

Aus der
der Klinik für Neurochirurgie
des Unfallkrankenhauses Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Ullrich Meier

Habilitationsschrift
Gravitationsventile in der Therapie des idiopathischen
Normaldruckhydrozephalus

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurochirurgie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von
Dr. med. Johannes Lemcke
geboren in der Hansestadt Rostock

Eingereicht: 09/2014

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Unterberg, Heidelberg

2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. W. S. Schröder, Greifswald

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	2
1 Einleitung	3
1.1 Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus.....	3
1.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik	5
1.3 Bisherige Beiträge zur Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus	7
1.4 Gravitationsventile.....	8
1.5 Zielstellung der vorliegenden Arbeit.....	9
2 Eigene Arbeiten	9
2.1 Nebenerkrankungen beeinflussen den Krankheitsverlauf nach einer Shuntoperation maßgeblich	10
2.2 Programmierbare Differenzdruckventile können mit Gravitationsventilen kombiniert werden.....	17
2.3 Durch den Einsatz von Gravitationsventilen wird die Komplikationsrate der operativen Therapie des iNPH signifikant verringert.....	23
2.4 Die nachträgliche zusätzliche Implantation von Gravitationsventilen zieht im Vergleich zur initialen Implantation ein schlechteres Outcome nach sich	33
2.5 Die Mehrzahl der iNPH-Patienten profitiert auch sechs Jahre postoperativ noch von der Shuntoperation.....	43
3 Diskussion	50
3.1 Vorbedingungen	51
3.2 Komorbidität: Rahmenbedingung des klinischen Verlaufes	52
3.3 Ventilkombinationen ermöglichen herstellerübergreifendes Studiendesign..	53
3.4 SVASONA-Studie.....	54
3.5 Gravitationsventile im mittelfristigen Verlauf	56
4 Zusammenfassung	58
Literaturangaben	59
Danksagung	69
Erklärung	70

Abkürzungen

CMI	CoMorbidity index
DEPSS	Dutch evaluation programme Strata shunt
Ew.	Einwohner
ICP	Intracranial pressure
iNPH	Idiopathic normal pressure hydrocephalus
MRT	Magnetic resonance tomography
NPH-RR	NPH-Recovery-Rate
NPH	Normal pressure hydrocephalus
REM	Rapid eye movement
R_{out}	Resistance to outflow, Abflusswiderstand
SF12	Short form 12 questionere
SVASONA	Shunt Valves plus shunt Assistant versus Shunt valves alone for controlling Overdrainage in idiopathic Normal pressure hydrocephalus in Adults
VP-Shunt	Ventriculoperitonealer Shunt

1 Einleitung

1.1 *Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus*

Die Existenz einer wässrigen Flüssigkeit im Gehirn und deren Zusammenhang mit bestimmten Krankheitsprozessen ist seit dem Altertum bekannt. Wahrscheinlich geht sogar eine erfolgreiche Ventrikelpunktion auf Hippokrates von Kos (460 bis 370 v. u. Z.) zurück. Spätestens Galenus von Pergamon (129 bis 216 n. u. Z.) waren die Hirnventrikel bekannt.(1) Er ging davon aus, dass deren Inhalt, der *Spiritus animalis* mit cerebralen Abfallprodukten vergärt und anschließend über die Hypophyse und die Nase den menschlichen Körper verlässt. Konkrete Vorstellungen über Lage und Größe der Ventrikel entwickelten sich mit der Anatomie in der Renaissance. So wird von Vesalius (1514 bis 1564) das Volumen der beiden Seitenventrikel mit drei Augsburger Weinmaßen angegeben.(2) Eine Systematisierung der Erkenntnisse über die Zunahme des Ventrikelvolumens fand u. a. durch Rudolf Virchow (1821-1902) statt, der die Begriffe des Hydrozephalus externus und Hydrozephalus internus prägte.(3)

Anschließend versperrte die vermeintliche Offensichtlichkeit der Physiologie der Liquorzirkulation über lange Zeit den Weg zu tieferen Erkenntnissen.

Die sogenannte *Bulk-flow-theory*, nach der der Liquor ausschließlich intraventrikulär in den Plexus choroidii produziert und nach Passage der Foramina Monroi, des Aquaeductes und der Foramina Luschkae extraventrikulär an den Pacchionischen Granulationen resorbiert wird, ist trotz eindeutiger Schwächen bis heute präsent. Gestützt wurde sie immer wieder durch die Interpretation experimenteller Ergebnisse. So führte beispielsweise das Verstopfen des bei Hunden relativ gut zugängigen Aquaeductes mit einem Baumwollfaden durch Walter Dandy im Jahre 1913 (4), zu einer Ventrikeldilatation und wurde entsprechend der Bulk-flow-Theorie ausgedeutet. Aber auch die wesentlich später durchgeführten Experimente von DiChiro (5), bei denen sich zisternal injizierte Radioisotope an den Pacchionischen

Granulationen akkumulierten, nährten immer wieder den Glauben an die Konsistenz dieser Theorie.

Etwa zur gleichen Zeit allerdings publizierten Hakim und Adams (6) mehrere Fälle von Patienten mit einer hydrozephalen Konstellation bei der die deutlich erweiterten inneren Liquorräume nicht mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergingen. Irritierenderweise ließ sich dieser „Normaldruckhydrozephalus“ dennoch über die Ableitung des Liquors durch ein Shuntsystem therapieren.

Die Publikation im New England Journal 1965, bei der der amerikanische Neurochirurg Adams dem eigentlichen Entdecker Salomon Hakim den Rang als Erstautor streitig gemacht hatte, kann als Geburtsstunde des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus gewertet werden.

Die Autoren selbst erklärten das von ihnen beobachtete Phänomen mit einer „hydraulic press theory“, nach der es im Bereich der Pacchionischen Granulation zu einer Liquorresorptionsstörung mit einer konsekutiven Erhöhung des Abflusswiderstandes und einer wiederum damit einhergehenden initialen Erhöhung des intrakraniellen Druckes kommt. Der Theorie nach normalisiert sich der Druck jedoch nach dem Abschluss der krankhaften Ventrikelerweiterung wegen der indirekten Proportionalität von Druckes und Oberfläche bei gleichbleibender Kraft nach dem Pascal'schen Gesetz. (7) Die Theorie ist insofern unbefriedigend, als sie nicht zu erklären vermag, warum ausgerechnet die Phase des erhöhten intrakraniellen Druckes symptomfrei verlaufen soll.

Die Schwäche der Bulk-flow-Theorie in Bezug auf den Normaldruckhydrozephalus besteht in ihrem Unvermögen, eine isolierte Erweiterung der Seitenventrikel ohne eine konsekutive Erweiterung der nachfolgenden Ventrikel und der äußeren Liquorräume zu erklären.

Die hydrodynamische Theorie, die erstmals von Greitz (8) vertreten wurde, ist derzeit am ehesten in der Lage Pathogenese und Morphologie zu erklären. Ausgangspunkt ist dabei eine zunehmende Rigidität der Hirnbasisarterien aufgrund arteriosklerotischer Prozesse und dem daraus folgenden Unvermögen, die Pulsation des einströmenden Blutes vor Eintritt in das Hirnparenchym abzumildern. Das

Durchschlagen der arteriellen Pulswelle bis in die Kapillarregion führt demnach zu rhythmischen Volumenänderungen des Parenchyms. Im kortikalen Bereich kann kompensatorisch Liquor aus den subduralen Räumen über das Foramen magnum in die spinalen Liquorräume entweichen. Die periventrikulären Regionen hingegen schlagen mit jeder Pulswelle auf den ventrikulären Liquor auf, dessen Entweichen durch das Aquädukt aufgrund des engen Durchmessers entsprechend dem Gesetz von Hagen-Poiseuille gehemmt wird. Der Theorie nach kommt es dadurch zu einer Degeneration des ventrikelnahen Parenchyms und einer konsekutiven Zunahme der Ventrikelweite. Ein Beweis dieser Theorie steht aus, es konnten jedoch verschiedene Indizien erbracht werden, die die wichtige Rolle der dynamischen Druckveränderungen bei der Entstehung des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus' untermauern. Verschiedene Autoren entwickelten ähnliche oder auf den Ideen von Greitz basierende Theorien. (9-11)

Zur Epidemiologie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus' liegen aus den skandinavischen Ländern belastbare epidemiologische Daten vor. Demnach muss von einer Inzidenz der Erkrankung in der Gesamtbevölkerung von ca. 1-1,6/100.000 Ew./Jahr ausgegangen werden.(12-14) Der Erkrankungsgipfel liegt im dritten Lebensdrittel. Für die Bevölkerungsgruppe über 65 Jahre konnte für Norwegen eine Inzidenz von 30/100.000 Ew./Jahr erhoben werden.

1.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Das klassische Erscheinungsbild des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus ist die sogenannte Hakim-Trias. Diese umfasst eine typische Gangstörung mit einem ataktisch-unsicheren Gangbild. Die Fußspitzen sind nach außen gekehrt, die Schritthöhe und Schrittweite sind stark vermindert und die Spur ist etwa schulterbreit. Bei Verlust der optischen Kontrolle verstärkt sich diese Gangstörung. (15, 16)

Das zweite Symptom der Hakim-Trias ist eine Urininkontinenz, die mit einem imperativen Harndrang beginnt, in eine Urge-Inkontinenz übergeht und sich schließlich zu einer permanenten Urininkontinenz ausweitet.

Das dritte Element der Hakim-Trias ist die dementielle Symptomatik. Diese beginnt in der Regel mit Kurzzeitgedächtnisstörungen, die in eine kognitive Verlangsamung und schließlich in eine von reflektierten Patienten tatsächlich als solche wahrgenommene Denkhemmung übergehen und sich im Vollbild bis zur ausgeprägten Orientierungslosigkeit und Apathie ausweiten können. (17)

Die Geschwindigkeit des konsekutiven Eintretens der Einzelsymptome und deren Fortschreitens sind individuell verschieden. Recht konstant ist jedoch die Abfolge. In der Regel tritt zuerst die Gangstörung, anschließend die Urininkontinenz und zuletzt die dementielle Symptomatik ein.

Den initialen Verdacht liefert in der Regel das klinische Bild der pathognomonischen Gangstörung. In der anschließenden zerebralen Schichtbildgebung muss eine Erweiterung der inneren Liquorräume nachweisbar sein. Als pathologische Grenze wird hier international ein Evans-Index von 0,3 akzeptiert. (18-21) Darüber hinausgehende radiologische Kriterien, wie die Betonung der Erweiterung der Seitenventrikel in den Vorderhörnern und die überproportionale Verengung des frontalen Interhemisphärenspaltes sind bei allen einschlägigen Experten bekannt, jedoch nicht systematisch nachgewiesen. (22, 23) Bei fehlenden deutschen Leitlinien empfehlen die amerikanischen und japanischen Leitlinien übereinstimmend eine anschließende invasive Diagnostik. Dafür stehen prinzipiell verschiedene Instrumente zur Verfügung. Der Spinal-Tap-Tests ist eine Lumbalpunktion, bei der circa 50 ml Liquor entnommen und der anschließende Rückgang der Symptome beobachtet werden. Der lumbale oder ventrikuläre Infusionstests wird nach verschiedenen Protokollen durchgeführt und dient der die Messung der Compliance des kraniospinalen Raumes sowie die Ermittlung des Liquorabflusswiderstandes (R_{out}). (24-40) Die kontinuierliche ICP-Messung zielt auf die Beobachtung pathologischer B-Wellenmuster, vor allem während der REM-Schlafphase. (30, 41-53) In jüngerer Zeit steht auch die durch Per Eide (54-58) propagierte Analyse der ICP-Amplituden zur Verfügung. (59-61) Verschiedene Arbeitsgruppen widmeten sich

dem Versuch, ausschließlich noninvasive Methoden zur Diagnostik einzusetzen. MRT-basierte Methoden der Erfassung der Liquordynamik und der cerebralen Compliance (8, 10, 62-67) sowie die Suche nach geeigneten Markersubstanzen im Liquor (68-78) waren dabei vielversprechende Zielrichtungen, ohne dass bisher ein Durchbruch erzielt werden konnte.

Von verschiedenen Autoren werden unterschiedliche Auswahlmöglichkeiten und Kombinationen dieser diagnostischen Möglichkeiten propagiert. In der eigenen Arbeitsgruppe wird seit Jahren ein diagnostischer Algorithmus verfolgt, der zwingend den lumbalen Infusionstest und den Spinal-tap-test sowie bei widersprüchlichen Ergebnissen optional die Anlage einer Lumbaldrainage über 72 Stunden beinhaltet. (40, 79) Das Grundproblem der qualitativen Bewertung unterschiedlicher Diagnostikalgorithmien für den iNPH besteht im fehlenden Goldstandard. Die einzige klinisch relevante Endgröße aller Tests ist ein signifikanter Symptomrückgang nach Shuntoperation. Formal können also Richtig-Positive und Falsch-Positive eines Testalgorithmus identifiziert werden, insbesondere die Größe der Falsch-Negativen ist jedoch unbekannt. Mit den derzeit etablierten Algorithmen wurden Responder-Raten zwischen ca. 55 und 90 Prozent erzielt und publiziert.(80-82)

1.3 Bisherige Beiträge zur Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus

Ventrikuloperitoneale Shunts haben sich weltweit als Standardtherapie des iNPH durchgesetzt. Ventrikuloatriale Shunts wurden aufgrund der kardialen Komplikationen für die Alterskohorte der iNPH-Patienten weitgehend verlassen. (83) Therapieerfolge mittels endoskopischer Drittventrikulostomie wurden publiziert, konnten jedoch von anderen Arbeitsgruppen nicht nachvollzogen werden. (84-86)

Die Literatur zur Therapie des iNPH umfasst zahlreiche retrospektive Analysen und prospektive Beobachtungsstudien. (81, 87, 88)

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus hat als einzige einer neurochirurgischen Therapie zugängliche neurodegenerative Erkrankung eine

Leuchtturmfunktion. Dennoch wurde das Thema nur einmal - in der 1998 publizierten prospektiv randomisierten Dutch-NPH-Study - mittels hochwertiger klinischer Methoden untersucht. (89)

Erst im Jahr 2013 wurden wieder prospektiv-randomisierte Studien zur Therapie des iNPH vorgelegt. Dies waren neben der SVASONA-Studie, die den Kern der vorliegenden Arbeit bildet, die niederländische DEPSS-Studie in der verschiedene Einstellungen eines programmierbaren Ventils randomisiert verglichen wurden und eine brasilianische Studie zum Vergleich endoskopischer Drittventrikulostomien mit VP-Shunt-Implantationen. (86, 90-92)

Die DEPSS-Studie wies nach, dass die Implantation programmierbarer STRATA-Ventile (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) mit initial niedrigem Ventilöffnungsdruck zu höheren Überdrainageraten führt als die schrittweise Absenkung des Ventilöffnungsdruckes nach Implantation. (92)

Die brasilianische Studie wies im randomisierten Vergleich ein signifikant günstigeres Outcome der mittels ventrikuloperitonealem Shunt behandelten iNPH-Patienten gegenüber Patienten nach einer endoskopischen Drittventrikulostomie nach. (86)

1.4 Gravitationsventile

Gravitationsventile ermöglichen eine Anpassung des Ventilöffnungsdruckes an die Körperposition des Patienten. Dies ist notwendig, weil das hydrostatische Druckgefälle zwischen dem proximalen Ende eines VP-Shunts im Ventrikelsystem und dem distalen Ende im Intraperitonealraum in der stehenden Position bis zu 60 cmH₂O, in der liegenden Position jedoch 0 cmH₂O beträgt. Dieses Druckgefälle wirkt unmittelbar als Triebkraft des Liquorabstroms und führt zu sehr unterschiedlichen Drainagebedingungen in liegenden und stehender Position.

Die technische Lösung besteht in einem Kugel-Konus-Ventil, dessen Verschlusskraft durch Gravitationselemente beeinflusst wird, die nur in der stehenden Position auf den Schließmechanismus wirken.

Zu Überdrainagekomplikationen werden all jene Situationen gezählt, in denen eine zu große abströmende Liquormenge pro Zeiteinheit zu klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel oder fokalneurologischen Defiziten führt, die mit konservativ beherrschbaren oder operativ revisionspflichtigen subduralen Effusionen und einer Verringerung des Ventrikelvolumens einhergehen.

1.5 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

Vor diesem Hintergrund soll untersucht werden, ob die bisher antagonistischen Therapieziele eines möglichst niedrigen Ventilöffnungsdruckes – dessen Notwendigkeit auf hohem Evidenzniveau nachgewiesen wurde – und einer niedrigen Komplikationsrate durch die zusätzliche Implantation von Gravitationsventilen gleichzeitig erreicht werden können.

Anschließend soll der Frage nachgegangen werden, ob eine signifikante klinische Besserung nach neurochirurgischer Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus' über mehrere Jahre stabil ist.

2 Eigene Arbeiten

Die Effektivität und Komplikationsträchtigkeit der neurochirurgischen Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus' wurde zuvor nur einmal im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie (Dutch Hydrocephalus Study) durch Boon und Tans (89) untersucht. Das Hauptergebnis war die Erkenntnis, dass Niederdruckventile zu einem besseren klinischen Outcome führen, im Vergleich mit Mitteldruckventilen jedoch eine zehnfach höhere Rate an Überdrainage-Komplikationen hervorrufen.

Vor diesem Hintergrund sollte in der eigenen Arbeitsgruppe die Frage untersucht werden, ob die hohe Komplikationsrate durch den Einsatz von zusätzlichen

Gravitationsventilen gesenkt werden kann, ohne dabei die Besserung spezifischen Symptome zu gefährden.

Dazu wurden zunächst Patienten mit einer Kombination aus einem konventionellen programmierbaren Differenzdruckventilen und einem zusätzlichen Gravitationsventil versorgt. (*Beitrag 2.2*) Damit konnte zum einen das reibungslose Zusammenspiel der beiden Komponenten unterschiedlicher Hersteller nachgewiesen werden. Zum anderen zeigte sich der postulierte Effekt eines günstigen klinischen Outcomes bei ausbleibenden Komplikationen.

Darauf aufbauend wurde nun untersucht, ob dieses Ergebnis im prospektiv randomisierten Vergleich von programmierbaren Differenzdruckventilen im Niederdruckbereich mit und ohne Gravitationseinheit reproduzierbar ist. Dazu wurde die Multicenter-Studie SVASONA geplant und durchgeführt, die den Effekt mit hochsignifikanten Ergebnissen bestätigte. (*Beitrag 2.3*)

In der Sekundäranalyse der SVASONA-Daten konnte zudem nachgewiesen werden, dass die Nachteile im Krankheitsverlauf, die ein Patient durch das Auftreten einer Überdrainagekomplikation erleidet auch durch das Nachrüsten einer Gravitationseinheit während der Laufzeit der Studie nicht aufgeholt werden konnten. (*Beitrag 2.4*)

Beitrag 2.5 zeigt mit der Langzeitbeobachtung einer größeren Patientenkohorte, dass die signifikante klinische Besserung nach Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts für die Mehrzahl der Patienten über mindestens sechs Jahre stabil ist.

2.1 Nebenerkrankungen beeinflussen den Krankheitsverlauf nach einer Shuntoperation maßgeblich

Meier U, Al-Zain F, Lemcke J [2008] Der Einfluss der Komorbidität auf den postoperativen Krankheitsverlauf bei Patienten mit idiopathischen Normaldruckhydrozephalus (iNPH) *The Influence of Comorbidity on the*

Postoperative Outcomes of Patients with Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus (iNPH) Akt Neurol 35(2): 61-64

Aufgrund des Inzidenzmaximums um das 65. Lebensjahr leidet die Mehrzahl der Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus zum Zeitpunkt der Diagnose unter einer oder mehreren Nebenerkrankungen.(14, 93-96) Solange die Pathophysiologie des iNPH ungeklärt ist, kann ein ursächlicher Zusammenhang mit Komorbiditäten nicht verneint werden. Bisher wurde jedoch keine zwingend korrespondierende Nebenerkrankung identifiziert. Darüber hinaus erkranken regelmäßig Patienten ohne jede Nebenerkrankung.

Ein Zusammenhang zwischen klinischem Verlauf nach Shuntoperation und individuellen Nebenerkrankungen konnte jedoch immer wieder beobachtet werden und war Anlass für die Publikation eines 'Comorbidity-Index' (CMI) durch Kiefer. Dabei den empirisch relevanten Nebenerkrankungen ein Punktwert zugewiesen. In der Addition ergibt sich ein individueller Punktwert für die Summe der Nebenerkrankungen eines Patienten.

Da eine klinische Validierung des Index' ausstand, analysierten wir retrospektiv den CMI von 82 iNPH-Patienten mit bekanntem klinischem Verlauf über zwei Jahre. Die für die Kohorte ermittelten CMI-Werte zeigten eine Normalverteilung über die Spannbreite des Index'. Die individuelle klinische Besserung wurde mit der NPH-Recovery-Rate bewertet und mit dem CMI ins Verhältnis gesetzt. Dabei zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen CMI-Wert und klinischem Outcome im Sinne einer umgekehrten Proportionalität. Patienten mit einem CMI von 3 oder weniger zeigten einen deutlich günstigeren klinischen Verlauf als Patienten mit einem höheren CMI. Bei Patienten mit einem CMI von 6 oder mehr kam es fast in der Hälfte nicht zu einer relevanten Besserung der spezifischen Symptome.

Für den iNPH existiert nach wie vor kein diagnostischer Goldstandard, so dass die Erstellung einer falsch positiven Diagnose präoperativ nicht auszuschließen ist. Darüber hinaus ist für Patienten mit höherem CMI naturgemäß mindestens die gleiche peri- und postoperative Komplikationswahrscheinlichkeit wie für Patienten ohne Nebenerkrankungen zu erwarten.

Vor diesem Hintergrund spielt das Instrument des CMI eine wesentliche Rolle für die neurochirurgische Indikationsstellung und die Beratung und Aufklärung der Patienten. Ein Therapieangebot an Patienten mit hohem CMI kann nun zusammen mit einer individualisierten Verlaufsprognose erfolgen.

<http://doi.org/10.1055/s-2007-986252>

2.2 Programmierbare Differenzdruckventile können mit Gravitationsventilen kombiniert werden

Lemcke J, Meier U [2010] Improved outcome in shunted iNPH with a combination of a Codman Hakim programmable valve an Aesculap-Miethke ShuntAssistant. *Cen Eur Neurosurg* 71: 113-116

Der Beweis der Überlegenheit von Niedrigdruckventilen in der Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus in Bezug auf das klinische Outcome wurde bereits durch die Dutch hydrocephalus study geführt.(89) In dieser Studie wurden jedoch nicht-programmierbare Differenzdruckventile verwendet und die günstigen klinischen Ergebnisse in dem Randomisierungsarm mit Niedrigdruckventilen wurden durch eine zehnfach höhere Rate an Überdrainagenkomplikation in dieser Gruppe erkauft. Der Grund dafür ist das sogenannte hydraulische Missmanagement, das sich bei der Verwendung konventioneller Differenzdruckventile zwangsläufig ergibt: in der liegenden Position beträgt das hydrostatische Druckgefälle zwischen den durch einen Shunt miteinander verbundenen inneren Liquorräumen und der freien Bauchhöhle etwa Null, in der stehenden Position erhöht sich dieses hydrostatische Druckgefälle je nach Körpergröße des Patienten auf bis zu 60 Zentimeter. Ein konventionelles Differenzdruckventil mit nur einer Druckstufe genügt entweder den Anforderungen in einer Position, oder er bildet einen Kompromiss zwischen den Anforderungen der liegenden und der stehenden Position. Im Falle von Niedrigdruckventilen entspricht der Öffnungsdruck den physiologischen Anforderungen der liegenden Position, begünstigt aber in der stehenden Position Überdrainagekomplikationen. (97) Vor diesem Hintergrund wurde die Frage gestellt, ob es möglich ist, die günstigen klinischen Ergebnisse eines Niederdruckventils ohne den Preis einer erhöhten Komplikationsrate zu erreichen, indem zusätzlich Gravitationseinheiten implantiert werden. In der vorliegenden Arbeit wurden 42 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus mit dem derzeit am meisten verbreiteten konventionellen programmierbaren Differenzdruckventil (Codman-Hakim programmable valve) ausgestattet, das innerhalb von drei Monaten postoperativ auf einen Wert im

Niederdruckbereich adjustiert wurde. Zusätzlich wurde den Patienten eine Gravitationseinheit (Miethke-Shuntassistent) implantiert. Die Patienten wurden anschließend zwei bis vier Jahre nachuntersucht. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt nach zwei Jahren konnten die Daten von 35 Patienten ausgewertet werden. Zum Nachuntersuchungszeitpunkt nach vier Jahren die Daten von 18 Patienten. Unter den ausgewerteten Patienten zeigte sich eine klinische Besserung um mindestens 20 Prozent nach der Recovery-Rate nach Meier. Bei 86 Prozent der Patienten nach zwei Jahren und bei 83 Prozent der Patienten nach vier Jahren. Überdrainagekomplikationen ereigneten sich bei 3 Prozent der Patienten. Zusammenfassend lieferte die Studie deutliche Hinweise darauf, dass die Kombination von programmierbaren Differenzdruckventilen im Niederdruckbereich mit Gravitationseinheiten sehr günstige klinische Ergebnisse bei minimalen Überdrainageraten ermöglicht.

Die Studie implizierte den Nachweis dieser Resultate auf höherem methodischem Niveau.

<http://doi.org/10.1055/s-0029-1241179>

2.3 Durch den Einsatz von Gravitationsventilen wird die Komplikationsrate der operativen Therapie des iNPH signifikant verringert

Lemcke J, Meier U, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, Weber F, Remenez V, Rohde V, Ludwig HC, Stengel D. [2013] Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 84(8):850-7.

Auch wenn sich ventrikuloperitoneale Shunts als Standardtherapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus durchgesetzt haben, steht der formale Nachweis der Effektivität dieser Therapie steht nach wie vor aus. Da hierfür methodisch nur ein randomisierter Vergleich regulärer ventrikuloperitonealer Shunts mit absichtlich verstopften oder anderweitig funktionsuntüchtigen Shunts infrage käme wird der Effektivitätsnachweis auch in Zukunft aufgrund überwindbarer ethischer Hürden nicht geführt werden.

Ethisch zulässig dagegen ist der Vergleich von ventrikuloperitonealen Shunts mit unterschiedlichen Eigenschaften. Den ersten und bisher einzigen prospektiv randomisierten Vergleich stellt in diesem Zusammenhang die „Dutch Hydrocephalus Study“ dar. (89) Hier verglichen holländische Kollegen in den Neunzigerjahren die damals gängigen Alternativen des Niederdruck- und des Mitteldruckventils und konnten in Bezug auf das klinische Outcome eine signifikante Überlegenheit von Niederdruckventilen gegenüber Mitteldruckventilen nachweisen. Erkauft wurde dieser Vorteil allerdings durch ein 3,3-fach erhöhtes relatives Risiko von chronischen Subduralhämatomen als perioperative Komplikation. Das zugrundeliegende Kernproblem ist das unterschiedliche hydrostatische Druckgefälle zwischen Hirnventrikeln und freier Bauchhöhle bei implantiertem VP-Shunt in liegender und stehender Position des Patienten. Das Grundprinzip von Gravitationsventilen ist die Anhebung des Ventilöffnungsdruckes, sobald der Patient und damit auch das Ventil in eine aufrechte Position gelangen. Auf diese Weise wird das erhöhte hydrostatische Druckgefälle in der stehenden Position kompensiert. Der Theorie

nach sollte dies die Gefahr von Überdrainagekomplikationen und damit von chronischen Subduralhämatomen ausschalten oder signifikant verringern. Ein klinischer Nachweis dieses Effekts stand jedoch bisher aus. Vor diesem Hintergrund wurde eine prospektiv randomisierte Multicenterstudie geplant, in der programmierbare Standardventile und programmierbare Gravitationsventile (jeweils mit Einstellung in den Niederdruckbereich) miteinander verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen ein idiopathischer Normaldruckhydrozephalus nach den Kriterien der amerikanischen Leitlinie nachgewiesen wurde. (61) Die Patienten wurden randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. In beiden Behandlungsarmen wurden die Ventile mit einem Öffnungsdruck von 100 mmH₂O implantiert. Dieser wurde nach drei Monaten obligat in den Niederdruckbereich auf 70 mmH₂O herabreguliert. Follow-up-Untersuchungen fanden nach sechs und zwölf Monaten statt. Der primäre Endpunkt war die Entwicklung von Überdrainagekomplikationen bis zum Sechs-Monats-Follow-up. Zusätzlich wurde das klinische Outcome mit dem krankheitsspezifischen Kiefer-Score und mit dem generischen Lebensqualitätsinventar Short Form 12 (SF12) untersucht. Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von 137 Patienten konnten vollständige Datensätze zum Sechs-Monats-Follow-up erhoben werden. Bis zum Zeitpunkt des Sechs-Monats-Follow-up zeigten 26 Patienten aus der Standardtherapiegruppe und vier Patienten aus der Therapiegruppe mit Gravitationsventilen Überdrainagekomplikationen. Dies entsprach einer Risikodifferenz von 33 Prozent, war hochsignifikant ($p < 0,01$). In beiden Behandlungsgruppen besserte sich die klinische Symptomatik der Patienten im Vergleich des präoperativen Status zum Status nach sechs Monaten signifikant. Zwischen den Behandlungsgruppen konnte jedoch kein signifikanter Outcome-Unterschied nachgewiesen werden. Dies galt sowohl für den krankheitsspezifischen als auch für den generischen Score. Zusammenfassend konnte mit der Studie im Evidenzniveau 1 nachgewiesen werden, dass Gravitationsventile in der Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus in der Lage sind, die Rate an Überdrainagekomplikationen drastisch zu senken, ohne dabei einen Nachteil im Bezug auf die Besserung der klinischen Symptomatik gegenüber konventionellen programmierbaren Ventilen darzustellen.

<http://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303936>

2.4 Die nachträgliche zusätzliche Implantation von Gravitationsventilen zieht im Vergleich zur initialen Implantation ein schlechteres Outcome nach sich

Meier U, Stengel D, Müller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, Kiefer M, Eymann R, Schuhmann MU, Speil A, Weber F, Remenez V, Rohde V, Ludwig HC, **Lemcke J** [2013] Predictors of Subsequent Over-Drainage and Clinical Outcomes After Ventriculo-Peritoneal Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery* 12/2013; 73(6):1054-1060

Für den primären Endpunkt, die Rate an Überdrainagekomplikationen, zeigte die SVASONA-Studie einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem verwendeten Ventiltyp. Die epidemiologischen Basisdaten und die krankheitsspezifischen Ausgangsdaten der beiden durch Randomisierung entstandenen Therapiegruppen wiesen keine relevanten Unterschiede auf.

In der sekundären Datenanalyse standen zwei Themenkomplexe im Mittelpunkt:

- 1) Gibt es weitere Prädiktoren einer erhöhten Komplikationsrate, die jedoch aufgrund ihrer gleichmäßigen Verteilung über beide Therapiegruppen in der Primäranalyse nicht identifiziert wurden?
- 2) Hätte eine andere Definition des primären Endpunktes zu weniger eindeutigen oder anderen Ergebnissen geführt?

Für die Suche nach weiteren Prädiktoren eines komplikationsträchtigen Behandlungsverlaufes wurde mittels Univarianzanalysen überblickshaft im Datenmaterial gesucht und die verdächtigen Parameter dann mittels Multivarianzanalysen auf ihren tatsächlichen Vorhersagewert hin überprüft.

Dabei konnten zwei Faktoren identifiziert werden, die mit der signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Überdrainagekomplikation einhergingen. Zum einen war dies eine verhältnismäßig lang Dauer der Shuntoperation. Zum anderen zeigt sich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Überdrainagekomplikationen bei Patientinnen weiblichen Geschlechtes. Beide Parameter werden in der Literatur bisher nicht als Prädiktoren genannt. Ein hypothetischer Erklärungsansatz für den Einfluss der längeren Operationsdauer wäre der vermutlich höhere intraoperative Liquorverlust. Dem muss jedoch entgegengehalten werden, dass die Nachbildung des verlorenen Liquors innerhalb einiger Stunden durch die physiologische Liquorproduktion egalisiert sein sollte.

Die Geschlechtsabhängigkeit der Komplikationswahrscheinlichkeit könnte mit dem in der abdominalchirurgischen Literatur beschriebenen geringeren intrabdominellen Druck bei Frauen zusammenhängen.⁽⁹⁸⁾ Durch den niedrigeren intrabdominellen Druck steigt – rechnerisch – das hydrostatische Druckgefälle zwischen Ventrikelsystem und Abdomen bei der stehenden Patientin. Dieses hydrostatische Druckgefälle ist die Triebfeder der Überdrainagekomplikationen.

Ein in der Studienplanung problematischer Prozess war die Definition des primären Endpunktes. Zum einen existiert keine international gültige Definition von Überdrainagekomplikationen. Zum anderen kann sich bei Verwendung programmierbarer Ventile die paradoxe Situation ergeben, dass der Ventilöffnungsdruck angesichts minimaler Zeichen einer drohenden Überdrainage absichtlich stark erhöht wird, um dieser zukünftigen Komplikation zu entgehen. Der Patient leidet anschließend unter einer Unterdrainage, die sich in der ausbleibenden klinischen Besserung manifestiert.

Vor diesem Hintergrund wurde die Überdrainage für die SVASONA-Studie als Kompositparameter aus klinischen Zeichen (z.B. neu aufgetretene Kopfschmerzen), subduralen Effusionen von mindestens 3 mm Stärke oder der klinischen Entscheidung zur Nachrüstung einer Gravitationseinheit definiert. In der Sekundäranalyse wurde dieser methodische Zwiespalt auf seine Relevanz hin überprüft, indem berechnet wurde, ob die einzelnen Komponenten der Überdrainage-Definition ebenfalls das hochsignifikante Hauptergebnis der Studie hervorgebracht hätten. Dies war der Fall.

In der Gegenüberstellung von Patienten, die während des Studienverlaufes in der ursprünglichen Therapiegruppe blieben und denen, die sich aufgrund einer Überdrainagekomplikation der Nachrüstungen einer Gravitationseinheit unterziehen mussten, zeigte sich ein signifikanter Outcome-Nachteil für Cross-over-Patienten nach 6 und 12 Monaten. Dies spricht gegen die gesundheitsökonomisch günstige Variante, zunächst alle Patienten mit einem einfachen Differenzdruckventil zu versorgen und Gravitationseinheiten nur im Bedarfsfall nachzurüsten.

<http://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000155>

2.5 Die Mehrzahl der iNPH-Patienten profitiert auch sechs Jahre postoperativ noch von der Shuntoperation

Gölz L, Meier U, Ruppert FH, **Lemcke J** Outcome of Modern Shunt Therapy in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Six Years Postoperatively. Journal of Neurosurgery, 10/2014 (121-4): 771-775.

Der zentrale Anspruch der neurochirurgischen Therapie des iNPH ist die teilweise oder vollständige Wiederherstellung der Mobilität der Patienten und damit der Gewinn von Lebenszeit ohne Pflegebedürftigkeit.

Da Über- und Unterdrainagekomplikationen in der Regel im engeren zeitlichen Bezug zur Shuntimplantation auftreten, kann die ventilabhängige Komplikationsrate im Rahmen einer einjährigen Nachuntersuchung suffizient untersucht werden.

Ob eine relevante Verzögerung der Pflegebedürftigkeit durch die Shuntimplantation tatsächlich gelingt, ist jedoch bei einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 65 Jahren und einer statistischen Lebenserwartung von weiteren 19 Jahren für die aktuell therapierte Generation nur mit mittel- oder langfristigen Untersuchungen prüfbar. (99) In der vorliegenden Arbeit wurden die 6-Jahres-Nachuntersuchungen von insgesamt 61 Patienten, die zwischen 1997 und 2006 im Unfallkrankenhaus Berlin mit Gravitationsventilen versorgt worden waren ausgewertet. Das Outcome wurde mit dem krankheitsspezifischen Kiefer-Score gemessen und die individuelle Besserung mit der NPH-Recovery-Rate nach Meier (NPH-RR) berechnet.

Der durchschnittliche Kiefer-Score 8,1 Punkten präoperativ auf 4,3 Punkte nach 6 Jahren. Diese klinische Besserung war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Als Shunt-Responder wurden Patienten definiert, deren klinische Besserung entsprechend der NPH-RR mindestens 20% betrug. Die Responder-Rate 6 Jahre nach Shuntimplantation betrug 74%. Insgesamt zeigten 59% der Patienten ein exzellentes Outcome ($\text{NPH-RR} \geq 80\%$) und 26% der Patienten keinerlei klinische Besserung. Damit bestand eine deutlichere Dichotomisierung der Ergebnisse als zu früheren Nachuntersuchungszeitpunkten.

Darüber hinaus konnte ein Zusammenhang des krankheitsspezifischen Outcomes mit der Komorbidität der Patienten, gemessen mit dem CoMorbidity-Index nach Kiefer, festgestellt werden. Während die Patienten mit exzellentem Outcome einen durchschnittlichen CMI von 2 Punkten aufwiesen, betrug dieser bei den Patienten ohne klinische Besserung durchschnittlich 4 Punkte ($p=0,001$).

Die Arbeit legt dar, dass die Mehrzahl der therapierten Patienten auch nach sechs Jahren noch von der Shuntimplantation profitiert, zeigt allerdings auch, dass einer relevanten Subpopulation ein mittelfristiger Therapieerfolg versagt bleibt.

Offensichtlich manifestiert sich der bereits in der ersten Arbeit für das kurzfristige Outcome nachgewiesene Zusammenhang mit zerebralen und vaskulären Nebenerkrankungen auch für längere Beobachtungszeiträume. Allerdings kann als Konsequenz dieses Befundes bisher nur eine strengere, komorbiditätsbezogene Patientenaufklärung und Indikationsstellung gezogen werden.

Perspektivisch wünschenswert wäre die Identifikation von Therapievarianten, die auch diesen Patienten ein günstiges Outcome ermöglichen.

<http://doi.org/10.3171/2014.6.JNS131211>

3 Diskussion

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurden fünf Arbeiten zusammengefasst, in denen der Einsatz von Gravitationsventilen zur Therapie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus' untersucht wurde.

Methodisch wurde zunächst retrospektiv, dann prospektiv und schließlich multizentrisch prospektiv randomisiert vorgegangen.

Den inhaltlichen Ausgangspunkt der dargestellten Überlegungen bildete ein Dilemma, dass in der bis dahin einzigen prospektiv randomisierten klinischen Studie, der Dutch-NPH-Study aufgezeigt worden war: Durch den Einsatz von Hydrozephalusventilen mit niedrigem Ventilöffnungsdruck lassen sich bei Patienten mit iNPH deutlich bessere symptombezogene Behandlungsergebnisse erzielen.(92) Gleichzeitig erhöht der niedrige Ventilöffnungsdruck die Wahrscheinlichkeit von revisionspflichtigen Überdrainagekomplikationen massiv.

Die vorteilhafte Wirkung eines niedrigen Ventilöffnungsdruckes konnte später durch Meier (100) auch unter Verwendung von Gravitationsventilen bestätigt werden. Allerdings zeigte sich in diesen Untersuchungen keine erhöhte Rate an Überdrainagekomplikationen.

Daraus ergab sich die Frage, ob sich die Auflösung des o.g. Dilemmas durch Gravitationsventile auch in einer methodisch hochwertigen klinischen Studie nachweisen lässt.

3.1 Vorbedingungen

Überdrainage als wesentliche Komplikation nach Implantation eines Liquorshunts existiert unabhängig von der Entität des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus. Das Risiko ergibt sich zwangsläufig aus der unphysiologischen Situation der Verbindung zweier etwa 60 cm voneinander entfernt liegender Körperhöhlen. Zwangsläufig ergibt sich in der stehenden Position ein hydrostatisches Druckgefälle, das in der liegenden Position nicht zustande kommt.

Prinzipiell bieten sich für dieses Problem nur zwei Lösungsansätze: Entweder muss die Länge der Ableitung verringert werden oder der Fluss innerhalb des Systems muss in der aufrechten Position verringert werden. Die Verkürzung der Ableitung ist technisch nicht umsetzbar, da die zu verbindenden Körperhöhlen einen unveränderbaren Abstand voneinander haben.

Die technische Verringerung des Flusses innerhalb der Ableitung wird in der Literatur uneinheitlich benannt, häufig werden zu diesem Zweck entwickelten Geräte allgemein als Antisiphon Devices bezeichnet. Die im nordamerikanischen Markt stark vertretenen Hersteller entwickelten Systeme, die die maximal möglichen Flüsse im System unabhängig von der Körperposition des Patienten begrenzen. (101-105) Die Geräte sind fest integrierter Teil von Hydrozephalusventilen und werden regulär nicht als Einzelteile vertrieben.¹ Zu den eigentlichen Antisiphon devices unabhängig von den Systemen, in die sie integriert sind, liegen bisher keine systematischen klinischen Untersuchungen vor. Klinische Untersuchungen, zu den vollständigen Systemen wurden publiziert, jüngst z.B. von Delwel (92) der bereits Koautor der Dutch Hydrocephalus Study war.

Alternativ wurden Systeme entwickelt, die den maximalen Fluss nur dann begrenzen, wenn tatsächlich ein risikoreiches Druckgefälle herrscht, also in der aufrechten Position. Das erste tatsächlich vertriebene Produkt, das diesem Prinzip

¹ Die Delta Chamber ist Teil des Strata Adjustable Pressure Valve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA); der Siphon Guard ist in das Codman Medos Programmable Valve bzw. das Codman Certas Programmable Valve (Codman, DePuy, Johnson&Johnson, Raynham, MA, USA) integriert.

folgte war ein Gravitationsventil des inzwischen nicht mehr existenten Herstellers Cordis, das für die Implantation in lumboperitoneale Shunts ausgelegt war. Systematische klinische Untersuchungen dieses Gerätes fanden nie statt. Zu Beginn der neunziger Jahre wurde in Deutschland das Dual Switch Valve entwickelt, das den Flüssigkeitsstrom positionsabhängig durch zwei Ventilkammern mit unterschiedlichen Druckstufen leiten konnte. Die ersten klinischen Untersuchungen erfolgten ab ca. 1998 (106-108) und zeigten ein auf niedrige einstellige Prozentzahlen gesenktes Überdrainagerisiko. Derartige Ergebnisse konnten im Weiteren auch mit später entwickelten Gravitationsventilen in prospektiven Untersuchungen nachvollzogen werden. (109, 110)

In der eigenen Arbeitsgruppe wurden sowohl ventilunabhängige Einflussfaktoren auf Outcome und Komplikationsrate als auch der konkrete Einfluss von Gravitationseinheiten untersucht.

3.2 Komorbidität: Rahmenbedingung des klinischen Verlaufes

In der ersten Arbeit wurden die Randbedingungen des klinischen Verlaufes nach der Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts mit Gravitationsventil analysiert.(79) Die Komorbiditäten von Patienten mit iNPH wurden in bisherigen Publikationen ohne eine übergreifende Systematik beschrieben. Klinische Schlussfolgerungen ließen sich daraus nicht ableiten. Kiefer (111) publizierte erstmals eine systematisierte Aufstellung der regelmäßig diagnostizierten Komorbiditäten und wies einen Punktwert für die einzelnen Erkrankungen aus, der eine wertende Zusammenfassung der relevanten Komorbiditäten eines Patienten ermöglichte.

Bisher waren zerebrovaskuläre Erkrankungen, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer in der Literatur mit hohen Frequenzen angegeben worden. (93, 94, 96, 112-122) Solange die Pathogenese des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus' ungeklärt ist, kann ein ursächlicher Zusammenhang insbesondere mit den zerebrovaskulären Nebenerkrankungen nicht verneint werden. Darüber hinaus werden z.B. auch Parkinsonoidsyndrome beschrieben, die nach Shuntanlage

sistieren und damit eher als Symptom des Normaldruckhydrozephalus gewertet werden müssen.(120, 123)

Die klinische Abgrenzung gegenüber anderen dementiellen Syndromen fällt schwer. Diesbezügliche vergleichende Untersuchungen wurden von Golomb (113) und Savoleinen (124) angestellt.

In der eigenen klinischen Anwendung zeigte sich das neue Instrument des CoMorbidity-Index' trennscharf und praktikabel. Der klinische Verlauf von Patienten mit einem niedrigen CMI gestaltete sich signifikant besser. Der CMI konnte damit als Prädiktor der klinischen Besserung nach Shuntimplantation bestätigt werden. Insbesondere zeigte sich, dass ein Behandlungserfolg in der Patientengruppe mit einem CMI ≥ 6 als äußerst unwahrscheinlich angesehen werden muss. Dieser Umstand wurde bei den Einschlusskriterien für spätere eigene Studien beachtet.

3.3 Ventilkombinationen ermöglichen herstellerübergreifendes Studiendesign

Eine weitere Vorbedingung für den randomisierten Vergleich zwischen konventionellen programmierbaren Differenzdruckventilen und programmierbaren Gravitationsventilen war die Möglichkeit der zusätzlichen Implantation einer Gravitationseinheit bei Patienten die initial mit einem konventionellen Ventil ausgestattet worden waren im Falle einer Überdrainagekomplikation.

Um diese Möglichkeit zum Cross-over in einer späteren Studie abzusichern, wurde die Kombination von programmierbaren Differenzdruckventilen mit Gravitationseinheiten klinisch untersucht.

Aus Laboruntersuchungen durch Aschoff (125, 126) war bereits eine weitgehende liquordynamische Übereinstimmung zwischen der Niederdruckeinheit des Gravitationsventils proGAV (Miethke GmbH & Co KG, Potsdam, Deutschland) und dem programmierbaren Differenzdruckventil Codman Medos Programmable Valve (CMPV, Codman, Johnson&Johnson, Raynham, MA, USA) bekannt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden nun alle Patienten mit einer Kombination aus CMPV und der Gravitationseinheit ShuntAssistant (Miethke) versorgt, die auch

als Bestandteil des proGAV verwendet wird. Die systematische Anwendung einer solchen Ventilkombination ist bisher nicht beschrieben worden.

In der Untersuchung zeigte sich eine klinische Besserung bei 86% der Patienten. Dieser Wert liegt im Bereich der in der Literatur publizierten Erfolgsraten bei prospektiven Untersuchungen. (92, 127, 128)

Die Rate an Überdrainagekomplikationen lag mit 3% auf dem Niveau der Therapiegruppe mit Mitteldruckventilen der Dutch-NPH-Study (89), jedoch waren in dieser Untersuchung alle Ventile im Niederdruckbereich eingestellt (30 mmHg).

Damit wurde der Nachweis der Kombinierbarkeit eines konventionellen programmierbaren Differenzdruckventils mit einer Gravitationseinheit geführt.

3.4 SVASONA-Studie

Den Schwerpunkt der Habilitationsschrift bildet die multizentrische prospektiv-randomisierte SVASONA-Studie. Basierend auf den geschilderten Vorarbeiten sollte mit dieser Studie die Hypothese bewiesen werden, dass es durch den Einsatz Niederdruckventilen mit Gravitationseinheiten möglich ist, ein sehr gutes krankheitsspezifisches Outcome zu erzielen, ohne die Patienten der Gefahr einer Überdrainagekomplikation auszusetzen.

Dazu wurde der bisherige Standard of care – programmierbare Differenzdruckventile – mit programmierbaren Gravitationsventilen verglichen. Aufgrund einer hochsignifikanten Differenz der Auftretenswahrscheinlichkeit von Überdrainagekomplikationen zugunsten der experimentellen Therapiegruppe konnte die Studie bereits nach der protokollgemäß geplanten Interimsanalyse mit 145 eingeschlossenen Patienten beendet werden. Die Risikodifferenz betrug 33% ($p < 0,01$).

Damit bestand eine Klasse-I-Evidenz für die zukünftige Anwendung von Gravitationsventilen bei Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus. Das Dilemma der Dutch-Hydrocephalus-Study konnte als aufgelöst betrachtet werden.

Die Studie dokumentiert die gemeinsamen Bemühungen aller teilnehmenden Arbeitsgruppen evidente Erkenntnisse mit direkter klinischer Umsetzbarkeit in einem Arbeitsfeld zu erbringen, das nicht im Mittelpunkt des Fachgebietes steht.

Eine methodische Limitation in der Studienplanung war die Definition der Überdrainage. Zum einen existiert keine allgemein gültige Kriteriensammlung, die eine Überdrainage definiert. (129-133) Zum anderen wurden in der Studie u.a. aus Gründen der Patientensicherheit bewusst programmierbare Ventile in beiden Therapiegruppen eingesetzt. Dies hat den Vorteil, dass kritische Situationen einer drohenden Überdrainage oder nicht revisionsbedürftiger Frühformen einer Überdrainage durch eine Umstellung des Ventils abgewendet werden können. Gleichzeitig ergibt sich die Notwendigkeit, derartige technischen Manöver zur Abwendung einer Überdrainage – die sich bei fortwährender Einstellung des Ventils im Niederdruckbereich zwangsläufig ergeben würde – als Studienendpunkt zu definieren. Durch eine Erhöhung des Ventilöffnungsdruckes kann zwar eine unmittelbar bevorstehende Überdrainagekomplikation abgewendet werden, gleichzeitig wird jedoch die Grunderkrankung mit der neuen Einstellung nicht mehr adäquat therapiert. Das Problem der möglichen Diskrepanz zwischen der therapeutisch wirksamen und der zur Vermeidung von Überdrainagekomplikationen erforderlichen Ventileinstellung bei programmierbaren Ventilen wurde bereits 2002 von Zemack und Romner diskutiert.(129) Vor diesem Hintergrund wurde der Endpunkt Überdrainage als Kompositparameter aus klinischen Symptome, radiologischen Zeichen oder einer Umstellung des Ventils aus dem Niederdruckbereich heraus definiert.

In der Sekundäranalyse der Daten konnte gezeigt werden, dass sich auch bei isolierter Wertung der Einzelparameter ein signifikanter Vorteil für die experimentelle Therapiegruppe ergeben hätte. (90)

Darüber hinaus wurden in der Sekundäranalyse nach weiteren Prädiktoren gesucht, die eine Vorhersage des Behandlungserfolges ermöglichen.

Bisher sind in der Literatur ein jüngeres Lebensalter und eine kürzere Erkrankungsdauer als Prädiktoren eines günstigen Outcomes beschrieben.(134) McGirt (135) beobachtete darüber hinaus bessere Ergebnisse bei Patienten, bei denen die Gangstörung das dominante Symptom war. Kiefer wies den negativen Einfluss von Komorbiditäten und stark ausgeprägten Symptomen der

Grunderkrankung nach. (136) Kazui beobachtete, dass Patienten, deren kognitive Funktionen sich postoperativ besserten, präoperativ bei visuokonstruktiven Tests besser abgeschnitten hatten. (137, 138)

Anhand der Daten der SVASONA-Studie konnte ein höheres Lebensalter ebenfalls als leichtes Risiko für eine geringere Besserung der krankheitsspezifischen Symptome identifiziert werden. Das größte Risiko für ein schlechteres Outcome ging in unserem Patientengut jedoch von der Manifestation einer Überdrainagekomplikation aus. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr konnte dieser Nachteil auch durch die Nachrüstung eines Gravitationsventils nicht kompensiert werden. Bisher lagen nur Daten über die Behandlung von Überdrainagekomplikationen bei pädiatrischen Patienten durch die Nachrüstung von hydrostatischen Devices vor, die für die meisten Patienten einen Rückgang der Symptome innerhalb eines Jahres beschrieben. (139, 140)

Eine Darstellung von ventilunabhängigen Prädiktoren einer Überdrainagekomplikation lag in der Literatur bisher nicht vor. In den SVASONA-Daten konnten sowohl die Operationsdauer als auch das Geschlecht als Risikofaktoren identifiziert werden. Für beide Parameter bleiben die Gründe für deren Einfluss auf das Überdrainagerisiko spekulativ. Insbesondere ein Zusammenhang mit dem Geschlecht wurde in der Literatur bisher nicht dargestellt.

Die zentrale Erkenntnis aus der Sekundäranalyse der SVASONA-Studie ist, dass eine ausbleibende klinische Besserung als Folge einer Überdrainagekomplikation auch durch die nachträgliche Implantation einer Gravitationseinheit innerhalb eines Jahres nicht kompensiert werden konnte.

3.5 Gravitationsventile im mittelfristigen Verlauf

Der zentrale Anspruch der neurochirurgischen Therapie des iNPH ist die Vermeidung der Pflegebedürftigkeit eines Patienten und der Erhalt der körperlichen Autonomie über möglichst viele Jahre. In der mittelfristigen Nachuntersuchung des eigenen Patientengutes sechs Jahre nach Shuntimplantation zeigte sich eine Responder-Rate von 74%. In der jüngeren Literatur werden bei

Nachuntersuchungszeiträumen von zwei Jahren und mehr Responder-Raten zwischen 56% und 87% angegeben.(82, 88, 141-144)

Im eigenen Patientengut fiel zum Einen eine zunehmende Spreizung der Ergebnisse mit zunehmender Nachuntersuchungsdauer auf. Nach sechs Jahren nahm der Anteil der Patienten mit sehr gutem und sehr schlechtem Verlauf zu. Dabei war ein im Verlauf stärker werdenden Einfluss der bei Implantation registrierten Komorbidität nachweisbar. Ein solcher Effekt wurde in der Literatur bisher nicht für mittelfristige Verläufe beschrieben.

Zum anderen konnten etwa drei Jahre nach Shuntimplantation die günstigsten Ergebnisse beobachtet werden. Anschließend nahm der durchschnittliche Kiefer-Score aller Patienten wieder leicht zu. Eine Steigerung der Responder-Rate innerhalb der ersten drei Jahre beschreiben auch andere Autoren. So berichtet McGirt (141) eine Responde-Rate von 33% nach 3 Monaten, 60% nach 6 Monaten und 75% nach 24 Monaten. Der Effekt scheint unabhängig vom verwendeten Ventiltyp zu bestehen. Allerdings kommen durch den Einsatz von Niederdruckventilen schneller höhere Responder-Raten zustande als durch die im amerikanischen Raum eingesetzten Mitteldruckventile.(145)

4 Zusammenfassung

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus ist die einzige neurochirurgisch therapierbare Erkrankung des neurodegenerativen Formenkreises. Die Standardtherapie ist die Implantation ventrikuloperitonealer Shunts. Die häufigste und schwerwiegendste Komplikation dieser Therapie ist die Überdrainage.

Die Entwicklung von Gravitationsventilen zielte auf die Beherrschung dieser Komplikation ab. Der klinische Nachweis der Effektivität von Gravitationsventilen in der Therapie der Grunderkrankung und der Vermeidung von Überdrainagekomplikationen stand bisher aus.

Nach retrospektiven und prospektiven Voruntersuchungen wurde eine prospektiv-randomisierte Multicenter-Studie geplant und durchgeführt in der Gravitationsventile mit dem Standard of care verglichen wurden.

Es zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil für die Therapiegruppe mit Gravitationsventilen im Sinne einer zehnfach gesenkten Komplikationsrate bei gleichwertiger Besserung der krankheitsspezifischen Symptomatik.

Literaturangaben

1. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *NeurosurgRev.* 1999;22(2-3):67-93.
2. Vesalius A. *De humani corporis fabrica libri septem.* Basileae: Ex officina I. Oporini; 1543. 659 (i.e. 63) p. p.
3. Virchow R, Andree C. *Sämtliche Werke [...] Medizin [...] Die krankhaften Geschwülste; dreissig Vorlesungen gehalten während des Wintersemesters 1862 - 1863 an der Universität zu Berlin 3 [...]. Nachdr. der Ausg. Berlin 1867 ed.* Hildesheim [u.a.]: Olms; 2006. VIII, 542 S. p.
4. Dandy WEB, K.D. An Experimental and Clinical Study of Internal Hydrocephalus. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1913;61(25):2.
5. DiChiro G. NEW RADIOGRAPHIC AND ISOTOPIC PROCEDURES IN NEUROLOGICAL DIAGNOSIS. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1964;188:524-9.
6. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *The New England journal of medicine.* 1965;273:117-26.
7. Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of the neurological sciences.* 1965;2(4):307-27.
8. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta radiologica Supplementum.* 1993;386:1-23.
9. Preuss M, Hoffmann KT, Reiss-Zimmermann M, Hirsch W, Merckenschlager A, Meixensberger J, et al. Updated physiology and pathophysiology of CSF circulation--the pulsatile vector theory. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery.* 2013;29(10):1811-25.
10. Bateman GA. Magnetic resonance imaging quantification of compliance and collateral flow in late-onset idiopathic aqueductal stenosis: venous pathophysiology revisited. *Journal of neurosurgery.* 2007;107(5):951-8.
11. Eide PK, Saehle T. Is ventriculomegaly in idiopathic normal pressure hydrocephalus associated with a transmante gradient in pulsatile intracranial pressure? *Acta neurochirurgica.* 2010;152(6):989-95.
12. Tisell M, Høglund M, Wikkelso C. National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden. *Acta neurologica Scandinavica.* 2005;112(2):72-5.
13. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta neurologica Scandinavica.* 2008;118(1):48-53.
14. Brean A, Fredo HL, Sollid S, Muller T, Sundstrom T, Eide PK. Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway. *Acta neurologica Scandinavica.* 2009;120(5):314-6.

15. Meier U. The grading of normal pressure hydrocephalus. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering*. 2002;47(3):54-8.
16. Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D. Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy. *Acta neurochirurgica*. 1999;141(10):1039-48.
17. Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behavioural neurology*. 2009;21(3):165-74.
18. Hiraoka K, Meguro K, Mori E. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurologia medico-chirurgica*. 2008;48(5):197-99; discussion 9-200.
19. Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Adachi M, Kato T. Incidence of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a 10-year follow-up study of a rural community in Japan. *Journal of the neurological sciences*. 2014;339(1-2):108-12.
20. Meier U, Mutze S. Does the ventricle size change after shunt operation of normal-pressure hydrocephalus? *Acta neurochirurgica Supplement*. 2005;95:257-9.
21. Toma AK, Holl E, Kitchen ND, Watkins LD. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2011;68(4):939-44.
22. Antes S, Welsch M, Kiefer M, Glaser M, Korner H, Eymann R. The frontal and temporal horn ratio to assess dimension of paediatric hydrocephalus: a comparative volumetric study. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2013;118:211-4.
23. Fritsch MJ, Kehler U, Meier U, Lemcke J, Miethke C. Normal pressure hydrocephalus : pathophysiology, diagnosis, treatment. Stuttgart: Thieme; 2014. p.
24. Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. The dynamic infusion test in rats. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2000;16(7):451-6.
25. Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D. Diagnostic in normal pressure hydrocephalus: A mathematical model for determination of the ICP-dependent resistance and compliance. *Acta neurochirurgica*. 1999;141(9):941-7; discussion 7-8.
26. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *Journal of neurosurgery*. 1997;87(5):687-93.
27. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Archives of neurology*. 1995;52(8):783-9.
28. Borgesen SE, Albeck MJ, Gjerris F, Czosnyka M, Laniewski P. Computerized infusion test compared to steady pressure constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. *Acta neurochirurgica*. 1992;119(1-4):12-6.
29. Czosnyka M, Maksymowicz W, Batorski L, Koszewski W, Czosnyka Z. Comparison between classic-differential and automatic shunt functioning on the basis of infusion tests. *Acta neurochirurgica*. 1990;106(1-2):1-8.

30. Czosnyka M, Wollk-Laniewski P, Batorski L, Zaworski W. Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta neurochirurgica*. 1988;93(3-4):140-5.
31. Meier U, Michalik M, Reichmuth B. [Computerized tomography and infusion test as a simultaneous study method in post-traumatic hydrocephalus]. *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie*. 1987;39(12):754-8.
32. Kosteljanetz M. Resistance to outflow of cerebrospinal fluid determined by bolus injection technique and constant rate steady state infusion in humans. *Neurosurgery*. 1985;16(3):336-40.
33. Tans JT, Poortvliet DC. Comparison of ventricular steady-state infusion with bolus infusion and pressure recording for differentiating between arrested and non-arrested hydrocephalus. *Acta neurochirurgica*. 1984;72(1-2):15-29.
34. Tans JT. Differentiation of normal pressure hydrocephalus and cerebral atrophy by computed tomography and spinal infusion test. *Journal of neurology*. 1979;222(2):109-18.
35. Magnaes B. Communicating hydrocephalus in adults. Diagnostic tests and results of treatment with medium pressure shunts. *Neurology*. 1978;28(5):478-84.
36. Di Rocco C, Maira G, Rossi GF, Vignati A. Cerebrospinal fluid pressure studies in normal pressure hydrocephalus and cerebral atrophy. *European neurology*. 1976;14(2):119-28.
37. Hussey F, Schanzer B, Katzman R. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. II. Clinical studies. *Neurology*. 1970;20(7):665-80.
38. Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology*. 1970;20(6):534-44.
39. Nelson JR, Goodman SJ, Abbott ML. Evaluation of the CSF infusion test for hydrocephalus. *Neurology*. 1970;20(4):379.
40. Meier U, Bartels P. The importance of the intrathecal infusion test in the diagnostic of normal-pressure hydrocephalus. *European neurology*. 2001;46(4):178-86.
41. Wagshul ME, Kelly EJ, Yu HJ, Garlick B, Zimmerman T, Egnor MR. Resonant and notch behavior in intracranial pressure dynamics. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2009;3(5):354-64.
42. Hu X, Nenov V, Bergsneider M. Integrative analysis of intracranial pressure and R-R interval signals: a study of ICP B-wave using causal coherence. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference. 2006;1:464-7.
43. Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD. CSF pulse pressure and B waves. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(4):767-8; author reply 8.
44. Lenfeldt N, Andersson N, Agren-Wilsson A, Bergenheim AT, Koskinen LO, Eklund A, et al. Cerebrospinal fluid pulse pressure method: a possible substitute for the examination of B waves. *Journal of neurosurgery*. 2004;101(6):944-50.
45. Friese S, Hamhaber U, Erb M, Klose U. B-waves in cerebral and spinal cerebrospinal fluid pulsation measurement by magnetic resonance imaging. *Journal of computer assisted tomography*. 2004;28(2):255-62.

46. Bateman GA. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Medical hypotheses*. 2004;62(2):182-7.
47. Droste DW, Krauss JK. Intracranial pressure B-waves precede corresponding arterial blood pressure oscillations in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurological research*. 1999;21(7):627-30.
48. Droste DW, Krauss JK, Hagedorn G, Kaps M. Periodic leg movements are part of the B-wave rhythm and the cyclic alternating pattern. *Acta neurologica Scandinavica*. 1996;94(5):347-52.
49. Krauss JK, Droste DW, Bohus M, Regel JP, Scheremet R, Riemann D, et al. The relation of intracranial pressure B-waves to different sleep stages in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Acta neurochirurgica*. 1995;136(3-4):195-203.
50. Matsumoto T, Nagai H, Kasuga Y, Kamiya K. Changes in intracranial pressure (ICP) pulse wave following hydrocephalus. *Acta neurochirurgica*. 1986;82(1-2):50-6.
51. Foltz EL, Aine C. Diagnosis of hydrocephalus by CSF pulse-wave analysis: a clinical study. *Surgical neurology*. 1981;15(4):283-93.
52. Borgesen SE, Gjerris F, Sorensen SC. Cerebrospinal fluid conductance and compliance of the craniospinal space in normal-pressure hydrocephalus. A comparison between two methods for measuring conductance to outflow. *Journal of neurosurgery*. 1979;51(4):521-5.
53. Martin G. Lundberg's B waves as a feature of normal intracranial pressure. *Surgical neurology*. 1978;9(6):347-8.
54. Eide PK. A new method for processing of continuous intracranial pressure signals. *Medical engineering & physics*. 2006;28(6):579-87.
55. Eide PK, Brean A. Cerebrospinal fluid pulse pressure amplitude during lumbar infusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus can predict response to shunting. *Cerebrospinal fluid research*. 2010;7:5.
56. Eide PK, Brean A. Lumbar cerebrospinal fluid pressure waves versus intracranial pressure waves in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *British journal of neurosurgery*. 2006;20(6):407-14.
57. Eide PK, Brean A. Intracranial pulse pressure amplitude levels determined during preoperative assessment of subjects with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta neurochirurgica*. 2006;148(11):1151-6; discussion 6.
58. Eide PK, Fremming AD. A new method and software for quantitative analysis of continuous intracranial pressure recordings. *Acta neurochirurgica*. 2001;143(12):1237-47.
59. Ishikawa M, Hashimoto M, Kuwana N, Mori E, Miyake H, Wachi A, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurologia medico-chirurgica*. 2008;48 Suppl:S1-23.
60. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(1-2):15-25; quiz 6.
61. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.

62. Freimann FB, Streitberger KJ, Klatt D, Lin K, McLaughlin J, Braun J, et al. Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2012;54(3):189-96.
63. Streitberger KJ, Wiener E, Hoffmann J, Freimann FB, Klatt D, Braun J, et al. In vivo viscoelastic properties of the brain in normal pressure hydrocephalus. *NMR in biomedicine*. 2011;24(4):385-92.
64. Greitz D, Hannerz J, Rahn T, Bolander H, Ericsson A. MR imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease. On the vascular pathogenesis of communicating hydrocephalus and benign intracranial hypertension. *Acta radiologica*. 1994;35(3):204-11.
65. Bateman GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2002;44(9):740-8.
66. Bateman GA, Loiselle AM. Can MR measurement of intracranial hydrodynamics and compliance differentiate which patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus will improve following shunt insertion? *Acta neurochirurgica*. 2007;149(5):455-62; discussion 62.
67. Al-Zain FT, Rademacher G, Meier U, Mutze S, Lemcke J. The role of cerebrospinal fluid flow study using phase contrast MR imaging in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2008;102:119-23.
68. Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjoberg W, Rosengren L, Blennow K, Bergenheim AT, et al. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007;116(5):333-9.
69. Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelso C. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers. *Neurology*. 2013;80(15):1385-92.
70. Kudo T, Mima T, Hashimoto R, Nakao K, Morihara T, Tanimukai H, et al. Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2000;54(2):199-202.
71. Leinonen V, Menon LG, Carroll RS, Dello Iacono D, Grevet J, Jaaskelainen JE, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *International journal of Alzheimer's disease*. 2011;2011:312526.
72. Pyykko OT, Lumela M, Rummukainen J, Nerg O, Seppala TT, Herukka SK, et al. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PloS one*. 2014;9(3):e91974.
73. Ray B, Reyes PF, Lahiri DK. Biochemical studies in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (Abeta) peptide and phospho-tau. *Journal of psychiatric research*. 2011;45(4):539-47.
74. Tarnaris A, Toma AK, Chapman MD, Petzold A, Kitchen ND, Keir G, et al. The longitudinal profile of CSF markers during external lumbar drainage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(10):1130-3.
75. Thawepoksomboon J, Senanarong V, Pongvarin N, Chakorn T, Siwasariyanon N, Washirutmangkur L, et al. Assessment of cerebrospinal fluid (CSF) beta-amyloid (1-42), phosphorylated tau (ptau-181) and total Tau protein in patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia at Siriraj Hospital,

Thailand. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2011;94 Suppl 1:S77-83.

76. Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, Fredman P, Tisell M, Wikkelso C. Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Cerebrospinal fluid research*. 2008;5:9.
77. Tullberg M, Mansson JE, Fredman P, Lekman A, Blennow K, Ekman R, et al. CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;69(1):74-81.
78. Tullberg M, Rosengren L, Blomsterwall E, Karlsson JE, Wikkelso C. CSF neurofilament and glial fibrillary acidic protein in normal pressure hydrocephalus. *Neurology*. 1998;50(4):1122-7.
79. Meier U, Lemcke J. Co-morbidity as a predictor of outcome in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2010;106:127-30.
80. Wikkelso C, Hellstrom P, Klinge PM, Tans JT, European i NPHMSG. 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. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(5):562-8.
81. Poca MA, Solana E, Martinez-Ricarte FR, Romero M, Gandara D, Sahuquillo J. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of a prospective cohort of 236 shunted patients. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2012;114:247-53.
82. Kahlon B, Sjunnesson J, Rehncrona S. Long-term outcome in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2007;60(2):327-32; discussion 32.
83. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *Journal of neurology*. 2000;247(1):5-14.
84. Gangemi M, Maiuri F, Naddeo M, Godano U, Mascari C, Broggi G, et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. *Neurosurgery*. 2008;63(1):62-7; discussion 7-9.
85. Gangemi M, Maiuri F, Buonamassa S, Colella G, de Divitiis E. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2004;55(1):129-34; discussion 34.
86. Pinto FC, Saad F, Oliveira MF, Pereira RM, Miranda FL, Tornai JB, et al. Role of endoscopic third ventriculostomy and ventriculoperitoneal shunt in idiopathic normal pressure hydrocephalus: preliminary results of a randomized clinical trial. *Neurosurgery*. 2013;72(5):845-53; discussion 53-4.
87. Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review. *Neurology*. 1992;42(1):54-9.
88. Zemack G, Romner B. Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery*. 2002;51(6):1392-400; discussion 400-2.
89. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(3):490-5.

90. Meier U, Stengel D, Muller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, et al. Predictors of subsequent overdrainage and clinical outcomes after ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2013;73(6):1054-60.
91. Lemcke J, Meier U, Muller C, Fritsch MJ, Kehler U, Langer N, et al. Safety and efficacy of gravitational shunt valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a pragmatic, randomised, open label, multicentre trial (SVASONA). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(8):850-7.
92. Delwel EJ, de Jong DA, Dammers R, Kurt E, van den Brink W, Dirven CM. A randomised trial of high and low pressure level settings on an adjustable ventriculoperitoneal shunt valve for idiopathic normal pressure hydrocephalus: results of the Dutch evaluation programme Strata shunt (DEPSS) trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(7):813-7.
93. Bech-Azeddine R, Hogh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(2):157-61.
94. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids and barriers of the CNS*. 2013;10(1):22.
95. Marmarou A, Young HF, Aygok GA. Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurgical focus*. 2007;22(4):E1.
96. Serot JM, Bene MC, Faure GC. Normal-pressure hydrocephalus and Alzheimer disease. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(4):797-8; author reply 8-9.
97. Kiefer M, Meier U, Eymann R. Gravitational valves: relevant differences with different technical solutions to counteract hydrostatic pressure. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2006;96:343-7.
98. Sahuquillo J, Arkan F, Poca MA, Noguer M, Martinez-Ricarte F. Intra-abdominal pressure: the neglected variable in selecting the ventriculoperitoneal shunt for treating hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2008;62(1):143-9; discussion 9-50.
99. Statistisches Jahrbuch Deutschland 2013. 1., Aufl. ed. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2013. 680 S. p.
100. Meier U, Kiefer M, Neumann U, 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 neurochirurgica Supplement*. 2006;96:358-63.
101. Watson DA. The Delta Valve: a physiologic shunt system. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1994;10(4):224-30.
102. Hassan M, Higashi S, Yamashita J. Risks in using siphon-reducing devices in adult patients with normal-pressure hydrocephalus: bench test investigations with Delta valves. *Journal of neurosurgery*. 1996;84(4):634-41.
103. Czosnyka ZH, Czosnyka M, Pickard JD. Shunt testing in-vivo: a method based on the data from the UK shunt evaluation laboratory. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2002;81:27-30.

104. Normal-pressure hydrocephalus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1970;214(12):2196-7.
105. Czosnyka Z, Czosnyka M, Richards HK, Pickard JD. Posture-related overdrainage: comparison of the performance of 10 hydrocephalus shunts in vitro. *Neurosurgery*. 1998;42(2):327-33; discussion 33-4.
106. Meier U, Kiefer M, Sprung C. Evaluation of the Miethke dual- switch valve in patients with normal pressure hydrocephalus. *Surgical neurology*. 2004;61(2):119-27; discussion 27-8.
107. Meier U, Kintzel D. Clinical experiences with different valve systems in patients with normal-pressure hydrocephalus: evaluation of the Miethke dual-switch valve. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2002;18(6-7):288-94.
108. Sprung C, Miethke C, Shakeri K, Lanksch WR. Pitfalls in shunting of hydrocephalus--clinical reality and improvement by the hydrostatic dual-switch valve. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 1998;8 Suppl 1:26-30.
109. Sprung C, Miethke C, Schlosser HG, Brock M. The enigma of underdrainage in shunting with hydrostatic valves and possible solutions. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2005;95:229-35.
110. Sprung C, Schlosser HG, Lemcke J, Meier U, Messing-Junger M, Trost HA, et al. The adjustable proGAV shunt: a prospective safety and reliability multicenter study. *Neurosurgery*. 2010;66(3):465-74.
111. Kiefer M, Meier U, Eymann R. Does idiopathic normal pressure hydrocephalus always mean a poor prognosis? *Acta neurochirurgica Supplement*. 2010;106:101-6.
112. Cabral D, Beach TG, Vedders L, Sue LI, Jacobson S, Myers K, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(5):509-13.
113. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000;68(6):778-81.
114. Akiguchi I, Ishii M, Watanabe Y, Watanabe T, Kawasaki T, Yagi H, et al. Shunt-responsive parkinsonism and reversible white matter lesions in patients with idiopathic NPH. *Journal of neurology*. 2008;255(9):1392-9.
115. Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. *Journal of neural transmission*. 2013;120(8):1201-7.
116. Clough CG. A case of normal pressure hydrocephalus presenting as levodopa responsive parkinsonism. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1987;50(2):234.
117. Curran T, Lang AE. Parkinsonian syndromes associated with hydrocephalus: case reports, a review of the literature, and pathophysiological hypotheses. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1994;9(5):508-20.

118. Jellinek EH. Not Parkinson's disease: neurologists' mistakes with a diversion into adult hydrocephalus. *Practical neurology*. 2008;8(5):322-4.
119. Kruger LB. Normal pressure hydrocephalus in the parkinsonian patient. *Journal of neurosurgical nursing*. 1982;14(6):299-302.
120. Miodrag A, Das TK, Shepherd RJ. Normal pressure hydrocephalus presenting as Parkinson's syndrome. *Postgraduate medical journal*. 1987;63(736):113-5.
121. Morishita T, Foote KD, Okun MS. INPH and Parkinson disease: differentiation by levodopa response. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(1):52-6.
122. Sandyk R. Reversible parkinsonism in normal pressure hydrocephalus. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1982;61(14):501-2.
123. Mazza S, Laudisio A, Bergonzi P. Occult normal pressure hydrocephalus with parkinsonian symptomatology. *European neurology*. 1976;14(1):39-42.
124. Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta neurochirurgica*. 1999;141(8):849-53.
125. Aschoff A, Kramer P, Benesch C, Klank A. Shunt-technology and overdrainage--a critical review of hydrostatic, programmable and variable-resistance-valves and flow-reducing devices. *EurJPediatrSurg*. 1991;1 Suppl 1:49-50.
126. Aschoff A, Kremer P, Benesch C, Fruh K, Klank A, Kunze S. Overdrainage and shunt technology. A critical comparison of programmable, hydrostatic and variable-resistance valves and flow-reducing devices. *Childs NervSyst*. 1995;11(4):193-202.
127. Razay G, Vreugdenhil A, Liddell J. A prospective study of ventriculo-peritoneal shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2009;16(9):1180-3.
128. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *Journal of neurosurgery*. 2005;102(6):987-97.
129. Zemack G, Romner B. Adjustable valves in normal-pressure hydrocephalus: a retrospective study of 218 patients. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2:677-87.
130. Miyake H, Kajimoto Y, Murai H, Nomura S, Ono S, Okamoto Y, et al. Assessment of a quick reference table algorithm for determining initial postoperative pressure settings of programmable pressure valves in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: SINPHONI subanalysis. *Neurosurgery*. 2012;71(3):722-8; discussion 8.
131. Khan QU, Wharen RE, Grewal SS, Thomas CS, Deen HG, Jr., Reimer R, et al. Overdrainage shunt complications in idiopathic normal-pressure hydrocephalus and lumbar puncture opening pressure. *Journal of neurosurgery*. 2013;119(6):1498-502.
132. Sprung C, Miethke C, Shakeri K, Lanksch WR. The importance of the dual-switch valve for the treatment of adult normotensive or hypertensive hydrocephalus. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 1997;7 Suppl 1:38-40.

133. Bergsneider M, Black PM, Klinge P, Marmarou A, Relkin N. Surgical management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 Suppl):S29-39; discussion ii-v.
134. Meier U, Konig A, Miethke C. Predictors of outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus. *European neurology*. 2004;51(2):59-67.
135. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2008;62 Suppl 2:670-7.
136. Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. Outcome predictors for normal-pressure hydrocephalus. *Acta neurochirurgica Supplement*. 2006;96:364-7.
137. Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, et al. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *Journal of the neurological sciences*. 2013;328(1-2):64-9.
138. Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, Ishikawa M, Miyake H, Tokunaga H, et al. Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2005;20(2-3):71-6.
139. Kondageski C, Thompson D, Reynolds M, Hayward RD. Experience with the Strata valve in the management of shunt overdrainage. *Journal of neurosurgery*. 2007;106(2 Suppl):95-102.
140. Weinzierl MR, Rohde V, Gilsbach JM, Korinth M. Management of hydrocephalus in infants by using shunts with adjustable valves. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2008;2(1):14-8.
141. McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, Thomas G, Williams MA, Rigamonti D. Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(4):699-705; discussion 699-705.
142. Pujari S, Kharkar S, Metellus P, Shuck J, Williams MA, Rigamonti D. Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(11):1282-6.
143. Black PM. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *Journal of neurosurgery*. 1980;52(3):371-7.
144. Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *Journal of neurosurgery*. 2001;95(6):970-3.
145. Bergsneider M, Yang I, Hu X, McArthur DL, Cook SW, Boscardin WJ. Relationship between valve opening pressure, body position, and intracranial pressure in normal pressure hydrocephalus: paradigm for selection of programmable valve pressure setting. *Neurosurgery*. 2004;55(4):851-8; discussion 8-9.

Danksagung

Ich danke meinem wissenschaftlichen Mentor Herrn Prof. Dr. med. Ullrich Meier für die Anregung zur Forschung seit dem Beginn der Promotion, für die stetige Möglichkeit, neben der klinischen Arbeit in umfangreichem Maße wissenschaftlich tätig zu sein und für seine fortwährende Förderung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Vajkoczy als Ordinarius der Neurochirurgie für die konstruktive Unterstützung.

Ich danke sowohl Herrn Prof. Dr. med. Meier als auch Herrn Dr. med. Gräwe als meinen klinischen Lehrern für die über Jahre währende neurochirurgische Ausbildung als erforderliches Gegengewicht zur wissenschaftlichen Tätigkeit.

Ich danke den Leitern der teilnehmenden Arbeitsgruppen der SVASONA-Studie, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Fritsch, Herrn Prof. Dr. med. Kehler, Herrn Prof. Dr. med. Kiefer, Herrn Prof. Dr. med. Rohde, Herrn Prof. Dr. med. Schuhmann und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stengel, ohne deren Mitarbeit die Mulicenter-Studie nicht möglich gewesen wäre.

Vor allem danke ich meiner Familie: meinen Eltern, die mit Freiheit, Ermunterung und Anregung die Grundlage für meinen Bildungsweg hergestellt haben und meiner Frau Anna, der Liebe meines Lebens.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde.
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Berlin, den 16.9.2014