie der lumboperitoneale (LP) Shunt. Bis dato gibt es keine prospektive, randomisierte Kontrollstudie, die alle drei Shunt-Optionen vergleicht (Nakajima et al., 2021).

Die Implantation eines VP-Shunts hat sich über mehrere Dekaden als eine wirksame Behandlungsmethode etabliert (Boon et al., 1997; Halperin et al., 2015; Hashimoto et al., 2010; Klinge et al., 2012; Joachim K. Krauss et al., 1996; McGirt et al., 2008; Koreaki Mori, 2001; Weiner et al., 1995). Eine Literaturübersicht über die ausgewählten Studien zu der Wirksamkeit des VP-Shunts wird in Tabelle 2 präsentiert.

Tabelle 2: Literaturübersicht über die Wirksamkeit des VP-Shunts bei der Behandlung des Normaldruckhydrozephalus

Studie	N	Studiendesign	Messmethode	Follow-up	Positives Outcome
Boon et al.	95	Multizentrisch, randomisiert	iNPHGS, mRS	1 Jahr	iNPHGS: 76 %, mRS: 69 %

Studie	N	Studiendesign	Messmethode	Follow-up	Positives Outcome
Halperin et al.	75, 33, 93	Metaanalyse (3 prospektive Studien)	Anamnese, Gehtest, mRS	6 Monate	Subjektiv: 96 %, Gehtest: 83 %
Hashimoto et al.	100	Multizentrisch, prospektiv	iNPHGS, mRS	1 Jahr	77 %
Klinge et al.	142	Prospektiv	iNPHGS, mRS	1 Jahr	iNPHGS: 84 %, mRS: 69 %
Krauss et al.	41	Retrospektiv	iNPHGS	16 Monate	90 %
McGirt et al.	179	Retrospektiv	MMST, Anamnese	3 bis 24 Monate	3 Mo. postop: 33 %, 6 Mo. postop: 60 %, 24 Mo. postop: 75 %
Mori	120	Retrospektiv	iNPHGS	3 Monate bis 3 Jahre	3 Mo. postop: 80 %, 3 J. postop: 73,3 %
Weiner et al.	37	Retrospektiv	Anamnese	14 Monate	90 %

Abkürzungen: idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Grading Scale (iNPHGS), modified Rankin Scale (mRS), Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Die VP-Shunt-Implantation zeigt bei der operativen Behandlung von NPH einen Erfolg von bis zu 90 %. Ein weiterer Vorteil der aktuellen VP-Shunt-Therapie ist die geringe Komplikationsrate von 11–15 % (Halperin et al., 2015; Miyajima et al., 2016). Mit fortlaufenden Innovationen der Shunt- und Operationstechniken zeigt sich der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, mit rücklaufender Tendenz. In Anbetracht dieser Faktoren sowie der langjährigen und extensiven klinischen Erfahrung lässt sich der VP-Shunt als Goldstandard der NPH-Therapie anerkennen.

Ein VA-Shunt wird im Vergleich zum VP-Shunt seltener implantiert. Eine Anwendung des VA-Shunts wird bei abdominalen Voroperationen und nachfolgenden Verwachsungen empfohlen. VA-Shunt-Patienten zeigen zudem ein erniedrigtes Risiko einer Shunt-Obstruktion im Vergleich zu VP-Shunt-Patienten (Hung et al., 2017). Der VA-Shunt kann allerdings zu einer Vielzahl anderer spezifischer Komplikationen führen, die bei einem VP-Shunt nicht vorkommen. Zu beachten sind u.a. Endokarditis, Sepsis, Nephritis, pulmonale Hypertonie und Lungenembolie (Burström et al., 2014; Kluge et al.,

2010; Pascual & Prakash, 1993; Samtleben et al., 1993; Vernet & Rilliet, 2001). Daher besteht keine generelle Empfehlung zur VA-Shunt-Implantation bei kardiopulmonal oder renal vorerkrankten Patienten.

Der LP-Shunt wurde zuerst in einer prospektiven multizentrischen Studie (SINPHONI-2) auf die Wirksamkeit bei NPH untersucht (Kazui et al., 2015). Es zeigten sich vergleichbare Erfolgsergebnisse wie beim VP-Shunt (Miyajima et al., 2016). Allerdings ist der LP-Shunt mit einem erhöhten Risiko von mit Überdrainage assoziierten Komplikationen verbunden. Sowohl eine leichte Unterdruck-Symptomatik wie Kopfschmerzen als auch schwerere Komplikationen wie subdurale Hämatome und Hygrome, die oft einer chirurgischen Intervention bedürfen, treten bei LP-Shunts vermehrt auf. Ferner sind die Dislokationsrate aufgrund der Positionierung und die Obstruktionsrate aufgrund des dünnen Schlauchs in Relation zu VP-Shunts erhöht.

1.1.8 Der ventrikuloperitoneale Shunt

1.1.8.1 Aufbau und Funktionsprinzip

Der ventrikuloperitoneale (VP) Shunt besteht grundsätzlich aus den folgenden Komponenten: einem Ventrikelkatheter, einem Reservoir, einem Shunt-Ventil und einem Peritonealkatheter.

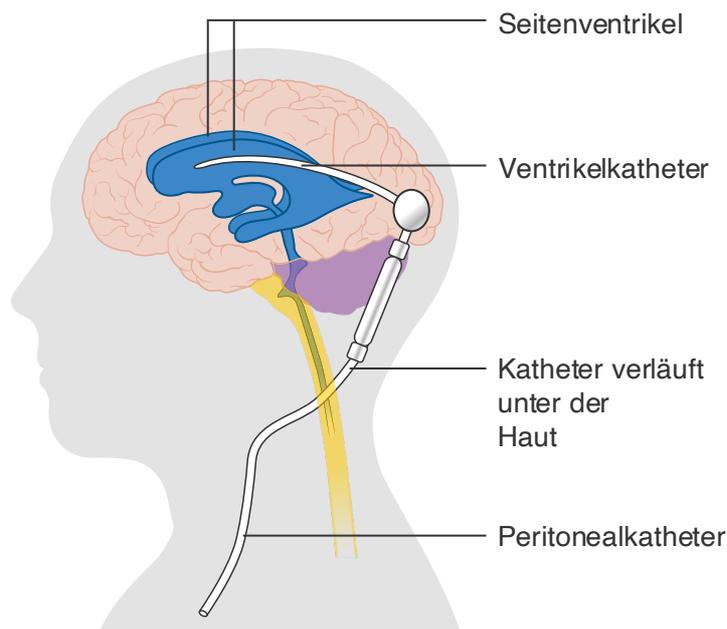


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines VP-Shunts. *Quelle: Cancer Research UK / Wikimedia Commons.*

Der Ventrikelkatheter ist ein Silikonschlauch mit Löchern im Endbereich, durch die der Liquor in das Shunt-System geleitet wird. Der am Ende abgerundete Katheter wird durch ein Bohrloch an der Schädelkalotte in einem der Seitenventrikel platziert. Der Ventrikelkatheter wird dann an ein Liquorreservoir angeschlossen, das letztendlich unter der Kopfhaut angelegt wird. Das Liquorreservoir dient dem Abtasten, dem Abpumpen oder der Punktion zur Liquordiagnostik und Sicherstellung der Shunt-Funktionalität. Das Shunt-Ventil stellt die nächste Komponente des Shunt-Systems dar. Heutzutage steht eine breite Palette von Ventiltypen zur Verfügung. Im Grunde genommen steuert das Shunt-Ventil mithilfe eines Druckgradienten die Menge an abzuleitendem Liquor. Durch die Druckdifferenz wird auch der Rückfluss in die Ventrikel verhindert. Der distale Katheter leitet im Anschluss den Liquor in das Herzatrium (VA-Shunt) oder in den Peritonealraum (VP-Shunt). Der ebenfalls aus Silikon bestehende Schlauch befindet sich über den gesamten Verlauf im subkutanen Gewebe.

Das Funktionsprinzip des Shunt-Systems beruht auf dem Unterschied zwischen intraventrikulärem und intraperitonealem Druck. Dabei spielen auch der hydrostatische Druck, der durch die Höhendifferenz zwischen Kopf und Abdomen entsteht, sowie der Öffnungsdruck des Ventils eine Rolle. Das Verhältnis dieser Faktoren zueinander lässt sich mit der folgenden Gleichung zusammenfassen (Kiefer et al., 2002):

$$IVP = IPP + VOP - HP$$

Formel 1: Formel zur Berechnung des intraventrikulären Drucks. Angaben in mmH₂O oder cmH₂O (Wassersäule)

Abkürzungen: intraventrikulärer Druck (IVP), intraperitonealer Druck (IPP), Öffnungsdruck des Ventils (VOP), hydrostatischer Druck (HP)

Die gewünschte Wirkungsweise des Shunts besteht darin, dass das Ventil den Liquor abfließen lässt, wenn der Druck in den Ventrikeln steigt. Es lässt sich aus der oben genannten Gleichung ableiten, dass sowohl die Einstellung des Ventils als auch die Lagerung des Patienten Einfluss auf die abgeleitete Liquormenge haben. Daher ist die korrekte Auswahl des Ventiltyps und der Ventileinstellung bei der Behandlung essenziell.

1.1.8.2 Ventiltypen

In der Vergangenheit wurden zur Behandlung des Normaldruckhydrozephalus viele verschiedene Arten von Ventilen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen eingesetzt.

Mit kontinuierlicher Forschung und technischen Innovationen werden die Ventile immer mehr an die Herausforderungen der Erkrankung und des alltäglichen Lebens der Patienten angepasst. Die modernen Ventile funktionieren nach dem Kugel-Konus-Prinzip, bei dem eine Kugel unter Spannung einer Feder in den Konus gepresst wird und dadurch den Liquorabfluss verhindert. Die Feder übt auf die Kugel einen bestimmten Druck aus, der für die Liquordrainage überwunden werden muss (Öffnungsdruck) und welcher bei den heutzutage implantierten Shunt-Systemen einstellbar ist.

Die einstellbaren Ventile unterscheiden sich von den alten, einfachen Druckdifferenzventilen dadurch, dass die Feder des Kugel-Konus-Mechanismus mit einem Anker verbunden ist, der Einfluss auf die Vorspannung der Feder hat und mithilfe eines Magnets steuerbar ist. Dieser Wirkmechanismus führt jedoch zu Einschränkungen der MRT-Tauglichkeit, wodurch versehentliche Umstellungen zustande kommen können. Einige Vertreter der Gruppe einstellbarer Ventile sind dennoch bis zu 3 Tesla MRT-fähig (Lindner et al., 2005; Shellock et al., 2007). Allerdings ist eine Kontrolle der Einstellung nach einer MRT-Untersuchung maßgeblich empfohlen. Die Kontrolle kann entweder mit einer Röntgenaufnahme oder mit dem vom Hersteller bereitgestellten Kompass ohne großen Aufwand durchgeführt werden.

Die einstellbaren Ventile berücksichtigen jedoch nicht die Körperhaltung des Patienten. Im Sitzen oder Liegen besteht ein niedrigeres Druckgefälle zwischen der Bauchhöhle und dem Ventrikelsystem als im Stehen. Dies hat zur Folge, dass es im Sitzen oder Liegen bei statischer Ventileinstellung zur Überdrainage kommen kann. Eine Lösung dafür bieten die gravitationsgesteuerten Ventile an, bei denen der Öffnungsdruck des Ventils zusätzlich an die Körperposition angepasst wird. Diese Ventile wurden zuerst als Zusatzventileinheiten eingeführt, die in Kombination mit einem einstellbaren Ventil verwendet werden (U. Meier & Lemcke, 2006). Die Behandlungsergebnisse bei der Kombination eines Differenzdruckventils mit einer Gravitationseinheit haben sich als vorteilhaft erwiesen (Lemcke & Meier, 2010).

Der derzeit modernste Ventiltyp beinhaltet sowohl eine einstellbare als auch eine gravitationsgesteuerte Einheit und wird im Hinblick auf eine optimale Liquordrainage unter Berücksichtigung der alltäglichen Bewegungen der Patienten empfohlen, da auch den Komplikationen einer Überdrainage entgegengewirkt werden kann (Suchorska et al., 2015).

1.1.8.3 Ventileinstellung

Die richtige Auswahl der Druckeinstellung des Ventils ist von grundlegender Bedeutung in der Behandlung und Nachsorge des NPH. Der Öffnungsdruck bestimmt die Liquormenge, die aus den Ventrikeln in den Bauchraum geleitet wird. Bei einem höheren Öffnungsdruck wird weniger und bei einem niedrigeren Öffnungsdruck mehr Liquor durchgelassen.

Das einstellbare Codman-Hakim-Ventil bietet 18 verschiedene Druckstufen von 30 bis 200 mmH₂O an. Für die Überprüfung der Druckstufe wird eine laterale Röntgenaufnahme vom Kopf bzw. vom Ventil benötigt. Mithilfe der Position der röntgendichten Markierungen kann die aktuelle Einstellung abgelesen werden. Das vom Hersteller bereitgestellte Programmiergerät kann dann eingesetzt werden, um das Ventil auf die gewünschte Druckstufe umzustellen.

Das Miethke proGAV, ein einstellbares Gravitationsventil, kann zwischen 0 und 200 mmH₂O eingestellt werden. Der eingestellte Öffnungsdruck wird bei dem proGAV-Ventil mit einem geeigneten Kompass abgelesen, der in Flussrichtung eingebracht werden muss. Eine Umstellung kann im Anschluss mit dem Verstellinstrument erfolgen.

Ein hoher Öffnungsdruck hat den Vorteil, dass Komplikationen durch eine Überdrainage minimiert werden können. Allerdings werden mehrere Umstellungen benötigt, um eine Symptomkontrolle zu erreichen (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018; Nakajima et al., 2021). Bei einer niedrigen initialen Einstellung muss eine mögliche Überdrainage im Auge behalten werden.

1.1.8.4 Shunt-assoziierte Komplikationen

Unter Verwendung der modernen Ventiltypen zeigt die Shunt-Komplikationsrate eine rückläufige Tendenz. Halperin et al. berichteten im Jahr 2015 von einem Komplikationsrisiko von 11 %, wohingegen Mori 2001 von einer Rate von 18,3 % sprach (Halperin et al., 2015; Koreaki Mori, 2001). Die Mortalität einer Shunt-assoziierten Komplikation ist mit 0 % zu vernachlässigen (Halperin et al., 2015; Mirzayan et al., 2010).

Im Allgemeinen treten die meisten Komplikationen als Ausdruck einer Unter- oder einer Überdrainage auf. Von Bedeutung sind aber auch Shunt-Infektionen, die in weniger als 5–7 % der Fälle vorkommen können (Greenberg, 2020; Katiyar et al., 2021). Eine türkische Studie zeigte, dass es sich bei dem am häufigsten isolierten Erreger mit 42,5 % um Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) handelte, gefolgt von *Pseudomonas aeruginosa* (14,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (10,1 %) und *Staphylococcus aureus* (10,1 %) (Yakut et al., 2018).

Einem Unterdrainage-Syndrom können verschiedene Ursachen zugrunde liegen, wobei folgende häufig infrage kommen: eine Obstruktion/Verstopfung des Ventrikel- oder Peritonealkatheters, eine Diskonnektion oder ein Defekt des Katheters, ein Ventildefekt, ein verstelltes Ventil. Durch das erneute Auftreten oder die Persistenz der Symptome der Hakim-Trias und/oder neu aufgetretene Kopfschmerzen ist die Unterdrainage leicht zu erkennen. In vielen Fällen müssen das Ventil und/oder der Schlauch mit einer Reoperation neu gelegt werden. Ein verstelltes Ventil lässt sich durch eine Umstellung schnell behandeln.

Eine Überdrainage, unter welcher 10–12 % der Patienten innerhalb der ersten 6,5 Jahren der Shunt-Behandlung leiden können (Pudenz & Foltz, 1991), ist aufgrund der weiteren Komplikationen ein gefürchteteres Ereignis als die Unterdrainage. Zu den möglichen Komplikationen, die infolge einer Überdrainage zum Ausdruck kommen, gehören das Liquor-Unterdruck-Syndrom, Schlitzventrikeln inklusive, das Schlitz-Ventrikel-Syndrom und das subdurale Hämatom oder Hygrom. Das Unterdruck-Syndrom äußert sich häufig als Kopfschmerz, Übelkeit und Schwindel und tritt überwiegend beim Aufstehen oder Aufrichten auf. Eine Umstellung des Ventilöffnungsdrucks kann zur Linderung dieser Symptome führen. Bei dem Schlitz-Ventrikel-Syndrom (12 % aller Shunt-Patienten) handelt es sich um das Zusammenfallen bzw. die übernormale Verengung der Ventrikel (Greenberg, 2020). Hierbei kann es zu intermittierenden Hirndruck-Erhöhungen kommen, die oft durch eine Revisionsoperation bis hin zu einer Dekompressionsoperation behandlungsbedürftig sind. Eine weitere Folge der Volumenabnahme der Ventrikel ist das Schrumpfen des Hirngewebes innerhalb der Schädelkalotte. Mit der erhöhten Zugkraft können die Brückenvenen reißen, wodurch ein subdurales Hämatom (Inzidenz: 20–46 %) entstehen kann (Greenberg, 2020). Alternativ kann es zu einer Ansammlung des Liquors im Subduralraum (subdurales Hygrom)

kommen. In beiden Fällen wird eventuell bei entsprechender klinischer Symptomatik ein operativer Eingriff zur Behandlung notwendig.

1.1.9 Nachsorge und Prognose

Patienten mit einem Shunt benötigen eine sorgfältige und langjährige Nachsorge. Die aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen bei unkomplizierten Verläufen Kontrolltermine 6 Wochen, 6 Monate und danach jährlich nach Shunt-Versorgung (Dr Joachim K. Krauss & Paulus, 2018). Sowohl eine klinische als auch eine bildgebende Kontrolle sind bei den Follow-up-Untersuchungen anzubieten. Bei der ersten Verlaufskontrolle sollte besonders auf mögliche operationsbezogene Komplikationen achtgegeben werden. Infrage kommen z.B. Wundheilungsstörungen, die Dislokation des Peritonealkatheters sowie die Über- oder Unterdrainage.

Unter Anwendung einer Shunt-Therapie und bei optimaler Nachsorge besteht eine positive Prognose. Unbehandelt verläuft der idiopathische Normaldruckhydrozephalus chronisch progredient mit einer lebens einschränkenden Verschlechterung der Symptomatik, die später nur noch teilweise reversibel ist (Andrén et al., 2014). Eine kürzere Vorgeschichte stellt daher einen positiven Prädiktor für den Operationserfolg dar (U. Meier et al., 2004; Vakili et al., 2016).

Der Verbesserungseffekt der Operation auf die Hakim-Trias ist bei der Gangstörung am deutlichsten erkennbar, gefolgt von den kognitiven Beeinträchtigungen und schließlich der Harninkontinenz. Die postoperative Verbesserung der Gangstörung von bis zu 57–93 % steht bei vielen Betroffenen im Vordergrund (Kahlon et al., 2007; McGirt et al., 2008; Pujari et al., 2008; Savolainen et al., 2002). Die Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung wurde mithilfe verschiedener Untersuchungen postoperativ beurteilt. Im Durchschnitt verbesserte sich die Demenz in 58–90 % der Fälle (Etsuro Mori et al., 2012). Die Inkontinenz zeigte eine postoperative Verbesserung in 52–58 % der Fälle (Liu et al., 2016; Savolainen et al., 2002).

In der Langzeitbehandlung können Komorbiditäten das Shunt-Outcome beeinflussen (Kahlon et al., 2007; Nakajima et al., 2021). Die Shunt-assoziierte Mortalität ist sehr gering; wobei die kardiovaskulären Komorbiditäten eine größere Rolle spielen (Mirzayan et al., 2010).

1.2 Fragestellung

In einer alternden, multimorbiden Gesellschaft spielen Alterserkrankungen eine immer bedeutendere Rolle. Der Normaldruckhydrozephalus nimmt hierbei insofern eine besondere Stellung ein, als er eine der wenigen behandelbaren Ursachen für Demenz ist. Diese kognitive Beeinträchtigung äußert sich in Kombination mit einer typischen Gangstörung und einer Harninkontinenz, der Hakim-Trias. Unter der Symptomatik leiden die unbehandelten Patienten chronisch progredient. Hinzu kommt, dass aufgrund des höheren Durchschnittsalters viele Patienten eine Vielzahl von Komorbiditäten aufweisen können.

In der Bildgebung ist der NPH an der Ventrikulomegalie (mit einem Evans-Index von über 0,3) und an dem spitzen Corpus-Callosum-Winkel (mit weniger als 90°) zu erkennen. Diese Merkmale bilden die Grundlagen für eine quantitative und objektive Bewertung der Krankheit.

Die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts ist derzeit der Goldstandard der NPH-Therapie. Die modernen Shunt-Systeme beinhalten programmierbare Ventile, wodurch die abzuleitende Menge an Liquor bestimmt werden kann. In diesem Zusammenhang stellen die richtige Wahl der Ventileinstellung sowie die sorgfältige langjährige Nachsorge für die Früherkennung von Shunt-assoziierten Komplikationen die Grundsätze in der NPH-Behandlung dar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die folgenden Fragestellungen zu untersuchen, um in der Behandlung des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus eine optimal abgestimmte Versorgung gewährleisten zu können:

- Welchen Einfluss hat der Liquorshunt auf den klinischen Verlauf in der Langzeitbehandlung?
- Welchen Einfluss hat der Liquorshunt auf den langfristigen Verlauf der radiologischen Parameter?
- In welchem Zusammenhang stehen die Vordiagnosen und die Vormedikation mit dem Verlauf der Krankheit?
- Bei welcher Ventileinstellung ist eine optimale Symptomkontrolle zu erwarten?

2 Materialien und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde ein Patientenkollektiv in der neurochirurgischen Klinik im Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, erstellt. Zu diesem Zweck wurden Patientendaten einzeln in den Krankenhausinformationssystemen KAOS und MEONA untersucht. Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen ein NPH diagnostiziert worden war und die mit einem VP-Shunt operativ versorgt worden waren. Insgesamt wurden 134 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Anhand der verfügbaren Operationsberichte und Arztbriefe wurden die relevanten Patientendaten erhoben. Bei der Messung der radiologisch relevanten Parameter, des Evans-Index und des Corpus-Callosum-Winkels wurde die Software INFINITT PACS verwendet.

Insgesamt mussten sieben Patienten von der initialen Patientenstichprobe ausgeschlossen werden. Bei drei Patienten erfolgte die Behandlung in einem externen Krankenhaus, sodass das eigentliche OP-Datum nicht festzulegen war. Bei zwei Patienten lagen keine Follow-up-Daten vor. Bei einem Patienten war die Art des Ventils nicht festzustellen. Ein weiterer Patient wurde mit einem VA-Shunt anstelle eines VP-Shunts behandelt.

Die vollständigen Daten lagen bei 127 NPH-Patienten vor. Die Patienten wurden in dem Zeitraum von Januar 2004 bis März 2020 operativ mit einem VP-Shunt behandelt. Für den betrachteten Zeitraum betrug die mediane Follow-up-Zeit 17,26 Monate (525 Tage).

Bei der Fragestellung zur Ventileinstellung, bei der eine optimale Symptomkontrolle vorlag, wurden nur Patienten in Betracht gezogen, die mit einem Codman® Medos Hakim® Shunt-System versorgt wurden. Insgesamt eigneten sich 112 Patienten für diese Analyse.

2.2 Methodik

2.2.1 Symptome, Komorbiditäten, Medikation

Die Patienten wurden auf die Symptome der Hakim-Trias untersucht. Das Vorhandensein der Gangstörung, der kognitiven Beeinträchtigung und der Harninkontinenz wurde jeweils einzeln für den präoperativen Zustand protokolliert.

Das klinische Bild bei den Follow-up-Untersuchungen wurde für mehrere Zeitintervalle gemäß der Zeit nach der Operation erhoben. Die Messzeitpunkte wurden für den Zeitraum von weniger als 6 Monaten nach der Operation sowie für 6 Monate, 12 Monate, 24 Monate, 36 Monate und über 36 Monate postoperativ festgelegt. Das Vorhandensein der Symptome wurde ebenfalls einzeln für jeden postoperativen Zustand erfasst.

Folgende Komorbiditäten wurden bei dieser Studie berücksichtigt: Diabetes mellitus (DM), arterielle Hypertonie (AHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (HI), Herzrhythmusstörungen (HRS), Gerinnungsstörungen, Polyneuropathie (PNP), Nierenerkrankungen, Schlaganfall sowie neurogene oder neurodegenerative Erkrankungen, u.a. Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer.

Die Patientenunterlagen wurden zudem dahingehend überprüft, ob ein Antikoagulans, ein Antidepressivum und/oder ein Antiepileptikum in der Medikation bei der Entlassung enthalten waren.

2.2.2 Evans-Index

Für die Berechnung des Evans-Index wurde im axialen Schnittbild (CT oder MRT) die maximale Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel (a) gemessen. Auf der gleichen Schnittebene wurde der maximale Innendurchmesser des Schädels (b) gemessen. Der Evans-Index ergibt sich aus dem Verhältnis dieser beiden Parameter: $\frac{a}{b}$.

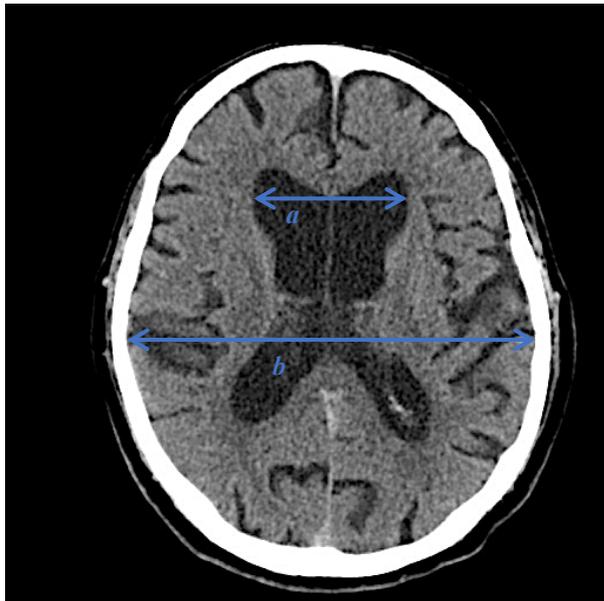


Abbildung 5: Messung des Evans-Index. Die maximale Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel (a), der maximale Innendurchmesser des Schädels (b). Evans-Index = a/b

In dieser Studie wurden die Messungen zur Berechnung des Evans-Index zunächst an den präoperativen Aufnahmen vorgenommen. Weitere Messungen erfolgten im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen bei weniger als 6, bei 6, 12, 24 und 36 sowie bei mehr als 36 Monaten postoperativ.

2.2.3 Corpus-Callosum-Winkel

Der Corpus-Callosum-Winkel wurde im koronaren Schnitt auf Höhe der hinteren Kommissur gemessen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die ausgewählte Ebene senkrecht zur AC-PC-Linie stand.

Um diese nicht standardmäßige Winkelung zu erreichen, wurden die CT- und MRT-Aufnahmen mithilfe der Multi-Planar-Rekonstruktion (MPR) Funktion 3-D rekonstruiert, indem die sagittalen und koronaren Schnittebenen aus einem axial geschnittenen Bild zusammengestellt wurden (Abbildung 6). Die sagittale Orientierungslinie wurde in der axialen Ansicht so eingestellt, dass sie parallel zur Falx cerebri verlief. Auf dem neu

entstandenen sagittalen Schnittbild wurde die AC-PC-Linie identifiziert und die koronare Orientierungslinie senkrecht zu ihr auf Höhe der hinteren Kommissur positioniert. Auf der neu geschaffenen koronaren Schnittebene wurde schließlich der Corpus-Callosum-Winkel gemessen.

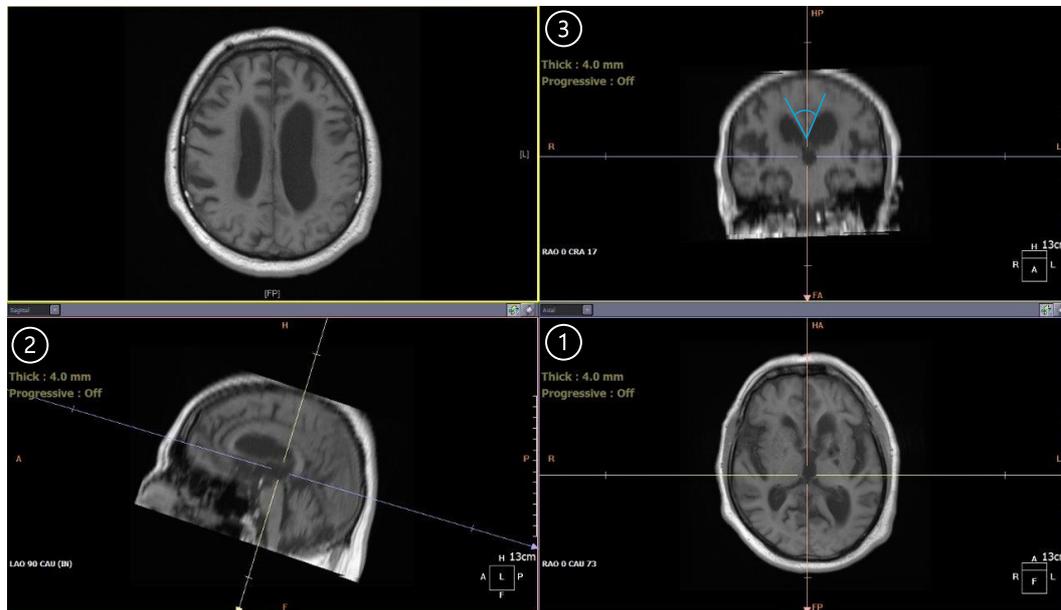


Abbildung 6: Messung des Corpus-Callosum-Winkels. Die sagittale Orientierungslinie wird parallel zur Falx cerebri positioniert (1). Die axiale Orientierungslinie wird auf die AC-PC-Linie gebracht und die koronare Orientierungslinie wird senkrecht dazu auf Höhe der hinteren Kommissur angebracht (2). Auf der koronaren Schnittebene wird der Corpus-Callosum-Winkel (blau) gemessen (3).

Die Messungen wurden zuerst bei der präoperativen Bildgebung umgesetzt. Die Follow-up-Messungen wurden nach weniger als 6, nach 6, 12, 24 und 36 sowie nach mehr als 36 Monaten postoperativ durchgeführt.

2.2.4 Ventileinstellung

Bei der Untersuchung der Ventileinstellungen wurden nur die Patienten berücksichtigt, denen ein Codman® Medos Hakim® Shunt-System implantiert worden war. Es wurden 9 Patienten mit einem Aesculap Miethke GAV® Shunt-System von dieser Analyse ausgeschlossen.

Es wurde jede Einstellung und jede eventuelle Umstellung bei einem Patienten in eine neue Tabelle eingetragen. Des Weiteren wurden Daten zum Geschlecht, zur Größe, zum Gewicht und zum BMI in diese Tabelle übertragen. Das Alter der Patienten wurde zu jedem Follow-up-Termin erneut berechnet und für die entsprechende Ventileinstellung erfasst.

Das Vorhandensein der einzelnen Symptome der Hakim-Trias wurde der entsprechenden Einstellung zugeordnet. Hierzu wurden die Angaben des Patienten zu dessen Symptomkonstellation bei dem nach der Operation oder der Umstellung nachfolgenden Kontrolltermin erfasst. In ähnlicher Weise wurden der Evans-Index und der Corpus-Callosum-Winkel der entsprechenden Einstellung zugeordnet.

Mithilfe der Arztbriefe konnten auch die gegebenenfalls als Ausdruck einer Über- bzw. Unterdrainage aufgetretenen Komplikationen der Shunt-Therapie erfasst werden. Jede Umstellung wurde einer der folgenden Ursachen zugeordnet: erneute oder persistierende Klinik, Kopfschmerzen, Größenprogredienz der Ventrikel, Hygrom, Shunt-Dysfunktion oder -Revision, Auftreten eines zusätzlichen Symptoms unabhängig von der Hakim-Trias, Hirnblutung, nach bildgebendem Befund, spontane Umstellung, Sonstiges / Ursache unbekannt. Anhand der bei den Kontrollterminen aufgenommenen Angaben wurden die Patienten behandelt, indem die Ventileinstellung entweder geändert oder im Rahmen des Watch-and-wait-Konzepts ein weiterer, baldiger Follow-up-Termin angeboten wurden.

Für die Frage nach einer zu bevorzugenden Ventileinstellung wurden die Einstelldaten mit Blick auf den symptomfreien Zustand in Bezug auf die Hakim-Trias betrachtet. Die Analyse erfolgte separat für männliche und weibliche Patienten.

2.3 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 28.0 für macOS Monterey (IBM Corp., Armonk, NY, USA; Einzelplatzlizenz Universität Gießen, Deutschland).

Die Darstellung der deskriptiven Statistik erfolgte über die Ermittlung der absoluten und relativen Häufigkeit sowie des Minimums und Maximums. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) für parametrische Daten und als Median für nicht parametrische Daten repräsentiert. Als Signifikanzniveau wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % angenommen.

Um den Verlauf der einzelnen nicht parametrischen Symptome zu interpretieren, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei zwei verbundenen Stichproben angewendet. Hierbei wurde das Vorhandensein einer Gangstörung im präoperativen und im

postoperativen Zustand in Betracht gezogen. Der Wilcoxon-Test wurde daraufhin auch auf die Symptome der kognitiven Beeinträchtigung und der Harninkontinenz, wiederum im prä- und postoperativen Vergleich, verwendet.

Der Evans-Index und der Corpus-Callosum-Winkel wurden unter Verwendung des t -Tests bei gepaarten Stichproben auf einen Mittelwertunterschied zwischen dem präoperativen und dem postoperativen Zustand untersucht. Der t -Test für gepaarte Stichproben wurde auch für die postoperativen Zustände des Evans-Index und des Corpus-Callosum-Winkels untereinander durchgeführt. Um die Korrelationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten grafisch darstellen zu können, wurden Streudiagramme für den Evans-Index und den Corpus-Callosum-Winkel erstellt.

Nicht parametrische Korrelationen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) auf Zusammenhänge untersucht. Die bivariaten Korrelationsanalysen mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) wurden bei parametrischen Daten durchgeführt. Zusammenhänge zwischen metrisch skalierten und nominal skalierten Parametern wurden mithilfe des Eta-Quadrat-Koeffizienten (η^2) untersucht. Anschließend wurden univariate Varianzanalysen durchgeführt, um die Signifikanz zu ermitteln.

Eine Zusammenstellung der untersuchten Korrelationsbeziehungen, der Skalierungen der einzelnen Parameter und der angewendeten statistischen Instrumente ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Eine Zusammenstellung der untersuchten Korrelationsbeziehungen und der angewandten statistischen Instrumente.

Tabellen-Nr.	Variable 1 (Skalierung)	Variable 2 (Skalierung)	Statistisches Instrument
16	Präoperative Symptome der Hakim-Trias im Einzelnen (n) Postoperative Verbesserung der Symptome im Einzelnen (n)	Geschlecht (n) Komorbiditäten im Einzelnen (n) Medikamente im Einzelnen (n)	Chi-Quadrat-Test (χ^2)
17	Präoperative Symptome der Hakim-Trias im Einzelnen (n)	Alter (m) Größe (m) Gewicht (m)	Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2)

Tabellen-Nr.	Variable 1 (Skalierung)	Variable 2 (Skalierung)	Statistisches Instrument
	Postoperative Verbesserung der Symptome im Einzelnen (n)	BMI (m)	
18	Präoperativer Evans-Index (m)	Geschlecht (n)	Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2)
	Präoperativer Corpus-Callosum-Winkel (m)	Komorbiditäten im Einzelnen (n) Medikamente im Einzelnen (n)	
19	Präoperativer Evans-Index (m)	Alter (m)	Pearson-Korrelationskoeffizient (r)
	Präoperativer Corpus-Callosum-Winkel (m)	Größe (m) Gewicht (m) BMI (m)	
20	Postoperative Verbesserung des Evans-Index (n)	Geschlecht (n)	Chi-Quadrat-Test (χ^2)
	Postoperative Verbesserung des Corpus-Callosum-Winkels (n)	Komorbiditäten im Einzelnen (n) Medikamente im Einzelnen (n)	
21	Postoperative Verbesserung des Evans-Index (n)	Alter (m)	Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2)
	Postoperative Verbesserung des Corpus-Callosum-Winkels (n)	Größe (m) Gewicht (m) BMI (m)	
22	Präoperative Symptome der Hakim-Trias im Einzelnen (n)	Präoperativer Evans-Index (m)	Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2)
	Postoperative Verbesserung der Symptome im Einzelnen (n)	Präoperativer Corpus-Callosum-Winkel (m)	
23	Präoperative Symptome der Hakim-Trias im Einzelnen (n)	Postoperative Verbesserung des Evans-Index (n)	Chi-Quadrat-Test (χ^2)
	Postoperative Verbesserung der Symptome im Einzelnen (n)	Postoperative Verbesserung des Corpus-Callosum-Winkels (n)	

Abkürzungen: nominal skaliert (n), metrisch skaliert (m)

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Analysen

In die Studie wurden 43 Frauen (33,9 %) und 84 Männer (66,1 %) eingeschlossen. Das mediane Alter bei der Operation lag bei 74 Jahren (Min.: 49 Jahren; Max.: 84 Jahren). Die Tabelle 4 enthält die deskriptiven Statistiken zu Größe, Gewicht und BMI zum Zeitpunkt der Operation.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik: Größe, Gewicht und BMI der Patienten vor der Operation.

	Größe (in m)	Gewicht (in kg)	BMI
Mittelwert	1,70	81,80	28,49
Standardfehler des Mittelwerts	0,01	1,64	0,51
Minimum	1,50	47,0	19,9
Maximum	2,05	116,0	40,6

In Tabelle 5 sind die Anzahl der NPH-Patienten mit den zum Zeitpunkt der Operation bestehenden Komorbiditäten und ihr Anteil an dem gesamten Patientenkollektiv dargestellt. Die meisten Patienten, 79 (62,2 %), litten an einer arteriellen Hypertonie, 50 Patienten (39,4 %) an einer neurogenen oder neurodegenerativen Erkrankung – bspw. Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer – und 43 Patienten (33,9 %) an Diabetes mellitus. Bei 16 Patienten (12,6 %) war bereits ein Schlaganfall aufgetreten.

Tabelle 5: Komorbiditäten und deren absolute und relative Häufigkeiten.

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Diabetes mellitus (DM)	43	33,9 %
Arterielle Hypertonie (AHT)	79	62,2 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	5	3,9 %
Koronare Herzkrankheit (KHK)	24	18,9 %
Herzinsuffizienz (HI)	9	7,1 %
Herzrhythmusstörung (HRS)	17	13,4 %
Gerinnungsstörung	1	0,8 %
Polyneuropathie (PNP)	14	11,0 %

Komorbidität	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit
Nierenerkrankung	10	7,9 %
Schlaganfall	16	12,6 %
Neurogene/Neurodegenerative Erkrankung	50	39,4 %

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden 107 Patienten (84,3 %) mit einem Antikoagulans, 15 (11,8 %) mit einem Antidepressivum und 14 (11,0 %) mit einem Antiepileptikum medikamentös behandelt.

3.2 Analyse des Symptomverlaufs

Bei allen Patienten lagen zwar Daten über den präoperativen Zustand der einzelnen Symptome der Hakim-Trias vor, es wurde jedoch nicht bei allen Patienten zu jedem postoperativen Messzeitpunkt eine Kontrolluntersuchung durchgeführt. In der Tabelle 6 wird für jeden Messzeitpunkt die Anzahl der Patienten dargestellt, die zu dem jeweiligen Messpunkt untersucht wurden und deren Symptomverlauf erfasst werden konnte. Die meisten Patientendaten lagen für die Kontrollen innerhalb der ersten 6 Monate und nach einem Jahr postoperativ vor. Bei Betrachtung der Langzeitbehandlung nimmt die Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten mit der Zeit ab.

Tabelle 6: Postoperative Messzeitpunkte und der absolute und relative Anteil (im gesamten Patientenkollektiv) der Patienten, die zu diesen Zeitpunkten untersucht wurden.

Messpunkt postoperativ	Absoluter Anteil	Relativer Anteil
Weniger als 6 Monate	109	85,8 %
6 Monate	29	22,8 %
12 Monate	50	39,4 %
24 Monate	29	22,8 %
36 Monate	25	19,7 %
Mehr als 36 Monate	23	18,1 %

In Abbildung 7 sind die relativen Häufigkeiten der Symptome der Hakim-Trias im Langzeitverlauf repräsentativ dargestellt. Es ist zu erkennen, dass es postoperativ zu einer

deutlichen Reduktion aller Symptome kam. Detailliertere Angaben zu den einzelnen Symptomen werden in den jeweiligen Abschnitten präsentiert und erläutert.

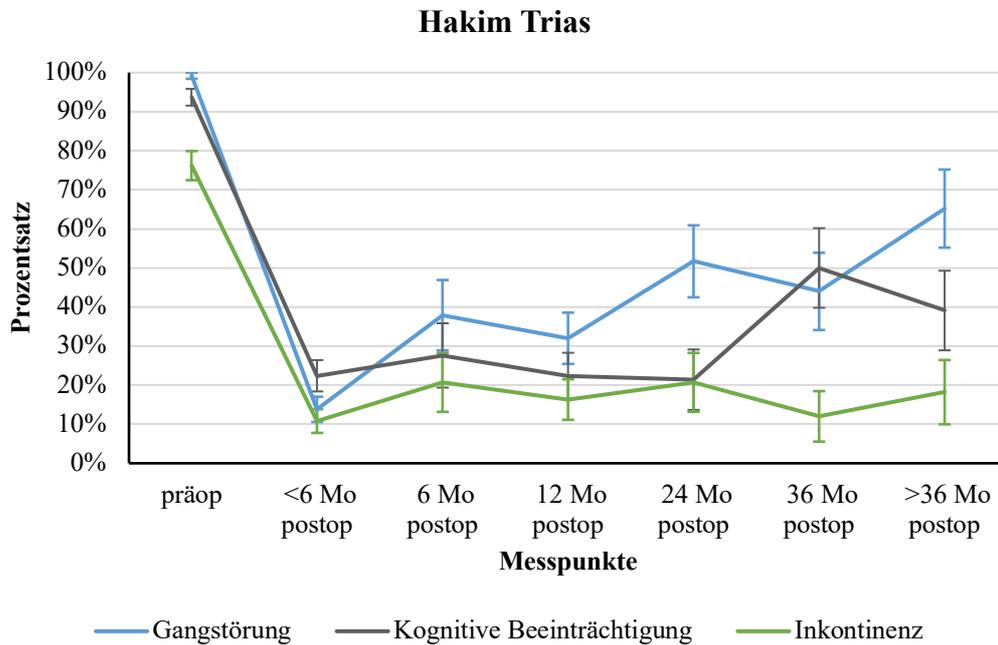


Abbildung 7: Überblick über die relativen Häufigkeiten des Vorkommens der Symptome der Hakim-Trias im präoperativen Zustand und in dem Beobachtungszeitraum von über 36 Monaten (Fehlerbalken: 95%-KI).

3.2.1 Gangstörung

Zur Beurteilung von Unterschieden im Symptomverlauf der Gangstörung wurde bei der Analyse dieses nominal skalierten Parameters der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Ein Vergleich des präoperativen Zustands mit den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten ist in Tabelle 7 dargestellt. Es zeigte sich bei allen Paaren eine statistisch signifikante Differenz ($p < 0,01$), womit auf den gewünschten Einfluss der VP-Shunt-Therapie auf die Symptomreduktion zu schließen ist.

Tabelle 7: Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Gangstörung im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.

	< 6 Mo & Präop	6 Mo & Präop	12 Mo & Präop	24 Mo & Präop	36 Mo & Präop	> 36 Mo & Präop
Z	-9,695 ^b	-4,243 ^b	-5,831 ^b	-3,742 ^b	-3,742 ^b	-2,828 ^b
Asymp. Sig. (zweiseitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,005

a. Wilcoxon-Test, b. basiert auf positiven Rängen.

Die postoperativen Messzeitpunkte wurden auch untereinander betrachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich dabei nur bei den Vergleichen des Messzeitpunkts

von weniger als 6 Monaten postoperativ mit den anderen ($p < 0,05$). Das bedeutet, dass die postoperative Verbesserung der Gangstörung im Verlauf weitestgehend erhalten wurde, obwohl eine leichte Zunahme nach der initialen Reduktion zum Zeitpunkt von weniger als 6 Monaten beobachtet werden konnte.

Abbildung 8 zeigt die Entwicklung des Symptoms Gangstörung im Zeitverlauf. Angegeben ist der prozentuale Anteil der Patienten, die zu den erfassten Messzeitpunkten an einer Gangstörung litten. Die Gangstörung, die präoperativ bei 99,2 % der Patienten vorhanden war, war bei der ersten postoperativen Untersuchung nur bei 13,8 % der Patienten vorhanden. Im weiteren Verlauf nahm der Patientenanteil mit einer Gangstörung zwar leicht zu, erreichte aber dennoch nicht den hohen präoperativen Wert.

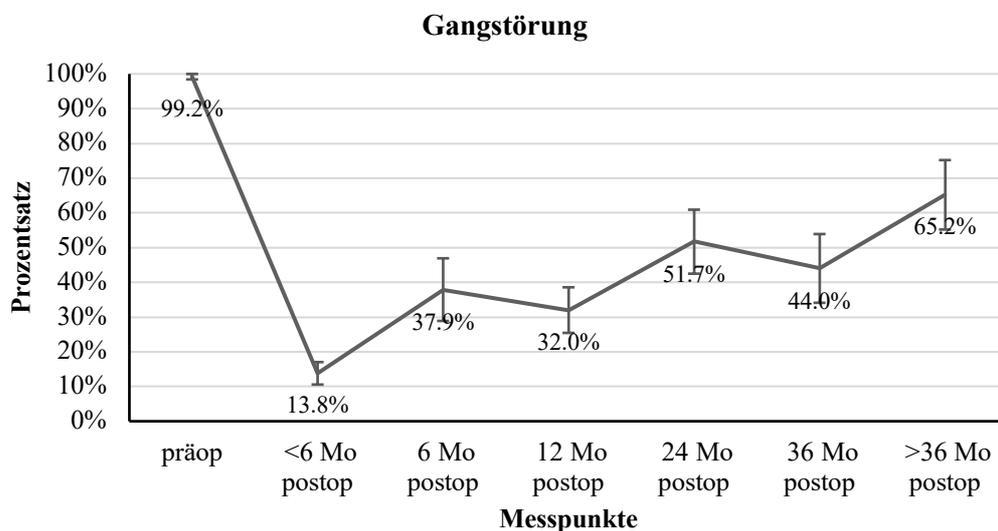


Abbildung 8: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit vorhandener Gangstörung zu den verschiedenen Messpunkten (Fehlerbalken: 95%-KI).

3.2.2 Kognitive Beeinträchtigung

Für die kognitive Beeinträchtigung wurde ebenfalls mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test die Wirkung der Operation untersucht. Die Ergebnisse des Vergleichs zwischen den prä- und postoperativen Messzeitpunkten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Auch hier konnte der statistisch signifikante Einfluss der Operation auf die Symptomkontrolle bestätigt werden, denn bei allen Vergleichen des präoperativen Zustands mit dem jeweiligen postoperativen Zustand ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$).

Tabelle 8: Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die kognitive Beeinträchtigung im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.

	< 6 Mo & Präop	6 Mo & Präop	12 Mo & Präop	24 Mo & Präop	36 Mo & Präop	> 36 Mo & Präop
Z	-8,832 ^b	-4,472 ^b	-5,916 ^b	-4,583 ^b	-3,207 ^b	-3,606 ^b
Asymp. Sig.	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001

(zweiseitig)

a. Wilcoxon-Test, b. basiert auf positiven Rängen.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei einem Vergleich der postoperativen Daten untereinander, woraus sich schließen lässt, dass der VP-Shunt einen Einfluss auf die Kognition hat und der durch die Operation herbeigeführte verbesserte Zustand auch in der Langzeituntersuchung beibehalten wurde.

In Abbildung 9 ist die relative Häufigkeit der Patienten dargestellt, bei denen zu den jeweiligen Messzeitpunkten eine kognitive Beeinträchtigung vorlag. Bei 93,7 % der Patienten war präoperativ eine kognitive Beeinträchtigung gegeben. Postoperativ konnte die kognitive Beeinträchtigung nach weniger als 6 Monaten nach der Operation nur bei 22,4 % der Patienten festgestellt werden. Bei einem Großteil der untersuchten Patienten hielt die Verbesserung auch bei der Langzeitbetrachtung an.

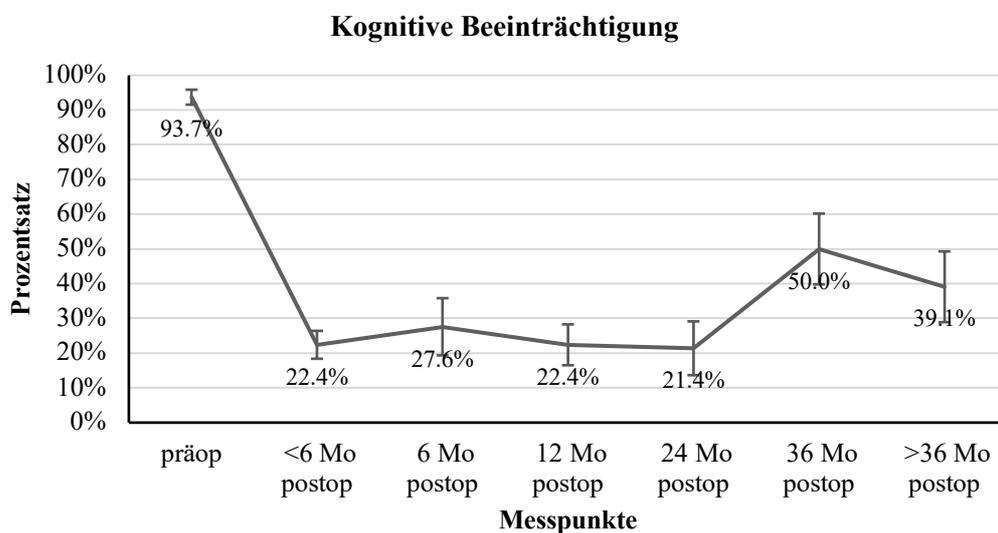


Abbildung 9: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit vorhandener kognitiver Beeinträchtigung zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Fehlerbalken: 95%-KI).

3.2.3 Inkontinenz

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde in gleicher Weise für die statistische Analyse des Progresses der Inkontinenz zur Anwendung gebracht. Tabelle 9

veranschaulicht signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) bei allen postoperativen Messungen im Vergleich zum präoperativen Status. Es wurde hiermit erneut bestätigt, dass die Behandlung im Hinblick auf die Symptomlinderung wirksam war.

Tabelle 9: Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Inkontinenz im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.

	< 6 Mo & Präop	6 Mo & Präop	12 Mo & Präop	24 Mo & Präop	36 Mo & Präop	> 36 Mo & Präop
Z	-8,004 ^b	-4,000 ^b	-5,831 ^b	-4,472 ^b	-3,771 ^b	-3,873 ^b
Asymp. Sig. (zweiseitig)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

a. Wilcoxon-Test, b. basiert auf positiven Rängen.

Im längerfristigen postoperativen Verlauf zeigt sich eine wenig bis gar nicht ändernde Tendenz ($p > 0,05$). Dies bedeutet, dass das Vorhandensein der Inkontinenz auf einem konstant niedrigen Niveau gehalten werden konnte und somit eine Symptomkontrolle erreicht wurde.

In Abbildung 10 wird die prozentuale Verteilung der Patienten mit Inkontinenz zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt. Bei 76,2 % der Patienten war präoperativ eine Inkontinenz vorhanden. Postoperativ konnte die Inkontinenz zum Zeitpunkt von weniger als 6 Monaten nach der Operation bei 10,8 % der Patienten festgestellt werden. Und auch bei der Langzeitbetrachtung bleibt der Anteil der Patienten, die angaben, unter Inkontinenz zu leiden, auf einem konstant niedrigen Niveau.

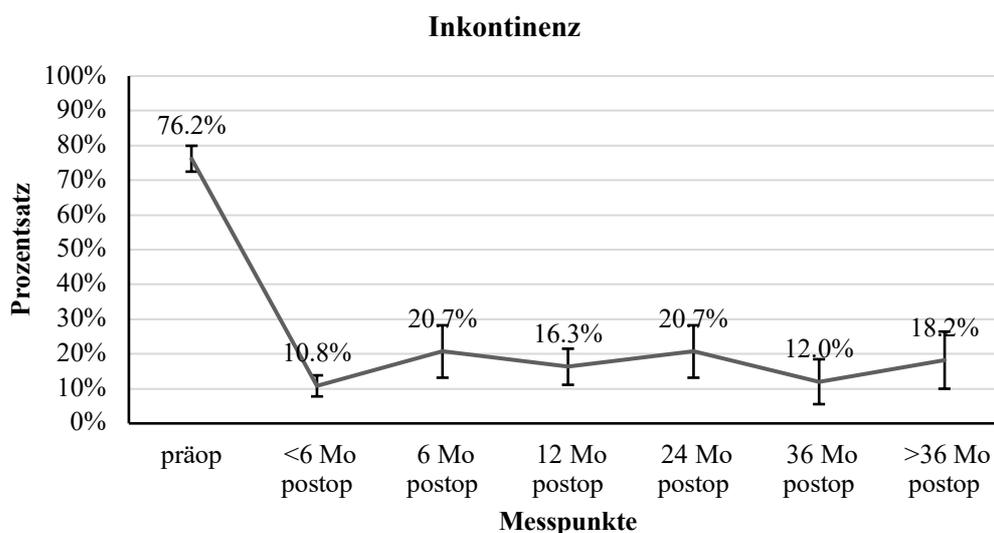


Abbildung 10: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit vorhandener Inkontinenz zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Fehlerbalken: 95 %-KI).

3.3 Analyse des Evans-Index

Dieser Studie standen für die Auswertung 122 präoperative CT- oder MRT-Aufnahmen zur Verfügung. 88 Patienten wurden innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ nachuntersucht. Von 38 Patienten wurden die Daten nach 6 Monaten postoperativ ausgewertet, von 42 Patienten nach 12 Monaten, von 28 Patienten nach 24 Monaten, von 28 Patienten nach 36 Monaten und von 31 Patienten im Rahmen eines weiteren Follow-ups nach mehr als 36 Monaten postoperativ.

Um die Auswirkung der VP-Shunt-Operation auf den radiologischen Parameter des Evans-Index statistisch zu testen, wurde der *t*-Test für gepaarte Stichproben verwendet, bei dem die Mittelwerte zweier Datensätze (präoperativ und postoperativ) verglichen wurden. Die Nullhypothese, dass die Behandlung keinen Einfluss auf den Evans-Index hat, konnte mit einer einseitigen Signifikanz von $p < 0,05$ bei 4 von 6 postoperativen Messzeitpunkten zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden. Die Shunt-Behandlung führt damit zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Evans-Index. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben für den Evans-Index im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.

		T	Signifikanz	
			Einseitiges <i>p</i>	Zweiseitiges <i>p</i>
Paar 1	< 6 Mo postop – präop	-5,094	< 0,001	< 0,001
Paar 2	6 Mo postop – präop	-3,361	< 0,001	0,002
Paar 3	12 Mo postop – präop	-2,632	0,006	0,012
Paar 4	24 Mo postop – präop	-1,679	0,053	0,106
Paar 5	36 Mo postop – präop	-2,261	0,016	0,032
Paar 6	> 36 Mo postop – präop	-1,020	0,158	0,316

Die postoperativen Werte für den Evans-Index wurden auch mittels *t*-Test für gepaarte Stichproben untereinander ausgewertet. Einzig der Vergleich der Mittelwerte zwischen dem Messpunkt nach weniger als 6 Monaten mit jenem nach mehr als 36 Monaten zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Diese Veränderung war jedoch in Richtung einer Verschlechterung. Für alle anderen Paare konnte die Nullhypothese, dass kein Unterschied besteht, nicht verworfen werden ($p > 0,05$). Der Wert für den postoperativen Evans-Index zeigt sich somit über 36 Monate stabil niedriger als der Evans-Index des präoperativen Zustands.

Die Mittelwerte des Evans-Index im Zeitverlauf sind in Abbildung 11 dargestellt. Die Fehlerbalken zeigen ein Konfidenzintervall von 95 %. Aus dieser Grafik ist ersichtlich, dass der Evans-Index zwar postoperativ abnimmt, im Durchschnitt jedoch nicht den Grenzwert von 0,3 unterschreitet und damit nicht den Normalwert für Personen ohne NPH erreicht. Zu dem Follow-up-Zeitpunkt von mehr als 36 Monaten postoperativ überschreitet der mittlere Evans-Index den Wert im präoperativen Zustand.

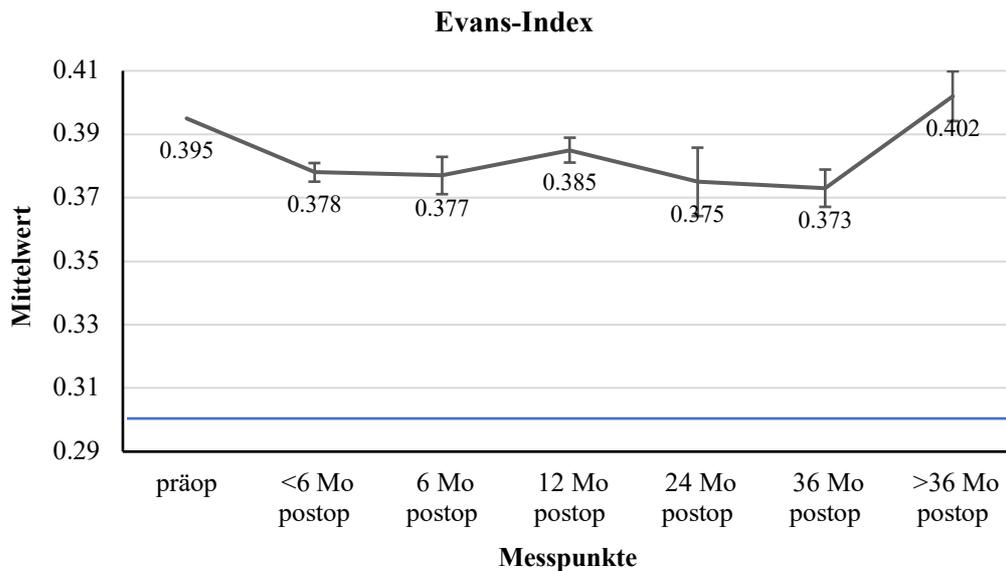


Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte für den Evans-Index zu den verschiedenen Messzeitpunkten (blaue Linie: Normwert von 0,3; Fehlerbalken: 95%-KI).

Die Ergebnisse des *t*-Tests können demzufolge so interpretiert werden, dass die VP-Shunt-Operation einen signifikanten Einfluss auf den Evans-Index hat. Allerdings verändert sich der Evans-Index im weiteren Verlauf tendenziell wenig oder gar nicht mehr. Die Abnahme der postoperativen Werte für den Evans-Index gegenüber dem präoperativen ist somit gegeben. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass sich der Evans-Index im Laufe einer noch längeren Nachbeobachtungszeit, die über 36 Monate hinausgeht, verschlechtert.

3.4 Analyse des Corpus-Callosum-Winkels

Der präoperative Wert des Corpus-Callosum-Winkels wurde an 94 CT- oder MRT-Aufnahmen gemessen. Für die verschiedenen postoperativen Messzeitpunkte war die folgende Anzahl von Aufnahmen verfügbar: 84 Aufnahmen für den Messzeitpunkt nach weniger als 6 Monaten, 37 für den Messzeitpunkt nach 6 Monaten, 40 für jenen nach 12

Monaten, 27 für jenen nach 24 Monaten, 24 für jenen nach 36 Monaten und 32 für den Messzeitpunkt nach mehr als 36 Monaten postoperativ.

Die Wirkung der VP-Shunt-Behandlung auf den Corpus-Callosum-Winkel wurde ebenfalls mittels *t*-Test für gepaarte Stichproben untersucht, wobei die Mittelwerte der präoperativen Messungen mit denen der postoperativen Messungen in die Analyse einbezogen wurden. Die einseitige Signifikanz liegt bei allen Paaren bei $p < 0,05$, wodurch die Wirkung der Operation auf den Corpus-Callosum-Winkel statistisch belegt wird (siehe Tabelle 11). Die Nullhypothese, dass die Operation zu keinem Unterschied im Corpus-Callosum-Winkel führt, konnte bei allen Paaren demzufolge verworfen werden ($p < 0,01$). Somit kann die Alternativhypothese angenommen werden, dass die Operation zu einer signifikanten Verbesserung des Corpus-Callosum-Winkels führt.

Tabelle 11: t-Test bei gepaarten Stichproben für den Evans-Index im Vergleich zwischen präoperativem Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten

		T	Signifikanz	
			Einseitiges p	Zweiseitiges p
Paar 1	< 6 Mo postop – präop	8,157	< 0,001	< 0,001
Paar 2	6 Mo postop – präop	5,970	< 0,001	< 0,001
Paar 3	12 Mo postop – präop	6,446	< 0,001	< 0,001
Paar 4	24 Mo postop – präop	4,796	< 0,001	< 0,001
Paar 5	36 Mo postop – präop	3,309	0,002	0,004
Paar 6	> 36 Mo postop – präop	6,731	< 0,001	< 0,001

Der *t*-Test für gepaarte Stichproben der postoperativen Messungen untereinander ergab keine signifikanten Unterschiede, sodass die Nullhypothese zu keinem Zeitpunkt verworfen werden konnte ($p > 0,05$). Der Corpus-Callosum-Winkel bleibt somit langfristig in dem postoperativ verbesserten Zustand erhalten.

In Abbildung 12 sind die Befunde grafisch dargestellt. Ein Konfidenzintervall von 95 % wird mithilfe der Fehlerbalken angezeigt. Zu erkennen ist die postoperative Vergrößerung des Corpus-Callosum-Winkels, der zum Follow-up-Zeitpunkt von 6 Monaten postoperativ auch Durchschnittswerte über dem Grenzwert von 90° aufweist und damit im normalen Wertebereich der nicht an NPH erkrankten Bevölkerung liegt. Im weiteren Verlauf erreicht der Wert des Winkels eine Sättigung und bleibt über die Folgemonate hinweg konstant.

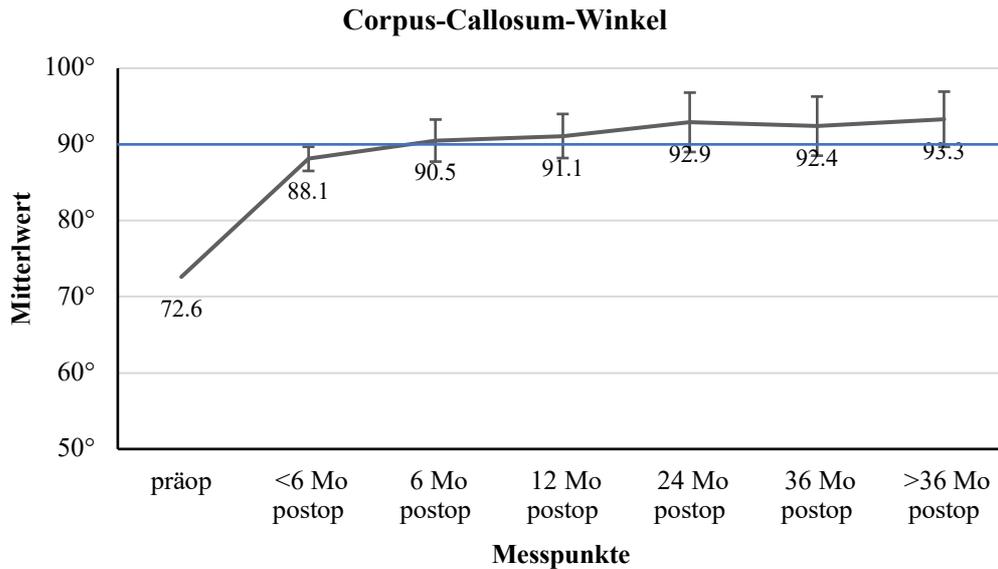


Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte für den Corpus-Callosum-Winkel zu den verschiedenen Messzeitpunkten (blaue Linie: Normwert von 90°; Fehlerbalken: 95%-KI).

Diese Ergebnisse stimmen mit denen des Evans-Index überein. Die VP-Shunt-Therapie wirkt sich demnach auch vorteilhaft auf den Corpus-Callosum-Winkel aus. Es lässt sich eine postoperative Zunahme des Winkels feststellen und die Verbesserung bleibt auch im längerfristigen Verlauf weitestgehend erhalten.

3.5 Korrelationsanalysen

Es wurde eine Vielzahl statistischer Korrelationsanalysen durchgeführt, um alle erdenklichen Beziehungen der parametrischen und der nichtparametrischen Merkmalen zu ermitteln.

Die Symptome wurden sowohl beim präoperativen als auch beim erstmöglichen postoperativen Zustand betrachtet. Um die Wirkung der operativen Behandlung auf die Symptome beurteilen zu können, wurden Zusammenhänge, die mit der Verbesserung der Symptome einhergingen, untersucht. In entsprechender Weise wurden der Evans-Index und der Corpus-Callosum-Winkel auf den präoperativen Wert und auf die postoperative Verbesserung untersucht.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen der Komorbidität eines Diabetes mellitus und der postoperativen Verbesserung der Gangstörung ($p < 0,05$). Ein vorbestehender Diabetes mellitus hängt auch mit einer Verbesserung des Corpus-Callosum-Winkels positiv zusammen ($p < 0,05$).

Ein Schlaganfall korreliert sowohl mit dem Bestehen einer präoperativen kognitiven Beeinträchtigung als auch mit deren postoperativer Verbesserung dieser ($p < 0,05$). Ein erlittener Schlaganfall korreliert mit einem hohen präoperativen Wert des Corpus-Callosum-Winkels ($p < 0,05$).

Das Alter korreliert mit einer präoperativen kognitiven Beeinträchtigung mit $p < 0,05$ positiv statistisch signifikant. Zwischen dem Alter bei der Operation und dem präoperativen Evans-Index konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0,05$).

Die Verbesserung des Evans-Index-Werts korreliert positiv mit der Vormedikation mit einem Antidepressivum ($p < 0,05$).

Tabelle 12 stellt eine Zusammenfassung der oben genannten signifikanten Korrelationen mit dem angewandten statistischen Test dar. Ausführliche Tabellen, in denen alle untersuchten Variablen aufgeführt sind, sind im Anhang dieser Arbeit zu finden.

Tabelle 12: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Zusammenhänge

Variable 1	Variable 2	Test	Sig.
Diabetes mellitus	Verbesserung Gangstörung	χ^2	0,022*
Diabetes mellitus	Verbesserung Corpus-Callosum-Winkel	χ^2	0,028*
Schlaganfall	Kognitive Beeinträchtigung präoperativ	χ^2	0,029*
Schlaganfall	Verbesserung Kognitive Beeinträchtigung	χ^2	0,011*
Schlaganfall	Corpus-Callosum-Winkel präoperativ	η^2	0,024*
Alter	Kognitive Beeinträchtigung präoperativ	η^2	0,041*
Alter	Evans-Index präoperativ	r	0,034*
Antidepressivum	Verbesserung Evans-Index	χ^2	0,017*

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Abkürzungen: Chi-Quadrat-Test (χ^2); Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2); Pearson-Korrelationskoeffizient (r)

Die stärksten Korrelationen wurden zwischen dem Evans-Index und dem Corpus-Callosum-Winkel zu den jeweiligen Zeitpunkten festgestellt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient dieser beiden metrischen Variablen war stets negativ. Der Corpus-Callosum-Winkel wies im Verlauf steigende Werte auf, während der Evans-Index zugleich abnahm. Hochsignifikant war die Beziehung zwischen den Messungen im präoperativen Zustand, jenem nach weniger als 6 Monaten und 6 Monaten postoperativen Zustand ($p < 0,01$). Signifikant waren auch die Relationen zwischen den beiden radiologischen Merkmalen bei den Messungen nach 12 Monaten, 24 Monaten und mehr als 36 Monaten postoperativ ($p < 0,05$). Die Zusammenhänge waren negativ, d.h., die Abnahme des Evans-Index geht mit der Zunahme des Corpus-Callosum-Winkels einher. Diese Ergebnisse sind in der Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Korrelationsanalyse zwischen Evans-Index und Corpus-Callosum-Winkel zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

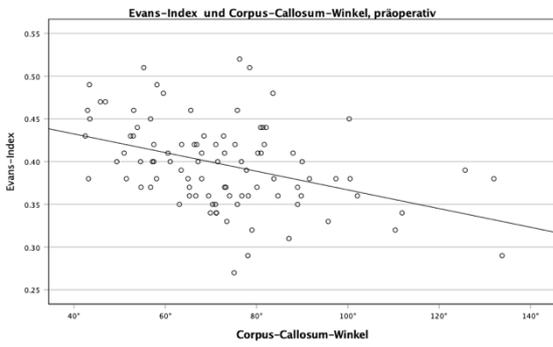
	Präop	< 6 Mo Postop	6 Mo Postop	12 Mo Postop	24 Mo Postop	36 Mo Postop	> 36 Mo Postop
Pearson-Korrelation	-0,402	-0,434	-0,524	-0,380	-0,476	-0,152	-0,417
Sig. (zweiseitig)	< 0,001**	< 0,001**	0,001**	0,015*	0,012*	0,477	0,020*
N	94	83	35	40	27	24	31

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) signifikant.

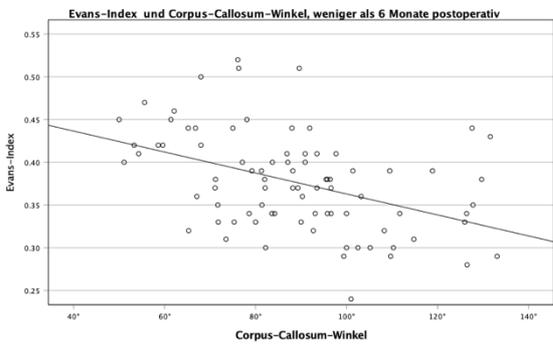
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Die nachfolgenden Streudiagramme veranschaulichen diese Zusammenhänge. Abgebildet wird der Evans-Index (ohne Einheit) auf der y-Achse und der Corpus-Callosum-Winkel (in Grad) auf der x-Achse, beide zu einem der Messzeitpunkte gemessen. Eine Anpassungslinie wurde für jedes Diagramm zur Darstellung gebracht und verdeutlicht den linearen negativen Zusammenhang der Parameter. Die Abbildung 13 stellt in 13 a die präoperativen Zustände dar, während in 13 b–g die verschiedenen postoperativen Messzeitpunkte repräsentiert werden.

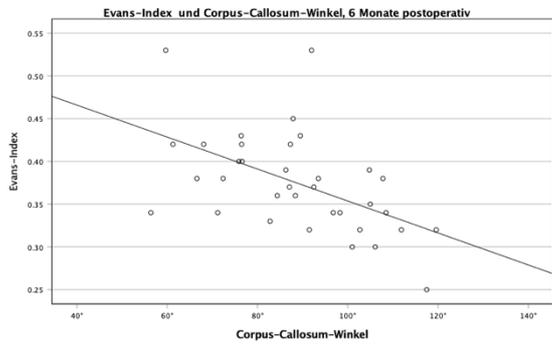
a)



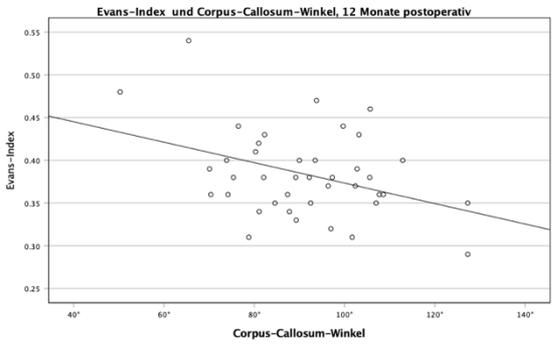
b)



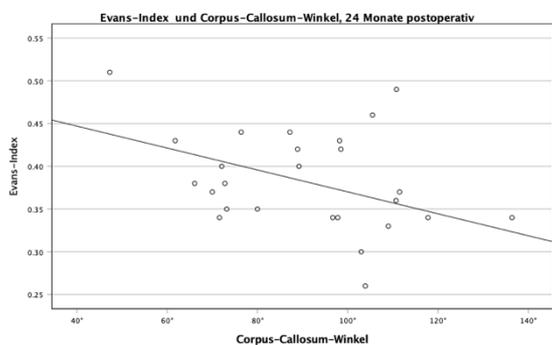
c)



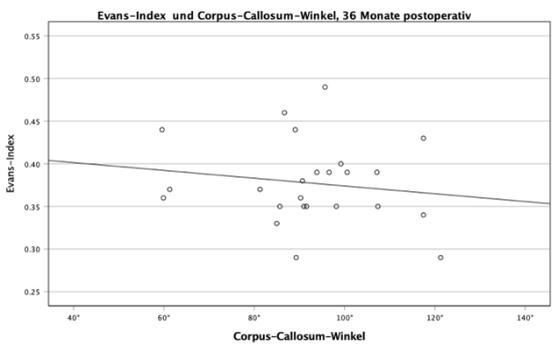
d)



e)



f)



g)

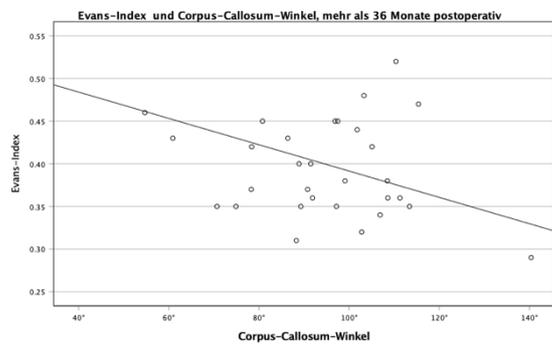


Abbildung 13: Streudiagramm des postoperativen Evans-Index (y-Achse) im Zusammenhang mit dem Corpus-Callosum-Winkel (x-Achse). Abgebildet wird auch die Anpassungslinie. a) präoperativ; b) weniger als 6 Monate postoperativ; c) 6 Monate postoperativ; d) 12 Monate postoperativ; e) 24 Monate postoperativ; f) 36 Monate postoperativ; g) mehr als 36 Monate postoperativ

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Klinik und den radiologischen Markern nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Obwohl im postoperativen Verlauf Verbesserungen bei allen Parametern nachgewiesen werden konnten, scheint sowohl präoperativ als auch postoperativ das Auftreten der einzelnen Symptome unabhängig von den radiologischen Befunden zu sein.

3.6 Analyse der Ventileinstellungen

Alle Patienten wurden mit einstellbaren Ventilen behandelt. Davon wurden 118 Patienten mit dem Codman® Medos Hakim® Shunt-System und 9 mit dem Aesculap Miethke GAV® Shunt-System versorgt, welches eine zusätzliche Gravitationseinheit besitzt.

Die Analysen der Ventileinstellung erfolgten individuell für das männliche und das weibliche Geschlecht, wobei der Datensatz jeweils nach den Einstellungen durchsucht wurde, bei denen keines der drei Symptome der Hakim-Trias vorlag. Insgesamt wurden 148 Fälle identifiziert, die dieses Kriterium erfüllten. Darüber hinaus wurde nach den Einstellungen gesucht, die bei den Patienten infolge einer Nachuntersuchung letztmalig eingestellt worden waren. Es konnten hierzu die Daten von 112 Patienten erfasst werden.

Anschließend wurde der Median der Ventileinstellung für die Gruppen berechnet. Bei Frauen lag er bei 120 mmH₂O und bei Männern bei 140 mmH₂O. Diese Werte gelten sowohl für die Voraussetzung der Symptomfreiheit als auch für die letzte Einstellung, bei der eine fehlende Notwendigkeit der weiteren Behandlung des Patienten durch den Arzt angenommen wurde.

Zur Veranschaulichung dieser Ergebnisse dient der folgende Boxplot (Abbildung 14), in dem der Median in den jeweiligen Kästchen mit einer schwarzen Linie aufgetragen ist. Der obere Rand der Box stellt das 3. Quartil dar, der untere Rand der Box das 1. Quartil. Die Punkte bilden die Ausreißer ab, die zugleich auch die niedrigste und die höchste Einstellmöglichkeit (30 bzw. 200 mmH₂O) eines Codman® Medos Hakim® Ventils repräsentieren.

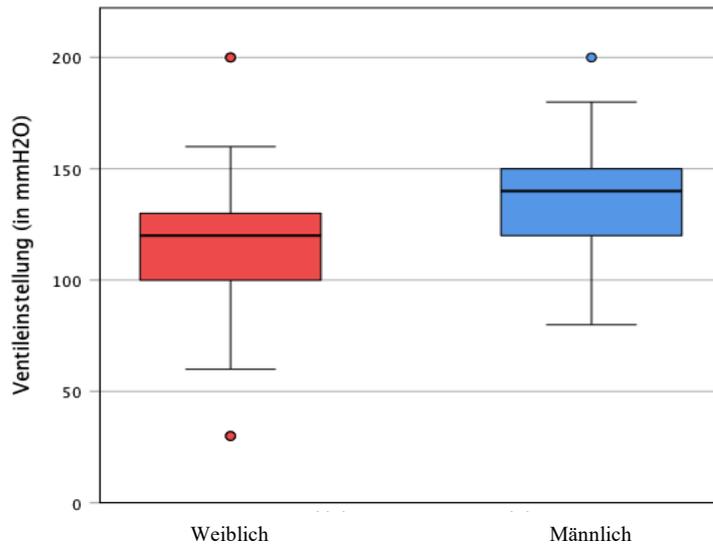


Abbildung 14: Boxplot von der Ventileinstellung nach Geschlecht gruppiert (in mmH₂O). Der Median der Ventileinstellungen (dargestellt durch die schwarzen Linien in den Kästen) beträgt 120 mmH₂O für Frauen (rot) und 140 mmH₂O für Männer (blau).

Bei einem Großteil der Patienten wurde das Ventil nach der initialen Einstellung bei der Operation einmal bis mehrmals umgestellt. Insgesamt wurden 157 Umstellungen bei 75 (67 %) Patienten vorgenommen. Das Ventil wurde 73-mal angepasst, indem die Einstellung jeweils um 10 mmH₂O erhöht wurde, wodurch sich der Widerstand im Ventil erhöht und somit weniger Liquor aus den Ventrikeln in das Shunt-System fließt. Zudem wurde die Ventileinstellung 84-mal durch eine Reduktion um jeweils 10 mmH₂O angepasst. Dadurch verkleinert sich der Widerstand im Ventil und der Liquor wird vermehrt in das Shunt-System geleitet. Bei 37 (33 %) Patienten wurde die Ventileinstellung bei dem initial ausgewählten Öffnungsdruck belassen.

Die Ursachen der Anpassungen waren vielfältig und beruhten auf den von den Patienten geschilderten Beschwerden oder den bildgebenden Befunden. Eine Zusammenfassung aller Komplikationen, die den Arztbriefen zu entnehmen waren, ist in der Tabelle 14 dargestellt. Daraus ist auch zu entnehmen, welche der drei Behandlungsoptionen – nämlich die Erhöhung der Ventileinstellung, die Reduktion der Ventileinstellung oder aktives Warten – bei der jeweiligen Komplikation, implementiert wurde.

Die am häufigsten beobachtete Ursache für eine Umstellung war das Anhalten oder Wiederauftreten von Symptomen der Hakim-Trias, was 63-mal bei 39 (34,8 %) Patienten vorkam. In 50 Fällen (79,4 %) ließen sich diese Probleme durch Reduktion und in 13 Fällen (20,6 %) durch Erhöhung der Ventileinstellung um 10 mmH₂O lösen.

Kopfschmerzen, die 34-mal bei 26 Patienten (23,2 %) auftraten, repräsentierten die zweithäufigste Ursache für eine Ventilumstellung. In 21 Fällen (61,8 %) konnten sie durch eine Erhöhung der Ventileinstellung und in 8 Fällen (23,5 %) durch eine Reduzierung dieser bekämpft werden. In 5 Fällen (14,7 %) war ein abwartendes Verhalten ausreichend, um eine Besserung zu erreichen.

Tabelle 14: Eine Liste aller erhobenen Komplikationen, die im postoperativen Verlauf auftraten, deren absolute und relative Häufigkeiten sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Behandlungsmethoden.

Komplikation	Vorkommen	Anzahl der Patienten	Erhöhung um 10 mmH ₂ O	Reduktion um 10 mmH ₂ O	Watch-and-Wait
Erneute oder persistierende Klinik	63	39 (34,8 %)	13 (20,6 %)	50 (79,4 %)	–
Kopfschmerzen	34	26 (23,2 %)	21 (61,8 %)	8 (23,5 %)	5 (14,7 %)
Größenprogredienz der Ventrikel	6	6 (5,4 %)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	–
Hygrom	14	14 (12,5 %)	11 (78,6 %)	2 (14,3 %)	1 (7,1 %)
Shunt-Dysfunktion oder -Revision	11	10 (8,9 %)	4 (36,4 %)	4 (36,4 %)	3 (27,3 %)
Auftreten eines zusätzlichen Symptoms	22	16 (14,3 %)	18 (81,8 %)	4 (18,2 %)	–
Hirnblutung	7	7 (6,3 %)	4 (57,1 %)	–	3 (42,9 %)
Nach bildgebendem Befund	5	3 (2,7 %)	–	5 (100 %)	–
Spontane Umstellung	6	4 (3,6 %)	3 (50 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)
Sonstiges/Ursache unbekannt	27	20 (17,9 %)	14 (51,9 %)	13 (48,1 %)	–

Es wurde weiter untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Ventileinstellung und den radiologischen Parametern des Evans-Index sowie des Corpus-Callosum-Winkels besteht. Dazu wurden zum einen die zuletzt erfassten Einstellungen und zum anderen die Einstellungen mit fehlender Symptomatik jeweils einzeln betrachtet.

Der Evans-Index korreliert negativ signifikant mit der zuletzt gewählten Ventileinstellung ($p < 0,05$). Der Corpus-Callosum-Winkel korreliert negativ signifikant mit der Ventileinstellung, bei der eine Symptomkontrolle gelungen war ($p < 0,05$). In

Tabelle 15 sind diese Ergebnisse dargestellt. In der Regressionsanalyse zeigten sich dennoch keine signifikanten Ergebnisse, sodass eine Wechselwirkung der Parameter ausgeschlossen werden konnte, d.h., durch die Ventileinstellung wird keine Veränderung der Radiologie bewirkt.

Tabelle 15: Korrelationsanalyse zwischen der Ventileinstellung und dem Evans-Index sowie dem Corpus-Callosum-Winkel, nach der letzten Einstellung und nach der Einstellung bei maximaler Symptomkontrolle.

		Bei letzter Einstellung	Bei maximaler Symptomkontrolle
Evans-Index	Pearson-Korrelation	-0,239*	0,119
	Sig. (zweiseitig)	0,043	0,257
	N	72	93
Corpus-Callosum- Winkel	Pearson-Korrelation	0,053	-0,230*
	Sig. (zweiseitig)	0,666	0,026
	N	68	93

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

4 Diskussion

Bisher wurde eine Vielzahl von Publikationen veröffentlicht, welche die Wirksamkeit des VP-Shunts bei der NPH-Behandlung nachweisen konnten (Black, 1980; Boon et al., 1997; Halperin et al., 2015; Hashimoto et al., 2010; Klinge et al., 2012; Joachim K. Krauss et al., 1996; McGirt et al., 2008; Koreaki Mori, 2001; Toma et al., 2013; Weiner et al., 1995). Eine den aufgeführten Studien gemeinsame Limitation besteht in der relativ kurzen Follow-up-Zeit von etwa einem Jahr. In dieser retrospektiven Studie lag die mediane Follow-up-Zeit bei 17,3 Monaten (Maximum: 160 Monate).

4.1 Einfluss des VP-Shunts auf die klinischen Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurde nach der VP-Shunt-Implantation eine statistisch signifikante Reduktion aller Symptome der Hakim-Trias erreicht. Am häufigsten zeigte sich die Gangstörung (Verbesserungsquote: 86,1 %) innerhalb der ersten 6 Monate verbessert, gefolgt von der Harninkontinenz (85,8 %) und den kognitiven Beeinträchtigungen (76,1 %). Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Publikationen überein, bei denen nachgewiesen wurde, dass die VP-Shunt-Behandlung mit einer starken Leistungssteigerung des Gehens und mit einer geringen Leistungssteigerung der kognitiven Fähigkeiten einhergeht (Boon et al., 1997; Halperin et al., 2015; McGirt et al., 2008; Nakajima et al., 2021; Shaw et al., 2016; Toma et al., 2013; Wu et al., 2019).

Im Verlauf der drei Jahre zeigt sich der Anteil der Patienten, die unter den Symptomen litten, im Vergleich zum präoperativen Zustand auf einem konstant niedrigen Niveau. Durch die VP-Shunt-Behandlung wurde die Kontrolle aller drei Symptome der Hakim-Trias erreicht und diese wurde auch langfristig aufrechterhalten. Einige Studien konnten zeigen, dass die klinische Besserung bis zu 5 Jahren erhalten werden kann (Kahlon et al., 2007; Mirzayan et al., 2010; Pujari et al., 2008). Das operative Ziel, eine Symptomlinderung zu erreichen, wird durch die VP-Shunt-Implantation auch langfristig erreicht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass im weiteren Verlauf lediglich die Gangstörung erneut zur Ausprägung kam, jedoch nur geringfügig und nicht in dem präoperativen Ausmaß. Diese Tatsache könnte jedoch auf einen statistischen Fehler zurückzuführen sein, der durch die geringe Zahl der langfristig verfügbaren

Patientendaten verursacht wurde. In Bezug auf die kognitiven Beeinträchtigungen und die Inkontinenz konnte hingegen festgestellt werden, dass sie auf lange Sicht nicht erneut zum Ausdruck kamen. Es besteht daher Bedarf an weiteren prospektiven Langzeitstudien, um herauszufinden, ob sich die gewünschte Symptomkontrolle nach der Behandlung auf die Demenz und Inkontinenz beschränkt oder ob sie auch bei der Gangstörung zu beobachten ist.

4.2 Einfluss des VP-Shunts auf die radiologischen Ergebnisse

Die radiologischen Parameter wie der Evans-Index und der Corpus-Callosum-Winkel werden derzeit vorwiegend in der Diagnostik des Hydrozephalus eingesetzt. Ein Evans-Index über 0,3 gilt als Kennzeichen eines Hydrozephalus und eignet sich daher zum Screening eines NPH (Etsuro Mori et al., 2012; Virhammar et al., 2018). Viele frühere Publikationen konnten zudem sowohl den diagnostischen als auch den prognostischen Wert der Corpus-Callosum-Winkel-Messung nachweisen (Ishii et al., 2008; Virhammar et al., 2014; Virhammar et al. 2014). Im Widerspruch zu diesen Erkenntnissen steht die Studie von Kojoukhova et al., die das Bestehen von DESH als einzig wirksamen Marker bei der NPH-Diagnostik belegte (Kojoukhova et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung der VP-Shunt-Implantation auf den postoperativen Verlauf des Evans-Index und des Corpus-Callosum-Winkels untersucht.

Der mittlere Ausgangswert des Evans-Index in untersuchten Kohorte war 0,395 und hat sich postoperativ auf 0,378 verändert. Innerhalb der ersten sechs Monate postoperativ zeigte sich der Evans-Index somit signifikant reduziert. Allerdings konnte im Rahmen der vorliegenden Studie keine weitere signifikante Änderung im langfristigen Verlauf festgestellt werden, obwohl viele der Messzeitpunkte gegenüber dem präoperativen Wert statistisch signifikant vermindert waren. Auch zu vermerken ist, dass der Evans-Index zu keinem Zeitpunkt unter dem Cut-off-Wert von 0,3 lag. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der Evans-Index nicht ausreichend empfindlich ist, um Veränderungen der Hirnmorphologie nach einer Operation wiederzugeben. Anderenfalls könnte die Abnahme der hirmorphologischen Elastizität im Alter dazu führen, dass eine kontinuierliche Umstrukturierung zugunsten der normalen Ventrikelweite nicht mehr möglich ist.

Der mittlere Ausgangswert des Corpus-Callosum-Winkels lag bei 72,6° und erhöhte sich postoperativ auf 88,1° innerhalb der ersten sechs Monate. Der Corpus-Callosum-Winkel zeigte postoperativ eine signifikant steigende Tendenz. Ab dem sechsten Monat postoperativ erreichte der Corpus-Callosum-Winkel den Cut-off-Wert für NPH von 90°. Im langfristigen Verlauf blieb der Corpus-Callosum-Winkel stabil bei Normwerten über 90°. Alle der postoperativen Messzeitpunkte wiesen statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte gegenüber dem Mittelwert der präoperativen Messungen auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Corpus-Callosum-Winkel möglicherweise sensitiv genug sein kann, um den Erfolg des VP-Shunts radiologisch darzustellen.

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Evans-Index und dem Corpus-Callosum-Winkel festgestellt, der darin besteht, dass der Winkel mit abnehmenden Evans-Index-Werten zunimmt. Virhammar et al. berichten über eine ähnliche Wechselbeziehung zwischen der Vergrößerung des Corpus-Callosum-Winkels und der Verkleinerung des Ventrikelvolumens (Virhammar et al., 2018). Hier zeigte sich auch der Evans-Index abnehmend, allerdings konnte keine signifikante Assoziation mit den anderen Markern festgelegt werden. Dies deutet wiederum darauf hin, dass der Evans-Index nicht in dem Maße sensitiv auf Veränderungen nach der Shunt-Behandlung reagiert, wie es die anderen getesteten Methoden tun.

Zum Zeitpunkt dieser Studie gibt es nach Kenntnis der Autorin keine anderen Studien, in denen der Evans-Index oder der Corpus-Callosum-Winkel als Verlaufsparemeter bei NPH untersucht wurden. Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen, dass sich beide Indizes postoperativ verbessern, insbesondere der Corpus-Callosum-Winkel, der im Verlauf sogar das Niveau der Normwerte erreichte. Weitere Forschungsarbeiten könnten die Eignung dieser radiologischen Marker für die Verlaufskontrolle überprüfen.

Die postoperative Tendenz der beiden radiologischen Marker, in den Normbereich zurückzukehren, steht allerdings nicht mit der postoperativen Symptomreduktion in Verbindung. Innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ waren sowohl eine Kontrolle der Symptome als auch eine Verbesserung des Evans-Index und des Corpus-Callosum-Winkels zu beobachten. Allerdings nahmen die Symptome im späteren postoperativen Verlauf wieder leicht zu, während die radiologischen Messwerte weitgehend stabil blieben. Aus diesem Grund sollten zur Beurteilung des Therapieerfolgs in erster Linie die

klinische Präsentation und die Beschwerden des Patienten herangezogen werden und weniger der radiologische Befund.

Diese Diskrepanz zwischen den radiologischen Ergebnissen und der Klinik wurde schon in früheren Publikationen berichtet (Ishii et al., 2008; Virhammar et al., 2018). Kilinc et al. berichten außerdem, dass Veränderungen in der Bildgebung auch nach der NPH-Therapie mit einem LP-Shunt nicht mit den klinischen Veränderungen assoziiert sind (Kilinc et al., 2021). Neikter et al. konnten einen stärkeren Zusammenhang der klinischen Verbesserung mit der Abnahme des Ventrikelvolumens als mit dem Evans-Index zeigen. Dies könnte darauf hinweisen, dass das Ventrikelvolumen besser mit den Symptomen von iNPH in Verbindung gebracht werden kann als der Evans-Index (Neikter et al., 2020). Weitere Studien müssten jedoch zur Validierung dieser Befunde durchgeführt werden.

4.3 Zusammenhänge zwischen den untersuchten Markern

Im Hinblick auf das Alter und Geschlecht als Prädiktoren für den Shunt-Erfolg stehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Einklang mit früheren Studien, bei denen kein signifikanter Einfluss dieser Faktoren auf die Prognose nach der Operation belegt wurde (Caruso et al., 1997; Delwel et al., 2005; Ullrich Meier et al., 2013; Vakili et al., 2016; Wu et al., 2019). Chang et al. berichten andererseits, dass das Alter in signifikanter negativer Beziehung zu der postoperativen kognitiven Verbesserung steht und dass das Ausmaß der kognitiven Verbesserung bei Frauen größer als bei Männern ist (Chang et al., 2006). Der altersbedingte Rückgang der neurokognitiven Fähigkeiten (Small et al., 1999) könnte erklären, warum das Alter als Prognosefaktor ungeeignet ist. In dieser Studie zeigte sich auch ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Vorliegen einer präoperativen kognitiven Beeinträchtigung, während sich zwischen dem Alter und der postoperativen Besserung der Kognition kein signifikanter Zusammenhang erkennen ließ. Demzufolge kann bestätigt werden, dass das Alter keinen prognostischen Wert für die Einschätzung des Behandlungserfolgs besitzt.

Die Auswahl der Komorbiditäten und Medikationen in der vorliegenden Arbeit orientierte sich an einer Studie mit einer ähnlichen Selektion von Nebendiagnosen und Medikamenten, bei der ebenfalls der Einfluss der VP-Shunt-Behandlung auf die NPH-Patienten untersucht wurde (Wu et al., 2019). Isrealsson et al. konnten zeigen, dass Patienten mit NPH im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung mehr vaskuläre

Risikofaktoren aufweisen und die dort vorhandenen Schutzfaktoren nicht besitzen (Israelsson et al., 2017). Allerdings liegen unterschiedliche Studiendaten darüber vor, ob vaskuläre Komorbiditäten Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. Boon et al. schlussfolgern, dass vaskuläre Vorerkrankungen Prädiktoren für ein ungünstiges Outcome darstellen (Boon et al., 1999). Im Gegensatz dazu steht die Studie von Andrén et al., die nur geringe Auswirkungen der vaskulären Komorbiditäten auf das langfristige Behandlungsergebnis bei NPH fanden (Andrén et al., 2018).

Von besonderem Interesse waren für die vorliegende Studie auch die vaskulären Vorerkrankungen, zu denen u.a. der Diabetes mellitus und der Schlaganfall gehören. Die Grundlage hierfür liegt in der möglichen pathophysiologischen Erklärung, dass NPH durch eine nachlassende Windkesselfunktion der Hirngefäße und eine Minderdurchblutung der weißen Substanz zustande kommt.

Wu et al. deuten darauf hin, dass Diabetes mellitus und Schlaganfall in der Vorgeschichte keine signifikanten Prädiktoren repräsentieren (Wu et al., 2019). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Gegensatz dazu. Zwischen dem Diabetes mellitus und der Verbesserung der Gangstörung konnte ein positiver Zusammenhang nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist die ebenfalls bestehende Beziehung zwischen dem Diabetes mellitus und der Vergrößerung des Corpus-Callosum-Winkels. Diese Ergebnisse zugunsten der Verbesserung waren vergleichsweise unvorhersehbar, da Diabetes mellitus bekanntermaßen oxidativen Stress im Gehirngewebe verursachen und zu einer beschleunigten Gehirnalterung führen kann (Muriach et al., 2014). Ein stattgehabter Schlaganfall beeinflusst die präoperativen kognitiven Fähigkeiten ebenso wie deren postoperative Verbesserung. Diese Ergebnisse waren vorhersehbar, da ein Schlaganfall üblicherweise zu einer kognitiven Beeinträchtigung führen kann (Ding et al., 2019; Kalaria et al., 2016; Makin et al., 2013). Als interessantes Ergebnis ist zudem der nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Corpus-Callosum-Winkel und dem Apoplex als Vorerkrankung zu werten. Ein stattgehabter Schlaganfall korrelierte mit einem erhöhten präoperativen Corpus-Callosum-Winkel. Es ist anzunehmen, dass ein Schlaganfall zu Veränderungen der Hirnmorphologie führt. Dies könnte wiederum dazu beitragen, dass der Corpus-Callosum-Winkel trotz des Vorhandenseins von NPH höhere Werte aufweist (El-Koussy et al., 2014; Kokotilo et al., 2009).

Zum Zeitpunkt der Erarbeitung der vorliegenden Studie lagen nach Kenntnis der Autorin keine weiteren Studien vor, in denen Zusammenhänge zwischen den Komorbiditäten und den radiologischen Indizes erforscht wurden, und nur eine von Wu et al., in der die zwischen den Komorbiditäten und den Symptomen der Hakim-Trias bestehenden Assoziationen untersucht wurden. Weitere prospektive, randomisierte Kontrollstudien sind deshalb erforderlich, um die in dieser Arbeit aufgeführten Befunde zu bestätigen und mögliche Erklärungen für die Wechselbeziehungen geben zu können.

4.4 Einfluss der Einstellung des Ventilöffnungsdrucks

Derzeit besteht kein Konsens über die optimale Ventileinstellung, die bei der Operation initial zu empfehlen ist. Es gibt ein breites Spektrum an erfahrungsbezogenen Studien, die unterschiedlicher Meinung sind. Meier et al. und Boon et al. empfehlen eine niedrige initiale Druckstufe (Boon et al., 1997; U. Meier et al., 2006). Meier et al. zeigten, dass mit einer initialen Einstellung von 50 mmH₂O im Vergleich zu einer Einstellung von 100–130 mmH₂O ein besseres klinisches Outcome erzielt werden kann. Demgegenüber wurden positive klinische Ergebnisse auch mit einer hohen initialen Druckeinstellung erreicht (Bergsneider et al., 2004; A. Larsson et al., 1992; Reinprecht et al., 1995). Eine prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie untersuchte den Einfluss der stufenweisen Reduzierung des Öffnungsdrucks auf die Symptome (Farahmand et al., 2016). Hierbei führte die schrittweise Absenkung von 200 auf 40 mmH₂O zu keinem signifikant besseren Outcome im Vergleich zu einer statischen Einstellung von 120 mmH₂O.

In der vorliegenden Studie wurde nach der Ventileinstellung gesucht, bei der die maximale Symptomkontrolle gegeben war. Es konnte gezeigt werden, dass der mediane Öffnungsdruck unter dieser Voraussetzung für Frauen bei 120 mmH₂O und für Männer bei 140 mmH₂O lag. Diese Befunde stimmen mit den empfohlenen Druckstufen der japanischen NPH-Leitlinien zur initialen Einstellung überein (Etsuro Mori et al., 2012; Nakajima et al., 2021). Die in den Leitlinien beschriebene Tabelle („Quick Reference Table“, QRT) wurde zuerst durch Miyake et al. entwickelt und später auch als eine effektive Methode zur Verminderung der mit postoperativer Überdrainage-assoziierten Komplikationen validiert (Miyake et al., 2008, 2012). Beim QRT werden das Geschlecht, die Größe und das Gewicht des Patienten berücksichtigt. Im Gegensatz zu den früheren Publikationen konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang

zwischen der Ventileinstellung und der Größe bzw. dem Gewicht nachgewiesen werden. Dennoch sind 120 mmH₂O für Frauen und 140 mmH₂O für Männer empfehlenswerte Eröffnungsdrücke, die während der Operation eingestellt werden können, um eine Reduzierung der Symptome zu erzielen.

Shunt-assoziierte Komplikationen treten meist als Ausdruck einer Überdrainage (bspw. ein Hygrom oder eine intrakranielle Blutung) oder einer Unterdrainage (bspw. das erneute Auftreten oder die Persistenz der Klinik) auf. In dem untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich als schwerwiegende Komplikationen ein subdurales Hygrom bei 14 (12,5 %) und eine intrakranielle Blutung bei 7 (6,3 %) Patienten. Diese Ergebnisse sind mit denen früherer Publikationen vergleichbar. Klinge et al. stellten bei der prospektiven Untersuchung von 142 Patienten in einem Follow-up von 1 Jahr fest, dass Hygrome bei 9 % und subdurale Hämatome bei 6 % der untersuchten Patienten auftraten (Klinge et al., 2012). Wu et al. beschrieben Komplikationsraten für das Hygrom von 4 % und das subdurale Hämatom von 6 % (Wu et al., 2019). Eine mögliche Erklärung für die höhere Rate an Hygromen in der vorliegenden Studie könnte die Auswahl einer niedrigen Ventileinstellung sein. Bei der Untersuchung der Ventileinstellung bei allen Patienten mit Hygromen konnte festgestellt werden, dass die meisten dieser Patienten auf 120 mmH₂O (eine mittlere Druckstufe) eingestellt gewesen waren. Die Mehrheit der Patienten hatte den Öffnungsdruck von 120 mmH₂O jedoch gut vertragen.

In der vorliegenden Studie stellte das Unterdrainage-Syndrom, durch das Symptome der Hakim-Trias entweder persistierten oder erneut auftraten, den häufigsten Grund für eine Umstellung dar. Insgesamt kam das Unterdrainage-Syndrom 63-mal bei 39 Patienten (34,8 %) vor und konnte in 50 Fällen (79,4 %) durch eine Reduktion der Ventileinstellung um 10 mmH₂O behandelt werden. Der zweithäufigste Grund waren die Kopfschmerzen als Ausdruck der Überdrainage, die 34-mal bei 26 Patienten (23,2 %) auftraten und denen entsprechend durch eine Erhöhung der Ventileinstellung um 10 mmH₂O in 21 Fällen (61,8 %) entgegengewirkt werden konnte. Larsson et al. fanden, dass Kopfschmerzen, neben Epilepsie und Bauchschmerzen, bei der langfristigen Nachbehandlung von Patienten nach einer VP-Shunt-Therapie häufig sind und dass sie bei Patienten mit NPH häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auftreten (Jenny Larsson et al., 2017). Bei dem Langzeit-Follow-up muss daher neben schwerwiegenden Komplikationen der Shunt-

Behandlung auch auf leichte und mittelschwere unerwünschte Ereignisse geachtet werden, welche die Lebensqualität des Patienten beeinträchtigen können.

Obwohl die radiologischen Parameter Evans-Index und Corpus-Callosum-Winkel signifikant mit der Ventileinstellung korrelieren, wurden mittels Regression keine signifikanten Ergebnisse erhalten. Aus diesem Grund ist es nicht anzunehmen, dass die Ventileinstellung einen prädiktiven Faktor für den Verlauf des Evans-Index oder des Corpus-Callosum-Winkels darstellt. Nach den Erkenntnissen der vorliegenden Studie wurde diese Wechselwirkung in anderen Studien noch nicht erforscht.

4.5 Mögliche Einschränkungen der Studie

Es müssen einige Limitationen dieser Studie berücksichtigt werden, die deren Aussagekraft einschränken können.

In erster Linie ist hervorzuheben, dass nur Patienten mit einer bestätigten NPH-Diagnose und anschließender VP-Shunt-Implantation eingeschlossen wurden. Daher war kein Vergleich mit einer nicht betroffenen Kontrollgruppe möglich.

Das retrospektive Design der Studie erlaubte keine einheitliche, standardisierte Erfassung der postoperativen Kontrolluntersuchungen. Dies führt zu einem zu fehlenden radiologischen und/oder klinischen Daten zu den festgelegten Messzeitpunkten sowie zu unterschiedlichen Zeitspannen bei der Nachsorge. Die unterschiedliche Dokumentation und Erfassung der Symptome bei den Follow-up-Untersuchungen in Zusammenschau mit der Voreingenommenheit bei der Bewertung durch den Arzt oder Patienten limitieren ebenfalls die Validität. Demzufolge ist mit einer Fehlerquote zu rechnen, die zu einer Unter- oder Überschätzung der in dieser Studie dargestellten Zusammenhänge führen kann.

Es ist anzumerken, dass die Aussagekraft dieser retrospektiven Studie dadurch beeinträchtigt ist, dass vorwiegend die Patienten in der Langzeitbehandlung in der Klinik vorstellig waren, die weiterhin oder erneut über Beschwerden klagten. Von den 127 Patienten visitierten nur 25 Patienten nach 36 Monaten und 23 Patienten nach über 36 Monaten die Klinik. Durch diese kleine Stichprobe können statistische Fehler nicht ausgeschlossen werden. Patienten, die mit der Symptomkontrolle zufrieden sind, suchen den Arztkontakt langfristig tendenziell weniger. Darüber hinaus steht die Gangstörung

bei vielen Verläufen im Vordergrund bzw. wird durch Patienten vermehrt erkannt, sodass der Arzt in Fällen von Verschlechterung häufiger aufgesucht wird. Diese Aspekte trugen wahrscheinlich zu der hohen Quote der erneuten Gangverschlechterung in der untersuchten Kohorte bei.

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist zu beachten, dass für das Langzeit-Follow-up eine im Laufe der Zeit immer geringere Anzahl von CT- oder MRT-Aufnahmen für die Analysen zur Verfügung stand. Dieser Umstand schränkt die Verallgemeinerungsfähigkeit der Ergebnisse ein, da der Mittelwert bei einer kleineren Stichprobe im Vergleich zu dem einer größeren Stichprobe andere Werte aufweisen kann.

Die Messung des Corpus-Callosum-Winkels muss auf einer besonderen koronaren Ebene erfolgen, die dem Standard der cCT oder cMRT nicht entspricht. Derzeit müssen hierfür die richtigen Winkeleinstellungen und Adaptationen der Bildgebung manuell durch den Untersucher erfolgen, was eine potenzielle Fehlerquelle darstellt. Lee et al. konnten zeigen, dass sogar kleine Fehlrotationen von $\leq 10^\circ$ zu Fehlmessungen des Corpus-Callosum-Winkels führen können (Lee et al., 2021). Park et al. und Virhammar et al. kamen dahingegen zu dem Entschluss, dass sowohl der Corpus-Callosum-Winkel als auch der Evans-Index hohe Beobachterübereinstimmung („interobserver agreement“) aufweisen (Park et al., 2021; Virhammar et al., 2018).

Bei der Frage nach der optimalen Ventileinstellung wurde im Rahmen der vorliegenden Studie postuliert, dass die Patienten keine weitere medizinische Versorgung in Anspruch nahmen, da sie mit der Symptomkontrolle zufrieden waren und mit den eventuellen unerwünschten Nebenwirkungen des VP-Shunts zurechtkamen. In der älteren Patientengruppe kann es jedoch viele verschiedene Gründe dafür geben, warum eine Nachuntersuchung nicht durchgeführt werden kann, wie z.B. eine abnehmende Bereitschaft, in die Klinik zu fahren, ein Wechsel des Wohnsitzes oder ein Sterbefall.

4.6 Konsequenzen für den klinischen Alltag und die weitere Forschung

Die Behandlung des Normaldruckhydrozephalus durch die Implantation eines VP-Shunts hat sich als Goldstandard etabliert. Mit den Fortschritten in der Ventiltechnik erscheinen zudem die unerwünschten Nebenwirkungen des VP-Shunts immer weniger ausgeprägt.

Somit ist der Einsatz des VP-Shunts bei NPH eine wirksame Methode, die auch von den Patienten gut vertragen wird. Diese Arbeit bestätigt diese etablierten Vorkenntnisse.

Die Daten der vorliegenden Studie bestätigen, dass die Patienten innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ von der Operation profitieren. Dabei steht die Verbesserung der Gangstörung deutlich im Vordergrund. Auch in der Langzeitbehandlung bleibt die Symptomkontrolle zum größten Teil erhalten, sodass von einer starken Wirksamkeit der VP-Shunt-Behandlung gesprochen werden kann. Für die weitere Langzeitanalyse werden prospektive Kontrollstudien benötigt.

Diese Arbeit gab erstmals Hinweise darauf, dass die klinischen und radiologischen Befunde mit dem Alter sowie den Vorerkrankungen und der Medikation der Patienten zusammenhängen. Weitere prospektive Studien werden zur Bestätigung und zur Erklärung der in dieser Studie identifizierten Zusammenhänge zwischen den Komorbiditäten und den klinischen sowie radiologischen Konsequenzen der VP-Shunt-Behandlung nötig sein. Insbesondere wäre eine weitere Untersuchung der Bedeutung des Corpus-Callosum-Winkels als möglicher radiologischer Verlaufparameter interessant, da der Evans-Index im Vergleich zu diesem für NPH weniger spezifisch ist. Die erforderliche Winkeleinstellung für die Messung des Corpus-Callosum-Winkels schränkt allerdings die Zugänglichkeit und die breite Anwendung des Corpus-Callosum-Winkels als standardisierter radiologischer Marker für NPH im Klinikalltag ein.

Basierend auf den Daten dieser Arbeit kann eine geschlechtsbezogene Empfehlung für die Ventileinstellung formuliert werden, bei der ein angemessenes Äquilibrium zwischen der optimalen Symptomkontrolle und den moderaten Shunt-assoziierten Komplikationen gewahrt wird. Diese beträgt 120 mmH₂O für Frauen und 140 mmH₂O für Männer.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Ventileinstellung nicht prädiktiv für die radiologischen Indizes ist. Es ist daher von ausschlaggebender Wichtigkeit, dass die Klinik des Patienten bei der Indikationsstellung für eine Umstellung im Vordergrund gehalten wird.

5 Zusammenfassung

Die Implantation eines ventrikuloperitonealen (VP-) Shunts stellt eine bewährte Behandlungsmethode für Patienten mit Normaldruckhydrozephalus (NPH) dar. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Auswirkungen dieser Operation auf die Patienten im Langzeitverlauf zu untersuchen, mögliche Zusammenhänge zwischen den Komorbiditäten und den Behandlungsergebnissen zu finden und einen optimalen Öffnungsdruck des programmierbaren Ventils in Abhängigkeit vom Geschlecht zu ermitteln.

Die VP-Shunt-Implantation ist im Hinblick auf die klinischen und radiologischen Ergebnisse wirksam. Eine signifikante Verbesserung aller drei untersuchten Symptome war innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation am deutlichsten ($p < 0,01$), wobei die Verbesserung der Gangstörung im Vordergrund stand. Die postoperative klinische Verbesserung blieb während des langfristigen Follow-up-Zeitraums weitestgehend erhalten. In ähnlicher Weise nahmen der Evans-Index und der Corpus-Callosum-Winkel nach dem VP-Shunt signifikant ab bzw. zu ($p < 0,05$) und blieben auch langfristig auf dem verbesserten Niveau. Es konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rückgang der Symptome und der Verbesserung des Evans-Index oder des Corpus-Callosum-Winkels festgestellt werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die radiologischen Marker zwar als potenzielle Verlaufsparemeter von Interesse sind, diese sollten aber dennoch nicht bei den Kontrolluntersuchungen Vorrang vor der Klinik haben.

Vorbestehende Komorbiditäten haben Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Sowohl ein Diabetes mellitus als auch ein Schlaganfall weisen signifikante Korrelationen mit den präoperativen Zuständen und den klinischen sowie radiologischen Ergebnissen ($p < 0,05$) auf. Den Vorerkrankungen sollte daher bei der Behandlung Beachtung geschenkt werden.

Bei der Wahl der Ventileinstellung sollte das Geschlecht des Patienten berücksichtigt werden. Der mediane Öffnungsdruck in Abhängigkeit vom Geschlecht und der allgemeinen Symptomkontrolle wurde als 120 mmH₂O für Frauen und 140 mmH₂O für Männer ermittelt. Diese Werte sind für die initiale Einstellung zu empfehlen.

Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren und sie gegebenenfalls über einen noch längeren Zeitraum als in dieser Studie zu untersuchen.

6 Summary

Implantation of a ventriculoperitoneal shunt (VP) is an established treatment modality for patients with normal pressure hydrocephalus (NPH). The aim of this retrospective study was to investigate the effects of this surgery on patients in the long-term course, to find possible associations of comorbidities with treatment outcomes, and to determine an optimal opening pressure of the programmable valve in relation to gender.

VP shunt implantation is effective in terms of clinical and radiological outcomes. Significant improvement in all three symptoms was most evident within the first 6 months after surgery ($p < 0.01$), with improvement in gait disturbance being most prominent. Postoperative clinical improvement was largely maintained during the long-term follow-up period. Similarly, Evans index and corpus callosum angle significantly decreased and increased, respectively, after VP shunting ($p < 0.05$) and remained at the improved state in the long-term. However, no significant association was found between the decrease in symptoms and the improvement of Evans index or corpus callosum angle. Thus, radiological markers are of interest as potential follow-up parameters, but should still not take precedence over clinical presentation during follow-up examinations.

Prior history of comorbidities has an influence on the course of the disease. Both diabetes mellitus and stroke have significant correlations to preoperative conditions and to clinical and radiological outcomes ($p < 0.05$). Pre-existing conditions should therefore be taken into consideration during treatment.

The patient's gender should be considered when choosing the valve setting. The median opening pressure based on gender and overall symptom management was determined to be 120 mmH₂O for females and 140 mmH₂O for males. These values are recommended for the initial setting.

Further prospective studies are needed to validate the results of this work and to investigate them over an even longer period of time, if necessary.

7 Literaturverzeichnis

Andrén, Kerstin, Wikkelsö, Carsten, Sundström, Nina, Agerskov, Simon, Israelsson, Hanna, Laurell, Katarina, Hellström, Per, & Tullberg, Mats. (2018). Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A quality registry study. *Journal of Neurology*, 265(1), 178–186. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8680-z>

Andrén, Kerstin, Wikkelsø, Carsten, Tisell, Magnus, & Hellström, Per. (2014). Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(7), 806–810. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306117>

Benedetto, Nicola, Gambacciani, Carlo, Aquila, Filippo, Di Carlo, Davide Tiziano, Morganti, Riccardo, & Perrini, Paolo. (2017). A new quantitative method to assess disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) in patients with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus: The SILVER index. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 158, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.04.015>

Bergsneider, Marvin, Yang, Isaac, Hu, Xiao, McArthur, David L., Cook, Shon W., & Boscardin, W. J. (2004). Relationship between Valve Opening Pressure, Body Position, and Intracranial Pressure in Normal Pressure Hydrocephalus: Paradigm for Selection of Programmable Valve Pressure Setting. *Neurosurgery*, 55(4), 851–859. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000137631.42164.B8>

Black, Peter McL. (1980). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: Results of shunting in 62 patients. *Journal of Neurosurgery*, 52(3), 371–377. <https://doi.org/10.3171/jns.1980.52.3.0371>

Boon, Agnita J. W., Tans, Joseph T. J., Delwel, Ernst J., Egeler-Peerdeman, Saskia M., Hanlo, Patrick W., Wurzer, Hans A. L., Avezaat, Cees J. J., Jong, Dirk A. de, Gooskens, Rob H. J. M., & Hermans, Jo. (1997). Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: Prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *Journal of Neurosurgery*, 87(5), 687–693. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.5.0687>

Boon, Agnita J. W., Tans, Joseph T. J., Delwel, Ernst J., Egeler-Peerdeman, Saskia M., Hanlo, Patrick W., Wurzer, Hans A. L., & Hermans, Jo. (1999). Dutch Normal-Pressure

Hydrocephalus Study: The role of cerebrovascular disease. *Journal of Neurosurgery*, 90(2), 221–226. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.2.0221>

Burström, Gustav, Andresen, Morten, Bartek, Jiri, & Fytagoridis, Anders. (2014). Subacute bacterial endocarditis and subsequent shunt nephritis from ventriculoatrial shunting 14 years after shunt implantation. *BMJ Case Reports*, 2014, bcr2014204655. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204655>

Caruso, Riccardo, Cervoni, Luigi, Vitale, Anna Maria, & Salvati, Maurizio. (1997). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus in adults: Result of shunting correlated with clinical findings in 18 patients and review of the literature. *Neurosurgical Review*, 20(2), 104–107. <https://doi.org/10.1007/BF01138192>

Chang, Shannon, Agarwal, Sachin, Williams, Michael A., Rigamonti, Daniele, & Hillis, Argye E. (2006). Demographic Factors Influence Cognitive Recovery After Shunt for Normal-Pressure Hydrocephalus. *The Neurologist*, 12(1), 39–42. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000186864.75025.48>

Chaudhry, Priyanka, Kharkar, Siddharth, Heidler-Gary, Jennifer, Hillis, Argye E., Newhart, Melissa, Kleinman, Jonathan T., Davis, Cameron, Rigamonti, Daniele, Wang, Paul, Irani, David N., & Williams, Michael A. (18). *Characteristics and Reversibility of Dementia in Normal Pressure Hydrocephalus*. Behavioural Neurology; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2007/456281>

Dauch, W. A., & Zimmermann, R. (1990). Der Normaldruck—Hydrozephalus. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 58(05), 178–190. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1001182>

Del Bigio, Marc R., & Di Curzio, Domenico L. (2016). Nonsurgical therapy for hydrocephalus: A comprehensive and critical review. *Fluids and Barriers of the CNS*, 13, 3. <https://doi.org/10.1186/s12987-016-0025-2>

Delwel, E. J., de Jong, D. A., & Avezaat, C. J. J. (2005). The prognostic value of clinical characteristics and parameters of cerebrospinal fluid hydrodynamics in shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 147(10), 1037–1043. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0570-y>

Ding, Meng-Yuan, Xu, Yi, Wang, Ying-Zhe, Li, Pei-Xi, Mao, Yi-Ting, Yu, Jin-Tai, Cui, Mei, & Dong, Qiang. (2019). Predictors of Cognitive Impairment After Stroke: A Prospective Stroke Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *71*(4), 1139–1151. <https://doi.org/10.3233/JAD-190382>

El-Koussy, Marwan, Schroth, Gerhard, Brekenfeld, Caspar, & Arnold, Marcel. (2014). Imaging of Acute Ischemic Stroke. *European Neurology*, *72*(5–6), 309–316. <https://doi.org/10.1159/000362719>

Evans, William A. (1942). AN ENCEPHALOGRAPHIC RATIO FOR ESTIMATING VENTRICULAR ENLARGEMENT AND CEREBRAL ATROPHY. *Archives of Neurology & Psychiatry*, *47*(6), 931–937. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1942.02290060069004>

Farahmand, Dan, Sæhle, Terje, Eide, Per Kristian, Tisell, Magnus, Hellström, Per, & Wikkelsö, Carsten. (2016). A double-blind randomized trial on the clinical effect of different shunt valve settings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, *124*(2), 359–367. <https://doi.org/10.3171/2015.1.JNS141301>

Folstein, Marshal F., Folstein, Susan E., & McHugh, Paul R. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Fritsch, Michael, Kehler, Uwe, Meier, Ullrich, & Lemcke, Johannes. (2014). *Normal pressure hydrocephalus: Pathophysiology, diagnosis, treatment*. Thieme.

Gale, Seth A., Acar, Diler, & Daffner, Kirk R. (2018). Dementia. *The American Journal of Medicine*, *131*(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>

Gandy, Sam. (2016). Memory Loss and Dementia. In *Mount Sinai Expert Guides* (S. 93–101). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118621042.ch7>

Giladi, Nir, Kao, Richard, & Fahn, Stanley. (1997). Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*, *12*(3), 302–305. <https://doi.org/10.1002/mds.870120307>

Goldstein, Martin. (2016). Dysphasias, Dyspraxias, and Dysexecutive Syndromes. In *Mount Sinai Expert Guides* (S. 65–92). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118621042.ch6>

Greenberg, Mark S. (2020). *Handbook of neurosurgery: 280 illustrations* (Ninth edition). Thieme.

Hakim, S., & Adams, R. D. (1965). The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal Fluid Pressure Observations on Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics. *Journal of the Neurological Sciences*, 2(4), 307–327. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(65\)90016-x](https://doi.org/10.1016/0022-510x(65)90016-x)

Halperin, John J., Kurlan, Roger, Schwalb, Jason M., & Cusimano, Michael D. (2015). *Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response*. 11.

Hashimoto, Masaaki, Ishikawa, Masatsune, Mori, Etsuro, Kuwana, Nobumasa, & The study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). (2010). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: A prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Research*, 7(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-7-18>

Hellström, Per, Edsbacke, Mikael, Archer, Trevor, Tisell, Magnus, Tullberg, Mats, & Wikkelsø, Carsten. (2007). The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 61(6), 1219–1226; discussion 1227-1228. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000306100.83882.81>

Hung, Alice L., Vivas-Buitrago, Tito, Adam, Atif, Lu, Jennifer, Robison, Jamie, Elder, Benjamin D., Goodwin, C. Rory, Jusué-Torres, Ignacio, & Rigamonti, Daniele. (2017). Ventriculoatrial versus ventriculoperitoneal shunt complications in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 157, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.03.014>

Ishii, Kazunari, Kanda, Tomonori, Harada, Aya, Miyamoto, Naokazu, Kawaguchi, Tetsuro, Shimada, Kenichi, Ohkawa, Shingo, Uemura, Takafumi, Yoshikawa, Toshiki, & Mori, Etsuro. (2008). Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic

normal pressure hydrocephalus. *European Radiology*, 18(11), 2678.
<https://doi.org/10.1007/s00330-008-1044-4>

Ishikawa, Masatsune, Hashimoto, Masaaki, Kuwana, Nobumasa, Mori, Etsuro, Miyake, Hiroji, Wachi, Akihiko, Takeuchi, Totaro, Kazui, Hiroaki, & Koyama, Hiroshi. (2008). Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*, 48(Supplement), S1–S23. <https://doi.org/10.2176/nmc.48.S1>

Israelsson, Hanna, Carlberg, Bo, Wikkelsö, Carsten, Laurell, Katarina, Kahlon, Babar, Leijon, Göran, Eklund, Anders, & Malm, Jan. (2017). Vascular risk factors in INPH. *Neurology*, 88(6), 577–585. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003583>

Jaraj, Daniel, Rabiei, Katrin, Marlow, Thomas, Jensen, Christer, Skoog, Ingmar, & Wikkelsø, Carsten. (2014). Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*, 82(16), 1449–1454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000342>

Kahlon, Babar, Sjunnesson, Johan, & Rehncrona, Stig. (2007). LONG-TERM OUTCOME IN PATIENTS WITH SUSPECTED NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS. *Neurosurgery*, 60(2), 327–332.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249273.41569.6E>

Kalaria, Raj N., Akinyemi, Rufus, & Ihara, Masafumi. (2016). Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(5), 915–925.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>

Katiyar, Varidh, Sharma, Ravi, Tandon, Vivek, Garg, Kanwaljeet, Narwal, Priya, Chandra, P. Sarat, Suri, Ashish, & Kale, Shashank S. (2021). Comparison of Programmable and Non-Programmable Shunts for Normal Pressure Hydrocephalus: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Neurology India*, 69(8), 413.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.332277>

Kazui, Hiroaki, Miyajima, Masakazu, Mori, Etsuro, & Ishikawa, Masatsune. (2015). Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): An open-label randomised trial. *The Lancet Neurology*, 14(6), 585–594.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00046-0)

Kiefer, M., Eymann, R., Komenda, Y., & Steudel, W. I. (2003). Ein Graduierungssystem für den chronischen Hydrozephalus. *Zentralblatt für Neurochirurgie*, *64*(03), 109–115. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41881>

Kiefer, M., Eymann, R., & Meier, U. (2002). Five Years Experience with Gravitational Shunts in Chronic Hydrocephalus of Adults. *Acta Neurochirurgica*, *144*(8), 755–767. <https://doi.org/10.1007/s00701-002-0977-7>

Kilinc, Mustafa Cemil, Kahilogullari, Gokmen, Dogan, Ihsan, Alpergin, Baran Can, Terzi, Macit, Bahadir, Eda Aslanbaba, Ibis, Muhammed Arif, & Caglar, Yusuf Sukru. (2021). Changes in callosal angle and evans' index after placing a lumboperitoneal shunt in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Turkish Neurosurgery*. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.35098-21.3>

Kitagaki, H., Mori, E., Ishii, K., Yamaji, S., Hirono, N., & Imamura, T. (1998). CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Morphology and volumetry. *American Journal of Neuroradiology*, *19*(7), 1277–1284.

Kito, Yumiko, Kazui, Hiroaki, Kubo, Yoshihiko, Yoshida, Tetsuhiko, Takaya, Masahiko, Wada, Tamiki, Nomura, Keiko, Hashimoto, Mamoru, Ohkawa, Shingo, Miyake, Hiroji, Ishikawa, Masatsune, & Takeda, Masatoshi. (2009). Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Behavioural Neurology*, *21*(3–4), 165–174. <https://doi.org/10.3233/BEN-2009-0233>

Klinge, P., Hellström, P., Tans, J., & Wikkelsø, C. (2012). One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurologica Scandinavica*, *126*(3), 145–153. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01676.x>

Kluge, Stefan, Baumann, Hans Jörg, Regelsberger, Jan, Kehler, Uwe, Gliemroth, Jan, Koziej, Barbara, Klose, Hans, & Meyer, Andreas. (2010). Pulmonary hypertension after ventriculoatrial shunt implantation: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *113*(6), 1279–1283. <https://doi.org/10.3171/2010.6.JNS091541>

Kojoukhova, Maria, Koivisto, Anne M., Korhonen, Riika, Remes, Anne M., Vanninen, Ritva, Soininen, Hilikka, Jääskeläinen, Juha E., Sutela, Anna, & Leinonen, Ville. (2015).

Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, 157(10), 1709–1719. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2503-8>

Kokotilo, Kristen J., Eng, Janice J., & Boyd, Lara A. (2009). Reorganization of brain function during force production after stroke: A Systematic Review of the Literature. *Journal of neurologic physical therapy: JNPT*, 33(1), 45–54. <https://doi.org/10.1097/NPT.0b013e31819824f0>

Krauss, Dr Joachim K., & Paulus, Dr Walter. (2018). S1-Leitlinie Normaldruckhydrozephalus. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, 37.

Krauss, Joachim K., Droste, Dirk W., Vach, Werner, Jens P., Regel, Orszagh, Miro, Borremans, Jan J., Tietz, Andreas, & Seeger, Wolfgang. (1996). Cerebrospinal Fluid Shunting in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus of the Elderly: Effect of Periventricular and Deep White Matter Lesions. *Neurosurgery*, 39(2), 292–300. <https://doi.org/10.1097/00006123-199608000-00011>

Krzastek, Sarah C., Bruch, William M., Robinson, Samuel P., Young, Harold F., & Klausner, Adam P. (2017). Characterization of lower urinary tract symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, 36(4), 1167–1173. <https://doi.org/10.1002/nau.23084>

Krzastek, Sarah C., Robinson, Samuel P., Young, Harold F., & Klausner, Adam P. (2017). Improvement in lower urinary tract symptoms across multiple domains following ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, 36(8), 2056–2063. <https://doi.org/10.1002/nau.23235>

Larsson, A., Jensen, C., Bilting, M., Ekholm, S., Stephensen, H., & Wikkelsö, C. (1992). Does the shunt opening pressure influence the effect of shunt surgery in normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochirurgica*, 117(1–2), 15–22. <https://doi.org/10.1007/BF01400629>

Larsson, Jenny, Israelsson, Hanna, Eklund, Anders, & Malm, Jan. (2017). Epilepsy, headache, and abdominal pain after shunt surgery for idiopathic normal pressure

hydrocephalus: The INPH-CRasH study. *Journal of Neurosurgery*, 128(6), 1674–1683. <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162453>

Lee, Weiling, Lee, Amanda, Li, Huihua, Ong, Nicholas Yu Xuan, Keong, Nicole, Chen, Robert, & Chan, Ling Ling. (2021). Callosal angle in idiopathic normal pressure hydrocephalus: Small angular mal-rotations of the coronal plane affect measurement reliability. *Neuroradiology*, 63(10), 1659–1667. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02658-2>

Lemcke, J., & Meier, U. (2010). Improved Outcome in Shunted iNPH with a Combination of a Codman Hakim Programmable Valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Central European Neurosurgery - Zentralblatt Für Neurochirurgie*, 71(03), 113–116. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1241179>

Lieb, J. M., Stippich, C., & Ahlhelm, F. J. (2015). Normaldruckhydrozephalus. *Der Radiologe*, 55(5), 389–396. <https://doi.org/10.1007/s00117-014-2797-1>

Lindner, D., Preul, C., Trantakis, C., Moeller, H., & Meixensberger, J. (2005). Effect of 3T MRI on the function of shunt valves—Evaluation of Paedi GAV, Dual Switch and proGAV. *European Journal of Radiology*, 56(1), 56–59. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2005.03.029>

Linn, Jennifer, Wiesmann, Martin, & Brückmann, Hartmut. (2011). Demenzen und andere erworbene degenerative Erkrankungen. In Jennifer Linn, Martin Wiesmann, & Hartmut Brückmann (Hrsg.), *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns* (S. 465–499). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-89569-5_7

Liu, Ann, Sankey, Eric W., Jusué-Torres, Ignacio, Patel, Mira A., Elder, Benjamin D., Goodwin, C. Rory, Hoffberger, Jamie, Lu, Jennifer, & Rigamonti, Daniele. (2016). Clinical outcomes after ventriculoatrial shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 143, 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.02.013>

M Das, Joe, & Biagioni, Milton C. (2022). Normal Pressure Hydrocephalus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542247/>

Makin, Stephen David James, Turpin, Sarah, Dennis, Martin S., & Wardlaw, Joanna M. (2013). Cognitive impairment after lacunar stroke: Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(8), 893–900. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303645>

McGirt, Matthew J., Woodworth, Graeme, Coon, Alexander L., Thomas, George, Williams, Michael A., & Rigamonti, Daniele. (2008). DIAGNOSIS, TREATMENT, AND ANALYSIS OF LONG-TERM OUTCOMES IN IDIOPATHIC NORMAL-PRESSURE HYDROCEPHALUS. *Neurosurgery*, 62, SHC. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000316271.90090.b9>

Meier, U., Kiefer, M., Neumann, U., & Lemcke, J. (2006). On the optimal opening pressure of hydrostatic valves in cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: A prospective randomized study with 123 patients. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 96, 358–363. https://doi.org/10.1007/3-211-30714-1_74

Meier, U., & Lemcke, J. (2006). First clinical experiences in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus with the adjustable gravity valve manufactured by Aesculap (proGAV(Aesculap)). *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 96, 368–372. https://doi.org/10.1007/3-211-30714-1_76

Meier, Ullrich, König, Alexander, & Miethke, Christoph. (2004). Predictors of Outcome in Patients with Normal-Pressure Hydrocephalus. *European Neurology*, 51(2), 59–67. <https://doi.org/10.1159/000075345>

Meier, Ullrich, Stengel, Dirk, Müller, Cornelia, Fritsch, Michael J., Kehler, Uwe, Langer, Niels, Kiefer, Michael, Eymann, Regina, Schuhmann, Martin U., Speil, Andreas, Weber, Friedrich, Remenez, Victor, Rohde, Veit, Ludwig, Hans-Christoph, & Lemcke, Johannes. (2013). Predictors of Subsequent Overdrainage and Clinical Outcomes After Ventriculoperitoneal Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 73(6), 1054–1060. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000155>

Mendes, Gabriel André Silva, de Oliveira, Matheus Fernandes, & Pinto, Fernando Campos Gomes. (2017). The Timed Up and Go Test as a Diagnostic Criterion in Normal

Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, 105, 456–461.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.137>

Mirzayan, Mohammad Javad, Luetjens, Goetz, Borremans, Jan Juliaan, Regel, Jens Peter, & Krauss, Joachim Kurt. (2010). Extended Long-Term (> 5 Years) Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunting in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 67(2), 295–301. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000371972.74630.EC>

Mitchell, Alex J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research*, 43(4), 411–431. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.04.014>

Miyajima, Masakazu, Kazui, Hiroaki, Mori, Etsuro, Ishikawa, Masatsune, & , on behalf of the SINPHONI-2 Investigators. (2016). One-year outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: Comparison of lumboperitoneal shunt to ventriculoperitoneal shunt. *Journal of Neurosurgery*, 125(6), 1483–1492. <https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151894>

Miyake, Hiroji, Kajimoto, Yoshinaga, Murai, Hisayuki, Nomura, Sadahiro, Ono, Shigeki, Okamoto, Yuji, & Sumi, Yoshihiro. (2012). Assessment of a Quick Reference Table Algorithm for Determining Initial Postoperative Pressure Settings of Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure HydrocephalusSINPHONI Subanalysis. *Neurosurgery*, 71(3), 722–728. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318260fef7>

Miyake, Hiroji, Kajimoto, Yoshinaga, Tsuji, Masao, Ukita, Tohru, Tucker, Adam, & Ohmura, Takehisa. (2008). Development of a Quick Reference Table for Setting Programmable Pressure Valves in Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*, 48(10), 427–432. <https://doi.org/10.2176/nmc.48.427>

Miyazaki, Koichi, ISHII, Kazunari, HANAOKA, Kohei, KAIDA, Hayato, & NAKAJIMA, Koichi. (2019). The Tight Medial and High Convexity Subarachnoid Spaces Is the First Finding of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus at the Preclinical Stage. *Neurologia medico-chirurgica*, 59(11), 436–443. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2019-0133>

Mori, Etsuro, Ishikawa, Masatsune, Kato, Takeo, Kazui, Hiroaki, Miyake, Hiroji, Miyajima, Masakazu, Nakajima, Madoka, Hashimoto, Masaaki, Kuriyama, Nagato, Tokuda, Takahiko, Ishii, Kazunari, Kaijima, Mitsunobu, Hirata, Yoshihumi, Saito, Makoto, & Arai, Hajime. (2012). Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 52(11), 775–809. <https://doi.org/10.2176/nmc.52.775>

Mori, Koreaki. (2001). Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: A multi-institutional study conducted in Japan. *Journal of Neurosurgery*, 95(6), 970–973. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.6.0970>

Muriach, María, Flores-Bellver, Miguel, Romero, Francisco J., & Barcia, Jorge M. (2014). Diabetes and the brain: Oxidative stress, inflammation, and autophagy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 102158. <https://doi.org/10.1155/2014/102158>

Nakajima, Madoka, Yamada, Shigeki, Miyajima, Masakazu, Ishii, Kazunari, Kuriyama, Nagato, Kazui, Hiroaki, Kanemoto, Hideki, Suehiro, Takashi, Yoshiyama, Kenji, Kameda, Masahiro, Kajimoto, Yoshinaga, Mase, Mitsuhiro, Murai, Hisayuki, Kita, Daisuke, Kimura, Teruo, Samejima, Naoyuki, Tokuda, Takahiko, Kaijima, Mitsunobu, Akiba, Chihiro, ... hydrocephalus, The research committee of idiopathic normal pressure. (2021). Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*, 61(2), 63–97. <https://doi.org/10.2176/nmc.st.2020-0292>

Nasreddine, Ziad S., Phillips, Natalie A., Bédirian, Valérie, Charbonneau, Simon, Whitehead, Victor, Collin, Isabelle, Cummings, Jeffrey L., & Chertkow, Howard. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Neikter, J., Agerskov, S., Hellström, P., Tullberg, M., Starck, G., Ziegelitz, D., & Farahmand, D. (2020). Ventricular Volume Is More Strongly Associated with Clinical Improvement Than the Evans Index after Shunting in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 41(7), 1187–1192. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6620>

Panagiotopoulos, V., Konstantinou, D., Kalogeropoulos, A., & Maraziotis, T. (2005). The predictive value of external continuous lumbar drainage, with cerebrospinal fluid outflow controlled by medium pressure valve, in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, *147*(9), 953–958. <https://doi.org/10.1007/s00701-005-0580-9>

Park, Ho Young, Kim, Minjae, Suh, Chong Hyun, Lee, Da Hyun, Shim, Woo Hyun, & Kim, Sang Joon. (2021). Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans' index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, *31*(7), 5300–5311. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07555-5>

Pascual, JORGE M. S., & Prakash, UDAYA B. S. (1993). Development of Pulmonary Hypertension After Placement of a Ventriculoatrial Shunt. *Mayo Clinic Proceedings*, *68*(12), 1177–1182. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)60069-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)60069-X)

Peterson, Katie A., Savulich, George, Jackson, Dan, Killikelly, Clare, Pickard, John D., & Sahakian, Barbara J. (2016). The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, *263*(8), 1669–1677. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8097-0>

Pfanner, Tyler, Henri-Bhargava, Alexandre, & Borchert, Stephanie. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers as Predictors of Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *45*(1), 3–10. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.251>

Pudenz, Robert H., & Foltz, Eldon L. (1991). Hydrocephalus: Overdrainage by ventricular shunts. A review and recommendations. *Surgical Neurology*, *35*(3), 200–212. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(91\)90072-H](https://doi.org/10.1016/0090-3019(91)90072-H)

Pujari, S., Kharkar, S., Metellus, P., Shuck, J., Williams, M. A., & Rigamonti, D. (2008). Normal pressure hydrocephalus: Long-term outcome after shunt surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(11), 1282–1286. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.123620>

Reinprecht, A., Czech, T., & Dietrich, W. (1995). Clinical experience with a new pressure-adjustable shunt valve. *Acta Neurochirurgica*, 134(3–4), 119–124. <https://doi.org/10.1007/BF01417677>

Relkin, Norman, Marmarou, Anthony, Klinge, Petra, Bergsneider, Marvin, & Black, Peter McL. (2005). Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, 57(3), S2. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5>

Sakakibara, Ryuji, Kanda, Takemasa, Sekido, Tetsutoshi, Uchiyama, Tomoyuki, Awa, Yusuke, Ito, Takashi, Liu, Zhi, Yamamoto, Tatsuya, Yamanishi, Tomonori, Yuasa, Tatsuhiko, Shirai, Koji, & Hattori, Takamichi. (2008). Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourology and Urodynamics*, 27(6), 507–510. <https://doi.org/10.1002/nau.20547>

Samtleben, Walter, Bauriedel, Gerhard, Bosch, Thomas, Goetz, Claudia, Klare, Bernd, & Gurland, Hans J. (1993). Renal Complications of Infected Ventriculoatrial Shunts. *Artificial Organs*, 17(8), 695–701. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1993.tb00617.x>

Savolainen, S., Hurskainen, H., Paljärvi, L., Alafuzoff, I., & Vapalahti, M. (2002). Five-Year Outcome of Normal Pressure Hydrocephalus with or Without a Shunt: Predictive Value of the Clinical Signs, Neuropsychological Evaluation and Infusion Test. *Acta Neurochirurgica*, 144(6), 515–523. <https://doi.org/10.1007/s00701-002-0936-3>

Schulz, Jörg B., Heß, Klaus, & Ludolph, Albert C. (2016). Kognitive Einschränkungen und Demenzen. In Werner Hacke (Hrsg.), *Neurologie* (S. 645–663). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46892-0_26

Shaw, Richard, Everingham, Emma, Mahant, Neil, Jacobson, Erica, & Oowler, Brian. (2016). Clinical outcomes in the surgical treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience*, 29, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.10.044>

Shellock, Frank G., Wilson, Stephen F., & Mauge, Christophe P. (2007). Magnetically programmable shunt valve: MRI at 3-Tesla. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(7), 1116–1121. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2006.12.004>

Shinoda, Narihideo, Hirai, Osamu, Hori, Shinya, Mikami, Kazuyuki, Bando, Toshiaki, Shimo, Daisuke, Kuroyama, Takahiro, Kuramoto, Yoji, Matsumoto, Masato, & Ueno, Yasushi. (2017). Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: Clinical research. *Journal of Neurosurgery*, *127*(6), 1436–1442. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS161080>

Sjaastad, Ottar, & Nordvik, Arne. (1973). The Corpus Callosal Angle in the Diagnosis of Cerebral Ventricular Enlargement. *Acta Neurologica Scandinavica*, *49*(3), 396–406. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1973.tb01312.x>

Small, Scott A., Stern, Yaakov, Tang, Ming, & Mayeux, Richard. (1999). Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology*, *52*(7), 1392–1392. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1392>

Suchorska, B., Kunz, M., Schniepp, R., Jahn, K., Goetz, C., Tonn, J. C., & Peraud, A. (2015). Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: Comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochirurgica*, *157*(4), 703–709. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2345-4>

Thomann, Alessandra E., Goettel, Nicolai, Monsch, Raphael J., Berres, Manfred, Jahn, Thomas, Steiner, Luzius A., & Monsch, Andreas U. (2018). The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples. *Journal of Alzheimer's Disease*, *64*(2), 643–655. <https://doi.org/10.3233/JAD-180080>

Thomas, George, McGirt, Matthew J., Woodworth, Graeme, Heidler, Jennifer, Rigamonti, Daniele, Hillis, Argye E., & Williams, Michael A. (2005). Baseline Neuropsychological Profile and Cognitive Response to Cerebrospinal Fluid Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *20*(2–3), 163–168. <https://doi.org/10.1159/000087092>

Toma, Ahmed K., Papadopoulos, Marios C., Stapleton, Simon, Kitchen, Neil D., & Watkins, Laurence D. (2013). Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochirurgica*, *155*(10), 1977–1980. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1835-5>

Trenkwalder, Claudia, Schwarz, Johannes, Gebhard, Jutta, Ruland, Dieter, Trenkwalder, Peter, Hense, Hans-Werner, & Oertel, Wolfgang H. (1995). Starnberg Trial on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly: Prevalence of Parkinson's Disease and Related Disorders Assessed by a Door-to-Door Survey of Inhabitants Older Than 65 Years. *Archives of Neurology*, 52(10), 1017–1022. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540340109020>

Vakili, Sharif, Moran, Dane, Hung, Alice, Elder, Benjamin D., Jeon, Lee, Fialho, Hugo, Sankey, Eric W., Jusué-Torres, Ignacio, Goodwin, C. Rory, Lu, Jennifer, Robison, Jamie, & Rigamonti, Daniele. (2016). Timing of surgical treatment for idiopathic normal pressure hydrocephalus: Association between treatment delay and reduced short-term benefit. *Neurosurgical Focus*, 41(3), E2. <https://doi.org/10.3171/2016.6.FOCUS16146>

Vernet, Olivier, & Rilliet, Bénédict. (2001). Late complications of ventriculoatrial or ventriculoperitoneal shunts. *The Lancet*, 358(9293), 1569–1570. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06670-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06670-3)

Virhammar, Johan, Laurell, Katarina, Cesarini, Kristina Giuliana, & Larsson, Elna-Marie. (2014). The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 120(1), 178–184. <https://doi.org/10.3171/2013.8.JNS13575>

Virhammar, Johan, Laurell, Katarina, Cesarini, Kristina Giuliana, & Larsson, Elna-Marie. (2018). Increase in callosal angle and decrease in ventricular volume after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurosurgery*, 130(1), 130–135. <https://doi.org/10.3171/2017.8.JNS17547>

Walchenbach, R., Geiger, E., Thomeer, R. T. W. M., & Vanneste, J. a. L. (2002). The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(4), 503–506. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.4.503>

Wang, Zhangyang, Zhang, Yiyang, Hu, Fan, Ding, Jing, & Wang, Xin. (2020). Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 26(12), 1230–1240. <https://doi.org/10.1111/cns.13526>

Weiner, Howard L., Constantini, Shlomo, Cohen, Henry, & Wisoff, Jeffrey H. (1995). Current Treatment of Normal-pressure Hydrocephalus Comparison of Flow-regulated and Differential-pressure Shunt Valves. *Neurosurgery*, 37(5), 877–884. <https://doi.org/10.1227/00006123-199511000-00005>

Weissbart, Steven J., & Vapnek, Jonathan M. (2016). Bladder and Sexual Dysfunction. In *Mount Sinai Expert Guides* (S. 201–211). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118621042.ch19>

Wu, Eva M., El Ahmadieh, Tarek Y., Kafka, Benjamin, Caruso, James, Aoun, Salah G., Plitt, Aaron R., Neeley, Om, Olson, Daiwai M., Ruchinskas, Robert A., Cullum, Munro, Batjer, Hunt, & White, Jonathan A. (2019). Ventriculoperitoneal Shunt Outcomes of Normal Pressure Hydrocephalus: A Case Series of 116 Patients. *Cureus*, 11(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.4170>

Yakut, Nurhayat, Soysal, Ahmet, Kepenekli Kadayifci, Eda, Dalgic, Nazan, Yilmaz Ciftdogan, Dilek, Karaaslan, Ayse, Akkoc, Gulsen, Ocal Demir, Sevliya, Cagan, Eren, Celikboya, Ezgi, Kanik, Ali, Dagginar, Adnan, Yilmaz, Adem, Ozer, Fusun, Camlar, Mahmut, Turel, Ozden, & Bakir, Mustafa. (2018). Ventriculoperitoneal shunt infections and re-infections in children: A multicentre retrospective study. *British Journal of Neurosurgery*, 32(2), 196–200. <https://doi.org/10.1080/02688697.2018.1467373>

8 Anhang

8.1 Tabellen der Korrelationsanalysen

Tabelle 16: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen im präoperativen Zustand und jenen bei postoperativer Verbesserung und dem Geschlecht, den Komorbiditäten und der Medikation. Für die Korrelationsanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet.

		Gang Präop	Gang Verb.	Kognition Präop	Kognition Verb.	Inkontinenz Präop	Inkontinenz Verb.
Geschlecht	χ^2	0,473	0,979	0,328	0,137	0,323	0,547
DM	χ^2	0,473	0,022*	0,574	0,093	0,585	0,748
AHT	χ^2	0,198	0,612	0,457	0,300	0,934	0,523
pAVK	χ^2	0,839	0,423	0,552	0,223	0,838	0,338
KHK	χ^2	0,628	0,338	0,156	0,398	0,704	0,674
HI	χ^2	0,782	0,417	0,418	0,278	0,353	0,954
HRS	χ^2	0,693	0,823	0,280	0,701	0,611	0,640
GS	χ^2	0,929	0,693	0,794	0,548	0,072	0,364
PNP	χ^2	0,724	0,050	0,897	0,775	0,824	0,770
NIE	χ^2	0,769	0,067	0,391	0,061	0,285	0,399
APO	χ^2	0,703	0,345	0,029*	0,011*	0,169	0,470
NDE	χ^2	0,213	0,109	0,538	0,052	0,415	0,581
Antikoagulans	χ^2	0,689	0,757	0,241	0,228	0,192	0,668
Antidepressivum	χ^2	0,711	0,746	0,971	0,314	0,127	0,935
Antiepileptikum	χ^2	0,721	0,224	0,317	0,878	0,558	0,927

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Abkürzungen: Diabetes mellitus (DM), arterielle Hypertonie (AHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (HI), Herzrhythmusstörungen (HRS), Gerinnungsstörungen (GS), Polyneuropathie (PNP), Nierenerkrankungen (NIE), Schlaganfall (APO) und neurogene oder neurodegenerative Erkrankung (NDE)

Tabelle 17: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge der einzelnen Symptome im präoperativen Zustand und jenem bei postoperativer Verbesserung und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem BMI. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet.

		Gang Präop	Gang Verb.	Kognition Präop	Kognition Verb.	Inkontinenz Präop	Inkontinenz Verb.
Alter	η^2	0,126	0,060	0,086	0,090	0,088	0,259
	Sig.	0,120	0,242	0,041*	0,108	0,147	0,562
Größe	η^2	–	0,002	0,006	0,038	0,031	0,068
	Sig.	–	0,702	0,813	0,799	0,582	0,841
Gewicht	η^2	–	0,010	0,017	0,192	0,203	0,136
	Sig.	–	0,601	0,851	0,118	0,225	0,942
BMI	η^2	–	0,019	0,028	0,145	0,181	0,142
	Sig.	–	0,304	0,889	0,138	0,349	0,905

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Tabelle 18: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem präoperativen Evans-Index und dem präoperativen Corpus-Callosum-Winkel und dem Geschlecht, den Komorbiditäten und der Medikation. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet.

		Evans-Index präop	Corpus-Callosum-Winkel präop
Geschlecht	η^2	0,142	0,068
	Sig.	0,119	0,862
DM	η^2	0,032	0,049
	Sig.	0,181	0,492
AHT	η^2	0,026	0,020
	Sig.	0,678	0,234
pAVK	η^2	0,038	0,085
	Sig.	0,639	0,610
KHK	η^2	0,127	0,177
	Sig.	0,279	0,232
HI	η^2	0,137	0,172
	Sig.	0,518	0,216
HRS	η^2	0,095	0,036
	Sig.	0,942	0,450
GS	η^2	0,104	0,005
	Sig.	0,247	0,990
PNP	η^2	0,079	0,028
	Sig.	0,693	0,984
NIE	η^2	0,070	0,105
	Sig.	0,285	0,095
APO	η^2	0,023	0,156
	Sig.	0,564	0,024*
NDE	η^2	0,048	0,017
	Sig.	0,598	0,844
Antikoagulation	η^2	0,195	0,131
	Sig.	0,052	0,130
Antidepressivum	η^2	0,079	0,027
	Sig.	0,825	0,903
Antiepileptikum	η^2	0,077	0,160
	Sig.	0,390	0,143

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Abkürzungen: Diabetes mellitus (DM), arterielle Hypertonie (AHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (HI), Herzrhythmusstörungen (HRS), Gerinnungsstörungen (GS), Polyneuropathie (PNP), Nierenerkrankungen (NIE), Schlaganfall (APO) und neurogene oder neurodegenerative Erkrankung (NDE)

Tabelle 19: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem Evans-Index sowie dem Corpus-Callosum-Winkels im präoperativen Zustand und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem BMI. Für die Korrelationsanalyse wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) verwendet.

		Evans-Index präop	Corpus-Callosum-Winkel präop
Alter	Pearson	-0,192	0,096
	Sig.	0,034*	0,355
Größe	Pearson	0,008	-0,006
	Sig.	0,944	0,957
Gewicht	Pearson	0,089	-0,059
	Sig.	0,425	0,618
BMI	Pearson	0,089	-0,106
	Sig.	0,427	0,374

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Tabelle 20: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem Evans-Index und dem Corpus-Callosum-Winkel im präoperativen Zustand und dem Geschlecht, den Komorbiditäten und der Medikation. Für die Korrelationsanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet.

		Evans-Index Verb.	Corpus-Callosum-Winkel Verb.
Geschlecht	χ^2	0,347	0,316
DM	χ^2	0,153	0,028*
AHT	χ^2	0,052	0,190
pAVK	χ^2	0,526	0,342
KHK	χ^2	0,739	0,929
HI	χ^2	0,515	0,290
HRS	χ^2	0,604	0,460
GS	χ^2	–	–
PNP	χ^2	0,178	0,117
NIE	χ^2	0,555	0,290
APO	χ^2	0,337	0,076
NDE	χ^2	0,586	0,233
Antikoagulation	χ^2	0,276	0,052
Antidepressivum	χ^2	0,017*	0,728
Antiepileptikum	χ^2	0,626	0,388

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Abkürzungen: Diabetes mellitus (DM), arterielle Hypertonie (AHT), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz (HI), Herzrhythmusstörungen (HRS), Gerinnungsstörungen (GS), Polyneuropathie (PNP), Nierenerkrankungen (NIE), Schlaganfall (APO) und neurogene oder neurodegenerative Erkrankung (NDE)

Tabelle 21: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen der postoperativen Verbesserung der Werte des Evans-Index sowie des Corpus-Callosum-Winkels und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem BMI. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet.

		Evans-Index Verb.	Corpus-Callosum-Winkel Verb.
Alter	η^2	0,111	0,019
	Sig.	0,536	0,784
Größe	η^2	0,074	0,226
	Sig.	0,139	0,110
Gewicht	η^2	0,046	0,039
	Sig.	0,477	0,857
BMI	η^2	0,068	0,188
	Sig.	0,994	0,091

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Tabelle 22: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen im präoperativen Zustand sowie bei postoperativer Verbesserung und dem präoperativen Evans-Index sowie dem Corpus-Callosum-Winkel. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet.

		Gang präop	Gang Verb.	Kognition präop	Kognition Verb.	Inkontinenz präop	Inkontinenz Verb.
Evans-Index präop	η^2	0,072	0,057	0,145	0,190	0,147	0,134
	Sig.	0,899	0,380	0,832	0,344	0,312	0,883
Corpus-Callosum-Winkel präop	η^2	–	0,143	0,067	0,155	0,002	0,044
	Sig.	–	0,541	0,962	0,053	0,794	0,921

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

Tabelle 23: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen im präoperativen Zustand sowie bei postoperativer Verbesserung und den Werten der postoperativen Verbesserung des Evans-Index und des Corpus-Callosum-Winkels. Für die Korrelationsanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet.

		Gang präop	Gang Verb.	Kognition präop	Kognition Verb.	Inkontinenz präop	Inkontinenz Verb.
Evans-Index Verb.	χ^2	–	0,663	0,094	0,172	0,904	0,323
	χ^2	–	0,275	0,414	0,372	0,298	0,899

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (zweiseitig) signifikant.

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Symptomkonstellation mit Prozentangaben (nach Dauch et al.) zu Vorkommen und Koexistenz (Dauch & Zimmermann, 1990). 3
- Abbildung 2: Bildgebung bei zwei verschiedenen NPH-Patienten. a) cCT-Aufnahme; b) cMRT-Aufnahme. 8
- Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen beim Verdacht auf NPH. 11
- Abbildung 4: Schematische Darstellung eines VP-Shunts. Quelle: Cancer Research UK / Wikimedia Commons. 16
- Abbildung 5: Messung des Evans-Index. Die maximale Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel (a), der maximale Innendurchmesser des Schädels (b). Evans-Index = a/b 25
- Abbildung 6: Messung des Corpus-Callosum-Winkels. Die sagittale Orientierungslinie wird parallel zur Falx cerebri positioniert (1). Die axiale Orientierungslinie wird auf die AC-PC-Linie gebracht und die koronare Orientierungslinie wird senkrecht dazu auf Höhe der hinteren Kommissur angebracht (2). Auf der koronaren Schnittebene wird der Corpus-Callosum-Winkel (blau) gemessen (3). 26
- Abbildung 7: Überblick über die relativen Häufigkeiten des Vorkommens der Symptome der Hakim-Trias im präoperativen Zustand und in dem Beobachtungszeitraum von über 36 Monaten. 32
- Abbildung 8: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit vorhandener Gangstörung zu den verschiedenen Messpunkten (Fehlerbalken: 95 %-KI). 33
- Abbildung 9: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit vorhandener kognitiver Beeinträchtigung zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Fehlerbalken: 95 %-KI). 34
- Abbildung 10: Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit vorhandener Inkontinenz zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Fehlerbalken: 95 %-KI). 35

Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte für den Evans-Index zu den verschiedenen Messzeitpunkten (blaue Linie: Normwert von 0,3; Fehlerbalken: 95%-KI). 37

Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte für den Corpus-Callosum-Winkel zu den verschiedenen Messzeitpunkten (blaue Linie: Normwert von 90°; Fehlerbalken: 95%-KI). 39

Abbildung 13: Streudiagramm des postoperativen Evans-Index (y-Achse) im Zusammenhang mit dem Corpus-Callosum-Winkel (x-Achse). Abgebildet wird auch die Anpassungslinie. a) präoperativ; b) weniger als 6 Monate postoperativ; c) 6 Monate postoperativ; d) 12 Monate postoperativ; e) 24 Monate postoperativ; f) 36 Monate postoperativ; g) mehr als 36 Monate postoperativ 42

Abbildung 14: Boxplot von der Ventileinstellung nach Geschlecht gruppiert (in mmH₂O). Der Median der Ventileinstellungen (dargestellt durch die schwarzen Linien in den Kästen) beträgt 120 mmH₂O für Frauen (rot) und 140 mmH₂O für Männer (blau). 44

8.3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Grading Scale (iNPHGS) 7

Tabelle 2: Literaturübersicht über die Wirksamkeit des VP-Shunts bei der Behandlung des Normaldruckhydrozephalus 14

Tabelle 3: Eine Zusammenstellung der untersuchten Korrelationsbeziehungen und der angewandten statistischen Instrumente. 28

Tabelle 4: Deskriptive Statistik: Größe, Gewicht und BMI der Patienten vor der Operation. 30

Tabelle 5: Komorbiditäten und deren absolute und relative Häufigkeiten. 30

Tabelle 6: Postoperative Messzeitpunkte und der absolute und relative Anteil (im gesamten Patientenkollektiv) der Patienten, die zu diesen Zeitpunkten untersucht wurden. 31

Tabelle 7: Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Gangstörung im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.	32
Tabelle 8: Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die kognitive Beeinträchtigung im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.	34
Tabelle 9: Ergebnisse des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Inkontinenz im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.	35
Tabelle 10: t-Test bei gepaarten Stichproben für den Evans-Index im Vergleich zwischen dem präoperativen Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten.	36
Tabelle 11: t-Test bei gepaarten Stichproben für den Evans-Index im Vergleich zwischen präoperativem Zustand und jenem zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten	38
Tabelle 12: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Zusammenhänge	40
Tabelle 13: Korrelationsanalyse zwischen Evans-Index und Corpus-Callosum-Winkel zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	41
Tabelle 14: Eine Liste aller erhobenen Komplikationen, die im postoperativen Verlauf auftraten, deren absolute und relative Häufigkeiten sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der jeweiligen Behandlungsmethoden.	45
Tabelle 15: Korrelationsanalyse zwischen der Ventileinstellung und dem Evans-Index sowie dem Corpus-Callosum-Winkel, nach der letzten Einstellung und nach der Einstellung bei maximaler Symptomkontrolle.	46
Tabelle 16: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen im präoperativen Zustand und jenen bei postoperativer Verbesserung und dem Geschlecht, den Komorbiditäten und der Medikation. Für die Korrelationsanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet.	75

Tabelle 17: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge der einzelnen Symptome im präoperativen Zustand und jenem bei postoperativer Verbesserung und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem BMI. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet. 75

Tabelle 18: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem präoperativen Evans-Index und dem präoperativen Corpus-Callosum-Winkel und dem Geschlecht, den Komorbiditäten und der Medikation. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet. 76

Tabelle 19: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem Evans-Index sowie dem Corpus-Callosum-Winkels im präoperativen Zustand und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem BMI. Für die Korrelationsanalyse wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient (r) verwendet. 77

Tabelle 20: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem Evans-Index und dem Corpus-Callosum-Winkel im präoperativen Zustand und dem Geschlecht, den Komorbiditäten und der Medikation. Für die Korrelationsanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet. 77

Tabelle 21: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen der postoperativen Verbesserung der Werte des Evans-Index sowie des Corpus-Callosum-Winkels und dem Alter, der Größe, dem Gewicht und dem BMI. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet. 78

Tabelle 22: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen im präoperativen Zustand sowie bei postoperativer Verbesserung und dem präoperativen Evans-Index sowie dem Corpus-Callosum-Winkel. Für die Korrelationsanalyse wurde der Eta-Quadrat-Koeffizient (η^2) verwendet. 78

Tabelle 23: Ergebnisse der Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Symptomen im präoperativen Zustand sowie bei postoperativer Verbesserung und den Werten der postoperativen Verbesserung des Evans-Index und des Corpus-Callosum-Winkels. Für die Korrelationsanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2) verwendet. 78

8.4 Diagnosekriterien für idiopathischen Normaldruckhydrozephalus

Anamnese

- Beginn ab dem 40. Lebensjahr
- Schleichender Beginn
- Symptome sind seit mindestens 3-6 Monaten vorhanden
- Progredienter Verlauf
- Sekundäre Ätiologien eines Hydrozephalus wurden ausgeschlossen
- Symptome können nicht durch andere neurologische oder nicht-neurologische Krankheiten besser erklärt werden

Klinik

- Gangstörung + mindestens eine der anderen Symptome der Hakim-Trias
- Gangstörung mit (mind 2):
 - reduzierter Schritthöhe
 - reduzierter Schrittlänge
 - reduzierter Geschwindigkeit
 - breitbasigem Gang
 - vermehrtem Schwanken des Rumpfes
 - nach außen gedrehten Fußspitzen
 - Retropulsion (spontan oder provoziert)
 - En-bloc-Drehung (>3 Wendeschritte)
 - Gleichgewichtsstörung
- Kognitive Beeinträchtigung mit (mind. 2):
 - pathologischem Screening-Test
 - psychomotorischer Verlangsamung
 - verminderter Geschwindigkeit und Präzision der Feinmotorik
 - Aufmerksamkeitsdefiziten
 - Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses
 - exekutiven Störungen
 - Verhaltens- oder Persönlichkeitsveränderungen
- Inkontinenz mit (mind. 2):
 - Harn- und/oder Stuhlinkontinenz
 - Urge-Symptomatik
 - Pollakisurie (>6 in 12h)
 - Nykturie (>2 pro Nacht)
 - Episodische oder persistierende Harninkontinenz, die sich nicht auf primäre urologische Erkrankungen zurückführen lässt

Bildgebung & Liquoruntersuchungen

- cCT oder cMRT mit:
 - Ventrikulomegalie, die sich nicht vollständig auf eine zerebrale Atrophie oder eine angeborene Vergrößerung zurückführen lässt
 - Evans-Index >0,3
 - keiner sichtbaren Liquorabflussstörung
- Supportive Faktoren (mind. 1):
 - Vergrößerung der Temporalhörner der Seitenventrikel
 - Corpus-Callosum-Winkel <90°
 - periventrikuläre Signalveränderung, die sich nicht auf mikrovaskuläre ischämische Veränderungen oder Demyelinisierung zurückführen lassen
 - Nachweis von DESH
- Liquoreröffnungsdruck <200 mmH₂O
- Besserung der Symptomatik nach Liquorablassversuch

8.5 Mini-Mental-Status-Test (MMST) in deutscher Sprache

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST erlaubt anhand eines einfachen Fragebogens eine Abschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines älteren Menschen. Die Testdauer beträgt ca. 10 Minuten.

Ergebnisinterpretation: Bei weniger als 13 Punkten, werden globale kognitive Störungen angenommen und die Voraussetzungen für das Kompetenzzentrum können bejaht werden.

Testperson : Geburtsdatum:

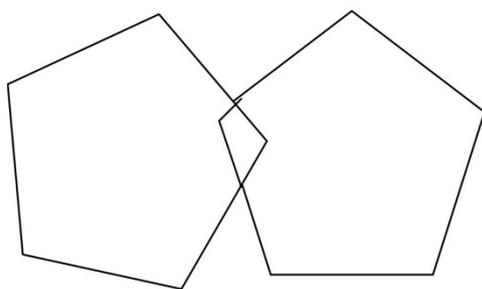
Datum der Erhebung: Erhebung wurde durchgeführt von _____

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

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

Gesamtsumme:

Fünfeck



Abgezeichnetes Beispiel

8.6 Montreal Cognitive Assessment (MOCA) in deutscher Sprache

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME : _____
 Ausbildung : _____
 Geschlecht : _____ Geburtsdatum : _____
 DATUM : _____

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE	
<p>Würfel nachzeichnen</p> <p>Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)</p>								
		[]	[]	[]	[]	[]	___/5	
BENENNEN								
[]	[]	[]					___/3	
GEDÄCHTNIS			GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		1. Versuch						Keine Punkte
		2. Versuch						
AUFMERKSAMKEIT		Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.) In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4						
		Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					___/2	
		Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern						
		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
		Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65						
		4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					___/3	
SPRACHE		Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“ []						
		„Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“ []					___/2	
		Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen [] _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1	
ABSTRAKTION		Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht [] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal					___/2	
ERINNERUNG		Wörter erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis
			[]	[]	[]	[]	[]	
Optional		Hinweis zu Kategorie						
		Mehrfachauswahl						
ORIENTIERUNG		[] Datum	[] Monat	[] Jahr	[] Wochentag	[] Ort	[] Stadt	___/6
© Z Nasreddine MD Version 7. Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper								
www.mocatest.org Untersucher: _____								
Normal ≥ 26 / 30								
TOTAL							___/30	
+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung								

9 Zustimmung der Ethikkommission

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEF



Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

Frau
PD Dr. med. M. Kolodziej
Neurochirurgie
Klinikstr. 33
35392 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tilln

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470 / 47660

Fax: (0641)99-42479

E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, den 19. März 2020
Dr. Kr./erb

AZ: 206/19

Titel: *Hydrozephalus bei pädiatrischen Patienten - Ursachen, Behandlung
Komplikationen.*

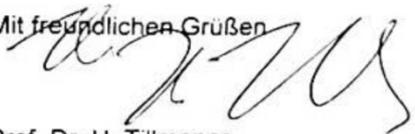
Ihr Schreiben vom 15.01.2020

Amendment: Erweiterung auf alle Patienten mit Hydrozephalus

Sehr geehrte Frau PD Dr. Kolodziej, *liebe Frau Kolodziej!*

nach Durchsicht der Unterlagen zusammen mit einem weiteren Mitglied der Kommission (L. Krämer) bestehen keine Einwände gegen die retrospektive Auswertung aller Patienten n der Diagnose Hydrozephalus.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

10 Publikationsverzeichnis

- 1 Meeting Abstract: Long-Term Follow up after Shunt Surgery for Normal Pressure Hydrocephalus: An Analysis of Symptom Progression, Evan's Index and Optimal VP-Shunt Settings.

Die vorläufigen Ergebnisse der Dissertation wurden als Poster bei folgenden Kongressen präsentiert:

72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 06/2021

11 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben und ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meiner Doktormutter, Prof. Dr. med. Malgorzata Kolodziej, für die Betreuung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich und haben mich jedes Mal positiv beeinflusst und ermutigt.

Auch danke ich Dr. med. Frank Patrick Schwarm und Jasmin Nagl für die wertvolle Zusammenarbeit. Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft waren mir stets eine große Unterstützung.

Meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich ganz besonders herzlich danken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums. Sie haben mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt und immer wieder aufgehoben. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht hat und der als wichtiger Teil zum Erfolg beigetragen hat.