

Aus der Klinik für Neurochirurgie des Unfallkrankenhauses Berlin

DISSERTATION

Die Sensitivität und Spezifität klinischer Parameter und der
liquordynamischen Diagnostik beim idiopathischen
Normaldruckhydrozephalus

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Manuela E. M. Wasser,
aus Königs Wusterhausen

Datum der Promotion: 25.10.2013

für Mick und Milo

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abstrakt | 4 |
| 1 Einleitung | 6 |
| 1.1 Krankheitsbild | 6 |
| 1.2 Epidemiologie | 7 |
| 1.3 Klinik | 7 |
| 1.3.1 Die Gangstörung | 8 |
| 1.3.2 Die mentale Störung | 10 |
| 1.3.3 Die Inkontinenz | 10 |
| 1.3.4 Weitere Symptome | 11 |
| 1.4 Pathophysiologie | 11 |
| 1.4.1 Physiologische Grundlagen | 11 |
| 1.4.2 Pathophysiologische Hypothesen | 13 |
| 1.5 Diagnostik | 16 |
| 1.5.1 Der zerebrospinale Liquor-Tap Test (CSF-tap-Test) | 17 |
| 1.5.2 Die prolongierte Liquordrainage (ELD) | 17 |
| 1.5.3 Liquordynamische Untersuchungen | 18 |
| 1.5.4 Die intraparenchymatöse ICP-Messung | 19 |
| 1.5.5 Ergänzende bildgebende Verfahren | 19 |
| 1.6 Therapie | 20 |
| 1.7 Zielstellung | 21 |
| 2 Methoden | 22 |
| 2.1 Diagnostikpfad | 22 |
| 2.1.1 Komorbiditätsindex (CMI) | 24 |
| 2.1.2 Die liquordynamische Untersuchung am Unfallkrankenhaus Berlin | 24 |
| 2.1.3 Beurteilung des Infusionstests | 26 |
| 2.1.4 Beurteilung des CSF-tap-Tests und Diagnosefindung | 28 |
| 2.1.5 Beurteilung des Therapieergebnisses und die NPH-Recovery-Rate nach Meier | 28 |
| 2.2 Statistische Auswertung | 29 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3 | Ergebnisse | 31 |
| 3.1 | Patientenkollektiv | 31 |
| 3.2 | Das Operationsergebnis | 32 |
| 3.3 | Die Gütekriterien klinischer Einzelparameter | 33 |
| 3.3.1 | Das Alter zum Zeitpunkt der Operation | 34 |
| 3.3.2 | Die präinterventionelle Symptomausprägung | 35 |
| 3.3.3 | Der Komorbiditätsindex (CMI) | 35 |
| 3.4 | Die Gütekriterien diagnostischer Untersuchungsmethoden | 37 |
| 3.4.1 | Werte für den CSF-tap-Test | 38 |
| 3.4.2 | Werte für den Abflusswiderstand (R_{out}) | 38 |
| 3.4.3 | Werte für die Liquordrainage | 39 |
| 3.4.4 | Beurteilung der Untersuchungsergebnisse als Einzelprädiktoren . . . | 40 |
| 3.5 | Kombinationsanalysen | 41 |
| 3.5.1 | Stellenwert von Parameterkombinationen | 43 |
| 4 | Diskussion | 45 |
| 4.1 | Die Relevanz der Erkennung eines iNPH im klinischen Alltag | 45 |
| 4.2 | Der Vergleich des verwendeten mit anderen diagnostischen Algorithmen . . | 46 |
| 4.3 | Ist die operative Therapie überhaupt gerechtfertigt? | 50 |
| 4.4 | Der Wert dieser Untersuchung | 51 |
| 4.5 | Bewertung des Operationsergebnisses | 53 |
| 4.6 | Der prädiktive Wert klinisch-anamnestischer Parameter | 54 |
| 4.7 | Der prädiktive Wert der diagnostischen Untersuchungsmethoden | 56 |
| 4.8 | Bewertung der Kombinationsanalysen | 58 |
| 4.9 | Grenzen der Untersuchung | 61 |
| 4.10 | Aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik des iNPH | 63 |
| 4.11 | Schlussfolgerungen | 65 |
| 5 | Zusammenfassung | 67 |

Abstrakt

Zielstellung: Am Unfallkrankenhaus Berlin existiert ein seit mehreren Jahren etablierter diagnostischer Pfad zur Identifizierung von Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die testtheoretischen Parameter der Komponenten dieses Diagnostikpfades zu ermitteln. Er wird zudem mit anderen publizierten Algorithmen verglichen. Anschließend wird versucht, klinische Subgruppen innerhalb der zu diagnostizierenden Patienten zu identifizieren, für die eine spezifische Modifikation der diagnostischen Entscheidungskette zu einer Optimierung der Vorhersagegenauigkeit führt.

Methoden: Die diagnostischen Verfahren umfassen einen Konstant-Raten-Infusionstest zur Bestimmung des Abflusswiderstandes, einen zerebrospinalen Liquor-Tap Test und gegebenenfalls die Anlage einer Liquordrainage. Die klinische Beurteilung des Outcomes erfolgt mit dem krankheitsspezifischen Kiefer-Score. Die individuelle Symptomentwicklung wird über die NPH-Recovery-Rate nach Meier quantifiziert und dient mit dem Trennwert zwei als prognostischer Zielwert.

Ergebnisse: Die prospektiv erhobenen Daten der Nachuntersuchung von 128 aufgrund eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus operierten Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden. Unter Verwendung des diagnostischen Fließschemas zur Indikationsstellung konnte eine Responderrate von 86% erreicht werden. Für keinen der klinischen Parameter Alter zum Zeitpunkt der Operation, initiale Symptomausprägung und Komorbiditätsindex allein oder in Kombination konnte ein prognostisch-diagnostischer Einzelnutzen gezeigt werden. Ebenso verhält es sich bei den diagnostischen Untersuchungsmethoden. Als prognostisch günstig erwiesen sich ein Kiefer-Score über acht sowie ein niedriger Komorbiditätsindex. Liquorentlastende Verfahren haben die höchste Sensitivität. Schwellwerte für den Abflusswiderstand sind von weiteren Parametern abhängig. Es gibt daher keinen für alle Patienten anwendbaren Schwellwert mit hohem prädiktiven Wert.

Schlussfolgerung: Das vorgeschlagene Fließschema zur Diagnosefindung zusammen mit der Erfassung von Symptomatik und Nebenerkrankungen sind gut geeignet, um den Erfolg der etablierten operativen Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu vorherzusagen. Seine Besonderheit stellt die Durchführung des Infusionstests bei allen Patienten dar. Ein einzelner der untersuchten Parameter ist nicht ausreichend, um die klinische Diagnose zu bestätigen und das mit einer Operation assoziierte Risiko zu rechtfertigen. Die Etablierung einheitlicher Bewertungsmaßstäbe wird die Aussagekraft und Vergleichbarkeit zukünftiger Studien erhöhen, wenn sie gelingt. Auf dieser Grundlage können diagnostische Methoden differenziert evaluiert werden und Ergebnisse einheitlich als Goldstandard Einzug in den klinischen Alltag finden.

Abstract

Objective: The hospital Unfallkrankenhaus Berlin has had, for several years now, a diagnostic pathway to identify patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. In this thesis, the test-theoretical parameters of its components are to be determined, with the pathway compared to other published algorithms. In addition, there is an attempt to identify clinical subgroups within the patients who are to be diagnosed, and for whom a specific modification of the diagnostic decision chain leads to an optimization of prediction accuracy.

Methods: The diagnostic procedure includes an infusion test for the determination of resistance to cerebrospinal fluid outflow (R_{out}), a cerebrospinal fluid (CSF) tap test and, where appropriate, the establishment of an external CSF drainage. The clinical assessment of the outcome is performed with the disease-specific Kiefer Score. The individual development of symptoms is quantified by the NPH-Recovery Rate suggested by Meier, and is used with the threshold value of two as a prognostic target value.

Results: The prospectively collected follow-up data from 128 patients who had to undergo an operation due to an idiopathic normal pressure hydrocephalus, were included in the analysis. Using the diagnostic pathway to choose patients for operation, a responder rate of 86% was achieved. For none of the clinical parameters age at time of surgery, initial symptom severity and comorbidity index - alone or in combination - a high prognostic-diagnostic accuracy could be shown. The same is true for the diagnostic methods. Prognostically favorable were a Kiefer-Score higher than eight and a lower comorbidity index (CMI). CSF relieving methods have the highest sensitivity. R_{out} thresholds are dependent on further parameters. Therefore there is no highly predictable threshold applicable to all patients.

Conclusion: The suggested diagnostic pathway, along with the recording of the severity of symptoms and comorbidities, are well suited for a high-probability prediction of the success of the established surgical therapy. Its particularity is the execution of the infusion test in all patients. Neither the examined diagnostic methods nor parameters alone are sufficient to confirm the clinical diagnosis and to justify the risk associated to surgery.

The establishment of uniform assessment standards will raise the validity and comparability of future studies if it succeeds. On this basis, diagnostic methods can be evaluated and results can consistently become the gold standard in clinical routine.

1 Einleitung

Ein Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist eine pathophysiologisch derzeit nicht vollständig verstandene Liquorzirkulationsstörung, die zu einem Hydrozephalus internus, nicht aber zu erhöhten intrazerebralen Druckwerten führt. Das klinische Bild des NPH ist durch eine charakteristische Kombination von Gangstörungen, einer fortschreitenden demenziellen Symptomatik und Blasenfunktionsstörungen charakterisiert. Nicht alle Symptome müssen dabei obligat parallel vorliegen. Durch die Implantation eines liquorableitenden Shuntes lässt sich bei einem Großteil der Patienten eine klinische Besserung erzielen [1–4]. Dennoch wird der NPH in der Differentialdiagnose insbesondere demenzieller Erkrankungen häufig nicht berücksichtigt und über geeignete diagnostische Methoden gibt es keinen Konsens. Spätestens 1965 gelangte das Krankheitsbild durch die Publikationen von Salomon Hakim, Raymond D. Adams et al. [5, 6] in den Fokus der Fachöffentlichkeit. Die Autoren schilderten das Vorliegen eines Hydrozephalus bei normalen bis hochnormalen intrazerebralen Druckwerten anhand von Fallbeispielen und stellten die Effektivität einer liquorableitenden Operation dar. Eine Beschreibung der klinischen Symptomkonstellation ist allerdings schon Jahre zuvor in einer Veröffentlichung George Riddochs zu finden [7]. Er publizierte bereits 1936 die Kasuistik eines Patienten mit einer langsam voranschreitenden Demenz sowie einer Ventrikelvergrößerung bei normalem intrazerebralen Druck (ICP).

Der NPH wird entsprechend seiner Genese in eine primäre oder idiopathische und eine sekundäre Form eingeteilt. Bei der sekundären Form werden Erkrankungen wie Schädel-Hirn-Traumata, Meningitiden und sonstige entzündliche Veränderungen des Zentralnervensystems (ZNS) oder Hirnblutungen für die Entstehung des NPH verantwortlich gemacht. Bei der idiopathischen Form ist eine solche Zuordnung nicht möglich. Sie wird Gegenstand der folgenden Betrachtungen sein.

Im Weiteren folgt ein Überblick über den aktuellen Kenntnisstand bezüglich der Entität als solche und ihrer klinischen Erscheinung. Nach Darstellung der pathophysiologischen Erklärungsansätze werden diagnostische Möglichkeiten aufgezeigt. Weiterhin wird auf Möglichkeiten und Grenzen der Therapie eingegangen.

1.1 Krankheitsbild

Eine konsensuelle Definition für den iNPH existiert derzeit nicht. Von einigen Autoren wird selbst seine Stellung als eigenes Krankheitsbild in Frage gestellt [8]. Auch die Bezeichnung

als solche wird, da sie den bisher bekannten ihm zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgängen nicht entspricht, kritisiert und eine Revision angeregt. Der intrazerebrale Druck ist keineswegs zu jedem Zeitpunkt normal - typischen Druckerhöhungen werden diagnostisch genutzt und selbst der Ruhedruck darf sich im leicht erhöhten Bereich befinden. Als Alternativen werden beispielsweise idiopathic adult hydrocephalus syndrome [9, 10], intractable hydrocephalus of unknown origin [3], chronic hydrocephalus [7] oder intermittierender Normaldruckhydrozephalus vorgeschlagen, ohne dass eine internationale Einigung auf eine dieser Bezeichnungen stattgefunden hätte. Daher wird der historisch begründete Begriff fortgeführt und wird auch in dieser Arbeit - in Kenntnis seiner Grenzen - verwendet.

1.2 Epidemiologie

Bezüglich seiner Häufigkeit finden sich in der Literatur unterschiedliche Abschätzungen. Der Realität am nächsten kommen wahrscheinlich die Ergebnisse einer aufwändigen norwegischen Studie, in der eine Prävalenz der Verdachtsdiagnose von 21,9/100000 Einwohner sowie eine Inzidenz von 5,5/100000 Einwohner pro Jahr für die untersuchte Region in Norwegen gefunden wurden. Die Autoren sehen die Angaben als Minimalschätzung an [11]. Prinzipiell kann die Erkrankung in jedem Lebensalter auftreten. Der Altersgipfel liegt in der siebten und achten Lebensdekade. Dass überwiegend ältere Menschen betroffen sind, zeigt eine ebenfalls in Norwegen durchgeführte Nachuntersuchung der Operationsinzidenz [12]. Daraus geht hervor, dass sich über die Hälfte der operierten Patienten im achten Lebensjahrzehnt befanden und lediglich 8 % unter 60 Jahre alt waren. Obgleich diese Daten nicht direkt auf andere Populationen übertragbar sind, ergibt sich ein deutlicher Trend bezüglich der Altersverteilung zugunsten eines höheren Lebensalters. Unabhängig davon gibt es die These, es existiere sogar eine kindliche Form des iNPH [7, 13]. Sie findet bei anderen Autoren keine Erwähnung.

1.3 Klinik

Die Symptomkonstellation von Gangstörung, kognitiver Störung sowie Inkontinenz wird ihrem Erstbeschreiber zu Ehren bis heute als Hakim-Trias bezeichnet. In der angloamerikanischen medizinischen Ausbildung werden diese Kardinalsymptome mit der Gedächtnisstütze „wet, wacky and wobbly“ umschrieben [14]. Typischerweise handelt es sich um

eine langsam fortschreitende Symptomatik. Kennzeichnend für den iNPH ist neben der klinischen Präsentation eine Erweiterung der inneren Liquorräume in der zerebralen Bildgebung. Der ICP liegt bei einmaliger Messung in Ruhe zumeist im Normbereich oder ist leicht erhöht, Grenzwerte werden zwischen 5 und 18 mmHg beziehungsweise 0,7 bis 2,4 kPa angegeben [15].

Zur vergleichenden Evaluierung der Klinik und des postoperativen Ergebnisses existieren verschiedene Graduierungssysteme, von denen keines als internationaler Standard gilt. Während die im angloamerikanischen Sprachraum etablierten Skalen nach Stein und Langfitt (1974) oder die Black-Rating-Scale (1980) lediglich grobe Einteilungen nach Arbeitsfähigkeit, Hilfsbedürftigkeit beziehungsweise Abhängigkeit vornehmen und damit insbesondere in den mittleren Bereichen eine große Untersucherabhängigkeit aufweisen, existiert seit Ende der neunziger Jahre eine insbesondere im deutschen Sprachraum etablierte differenziertere Graduierung relevanter klinischer Symptome des iNPH. Jedem Einzelsymptom werden dabei in Anlehnung an die resultierende Minderung der Erwerbsfähigkeit Punkte zugeordnet, die anschließend addiert den in Tabelle 1 dargestellten Kiefer-Score ergeben [16]. In der vorliegenden Arbeit wird die revidierte Fassung von 2003 verwendet. Mithilfe der Recovery-Rate nach Meier [17] kann aus den Werten einer Person zu verschiedenen Zeitpunkten die individuelle Besserungsrate ermittelt werden.

1.3.1 Die Gangstörung

Die Beeinträchtigung des Gangbildes wird gemeinhin als Frühsymptom bewertet. Es wird als verlangsamt, ataktisch, kleinschrittig, breitbasig und am Boden haftend beschrieben. Die Ansicht, eine Apraxie liege beim iNPH nicht vor, da Bewegungen mit Unterstützung oder im Liegen besser ausgeführt werden können [13], ist umstritten [1]. Je nach Ausprägung tritt eine Unsicherheit mit oder ohne Abhängigkeit von Gehhilfen bis hin zur Gangunfähigkeit zu Tage. Letzte entspräche dem maximalen Punktwert von sechs auf der Skala nach Kiefer (Tabelle 1). Bei Beeinträchtigung der Initiation kann eine Differenzierung vom Parkinson-Syndrom erschwert sein. Eine Komorbidität schließt die Diagnose iNPH jedoch nicht aus. Die Beeinflussbarkeit der Parkinson-Symptome sollte stets durch die probatorische L-Dopagabe abgeklärt werden [18].

Eine suffiziente Besserung der Symptomatik durch optische Kontrolle spricht ebenso wie fokale Defizite oder Reflexdifferenzen zunächst für eine andere ätiologische Zuordnung der Störung. Zudem sollte eine mechanische Beeinträchtigung durch degenerative oder ent-

Tabelle 1: Graduierung nach Kiefer 2003 [16]

| Punkt- -zahl | Gangstörung | Mental | Inkontinenz | Kopfschmerz | Schwindel |
|-----------------|---|--|------------------------------------|--|--------------------------|
| 0 | keine oder nur mit speziellen Tests nachweis- bare Defizite | keine Defizite | nicht vorhanden | nicht vorhanden | nicht vorhanden |
| 1 | | vergesslich und Konzentra- tionsstörungen | Urge-Inkonti- nenz | intermittierend oder permanent ohne Beein- flussung der ADL | intermittierend |
| 2 | breitbeinig ataktisches, in sich jedoch sicheres Gang- bild | | | | dauerhafter Schwindel |
| 3 | | | intermittierend | | |
| 4 | beschwerliches Gehen mit Gehhilfe | apathisch oder teilorientiert | dauerhaft urininkonti- nent | permanente Kopf- schmerzen | |
| 5 | nur wenige Schritte mit Hilfe einer Person möglich | | | | |
| 6 | gehunfähig | völlig des- orientiert, Werkzeug- störungen | harn- und stuhl- inkontinent | | |

zündliche Veränderungen des Bewegungsapparates als Ursache für die Gangstörung ausgeschlossen werden [13,14], da auch diese der Therapie des iNPH nicht zugänglich wären. Die Gangstörung stellt das therapeutisch am besten beeinflussbare Symptom der Hakim-Trias dar [19–21].

1.3.2 Die mentale Störung

Die für den iNPH typische Störung betrifft insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten. Es treten Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit sowie der Denkgeschwindigkeit auf, die bei geringer Ausprägung von altersentsprechenden degenerativen Veränderungen insbesondere durch einen auffälligen zeitlichen Verlauf sowie das Koexistieren weiterer Symptome abzugrenzen sind. Im Weiteren können Teilnahmslosigkeit und Apathie auftreten. Die völlige Desorientiertheit entspricht der Maximalpunktzahl auf der Skala nach Kiefer (Tabelle 1). Auch Hirnwerkzeugstörungen unterliegen dieser Kategorie, sprechen nach Ansicht anderer Autoren jedoch gegen das Vorliegen eines iNPH und für eine kortikale Ursache dieser Defizite [13].

Das Vorliegen einer Alzheimer-Erkrankung schließt das Bestehen eines iNPH nicht aus [16, 22]. Differentialdiagnostisch sind andere Formen der Demenz, wie die Lewy-Körper-Demenz und die Binswanger-Krankheit (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie), als zugrundeliegende Pathologien zu erwägen.

Für leichte kognitive Defizite werden gute therapeutische Ergebnisse beschrieben. Die fortgeschrittene Demenz scheint der Therapie kaum zugänglich und wird häufig als negativer Prädiktor für den Erfolg der Therapie angeführt [10, 13, 14]. Es gibt Hinweise darauf, dass hier das Alter sowie das Geschlecht einen starken Einfluss auf den Therapieerfolg haben [23].

1.3.3 Die Inkontinenz

Störungen der Kontinenz treten beim iNPH als Spätsymptom auf. Zunächst besteht ein imperativer Harndrang oder intermittierend ein ungewollter Harnverlust. Zugrunde liegt eine Hyperreaktivität des Musculus detrusor vesicae [24]. Bei starker Beeinträchtigung kann ein kompletter Kontrollverlust der Miktion und in seltenen Fällen auch der Defäkation auftreten. Der maximale Punktwert für die komplette Harn- und Stuhlinkontinenz auf der Skala nach Kiefer beträgt sechs Punkte (Tabelle 1).

Auch hier sind aufgrund der Altersverteilung Differentialdiagnosen wie die Stressinkontinenz bei Insuffizienz der Beckenbodenmuskulatur oder Harnträufeln und Harnentleerungsstörungen bei obstruktiven Veränderungen der Harnröhre beispielsweise im Bereich der Prostata häufig und daher in Erwägung zu ziehen. Nicht zuletzt sollte ein chronischer Harnwegsinfekt als Ursache ausgeschlossen werden.

Je früher die operative Therapie des iNPH erfolgt, desto höher sind die Besserungsraten einer auf ihn zurückzuführenden Miktionsstörung [1].

Zu beachten bei der Gesamtbeurteilung ist eine gegebenenfalls bestehende Medikation mit Anticholinergika bei Miktionsstörungen, die als unerwünschte Wirkung eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistung bedingen kann. Hier sind die Reihenfolge des Auftretens der Symptome und der zeitliche Verlauf im Zusammenhang mit der Medikation wegweisend [14].

1.3.4 Weitere Symptome

Neben den oben genannten enthält der Kiefer-Score (Tabelle 1) die Symptome Kopfschmerz und Schwindel mit entsprechenden Punktwerten für intermittierende oder dauerhafte und nach subjektiver Beeinträchtigung differenzierte Ausprägung. Ihr Stellenwert wird dabei mittels kleinerer Punktzahlen als niedriger eingestuft als derjenige der Hakim-Trias. Eine Anerkennung als dem iNPH eindeutig zuzuschreibende Symptome besteht nicht. Kopfschmerz wird in den amerikanischen Leitlinien explizit als untypisches Symptom beschrieben [15].

1.4 Pathophysiologie

1.4.1 Physiologische Grundlagen

Kalotte und Schädelbasis umschließen neben dem Hirnparenchym Blut und den üblicherweise vereinfacht als Liquor bezeichneten Liquor cerebrospinalis im dynamischen Verhältnis von circa 20:3:2. Da es sich um einen Hohlraum unveränderlichen Volumens handelt, muss zur Aufrechterhaltung eines konstanten Innendruckes ein Volumenausgleich zwischen den drei genannten weitgehend inkompressiblen Komponenten bestehen (Monro-Kellie-Doktrien). Die systolische Volumenzunahme des arteriellen Systems wird beispielsweise durch Abfluss von Liquor ins spinale Kompartiment und den Ausstrom von venösem Blut

ausgeglichen. Kann ein solcher Ausgleich nicht stattfinden, erhöht sich der intrakranielle Druck, was bei Überschreiten des arteriellen Blutdruckes zu einem Sistieren der zerebralen Perfusion und damit zur Ischämie führt.

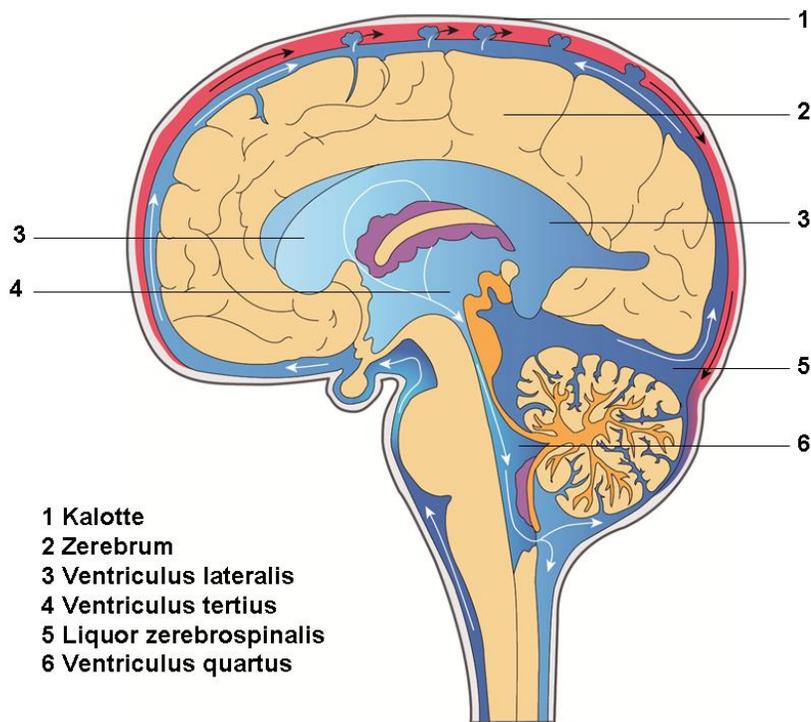


Abbildung 1: Darstellung der zerebralen Liquorzirkulation mit freundlicher Genehmigung der Christoph Miethke GmbH und Co. KG

Das intrakranielle Liquorvolumen beläuft sich beim erwachsenen Menschen auf 120 bis 200 ml und hat einerseits mechanisch-protektive und andererseits transportierende und nutritive Funktion. Es zirkuliert hauptsächlich von den vier als Ventrikel bezeichneten Parenchymhöhlen des Gehirns in den Subarachnoidalraum. Cushing sprach 1925 diesbezüglich vom Dritten Kreislauf. Die Liquorbildungsrate beträgt 0,3 bis 0,4 ml/min, was einer Tagesproduktion von 430 bis 580ml entspricht, so dass rund dreimal täglich ein kompletter Austausch des Liquorvolumens vollzogen wird.

Nach der Bulk-flow-Theorie sind die in den Ventrikeln befindlichen Plexus choroidei der Bildungsort des Liquor cerebrospinalis. Die Resorption findet hauptsächlich über die als Paccioni-Granulationen bezeichneten Arachnoidalzotten ins venöse System statt. Aufgrund

hinzugewonnener Erkenntnisse insbesondere aus nuklearmedizinischen Untersuchungen wird heute davon ausgegangen, dass die Resorption zum überwiegenden Teil über das spinale Kapillarsystem und im übrigen ubiquitär im ZNS stattfindet und die Arachnoidalzotten lediglich eine untergeordnete Rolle spielen. Auch die Liquorproduktion ist nicht auf die choroidalen Plexus beschränkt.

Der Begriff der Compliance beschreibt das Maß der Nachgiebigkeit oder Dehnbarkeit eines Gewebes oder einer Flüssigkeit bei Druckveränderung. Aus einer erniedrigten Compliance folgt ein erhöhter Gewebedruck bei Volumenbelastung. Ihr Kehrwert wird als Abflusswiderstand bezeichnet. Er stellt die Summe aller dem gerichteten physiologischen Liquorfluss entgegenwirkenden Kräfte dar. Er wirkt somit dem Fluss zum Ort der Resorption entgegen, so dass seine Erhöhung diese behindern kann.

1.4.2 Pathophysiologische Hypothesen

Welcher Mechanismus dem iNPH genau zugrunde liegt, ist derzeit nicht abschließend geklärt. Bildmorphologisch ist neben einer Erweiterung insbesondere der supratentoriellen Ventrikel eine Verschmälerung des Subarachnoidalraumes über der Konvexität mit Abflachung der zerebralen Furchenzeichnung typisch für das Vorliegen eines iNPH. Dieses entgegengesetzte Verhalten zweier im Grunde kommunizierender Kompartimente stellt eine der Hauptschwierigkeiten beim Verständnis des Pathomechanismus dar. Im Folgenden werden ausgewählte Erklärungsansätze exemplarisch dargestellt.

Bulk-flow-Theorie: Dieser klassische Erklärungsansatz basiert auf einer Retention von Liquor zerebrospinalis im Ventrikelsystem aufgrund relativer obstruktiver Veränderungen sowie einer Resorptionsstörung im Bereich der Arachnoidalzotten. Der resultierenden initialen Druckerhöhung folgt eine kontinuierliche Erweiterung der Ventrikel, so dass der Druck im Verlauf sinkt. Das Pascalsche Gesetz wird als Begründung dafür, dass auch unter diesen Verhältnissen die Ventrikelerweiterung fortbesteht, angeführt [5]. Die Theorie wird durch eine fehlende Erklärung für die ausbleibende Erweiterung des Subarachnoidalraumes und die inzwischen verworfene Grundannahme, die Arachnoidalzotten seien der Hauptresortionsort für den Liquor zerebrospinalis, begrenzt. Zudem bleibt unklar, warum der basale Liquordruck im Verlauf nicht erneut erhöht sein sollte. Bateman [25] bemerkte hierzu, dass aufgrund der hohen Flüssigkeitsdiffusionsmenge von 600 l pro Tag eine eventuelle Liquorresorptionsstörung problemlos ausgeglichen werden könne und dadurch ätiologisch nicht relevant sein dürfte.

Daher wurde als etabliertester neuer Erklärungsansatz die **Hydrodynamische Theorie** aufgestellt: Grundlage dieser bilden Veränderungen der vaskulären Compliance. Unter physiologischen Bedingungen wird die systolische Erweiterung der intrakraniellen Arterien zum überwiegenden Teil am intrazerebralen Kompartiment vorbei durch Liquor- und venösen Blutausstrom ausgeglichen. Greitz [26] zeigte, dass lediglich 2% der pulsatilen arteriellen Volumenerweiterung an die Kapillaren und damit das Hirnparenchym weitergegeben werden. Die resultierende Volumenzunahme ist gering und wirkt nach innen in Richtung Ventrikel. Voraussetzung ist eine ausreichende vaskuläre Compliance. Aus einer verminderten Compliance folgt laut Greitz, dass der Pulsdruck in geringerem Maße gedämpft und die Pulswelle stärker auf das kapilläre System übertragen wird. Die resultierende Verminderung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) führt entsprechend dieser Theorie zu degenerativen Veränderungen des Hirnparenchyms.

Bateman [25] ermittelte in einer vergleichenden Untersuchung von Blutflüssen in der Magnetresonanztomographie eine im Vergleich signifikant verminderte Compliance im Bereich des Sinus sagittalis superior bei Patienten mit NPH. Er postulierte, dass der verringerte venöse Ausstrom zu einer vermehrten systolischen pulsatilen Kompression des Hirnparenchyms führt. Der Kollaps der subarachnoidalen Venen bedingt bei ihm den verminderten rCBF.

Greitz [26] dagegen sieht die Verminderung der arteriellen Compliance als primäre Quelle der zu beobachtenden Veränderungen. Er erklärt, dass durch den eingeschränkten Windkesseleffekt einerseits die systolische arterielle Pulsation mit den beschriebenen Folgen weniger gedämpft und andererseits der diastolische Blutfluss in vermindertem Maße aufrechterhalten wird. Die ausgeprägtere Volumenzunahme des Hirnparenchyms führt zu einer Selbstkompression desselben gegen die Ventrikel. Beides gipfelt in einer Verminderung des rCBF. Die morphologischen Veränderungen des dem pulsatilen Stress ausgesetzte Hirnparenchyms bedingen letztlich eine Ventrikelerweiterung. Diese ist supratentoriell aufgrund der größeren Entfernung zum spinalen Subarachnoidalraum ausgeprägter. Die geringfügige Erhöhung des ICP gegenüber Gesunden bei iNPH-Patienten und ein erhöhter Abflusswiderstand resultieren schließlich aus der Kompression der venösen Kapazitätsgefäße.

Die Rolle des rCBF selbst ist weiter Gegenstand der Forschung. Takaya et al. [27] untersuchten ihn mittels Single-Photonen-Emissions-Computertomographie an Gesunden, asymptomatischen und symptomatischen Hydrozephalus-Patienten. Während die Patienten mit einem Hydrozephalus eine signifikante Verminderung des rCBF in allen Hirnregionen zeig-

ten, konnte keine Korrelation mit dem Grad der klinischen Beeinträchtigung gezeigt werden. Daher lässt sich bisher kein prognostisch-diagnostischer Nutzen aus entsprechenden Untersuchungen ziehen.

Auf eine zweizeitige Genese gehen Bradley et al. [28] unter Aufstellung der **Second-hit-Theorie** ein. Ihren Darlegungen zufolge liegt der Entstehung des adulten NPH eine kindliche Liquorresorptionsstörung zugrunde. Abgesehen von einem relativ zum übrigen Wachstum erhöhten Schädelumfang verläuft sie klinisch nicht apparent und wird daher als benigner Hydrozephalus externus (BEH) bezeichnet. Kennzeichnend sind neben einem grenzwertig normalgroßen Ventrikelsystem erweiterte Subarachnoidalräume über den Hemisphären. Aufgrund des Hinzutretens von ischämischen Marklageralterationen im Laufe des Lebens kommt es zu einem „second hit“, der eine Dekompensation mit Entwicklung der klinischen Symptomatik im Verlauf zur Folge hat. Als hinweisend auf diese Theorie werden von den Autoren signifikant erhöhte intrakranielle Volumina sowie die erhöhte Inzidenz von Marklagerischämien bei NPH-Patienten angeführt. Letztere führen durch Verlust an lipophiler Substanz zu einer Veränderung des Myelins hin zu Hydrophilie. Durch vermehrte Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Wassermolekülen und den geladenen Seitengruppen des Myelins entsteht ein höherer Abflusswiderstand für Flüssigkeit durch den Extrazellulärraum und darüber ein verminderter Abfluss von Liquor aus den Ventrikeln auf diesem Weg. Das sensible Gleichgewicht des BEH wird dadurch gestört und es kommt aufgrund der resultierenden Flüssigkeitsretention zu einer progredienten Ventrikelerweiterung.

Weitere pathogenetische Faktoren: Die Existenz eines Alzheimer-NPH-Syndroms postulierten Silverberg et al. [29]. Sie stellten die Hypothese auf, dass eine Liquorzirkulationsstörung sich abhängig davon, ob zunächst eine verminderte Produktion oder ein erhöhter Abflusswiderstand vorherrscht, als Alzheimer-Demenz oder NPH manifestiert. Neben Bestimmungen der Liquorproduktionsrate legten sie ihren Überlegungen die stark erhöhte Inzidenz an Alzheimer-Erkrankungen bei NPH-Patienten [22] zugrunde. Ob diese Komorbidität als prognostischer Faktor in die Therapieentscheidung einbezogen werden sollte, ist umstritten [22, 30]. Andere Symptome als die mentale Störung scheinen auch bei den betroffenen Patienten positiv beeinflussbar [1].

Nach Chrysikopoulos [31] entsteht der Hydrozephalus internus aufgrund von einer Desynchronisation der Ventrikel und daraus entstehenden Flussveränderungen.

Entsprechend handelt es sich um ein multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild, bei dessen

Entstehung der zerebrovaskulären Compliance eine Schlüsselrolle zukommt. Die therapeutische Implantation eines liquorableitenden Systems „hat [...] die Funktion, pulssynchron ein Liquorvolumen zu externalisieren und damit die [pathologische] systolische Volumenzunahme des Parenchyms zu kompensieren.“ [32, S. 32].

1.5 Diagnostik

Neben der klinischen Untersuchung und Anamneseerhebung stehen zahlreiche apparative Möglichkeiten unterschiedlicher Invasivität zur Sicherung der Diagnose iNPH zur Verfügung. Eine einzelne Diagnostikmethode mit ausreichender Sensitivität und Spezifität konnte bisher nicht identifiziert werden, so dass die Diagnosestellung immer als Gesamtbeurteilung einer Befundkonstellation erfolgen muss.

Ein Goldstandard für das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen eines iNPH ist nicht etabliert [33]. Es wurden sowohl von den Fachkollegen aus den Vereinigten Staaten von Amerika als auch von der Japanischen Neurochirurgischen Gesellschaft im letzten Jahrzehnt Leitlinien veröffentlicht, die Kriterien zur Diagnosefindung vorschlagen, wobei am Ende die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Krankheitsbildes festgelegt werden kann [3, 15]. Hieraus wird der Grad der Empfehlung zur operativen Therapie abgeleitet.

Weithin besteht Einigkeit darüber, dass bei Vorliegen einer progredienten Gangstörung verbunden mit einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und / oder Kontinenzproblemen eine zerebrale Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgen sollte. Beurteilt werden soll dabei insbesondere die Weite der inneren Liquorräume im Verhältnis zu globalen atrophischen Veränderungen. Obgleich die MRT eindeutige Vorteile bei der Beurteilung des Hirnparenchyms und der Liquorzirkulation bietet, ist die CT ein anerkanntes und suffizientes Verfahren zur Stellung der Verdachtsdiagnose [15]. Diese muss im Anschluss mittels weiterer Verfahren erhärtet werden.

Die Beurteilung der relativen Ventrikelgröße mittels des ursprünglich für die Pneumatencephalographie eingeführten Evans-Index ist sowohl aufgrund eines damals unterlaufenen Statistikfehlers bei der Berechnung des Variationskoeffizienten [34] als auch seiner aufgrund der Gantryneigungs- und Schnittebenenabhängigkeit bedingten Übertragbarkeit auf die CT trotz verbreiteter Anwendung umstritten [35]. Er entspricht dem Quotienten aus

dem maximalen Querdurchmesser der Vorderhörner und dem maximalen Innendurchmesser der Kalotte in gleicher Schnittebene. Ab einem Wert von 0,3 ist von einer relativen Erweiterung der Ventrikel auszugehen [36].

1.5.1 Der zerebrospinale Liquor-Tap Test (CSF-tap-Test)

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um die Entnahme einer relevanten Menge Liquor über eine Punktion der Liquorräume. Einem adäquaten Volumen entsprechen 40-50 ml. Die theoretische Überlegung hinter dieser Methode ist, dass kurzfristig die Volumenentlastung durch ein Shuntsystem imitiert wird. Daraus werden indirekt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit dieser Therapie gezogen. Mengen unter 25 ml werden nicht empfohlen, da die Sensitivität der Untersuchung dann zu niedrig sei [33]. Anschließend erfolgt die Beurteilung der klinischen Besserung innerhalb der nächsten 48 Stunden, wobei der beste Vorhersagewert der Gangbeurteilung zukommt [37]. Zur Objektivierung stehen verschiedene Möglichkeiten wie die Schrittzahl- und -geschwindigkeitsbestimmung über eine definierte Strecke oder die Auszählung der Wendeschritte vor und nach der Liquorentnahme zur Verfügung. Die Untersuchung erfolgt zumeist im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes, die Möglichkeit der ambulanten Durchführung ist beschrieben [33, 38].

1.5.2 Die prolongierte Liquordrainage (ELD)

Eine Ergänzung zur letztgenannten Methode stellt die zumeist lumbale Liquordrainage über mehrere Tage dar, die grundlegend das gleiche Prinzip verfolgt. Über durchschnittlich 72 Stunden werden kontinuierlich definierte Mengen an Liquor zerebrospinalis drainiert und währenddessen - in Analogie zum CSF-tap-Test - die klinische Symptomatik in ihrer Dynamik beurteilt. Zur genauen Drainagemenge fehlen Standardangaben. Die bei Haan et al. [39] angegebene Drainagemenge beträgt bis zu 300 ml/d über fünf Tage, die Angabe von Walchenbach et al. [40] mit 100-150 ml/d über vier Tage liegt deutlich niedriger. Geringere Volumina sind mit weniger Nebenwirkungen assoziiert und ermöglichen dadurch eine bessere klinische Beurteilung der Initialsymptomatik. Validierte Angaben zu einer suffizienten Mindestdrainagemenge fehlen.

1.5.3 Liquordynamische Untersuchungen

Dieser Oberbegriff umfasst sämtliche Untersuchungen, bei denen unter Applikation eines Flüssigkeitsvolumens in das Liquorsystem der Verlauf des ICP oder die Menge des zugeführten Volumens erfasst wird und anschließend über mathematische Modelle Liquorproduktionsrate, Compliance und Abflusswiderstand berechnet werden können. Es stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, deren Prinzip kurz skizziert werden soll:

- *Der Konstant-Raten-Infusionstest:* Über einen großlumigen Zugang zum Liquorsystem wird diesem über einen Perfusor Ersatzliquor oder physiologische Kochsalzlösung mit einer pro Zeiteinheit gleichbleibenden Menge zugeführt. Die Infusion wird nach Erreichen eines Zielwertes für den ICP oder eines Druckplateaus abgebrochen. Während der Untersuchung wird kontinuierlich der ICP registriert. Aus dem resultierenden Druckkurvenverlauf kann anschließend der Abflusswiderstand bestimmt werden.
- *Der Konstant-Druck-Infusionstest:* Über einen druckgesteuerten Perfusor wird die zur Aufrechterhaltung des eingestellten Druckes notwendige Infusionsmenge appliziert. Nach Einstellung verschiedener Druckwerte kann im Anschluss über die darauf bezogenen Volumendifferenzen der Abflusswiderstand berechnet werden.
- *Der Bolustest:* Ein definiertes Volumen wird bei dieser Methode über einen Ventrikelkatheter ins Liquorsystem injiziert und währenddessen der Druckverlauf registriert. Anschließend erfolgt die Bestimmung des Druck-Volumen-Indexes (PVI), welcher schließlich zur Berechnung des Abflusswiderstandes verwendet wird.
- *Der lumboventrikuläre Perfusionstest:* Über einen großlumigen lumbalen Zugang zum Liquorsystem erfolgt eine kontinuierliche Infusion, während ein zusätzlicher Ventrikelkatheter als Ablauf dient. Über die Höhe des letzteren werden nacheinander verschiedene Druckwerte eingestellt und auf diese bezogen das aufgefangene Volumen über einen definierten Zeitraum bestimmt. Aus der Differenz von Infusionsmenge und aufgefangener Flüssigkeitsmenge ergibt sich das absorbierte Volumen, aus welchem ins Verhältnis zu den eingestellten Druckwerten gesetzt die Compliance und der Abflusswiderstand berechnet werden können. Wegen der hohen Patientenbelastung findet diese Methode keine Anwendung mehr.

1.5.4 Die intraparenchymatöse ICP-Messung

Bei kontinuierlicher Registrierung des ICP über 24 Stunden oder länger gelingt die Erstellung eines Tagesdruckprofils, welches typische als Wellen bezeichnete Druckerhöhungen enthält. Entsprechend des zeitlichen Verlaufes und ihrer Morphologie werden diese voneinander unterschieden. B-Wellen stellen dabei kurzfristige, über maximal eine bis zwei Minuten anhaltende ICP-Anstiege bis 50 Torr dar. Treten sie in über 50 % des registrierten Zeitraumes auf, ist das Vorliegen eines NPH und ein gutes Ergebnis nach der Shuntimplantation wahrscheinlich. Bei einer Häufigkeit unter 5 % ist kein positiver Effekt der etablierten Therapieverfahren zu erwarten. Werte zwischen den genannten erlauben keine gesicherte diesbezügliche Aussage [41]. Neuere Untersuchungen messen der Pulsatilität große Bedeutung bei [42].

Ist bei der ICP-Messung bereits der Basiswert erhöht, sollte stets gezielt erneut nach einer zu einem sekundären NPH führenden Grunderkrankung gesucht werden. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bezüglich des diagnostischen und prognostischen Wertes dieser Untersuchung wurde sie in keine der analysierten Leitlinien [3, 33] fest aufgenommen. In der japanischen Version wird sie als Option aufgeführt. Für die diagnostische Routine wird dieses Verfahren nicht empfohlen [1].

1.5.5 Ergänzende bildgebende Verfahren

Ogleich die CT wie beschrieben ein adäquates und ausreichendes bildgebendes Diagnostikum darstellt, können mit der MRT beispielsweise periventriculäre Veränderungen des Marklagers mit hoher Sensitivität erkannt und beurteilt werden [43]. Eine Signalerminderung im Bereich des Aquäduktes als Korrelat für eine Liquorflussbeschleunigung, das sogenannte Flow-Void-Sign, schließt einerseits einen Verschluss in diesem Bereich sicher aus und dient zudem als Hinweis auf das Vorliegen eines iNPH. Eine Korrelation mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik oder deren Rückgang nach Therapie konnte nicht gezeigt werden [3, 38, 43]. Al-Zain et al. [44] konnten für die quantitative Messung der Flussrate bei einem Wert ab 24,5ml/min eine hohe Spezifität für die prognostisch-diagnostische Aussage ermitteln.

Verfahren wie die Isotopen-Zisternographie oder die Pneumatencephalographie haben heutzutage aufgrund der verbesserten nicht-invasiven Bildgebung sowie der Limitierung in ihrer

Spezifität bezüglich des iNPH keine Bedeutung mehr [33, 38, 43].

In der Routinediagnostik finden neuere nuklearmedizinische Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Single-Photonenemissionscomputertomographie (SPECT) keine Anwendung und sind derzeit wissenschaftlichen Fragestellungen zu Metabolismus und regionalem Blutfluss vorbehalten. Ebenso verhält es sich mit Messungen der Laktatkonzentration in den Ventrikeln durch die Magnetresonanzspektroskopie [1, 43].

1.6 Therapie

Hauptproblem des iNPH scheint eine verminderte intrakranielle Compliance, die durch Volumenentlastung erhöht werden kann. Mit diesem Ziel ist eine wiederholte Punktion des Liquorsystems denkbar. Um die Unannehmlichkeit der Prozedur einzuschränken, wäre das Einbringen einer Liquordrainage und die bedarfsweise Entlastung über diese möglich. Da dieses Verfahren einerseits eine extrem hohe und daher nicht zu vertretende Infektionsgefahr birgt und zudem eine ständige ärztliche Betreuung notwendig macht, ist es zur dauerhaften Therapie nicht gut geeignet. Zudem ist keine kontinuierliche Wirkung gewährleistet. Größtenteils gilt dies auch für die implantierbaren Reservoirs, so dass keines dieser Verfahren langfristig problemlos angewendet werden könnte. Eine suffizient wirksame medikamentöse Therapie ist derzeit nicht verfügbar.

Etabliert ist die chirurgische Implantation eines den Liquor cerebrospinalis in ein anderes Kompartiment ableitenden Systems. Hierzu wird ein Katheter im Ventrikelsystem - zumeist dem rechten Seitenventrikel - platziert, welcher nach Ausleitung über ein Bohrloch subkutan ins venöse System oder das Peritoneum verläuft. Im Verlauf dieses Shuntsystems wird eine Ventileinheit zwischengeschaltet, die optimalerweise positionsabhängig den Liquorabfluss reguliert.

Die zunächst durchgeführte Standardtherapie der ventrikuloatrialen Ableitungen ins venöse Blutssystem wurde im Verlauf aufgrund ihrer zum Teil schwerwiegenden kardiovaskulären Komplikationen durch die ventrikuloperitonealen Shunts verdrängt und bleibt heute besonderen Indikationen vorbehalten. Die Alternative der lumboperitonealen Ableitung, die dem Patienten Trepanation und mögliche zerebrale Komplikationen durch Einbringen des Ventrikelskatheters erspart, ist nur bei zu jedem beliebigen Zeitpunkt kommunizierenden Hydrozephalusformen möglich. Das Auftreten von Liquorfisteln und -zysten schränkt die

Attraktivität des Verfahrens ein. Beschrieben sind zudem Herniationen der Kleinhirnton-sillen durch das Foramen magnum [7], welche auch dieses Verfahren auf besondere Indika-tionen limitieren. Diese Komplikation ist jedoch nicht typisch beim iNPH-Patienten.

Die Drittventrikulostomie hat sich als Therapieoption beim iNPH bisher wenig etabliert, nicht zuletzt da unterschiedliche Autoren zu gegensätzlichen Einschätzungen ihrer Wirk-samkeit und entsprechenden Eignung kommen [26, 45] und gesicherte Erkenntnisse aus ausreichend großen Studien fehlen.

1.7 Zielstellung

Am Unfallkrankenhaus Berlin existiert ein seit mehreren Jahren etablierter diagnostischer Pfad zur Identifizierung von Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die testtheoretischen Parameter der Komponenten dieses Diagnostikpfades zu ermitteln. Zudem wird er mit anderen publizierten Algorithmen ver-glichen. Anschließend wird versucht, klinische Subgruppen innerhalb der zu diagnostizie-renden Patienten zu identifizieren, für die eine spezifische Modifikation der diagnostischen Entscheidungskette zu einer Optimierung der Vorhersagegenauigkeit führt.

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus als einziges neurochirurgisch behandelbares neurodegeneratives Krankheitsbild hat aufgrund der demographischen Entwicklung einen wachsenden Stellenwert. Die zutreffende Vorhersage eines Therapieerfolges führt zu einer deutlich gesteigerten Lebensqualität und einer Verringerung der Morbidität. Eine falsch-positive Vorhersage setzt den Patienten andererseits überflüssigen Operationsrisiken aus und senkt möglicherweise die Lebensqualität. Aus diesem Dilemma folgt die Notwendigkeit der in der vorliegenden Arbeit vorzunehmenden Überprüfung der prognostisch diagnosti-schen Güte präoperativ zu ermittelnder Parameter.

2 Methoden

Von 148 Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis 2009 am Unfallkrankenhaus Berlin mit der Diagnose eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus operativ versorgt wurden, konnten die präoperativen klinischen Daten und Ergebnisse der weiterführenden Diagnostik erhoben werden. Zudem wurde der bei der prospektiven Einjahreskontrolluntersuchung erhobene klinische Status erfasst. Einschlusskriterien waren die entsprechend des im Folgenden zu erklärenden Schemas gestellte Diagnose eines idiopathischen Normaldruckhydrozephalus, die operative Therapie mit einem ventrikuloperitonealen Shunt sowie die Nachuntersuchung. 20 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten aus der Nachuntersuchung ausgeschlossen, so dass das untersuchte Kollektiv 128 Patienten umfasst.

2.1 Diagnostikpfad

Die Diagnostik erfolgte bei allen Patienten entsprechend eines Fließschemas in mehreren Schritten, die in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt sind.

Zunächst wurde ambulant durch ausführliche Anamnese, Beurteilung der zerebralen bildgebenden Befunde sowie die klinische Untersuchung die Verdachtsdiagnose gestellt. Die Patienten fanden sich daraufhin zur stationären liquordynamischen Untersuchung ein, auf deren konkreten Ablauf im Folgenden näher eingegangen wird. Ihr schloss sich ein CSF-tap-Test an. Gegebenenfalls wurde als Zusatzdiagnostikum eine Liquordrainage über drei Tage eingebracht.

Bestätigte sich die Verdachtsdiagnose, wurde die operative Therapie mittels Implantation eines ventrikuloperitonealen Shuntes indiziert. Nach wirksamem Einverständnis des Patienten erfolgte der genannte operative Eingriff und nach einem individuell festzulegenden, angemessenen Nachbeobachtungszeitraum die Entlassung. Alle Patienten wurden zur Befundkontrolle nach 3, 6 und 12 Monaten erneut ambulant mit aktueller zerebraler Bildgebung einbestellt. Die Bewertung des klinischen Erscheinungsbildes erfolgte prä- und postoperativ sowie bei jeder Nachuntersuchung mittels des Kiefer-Scores (Tabelle 1).

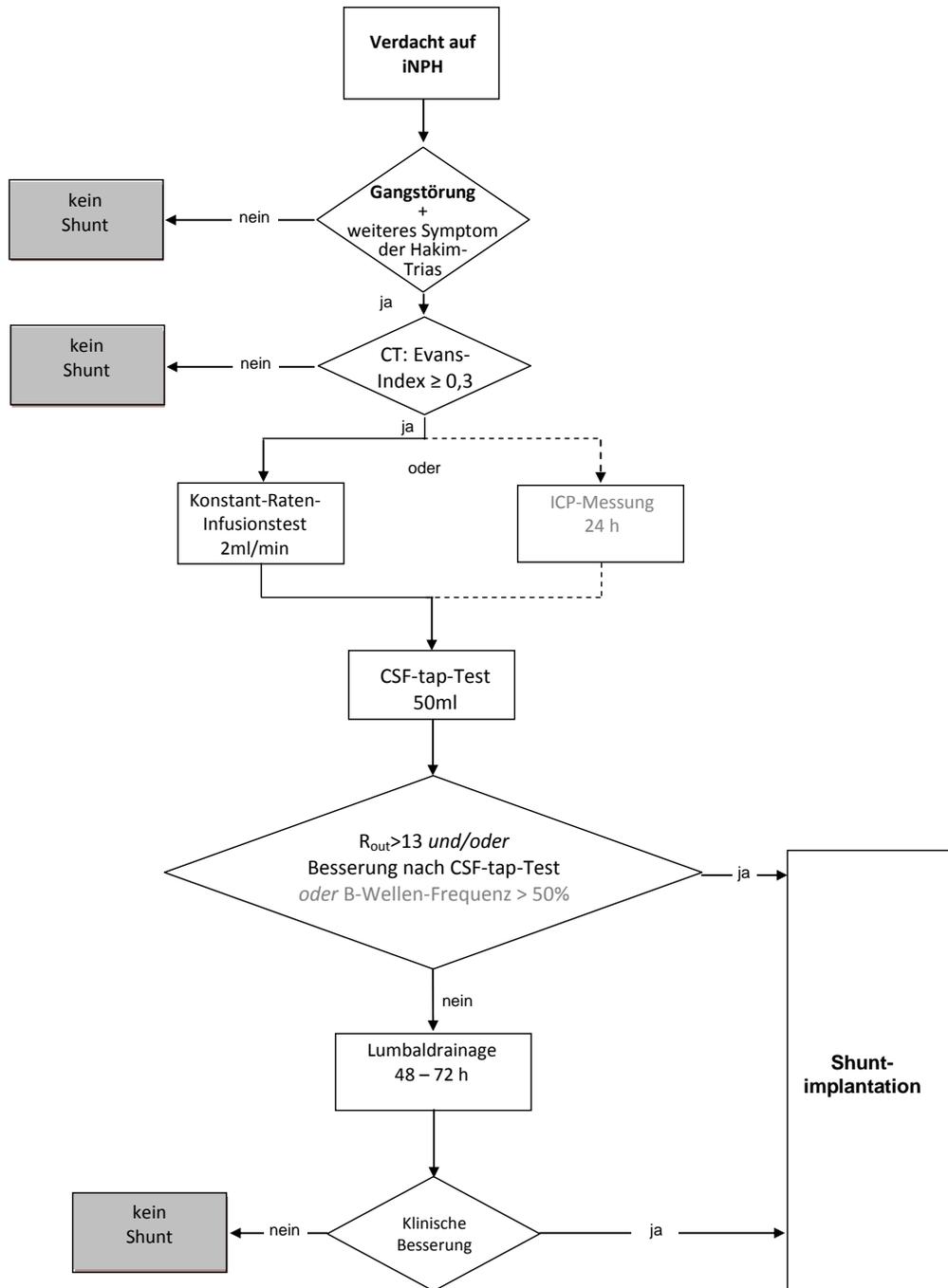


Abbildung 2: Diagnostikpfad in Anlehnung an Lemcke und Meier [46]

Tabelle 2: Komorbiditätsindex nach Kiefer [47]

| Risikofaktoren | 1 Punkt | 2 Punkte | 3 Punkte |
|-----------------------|--|---|-----------------------|
| vaskuläre | arterielle Hypertonie aortofemoraler Bypass Stent | Diabetes mellitus pAVK | |
| zerebro- vaskuläre | vertebrobasiläre Insuffizienz Stenose der A. carotis interna | vaskuläre Encephalopathie TIA/ PRIND | zerebraler Infarkt |
| kardiale | Arrhythmie Vitien Herzinsuffizienz Koronarstent Myokardinfarkt | | |
| andere | | Morbus Parkinson | |

[pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, A.: Arteria, TIA: transitorische ischämische Attacke, PRIND: prolongiertes reversibles neurologisches Defizit]

2.1.1 Komorbiditätsindex (CMI)

Im Rahmen der Anamnese werden sämtliche Nebenerkrankungen der Patienten erfasst. Ausdruck findet das resultierende Nebenerkrankungsprofil im Komorbiditätsindex nach Kiefer [47], welcher einzelnen Entitäten gewichtende Punktwerte zuweist und aus der Summe dieser Punktwerte errechnet wird. Die Punktverteilung zeigt Tabelle 2. Für die Patienten, die vor dem Jahr 2006 diagnostiziert und therapiert wurden, konnte der CMI retrospektiv anhand der klinischen Unterlagen nacherhoben werden.

2.1.2 Die liquordynamische Untersuchung am Unfallkrankenhaus Berlin

Zur Bestimmung von Compliance und Abflusswiderstand findet die computergestützte Auswertung eines Konstant-Raten-Infusionstests Anwendung. Die Untersuchung erfolgt im Liegen unter Höhenausgleich zwischen Punktionsstelle und Ventrikelsystem durch ein Kissen unter dem Kopf. Den Versuchsaufbau zeigt Abbildung 3.

Nach Ausschluss von Kontraindikationen in der obligatorisch vorliegenden Bildgebung erfolgt nach ausführlicher Aufklärung und wirksamem Einverständnis durch den Patienten in die Untersuchung die Punktion des spinalen Subarachnoidalraumes mit einer großlumi-

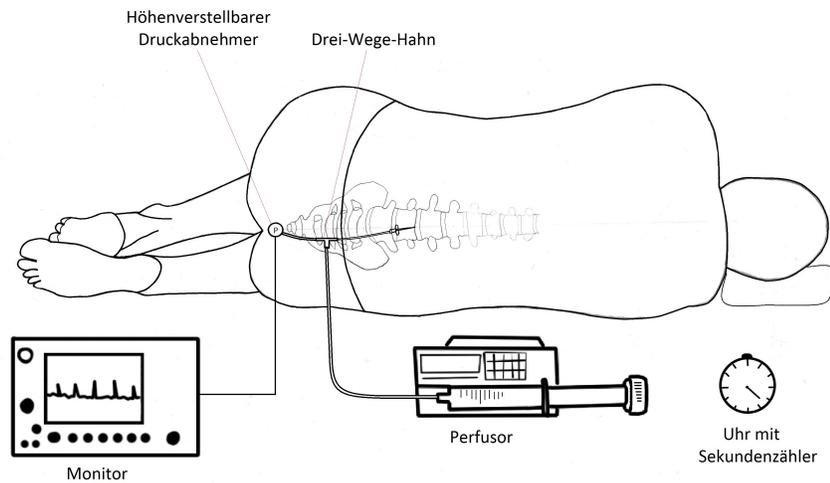


Abbildung 3: Untersuchungsaufbau beim lumbalen Konstant-Raten-Infusionstest

gen Kanüle. An diese wird neben einer Druckmessung, die auf die Punktionsstelle geeicht wird, ein Perfusor mit steriler isotoner Natriumchloridlösung angeschlossen. Anschließend erfolgt über mindestens zehn Minuten die Registrierung und Dokumentation des ICP in Ruhe. Nach Erreichen stabiler Ruhedruckwerte wird die Infusion über den Perfusor dosiert mit einer Rate von 2 ml/min begonnen. Sie wird fortgesetzt, bis ein Druckplateau oder ein ICP-Wert von 35 mmHg erreicht ist. In dieser Zeit sowie nach Beendigung der Infusion werden weiterhin die ICP-Werte im Abstand von 15 Sekunden abgelesen und dokumentiert. Ist während der Erholungsphase nach Infusionsbelastung der initial gemessene Ruhedruck über mehrere Minuten erreicht, wird die Druckmessung beendet.

Zuletzt werden über die noch in situ befindliche Kanüle im Rahmen des CSF-tap-Tests 40-50 ml Flüssigkeit langsam drainiert. Anschließend wird die Kanüle entfernt.

Bei Kontraindikationen für die spinale Untersuchung erfolgt diese analog über eine externe Ventrikeldrainage. Diese liegen beispielsweise bei einer Stenose des Aquäduktes oder des lumbalen Spinalkanals, einem Tiefstand der Kleinhirntonsillen oder sonstigen Obstruktionen des Liquorflusses im Ventrikelsystem vor. Für beide Punktionsarten müssen zudem endogene oder iatrogene Hämophilieursachen ausgeschlossen werden.

2.1.3 Beurteilung des Infusionstests

Zugrunde liegen die Betrachtungen von Meier, Künzel et al. [48]. Die Auswertung des Druckwerteprotokolls erfolgt durch eine Berechnung, der die Gegenüberstellung der positiven und negativen Anstiege der Druckkurve während der Infusions- und Erholungsphase im jeweiligen Druckniveau zugrunde liegt. Sie erfolgt durch ein eigens dafür entwickeltes Computerprogramm.

Neben den Druckwerten müssen die Dokumentationsintervalle, die Infusionsrate sowie die als konstant angenommene Liquorproduktionsrate bekannt sein. Die Ermittlung der Liquorproduktionsrate ist über eine vor Untersuchungsbeginn durchzuführende Volumenentlastung und Registrierung des resultierenden Druckabfalls sowie des anschließenden Wiederanstiegs möglich, erfolgt jedoch nicht standardmäßig. Bei physiologischen Ruhedruckwerten kann alternativ der mittlere Normalwert mit 0,35 ml/min angenommen, bei hoher Infusionsrate der Einfluss der Liquorproduktionsrate gar vernachlässigt werden [49].

Eine Glättung der ICP-Kurven wird über während der Infusionsbelastung aufsteigende und während der Erholungsphase absteigende Sortierung der Werte vorgenommen. Dadurch können artefaktbedingte Schwankungen suffizient ausgeglichen werden.

Ausgehend vom mathematisches Modell für die Liquordynamik nach Meier und Künzel [48] ergibt sich jeweils eine Differentialgleichung erster Ordnung. Nach der allgemeinen Geradengleichung $y = ax + b$ resultiert für die Berechnung des Anstiegs a einer Druckkurve als Funktion der Zeit beim Druck p_x :

$$a = \frac{p_2 - p_1}{t_2 - t_1} \quad (1)$$

$p_{1/2}$ ICP an Punkt 1 und 2 der Tangente bei p_x [mmHg]

$t_{1/2}$ Zeit an Punkt 1 und 2 der Tangente bei p_x [min]

Entsprechend kann der positive Anstieg während der Infusionsphase für jeden Druckwert p_x über die Formel

$$An_p = \frac{dp_1}{dt_1} \quad (2)$$

und der negative Anstieg während der Erholungsphase entsprechend über

$$Ab_p = \frac{dp_2}{dt_2} \quad (3)$$

ermittelt werden.

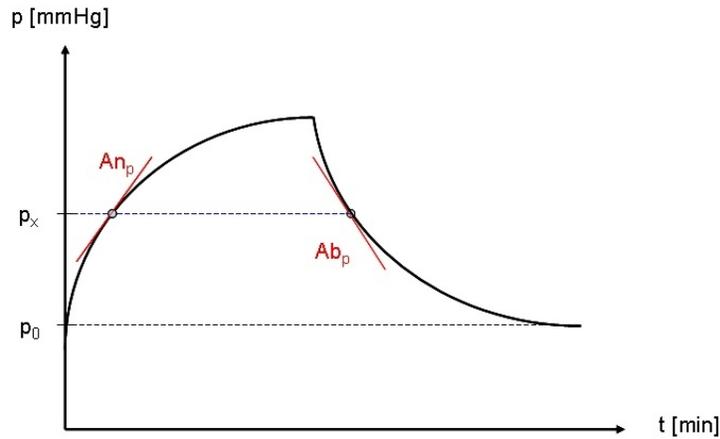


Abbildung 4: Schema der zeitabhängigen Druckkurve mit den Tangenten, deren Anstiege An_p und Ab_p in die Berechnung des R_{out} einfließen

Der Abflusswiderstand für jeden Druckwert p wird anschließend nach folgender Formel berechnet:

$$R_{out} = p : \frac{I_0 + I_{inf} \cdot |Ab_p|}{An_p + |Ab_p|} \quad (4)$$

| | |
|-----------|--|
| R_{out} | Abflusswiderstand [mmHg·min/ml] |
| p | Druck (ICP) [mmHg] |
| I_0 | Liquorproduktionsrate [ml/min] |
| I_{inf} | Infusionsrate [ml/min] |
| $ Ab_p $ | Druckabfall Erholungsphase (Betrag des Kurvenanstiegs)[mmHg/min] |
| An_p | Druckanstieg Infusionsphase [mmHg/min] |

Ein R_{out} von über 10 mmHg·min/ml gilt als grenzwertig erhöht und ab 13 mmHg·min/ml als pathologisch. Wird diese Schwelle überschritten, ergibt sich ein positives Untersuchungsergebnis im Sinne der Bestätigung der Verdachtsdiagnose [50].

Da ein ICP-abhängiges Werteprotokoll für den Abflusswiderstand ausgegeben wird, können die Widerstandswerte für einzelne ICP-Bereiche eingesehen und in die individuelle Betrachtung einbezogen werden. Bei der Analyse wurden stets die durch das Programm berechneten Mittelwerte verwendet.

2.1.4 Beurteilung des CSF-tap-Tests und Diagnosefindung

Die präinterventionelle Gangstörung wird anhand der Schrittzahl auf einer Strecke von zehn Metern, der hierfür benötigten Zeit sowie der Anzahl der Wendeschritte bei einer Drehung um 360 Grad quantifiziert und dokumentiert. Es konnte gezeigt werden, dass diese Methode, die in Anlehnung an die Gait-Scale der holländischen NPH-Studie etabliert wurde, zur Beurteilung der Reaktion auf die Untersuchung geeignet ist [37]. Nach der Liquorentnahme werden die Gangtests dreimal täglich wiederholt. Eine Reduktion der Schrittzahlen um mindestens 25% sowie die subjektive Verbesserung nach Einschätzung des Patienten korrelieren mit einem positiven Ergebnis. Weitere Symptome werden in die Bewertung insbesondere dann einbezogen, wenn keine Gangstörung vorliegt. Für einen Patienten konnte das Ergebnis nicht eindeutig nachvollzogen werden, so dass er aus den entsprechenden Auswertungen ausgeschlossen wurde.

Aus der Zusammenschau der Befunde resultiert die Indikation zur operativen oder konservativen Therapie entsprechend des in Abbildung 2 aufgezeigten Diagnostikpfades.

Bei negativem CSF-tap-Test oder grenzwertigem R_{out} bei suggestiver Klinik erfolgt die Anlage einer Lumbaldrainage über zwei bis drei Tage mit einer Drainagerate von maximal 50 ml in acht Stunden. Die Beurteilung wird in diesem Zeitraum in gleicher Weise wie nach dem CSF-tap-Test vorgenommen. Aus einem positiven Ergebnis folgt die Indikation zur operativen Therapie.

2.1.5 Beurteilung des Therapieergebnisses und die NPH-Recovery-Rate nach Meier

Alle in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten erhielten nach Konfirmation der Verdachtsdiagnose eines iNPH einen ventrikuloperitonealen Shunt. Dieser beinhaltete entweder ein Differentialdruck- oder ein hydrostatisches Ventil zur Flussregulierung. Bei Verwendung eines Shuntassistenten wurden beide Prinzipien kombiniert. Postoperativ wurde die korrekte Lage des Ventrikelkatheters sowie die intraperitoneale Lage des peripheren Katheters computertomographisch und röntgenologisch verifiziert. Nach Entlassung erfolgte im Rahmen der Wiedervorstellung die erneute Erhebung des in Tabelle 1 dargestellten Kiefer-Scores. Aus diesem und dem präoperativ ermittelten Wert wurde die NPH-Recovery-Rate [17] nach folgender Formel berechnet:

$$NPH - RR = \frac{KieferScore_{praeop} - KieferScore_{postop}}{KieferScore_{praeop}} \cdot 10 \quad (5)$$

Dargestellt wird die individuelle klinische Entwicklung bezüglich der erfassten Symptome. Werte über 7,5 entsprechen einer sehr guten, bis einschließlich fünf einer guten und bis einschließlich zwei einer befriedigenden Symptombesserung. Entsprechend werden diese Patienten der Gruppe der Responder zugeordnet. Erreicht die NPH-Recovery-Rate einen Wert unterhalb von zwei, sind die betroffenen Patienten der Gruppe der Nonresponder zuzuordnen.

Die Einjahresnachuntersuchung erfolgte prospektiv. Sie wurde standardmäßig frühestens neun und spätestens 15 Monate nach dem operativen Eingriff durchgeführt. War keine Originaldokumentation verfügbar, wurde auf Registerdaten einer nach diesem Standard erstellten Datenbank zurückgegriffen.

2.2 Statistische Auswertung

Sämtliche Betrachtungen legen als Zielwert die NPH-Recovery-Rate nach Meier zugrunde. Mit dem Trennwert zwei erfolgt die Unterteilung in Shuntresponder ab diesem Wert und Nonresponder für niedrigere Werte. Anhand dieser Zielparameter wird die prognostisch-diagnostische Güte klinischer Parameter und der diagnostischen Untersuchungsmethoden evaluiert.

Zunächst wurde der Unterschied des Kiefer-Scores sowie des Scores für die Gangstörung allein zwischen den Zeitpunkten initial und zur Einjahreskontrolle mit dem t-Test für verbundene Stichproben untersucht.

Im Weiteren erfolgte die Betrachtung klinischer Einzelparameter. Nach Kategorisierung in Anlehnung an die Mittelwerte wurde zunächst der Unterschied der Symptomentwicklung anhand der NPH-Recovery Rate ebenfalls mit dem t-Test untersucht. Unter Beibehaltung der Kategorien erfolgte die Betrachtung der Responder und Nonresponder. Der Unterschied zwischen den resultierenden Gruppen für die Vorhersage Responder wurde auf Signifikanz mit dem exakten Test nach Fisher überprüft.

Anschließend wurden die einzelnen im Rahmen der Anamnese und der diagnostischen Tests erhobenen Werte betrachtet und Vier-Felder-Tafeln aufgestellt. Positiver Zielwert war die Zuordnung zur Gruppe der Responder. Auf diesem Weg konnten parameterbezogen die Klassifikatoren als Effizienzmaß für die positive Prädiktion berechnet werden. Unter Beibehaltung des Zielwertes wurden ROC-Kurven für verschiedene Trennwerte für jeden quantitativ erfassten Einzelparameter erstellt. Der optimale Trennwert oder Cut-Off, für den

diese Werte schließlich einzeln aufgeführt werden, liegt bei der bestmöglichen Kombination von Sensitivität und Spezifität. Nach Ermittlung der Fläche unter der ROC-Kurve erfolgt mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests die Berechnung der asymptotischen Signifikanz bezogen auf den Unterschied zwischen der Kurve und der Diagonalen. Aus dem Ergebnis wurde der diagnostische Nutzen des untersuchten Einzelparameters geschlussfolgert.

Zur Beurteilung der Güte der diagnostischen Untersuchungsergebnisse wurde die Likelihood-Ratio (LR) folgendermaßen berechnet:

$$LR_{positiv} = \frac{Sensitivitaet}{1 - Spezifitaet} \quad (6)$$

$$LR_{negativ} = \frac{1 - Sensitivitaet}{Spezifitaet} \quad (7)$$

Eine positive LR von über zehn spricht für ein sehr gutes, ein Wert über drei für ein gutes Untersuchungsverfahren. Alle darunterliegenden Werte beurteilen es als schlecht. Umgekehrt verhält es sich bei der Negativberechnung. Bei dieser sollten die Werte unter 0,1 beziehungsweise 0,3 liegen.

Die nun folgenden Kombinationsanalysen sollen Aufschluss darüber geben, wie gut sich einzelne Parameter ergänzen. Zu diesem Zweck erfolgte zum einen die Ermittlung der Responderraten für die möglichen Ergebniskonstellationen der diagnostischen Verfahren und der klinisch-diagnostischen Kombination aus positivem CSF-tap-Test und CMI. Zum anderen kam in der multivariaten Analyse das Verfahren der logistischen Regression zur Anwendung. Anhand der Vorergebnisse vielversprechende Parameterkombinationen wurden auf die Stärke des Zusammenhanges und dessen Signifikanz bezüglich des positiven Zielwertes Shuntresponder untersucht. Der Unterschied bezogen auf die NPH-Recovery-Rate wird anschließend für ausgewählte, aus der klinischen Praxis als relevant eingestufte Subgruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft.

Das zuvor gewählte Signifikanzniveau sei $p=0,05$. Die Analysen erfolgten unter Zuhilfenahme der Programme IBM SPSS Statistics 20 sowie Microsoft Excel 2007. Die ROC-Kurven wurden mit dem Programm BiAS Version 10.01 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

128 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in die Auswertung einbezogen werden. 79 waren männlichen und 49 weiblichen Geschlechts, das Durchschnittsalter bei Operation betrug 71 Jahre für beide Geschlechter.

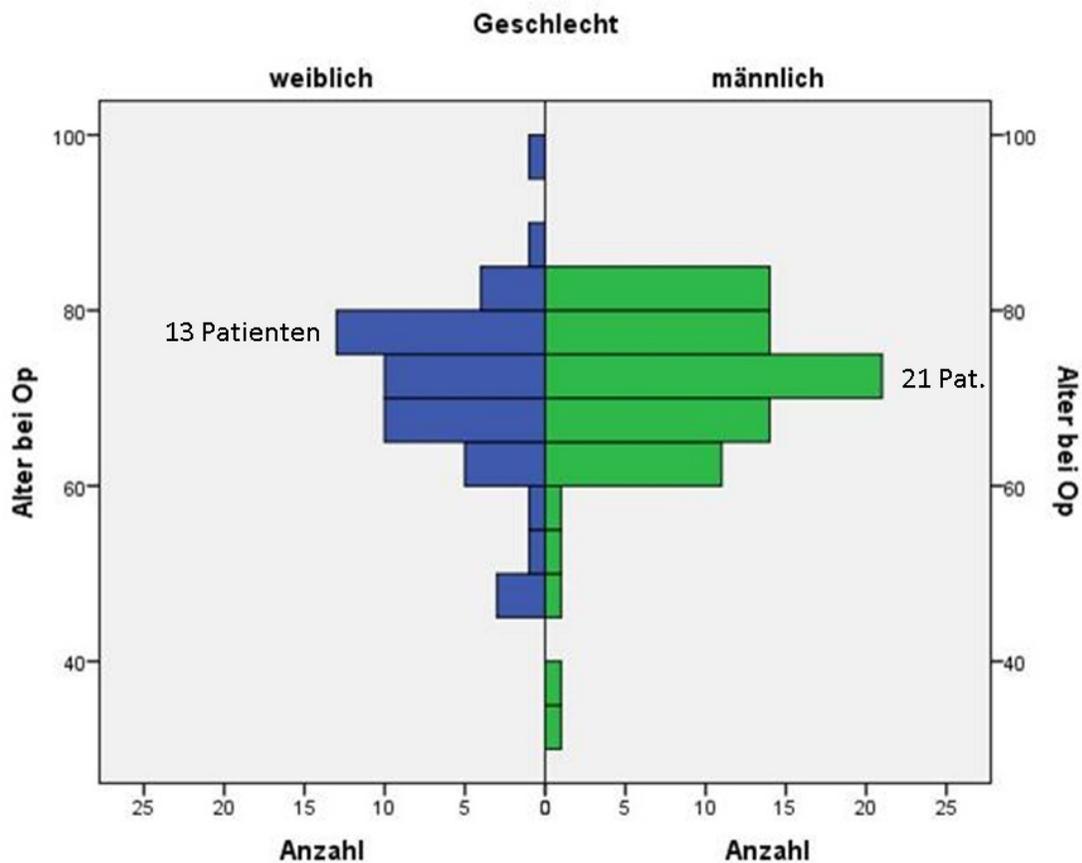


Abbildung 5: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Operation: Der Altersgipfel liegt für die Patienten männlichen Geschlechtes zwischen 70 und 75 und für die Patientinnen zwischen 75 und 80 Jahren und befindet sich damit für beide Geschlechter in der achten Dekade.

Präoperativ wiesen 123 Patienten eine Gangstörung, 104 mnestische Defizite und 84 eine Inkontinenz auf. Das mittels des CMI erfasste Nebenerkrankungsprofil zeigte die in Abbildung 6 dargestellte Verteilung. Deutlich wird, dass mehr als doppelt so viele Patienten mit

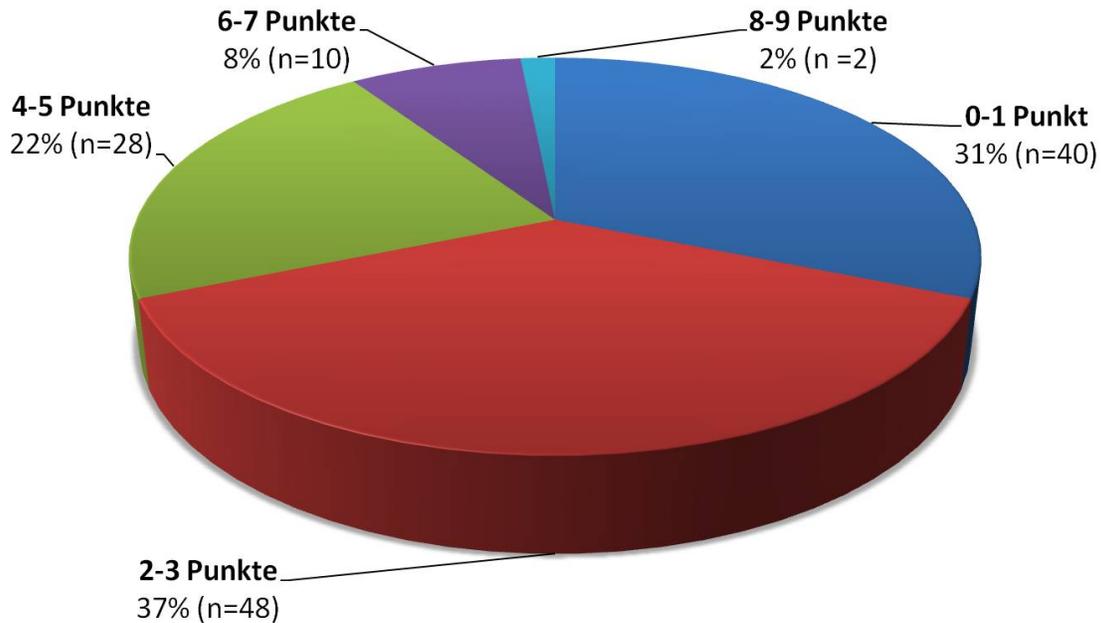


Abbildung 6: Verteilung des Komorbiditätsindex [47]: 68% der Patienten hatten einen CMI \leq 3.

wenigen oder weniger schwerwiegenden Erkrankungen eingeschlossen wurden als Patienten mit einem ausgeprägteren Nebenerkrankungsprofil.

Nach Durchlaufen des Diagnostikpfades wurde die Diagnose eines iNPH und die Indikation zur operativen Therapie gestellt. Im Rahmen dieser erfolgte im Zeitraum von Januar 1999 bis November 2009 die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shuntsystems. Es wurden 38 Miethke Dual-Switch Ventile, 44 programmierbare Codman Medos Hakim Ventile sowie 46 Miethke proGAV Ventile implantiert. 25 der Codman Medos Hakim Ventile wurden mit einem Miethke Shuntassistenten kombiniert.

3.2 Das Operationsergebnis

Die Symptomentwicklung ist der prognostische Zielparameter zur Evaluierung der präoperativen Parameter und Untersuchungsmethoden. Daher werden die diesbezüglichen Ergebnisse vorangestellt.

Die Nachuntersuchung erfolgte nach durchschnittlich 13,4 Monaten. 60% der Patienten hatten bezogen auf die erfasste Gesamtsymptomatik ein sehr gutes oder gutes Ergebnis

mit einer NPH-Recovery-Rate von mindestens fünf. Ein zufriedenstellendes Ergebnis zeigte sich bei 26%. Es ergibt sich eine Responderrate bezogen auf den Kiefer-Score von 86%. Die verbleibenden Patienten entsprechen 14% des Gesamtkollektivs und zeigten mit einer Recovery-Rate von weniger als zwei nur geringfügige klinische Fortschritte, eine gleichbleibende Symptomatik oder eine Symptomverschlechterung und somit ein unbefriedigendes Ergebnis. Da sie entsprechend kaum oder gar nicht von der durchgeführten operativen Therapie profitiert haben, bilden sie die Gruppe der Nonresponder. Die Symptombesserung von initial zur Verlaufskontrolle nach einem Jahr ist sowohl für den Kiefer-Score als auch für die Einzelbetrachtung der Gangstörung statistisch hochsignifikant, die p-Werte bei Durchführung des t-Tests für verbundene Stichproben liegen unter 0,001.

Tabelle 3: Entwicklung der Symptomatik anhand der Mittelwerte: Die Gangstörung war das am häufigsten, die Inkontinenz das am seltensten vorhandene Symptom.

| Symptomscore | Score präoperativ | Score 12 Monate | Responder-rate | Recovery-Rate (SD) | gültige n |
|-----------------|-------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------|
| Kiefer-Score | 7,63 | 3,39 | 86% | 5,7 (3,4) | 128 |
| Gangstörung | 2,79 | 1,24 | 73% | 5,7 (6,1) | 123 |
| Mentale Störung | 1,03 | 0,66 | 46% | 3,7 (5,8) | 104 |
| Inkontinenz | 2,19 | 0,95 | 68% | 5,7 (4,7) | 83 |

Im Einzelnen wurde erkennbar, dass die Gangstörung bei den meisten Patienten optimiert werden konnte, während die Responderraten für die übrigen Symptome und insbesondere die mentale Störung deutlich niedriger liegen. Die Absolutwerte können Tabelle 3 entnommen werden. Die durchschnittliche NPH- beziehungsweise symptombezogene Recovery-Rate ist dabei für den Kiefer-Score, die Gangstörung und die Inkontinenz gleich. Das schlechteste Ergebnis ergibt sich auch hier für die mentale Störung, welche damit sowohl quantitativ als auch qualitativ am wenigsten beeinflusst werden konnte.

3.3 Die Gütekriterien klinischer Einzelparameter

Nach Einteilung des Patientenkollektivs in Responder und Nonresponder erfolgte zunächst die Einzelbetrachtung der präoperativ erhobenen Parameter Alter zum Zeitpunkt der Ope-

ration, Kiefer-Score präoperativ sowie Komorbiditätsindex. Es wurde der Unterschied bezogen auf die globale Symptomentwicklung widergespiegelt in der NPH-Recovery-Rate sowie die Vorhersage des Ergebnisses Shuntresponder auf Signifikanz untersucht.

3.3.1 Das Alter zum Zeitpunkt der Operation

In Anlehnung an den Mittelwert erfolgte die klinische Subgruppierung bei einem Alter von 70 Jahren zum Operationszeitpunkt. Ein signifikanter Unterschied der NPH-Recovery-Rate zwischen den Patienten bis einschließlich 70 und ab 70 Jahren konnte nicht gefunden werden. Erfolgt die Unterteilung in Shuntresponder und Nonresponder für diese Unterkategorien, beträgt der p-Wert in Fishers exaktem Test 0,123. Die Gruppe der Patienten, die älter als 70 Jahre waren, war mit 77 Patienten quantitativ überlegen.

Im Weiteren wurde in der ROC-Analyse ein optimaler Cut-Off von 70,2 Jahren ermittelt. Bei diesem Wert beträgt die Spezifität 78% und die Sensitivität 43% für die Vorhersage Shuntresponder. Dabei werden 4 von 10 Patienten falsch klassifiziert. Die asymptotische Signifikanz beträgt 0,628, so dass die Fläche unter der Kurve nicht signifikant größer als 0,5 ist und damit kein diagnostischer Nutzen des Einzelparameters Alter bei Operation für den positiven Zielwert Responder gezeigt werden konnte.

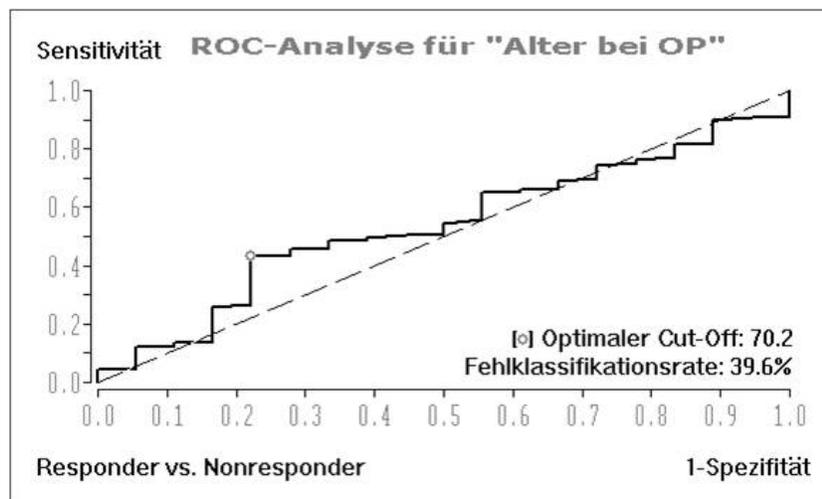


Abbildung 7: ROC-Kurve für den Parameter Alter bei Operation: Es besteht kein diagnostischer Nutzen für die Prognose Shuntresponder nach einem Jahr.

3.3.2 Die präinterventionelle Symptomausprägung

Bei der Betrachtung des Kiefer-Scores als Maß für die individuelle präoperative Symptomausprägung erfolgte die Unterteilung der Patienten mit bis zu acht und ab neun Punkten. Für diese Subgruppen ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Shuntrespondern und Nonrespondern. Der p-Wert in Fishers exaktem Test beträgt 0.017, wobei ein hoher Punktwert im Kiefer-Score signifikant häufiger mit dem Operationsergebnis Responder assoziiert ist.

Tabelle 4: Abhängigkeit des Operationsergebnisses von der präoperativen Symptomausprägung: Ein höherer Kiefer-Score trennt signifikant schärfer Responder und Nonresponder.

| Präoperative Symptomausprägung | Responder | | Nonresponder | | Summe |
|--------------------------------|-----------|--------|--------------|--------|-------|
| | n | Anteil | n | Anteil | n |
| Kiefer-Score ≤ 8 | 65 | 80% | 16 | 20 % | 81 |
| Kiefer-Score > 8 | 45 | 96% | 2 | 4 % | 47 |

Die ROC-Analyse lieferte bei einem Punktwert von 8,5 den optimalen Cut-Off und bestätigt damit die anhand des Mittelwertes getroffene Unterteilung. An dieser Stelle zeigt sich eine Spezifität von 89% und eine Sensitivität von 41%. Die Gesamt-Fehlklassifikationsrate beträgt 35% und liegt damit bei gut einem Drittel des untersuchten Kollektivs. Die asymptotische Signifikanz wird mit 0,32 ermittelt, so dass sich auch für diesen Parameter kein diagnostischer Nutzen ableiten lässt.

3.3.3 Der Komorbiditätsindex (CMI)

Zwischen den klinischen CMI-Subgruppen mit einem CMI bis drei und darüber ist der globale Outcomeunterschied signifikant. Der p-Wert im t-Test liegt hier bei 0,009. Für die Unterscheidung in Responder und Nonresponder ergibt sich in Fishers exaktem Test ein p-Wert von 0,27 und damit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der getroffenen Kategorisierung und dem Zielwert Responder.

Der CMI erreicht in der ROC-Analyse bei seinem optimalen Cut-Off von 4,5 eine Spezifität von 85% bei einer Sensitivität von 39%. Auch er allein betrachtet beurteilt an dieser Stelle bei einer Gesamt-Fehlklassifikationsrate von 38% nahezu 4 von 10 Patienten falsch.

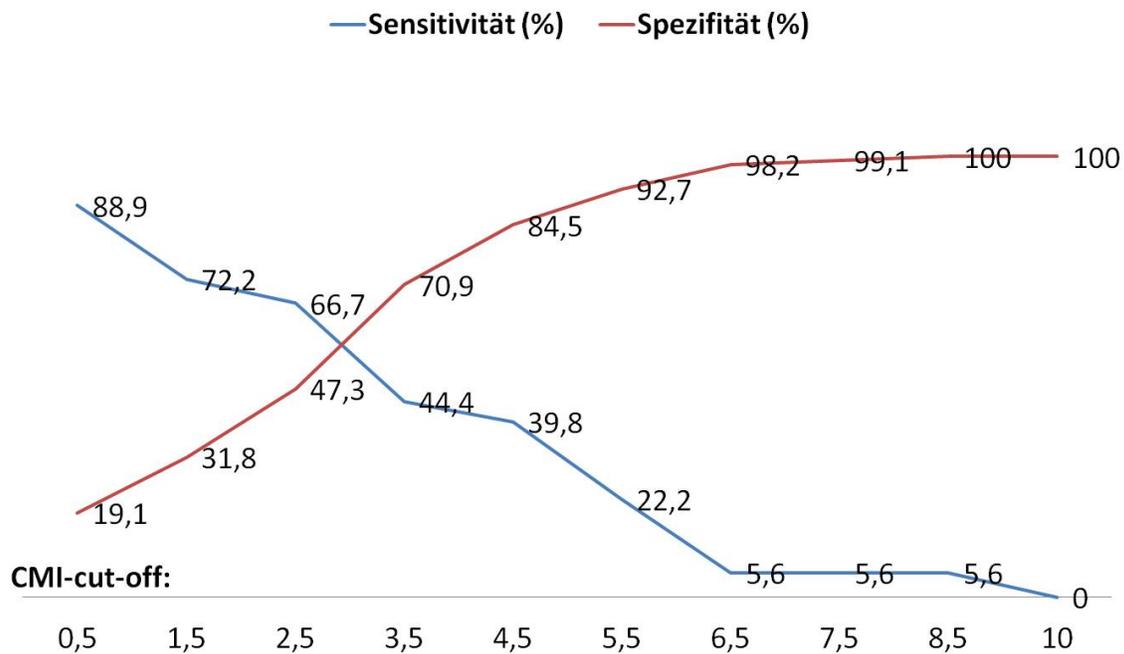


Abbildung 8: Der Verlauf von Sensitivität und Spezifität abhängig vom CMI-Cut-Off: Eine Erhöhung des Schwellwertes ermöglicht eine Optimierung der Spezifität auf Kosten der Sensitivität.

Die asymptotische Signifikanz beträgt 0,129 und erreicht damit nicht das festgelgte Signifikanzniveau. Werden kleine CMI-Schwellwerte gewählt, ergibt sich eine hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität. Sehr hohe Werte dagegen schließen viele Responder aus. Den Verlauf dieser Gütekriterien für den prognostischen Wert des CMI zeigt Abbildung 8.

Während ein CMI bis drei mit einer signifikant höheren NPH-Recovery-Rate einhergeht und ein initialer Kiefer-Score von mehr als acht signifikant besser zwischen Respondern und Nonrespondern unterscheidet, kann keiner dieser Zusammenhänge für das Alter zum Zeitpunkt der Operation gezeigt werden. Die untersuchten Einzelparameter Alter bei Operation, präinterventionelle Symptomausprägung und Komorbiditätsindex erreichen bei Analyse der ROC-Kurve nicht das festgelegte Signifikanzniveau von 0,05 und haben damit keinen diagnostischen Nutzen als Prädiktor für den Ergebnisparameter Shuntresponder nach einem Jahr.

3.4 Die Gütekriterien diagnostischer Untersuchungsmethoden

Entsprechend des Diagnostikpfades wurde ein positives Ergebnis im Sinne der Bestätigung der Verdachtsdiagnose iNPH als Abflusswiderstand (R_{out}) über 13 mmHg·min/ml beziehungsweise graduelle Symptombesserung nach dem CSF-tap-Test und gegebenenfalls Anlage einer ELD definiert. Als relevanter Ergebnisparameter wurde das Operationsergebnis Shuntresponder einerseits abhängig vom Kiefer-Score für alle erfassten Symptome und andererseits bezogen auf den Einzelscore für das Symptom Gangstörung betrachtet. Die Verteilung der Untersuchungsergebnisse im untersuchten Kollektiv zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Outcomeverteilung für die diagnostischen Untersuchungsmethoden: Der Einzelscore für die Gangstörung erfasst deutlich weniger Patienten, die von der operativen Therapie profitiert haben, als der Kiefer-Score für die Gesamtsymptomatik.

| Ergebnis | Kiefer-Score | | Score für Gangstörung (n=123) | |
|------------------|--------------|--------------|-------------------------------|--------------|
| | Responder | Nonresponder | Responder | Nonresponder |
| tap positiv | 100 (88%) | 14 (12%) | 82 (75%) | 28 (25%) |
| tap negativ | 10 (77%) | 3 (23%) | 8 (62%) | 5 (38%) |
| $R_{out} > 13$ | 67 (87%) | 10 (13%) | 57 (75%) | 19 (25%) |
| R_{out} bis 13 | 43 (84%) | 8 (16%) | 33 (70%) | 14 (30%) |
| ELD positiv | 11 (92%) | 1 (8%) | 8 (67%) | 4 (33%) |
| ELD negativ | 0 | 0 | 0 | 0 |

Es wird unter anderem deutlich, dass die Einzelbetrachtung der Gangstörung nur einen Teil der Patienten erfassen kann, die von der Operation profitierten. Daher wird der die Gesamtsymptomatik erfassende Kiefer-Score einem Großteil der folgenden Analysen zugrunde gelegt.

Bezogen auf die NPH-Recovery-Rate für den Kiefer-Score ergeben sich folgende Gütekriterien für die Identifizierung eines Shuntresponders nach einem Jahr unter den als iNPH klassifizierten und operierten Patienten:

3.4.1 Werte für den CSF-tap-Test

127 Patienten hatten ein eindeutig dokumentiertes Ergebnis für den CSF-tap-Test und wurden in die Auswertung einbezogen. Es ergibt sich eine Sensitivität von 91% sowie eine Spezifität von 18% für die Vorhersage eines positiven Operationsergebnisses. Der positive prädiktive Wert beträgt 88%. Die Ergebnisverteilung zeigt Abbildung 9 .

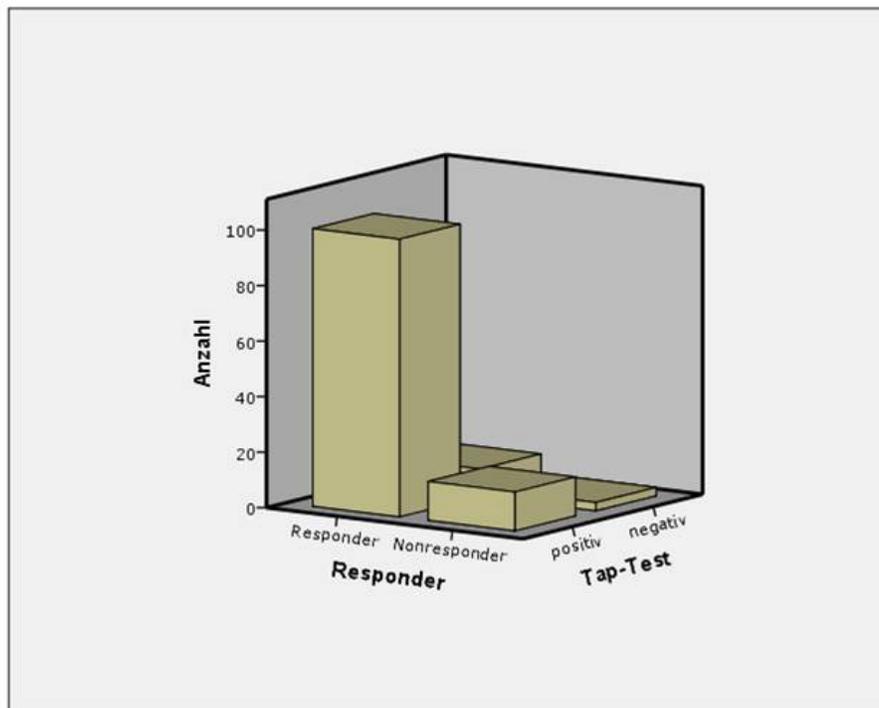


Abbildung 9: Die numerische Verteilung der Ergebnisse des CSF-tap-Tests: 100 von 110 Respondern, aber auch 14 von 17 Nonrespondern haben einen positiven CSF-tap-Test.

3.4.2 Werte für den Abflusswiderstand (R_{out})

Als Resultat des Infusionstests wurde der Parameter Abflusswiderstand ausgewertet. Zunächst wurde der verwendete Schwellwert von über 13 mmHg·min/ml untersucht. Für diesen ergibt sich eine Sensitivität von 61% bei einer Spezifität von 44%. Erhöht man ihn deutlich auf 18 mmHg·min/ml, sinkt die Sensitivität auf 30%, während die Spezifität auf 83% ansteigt. Würde man dies als ausschließliches Entscheidungskriterium verwenden, würden Nonresponder sicherer ausgeschlossen, wobei über zwei Drittel der Responder nicht

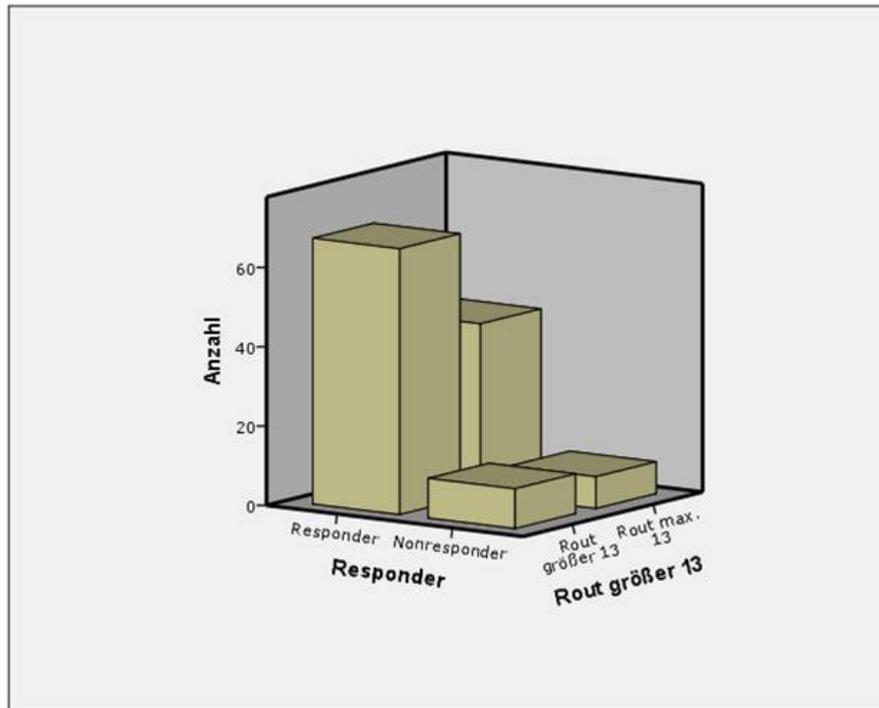


Abbildung 10: Die numerische Verteilung der Ergebnisse für den R_{out} : 43 von 110 Shuntrespondern haben einen R_{out} unterhalb des verwendeten Schwellwertes 13 mmHg·min/ml.

erkannt und einer operativen Therapie zugeführt würden.

Durch ROC-Analyse konnte für den R_{out} ein optimaler Cut-Off von 14,15 mmHg·min/ml bestimmt werden, welcher damit nur wenig über dem verwendeten Schwellwert liegt. Für den ermittelten Cut-Off liegt die Sensitivität bei 55% und die Spezifität bei 67% bei einer Gesamtfehlklassifikationsrate von 39%. Die Effizienz als Maß für die Rate der zutreffenden Entscheidungen nimmt bei Erhöhung des Schwellwertes ab. Sie beträgt für den verwendeten Wert von 13 mmHg·min/ml 59%, bei 14,15 mmHg·min/ml 56% und bei 18 mmHg·min/ml lediglich 38%.

3.4.3 Werte für die Liquordrainage

12 Patienten erhielten eine ELD. Sie mussten ein positives Untersuchungsergebnis zeigen, um die Indikation zur operativen Therapie stellen zu können. Die Sensitivität der Untersuchung erreichte entsprechend 100% bei einem PPV von 92%. Die Vergleichsgruppe mit

negativem Ergebnis fehlt methodenbedingt, so dass keine Aussage zu Spezifität und NPV getroffen werden kann.

3.4.4 Beurteilung der Untersuchungsergebnisse als Einzelprädiktoren

Anhand der in Tabelle 6 zusammenfassend dargestellten Ergebnisse wurde anschließend die Likelihood-Ratio für die bei allen Patienten angewendeten Untersuchungsverfahren bestimmt.

Tabelle 6: Parameterabhängige Gütekriterien der verwendeten Untersuchungsmethoden für die Vorhersage Shuntresponder (alle Werte in %)

| Untersuchung | Beurteilungsparameter | Sensitivität | Spezifität | PPV | Effizienz |
|----------------|-----------------------|--------------|------------|-----|-----------|
| tap positiv | Kiefer-Score | 91 | 18 | 88 | 81 |
| tap positiv | Score für Gangstörung | 91 | 15 | 75 | 71 |
| $R_{out} > 13$ | Kiefer-Score | 61 | 44 | 87 | 59 |
| $R_{out} > 13$ | Score für Gangstörung | 63 | 42 | 75 | 58 |
| ELD positiv | Kiefer-Score | 100 | - | 92 | 100 |
| ELD positiv | Score für Gangstörung | 100 | - | 67 | 67 |

Sie beträgt für den CSF-tap-Test 1,1 für die Positiv- und 0,5 für die Negativberechnung. Für den R_{out} ergeben sich ebenfalls 1,1 beziehungsweise 0,9 beim verwendeten Schwellwert von 13 mmHg·min/ml. Eine Schwellwerterhöhung auf 14,15 mmHg·min/ml entsprechend des in der ROC-Analyse ermittelten optimalen Cut-Off geht mit einer Erhöhung der positiven Likelihood-Ratio auf 1,6 beziehungsweise einem Negativwert von 0,7 einher. Für die Vorhersage Responder sind die Gütekriterien für eine sehr gute oder gute Beurteilung der Einzelaussage somit für keine der beiden Methoden erfüllt.

Für die ELD konnte die Likelihood-Ratio aufgrund des fehlenden Wertes für die Spezifität nicht bestimmt werden.

Aus der univariaten Analyse ergibt sich, dass es unter den untersuchten keinen effektiven Einzelprädiktor für das Operationsergebnis Shuntresponder gibt. Daher erfolgte im Weiteren die Betrachtung von Parameterkombinationen.

3.5 Kombinationsanalysen

Komplementarität

Da keine einzelne Untersuchungsmethode den Anforderungen an ein gutes Einzelverfahren genügt, wird nun untersucht, ob und wie sich die Methoden ergänzen. Anhand der möglichen Kombinationen der Ergebnisse von CFS-tap-Test und Infusionstest wurde für jede Konstellation die Anzahl der Responder und Nonresponder unter den Patienten sowie die Responderrate ermittelt.

Für die liquordynamische Untersuchung wurde zunächst der etablierte Schwellwert des Fließschemas verwendet. Die Ergebnisverteilung für die liquordynamische Untersuchung und den CSF-tap-Test zeigt Abbildung 11. Für diese vier Subgruppen ergaben sich die

■ beide Tests positiv ■ Tap positiv, Rout bis 13
■ Tap negativ, Rout > 13 ■ beide Tests negativ

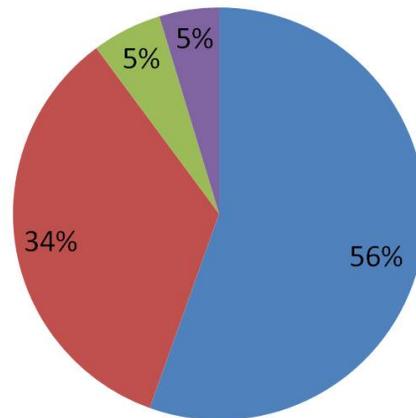


Abbildung 11: Verteilung der diagnostischen Untersuchungsergebnisse: 61% der Patienten hatten übereinstimmende Untersuchungsergebnisse.

im ersten Abschnitt der Tabelle 7 dargestellten Werte. Obgleich die Gruppe derjenigen Patienten, bei denen beide Untersuchungsmethoden negative Ergebnisse zeigten, entsprechend der Auswahlkriterien klein ist, zeigt sich selbst innerhalb dieser Gruppe noch eine Responderrate von 67%. Für sämtliche anderen Ergebniskonstellationen dieser Kombination ergeben sich vergleichbare Werte zwischen 86 und 89%.

Tabelle 7: Outcomeverteilung für die untersuchten Parameterkombinationen

| Ergebniskombination | Responder | Nonresponder | Responderrate |
|---|-----------|--------------|---------------|
| CSF-tap-Test und $R_{out} > 13$ mmHg·min/ml | | | |
| beide positiv | 61 | 9 | 87% |
| nur tap positiv | 39 | 5 | 89% |
| nur $R_{out} > 13$ | 6 | 1 | 86% |
| beide negativ | 4 | 2 | 67% |
| CSF-tap-Test und $R_{out} > 14,15$ mmHg·min/ml | | | |
| beide positiv | 54 | 6 | 90% |
| nur tap positiv | 46 | 8 | 85% |
| nur $R_{out} > 14,15$ | 6 | 0 | 100% |
| beide negativ | 4 | 3 | 57% |
| CSF-tap-Test und $CMI \leq 4$ | | | |
| beide positiv | 83 | 8 | 91% |
| nur tap positiv | 17 | 6 | 74% |
| nur $CMI \leq 4$ | 10 | 3 | 77% |
| beide negativ | 0 | 0 | - |

Erhöht man entsprechend des in der ROC-Analyse ermittelten Cut-Off den Schwellwert für den Abflusswiderstand auf 14,15 mmHg·min/ml, verringert sich die Zahl der durch beide Methoden erkannten Responder bei einem nur geringfügigen Anstieg der Responderrate. Die fehlenden Responder werden jedoch sämtlich durch den CSF-tap-Test erkannt. Zudem führt die Erhöhung des Schwellwertes zum Ausschluss eines Nonresponders mit negativem CSF-tap-Test, der zuvor nicht erkannt wurde. Bezogen auf das Gesamtkollektiv betrifft dies lediglich einen von 127 Patienten. Aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse war bei ihm die Indikation zur Operation gestellt worden, eine Liquordrainage erfolgte aufgrund des Infusionstestergebnisses nicht.

Unter Hinzunahme des CMI als Auswahlkriterium zum CSF-tap-Test-Ergebnis werden die meisten Responder übereinstimmend erkannt. Die Kombination eines negativen CSF-tap-Tests mit einem CMI über vier kam im untersuchten Kollektiv nicht vor.

3.5.1 Stellenwert von Parameterkombinationen

Mithilfe des Verfahrens der logistischen Regression wurde schließlich nach einer geeigneten Parameterkombination für die Vorhersage des Operationsergebnisses Shuntresponder nach einem Jahr gesucht. Keine der untersuchten Kombinationen erreichte das zuvor festgelegte Signifikanzniveau von $p=0,05$. Die folgenden Parameterkombinationen wurden analysiert:

- Alter bei Operation, Kiefer-Score initial, CSF-tap-Test positiv, $R_{out} > 13$ mmHg·min/ml
- CMI, Kiefer-Score initial, CSF-tap-Test positiv, $R_{out} > 14,15$ mmHg·min/ml
- Score für Gangstörung initial, $CMI \leq 3$, $R_{out} > 14,15$ mmHg·min/ml, CSF-tap-Test positiv.

Lediglich für den Komorbiditätsindex in der zweitaufgeführten Kombination ergab sich eine Tendenz zur Signifikanz. Der p-Wert betrug 0,053. Auch aus der Analyse verschiedener Wechselwirkungen ergaben sich keine signifikanten Einflüsse auf die Vorhersage eines Shuntresponders.

Zuletzt wurde untersucht, bei welcher klinischen Konstellation welches Untersuchungsverfahren einen prognostischen Nutzen hat. Die Subgruppierung erfolgte aufgrund der Vorergebnisse anhand des initialen Kiefer-Scores sowie des CMI. Das Alter bei Operation wurde entsprechend der Vorergebnisse nicht in die Analyse einbezogen.

Schließlich konnte eine klinische Subgruppe identifiziert werden, deren NPH-Recovery-Rate sich anhand des Infusionstestergebnisses signifikant unterscheidet. Das Ergebnis ist in der auf der Folgeseite befindlichen Abbildungen 12 graphisch dargestellt. Der p-Wert von 0,048 wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Wird die Güte des R_{out} mit einem Schwellwert von 19 mmHg·min/ml als prognostischer Prädiktor für das Operationsergebnis Shuntresponder nach einem Jahr in der untersuchten Gruppen untersucht, ergeben sich folgende Werte:

Die Sensitivität wurde mit 31% ermittelt, während für die Spezifität das Optimum von 100% resultierte. Aufgrund der niedrigen Sensitivität ergibt sich eine negative Likelihood-Ratio von 0,69, die damit deutlich über 0,3 liegt, so dass innerhalb der untersuchten Patientengruppe die Vorhersagegenauigkeit der diagnostischen Methode nicht als gut zu bewerten ist.

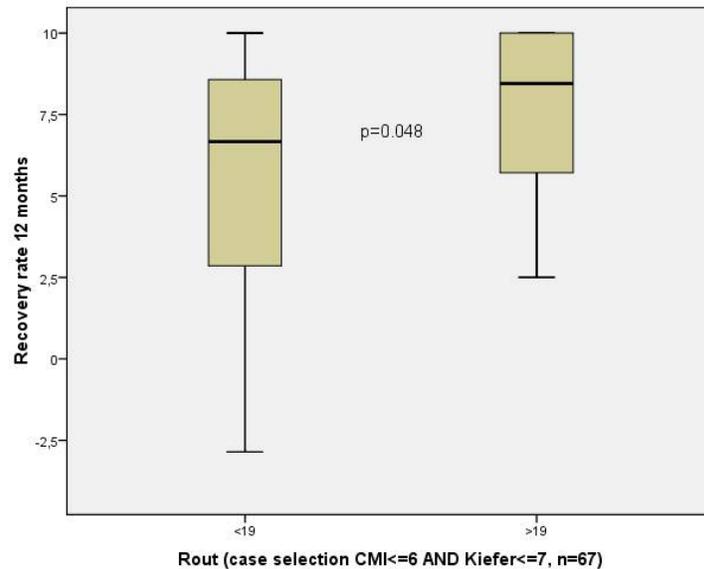


Abbildung 12: Patienten mit einem $CMI \leq 6$ und einem initialen Kiefer-Score ≤ 7 haben eine höhere NPH-Recovery-Rate, wenn der $R_{out} > 19$ mmHg·min/ml ist. ($p=0,048$)

Tabelle 8: Outcomeverteilung für Patienten mit einem $CMI \leq 6$ und einem initialen Kiefer-Score ≤ 7

| Ergebnis | Responder | Nonresponder | Responderrate |
|---|-----------|--------------|---------------|
| Gruppe 1: $CMI \leq 6$ und initialer Kiefer-Score ≤ 7 | | | |
| $R_{out} > 19$ | 18 | 0 | 100% |
| $R_{out} \leq 19$ | 40 | 9 | 82% |

Die Anzahl der ausgeschlossenen Responder ist mehr als doppelt so hoch wie die der eingeschlossenen. Während somit eine klinische Konstellation für die Prädiktion eines qualitativ besseren Operationsergebnisses erkennbar sind, ist sie zu einer verlässlichen Vorhersage des Ergebnisses Shuntresponder nach einem Jahr nicht geeignet.

4 Diskussion

4.1 Die Relevanz der Erkennung eines iNPH im klinischen Alltag

Es ist ungewiss, wieviele Menschen insbesondere im höheren Alter von Einschränkungen der Gehfähigkeit, der Kontinenz oder der kognitiven Leistungsfähigkeit betroffen sind. Schätzungen zufolge sind derzeit über 1,4 Millionen Menschen in Deutschland demenzkrank [51], die Rate der Neuerkrankungen pro Jahr wird auf 250.000 beziffert [1]. Es wird angenommen, dass dieser häufigen Erkrankung in bis zu 6% der Fälle ein NPH zugrunde liegt [1], der potentiell therapeutisch beeinflusst werden könnte. Dabei besteht eine starke Diskrepanz zwischen der Operationsinzidenz und der vermuteten Krankheitsinzidenz [11,12], die die These herausfordert, dass die Diagnose zu selten gestellt und daher keine Behandlung eingeleitet wird.

Eine Untersuchung von Marmarou et al. [52] hält bei 9-14 % der Bewohner der von Ihnen untersuchten betreuten Wohngemeinschaften und Pflegeheime das Vorliegen eines iNPH für wahrscheinlich. Das Studiendesign beruht jedoch lediglich auf einer klinischen Beurteilung durch Dritte und trifft durch die gewählte Zielgruppe eine negative Vorauswahl, so dass diese Zahlen die Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung nicht widerspiegeln können. Dennoch zeigen sie, dass es sich kontextbezogene sogar um eine sehr häufige Erkrankung handeln kann.

Aufgrund der zu erwartenden demographischen Entwicklung resultiert zudem eine steigende sozio-ökonomische Bedeutung der Erkennung und Behandlung des iNPH. Datenanalysen deuten darauf hin, dass selbst unter Einbeziehung der Ausgaben für den operativen Eingriff sowie zahlreichere ärztliche Konsultationen im Verlauf NPH-Patienten nach operativer Therapie deutlich weniger Kosten für medizinische Leistungen verursachen als diejenigen, die konservativ geführt werden [53].

In Kenntnis der typischen Symptomkonstellation sollte daher die Diagnose NPH von allen Fachdisziplinen in Betracht gezogen werden, damit die Betroffenen eine weiterführenden Diagnostik erhalten können.

4.2 Der Vergleich des verwendeten mit anderen diagnostischen Algorithmen

Uneinigkeit herrscht darüber, wie diese konkret vorgenommen werden sollte. Aufgrund des Fehlens eines Goldstandards für die Diagnostik des iNPH finden unterschiedliche Entscheidungswege Anwendung. Zwei von ihnen werden an dieser Stelle stellvertretend vorgestellt und mit dem verwendeten Diagnostikpfad verglichen.

Der Diagnostikpfad, der am Unfallkrankenhaus Berlin Anwendung findet, ist im Methodenteil (Abbildung 2, S.23) ausführlich dargestellt. Ihm zufolge erfolgt bei jedem Patienten, bei dem sich klinisch der Verdacht auf das Vorliegen eines iNPH ergibt, eine zerebrale Bildgebung. Kann in dieser eine Ventrikulomegalie verifiziert werden, erfolgen ein Konstant-Raten-Infusionstest und im direkten Anschluss ein CSF-tap-Test als Basisuntersuchungen bei allen Patienten. Ist einer der Ergebnisparameter dieser Untersuchungen positiv, erfolgt nach Ausschluss von Gegenanzeigen für einen operativen Eingriff die Indikationsstellung zur Shuntimplantation. Dies ist der Fall, wenn der über den Infusionstest ermittelte R_{out} mindestens 13 mmHg·min/ml beträgt oder innerhalb der folgenden 48 Stunden eine relevante Symptombesserung zu verzeichnen ist. Erzielt keine der beiden Untersuchungsmethoden ein positives Ergebnis, erfolgt die Anlage einer ELD über 72 Stunden mit einer Drainagemenge von höchstens 50 ml in acht Stunden. Auch hier ergibt sich aus einem positiven Ergebnis die Indikation zur Shuntimplantation.

Patienten mit negativen Untersuchungsergebnissen wird eine Wiedervorstellung im Intervall oder bei Symptomänderung empfohlen.

Marmarou, Relkin et al. [15, 33] definierten zunächst die Diagnosewahrscheinlichkeit anhand klinischer und basisdiagnostischer Kriterien. Anschließend erstellten sie das in Abbildung 13 dargestellte diagnostische Schema. Diesem liegt ebenfalls eine zunächst klinische und bildmorphologische Einschätzung zugrunde sowie die vorhandene Operabilität des Patienten. Erfolgt die Indikationsstellung zur Shuntimplantation ausschließlich auf Grundlage dieser Informationen, wird die prognostisch-diagnostische Genauigkeit lediglich mit 50 bis 61% beziffert. Sie kann im Weiteren durch zusätzliche Untersuchungen erhöht werden.

Zunächst wird für alle Patienten, die wahrscheinlich oder möglicherweise an einem iNPH leiden, ein CSF-tap-Test mit Entnahme von 40-50 ml Liquor cerebrospinalis empfohlen.

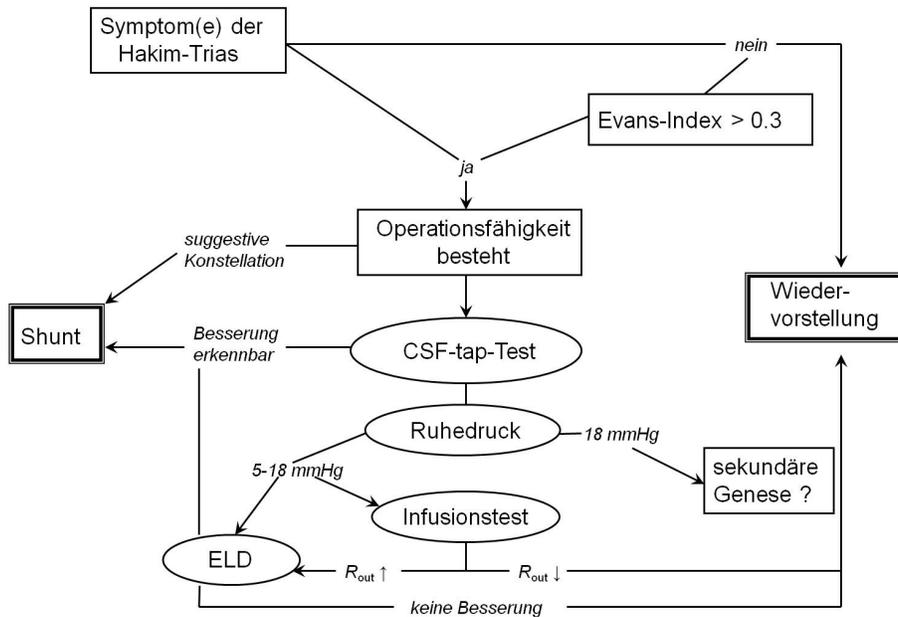


Abbildung 13: Fließschema zur Diagnostik des iNPH nach Marmarou et al. [33]

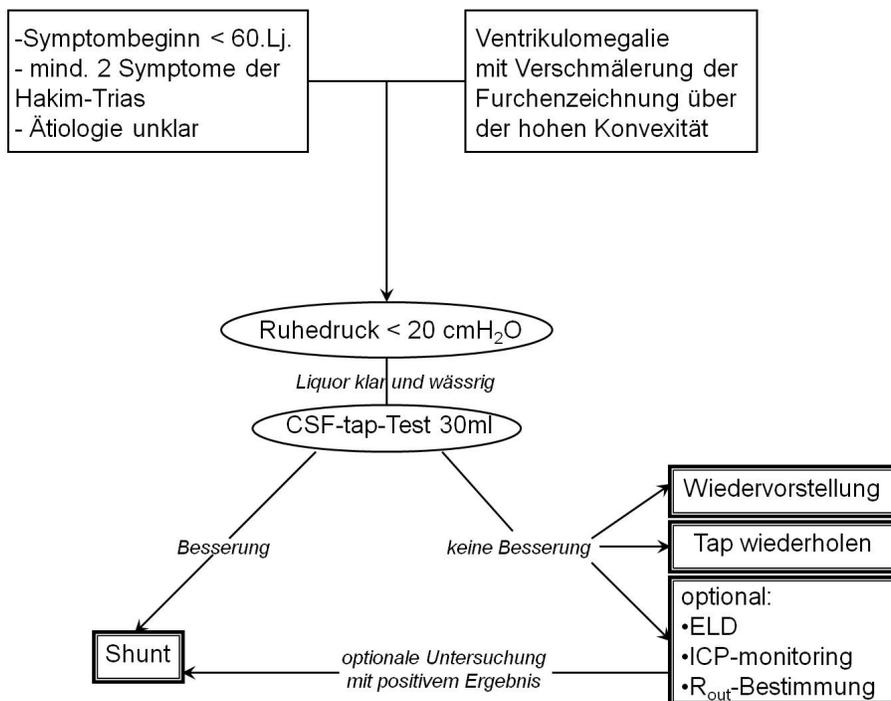


Abbildung 14: Fließschema zur Diagnostik des iNPH nach Ishikawa et al. [3]

Kommt es hiernach zu einer klinischen Besserung, ist eine operative Therapie indiziert. Eine Festlegung, welches Kriterium genau diese Einschätzung rechtfertigt, wird nicht gegeben. Im Rahmen der Punktion erfolgt zudem die Bestimmung des ICP, welcher zwischen 5 und 18 mmHg liegen sollte. Ist er darüber hinaus erhöht, sollte zunächst eine sekundäre Genese des Hydrozephalus kritisch erneut evaluiert werden. Liegt er in diesem Bereich, kann entweder eine hydrodynamische Untersuchung oder alternativ die Anlage einer ELD erfolgen. Schwellwerte für den im Rahmen der hydrodynamischen Untersuchung ermittelten R_{out} sollen methodenspezifisch definiert werden. Ist er erhöht, kann direkt die Indikation zur Shuntimplantation gestellt oder die prognostisch-diagnostische Genauigkeit durch die Anlage einer ELD weiter erhöht werden.

Als Drainagemenge für die ELD werden 300 ml empfohlen. Auch hier sind für das positive Untersuchungsergebnis keine Kriterien vorgegeben. Aus ihm resultiert mit der höchsten Erfolgswahrscheinlichkeit die Indikation zur Shuntimplantation. Ist das Ergebnis negativ, wird keine Operation empfohlen.

Befunde, die zunächst zu einem Ausschluss von der operativen Therapie aufgrund eines iNPH führen, sind entsprechend: das Fehlen von Symptomen der Hakim-Trias oder ein Evans-Index $< 0,3$, die fehlende Operationsfähigkeit des Patienten, ein Ruhedruck über 18 mmHg, ein R_{out} unterhalb des Schwellwertes sowie ein negatives Untersuchungsergebnis nach ELD. In diesen Fällen wird Wiedervorstellung im Intervall empfohlen.

Die japanischen Leitlinien von Ishikawa et al. [3] lassen dem anwendenden Mediziner viel Spielraum. Grundlage für die Indikationsstellung zur Shuntoperation ist nach Verifizierung eines Ruhedruckes unter 14,7 mmHg ein positiver CSF-tap-Test mit Entnahme von lediglich 30 ml Liquor cerebrospinalis. Ist das Untersuchungsergebnis negativ, werden drei Alternativmöglichkeiten zur Abwägung aufgezeigt: die Wiedervorstellung im Intervall, eine Wiederholung der Untersuchung nach frühestens einer Woche oder die Durchführung einer anderen Untersuchungsmethode. Als Optionen für die Alternativuntersuchung werden die Anlage einer ELD, die kontinuierliche ICP-Messung sowie die Bestimmung des R_{out} angeführt, deren Resultate im positiven Fall ebenfalls zur Indikationsstellung der Shuntimplantation herangezogen werden können.

Die Kombination aus einer am ehesten nicht atrophisch bedingten Ventrikelerweiterung und einer typischen Symptomatik ist allen vorgestellten diagnostischen Pfaden gemeinsam

als Grundvoraussetzung dafür, eine weiterführende Diagnostik einzuleiten. Der verwendete Diagnostikpfad stellt dabei aufgrund der prognostischen Relevanz die Gangstörung heraus, während die beiden Leitlinien keinem Symptom der Hakim-Trias den Vorrang geben. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen darüber, wieviele der drei Kardinalsymptome vorhanden sein müssen. Dieses Kriterium wird im klinischen Alltag höchstwahrscheinlich einer individuellen Auslegung unterliegen. Für die Einschätzung der Ventrikulomegalie wird übereinstimmend der Evans-Index herangezogen.

Da es sich bei der etablierten Therapie um einen operativen Eingriff handelt und - neben der langfristig schwer umsetzbaren wiederholten Punktion - keine konservative Therapie verfügbar ist, sollte die Operationsfähigkeit jedes Patienten stets vor einer invasiven Untersuchung evaluiert und bestätigt werden. Lediglich die amerikanischen Leitlinien führen diesen Punkt explizit auf.

Anschließend ergeben sich deutliche Unterschiede bezüglich der weiteren Vorgehensweise. Marmarou et al. halten es prinzipiell für vertretbar, bei sehr typischer klinischer Präsentation auf die invasiven Methoden verzichtend unmittelbar die Operationsindikation zu stellen. Es wird jedoch herausgestellt, dass die Genauigkeit der prognostischen Einschätzung mittels Durchführung zusätzlicher Untersuchungen erhöht wird.

Als nach allgemeiner Auffassung leicht durchführbare Methode wird in den Leitlinien stets initial ein CSF-tap-Test empfohlen, da er aufgrund seiner hohen Sensitivität allein die Indikationsstellung zur Operation rechtfertigt. Während Ishikawa et al. die Entnahme von 30 ml Liquor cerebrospinalis als ausreichend und den Patienten weniger belastend ansehen, empfehlen Marmarou et al. eine Mindestentnahmemenge von 40-50 ml für eine gute prognostische Sensitivität. Dieses Volumen dient auch am Unfallkrankenhaus Berlin als Zielmenge. Abweichend von den Leitlinien legt der dort verwendete Diagnostikpfad den weiteren Einschätzungen stets eine Kombination aus Infusionstest und CSF-tap-Test zugrunde. In der aufgeführten Reihenfolge können beide Untersuchungen unmittelbar nacheinander erfolgen. Das positive Ergebnis bei einem der beiden Verfahren ist zur Diagnosebestätigung ausreichend. Ishikawa et al. führen nach der Erstentnahme eine Woche als Mindestintervall bis zur erneuten Durchführung eines CSF-tap-Tests an, welches auch vor einem Infusionstest eingehalten werden müsste. Wird der Infusionstest jedoch vorangestellt, entfällt diese Wartezeit.

Das weitere Vorgehen ist nun ergebnisabhängig, da positive Resultate zwar jeweils ein operatives Vorgehen indizieren, negative jedoch aufgrund der niedrigen Spezifität der Ver-

fahren keinen Ausschluss von dieser Therapieoption rechtfertigen. Sowohl Marmarou et al. als auch Ishikawa et al. lassen dem Behandelnden offen, welches Verfahren er im weiteren Verlauf zusätzlich zum CSF-tap-Test durchführen kann und daher bevorzugt. Dies ist verständlich und notwendig, da sich diagnostische Empfehlungen an alle Behandelnden einer Erkrankung unabhängig von Möglichkeiten und Expertise bezüglich einer Methode richten. Schwellwerte werden nicht festgelegt. Die Verwendung des in dieser Arbeit vorgestellten Entscheidungsweges setzt voraus, dass alle aufgeführten Methoden durchführbar sind und ihre Ergebnisse ausgewertet und interpretiert werden können. Der ELD, die auch am Unfallkrankenhaus Berlin komplettierend bei negativen Vorergebnissen empfohlen wird, wird übereinstimmend die höchste prognostisch-diagnostische Güte zugeschrieben.

Die entscheidende Abweichung des verwendeten Diagnostikpfades von den vorgestellten Leitlinien stellt somit die Durchführung des Infusionstests bei allen Patienten dar. Anhand der Ergebnisse wird überprüft, ob dies neben der Praktikabilität Vorteile bei der prognostisch-diagnostischen Einschätzung bietet.

4.3 Ist die operative Therapie überhaupt gerechtfertigt?

Eindeutig, das heißt auf hohem Evidenzlevel belegt, ist die Wirksamkeit der ventrikuloperitonealen Shuntimplantation beim NPH nicht [54]. Die klinischen Erfahrungen sprechen dennoch für eine operative Therapie. Die Durchführung einer randomisierten placebokontrollierten Studie ist nicht zuletzt aus ethischen Überlegungen kaum denkbar und daher auch für die Zukunft nicht zu erwarten. Bergsneider et al. [4] gehen davon aus, dass betroffene Patienten der Teilnahme an einer solchen Studie ohnehin kaum zustimmen dürften, obwohl die gewonnenen Erkenntnisse über den Spontanverlauf durchaus wertvoll wären.

Diese Lücke versuchten Scollato et al. [55] zu schließen. Sie konnten zeigen, dass bei Patienten, die bei bestehender Indikation eine operative Therapie ablehnten, eine Progression der Symptomatik auftritt. Wenngleich die Zahl der untersuchten Patienten mit neun sehr klein ist, steht sie im starken Gegensatz zu den hohen Besserungsraten nach Shuntimplantation. Eine objektivierbare spontane Symptombesserung wurde auch von Kahlon et al. [56] nicht beobachtet. Es wurden jedoch Patienten betrachtet, die aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse nicht operiert worden waren.

Stärkstes Gegenargument neben der Datenlage sind potentielle Komplikationen der neuro-

chirurgischen Therapie. Diese konnten innerhalb der letzten 10 Jahre von durchschnittlich 38% [57] auf unter 20% [1] reduziert werden. Schwerwiegende Komplikationen treten ebenfalls seltener auf. Malm et al. [58] zeigten bereits im Jahr 2000 eine mit Patienten nach erstmaligem Hirninfarkt vergleichbare Lebenserwartung für Patienten nach Shuntoperation. Demgegenüber war zwar eine diesbezügliche Unterlegenheit gegenüber der gleichaltrigen Kontrollgruppe ohne bekannte zerebrale Pathologie erkennbar, ob dies jedoch auch auf nicht operierte NPH-Patienten zutrifft, bleibt in dieser Untersuchung offen. Aufgrund der inzwischen niedrigeren Komplikationsrate sollte aktuell eine günstigere Prognose für die operierten iNPH-Patienten bestehen.

Neben dem mit bei Responderraten von durchschnittlich 80% [42, 56, 59, 60] assoziierten Gewinn an Lebensqualität steht nach neueren Studien sogar eine erhöhte Lebenserwartung bei den operierten Patienten [61] .

4.4 Der Wert dieser Untersuchung

In die vorliegende Untersuchung konnten 128 Patienten mit der Diagnose eines iNPH eingeschlossen und ihre Daten ausgewertet werden. Im Vergleich dazu umfassten andere Studien zur Diagnostik des iNPH die Daten von 79 [19], 68 (davon 51 iNPH) [56], 51 [21], 231 (davon 147 iNPH) [59], 55 [62] und 130 [42] Patienten, so dass sie eine vergleichbare Aussagekraft besitzen sollte. Im Gegensatz zu zwei der genannten Untersuchungen wurden nur Patienten mit der Diagnose eines iNPH untersucht, so dass die Ergebnisse diesbezüglich aus der Betrachtung einer homogenen Gruppe hervorgehen. Während von einigen Autoren [2, 14] eine sekundäre Genese als prognostisch günstiger Faktor das Therapieergebnis betreffend angesehen wird, teilen andere [1] diese Einschätzung nicht. Dieser potentielle Einflussfaktor kann ausgeschlossen werden.

Die Charakteristika der aufgeführten Studien zeigt die auf der folgenden Seite befindliche Tabelle 9.

Neben der Ermittlung der Gütekriterien für den prognostischen Nutzen wurde für die diagnostischen Untersuchungsmethoden anhand der Likelihood-Ratio eine Bewertung über deren Eignung als Testverfahren vorgenommen.

Klinische Parameter und die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen wurden betrachtet und ins Verhältnis zur Symptombesserung gesetzt. Durch die gemeinsame Betrachtung sind Rückschlüsse auch darauf möglich, welche Methode in welcher Situation

Tabelle 9: Charakteristika von Studien zur Diagnostik des iNPH

| Erstautor und Jahr | n | Zielwert | diagnostische Verfahren | Studiendesign |
|----------------------------|-------------------|---|--|--|
| Greenberg 1977 [19] | 3 | Besserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs) | Symptomatik, zerebrale Bildgebung, Ruhedruck | restrospektiver Report |
| Kahlon 2002 [56] | 68 (51 iNPH) | prozentuale Besserung (Gang $\leq 5\%$, Mental $\leq 25\%$) | CSF-tap-Test, Konstant-Raten-Infusionstest | prospektive Nachuntersuchung, Op abhängig von diagn. Ergebnissen |
| Savolainen 2002 [21] | 51 | klinische Besserung nach 3Mo, 1-5 Jahren | ICP-Messung und Infusionstest | prospektive Studie, Op abhängig von ICP-Messung |
| Zemack 2002 [59] | 231 (147 iNPH) | improvement-index von 0 (unverändert) bis 1(exzellente) | Konstant-Druck-Infusionstest, bei Bedarf CSF-tap-Test 50ml | retrospektiv, Untersuchung der Operierten zur Ventilevaluation |
| Pujari 2008 [62] | 55 | Besserung symptombezogen definiert | nach [33], ICP-Messung und ELD 3d (240ml/d) | restrospektiv, Operierte mit 3-Jahres-Nachuntersuchung |
| Eide 2010 [42] | 130 | NPH-grade-scale + 2 Punkte = Besserung | ICP-Messung | prospektive Nachuntersuchung nach 2 Jahren (median) |

zur Anwendung kommen sollte. Zudem eröffnet sie die Möglichkeit der Identifizierung prognostisch wertvoller Befundkonstellationen. Mit diesem Ziel erfolgten die vorgenommenen Kombinationsanalysen.

4.5 Bewertung des Operationsergebnisses

Grundlage für die Beurteilung des Erfolges der operativen Therapie ist die Einschätzung der klinischen Besserung nach einem Jahr. In der vorliegenden Untersuchung wurde zu deren Beurteilung der Kiefer-Score herangezogen. Die Quantifizierung der Evolution erfolgte mittels der NPH-Recovery-Rate. Die operative Therapie wurde dann als erfolgreich beurteilt, wenn diese einen Wert von mindestens zwei annahm. Dies entspricht ausgehend von den durch den Kiefer-Score beurteilten Symptomen einer graduellen Reduktion um mindestens 20%.

Eine Erhöhung der Unabhängigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens ist Grundlage der durch Greenberg et al. [19] bereits Ende der Siebziger Jahre vorgenommenen Beurteilung. In ihr wird nach durchschnittlich 9,7 Monaten für die erste Patientenserie und 16,7 Monaten für die zweite eine gemittelte Responderrate von 45% beschrieben. Die erste randomisierte Studie diese Thematik betreffend veröffentlichten Boon et al. [63]. Die bei dieser Untersuchung verwendete NPH-Scale ergibt sich als Summe mehrerer symptomspezifischer Subskalen und wird durch die für die Evaluierung von Hirninfarktpatienten entwickelte modifizierte Rankin-Scale [64] ergänzt. Als klinische Besserung wird eine Reduktion der Punktwerte auf der NPH-Scale von mindestens 15% verlangt. Dieses Ziel erreichten 63% der Patienten entsprechend der intention-to-treat-Analyse nach einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 11 Monaten. Verglichen mit den vorliegenden Resultaten liegt die Responderrate um über 20% niedriger.

Savolainen et al. [21] differenzieren lediglich in Besserung und keine Besserung oder Verschlechterung. Bezüglich der Symptomatik dominierte in dieser Studie die mentale Störung, was einen vermutlich outcomerelevanten Unterschied zur vorliegenden Untersuchung ausmacht. Die symptombezogen angegebenen Besserungsraten nach einem Jahr liegen mit 69% für die Gangstörung, 64% für die Urininkontinenz und 45% für die mentale Störung geringfügig unter den hier berechneten Werten von 73%, 68% beziehungsweise 46%.

Die im Jahr 2010 veröffentlichte Untersuchung von Eide et al. [42] nutzte eine NPH-

Grading-Scale, die den drei Kardinalsymptomen des iNPH je nach Ausprägung jeweils bis zu fünf Punkte zuweist, aus denen anschließend eine Summe gebildet wird. Ausgehend von der vorgenommenen Zuordnung zur Respondergruppe bei einer Mindestreduktion von zwei Punkten auf dieser Skala - dies entspricht gut 13% des maximal 15 Punkte umfassenden Scores - wird eine Responderrate von 79% bei inhomogenem Nachbeobachtungszeitraum beschrieben. Dieses Vorgehen ist dem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen am ähnlichsten und in der klinischen Praxis gut anzuwenden. Die leichte quantitative Unterlegenheit der Responderrate könnte auf den längeren Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich zwei Jahren zurückzuführen sein.

Insgesamt wird trotz der Parallelen deutlich, dass kein einheitlicher Standard sowohl für die klinische Beurteilung als auch für das Kriterium, welches eine Zuordnung zur Gruppe der Responder erlaubt, gilt. Sämtliche Werkzeuge quantifizieren jedoch das Ausmaß derselben klinischen Symptome oder zumindest deren Auswirkung auf die Alltagsfunktionalität. Daher ist eine gewisse Vergleichbarkeit vorhanden, welche zu dem Schluss führt, dass innerhalb der letzten 30 Jahre eine deutliche Optimierung der Therapieergebnisse erreicht wurde. Eingeschränkt wird diese Schlussfolgerung durch das Ergebnis von Ishikawa et al. [60], nach denen die Responderrate bezogen auf eine Besserung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens niedriger liegt und sich damit als strengeres Kriterium erwies als die symptombezogene Responderrate.

4.6 Der prädiktive Wert klinisch-anamnestischer Parameter

In der Literatur werden positive und negative Prädiktoren beschrieben, die zur Beurteilung des Einzelfalles hilfreich sein können. Zu den positiven Prädiktoren zählen ein früher Beginn der Gangstörung, ein Vorherrschen der Gangstörung bei der Gesamtsymptomatik, eine kurze Anamnese mit einem Symptombeginn vor weniger als sechs oder maximal 12 Monaten und eine ausgeprägte Komorbidität. Als negative Prädiktoren sind dahingegen das Nichtvorliegen oder im Vergleich zur mentalen Störung verspätete Auftreten einer Gangstörung, eine früh aufgetretene Demenz moderater oder schwerer Ausprägung, das Vorliegen einer Demenz seit mehr als zwei Jahren, ausgeprägte Marklagerveränderungen oder eine diffuse zerebrale Atrophie im MRT benannt [2, 13, 65, 66].

Die Symptombdauer war nicht für alle Patienten ermittelbar ebenso wie die zeitliche Reihenfolge des Auftretens der verschiedenen Störungen. Die zerebrale Bildgebung beschränkte

sich in den meisten Fällen auf die Computertomographie. Untersucht wurde daher der prädiktive Wert der exakt quantifizierbaren Parameter Alter bei Operation, Kiefer-Score für die präoperative Symptomatik und CMI.

Das Operationsergebnis ist nicht altersabhängig.

Für den Parameter Alter zum Zeitpunkt der Operation konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Operationsergebnis gezeigt werden, so dass zumindest aus der vorliegenden Untersuchung hervorgeht, dass er kein Auswahlkriterium darstellen sollte. Shprecher et al. [10] kamen ebenfalls zu dieser Einschätzung. Der damit assoziierte Einflussfaktor Komorbidität findet bereits im CMI Ausdruck und kann daher unabhängig betrachtet werden.

Für einen hohen initialen Kiefer-Score besteht ein ausgeprägteres Besserungspotential.

Ogleich für die Symptomausprägung präoperativ sowie den Komorbiditätsindex zu zeigen war, dass zwischen den klinischen Subgruppen signifikante Outcomeunterschiede bestehen, konnte für keinen dieser Parameter ein diagnostischer Nutzen belegt werden.

Dass eine ausgeprägtere Symptomatik mit einem Kiefer-Score von über acht Punkten mit einem besseren Operationsergebnis assoziiert war, bleibt dabei kritisch zu bewerten. Der Spielraum zur Besserung ist bei hohen Kiefer-Score-Werten in jedem Fall größer als bei sehr niedrigen Werten. Die Punktwerte eins, zwei und fünf sind teilweise nicht belegt, so dass an diesen Stellen bei Erreichen des günstigeren Kriteriums jeweils ein Sprung um zwei Punkte stattfindet. Dies schlägt sich anschließend in der Berechnung der NPH-Recovery-Rate stärker nieder. Der Kiefer-Score ist als Werkzeug zur Beurteilung insbesondere zur individuellen Verlaufsbeobachtung geeignet, jedoch nur bedingt interindividuell vergleichbar (Korrespondenz mit Prof. Dr. U. Meier).

Patienten mit wenigen Nebenerkrankungen profitieren in höherem Maße von der operativen Therapie.

Unbestritten und erwartungsgemäß [67] ist der Einfluss des Nebenerkrankungsprofils darauf, ob und in welchem Maße ein klinisches Besserungspotential besteht. Patienten mit einem CMI von maximal drei Punkten profitierten in signifikant höherem Maße von der Operation als diejenigen mit einem höheren CMI. Zu vermerken ist dabei die deutliche numerische Überlegenheit der ersten Gruppe, die 88 der untersuchten 128 Patienten umfasst. Bei Patienten mit zahlreichen und schwerwiegenden Nebenerkrankungen wird häufiger aus dieser Problematik heraus von einer operativen Therapie Abstand genommen.

Eide et al. [42] fanden eine vier- bis fünffach erhöhte zerebro- und kardiovaskuläre Komorbidität in der Respondergruppe im Vergleich zu den Nonrespondern. Auch wenn aufgrund der unterschiedlichen Kriterien und der fehlenden Quantifizierung bezogen auf den Einzelpatienten ein Vergleich nicht möglich ist, ist dies zunächst ein überraschendes Ergebnis. In Anbetracht der Erkenntnisse, dass vaskuläre Veränderungen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des iNPH spielen, erklärt dies möglicherweise das gute Therapieansprechen - und stellt die Diagnose bei den Nonrespondern auf der anderen Seite in Frage.

Insbesondere zerebrovaskuläre Komorbiditäten führen unabhängig vom Vorliegen eines iNPH zur Beeinträchtigung zerebraler Funktionen und werden durch eine Shuntimplantation kausal nicht behandelt. Eine optimale internistische und gegebenenfalls neurologische Betreuung der betroffenen Patienten ist unabdingbar und trägt wesentlich zum Behandlungsergebnis der neurochirurgischen Therapie bei.

4.7 Der prädiktive Wert der diagnostischen Untersuchungsmethoden

Als anerkannte Verfahren stehen für die Diagnostik des iNPH der CSF-tap-Test, die Berechnung von Compliance und Abflusswiderstand nach hydrodynamischer Untersuchung, die Analyse der kontinuierlichen Hirndruckmessung sowie die Anlage einer Liquordrainage mit anschließender klinischer Beurteilung zur Verfügung. Entsprechend des zugrunde gelegten Fließschemas wurden die beiden erstgenannten Untersuchungen bei allen Patienten durchgeführt. Bei 12 Patienten erfolgte im Anschluss zusätzlich die Anlage einer lumbalen Liquordrainage.

Liquorentlastende Verfahren haben die höchste Sensitivität.

Die höchste outcomebezogene Sensitivität erreichte die Liquordrainage über zwei bis drei Tage mit 100% mit der methodenbedingten Einschränkung bezogen auf die Berechnung der übrigen Gütekriterien. Während sich unter den auf diesem Weg eingeschlossenen Patienten ein Nonresponder befand, berichten andere Autoren sogar von einer 100%igen Responderate [39]. Da diese Untersuchung bei Patienten, bei denen bereits aufgrund eines positiven CSF-tap-Tests die Indikation zur Operation gestellt wurde, nicht durchgeführt wird, könnte ihr prognostischer Wert unterschätzt werden [33].

Der CSF-tap-Test erreichte die zweithöchste Sensitivität mit 91%. Dieser Wert ist mit den in der Literatur beschriebenen vergleichbar: Hebb et al. [57] fanden durchschnittlich 85% in den analysierten Daten, Ishikawa et al. [60] sogar 93%. Die große Schwäche dieser einfach und komplikationsarm durchführbaren Methode liegt in ihrer niedrigen Spezifität mit lediglich 18%, die ebenfalls das Ergebnis von Ishikawa et al. bestätigt. Entsprechend konnte ihr Nutzen als Einzelkriterium anhand der Likelihood-Ratio nicht belegt werden. In Anbetracht der gefundenen Werte stellt der CSF-tap-Test ein gutes Ein- jedoch ein schlechtes Ausschlusskriterium dar. Da für die prolongierte Liquordrainage keine Spezifität ermittelt werden konnte, ist eine Aussage darüber, wie gut sie in der Lage ist, dieses Defizit auszugleichen, an dieser Stelle nicht möglich.

Schwellwerte für den R_{out} müssen differenziert beurteilt werden.

Die Werte für den Abflusswiderstand zeigen keine so ausgeprägte Diskrepanz, wobei auch hier die Sensitivität mit 61% deutlich höher als die Spezifität mit 44% ist. Ebenso wie von Boon et al. [20] geschildert, ist die Erhöhung des Schwellwertes zur Diagnosebestätigung mit einer Erhöhung der Spezifität auf Kosten der Sensitivität assoziiert. In der zitierten Studie, die ebenfalls das Operationsergebnis als Zielparameter wählte, wurde die höchste und damit vermutlich positive Likelihood-Ratio bei einem Schwellwert von 18 mmHg·min/ml ermittelt. Der optimale Trennwert für das untersuchte Patientenkollektiv lag hingegen lediglich bei 14,15 mmHg·min/ml. Im Gegensatz zur Dutch NPH Study wurde ein Wert für die Likelihood-Ratio von über drei für keinen Schwellwert erreicht, so dass das Untersuchungsverfahren nicht als gut zu bewerten war.

Die große Variabilität der als Ergebnisse verschiedener Studien empfohlenen Schwellwer-

te [20, 41, 50, 56] legt die Annahme nahe, dass diese methodenspezifisch sind und für jedes verwendete Verfahren und dessen spezifische Durchführungsbedingungen einzeln ermittelt werden müssen. Diese Einschätzung teilen andere Autoren [33]. Eine Untersuchung von gesunden jungen Probanden zur Ermittlung physiologischer Werte konnte prinzipiell die Erfahrung aus Studien mit NPH-Patienten bestätigen [68]. Bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse sind zudem mindestens die Kovariablen Anamneselänge und Alter des Patienten zu beachten. Es wurde gezeigt, dass mit zunehmender Symptombdauer der Abflusswiderstand sinkt [69], wohingegen mit zunehmendem Alter ein Anstieg desselben zu verzeichnen ist [70, 71]. Eine Anhebung des bisher verwendeten Schwellwertes von 13 mmHg·min/ml für alle Patienten ist vor diesem Hintergrund nicht zielführend. Die Bestimmung des Abflusswiderstandes kann die Sensitivität der präoperativen Diagnostik erhöhen [33]. Sie ist als alleiniges diagnostisches Verfahren allerdings nicht zu empfehlen.

4.8 Bewertung der Kombinationsanalysen

Ausgehend von den verwendeten Kriterien für den CSF-tap-Test sowie den R_{out} hatten 61% der Patienten ein übereinstimmendes Untersuchungsergebnis. Bei Kahlon et al. [56] traf dies lediglich auf 45% der Patienten zu. Für eine positive Übereinstimmung konnte dort eine Responderrate von 100% ermittelt werden, während die Responderraten sich in der vorliegenden Untersuchung kaum von denen in den Gruppen mit nur einem positiven Ergebnis unterscheiden.

Die Durchführung eines Liquorinfusionstests bei allen Patienten ist kritisch zu bewerten.

Die Outcomeverteilung für die Ergebniskombinationen zeigt, dass im untersuchten Patientenkollektiv von insgesamt 110 lediglich sechs Responder beziehungsweise 5% ausschließlich Dank des Infusionstestergebnisses erkannt wurden. Diese Zahl ist im Verhältnis zum Gesamtkollektiv sehr klein und wirft daher die Frage auf, ob die standardmäßige Durchführung eines Infusionstests in Anbetracht dessen gerechtfertigt ist.

Es gibt wichtige Gründe, die dafür sprechen, dieses Vorgehen beizubehalten:

- Patienten wird ein längerer oder gar erneuter stationärer Aufenthalt sowie eine zweimalige Lumbalpunktion erspart. Eine extraventrikuläre Drainage bei Kontraindikati-

on für die lumbale Untersuchung könnte zwar für beide Untersuchungen, wenn diese im Rahmen eines Klinikaufenthaltes erfolgten, belassen werden. Dadurch erhöht sich jedoch die Infektionswahrscheinlichkeit und auch in diesem Fall würde die stationäre Behandlungsdauer überproportional erhöht. Nach dem CSF-tap-Test könnte frühestens nach einer Woche ein Infusionstest erfolgen.

- Da die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen der verwendeten Methode nicht schwerwiegend waren und lediglich vorübergehend bestanden [50], stellt dies auch ein Argument für die routinemäßige Durchführung dar.
- Die Evaluierung des im Anschluss an den Infusionstest durchzuführenden CSF-tap-Tests ermöglicht als Nebeneffekt eine klinische Überwachung des neurologischen Status sowie der Punktionsstelle über mehrere Tage. Die Sicherheit für den Patienten erhöht sich durch frühe Erkennung eventueller Komplikationen deutlich.

Demgegenüber stehen jedoch auch wichtige Sachverhalte, die gegen die Durchführung des Infusionstests bei allen Patienten sprechen:

- Die Untersuchung, wenngleich deutlich kürzer als noch bei Katzmann et al. [72] beschrieben, ist insbesondere für stark beeinträchtigte Patienten belastend, denn sie müssen möglichst ruhig auf der Seite liegen und in dieser Position für knapp 45 Minuten verharren. Liegt eine ausgeprägte kognitive Einschränkung, eine Inkontinenz oder eine degenerative muskuloskelettale Erkrankung vor, können sich hier Schwierigkeiten ergeben.
- Die ambulante Durchführung des CSF-tap-Tests, wie bei Tarnaris et al. [38] angeführt, könnte zudem prinzipiell das Argument des längeren stationären Aufenthaltes entkräften, wenn dies nicht für viele Patienten eine aufwendige und teilweise nicht zumutbare Anstrengung durch die ambulante Wiedervorstellung zur klinischen Evaluation zu mehreren Zeitpunkten bedeuten würde. Genau die Patienten, für die der Infusionstest selbst eine Belastung darstellt, könnten kaum von einer solchen Lösung profitieren.

Ziel sollte es daher sein, nicht nur diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen der Infusionstest entscheidend zur Diagnosefindung beiträgt, sondern auch jene, bei denen er dies nicht vermag.

Der Komorbiditätsindex ist ein guter Prädiktor und als diagnostisches Zusatzkriterium geeignet.

Im untersuchten Patientenkollektiv konnten durch die Kombination aus positivem CSF-tap-Test und einem CMI von höchstens vier bei Erfüllen von mindestens einem der Kriterien alle Responder eingeschlossen werden. Alle Responder, deren CSF-tap-Test-Ergebnis negativ ausfiel, hatten unabhängig vom Infusionstestergebnis einen CMI unterhalb des optimalen Trennwertes von 4,5. Die fälschlicherweise durch dieses Kriterium eingeschlossenen Nonresponder hatten allesamt niedrige CMI-Werte, so dass auch eine Absenkung des Schwellwertes nicht zum Ausschluss geführt hätte. Das Defizit der niedrigen Spezifität bleibt entsprechend bestehen, da keiner der Nonresponder ausgeschlossen wurde. Da für die ausgeschlossenen, weil nicht operierten Patienten keine Daten ausgewertet wurden, kann eine Aussage, ob diese Kriterien zu dem gleichen Ergebnis wie die vorgenommene Diagnostik geführt hätten, an dieser Stelle nicht getroffen werden.

Nachdem die univariate Analyse keinen effektiven Einzelprädiktor für das Operationsergebnis Shuntresponder geliefert hatte, wurden ausgewählte Parameterkombinationen auf ihren gemeinsamen prädiktiven Wert untersucht. Eine solche Analyse hatten Pujari et al. [62] mit den Variablen Alter bei Operation, Geschlecht, Vorhandensein der vollständigen Hakim-Trias, Symptombdauer und Art des implantierten Ventils für die Besserung der Gangstörung durchgeführt. Dabei konnte keine signifikant prädiktive Kombination identifiziert werden. Zusätzlich zu den klinischen Angaben Alter bei Operation und Symptomausprägung präoperativ flossen nun die etablierten und anhand der ROC-Kurven ermittelten Schwellwerte für die diagnostischen Untersuchungsverfahren sowie der CMI mit dem durch Meier et al. [67] ermittelten Trennwert ein. Jedoch konnte auch für diese Kombinationen aus jeweils zwei klinischen Parametern und zwei Untersuchungsergebnissen kein signifikanter Zusammenhang zur Vorhersage des Operationsergebnisses Shuntresponder ermittelt werden. Lediglich für den CMI ergab sich eine Tendenz.

Die präinterventionelle Symptomausprägung und der CMI zur Subgruppierung stellen einen möglichen Ansatz zur Entwicklung individueller diagnostischer Wege dar.

Bereits an den Werten für die einzelnen Parameter ist deutlich erkennbar, dass bestimmte Patientensubgruppen zwar ein signifikant besseres Operationsergebnis haben, die Parameter jedoch nicht mit ausreichender Genauigkeit in der Lage sind, Responder von Nonrespondern abzugrenzen.

Bezogen auf die NPH-Recovery-Rate nach 12 Monaten konnte eine klinische Parameterkombination identifiziert werden, für die ausgehend vom Wert für den Abflusswiderstand eine signifikant ausgeprägtere Symptombesserung vorherzusagen war. Dies trifft bei einem initialen Kiefer-Score von maximal sieben sowie einem CMI von maximal sechs mit einem Trennwert für den R_{out} von 19 mmHg·min/ml zu. Entsprechend scheint der R_{out} mit hohem Schwellwert bis zu einer Symptomatik mittlerer Ausprägung und bis zu einem submaximalen Nebenerkrankungsprofil bezogen auf das globale Outcome einen prädiktiven Wert zu haben. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit der Identifizierung klinischer Zusatzkriterien für die Bewertung des R_{out} .

Die Gütekriterien für die Vorhersage eines Therapieerfolges konnten durch diese Einschränkungen nicht optimiert werden. Die Ergebnisverteilung zeigt erneut das Problem auf, dass sehr hohe Schwellwerte zum Ausschluss vieler von der Therapie profitierender Patienten führen. Im konkreten Fall werden lediglich 18 der 58 Shuntresponder ein- und 40 ausgeschlossen. Die Proportionen machen deutlich, dass sich an dieser Stelle keine Konsequenzen für die klinische Anwendung ergeben sollten.

4.9 Grenzen der Untersuchung

Klinische Studien orientieren sich vorrangig am Ergebnis der etablierten operativen Therapie. Diese Verfahrensweise wurde auch in der vorliegenden Arbeit gewählt, um Rückschlüsse auf geeignete diagnostische Parameter zu ziehen. Der outcomebasierte Ansatz ist jedoch fehlerhaft und wird daher kritisiert [33]. Als Grund dafür wird angeführt, dass selbst eine korrekt gestellte Diagnose klinisch durchaus mit einem negativen Operationsergebnis assoziiert sein kann. Dies könnte im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, welches möglicherweise bereits therapierefraktär ist, der Fall sein. Auf der anderen Seite ist bei Pa-

tienten, die nicht von der Operation profitierten, das Vorliegen eines iNPH allein aufgrund des fehlenden positiven Operationsergebnisses nicht auszuschließen. Die vorgenommene Gegenüberstellung von Shuntrespondern und Nonrespondern ermöglicht somit ausschließlich Aussagen bezüglich der Sensitivität und Spezifität der präoperativen Erkennung eines Shuntresponders. Über den reinen diagnostischen Nutzen der einzelnen Verfahren zur Identifizierung des iNPH kann keine Bewertung und Schlussfolgerung erfolgen.

Hebb und Cusimano [57] forderten daher bereits 2001 in ihrer Metaanalyse zum iNPH, dass diagnostische Verfahren ausschließlich prospektiv bewertet werden und die Therapieentscheidung unabhängig von ihrem Ergebnis anhand der klinischen Befunde erfolgen sollte. Zumindest bei Patienten mit sehr typischer Symptomatik ist dies denkbar. Malm et al. [9] kamen sogar zu dem Ergebnis, dass die durchgeführte zusätzliche Diagnostik mittels CSF-tap-Test und Infusionstest (Konstant-Druck-Technik) der klinischen Beurteilung nicht überlegen ist. Eine ähnliche Einschätzung resümiert die Untersuchung von Delwel et al. [73]. Demgegenüber steht die möglichst exakte Indikationsstellung vor einem neurochirurgischen Eingriff, dessen potentielle Komplikationen zwar seltener geworden sind, aber für den einzelnen Patienten dennoch schwerwiegend verlaufen können. Wenngleich die Datenlage teils widersprüchlich ist, wird in keiner Leitlinie auf eine zusätzliche Untersuchung verzichtet [3, 18, 33]. Aktuelle prospektive Studien, die eine sehr differenzierte Vorauswahl anhand bildmorphologischer Kriterien in der MRT vornehmen [74, 75], widersprechen der Notwendigkeit zusätzlicher invasiver Verfahren.

Es gibt keinen Goldstandard, mit dem ein Vergleich erfolgen kann. Die Patienten, bei denen sich aus der Diagnostik keine Operationsindikation ergeben hat oder die ein solches Vorgehen ablehnten, wurden nicht nachuntersucht, so dass der Spontanverlauf nicht beurteilt werden kann. Damit gibt es für die operierten Patienten keine Vergleichsgruppe. In diesem Zusammenhang ist jedoch anzumerken, dass die Patientcompliance bezüglich wiederholter Wiedervorstellungen zur Nachuntersuchung bei operierten Patienten naturgemäß größer ist als bei Patienten, die keinerlei Therapie erhalten haben. Dies erschwert den Vergleich dieser beiden Patientengruppen deutlich, macht ihn jedoch nicht unmöglich. Komplikationen wurden nicht erfasst und ausgewertet. Insbesondere Patienten mit letalen Komplikationen vor der Folgeuntersuchung wurden methodenbedingt nicht erfasst. Eine Aussage zu komplikationsassoziierten Ergebnisveränderungen kann somit nicht getroffen werden.

Nicht betrachtet wurde zudem der Einfluss der verwendeten Ventileinheit und deren Ein-

stellung auf das Operationsergebnis. Sowohl die technische Weiterentwicklung im betrachteten Zeitraum als auch zahlreiche, zum Teil randomisierte Vergleichsstudien legen nahe, dass deutliche Ergebnisunterschiede zwischen den Patienten abhängig vom verwendeten Ventil und seiner Druckstufe zu erwarten sind [46,59,63,76]. Prinzipiell scheinen verstellbare Ventile aufgrund der nichtinvasiven Anpassungsmöglichkeiten der Druckstufe von Vorteil. Die Ergebnisse der SVASONA-Studie [77, 78] konnten die Überlegenheit von gravitations-assistierten Ventilen zur Vermeidung von Überdrainagekomplikationen belegen.

Beim Wert für den Abflusswiderstand wurden Mittelwerte erfasst. Die individuelle Beurteilung erfolgt jedoch stets anhand eines druckspezifischen Werteprotokolls und des Verlaufs der Druckkurve. Die zunächst vorgenommene Subauswertung der Widerstandswerte im Bereich von 10-15 mmHg erbrachte keine Ergebnisse, die von den vorliegenden in relevantem Ausmaß abwichen. Daher wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

Die Verwendung nur einer Kanüle für die Infusion und die Druckmessung beim Infusionstest birgt prinzipiell den Nachteil, dass der initiale Druckanstieg bei Infusionsbeginn nicht ausgeglichen werden kann [79]. In diesem Punkt und aufgrund seiner Auswirkungen auf den R_{out} an dieser Stelle ist die Verwendung des Mittelwertes möglicherweise sogar von Vorteil.

Wie andere Autoren zutreffend anmerkten [80], ergibt sich aus der quantitativen Überlegenheit der Respondergruppe - sie umfasst 110 Patienten im Gegensatz zu 18 Nonrespondern - ein großer Einfluss auf den positiven prädiktiven Wert (PPV). Grund dafür ist der im Verhältnis zu den Richtig-Positiven kleine Wert für die Falsch-Positiven, wodurch sich automatisch ein Quotient nahe eins, entsprechend 100%, ergibt. Da dieses Problem bei adäquaten Therapieerfolgen und der Wahl des Therapieerfolges als Zielparameter unumgänglich ist, ergeben sich methodisch keine Korrekturmöglichkeiten. Dies sollte bei der Betrachtung der Gütekriterien jedoch beachtet und der PPV daher entsprechend bewertet werden.

4.10 Aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik des iNPH

Die Ergebnisse zweier prospektiver, multizentrischer Studien werfen neue Fragen auf. Gestaltet wurden beide mit dem Ziel, Wege zur Steigerung der Vorhersagegenauigkeit eines Operationserfolges nach Shuntimplantation zu finden. Dabei wurde das Operationsergebnis bei allein aufgrund klinischer und radiologischer Kriterien im zerebralen Magnetreso-

nanztomogramm gestellter Operationsindikation bestimmt, um die Güte der zusätzlichen diagnostischen Verfahren prospektiv evaluieren zu können.

Die japanische SINPHONIE-Studie (Study of INPH on neurological improvement) [60, 74] konnte zur Evaluation 100 Patienten einschließen, die European iNPH Multicentre Study [75, 80] 115. Beide nutzten eigene Graduierungssysteme zur Quantifizierung der Symptomausprägung und Besserung zusätzlich zur modified Rankin Scale (mRS) [64]. Auch die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe der Shuntresponder erfolgte nicht einheitlich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 gegenübergestellt.

Tabelle 10: Gütekriterien für die Untersuchungsmethoden der vorliegenden Arbeit und die japanische und europäische Multizenterstudie (alle Werte in %)

| Untersuchung | CSF-tap-Test | | R_{out} | | Graduierung und Zielwert |
|---------------------------|--------------|------------|-----------------------|------------|--|
| | Sensitivität | Spezifität | Sensitivität | Spezifität | |
| Ishikawa et al. 2012 [60] | 93* | 20* | - | - | Besserg. iNPHGS nach Kubo et al. und mRS - 1 |
| Wikkelsø et al. 2012 [80] | 52 | 59 | > 12mmHg·min/ml 70 | 35 | iNPHGS nach Hellström et al. [81] +5Pkt. und mRS - 1 |
| eigene Untersuchung | 91 | 18 | > 13mmHg·min/ml 61 | 44 | Kiefer-Score, NPH-Recovery-Rate von mind. 2 |

Bemerkenswert ist dabei, dass die dieser Arbeit zugrunde gelegte Untersuchung zu vergleichbaren Ergebnissen kam wie Ishikawa et al., obgleich hier die Untersuchungsergebnisse in die Therapieentscheidung einfließen. Die gewählte Vergleichskategorie spiegelt am ehesten die Kriterien wider, die zur Bewertung des CSF-tap-Tests am Unfallkrankenhaus Berlin verwendet wurden. Unter Zuhilfenahme eines Ruhedruckes über 11 mmHg als Zusatzkriterium konnte in Japan eine weitere Optimierung der diagnostischen Güte erreicht werden.

In der europäischen Studie ergaben sich bezüglich des CSF-tap-Tests deutliche Unterschiede. Die Autoren merken einschränkend an, dass einige teilnehmende Zentren besse-

re Untersuchungsergebnisse zeigten als andere und führen dies auf Unterschiede in der Durchführung zurück. Das Defizit bezüglich der Spezifität bei diesem Verfahren ist ebenfalls nicht erkennbar. Eine Erklärung dafür wird nicht gegeben. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang das sehr kurze Nachuntersuchungsintervall von lediglich drei Stunden. Es erfolgte keine Wiederholung der klinischen Beurteilung zu einem späteren Zeitpunkt.

Während Ishikawa et al. zu dem Schluss kommen, dass ein positiver CSF-tap-Test als initiales invasives Diagnostikum wertvolle prognostische Zusatzinformationen liefert, wurde ein solcher Nutzen durch die Ergebnisse von Wikkelsø et al. nicht bescheinigt. Das Design beider Studien, die die Untersuchungsergebnisse nicht in die Therapieentscheidung einfließen ließen, lässt im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit eine solche Schlussfolgerung zu. Einschränkend beim Vergleich wirkt sich auch hier die Verwendung unterschiedlicher Beurteilungskriterien aus.

Aus den Ergebnissen beider zitierter Studien folgt perspektivisch die Möglichkeit, stets eine Bildgebung mittels MRT zu fordern und unter Verwendung differenzierter Auswahlkriterien für diese die Operationsindikation ohne weitere invasive Diagnostik zu stellen. Die Erfolgsraten nach einem Jahr waren mit 80 und 84% bezogen auf die Symptomskalen deutlich höher, als noch von Marmarou et al. [33] beschrieben.

4.11 Schlussfolgerungen

Der verwendete Diagnostikpfad ist gut geeignet, um den Erfolg einer Shuntimplantation bei iNPH vorherzusagen. Dies zeigt die ermittelte Responderrate von 86%. Für keinen der klinischen Parameter Alter bei Operation, präoperativer Kiefer-Score und CMI sowie die diagnostischen Untersuchungsmethoden CSF-tap-Test, Infusionstest mit Berechnung des Abflusswiderstandes R_{out} und ELD konnte ein diagnostischer Einzelnutzen nachgewiesen werden. Auch eine Parameterkombination mit signifikantem Zusammenhang zum Operationsergebnis Shuntresponder nach einem Jahr wurde nicht gefunden. Es bestehen jedoch signifikante Unterschiede im Vorhersagewert der diagnostischen Methoden für klinische Subgruppen bezogen auf das Ausmaß der Symptombesserung.

Alle erfassten Symptome der Hakim-Trias können durch die Therapie graduell oder vollständig gebessert werden. Das Gangbild bessert sich am meisten, während die mentale Störung am wenigsten beeinflusst werden kann. Bei Betrachtung der Rohdaten wird jedoch deutlich, dass eine mentale Störung jedweder Ausprägung in unterschiedlichem Maße

beeinflussbar ist, so dass prinzipiell immer ein Besserungspotential besteht.

In jedem Lebensalter ist eine operative Therapie sinnvoll, es stellt kein ergebnisrelevantes Kriterium dar. Obgleich für einen höheren Kiefer-Score von über acht ein besseres Operationsergebnis zu verzeichnen ist, unterliegt dieses Resultat einigen Einschränkungen und sollte daher nicht in die Entscheidungsfindung zur Therapie einfließen. Auch ein niedrigerer CMI ist mit einem besseren Operationsergebnis assoziiert.

Die meisten Shuntresponder wurden zutreffend durch den CSF-tap-Test identifiziert, der R_{out} scheint nur für eine geringe Patientenzahl zusätzliche diagnostische Erkenntnisse zu liefern. Für welche Patienten er das relevantere und damit ein notwendiges Kriterium darstellt, sollte aufgrund der Belastung des Patienten durch die diagnostische Prozedur weiter untersucht und definiert werden. Die höchste Sensitivität erreicht die ELD, wobei für diese methodenbedingt keine Negativgruppe vorhanden war.

Der CSF-tap-Test, bei negativem Ergebnis ergänzt durch die ELD, könnte somit gemeinsam mit der initialen Symptomatik sowie dem CMI als Entscheidungsgrundlage zur Indikationsstellung der Shuntoperation dienen. Diese sollte unabhängig von den Ergebnissen des Infusionstests erfolgen. Dessen diagnostische Aussage könnte auf diesem Weg prospektiv bewertet werden. Auf Basis der Ergebnisse können Kriterien dafür gefunden werden, unter welchen Voraussetzungen eine solche Untersuchung zusätzlich erfolgen sollte. Die Verwendung differenzierter MRT-Kriterien eröffnet die Möglichkeit der prospektiven Bewertung diagnostischer Methoden, ohne dass die Responderrate und damit der Nutzen für den Patienten deutlich sinkt.

5 Zusammenfassung

Ogleich viele klinische Studien die Diagnostik des iNPH betreffend vorliegen, bleibt sie uneinheitlich und damit nur bedingt vergleichbar. Ein Goldstandard ist nicht etabliert, so dass die Analyse gewonnener klinischer Daten erschwert ist und viel Interpretationsspielraum verbleibt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die präinterventionellen Befunde sowie die prospektiv gewonnenen Nachuntersuchungsdaten von 128 Patienten zusammengetragen und ausgewertet. Aus dem klinischen Alltag als relevant eingestufte Parameter wurden daraufhin untersucht, in welchem Maße sie in der Lage waren, einen Operationserfolg vorherzusagen. Der Trennwert zwischen Shuntrespondern und Nonrespondern lag bei einer NPH-Recovery-Rate von zwei.

Unter den klinischen Parametern kommt insbesondere dem Komorbiditätsindex (CMI) eine bedeutende Rolle als Prädiktor zu. Ein signifikanter diagnostischer Nutzen für die Vorhersage eines Shuntresponders konnte jedoch weder für diesen noch für die übrigen untersuchten Parameter Alter zum Zeitpunkt der Operation und präoperativer Kiefer-Score belegt werden. Positiv auf die Recovery-Rate wirkten sich ein niedriger CMI sowie ein Kiefer-Score über acht aus.

Im Rahmen des Diagnoseschemas erfolgten bei allen Patienten ein Konstant-Raten-Infusionstest zur Ermittlung des Abflusswiderstandes R_{out} sowie ein CSF-tap-Test. War im Anschluss die Diagnose weiter unklar, wurden diese durch die Anlage einer Liquordrainage über drei Tage ergänzt. Letzte Untersuchung hatte die höchste Sensitivität mit 100%. Der CSF-tap-Test konnte einen überragenden Teil der Responder vorhersagen und hatte eine diesbezügliche Sensitivität von 91%. Seine Spezifität lag jedoch bei lediglich 18%, so dass er als alleiniges Diagnostikum nicht geeignet ist. Der R_{out} erreichte beim optimalen Schwellwert von 14,15 mmHg·min/ml aus der ROC-Analyse eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 67%. Aufgrund der Abhängigkeit von Symptombdauer und Patientenalter ist die Etablierung spezifischer Schwellwerte für klinische Subgruppen zu erwägen. Auch er ist als alleiniges Diagnostikum ungeeignet.

Die Outcomeverteilung für Kombinationen aus positivem CSF-tap-Test und R_{out} oberhalb des Schwellwertes beziehungsweise einem weniger ausgeprägten Nebenerkrankungsprofil unterstreicht die große Bedeutung des ersten als Einschlusskriterium. Die beste Ergänzung stellte ein CMI bis einschließlich vier als Zusatzkriterium dar. Die Aussagefähigkeit dieser

Erkenntnis wird jedoch durch die Tatsache, dass der CMI primär kein diagnostisches Kriterium darstellte, eingeschränkt.

Eine Parameterkombination, die einen signifikanten Vorhersagewert für das Operationsergebnis Responder hat, wurde nicht gefunden. Für die Subgruppe mit einem CMI bis einschließlich sechs und einem initialen Kiefer-Score bis einschließlich sieben wurde der Zusammenhang zwischen diagnostischen Untersuchungsergebnissen und der NPH-Recovery-Rate nach 12 Monaten untersucht. Für sie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Symptombesserung und einem R_{out} mit dem Schwellwert 19 mmHg·min/ml gezeigt werden. Die identifizierte Parameterkombination könnte Grundlage weiterer Untersuchungen zur Identifizierung von Patientengruppen sein, für die eine spezifische Modifizierung des Fließschemas erfolgen sollte.

Das vorgeschlagene Fließschema zur Diagnosefindung gemeinsam mit der Erfassung von Symptomatik und Nebenerkrankungen sind gut geeignet, um den Erfolg der etablierten operativen Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu vorherzusagen. Die Diagnosestellung des iNPH sowie die Indikationstellung zur Operation ist eine Zusammenschau sämtlicher Befunde des Patienten durch den behandelnden Mediziner. Ein einzelner der untersuchten diagnostischen Verfahren oder Parameter ist nicht ausreichend, um die klinische Diagnose zu bestätigen und das mit einer Operation assoziierte Risiko zu rechtfertigen.

Die Etablierung einheitlicher Bewertungsmaßstäbe wird die Aussagekraft und Vergleichbarkeit zukünftiger Studien erhöhen, wenn sie gelingt. Auf dieser Grundlage können diagnostische Methoden differenziert evaluiert werden und Ergebnisse einheitlich als Goldstandard in den klinischen Alltag Einzug finden. Die Etablierung der zerebralen MRT als Standardverfahren zur initialen Bildgebung hat das Potential, zukünftig in typischen Fällen die invasiven diagnostischen Verfahren verzichtbar zu machen.

Literatur

- [1] Kiefer M and Unterberg A. The Differential Diagnosis and Treatment of Normal-Pressure Hydrocephalus. *Dtsch Arztebl International* 2012, 109(1-2):15–26.
- [2] Fournier J-Y, Hildebrandt G, and Gautschi OP. Normal pressure hydrocephalus. *Rev Med Suisse* 2010, 6(245):836–839.
- [3] Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, and et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008, 48 Suppl:1–23.
- [4] Bergsneider M, Black PMcL, Klinge P, Marmarou A, and Relkin N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005, 57(3 Suppl):29–39.
- [5] Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, and Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with 'normal' cerebrospinal-fluid pressure. a treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965, 273:117–126.
- [6] Hakim S and Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965, 2(4):307–327.
- [7] Bret P, Guyotat J, and Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002? a reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as „chronic hydrocephalus“. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002, 73(1):9–12.
- [8] Brecknell JE and Brown JIM. Is idiopathic normal pressure hydrocephalus an independent entity? *Acta Neurochir (Wien)* 2004, 146(9):1003–1006.
- [9] Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, and Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 1995, 52(8):783–789.
- [10] Shprecher D, Schwalb J, and Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008, 8(5):371–376.

- [11] Brean A and Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a norwegian population. *Acta Neurol Scand* 2008, 118(1):48–53.
- [12] Brean A, Fredoe HL, Sollid S, Mueller T, Sundstroem T, and Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in norway. *Acta Neurol Scand* 2009, 120(5):314–316.
- [13] Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2000, 247(1):5–14.
- [14] Finney GR. Normal pressure hydrocephalus. *Int Rev Neurobiol* 2009, 84:263–281.
- [15] Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, and Black PMcL. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005, 57(3 Suppl):4–16.
- [16] Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, and Steudel WI. A grading system for chronic hydrocephalus. *Zentralbl Neurochir* 2003, 64(3):109–115.
- [17] Meier U. The grading of normal pressure hydrocephalus. *Biomed Tech (Berl)* 2002, 47(3):54–58.
- [18] Diener H-C and DGN. Kommission Leitlinien· *Leitlinien fuer Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4. Aufl. 2008: 654ff.
- [19] Greenberg JO, Shenkin HA, and Adam R. Idiopathic normal pressure hydrocephalus—a report of 73 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977, 40(4):336–341.
- [20] Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, and et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 1997, 87(5):687–693.
- [21] Savolainen S, Hurskainen H, Paljaervi L, Alafuzoff I, and Vapalahti M. Five-year outcome of normal pressure hydrocephalus with or without a shunt: predictive value of the clinical signs, neuropsychological evaluation and infusion test. *Acta Neurochir (Wien)* 2002, 144(6):515–523.
- [22] Golomb J, Wisoff J, Miller DC, and et al. Alzheimer’s disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68(6):778–781.

- [23] Chang S, Agarwal S, Williams MA, Rigamonti D, and Hillis AE. Demographic factors influence cognitive recovery after shunt for normal-pressure hydrocephalus. *Neurologist* 2006, 12(1):39–42.
- [24] Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, and et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 2008, 27(6):507–510.
- [25] Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000, 21(9):1574–1585.
- [26] Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004, 27(3):145–165.
- [27] Takaya M, Kazui H, Tokunaga H, and et al. Global cerebral hypoperfusion in pre-clinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 2010, 298(1-2):35–41.
- [28] Bradley WG Jr, Bahl G, and Alksne JF. Idiopathic normal pressure hydrocephalus may be a „two hit“ disease: benign external hydrocephalus in infancy followed by deep white matter ischemia in late adulthood. *J Magn Reson Imaging* 2006, 24(4):747–755.
- [29] Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, and McGuire D. Alzheimer’s disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2003, 2(8):506–511.
- [30] Hamilton R, Patel S, Lee EB, and et al. Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with alzheimer disease pathology. *Ann Neurol* 2010, 68(4):535–540.
- [31] Chrysikopoulos H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: thoughts on etiology and pathophysiology. *Med Hypotheses* 2009, 73(5):718–724.
- [32] Lemcke J and Meier U. Zur Pathophysiologie des Normaldruckhydrocephalus. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2010, 161(1):30–32.
- [33] Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, and Black PMcL. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005, 57(3 Suppl):17–28.

- [34] Zatz LM. The evans ratio for ventricular size: a calculation error. *Neuroradiology* 1979, 18(2):81.
- [35] Toma AK, Holl E, Kitchen ND, and Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2011, 68(4):939–944.
- [36] Evans WA Jr. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch NeurPsych* 1942, 47(6):931–937.
- [37] Ravdin LD, Katzen HL, Jackson AE, Tsakanikas D, Assuras S, and Relkin NR. Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008, 110(5):455–461.
- [38] Tarnaris A and Williams MA. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurg Quart* 2011, 21(1):72–81.
- [39] Haan J and Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1988, 22(2):388–391.
- [40] Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, and Vanneste JAL. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002, 72(4):503–506.
- [41] Boergesen SE. Conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1984, 71(1-2):1–45.
- [42] Eide PK and Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery* 2010, 66(1):80–91.
- [43] Liebig T, Henkes H, Kirsch M, and Kuehne D. Imaging techniques in diagnosis and differential diagnosis of communicating hydrocephalus. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006, 74(2):107–118.
- [44] Al-Zain FT, Rademacher G, Meier U, Mutze S, and Lemcke J. The role of cerebrospinal fluid flow study using phase contrast MR imaging in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2008, 102:119–123.

- [45] Longatti PL, Fiorindi A, and Martinuzzi A. Failure of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Minim Invasive Neurosurg* 2004, 47(6):342–345.
- [46] Lemcke J and Meier U. Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve and an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Cent Eur Neurosurg* 2010, 71(3):113–116.
- [47] Kiefer M, Eymann R, and Steudel WI. Outcome predictors for normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2006, 96:364–367.
- [48] Meier U, Kuenzel B, Zeilinger FS, Riederer A, and Kintzel D. Diagnosis of normal pressure hydrocephalus. A calculation model for determining intracranial pressure-dependent resistance and compliance. *Nervenarzt* 1997, 68(6):496–502.
- [49] Meier U and Kiefer M. Pressure-dependent outflow resistance in cerebrospinal fluid dynamics: evaluation a calculation model for diagnosis of normal pressure hydrocephalus in an animal experiment with h-tx rats. *Biomed Tech (Berl)* 2001, 46(4):82–90.
- [50] Meier U and Bartels P. The importance of the intrathecal infusion test in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci* 2002, 9(3):260–267.
- [51] Statistisches Informationssystem GeroStat DZfA. (Accessed January 5, 2013 at http://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01_2012.pdf).
- [52] Marmarou A, Young HF, and Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* 2007, 22(4):E1.
- [53] Williams MA, Sharkey P, van Doren D, Thomas G, and Rigamonti D. Influence of shunt surgery on healthcare expenditures of elderly fee-for-service medicare beneficiaries with hydrocephalus. *J Neurosurg* 2007, 107(1):21–28.
- [54] Esmonde T and Cooke S. Shunting for normal pressure hydrocephalus (NPH). *Cochrane Database Syst Rev* 2002, (3):CD003157.

- [55] Scollato A, Tenenbaum R, Bahl G, Celerini M, Salani B, and Di Lorenzo N. Changes in aqueductal CSF stroke volume and progression of symptoms in patients with unshunted idiopathic normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008, 29(1):192–197.
- [56] Kahlon B, Sundbaerg G, and Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002, 73(6):721–726.
- [57] Hebb AO and Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001, 49(5):1166–1184.
- [58] Malm J, Kristensen B, Stegmayr B, Fagerlund M, and Koskinen LO. Three-year survival and functional outcome of patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Neurology* 2000, 55(4):576–578.
- [59] Zemack G and Romner B. Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery* 2002, 51(6):1392–1400.
- [60] Ishikawa M, Hashimoto M, Mori E, Kuwana N, and Kazui H. The value of the cerebrospinal fluid tap test for predicting shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2012, 9(1):1.
- [61] Stein SC, Burnett MG, and Sonnad SS. Shunts in normal-pressure hydrocephalus: do we place too many or too few? *J Neurosurg* 2006, 105(6):815–822.
- [62] Pujari S, Kharkar S, Metellus P, Shuck J, Williams MA, and Rigamonti D. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008, 79(11):1282–1286.
- [63] Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, and et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *J Neurosurg* 1998, 88(3):490–495.
- [64] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, and van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988, 19(5):604–607.

- [65] Siraj S. An overview of normal pressure hydrocephalus and its importance: how much do we really know? *J Am Med Dir Assoc* 2011, 12(1):19–21.
- [66] Meier U. Outcome predictors in patients with normal pressure hydrocephalus. *Biomed Tech (Berl)* 2003, 48(4):74–81.
- [67] Meier U and Lemcke J. Co-morbidity as a predictor of outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2010, 106:127–130.
- [68] Albeck MJ, Boergesen SE, Gjerris F, Schmidt JF, and Soerensen PS. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurg* 1991, 74(4):597–600.
- [69] Czosnyka Z, Owler B, Keong N, and et al. Impact of duration of symptoms on CSF dynamics in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2011, 123(6):414–418.
- [70] Albeck MJ, Skak C, Nielsen PR, Olsen KS, Boergesen SE, and Gjerris F. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow. *J Neurosurg* 1998, 89(2):275–278.
- [71] Czosnyka M, Czosnyka ZH, Whitfield PC, Donovan T, and Pickard JD. Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with hydrocephalus. *J Neurosurg* 2001, 94(3):482–486.
- [72] Katzman R and Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 1970, 20(6):534–544.
- [73] Delwel EJ, de Jong DA, and Avezaat CJJ. The prognostic value of clinical characteristics and parameters of cerebrospinal fluid hydrodynamics in shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005, 147(10):1037–1042.
- [74] Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, and Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010, 7:18.
- [75] Klinge P, Hellstroem P, Tans J, Wikkelsø C, and On behalf of the European iNPH Multicentre Study Group. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand* 2012, 126(3):145–153.

- [76] Meier U, Kiefer M, Neumann U, and Lemcke J. On the optimal opening pressure of hydrostatic valves in cases of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective randomized study with 123 patients. *Acta Neurochir Suppl* 2006, 96:358–363.
- [77] Lemcke J, Meier U, Mueller C, and et al. Is it possible to minimize overdrainage complications with gravitational units in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus? protocol of the randomized controlled SVASONA trial (ISRCTN51046698). *Acta Neurochir Suppl* 2010, 106:113–115.
- [78] Lemcke J, Meier U, Mueller C, and et al. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2013, 0:1–8.
- [79] Eide PK and Sorteberg W. Preoperative spinal hydrodynamics versus clinical change 1 year after shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. *Br J Neurosurg* 2005, 19(6):475–483.
- [80] Wikkelso C, Hellstroem P, Klinge PM, and Tans JTJ. The european iNPH multicentre study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF tap test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012.
- [81] Hellstroem P, Klinge P, Tans J, and Wikkelso C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand* 2012, 126(4):229–237.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ullrich Meier für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie seine hilfreichen Anregungen im Rahmen vieler Konsultationen während der Planung und Erstellung der Arbeit. Herrn Dr. Johannes Lemcke möchte ich ganz besonders für seine Unterstützung, Geduld und zahlreiche wertvolle Hinweise bei der inhaltlichen und sprachlichen Umsetzung der Arbeit danken. Nicht zuletzt danke ich Frau Margit Pilkun für ihre aufmunternden Worte und ihre praktische Unterstützung bei der Recherche.

Ohne die Unterstützung durch meine Familie und Freunde wäre diese Arbeit nicht entstanden. Herzlichen Dank an Dr. Stefan Werner, Martina Wasser, Patrick Woyciel, Lars Töpfer, Manja Ehweiner, Marion und Günther Kossmann, Cédric Broquère und alle anderen, die mir zur Seite gestanden und geholfen haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Manuela Wasser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Sensitivität und Spezifität klinischer Parameter und der liquordynamischen Diagnostik beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift