

**MR-tomographische Bestimmung der
periventrikulären Hirnparenchymbeweglichkeit
während eines Valsalva-Manövers als Parameter für die
Parenchymelastizität**

Vorgelegt von
Oliver Westrick

Für Marco, Kasimir und Balthasar

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. habil. Jens Ricke

**MR-tomographische Bestimmung der
periventrikulären Hirnparenchymbeweglichkeit
während eines Valsalva-Manövers als Parameter für die
Parenchymelastizität**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von
Oliver Westrick
aus
Karlsruhe
2019**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. MHBA Birgit Ertl-Wagner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Frank Padberg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Definition und Fragestellung	5
1.2 Embryologie und Physiologie der Liquordynamik	7
1.3 Pathophysiologie und Klinik des Hydrocephalus	12
1.3.1 Symptomatik des Hydrocephalus	17
1.4 Der Normaldruckhydrocephalus	18
1.4.1 Einführung	18
1.4.2 Pathogenese und Klinik des NPH	20
1.4.3 Diagnose des NPH	23
1.4.4 Nichtradiologische diagnostische Tests	26
1.4.4.1 Liquorpunktionstest	26
1.4.4.2 Liquorinfusionstest	27
1.4.4.3 Kontinuierliche Liquordruckmessung	28
1.4.5 Therapie des NPH	29
1.4.5.1 Konservative Therapie	29
1.4.5.2 Operative Therapie	29
1.5 Zielsetzung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Probanden	33
2.2 Magnetresonanztomographie	34
2.3 Versuchsdurchführung	34
2.3.1 FLASH und FISP Technik	35
2.4 Bild- und Datenbearbeitung	36
3. Ergebnisse	38
4. Diskussion	44

4.1 Valsalva-Manöver und Liquorflussdynamik	44
4.2 Klinische Anwendung	47
4.2.1 Vergleich verschiedener, für die Pathogenese des NPH relevanter Verfahren	48
4.2.2 Verfahren zur Gewinnung von prädiktiven Parametern vor Shunttherapie	51
4.3 Alternative Hypothese zur Ätiologie des iNPH	56
4.4 Vorteile unserer Methode	58
5. Zusammenfassung	60
6. Abkürzungsverzeichnis	61
7. Literatur	63

1. Einleitung

1.1 Definition und Fragestellung

Der Begriff Hydrocephalus (Hydor-kephale) stammt aus dem Griechischen und bedeutet wörtlich „Wasserkopf“. Beschrieben wird mit ihm eine Zunahme des Liquor cerebrospinalis mit konsekutiver Erweiterung der inneren Liquorräume und einer hieraus resultierenden Zunahme des intrakraniellen Drucks (ICP). Pathogenetisch besteht ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Liquorproduktion und -absorption. Allerdings variieren der Dilatationsgrad der Liquorräume und der Umfang der Schädigung des Gehirns hierbei erheblich. Beide hängen unter anderem vom Ausmaß und von der Ursache des Hydrocephalus ab. Eine Rolle spielt auch das Alter, in dem der Patient einen Hydrocephalus entwickelt.

Wenn man davon ausgeht, dass im Liquorsystem ein Flussgleichgewicht herrscht, gibt es drei Möglichkeiten, um dieses zu stören. So kann die Ursache einer Dekompensation des Liquorsystems in einer Überproduktion von Liquor, einer Obstruktion des Liquorflusses oder in einer Störung der Liquorresorption liegen. Zusätzlich steht dem Liquor nur ein begrenzter Raum in diesem System zur Verfügung. Tritt eine Störung dieses Flussgleichgewichts ein, so kommt es zu einer konsekutiven Verminderung oder gar zum Verlust der Elastizität und Compliance der Liquorräume. Mit den physiologischen Reaktionen die durch ein Valsalva-Manöver ausgelöst werden, sollte sich diese Compliance und Elastizität gut testen lassen. Durch diesen Pressdruckversuch wird der intrathorakale Druck so stark erhöht, dass der dadurch angestiegene zentrale Venendruck (ZVD) einen Rückstau in den Jugularvenen bewirkt. Es ist anzunehmen, dass dieser Rückstau wiederum zu einer Verlagerung des Drucks in die Hirnkompartimente führt. Konsekutiv sollte das Volumen des Hirnparenchyms steigen, während sich die Liquorräume verkleinern.

Schon lange sucht man nach möglichen prädiktiven Parametern, die eine präoperative Unterscheidung von Patienten, bei denen ein VP-Shunt einen therapeutischen Erfolg erzielt, und denen, die nicht davon profitieren, erlauben. Auch über eine Verbesserung der bildgebenden Verfahren, durch die eine genauere Einteilung des Hydrocephalus möglich wird, diskutiert man seit längerem. Viele kernspintomographische Untersuchungsparameter wurden getestet. Mit ihrer Hilfe soll eine Ventrikelerweiterung durch einen Hydrocephalus von einer atrophiebedingten „e vacuo“ Erweiterung unterscheidbar werden. Zusätzlich versuchte man mit diesen Techniken eine verbesserte diagnostische Unterscheidung zwischen einem

kommunizierenden und einem nicht-kommunizierenden Hydrocephalus zu entwickeln. Zu diesen Techniken zählen Messungen der ventrikulären Winkel, der bikaudale Index, die Evans Ratio, die Messung des mamillopontinen Abstandes und die Feststellung einer vermehrten Signalauslöschung im Bereich des dritten oder vierten Ventrikels, die durch einen erhöhten Liquorfluss entsteht. Genauere Beurteilungen des Liquorflussverhaltens im dritten und vierten Ventrikel konnten durch Studien mit Phasenkontrast-Messungen erreicht werden. Die zusätzliche disproportionale Erweiterung der äußeren Subarachnoidalräume kann die Diagnose des iNPH zusätzlich untermauern (Kitagaki et al., 1998). Der sogenannte DESH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus) definiert zusätzlich zum Evans-Index von $> 0,3$ eine überproportionale Erweiterung vor allem der Sylvischen Fissur mit demgegenüber engen, hochkonvexen Subarachnoidalräumen.

Alle oben genannten Methoden weisen Limitationen auf. Bisher konnte mit keiner Methode eine sichere Differenzierung der für die Ventrikelerweiterung zuständigen Störung erzielt werden.

In der vorliegenden Arbeit soll einerseits eine Methode etabliert werden, um ventrikuläre Bewegungen bei gesunden Probanden während eines Valsalva-Manövers mittels Kernspintomographie darzustellen. Andererseits wird eine Methode zur nicht-invasiven Bestimmung des intrakraniellen Drucks mittels MR-tomographischer Messungen dargestellt. Das Prinzip dieser Methodik basiert auf den kleinsten Änderungen im intrakraniellen Volumen und im intrakraniellen Druck. Bisher konnte mit keinem bildgebenden Verfahren die Elastizität des periventrikulären Parenchyms und die Bewegungen der Seitenventrikel dargestellt werden. Diese Methode soll einen Beitrag zur Unterscheidung zwischen einem kompensierten und nicht kompensierten Hydrocephalus leisten und darüber hinaus klären, ob eine reduzierte Beweglichkeit zur Dekompensation des Liquorflussgleichgewichts beiträgt bzw. als dessen Folge auftritt. Ist der Hydrocephalus dekompensiert, so kommt es zu einer verminderten Elastizität, und es ist anzunehmen, dass hierdurch auf Dauer das Parenchym geschädigt wird. Zusätzlich könnte diese Methode als prädiktiver Parameter dienen, um Patienten, die von einer Liquorshunttherapie profitieren, zu selektieren. Hierzu sind aber weiterführende Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig.

Validierungsstudien der MR-basierten ICP Messungen wurden an einem kraniospinalen Flussphantom, an Baboon-Affen und an erwachsenen Probanden durchgeführt (Alperin et al., 2003; Cebra et al., 2003; Alperin et al., 2005a). Erste klinische Erfahrungen wurden an

erwachsenen Patienten mit Chiari Malformationen gewonnen (Lichter et al., 2005; Alperin et al., 2005b).

Bislang sind die Erfahrungen bei Kindern limitiert. Es gibt derzeit keine alterskorrelierten Normwerte und keine Erfahrungen bei Kindern mit einem erhöhten Hirndruck.

Gelingt es mit weiterführenden Studien, diese neue Methodik zu etablieren, und hierauf alterskorrelierte Werte für Kinder zu bestimmen, eröffnet dies Perspektiven für zahlreiche weitere Studien zu Erkrankungen mit einem möglicherweise erhöhten Hirndruck bei Kindern und bei Erwachsenen. Eine wichtige Untergruppe stellen dabei Kinder mit einem Pseudotumor cerebri dar.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine zuverlässige und leicht durchzuführende Technik zu etablieren, die es erlaubt, die Bewegung in den Seitenventrikeln in Reaktion auf ein Valsalva-Manöver bei gesunden Probanden zu beurteilen. Darüber hinaus wird in dieser Arbeit eine Methode vorgestellt, mit der mittels MR-tomographischer Messungen nichtinvasiv eine Bestimmung des intrakraniellen Drucks möglich ist.

1.2 Embryologie und Physiologie der Liquordynamik

Vor allem auf dem Gebiet der Liquorphysiologie gibt es heute noch viele unterschiedliche Standpunkte. Im Folgenden sollen sowohl die gängige Lehrmeinung als auch alternative Vorstellungen der physiologischen Vorgänge der Liquordynamik erläutert werden.

Eine der wichtigsten Funktionen des Liquors ist es, das Gehirn vor Verletzungen, die durch Kopfbewegungen oder auch kleinere Traumata entstehen würden, zu schützen. Der Schutz ergibt sich aus der Tatsache, dass das Gehirn praktisch im Liquor schwimmt. Zusätzlich dient er als Transportmedium, in dem Neurotransmitter und lokale Hormone zirkulieren. Darüber hinaus fungiert der Liquor als ein modifiziertes lymphatisches System für das Gehirn und das Rückenmark (Trepel, 1999).

In der fetalen Entwicklung des Menschen verschließt sich das Neuralrohr ungefähr 28 Tage postkonzeptionell. Im Neuralrohr schnüren sich dann Teile des Zentrallumens zusammen, während sich andere Teile erweitern, um die grundlegende Struktur des Ventrikelsystems zu bilden (Trepel, 1999) Während des zweiten Schwangerschaftsmonates bilden mesenchymale Einstülpungen des Daches des vierten Ventrikels und ähnliche Einstülpungen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels den Plexus choroideus des Ventrikelsystems.

Anfänglich füllt der Plexus einen Großteil des Ventrikelvolumens aus. Im dritten Schwangerschaftsmonat macht er sogar bis zu 75% des Volumens aus (siehe Abb. 1). Mit dem Wachstum von Gehirn und Ventrikelsystem wird sein Anteil im Verhältnis deutlich kleiner (Barkovich, 2000).

Der Liquor entsteht wahrscheinlich durch die systematische Degeneration der Meninx primitiva, die das sich entwickelnde Gehirn umgibt (Osaka et al., 1980; Truwit et al., 1977). Zwar lässt sich der genaue Zeitpunkt der Liquorbildung nicht feststellen, jedoch kann man seine Zirkulation von den Ventrikeln zu den Subarachnoidalräumen nicht vor der neunten oder zehnten SSW beobachten. Das ist auch der Zeitpunkt, zu dem sich die Foramina Magendi und Luschkae bilden. Durch sie gelangt der Liquor aus dem vierten Ventrikel in die Basalzisternen (Dooling et al., 1977). Das gesamte Liquorvolumen eines Neugeborenen beträgt rund 50ml. Dieses Volumen nimmt mit der Entwicklung stetig zu, bis es die Gesamtkapazität eines Erwachsenen von 150ml erreicht hat. Die Sekretionsrate des Liquors liegt zwischen 0,3-0,4 mL/min; insgesamt wird in der Regel eine Menge von 500ml/die produziert (Cutler et al., 1968). Davon werden zwischen 80 und 90% vom Plexus choroideus gebildet. Die übrigen 10-20% werden aller Wahrscheinlichkeit nach vom Gehirnparenchym und dem Rückenmark gebildet (McComb, 1983; 1992).

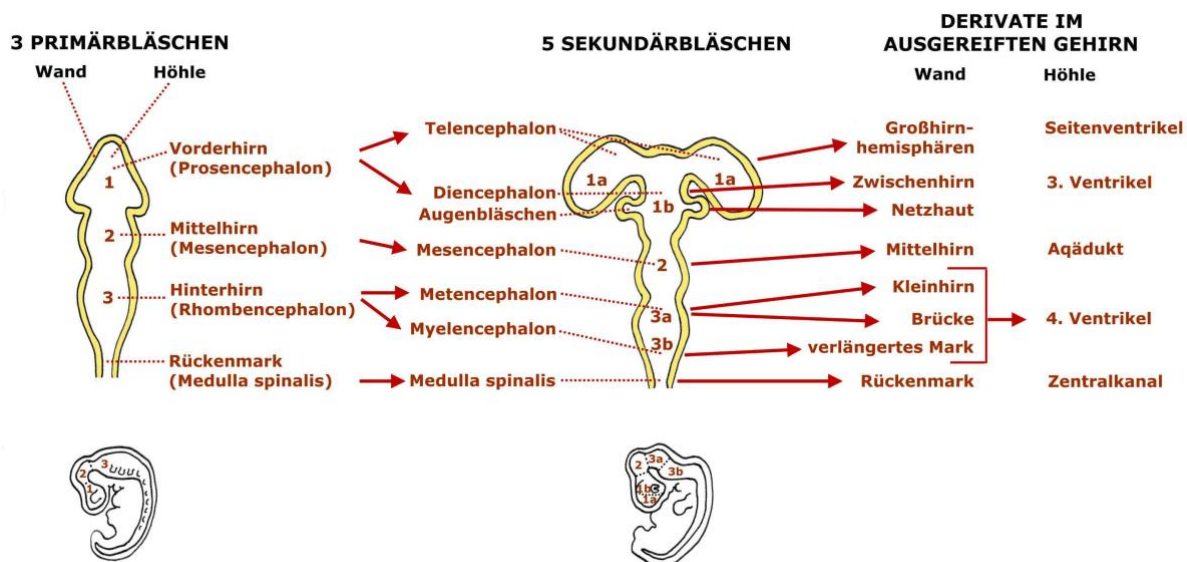


Abb. 1: Schema der Differenzierung der drei primären zu den fünf sekundären Hirnbläschen und ihre Derivate im ausgereiften Gehirn. Unten ist die Lage der entsprechenden Hirnabschnitte in situ gezeigt (links etwa 4. Embryonalwoche, rechts etwa 5. Embryonalwoche). (Modifiziert nach Trepel M, Neuroanatomie 1999)

Die meisten Physiologen sind sich darüber einig, dass der Liquor von den Ventrikeln durch die ventrikulären Foramina in den Subarachnoidalraum gelangt, um schließlich im venösen System absorbiert zu werden (McComb, 1983; 1992). Diese Bewegung der Wassermoleküle durch die Ventrikel und Zisternen bezeichnet man als „bulk flow“. Bei ihm handelt es sich um einen konvektiven Transport, getrieben vom Druckgradienten zwischen dem Subarachnoidalraum und den venösen Sinus, wobei die Villi eine Art Klappenfunktion haben sollen. Eine weitere Möglichkeit ist ein Transport durch Riesenvakuolen.

Ein anderes Modell lehnt die Vorstellung einer Zirkulation vollständig ab. Ihm liegt vielmehr die Annahme zugrunde, dass die Wassermoleküle hin und her pulsieren und nur sehr wenige Liquormoleküle von den Foramina des vierten Ventrikels zu den Granulationes arachnoideae zirkulieren (Greitz, Hannerz, 1996). Die meisten Theorien zur Entstehung und Ansätze zur Behandlung des Hydrocephalus gehen jedoch von einem „bulk flow“ aus. Wenn man annimmt, dass ein Teil des Liquors durch die Ventrikel und Zisternen mittels bulk flow transportiert wird, drängt sich die Frage auf, welche Kräfte den Liquor von den Ventrikeln zu der Stelle seiner Absorption transportieren. Die Bewegung des Liquors in den Ventrikeln und Zisternen resultiert wahrscheinlich aus dem Pulsieren, das durch den Plexus choroideus und den subarachnoidal gelegenen Anteilen der zerebralen Arterien generiert wird (Greitz et al., 1993a; Greitz, 1993b; Greitz et al., 1992). Die langsame Abgabe des Liquors aus den Ventrikeln wird durch arterielle Pulse überlagert (DuBoulay, 1966; Laitinen, 1968). Eine andere Möglichkeit der Erklärung für den Liquorfluss wäre die Annahme eines hydrostatischen Druckgradienten zwischen dem Ort der Liquorentstehung und der Stelle seiner Absorption (McCormick et al., 1992; Olivero et al., 1988).

Der Liquor verlässt die Seitenventrikel durch das Foramen Monroi, um dann durch den dritten Ventrikel und den Aquaeductus mesencephali in den vierten Ventrikel zu gelangen. Von dort aus fließt er durch die Foramina Luschkae und Magendii in die Cisternae cerebellomedullaris, interpeduncularis und chiasmatica. Letztere werden als Cisterna basalis (Basalzisterne) zusammengefasst; die Cisterna cerebellomedullaris bezeichnet man auch als Cisterna magna. Schätzungsweise gelangen etwa 80% des fließenden Liquors in das Zisternensystem. Dort fließt er in die Cisterna suprasellaris, die Zisterne der Lamina terminalis, die Cisterna ambiens und gelangt schließlich in die Cisterna cerebellaris superior. Eventuell fließen Anteile noch entlang

der zerebralen Konvexität. Die übrigen 20%, die sich dem „bulk flow“ entziehen, finden ihren Weg initial in den spinalen Subarachnoidalraum (Welch, Friedman, 1960).

Die Flussgeschwindigkeit von Flüssigkeiten ist generell dort am höchsten, wo sie durch den Kanal mit dem kleinsten Durchmesser fließen. So ist die Geschwindigkeit des Liquors im Aquaeductus mesencephali erwartungsgemäß am höchsten, denn der Durchmesser ist an keiner Stelle des Ventrikelsystems so klein wie dort. Wenn der Liquor in den vierten Ventrikel mündet, treten im obersten Teil des Ventrikels Turbulenzen auf. Dieses Phänomen wird durch den Venturi- oder Düseneffekt verursacht (siehe Abb. 2). Die Geschwindigkeit wird stärker von den kardialen Pulsationen als von der Produktionsrate des Liquors beeinflusst. Diese Auf- und Ab-Bewegung des Liquors führt im Normalfall zu einem Signalverlust (Signalauslöschung) im MR-Bild, da sich die aktivierten Spins aus der Bildebene bewegen. Dieses Phänomen nennt man Flow void - es sollte bei jedem Gesunden zu finden sein. (Bradley et al., 1986; Citrin et al., 1986; Sherman, Citrin, 1986).

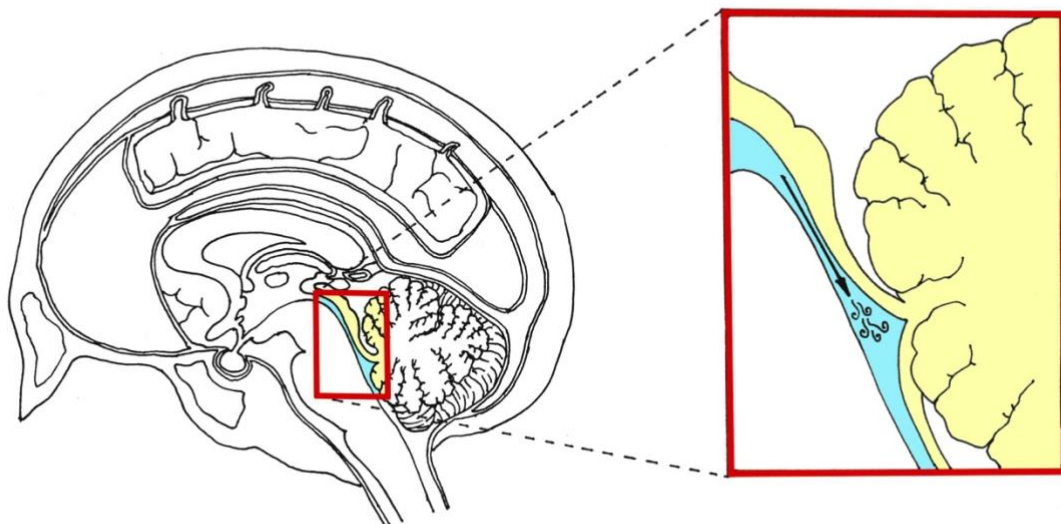


Abb. 2: Darstellung des Liquorflusses durch den Aquädukt in den oberen vierten Ventrikel. Wegen des kleinen Durchmessers ist die Flussgeschwindigkeit durch den Aquädukt viel höher als an jedem anderen Ort des Ventrikelsystems. Wenn der Liquorfluss den oberen vierten Ventrikel erreicht kommt es zu Turbulenzen. Diese sind Folge des Venturi-Effekts.

Die Absorption des Liquors geschieht vermutlich hauptsächlich durch die Villi der Granulationes arachnoideae. Es handelt sich dabei um Ausstülpungen des Subarachnoidalraumes, die in die duralen und venösen Sinus ragen (siehe Abb. 3). Die hydrostatischen Druckdifferenzen zwischen dem Liquor und dem venösen Sinussystem bestimmen die Liquordrainage durch die Villi. Dieses System verhält sich wie die Venenklappen als Einbahnstraße mit einem Öffnungsdruck von 20-50 mm H₂O (McComb, 1983; McComb, 1992; Olivero et al., 1988). Verschiedene Autoren postulieren alternative und zusätzliche Wege der Liquorabsorption. Die einen sind der Meinung, dass ungefähr die Hälfte des Liquors durch die perineuralen und perivaskulären Räume in das lymphatische System drainiert wird (Bradbury, 1980; McComb, 1983; McComb, Hyman, 1990). Andere schreiben den Kapillaren des Hirnparenchyms die überwiegende Absorptionsleistung zu (Greitz, 1993; Greitz et al., 1992). Beide Modelle würden auch erklären, warum Patienten mit einem obstruktiven Hydrocephalus trotzdem etwas Liquor resorbieren können.

Zervas et al. (1982) sehen das Gehirn nicht als Ort der Liquorabsorption, sondern lassen ihm eher die Rolle der Liquorleitung von den Ventrikeln zu den subarachnoidalen Räumen und prälymphatischen Kanälen zukommen. Vergleichbar zu den systemischen Vasa vasorum könnte der Liquor durch Kanäle in der Adventitia die zerebralen Gefäße versorgen und hierbei gleichzeitig absorbiert werden. Der Liquor kann aber auch über die Arachnoidea oder durch das Stroma des Plexus choroideus absorbiert werden (siehe Abb. 3).

Als Pathophysiologie des Hydrocephalus ist eine Beeinträchtigung der Liquordrainage durch eine Störung einer dieser Resorptionswege anzunehmen.

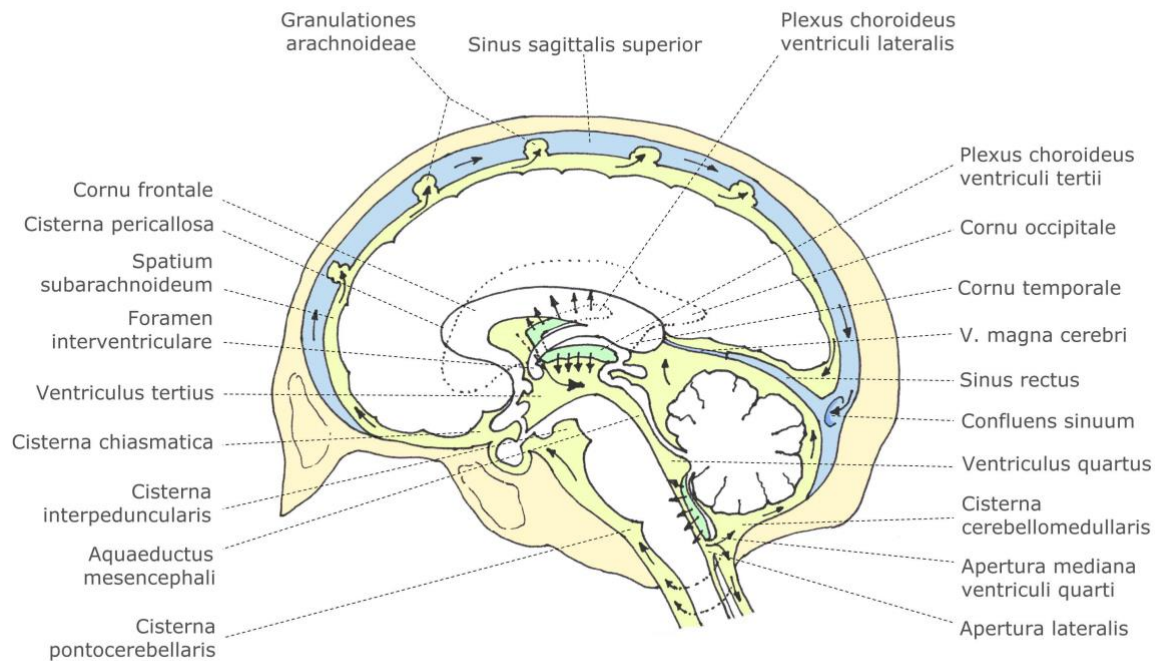


Abb. 3: Die physiologische Liquorzirkulation

1.3 Pathophysiologie und Klinik des Hydrocephalus

Die klassische Theorie der Entstehung des Hydrocephalus geht von einem Ungleichgewicht zwischen Liquorproduktion und Absorption aus (McComb, 1983).

Die Pathogenese der Ventrikeldilatation ist noch nicht ganz verstanden. Vornehmlich geschieht die Erweiterung auf Kosten des Marklagers, während die Hirnrinde erst im fortgeschrittenen Stadium von diesem Prozess betroffen ist. Bei einem Hydrocephalus hat man eine unverhältnismäßige Durchblutungsverminderung des periventriculären Marklagers festgestellt (Pickard, 1984). Sie ließ sich mittels einer ¹⁸F-Fluordesoxyglucose-PET bei Kindern mit Hydrocephalus sehr gut nachweisen.

Tierexperimentelle Modelle haben gezeigt, dass durch die chronische Ventrikelerweiterung und den intrakraniellen Druckanstieg zuerst Liquor in das Marklager übertritt. Durch diesen transependymalen Übertritt kommt es zu einem Ödem und zu den oben beschriebenen

periventrikulären Durchblutungsstörungen. Die Folgen davon sind Markscheidenschädigungen, die bei längerer Krankheitsdauer bis zur Demyelinisierung führen können. Zusätzlich kann es zur Markgliose und zur Abflachung des Kortex kommen (Del Bigio, 1993).

Greitz entwickelte eine andere Theorie zur Entstehung des Hydrocephalus (Greitz et al., 1993a; Greitz, 1993b; Greitz et al., 1992). Er geht davon aus, dass der Liquor durch die zerebralen Kapillaren und nicht durch die Granulationes arachnoideae resorbiert wird. Die Kapillaren müssen, um Liquor aufnehmen zu können, offen bleiben. Dies kann nur der Fall sein, wenn ein leicht erhöhter Druck im venösen Abflusssystem herrscht. Dieser erhöhte venöse Druck resultiert aus leichten Druckspitzen des Liquors, durch die das Lumen der Vene beim Durchqueren des Subarachnoidalraumes eingeengt wird. Greitz geht davon aus, dass die kurzen, pulsierenden Druckerhöhungen des Liquors durch die systolische Erweiterung der subarachnoidalen Arterien zustande kommt (Greitz, 1997). Daraus ergibt sich ein alternativer Ansatz zur Erklärung der Pathogenese des Hydrocephalus; dieses Konzept könnte dabei helfen, die mit der traditionellen Hypothese nicht erklärbaren Formen des Hydrocephalus besser zu verstehen.

Das klinische Erscheinungsbild eines Hydrocephalus hängt von vielen Faktoren ab. Entscheidend ist zunächst die Art der Liquorzirkulationsstörung. Hier unterscheidet man den Verschluss-Hydrocephalus von dem kommunizierenden Hydrocephalus. Ein weiteres Unterscheidungskriterium besteht darin, ob der Hydrocephalus kongenital ist, oder im Kindes- bzw. Erwachsenenalter erworben wurde. Schließlich wird noch zwischen einem chronischen und einem akuten Verlauf unterschieden. Allen Formen gemeinsam ist die intrakranielle Drucksteigerung über den Normwert von 15mm Hg. Ist der intraventrikuläre Druck erhöht, spricht man von einem aktiven Hydrocephalus. Ist er progredient, kommt es zu einer zunehmenden Ventrikelerweiterung und zu einer Verschlimmerung der Klinik. Ist der Hydrocephalus hingegen kompensiert, entsteht neben der Erweiterung der Ventrikel nur eine moderate Erhöhung des intrakraniellen Drucks ohne Symptomatik. Die Kompensation erfolgt durch ein neues Gleichgewicht, das sich durch die oben beschriebenen, neuen Absorptionswege zwischen Liquorproduktion und Resorption nach Druckerhöhung einstellt.

Dandy und Blackfan haben 1914 aufgrund ihrer Studien begonnen, einen Hydrocephalus communicans von einem Hydrocephalus noncommunicans zu unterscheiden. Beim „kommunizierenden“ Hydrocephalus ist ein normaler Liquorfluss von den Ventrikeln bis zu den subarachnoidal gelegenen Basalzisternen vorhanden, wohingegen beim „nicht

kommunizierenden“ Hydrocephalus eine Obstruktion innerhalb des Ventrikelsystems besteht, und daher keine Kommunikation zwischen den Ventrikeln und den basalen Zisternen vorhanden ist. Der Hydrocephalus communicans beruht meist auf einer Liquorzirkulationsstörung im Subarachnoidalraum oder auf einer verminderten Resorption an den Pacchionini-Granulationen durch posthämorrhagische oder postinfektiöse Verklebungen der Meningen (Arachnopathie).

Relativ selten wird ein Hydrocephalus communicans durch eine Liquorüberproduktion verursacht, wie es zum Beispiel bei einem Papillom des Plexus choroideus der Fall ist. Man spricht dann von einem Hydrocephalus hypersecretorius.

Häufiger ist eine verminderte Resorption durch eine Blockade der arachnoidalen Villi oder der Lymphbahnen die Ursache für einen kommunizierenden Hydrocephalus. Diesen beschreibt man dann als Hydrocephalus malresorptivus. Auf die häufigste Form des Hydrocephalus communicans, den Normaldruckhydrocephalus (Normal Pressure Hydrocephalus - NPH), wird im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen.

Greitz bezeichnet den Hydrocephalus communicans auch als „reduced arterial pulsation hydrocephalus“ (Barkovich, 2000). Für diese Form der intrakraniellen Druckerhöhung soll eine verminderte Compliance der zerebralen Arterien verantwortlich sein. Ursächlich kommt dafür eine Arachnoiditis oder Arteriopathien in Frage, die die Dehnbarkeit der Arterien während der Systole einschränken. Daraus ergeben sich ein Ausbleiben der Pulsationen des Liquors und eine fehlende Komprimierung der subarachnoidal gelegenen Venen. Die Druckerhöhung im parenchymalen Venensystem wird dadurch verhindert - Venen und Kapillaren kollabieren. Der venöse Kollaps vermindert den Austritt von oxygeniertem Blut aus den Kapillaren ins Gewebe. Diese Minderversorgung des Parenchyms könnte für die typischen Symptome des Hydrocephalus verantwortlich sein. Greitz et al. erklären sich die Erweiterung der Ventrikel beim Hydrocephalus durch die Differenz zwischen dem erhöhten intrazerebralen und dem reduzierten subarachnoidalen Pulsdruck (Greitz et al., 1997).

Wird ein Hydrocephalus durch eine Blockade des Liquorflusses verursacht, so spricht man von einem Hydrocephalus obstructivus, der einen nicht kommunizierenden Hydrocephalus darstellt. Die Obstruktion kann im Ventrikelsystem, in der Zisterna magna, in den basalen Zisternen oder zerebralen Konvexitäten liegen. Besonders häufig wird ein Hydrocephalus non-communicans durch eine Blockade verursacht, die in den anatomischen Engpässen des Systems, also im Foramen Monroi oder im Aquädukt liegt.

Man unterscheidet drei Prozesse, die für eine Liquorobstruktion verantwortlich sein können:

1. Angeborene Läsionen und Malformationen,
2. Tumoren im oder angrenzend an das Ventrikelsystem, sowie
3. Entzündungen und Fibrosierungen der Leptomeningen nach Blutungen oder Infektionen (siehe Abb. 4).

Morphologisch sind die Seitenventrikel und je nach Verschlusshöhe auch der dritte Ventrikel erweitert.

Je nach Alter des Patienten kommen unterschiedliche Ätiologien für einen Hydrocephalus infrage. Bei Patienten unter zwei Jahren sind für einen Hydrocephalus in 80% Malformationen des kraniozervikalen Übergangs z.B. in Form einer Chiari II Malformation, eine Aquäduktstenose oder einer Aquäduktgliose verantwortlich. Diese Anomalien lassen sich bei 60% der Hydrocephaluspatienten jedes Alters finden. Andere Ursachen für einen Hydrocephalus beim Kind können intrauterine, perinatale oder neonatale Infektionen und Hämorrhagien sein. Seltene Ursachen sind kongenitale Mittellinien-Tumore, Plexus choroideus Papillome, sowie Vena cerebri magna (Vena Galeni) Malformationen. Die Inzidenz des kongenitalen Hydrocephalus wird auf 1-4/1000 Geburten geschätzt (Milhorat, 1987). Bei älteren Kindern ist häufig ein nicht-kongenitaler Tumor für die Entstehung eines Hydrocephalus verantwortlich.

Beim Erwachsenen sind es eher raumfordernde Prozesse wie Ependymome, Meningeome und andere ventrikelnaher Neoplasien, die eine Liquorobstruktion verursachen. Für eine einseitige Seitenventrikelvergrößerung ist häufig entweder eine Entzündung in Form einer Ventrikulitis oder aber eine Foramen Monroi Blockade durch eine Raumforderung verantwortlich (siehe Abb. 4).

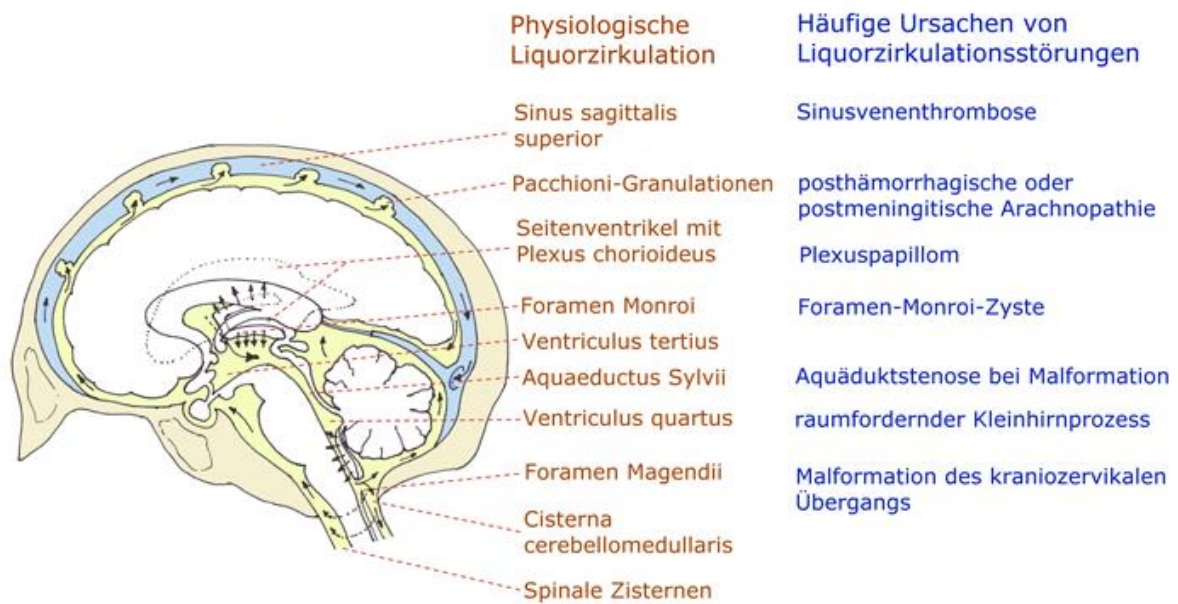


Abb. 4: Die physiologische Liquorzirkulation in topographischer Beziehung zu den häufigsten Ursachen der Zirkulationsstörung.

Den traditionellen obstruktiven Hydrocephalus bezeichnen Greitz et al. in ihrem Modell als einen „venous congestion hydrocephalus“ (Barkovich, 2000). Hier gehen die Autoren davon aus, dass eine intraventrikuläre Obstruktion des Liquorabflusses zu einer verminderten Absorption des Liquors führt. Die Ventrikel vergrößern sich, und der Druck steigt in den zentralen Hirnarealen. Die Hirnoberfläche wird durch die Ventrikelerweiterung gegen die Kalotte gedrückt, wodurch es zu einer Kompression kortikaler Venen kommt. Diese venöse Einengung führt zur Erhöhung des gesamten intrakraniellen Drucks und zu einer verminderten Durchblutung des Parenchyms (Greitz et al., 1997). Es kommt zu den typischen klinischen Symptomen (siehe 1.3.1).

In histologischen Analysen der Leptomeningen von Patienten mit dem unten beschriebenen idiopathischen Normaldruckhydrocephalus (iNPH) wurde keine Fibrose gefunden, was die Theorie der NPH- Entstehung durch erhöhte venöse Resistenz untermauert.

1.3.1 Symptomatik des Hydrocephalus

Bei Säuglingen und Kleinkindern fällt bei einem Hydrocephalus als erstes die Zunahme des Kopfumfanges auf. Die vergrößerten Fontanellen treten hervor, und die oberflächlichen Venen füllen sich vermehrt. Eine Dehiszenz der Schädelnähte kann bei akutem Druckanstieg in den ersten Lebensjahren schon innerhalb von zwei Wochen und noch bis zum zehnten Lebensjahr als Nahtsprengung vorkommen. Bei Kindern, die älter als zwei Jahre sind, zeigen sich meist neurologische Symptome, verursacht durch den erhöhten intrakraniellen Druck oder fokalneurologische Defizite durch die zugrunde liegende Läsion, bevor sich eine signifikante Veränderung des Kopfumfanges zeigt (Milhorat, 1987; Warkany et al., 1981; Yakovlev, 1947).

Anfangs kommt es beim Neugeborenen meist zu Unruhe und Störungen der Okulomotorik, später treten Geräuschempfindlichkeit und Vigilanzstörungen hinzu. Oft findet man einen Opisthotonus und spastische Paresen, vor allem der unteren Extremität. Letztere resultieren vor allem aus dem verstärkten Zug und der Verdrehung der Axone im motorischen Kortex, da die Axone der unteren Extremität einen deutlich längeren Weg um die dilatierten Ventrikel zurückzulegen haben, als die Axone der corticobulbären und corticospinalen Bahnen (Graff-Radford, Godersky, 1986). Charakteristische Hirndruckzeichen, insbesondere beim Kleinkind, sind ein- oder beidseitige Abduzensparese und ein Parinaud-Syndrom (dorsales Mittelhirn-Syndrom mit Konvergenz-Retraktions-Nystagmus), wobei durch die vertikale Blickparese und kompensatorische Lidrektion die Pupille auf Höhe des Unterlids (Sonnenuntergang-Phänomen) steht. Beim Neugeborenen ist aufgrund der noch offenen Schädelnähte noch keine Stauungspapille zu erwarten, sie findet sich hingegen beim Kleinkind nach einem weitgehenden Verschluss der Schädelnähte entweder ein- oder beidseitig (Masuhr, Neumann, 1998; Milhorat, 1987; Yakovlev, 1947).

Im Erwachsenenalter ruft ein akut einsetzender Hydrocephalus Hirndruckzeichen wie dumpfen Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen oder eine Vigilanzstörung hervor. Die Vigilanzstörung kann bis zum Koma führen. Ein intermittierender Verschluss-Hydrocephalus kommt beim intraventrikulären Tumor sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter vor. Dabei kann jede ruckartige Kopfbewegung die akute Liquorblockade und damit eine hydrozephalie Krise auslösen. Paroxysmal setzen heftigste Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen ein.

Eine chronisch hydrocephale Erweiterung der inneren oder äußeren Liquorräume bei erhöhtem Liquordruck geht mit Antriebsstörungen einher, die bis zum akinetischen Mutismus fortschreiten können. Bei ungestörter Vigilanz und erhaltenen kognitiven Fähigkeiten sind

Mimik, Gestik und sprachlicher Ausdruck entdifferenziert. Der Mutismus kann monatelang bestehen, ist aber nach einer Entlastung des Hydrocephalus meist reversibel.

1.4 Der Normaldruckhydrocephalus

1.4.1 Einführung

Eine 2004 von Krauss und Halve veröffentlichte Studie, in der Daten aus 49 neurochirurgischen Zentren in Deutschland ausgewertet wurden, zeigte eine Inzidenz für den Normaldruckhydrocephalus (Normal Pressure Hydrocephalus – NPH) von 1,8/100.000 Einwohner (Krauss, Halve, 2004). Ein NPH entwickelt sich in der Regel langsam progredient und er stellt eine der wenigen behandelbaren Ursachen einer Demenz dar. Ein Radiologe bzw. Neuroradiologe ist immer bei der Diagnosestellung involviert.

Diese Form des chronischen Hydrocephalus communicans hat in den letzten Jahren zu ausgedehnten Diskussionen geführt. Hakim und Adams (1965) werden heute allgemein als die Erstbeschreiber des NPH angesehen, obwohl McHugh dieses Syndrom schon etwas früher unter einer anderen Bezeichnung veröffentlicht hatte (Adams et al., 1965; McHugh, 1964). Die Bezeichnung „Normaldruck“ erscheint für diese Erkrankung, die sich durch eine Erweiterung der Ventrikel manifestiert und sich durch eine Shuntanlage oder Liquorpunktionen behandeln lässt, unglücklich gewählt. Zur Abgrenzung gegenüber dem obstruktiven Hydrocephalus sind kommunizierende Liquorräume Voraussetzung. So handelt es sich hier um eine paradoxe Kombination einer Ventrikelenerweiterung mit einem scheinbar normalen Liquordruck. Tatsächlich liegt der mittlere intrakranielle Druck meist im Normbereich (<15mm Hg), aber kontinuierliche Druckmessungen zeigten rhythmisch wiederkehrende, bis zu zwei Minuten andauernde Druckerhöhungen, die als pathognomonisch gelten. Der Pulsdruck soll hier bis um das sechs- bis achtfache erhöht sein (Ekstedt, Friden, 1984).

Man unterscheidet den primären oder idiopathischen Normaldruckhydrocephalus (iNPH) von dem sekundären NPH (Paulus et al., 2002). Ersterer manifestiert sich typischerweise ab der sechsten Lebensdekade, während der sekundäre NPH in jedem Lebensalter auftreten kann. Über die Ätiologie des idiopathischen NPH wird seit über 40 Jahren diskutiert; keine der Theorien hat sich allerdings bisher allgemein durchgesetzt. Wie schon an anderer Stelle erwähnt, wird der Liquor abhängig von seinem Druck und dem venösen Druck über die Konvexität resorbiert. Bei einem sekundären NPH, z.B. durch eine Subarachnoidalblutung, wird die Störung auf eine

Liquorresorptionsstörung zurückgeführt. Beim iNPH werden andere mögliche Ursachen der Resorptionsstörung postuliert. Hierzu gehören ein reduzierter Blutfluss und Metabolismus (Waldemar et al., 1993), die Ausdehnung der periventrikulären weißen Substanz (Fischer, 1982) und die Vermutung, dass asymptomatisch abgelaufene Meningitiden ursächlich in Frage kommen. Die Theorie dass bei iNPH-Patienten ein so genannter „transmantle pressure“, also eine erhöhte Druckdifferenz zwischen Ventrikeldruck und Subarachnoidalraum, vorliegt, wird allerdings durch neuere Untersuchungen in Frage gestellt (Conner et al., 1984, Stephensen et al., 2002).

Ist der intrakranielle Druck erhöht, so wird vor allem der an der Konvexität gelegene Plexus ausgepresst. Trotz kommunizierender innerer und äußerer Liquorräume, bewirken Scherkräfte durch Elastizitätsdifferenzen und physikalische Eigenschaften des Gehirns eine Auswärtsbewegung der Gehirnmasse und führen so zum typischen Bild eines NPH. Zusätzlich kommt es durch Liquordiapese zur periventrikulären Ödembildung und zur Verschlechterung der lokalen zerebralen Durchblutung im periventrikulären Marklager. Schließlich kommt es zur Schädigung von Fasern der Corona radiata (Paulus et al., 2002).

Eine primäre Affektion des periventrikulären und tiefen Marklagers durch eine funktionelle Minderperfusion ist ein alternativer Erklärungsversuch zur Entstehung des iNPH. Bei Patienten mit iNPH fanden sich in MR Untersuchungen weitaus häufiger Läsionen des tiefen und des periventrikulären Marklagers als bei altersgleichen Personen aus der Kontrollgruppe (Bradley et al., 1991, Jack et al., 1987, Krauss et al., 1997). Häufig liegt bei Patienten mit iNPH eine arterielle Hypertonie vor. Diese wird sogar von einigen Gruppen als Risikofaktor angesehen (Paulus et al., 2002). Wahrscheinlich kommt es relativ rasch zu einer Änderung der Marklagerperfusion und später zu einer Rückbildung der Erweiterung der inneren Liquorräume, wenn man den Liquordruck normalisiert (Hakim et al., 2001). Diese Rückbildung ist aber aufgrund der stattgehabten strukturellen Veränderungen normalerweise nur unvollständig (Paulus et al., 2002).

Ein sekundärer NPH kann sich unter anderem nach Subarachnoidalblutungen (23%), Schädelhirntraumata (12,5%), und Meningitiden (4,5%) entwickeln (Meier et al., 1999). Infarkthämorrhagien oder intrakranielle Massenblutungen, vaskuläre Malformationen, Epiphysentumoren oder andere Tumoren mit hohem Liquoreiweiß, wie zum Beispiel das Akustikusneurinom und andere Erkrankungen, die mit der Liquorresorption in den arachnoidalen Granulationen interferieren, tragen mit 2-4% bei (Chahlavi et al., 2001). Der

Anteil von Kraniopharyngeomen, neurochirurgischen Eingriffen, Sarkoidosen oder Bestrahlungen liegt bei weniger als 1%.

Allerdings unterscheiden einige sekundäre Kennzeichen die idiopathische Form des Hydrocephalus vom Hydrocephalus communicans bekannter Ursache. Zum Beispiel tritt der iNPH eher im höheren Alter auf, wohingegen Patienten mit einem chronischen Hydrocephalus communicans durch eine vorangegangene Hirnblutung oder Meningitis, nach einer neurochirurgischen Operation oder einem Schädel-Hirn-Trauma meist früher einen NPH entwickeln. In einer frühen japanischen Studie wurden 18 Patienten, bei denen ein iNPH diagnostiziert wurde, mittels CT, Metrizamid-Zisternographie und Radioisotopen-Zisternographie untersucht. Die Ergebnisse der Studie zeigten unter anderem, dass ein systemisch erhöhter Blutdruck und das Vorhandensein von zerebralen Ischämien deutlich zur Pathogenese eines NPH beitragen (Noda et al., 1981). Später wurde von einigen Autoren die arterielle Hypertonie regelrecht als Risikofaktor für die Entstehung eines iNPH beschrieben (Bateman, 2000; Graff-Radford, Godersky, 1986; Krauss et al., 1996).

Auch der Erfolg einer Shunttherapie ist unterschiedlich. Nur 30-50% der Patienten mit einem idiopathischen NPH reagieren mit einer Besserung der Symptome, während 50-70% der Patienten mit Hydrocephalus communicans bekannter Ursache positiv auf die Shunttherapie ansprechen (Vanneste et al., 1992; Vanneste, 1994). Der NPH stellt wahrscheinlich die gemeinsame Endstrecke vieler unterschiedlicher Krankheitsprozesse dar. Abhängig von den spezifischen diagnostischen Kriterien geht man in etwa bei der Hälfte der Fälle von einem idiopathischen NPH und bei der anderen Hälfte von einem NPH mit bekannter Ursache aus.

1.4.2 Pathogenese und Klinik des NPH

Der NPH zeichnet sich durch die klinische Trias aus Gangstörung, Demenz und Inkontinenz bei Patienten mit radiologisch nachweisbar erweiterten Seitenventrikeln aus. Das klinisch häufigste Symptom ist die Gangstörung, die bei bis zu 92% der Patienten vorhanden ist. Die dazugehörige Starthemmung („gait ignition failure“) wird bei 30% und ein „Freezing“ bei 50% der NPH Patienten gefunden. Die Demenz ist nach einigen Studien bei bis zu 100% der Patienten und die Harninkontinenz bei 45-90% der Patienten vorhanden (De Mol, 1986). Für die Diagnosestellung werden zwei der drei klinischen Kriterien verlangt, wobei die Gangstörung als obligat angesehen wird (Hebb, Cusimano, 2001). Auf jeden Fall sollte ein Hydrocephalus ex vacuo, der auf Grund einer Hirnatrophie entsteht, ausgeschlossen werden.

Mit den bisherigen radiologischen Kriterien ist aber gerade der Ausschluss eines Hydrocephalus atrophischer Genese sehr schwierig und oft gar nicht möglich. Genau hier setzt unsere Methode an, denn eine herabgesetzte Compliance des periventrikulären Marklagers während Druckveränderungen scheint in der Symptomentstehung eines Hydrocephalus communicans eine wichtige Rolle zu spielen. Gelingt der Nachweis dieses Elastizitätsverlusts, so wird ein Hydrocephalus ex vacuo als Hauptursache für die Erweiterung der Seitenventrikel unwahrscheinlicher. Die Bezeichnung Hydrocephalus ist in dem zuletzt genannten Falle etwas unglücklich gewählt, handelt es sich doch hierbei am Ehesten um eine Ventrikelerweiterung die primär durch eine Atrophie des Hirnparenchyms verursacht wird. Das Verhältnis von Ventrikel zu Hirnparenchym wird in diesem Falle zu Gunsten der Ventrikel verschoben. Die Liquorresorptionsstörung mit konsekutiver Ventrikelerweiterung steht hier pathogenetisch nicht im Vordergrund.

Die **Gangstörung** präsentiert sich bei den betroffenen Patienten typischerweise als Gangapraxie – sie besteht aus einer Kombination aus motorischen Defiziten, Störungen des Stellreflexes und fehlender Suppression des vestibulookulären Reflexes. Anfangs wird sie vom Patienten oft nur als Gangunsicherheit oder Schwindel wahrgenommen. Später entwickelt sich ein frontaler Abasie-/Astasietyp mit Gleichgewichtsstörungen. Beim Aufrichten versteift sich der Körper sobald die Füße den Boden berühren, und der Patient gleitet vom Stuhl oder droht, aus dem Stand nach hinten zu fallen, während die Füße am Boden zu „kleben“ scheinen. Sind die Patienten einmal breitbeinig und kleinschrittig in Gang gekommen, werden die Bewegungen allmählich flüssiger. Die Gangapraxie wird von einer beinbetonten Spastik begleitet. Während die Patienten keine Paresen und keine Koordinationsstörungen haben, ist in den unteren Extremitäten der Muskeltonus bei gesteigerten Muskeleigenreflexen bis hin zur Spastik erhöht.

Durch den hohen Druckpuls wirken tangentielle Scherkräfte auf die Fasern der Corona radiata. Dies führt zu einer Schädigung der corticospinalen Bahnen, die vom sensomotorischen Kortex und Gyrus cinguli anterior zur Formatio reticularis im Tegmentum ziehen. Vermutlich entsteht so die Gang- und Standstörung (Hakim et al., 1970). Da die Fasern des corticospinalen Trakts sehr nahe an den Seitenventrikeln in die Corona radiata führen, ist es nicht verwunderlich, dass die Gangapraxie meist das initiale Symptom ist und dass diese auch als erstes Symptom nach erfolgreicher Behandlung mittels Shunttherapie wieder verschwindet (Bradley, 2000).

Bei etwa der Hälfte der Patienten finden sich zusätzlich auch **extrapyramidale Symptome**. Bei ihnen hat man eine Hypomimie, Hypokinese und Bradykinese, seltener auch Ruhetremor und Rigor beobachtet (Krauss et al., 1997).

Die **Blasenstörungen** beginnen meist mit einer Dranginkontinenz, die bei etwa 43% der Patienten auftritt (De Mol, 1986). Sie ist nicht Ausdruck der beginnenden Demenz, sondern ein motorisches Symptom. Das rasche Aufsuchen der Toilette wird zusätzlich durch die Gangbehinderung erschwert. In fortgeschrittenen Stadien wird das Bewusstwerden des Harndrangs durch eine Frontallappeninkontinenz verhindert. Eine Stuhlinkontinenz findet sich, wenn überhaupt, nur bei sehr schweren Verläufen.

Die zur **Demenz** führenden Schädigungen erklärt man sich durch die radialen Scherkräfte, die als Folge des hohen Druckpulses auf die kortikalen und subkortikalen Strukturen wirken. Psychopathologisch fallen zunächst Aufmerksamkeitsstörungen, Aspontanität, Antriebsverlust und eine verminderte affektive Schwingungsfähigkeit auf. Erst später entwickeln sich Störungen der räumlichen Orientierung und des Gedächtnisses. Da die Verlangsamung des psychischen Tempos bei NPH Patienten im Vordergrund steht, lässt sich diese Form der Demenz klinisch recht gut von der Alzheimer Krankheit, die meist mit dem Nachlassen kortikaler Leistungen beginnt, unterscheiden. Aus diesen Gründen kann man hier von einer subkortikalen Demenz sprechen. Fehlt die Gangstörung oder entwickelt sie sich erst nach der Demenz, so ist das entweder ein prognostisch ungünstiges Zeichen oder ein Indikator für eine Fehldiagnose. Die Demenz weist die niedrigste postoperative Besserungswahrscheinlichkeit auf.

Der Acetazolamid Provokationstest, welcher normalerweise den zerebralen Blutfluss erhöht, spricht bei NPH Patienten vor allem im periventrikulären Marklager in der Regel nicht an. Das Fehlen der vasomotorischen Antwort auf Carboanhydrase-Inhibitoren lässt vermuten, dass die Arteriolen durch die lokale Ischämie bereits maximal dilatiert sind. Nach Liquorableitung regeneriert sich das Mark meist wieder und reagiert dann wieder in üblicher Weise auf das Acetazolamid. Dieser Test hat nicht nur zum besseren Verständnis des Zusammenhangs von Autoregulation und Demenz bei NPH-Patienten beigetragen, sondern er wurde auch dazu benutzt, Patienten für eine Shunttherapie zu selektieren. Demnach haben Patienten mit einem präoperativen zerebralen Blutfluss von 20mL/100g/min die besten Aussichten auf einen Erfolg durch Legen eines VP-Shunts (Tanaka et al., 1997).

1.4.3 Diagnose des NPH

Für die Diagnose des NPH ist es, wie oben bereits erwähnt, besonders wichtig, dass der Radiologe eine Hirnatrophie und ischämische Läsionen im Marklager als Ursache für die Ventrikelerweiterung bzw. für die klinischen Symptome ausschließt. Diese sind nicht selten die Ursache für Symptome aus der oben beschriebenen Trias. Die Veränderungen, die durch einen NPH entstehen, können mit denen einer zerebralen Ischämie bzw. einer Hirnparenchymatrophie durchaus vergleichbar sein. Die Computertomographie (CT) hat in der NPH Diagnostik zunächst einen großen Durchbruch gebracht. Neben der Bestimmung der Ventrikelgröße und der Konturierung der Gyri und Sulci erlaubt sie auch in begrenztem Maße die Erkennung der zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen. Man findet hier in der Regel überproportionale Vergrößerungen der Seitenventrikel bei meist fehlender Rindenatrophie. Grundsätzlich können alle Ventrikel betroffen sein. Ferner erkennt man oft eine Ballonierung der Vorderhörner der Ventrikel und eine Ausrundung des Temporalhornes mit höchstens einer geringen Hippokampusatrophie (Paulus et al., 2002). Frontal betonte periventrikuläre Hypodensitäten, die wahrscheinlich durch transependymale Liquordiapedese und die funktionelle Minderperfusion entstehen, können in den meisten Fällen nachgewiesen werden. Fokale Erweiterungen der Liquorräume werden als atypische Liquorreservoirs interpretiert (Holodny et al., 1998).

In der MRT lässt sich in der sagittalen Schichtführung oft eine Ausdünnung des Corpus callosum und in der koronaren Schichtführung eine Volumenminderung des Hippokampus nachweisen. Veränderungen im periventrikulären Marklager können in der MRT vor allem in der T2-Wichtung und in den „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Sequenzen dargestellt werden. Diese Veränderungen können sich nach Shuntimplantation häufig zurückbilden. Der Nachweis tiefer Marklagerhyperdensitäten ist kein Ausschlusskriterium für eine Shuntoperation. Das Ausmaß der klinischen Befundbesserung korreliert jedoch im Allgemeinen negativ mit der Ausdehnung sowohl der periventrikulären als auch der tiefen Marklagerläsionen (Krauss et al., 1996).

Generell kann man bei NPH-Patienten in der MRT zusätzlich zur Ventrikelerweiterung in den sagittalen Aufnahmen eine Ausdünnung des Corpus callosum und ein Abflachung der Gyri, die gegen das Innere der Schädeldecke gedrückt werden, beobachten. Das Vorhandensein eines Flow void im Aquädukt (siehe Abb. 5) und im distalen dritten Ventrikel erlaubt nicht per se, die Diagnose eines NPH zu bestätigen bzw. prognostische Abschätzungen für eine Besserung nach

Shuntoperation zu geben (Krauss et al., 1997). Auch das gemessene erhöhte Liquorschlagvolumen wird kontrovers diskutiert (Bradley et al., 1996). Mit der Phasenkontrast-Flussdarstellung (evtl. mit zusätzlichem kardialem Gating) ist es möglich die Liquorströmung zu quantifizieren, sowie Turbulenzen im vierten Ventrikel und dorsal des dritten Ventrikels nachzuweisen (Dixon et al., 2002). Eine Studie von Luetmer untersuchte den aquäduktalen Liquorfluss mittels MR-Phasenkontrast an NPH-Patienten, Demenzpatienten und Patienten mit altersbedingter Hirnatrophie. Hier zeigte sich bei den NPH-Patienten eine signifikant höhere Liquorflussrate gegenüber den anderen Patientengruppen. So kam die Studie zu dem Schluss dass eine Flussrate mit sinusoidalem Flussmuster von weniger als 18ml/min einem Normalwert entspricht. Eine Flussrate von mehr als 18ml/min macht die Diagnose eines idiopathischen NPH sehr wahrscheinlich (Luetmer et al., 2002). Allerdings haben sich die Phasenkontrast-Flussdarstellungen in der klinischen Routinediagnostik bislang nicht durchgesetzt.

Eine der Hauptanforderungen an den neuroradiologischen Befund ist bei Patienten mit einem Verdacht auf einen NPH die Differenzierung von einer ex vacuo bedingten Erweiterung der inneren Liquorräume.

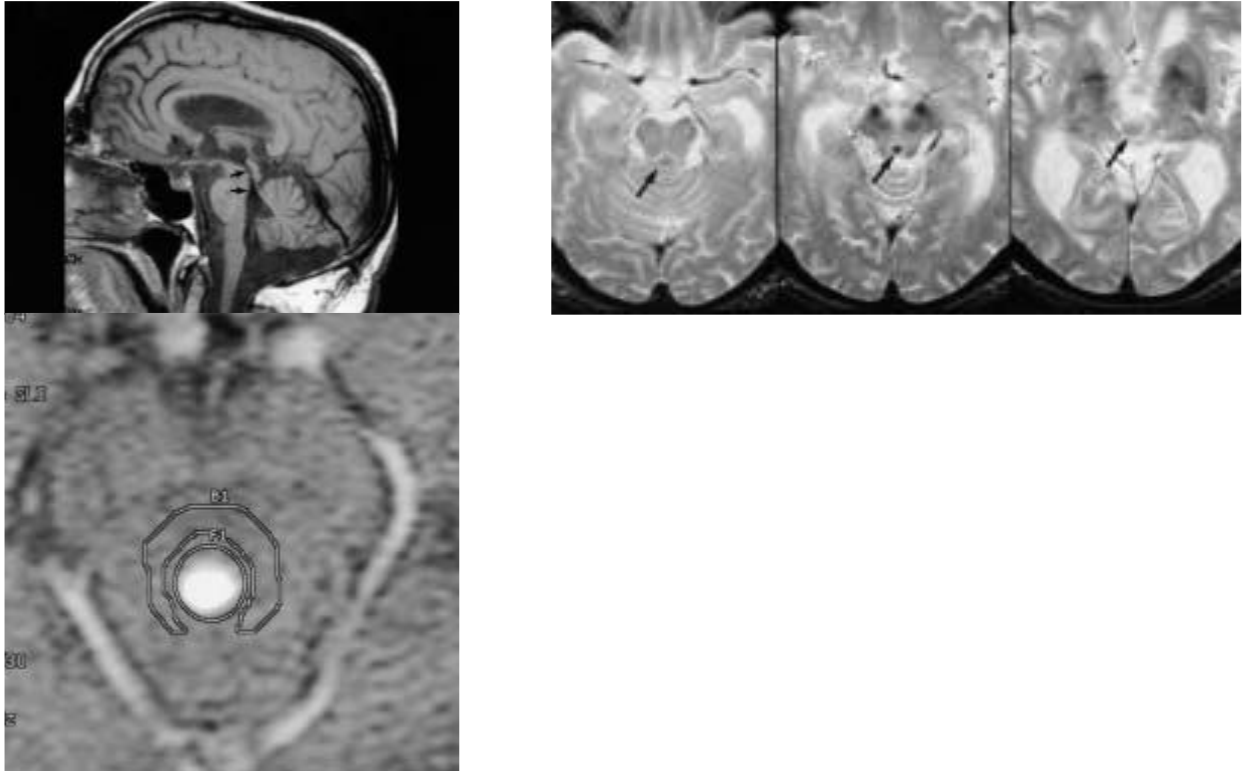


Abb. 5: Die Abbildung zeigt die MRT-Aufnahmen eine 73-jahre alten NPH-Patienten

Die sagittale T1-gewichtete Aufnahme (oben) stellt das normale Liquorsignal dar. Nur in einer T2-gewichteten Aufnahme stellt sich das Flow void, wie hier in den axialen T2-Aufnahmen (rechts) dar. Das hier sehr deutlich abgebildete Flow void Zeichen im Aquaeductus mesencephali, setzt sich bis in den vierten Ventrikel fort (Pfeile). Die untere Abbildung zeigt eine axiale Phasenkontrast-Aufnahme mit kardialem Gating während der Systole. Die „Region of interest“ (ROI) der Flussmessung (F1) ist etwas größer als das Aquädukt-Gebiet gewählt. Die C-förmige Hintergrunds-ROI (B1) umgibt im Mittelhirn die anterioren und lateralen Anteile des Aquädukts.

Quelle: Mayo Clinic Proceedings 2002.

Seit den 1960er Jahren wurde die Isotopenzisternographie zur Diagnose eines NPH angewandt. Ein ventrikulärer Reflux, eine verlangsamte Aufnahme von Isotopen in den Ventrikeln und eine fehlende Anreicherung über den Großhirnkonvexitäten konnte bei NPH Patienten nur teilweise nachgewiesen werden. Obgleich Veränderungen der Liquoraufnahmewege mit der Zisternographie demonstriert werden konnten, ließen sich mit dieser Methode keine signifikanten Ergebnisse zur Diagnosesicherung eines NPH erzielen. Auch wegen seines geringen prädiktiven Wertes wird dieser Test heute nicht mehr durchgeführt, denn das Fehlen eines ventrikulären Refluxes ist kein sicherer Parameter für eine erfolgreiche Shunttherapie.

Einen weiteren Beitrag zur Diagnose des NPH liefert die Liquor-Volumetrie mittels MRT. Kitagaki et al. verglichen in ihrer Studie iNPH-Patienten nach morphologischen und

volumetrischen Kriterien mit Patienten, die an einer Alzheimer- oder vaskulären Demenz erkrankten. Sie wiesen bei den Patienten mit iNPH im Gegensatz zu denen mit einer dementiellen Entwicklung anderer Ursache eine deutliche Liquorvermehrung in den Ventrikeln und einen verminderten Liquorgehalt in den oberen Konvexitäten und medialen Subarachnoidalräumen nach. Das Liquorvolumen über dem Sulcus lateralis war bei iNPH Patienten gegenüber den Alzheimer Patienten signifikant erhöht. Das Volumen der Basalzisternen war in allen drei Gruppen vergleichbar. Bei einigen iNPH-Patienten konnten fokale dilatierte Sulci über den Konvexitäten oder der medialen Hemisphärenoberfläche beobachtet werden. Als Ursache nehmen sie an, dass diese Veränderungen durch eine Liquorobstruktion in der Arachnoidea oberhalb des Sulcus lateralis entstehen (Kitagaki et al., 1998).

Schwieriger noch als die Diagnosestellung eines NPH ist die Selektion der Patienten, die von einer Liquorableitung profitieren. Die oben beschriebenen Untersuchungen lassen keinen zuverlässigen Schluss zu, welche Patienten von einer Shuntoperation profitieren würden. Somit stellen sie keine zuverlässigen prädiktiven Parameter zur Verfügung.

1.4.4 Nichtradiologische diagnostische Tests

1.4.4.1 Liquorpunktionstests

Eine diagnostische lumbale Liquorpunktion ist bei jedem Verdacht auf einen NPH notwendig. Einerseits sollte ein normaler mittlerer Liquordruck sichergestellt werden, andererseits sollten andere Ursachen wie eine Meningitis oder auch spinale Raumforderungen, die mit einer starken Erhöhung des Liquorproteins einhergehen, ausgeschlossen werden. Ein normaler Protein- und Glucoseanteil im Liquor, nicht mehr als 5 Leukozyten/mm³ und ein Öffnungsdruck nicht mehr als 200mm H₂O machen einen NPH als Ursache für die neurologische Symptomatik wahrscheinlich.

Entnimmt man eine größere Menge an Liquor und vergleicht die klinischen Symptome vor und nach der Entnahme miteinander, kommt dies einem Shunteffekt am nächsten und kann ihn somit im Vorgriff simulieren. Diese auch als „spinal tap test“ bezeichnete einmalige Liquorentnahme von ca. 50ml (30-60ml) hat nur dann einen für die Shunttherapie positiven prädiktiven Wert, wenn sich die klinische Symptomatik, vor allem die Gangstörung, relativ rasch und eindeutig nach der Punktion zurückbildet (Bradley, 2000; Gleason et al., 1993; Meier

et al., 1999; Mendes et al, 2017). Eine an 10 NPH-Patienten in Kiel durchgeführte Studie untersuchte die pathognomonischen Gangstörungen vor und nach einer Liquorentnahme von 30ml. Eine Besserung der Symptomatik zeigte sich hier nur in Form einer Erhöhung der Ganggeschwindigkeit, welche aus einer Vergrößerung der Schrittlänge resultiert (Stolze et al., 2000). Andere Autoren beschreiben, dass die Beobachtung der klinischen Symptome von NPH-Patienten während einer kontinuierlichen oder intermittierenden Liquordrainage einen höheren prädiktiven Wert für den Erfolg einer Shunttherapie hat. In diesen Studien wurde über einen Zeitraum von 3-5 Tagen intervallweise oder pumpenkontrolliert kontinuierlich Liquor drainiert (Chen et al., 1994; Haan, Thomeer, 1988).

Tritt bei diesen Tests keine Besserung auf, so kann unter diagnostischen Gesichtspunkten ein NPH trotzdem nicht sicher ausgeschlossen werden (Walchenbach et al., 2002). Somit kommt der behandelnde Arzt in ein diagnostisches und therapeutisches Dilemma. Zeigt die Liquorpunktion keine Wirkung, so steht er vor der Entscheidung, ob der Patient einer Shuntoperation unterzogen werden sollte oder nicht.

1.4.4.2 Liquorinfusionstest

Nach der Erstbeschreibung (Katzman, Hussey, 1970) haben viele Autoren Resistance to outflow of cerebrospinal fluid (Rcsf) Messungen des Liquors vorgenommen, um Patienten mit fraglichem NPH einer Shuntimplantation zuzuführen. Während der ursprüngliche Test auf einer constant flow infusion basiert war, wurden von anderen Autoren konstante Druck- (Borgesen, Gjerris, 1982; Ekstedt, 1978) und Bolusinfusionstechniken entwickelt (Marmarou et al., 1975). Obwohl die Verwendung des Rcsf in einigen Studien gute bis exzellente Resultate ergeben hatte (Borgesen, Gjerris, 1982; Hartmann, Alberti, 1977; Lamas, Lobato, 1979; Nelson, Goodman, 1971; Tans, 1979; Tans, Poortvliet, 1984; Tans, Poortvliet, 1985), verhinderten negative Berichte (Graff-Radford et al., 1989; Janny et al., 1981; Kosteljanetz et al., 1990; Malm et al., 1995; Stein, Langfitt, 1974; Wolinsky et al., 1973) eine weite Anwendung. Infusionstests zur Messung der Compliance oder als lumboventrikulärer Perfusionstest lieferten keine stabilen Ergebnisse über längere Zeiträume um sich zum routinemäßigen Einsatz in der klinischen Diagnostik zu eignen (Hebb, Cusimano, 2001). Allerdings gehen andere Autoren von einem besonders relevanten Rcsf Outflow Test aus, der bei Werten von > 10 mm Hg /ml/min zumindest bei jüngeren Patienten pathologisch sein soll (Albeck et al., 1998).

1.4.4.3 Kontinuierliche Liquordruckmessungen

Bei der intraventrikulären Langzeitdruckmessung sollte der mittlere Liquordruck im Normbereich liegen. Lediglich transiente Erhöhungen des Liquordrucks und des Pulsdrucks, die man als Plateau oder B-Wellen bezeichnet, können beobachtet werden.

Diese sinusoidal und rampenförmig auftretenden Oszillationen (0,5-2/min) des Liquordrucks gelten als typisch für einen NPH (Raftopoulos et al., 1992). Diese Wellen können allerdings auch durch die Ventrikelerweiterung entstehen, und man hat sie vereinzelt auch bei nicht hydrocephalen Patienten beobachtet. Starke Amplitudenveränderungen der B-Wellen in der Nacht machen eine Assoziation mit dem REM-Schlaf sehr wahrscheinlich. Der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und die Hirndurchblutung liefern parallele Oszillationen. Darüber hinaus vermindert das Fehlen von standardisierten Auswertungen und Normwerten für diese Druckkurven die Sensitivität dieses Tests und machen ihn für die Diagnose eines NPH ungeeignet. Allerdings wurde das Auftreten von B-Wellen während mehr als 50% der Registrierungszeit als Prädiktor für eine gute postoperative Besserung nach Shuntversorgung gewertet (Bradley, 2000; Symon, Dorsch, 1975).

Tabelle 1 fasst die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Diagnose und Therapie eines NPH zusammen.

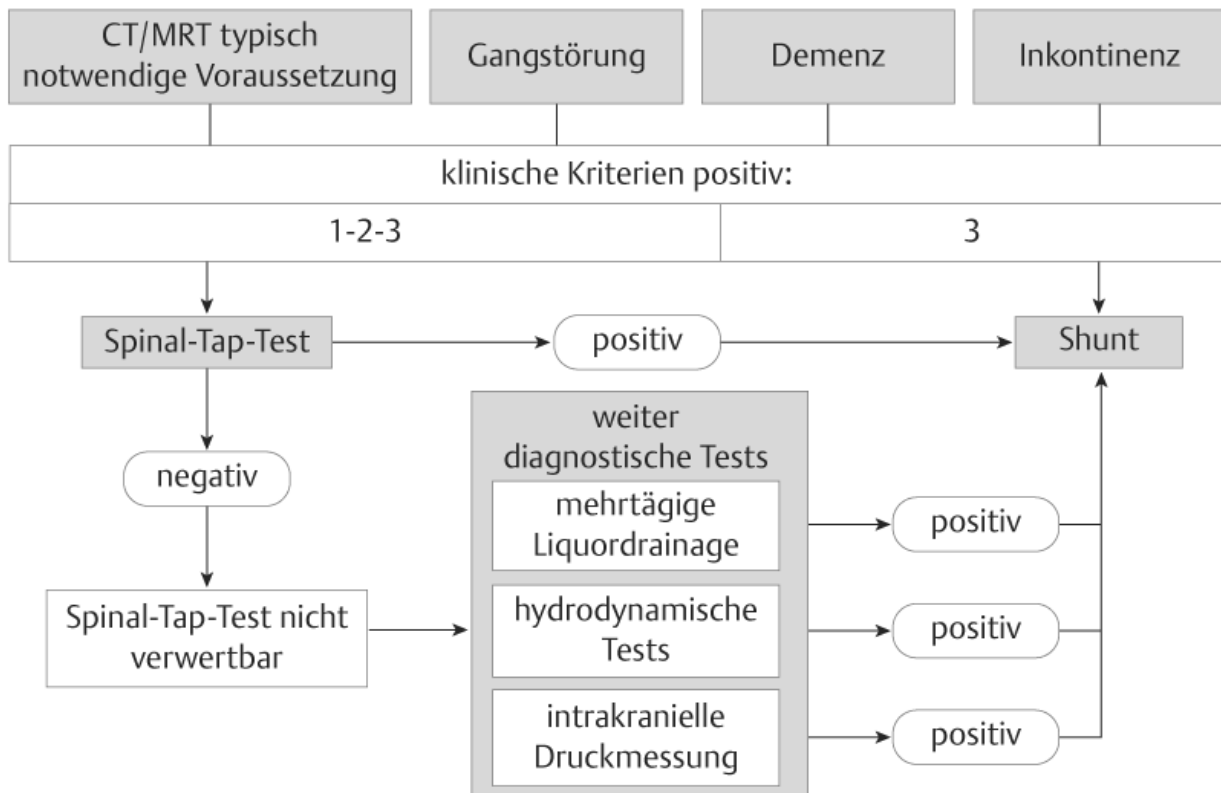


Tabella 1: Leitlinien der DGN 2017

1.4.5 Therapie des NPH

Die Bandbreite der Therapiekonzepte, die in der Literatur diskutiert werden, reicht vom absoluten therapeutischen Nihilismus bis hin zu der Auffassung, jeden NPH Patienten mit einem liquorableitenden System zu versorgen und dann gegebenenfalls die Besserung abzuwarten (DGN 2017).

1.4.5.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie mittels intermittierender lumbaler Liquorpunktion (LP) ist gerade bei multimorbiden Patienten und unter Berücksichtigung der Komplikationen eines chirurgischen Eingriffs eine mögliche Alternative zur Operation. Ein entscheidendes Kriterium hierfür ist der Umstand, dass der Patient lange genug von einer LP profitiert (DGN 2017).

1.4.5.2 Operative Therapie

Die Shuntimplantation zur Therapie eines NPH hat einen Druckausgleich zwischen den Liquorräumen und dem Hirnparenchym zum Ziel. Am häufigsten verwendet man zur Regulation der Liquorzirkulation einen Shunt mit einem zwischengeschalteten Ventil. Die Drainage des Liquors verläuft dann entweder von einem der Seitenventrikel in den rechten

Vorhof (ventrikulo-atrialer Shunt) oder in die Bauchhöhle (ventrikulo-peritonealer Shunt). Im Hinblick auf mögliche systemische Komplikationen ist gerade bei jüngeren Patienten der ventrikulo-peritoneale Shunt vorzuziehen. Durch das enge therapeutische Fenster zwischen Über- und Unterdrainage ist die Implantation eines verstellbaren Ventils sinnvoll. Zusätzlich kann man bei einigen Patienten Anti-Siphon-Devices verwenden (Leitlinien der DGN 2017). Neuerdings werden auch nicht verstellbare hydrostatische Ventile verwendet. Sie sollen die Ausbildung von Hygromen senken (Kiefer et al., 2000).

Ein weiterer Vorteil der hydrostatischen Ventile ist die Tatsache, dass sie sich nicht so einfach ungewollt verstellen lassen. So kommt es nach MR Untersuchungen häufig vor, dass die einstellbaren, herkömmlichen Ventile durch das starke Magnetfeld verstellt werden. Wird nach der MR-Untersuchung das seitliche Röntgen des Schädels zur Ermittlung der Ventileinstellung versäumt, so kann es zu einer versehentlichen Über- oder Unterdrainage kommen.

Die Shunttherapie ist aus vielen Gründen effektiv. Zum einen nimmt der Shunt einen größeren Anteil Liquor auf und führt somit zu einer Druckentlastung entlang der parenchymatösen Absorptionsstrecke am Punkt der Liquorproduktion in den Seitenventrikeln. Einige Autoren haben postuliert, dass sich die Wirkung des Shunts nicht in der Reduktion des intrakraniellen Drucks äußert (dieser ist ja beim NPH sowieso nur paroxysmal bzw. intermittierend erhöht), sondern in der Verbesserung der zerebralen Perfusion (Greitz, 1996), indem er dem System zusätzliche Kapazitäten zur Verfügung stellt (Sklar, Lindler, 1984).

Zum anderen gelingt es mit einem Shunt den Liquordruckpuls zu modulieren, wodurch der interstitielle Druck und das Ödem abnehmen. Gleichzeitig verbessert sich die Perfusion, und die Ischämie nimmt ab. Aus diesem Grund scheint auch eine Ventrikulostomie des dritten Ventrikels bei einigen NPH Patienten effektiv zu sein (Bradley, 2000).

Die Shuntbehandlung ist ein dynamischer Prozess. Nachdem die oben beschriebene Drucksenkung und eine altersphysiologische Ventrikelgröße erreicht wurden, muss ein normaler Druck hergestellt werden, damit extraaxiale Hämatome und so genannte „slit ventricles“ vermieden werden.

Die Bemessung der Druckstufe der verwendeten Ventile folgt unterschiedlichen Empfehlungen. Eine Möglichkeit ist es, den Druck postoperativ auf niedrige Werte einzustellen. Werden hingegen initial höhere Druckstufen eingestellt und danach gegebenenfalls herunterreguliert, lässt sich eine Überdrainage effizienter vermeiden. In beiden Fällen müssen die Anpassungen

von der klinischen Symptomatik und der bildgebenden Diagnostik abhängig gemacht werden (Leitlinien der DGN 2017).

Die sorgfältige präoperative Auswahl ist für das postoperative Ergebnis einer Shuntoperation entscheidend. Laut Hebb (Hebb, Cusimano, 2001) profitieren im Mittel 59% (Bereich 24-100%) der Patienten von einem Shunt, davon 29% (10-100%) signifikant oder länger anhaltend. Die Shunt-Komplikationsrate betrug im Langzeitverlauf 38% (5-100%). Weitere chirurgische Eingriffe benötigten 22% (0-47%). Das Risiko eines permanenten neurologischen Defizits betrug 6% (0-35%). Diese Zahlen zeigen, dass nur eine eingeschränkte Anzahl an Patienten längerfristig von einer Shunttherapie profitiert. Bei der relativ hohen Shunt-Komplikationsrate muss der therapeutische Nutzen einer Shuntanlage gegenüber dem Risiko von Komplikationen sorgfältig abgewogen werden. Deshalb sind prädiktive Parameter notwendig. Tabelle 2 fasst einige bekannte Faktoren, die ein gutes chirurgisches Ergebnis vorhersagen, zusammen. Aufgrund des oben beschriebenen Risikos sind zusätzliche, bessere prädiktive Parameter notwendig.

Prädiktoren für ein positives Ergebnis nach Shuntoperation
• Gangstörung im Vordergrund
• Gangstörung vor kognitiven Defiziten
• kurze Vorgeschichte, besonders der kognitiven Defizite
• geringe oder moderate kognitive Defizite
• geringe oder mäßige Läsionen des tiefen und periventrikulären Marklagers im MR
• kleiner Corpus-callosum-Winkel (50-80°)
• hoher DESH-Index (Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus)
• wesentliche Besserung nach wiederholten diagnostischen Liquorentnahmen bzw. kontinuierlicher lumbaler Liquordrainage
• B-Wellen über mehr als 50% der Registrierzeit während der kontinuierlichen intraventrikulären Druckmessung, auch bei wachem Patienten
• Widerstand des Liquorausflusses >18mmHg/ml/min während eines kontinuierlichen lumbalen Liquorinfusionstests

Prädiktoren für ein negatives Ergebnis nach Shuntoperation
<ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf eine Alzheimer Demenz aufgrund von positivem Amyloid-PET und/oder typischem Profil der Demenzbiomarker im Liquor (Tau und Phospho-Tau erhöht, Abeta 1-42 und Abeta ratio 1-42/1-40 erniedrigt)
<ul style="list-style-type: none"> • bildgebender Nachweis einer schweren (kortikalen) Demenz und/oder ausgeprägte kortikale Atrophie
<ul style="list-style-type: none"> • ausgeprägte subkortikale vaskuläre Enzephalopathie vom Binswanger-Typ (Ausnahmen!)
<ul style="list-style-type: none"> • niedriger DESH-Index
<ul style="list-style-type: none"> • hoher callosaler Winkel

Table 2: Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2017

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung eines nichtinvasiven Parameters zur Bestimmung der Elastizität des Hirnparenchyms mittels der MRT. Während ein Proband ein Valsalva-Manöver ausübt, steigt der intrathorakale Druck und somit auch der Druck in den ableitenden Hirnvenen. Frühere Studien hatten invasiv gezeigt, dass es unter dem Valsalva-Manöver zugleich zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks kommt (Williams, 1981). Dieser Druckanstieg sollte theoretisch zu einem Volumenanstieg der Hirnvenen und damit des Hirnparenchyms führen.

Unser Ziel war es daher, eine einfache und zuverlässige Methode zur Beurteilung einer solchen Volumenverschiebung während eines Valsalva-Manövers zu evaluieren. Hierfür boten sich Messungen der periventrikulären Bewegungen des Hirnparenchyms mittels true-FISP Sequenzen an.

Die Untersuchungen der periventrikulären Beweglichkeit bei gesunden Probanden sollten als Grundlagen dienen, um in weiterführenden Studien die Beweglichkeit der Seitenventrikel bei Patienten mit einem Hydrocephalus communicans beurteilen zu können. Hieraus ließen sich dann potentielle Konsequenzen zur Diagnostik eines dekompensierten Hydrozephalus und zur Indikation zur Shuntversorgung ableiten.

Außerdem stellen wir eine Methode vor, mit der mittels MR-tomographischer Messungen nicht-invasiv eine Bestimmung des intrakraniellen Drucks möglich ist. Diese von Alperin entwickelte Methode integriert Prinzipien der Neurophysiologie und der Flussdynamik, um so die intrakranielle Elastance als inverses Produkt der Compliance und den ICP zu bestimmen (Alperin et al., 1996; 2005). Erste klinische Erfahrungen wurden an erwachsenen Patienten mit Chiari Malformationen gewonnen (Alperin et al., 2005b).

Bislang sind die Erfahrungen bei Kindern limitiert. Es gibt derzeit keine alterskorrelierten Normwerte und keine Erfahrungen bei Kindern mit einem erhöhten Hirndruck.

Weitere Untersuchungen sind notwendig um diese Methode zu etablieren, und hierauf alterskorrelierte Werte für Kinder zu bestimmen. Dies eröffnet Perspektiven für zahlreiche weitere Studien zu Erkrankungen mit einem möglicherweise erhöhten Hirndruck bei Kindern und bei Erwachsenen. Eine wichtige Untergruppe stellen dabei Kinder mit einem Pseudotumor cerebri dar.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

Wir haben 25 gesunde Probanden (20 Männer und 5 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 34 Jahren untersucht.

Folgende Einschlusskriterien galten für Probanden:

- Alter mindestens 18 Jahre,
- voll einwilligungsfähig,
- kein Vorliegen eines Ausschlusskriteriums.

Als Ausschlusskriterien galten:

- sämtliche MR-bezogenen Ausschlusskriterien (Herzschrittmacher bzw. implantierter Defibrillator, operative Gefäßclips, Granatsplitter im Körper, implantierte Stimulationssonden, Klaustrophobie),
- Schwangerschaft.

Die Probanden durften zudem keine Symptome eines Hydrocephalus oder andere Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems aufweisen.

Alle Probanden haben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches und mündliches Einverständnis in die Studie gegeben. Ein bewilligter Ethikantrag an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität lag vor Beginn der Studie vor.

2.2 Magnetresonanztomographie

Alle MR-tomographischen Untersuchungen wurden mit einem 1.5 Tesla Kernspintomographen (Magnetom Vision, Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die benötigte Messzeit betrug unter 5 Minuten, Kontrastmittel wurde nicht verabreicht.

2.3 Versuchsdurchführung

Vor den Messungen wurden die Probanden genau über die Technik zur Durchführung des Valsalva-Manövers instruiert. Zudem demonstrierten die Probanden vor den MRT-Untersuchungen anhand von expiratorischen Druckmessungen die Effizienz des durchgeführten Valsalva-Manövers.

Die Probanden wurden mit true-FISP Sequenzen in axialer Schichtführung untersucht. Die Sequenzen wurden mit den folgenden Parametern durchgeführt:

TR	4,8ms
TE	2,3ms
Flipwinkel	70°
Schichtdicke	5mm
Abstand	0,5
Field of View	330mm
Schichten	3

Die am weitesten kaudal gelegene Schicht wurde auf Höhe der Commissura anterior und posterior (AC-PC Linie) angelegt. Die Akquisitionszeit lag bei 3s für jede Messung. Die

Messungen wurden 15mal ohne ein Zwischenintervall wiederholt. Zwischen der vierten und der zehnten Messung wurden die Probanden über eine Lautsprecheranlage dazu aufgefordert, das Valsalva-Manöver durchzuführen.

Zusätzlich haben wir 10 Probanden in koronarer und sagittaler Schichtführung mit folgenden Parametern gemessen: TR 4,8ms, TE 2,3ms, Flipwinkel 70°, Schichtdicke 5mm, Abstand 0,5, Field of View 330mm, 3 Schichten. Die Schichtführung lag bei den koronaren Messungen parallel zum Aquaeductus mesencephali. Die mediale Schicht der sagittalen Messung wurde entlang der Falx cerebri gelegt.

2.3.1 FLASH und FISP Technik

FLASH und FISP sind Standardtechniken der schnellen Bildgebung. Hier wird die Protonen-Spin-Achse während der Hochfrequenzanregung mit einem Flip-Winkel, der kleiner als 90° ist, ausgelenkt. Es kann mit sehr kurzen Repetitionszeiten gearbeitet werden, zumal nach der Auslesung des Signals eine ausreichende Longitudinalmagnetisierung für eine erneute Anregung bereitsteht. Die Hochfrequenzauslenkung und die Relaxationsvorgänge wirken einander entgegen. Nach wenigen Repetitionen entsteht ein dynamischer Gleichgewichtszustand der Magnetisierung, ein so genannter „steady state“. Beide Techniken verzichten auf den 180° Refokussierungspuls, da er die Longitudinalmagnetisierung stören würde. Außerdem würde er die Bestimmung für die maximale im Gewebe deponierbare Hochfrequenzleistung bei dieser hohen Repetitionsrate überschreiten. Ohne Refokussierungspuls können keine Spin-Echos erzeugt werden, weshalb man hier Gradientenechos einsetzt.

Die FLASH-Sequenz (engl.: „Fast Low Angle Shot“) ist die erste Gradientenecho-Sequenz, die zur schnellen Bildgebung eingesetzt worden ist. Während sich auch hier ein Gleichgewichtszustand der Longitudinalmagnetisierung einstellt, geht man davon aus, dass die Transversalmagnetisierung zwischen zwei Anregungen nahezu vollkommen zerfällt. Trotzdem gibt es eine verbleibende Quermagnetisierung. Um den Zerfall dieser Quermagnetisierung nach der Datenakquisition zu beschleunigen, schaltet man einen zusätzlichen so genannten Spoilergradienten ein. Dieser Gradient gewährleistet, dass vor jedem erneuten Impuls das Magnetisierungsgleichgewicht keine transversalen Komponenten mehr hat.

Wir haben für die Probanden-Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit eine der Flash-Technik ähnliche, aber vom Kontrastcharakter her unterschiedliche Sequenz gewählt. Die FISP (engl.: „**Fast Imaging with Steady-State Precession**“) oder genauer die true-FISP Technik.

Bei der FISP-Technik wird die Transversalmagnetisierung im Gegensatz zur FLASH-Sequenz nach der Datenakquisition nicht zerstört, sondern bei der darauffolgenden Akquisition mitverwendet. Damit sowohl die Längs- als auch die Transversalmagnetisierung den gewünschten Gleichgewichtszustand (steady state) erreicht, muss sichergestellt werden, dass die Quermagnetisierung vor jedem Impuls gleich groß ist. Hierzu werden die dephasierenden Gradienten in Phasenkodierrichtung nach dem Echo durch umgekehrt gepolte Gradienten wieder kompensiert. Die Anteile der vorangegangenen Hochfrequenzanregung liefern auch einen Beitrag zum MR-Signal.

Die daraus entstehenden Bilder sind stark T2-gewichtet. Die FISP-Technik führt, im Gegensatz zu der Flash-Technik, zu einem besseren Kontrast für Gewebe mit unterschiedlichem T2-Verhalten. Nur wenn die T2-Zeit des Gewebes lang genug ist, oder eine entsprechend kurze Echozeit gewählt wurde, macht sich die Transversalmagnetisierung in der darauffolgenden Messung bemerkbar. Daher wird eine kurze TR gewählt. Allerdings sind die Messungen anfällig für Störungen, die durch patienteninduzierte Magnetfeldinhomogenitäten entstehen. Diese machen sich durch störende Bildartefakte bemerkbar (Reiser, Semmler, 1997). Die zeitliche Entwicklung des Magnetisierungsvektors wird durch verschiedene Prozesse beeinflusst. Zum einen wird der Vektor bei der Hochfrequenzanregung um einen Flip-Winkel (z.B. 70°) in die Transversalebene gekippt. Zum anderen verringert sich zwischen den Hochfrequenzanregungen die Transversalmagnetisierung auf Grund der transversalen Relaxation. Die Longitudinalmagnetisierung strebt ihrem Gleichgewicht entgegen (Cardoza, Herfkens, 1999; Elster, Burdette, 2001; Friedlinger, 1998).

Da die FISP-Technik, wie oben erwähnt, sehr anfällig für Artefakte ist, veränderte man sie und entwickelte die so genannte true-FISP-Technik. Ursprünglich verwendete man für die FISP eine Gradientenrefokussierung in Phasenkodier- und in Frequenzkodierrichtung. Verzichtet man auf die Refokussierung in Ausleserichtung, minimiert man damit die Artefaktanfälligkeit. Diese Sequenz nennt man auch ROAST („resonant offset acquired steady state“). Fokussiert man alle Anteile, also auch die durch den Frequenzkodiergradienten verursachte Dephasierung, so erhält man die true-FISP-Technik (Reiser, Semmler, 1997).

2.4 Bild- und Datenbearbeitung

Alle Daten wurden im Cine-Modus, also einem Modus, in dem die Bilder als Filmsequenz hintereinander betrachtet werden, ausgewertet. Die Auswertungen der Filmsequenzen wurden von insgesamt fünf Radiologen unabhängig voneinander durchgeführt. Diese haben das Ausmaß

der periventrikulären Beweglichkeit mit einer Skala von 1 (keine Bewegung) bis 5 (sehr ausgeprägte Bewegung) beurteilt. Zusätzlich wurden die Filmsequenzen nach Bildqualität und Vorhandensein von Artefakten beurteilt. Ferner haben die auswertenden Radiologen auch Flussphänomene und Bewegungen der Probanden anhand von standardisierten Kriterien bewertet.

Für die Flächenbestimmung der Seitenventrikel haben wir eine manuelle Segmentierungsmethode verwendet. Die Fläche des linken und rechten Seitenventrikels wurde in der obersten Schicht im Zeitverlauf ausgemessen. Hierfür wurden die Außenränder der Seitenventrikel mittels einer manuell eingezeichneten region of interest (ROI) segmentiert und die so gewonnene Fläche innerhalb des Ventrikels wurde mit einer speziellen Software (DICOM Works® von DICOM France ©2000) errechnet. Auf diese Weise konnten sowohl die Untersuchungen als auch die Nachbearbeitung der Messergebnisse mit einem normalen, in der Routine gebräuchlichen Kernspintomographen durchgeführt werden. Bei der Auswertung der ermittelten Flächen haben wir, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, die ersten drei Messsequenzen von jedem Probanden gemittelt und gleich 1,00 gesetzt. Alle folgenden Messergebnisse wurden daraufhin im Verhältnis zu diesem Durchschnittswert gesetzt (Tabelle 3). Für die statistische Analyse haben wir den Wilcoxon Rank Test angewandt.

In einer weiteren Studie haben wir mittels MR-tomographischer Messungen nicht-invasiv den intrakraniellen Druck bestimmt. Diese Methode hat Alperin entwickelt für die er U.S.-amerikanische Patentrechte innehält (US patent 6,245,027; Alperin N, 2004).

Das Prinzip dieser neuen Methodik basiert auf den kleinsten Änderungen im intrakraniellen Volumen und im intrakraniellen Druck, die durch jeden Herzschlag entstehen. Hieraus kann die intrakranielle Elastance bestimmt werden, also die Änderung des Drucks in Relation zu der Änderung des Volumens. Aus dem linearen Zusammenhang zwischen der intrakraniellen Elastance und dem ICP wird ein mittlerer ICP bestimmt, basierend auf folgender Gleichung:

$$P = P_1 e^{E_1 V}$$

wobei P den ICP darstellt, E_1 einen konstanten Elastance-Koeffizient, P_1 einen Druckkoeffizienten, der sich aus dem exponentiellen Verlauf der Druck-Volumen-Kurve ergibt, und V das intrakranielle Volumen. Das Verhältnis von Druckanstieg pro Volumenzunahme dP/dV hängt demzufolge von dem mittleren ICP ab. Die Änderungen des intrakraniellen Volumens während eines Herzschlags werden aus den Messungen der Volumina des Blutes und des Liquors bestimmt, die in bzw. aus der Schädelkalotte fließen.

Für die MR-tomographischen Messungen dieser Volumina werden dynamische, geschwindigkeitsenkodierte Phasenkontrastmessungen angewendet, die auf einem kraniospinalen Fluss-Volumen-Model basieren. Die Genauigkeit der dynamischen, Phasenkontrastmessungen von Flussgeschwindigkeit und Volumen wurden mit 7,5% bzw. 2,8% bestimmt.

3. Ergebnisse

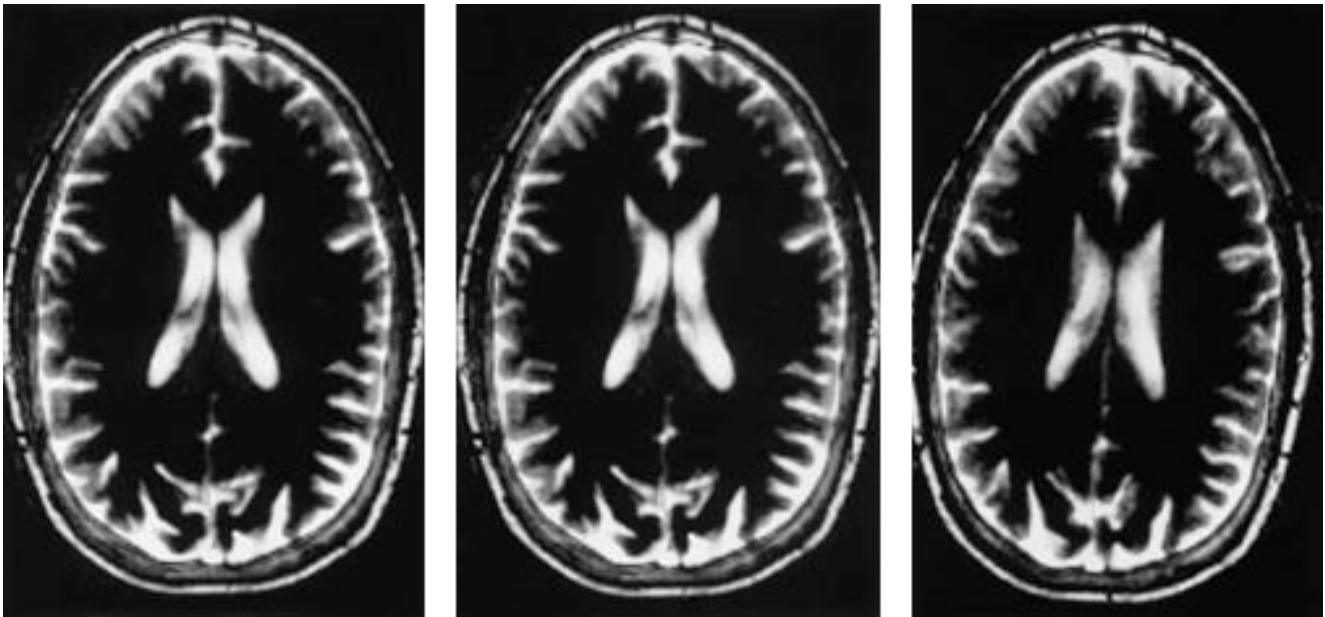
Zwei Probanden (1 Frau und 1 Mann) mussten wegen starker Artefaktbildung durch Kopfbewegungen von der Studie ausgeschlossen werden.

Bei allen Probanden konnten ausgeprägte Ventrikelbewegungen nachgewiesen werden. Die Größe der Seitenventrikel verkleinerte sich signifikant während des Valsalva-Manövers um durchschnittlich 18% mit einer Standardabweichung von 7%. Das Verhältnis zwischen dem Durchschnittswert ohne Valsalva-Manöver und dem niedrigsten Wert während des Valsalva-Manövers ergab einen Durchschnittswert von 27% (Standardabweichung 7%). Die Differenz zwischen den gemessenen Werten vor dem Manöver, verglichen mit den gemessenen Werten während des Manövers war im Wilcoxon Test mit $p < 0.0001$ statistisch signifikant.

Um auszuschließen, dass normale Kopfbewegungen für die von uns gemessenen Ventrikelbewegungen verantwortlich sind, haben wir die Ventrikel von 10 Probanden in axialer, sagittaler und koronarer Schichtführung ausgemessen. Auch hier konnte in allen drei Schichtführungen eine ausgeprägte Verkleinerung der Ventrikelgröße während des Valsalva-Manövers festgestellt werden, die sich in den verschiedenen Schichtebenen nicht signifikant unterschied ($p > 0,05$).

In Abb. 6 wird die Bewegung der Seitenventrikel während eines Valsalva-Manövers bei einem gesunden männlichen Probanden dargestellt.

In Graphik 1 werden die Minimal- und Maximalwerte der Seitenventrikelfläche, die durch ein Valsalva-Manöver erreicht wurden, aufgezeigt.

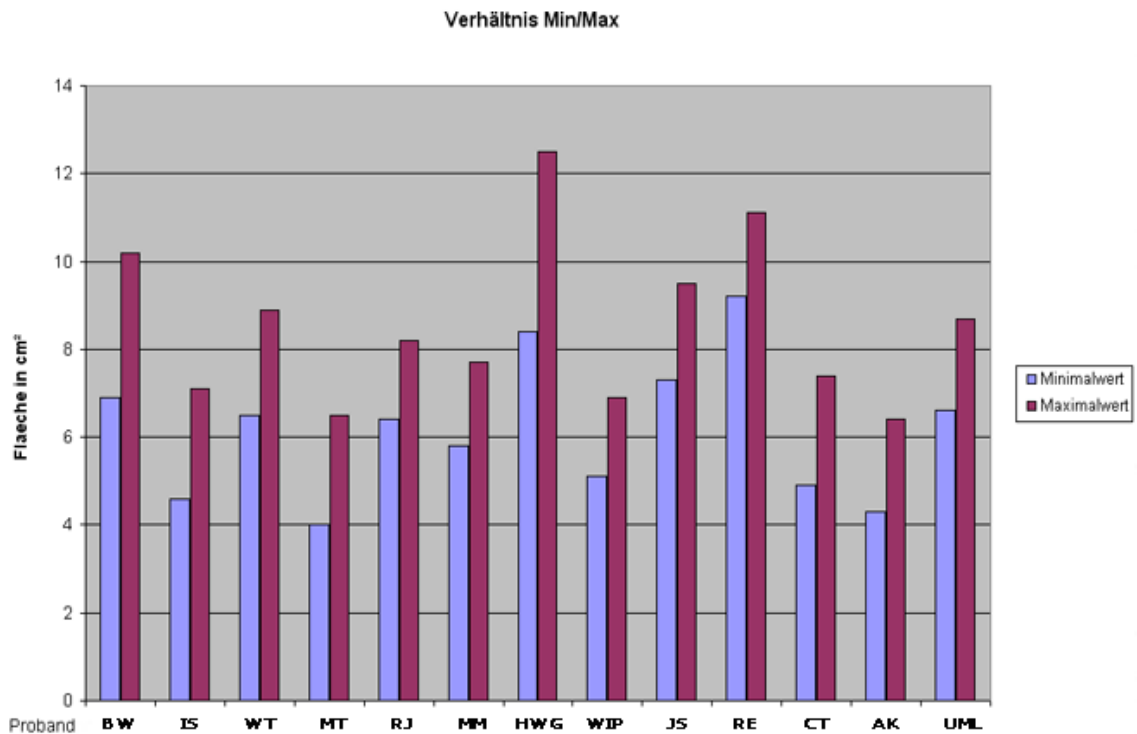


a

b

c

Abbildung 6 a, b, c: Axiale true-FISP Sequenz eines gesunden, männlichen Probanden. Die Seitenventrikel verkleinerten sich während eines Valsalva-Manövers durch die In- und Abwärtsbewegung der Ventrikelwände. Die Bewegung der Ventrikelwände lässt sich am besten im Cine-Modus darstellen. a) vor dem Valsalva-Manöver, b) zu Beginn des Valsalva-Manövers und c) während des Valsalva-Manövers.

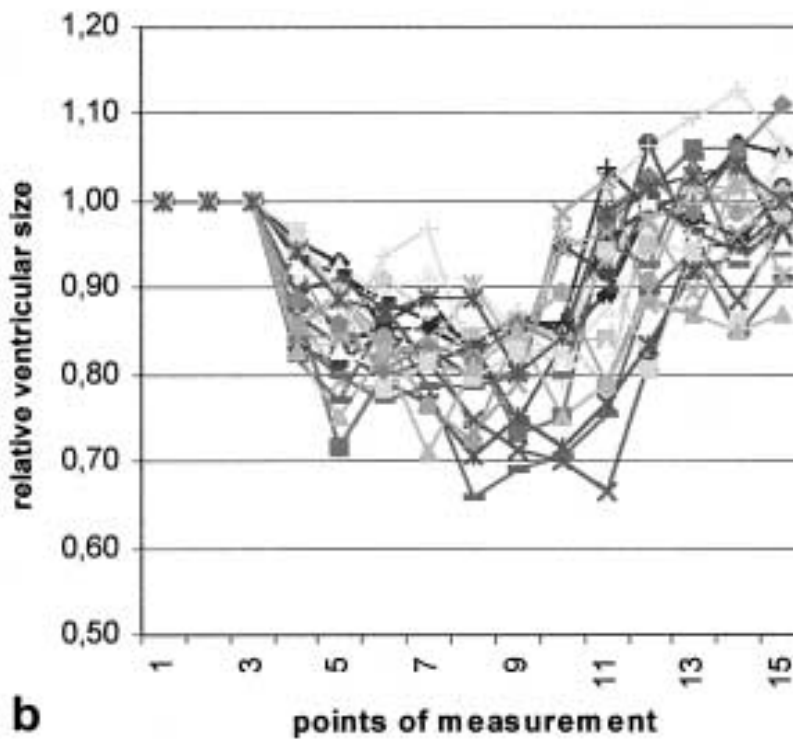
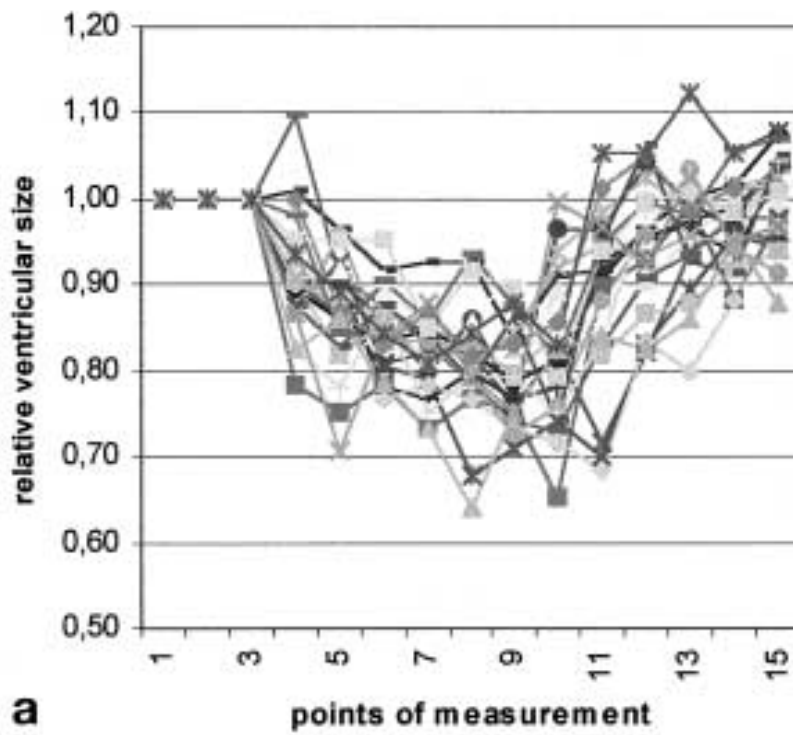


Graphik 1: Diese Graphik zeigt die Minimal- und Maximalwerte der Ventrikelfläche in cm² die bei den Probanden durch ein Valsalva-Manöver erreicht wurden.

Graphik 2 zeigt die Änderung der Ventrikelgröße jeweils des rechten und linken Seitenventrikels bei unseren Probanden im Zeitverlauf, also während der 15 Messungen. Tabelle 3 zeigt ein Beispiel für die Errechnung der Seitenventrikelflächen während eines Valsalva-Manövers mit den absolut gemessenen Werten; Tabelle 4 mit den relativ gemessenen Werten. Hier wurde der Wert der ersten drei Messungen aus Gründen der interindividuellen Vergleichbarkeit gleich 1.00 gesetzt. Der Wert aller weiteren Messungen wurde im Verhältnis zu diesem eingezeichnet. Schon in der ersten Messung nach Beginn des Valsalva-Manövers konnte eine Reaktion festgestellt werden.

Nach weiteren drei Messungen unter Valsalva stellte sich eine Plateauphase ein und nach Beendigung des Manövers erfolgte umgehend die Rückkehr zum Ausgangswert.

Die Messungen wurden zusätzlich zu der axialen Schichtführung bei 10 Probanden auch in koronaren und sagittalen Schichtführungen durchgeführt. Hierbei wurde derselbe Effekt beobachtet. Das Ausmaß der Reduktion der Ventrikelfläche war zwischen den drei Schichtführungen nicht unterschiedlich.



Graphik 2: Bewertung der Fläche des **a** rechten und **b** linken Seitenventrikels unter dem Valsalva-Manöver (Messungen 4-10) bei gesunden Probanden. Die Fläche der Seitenventrikel ist während des Manövers signifikant vermindert

Rechter Seitenventrikel

Proband	UML	BW	IS	WT	MT	RJ	MM	HWG	WIP	JS	RE	CT	AK
1	6,60	10,20	6,70	7,80	5,90	8,10	7,70	12,30	6,90	9,50	11,00	6,10	5,80
2	7,30	8,80	6,80	8,60	6,50	8,20	7,60	12,50	6,20	9,50	11,00	7,00	5,80
3	6,50	8,40	6,70	8,40	6,00	7,90	7,70	12,40	6,80	9,50	11,00	7,10	6,40
MW 1-3	6,80	9,13	6,73	8,27	6,13	8,07	7,67	12,40	6,63	9,50	11,00	6,73	6,00
4	6,20	8,70	7,10	7,40	4,80	7,50	6,70	11,20	6,00	8,60	11,10	7,40	5,40
5	5,90	7,80	5,80	7,10	4,60	7,20	7,10	10,70	6,00	8,60	10,60	6,10	5,30
6	6,00	7,30	4,70	6,90	4,80	7,20	6,20	10,00	5,70	7,40	10,10	5,90	4,60
7	5,90	7,10	4,80	7,00	4,50	6,90	6,30	9,80	5,30	7,30	10,20	5,60	4,70
8	5,40	7,60	4,60	6,80	4,70	6,80	6,30	8,40	5,70	7,60	10,20	5,30	4,60
9	5,60	7,40	4,70	6,50	4,60	6,40	5,80	8,80	5,10	7,30	9,20	5,00	4,40
10	5,40	6,90	6,50	6,70	4,00	7,20	6,30	9,20	6,40	7,40	10,00	4,90	4,30
				7,50	5,50	6,70	5,50	8,70	6,40	8,80	10,10	5,60	4,10
				8,00	5,70	7,30	6,30	10,30	6,90	9,10	10,50	6,10	5,00
				8,30	6,10	7,70	7,20	11,10	6,60	9,20	10,70	6,30	4,80
				8,40	5,40	8,10	7,50	11,90	6,40	8,90	10,90	6,60	5,30
				8,90	6,00	8,00	7,50	11,70	6,30	9,80	11,40	7,00	5,80
Min	5,40	6,90	4,60	6,50	4,00	6,40	5,80	8,40	5,10	7,30	9,20	4,90	4,30
Max	7,30	10,20	7,10	8,90	6,50	8,20	7,70	12,50	6,90	9,50	11,10	7,40	6,40
Ratio	0,74	0,68	0,65	0,73	0,62	0,78	0,75	0,67	0,74	0,77	0,83	0,66	0,67
Diff mean-min	1,40	2,23	2,13	1,77	2,13	1,67	1,87	4,00	1,53	2,20			

Linker Seitenventrikel

Proband	UML	BW	IS	WT	MT	RJ	MM	HWG	WIP	JS	RE	CT	AK
1	6,90	7,10	7,60	7,50	5,50	9,80	8,70	12,10	5,70	10,50	12,80	6,50	7,70
2	8,40	7,40	7,80	8,40	6,50	9,60	8,60	11,60	5,80	10,70	12,60	6,30	7,80
3	7,40	8,80	8,40	8,00	6,40	9,40	8,80	11,90	6,20	10,90	12,20	6,30	7,90
MW1-3	7,57	7,77	7,93	7,97	6,13	9,60	8,70	11,87	5,90	10,70	12,53	6,37	7,80
4	6,90	7,10	6,90	7,60	5,40	8,70	7,80	10,30	4,90	9,90	11,70	5,20	6,90
5	7,30	6,50	5,20	7,40	4,40	8,90	7,40	9,90	4,80	8,90	11,50	4,90	6,60
6	7,20	5,90	5,70	6,80	4,90	8,60	7,30	9,40	5,00	9,20	11,10	5,50	7,10
7	6,90	6,10	5,70	6,80	5,00	8,80	7,10	9,10	4,90	9,50	10,80	5,00	6,80
8	6,40	6,40	4,90	6,60	5,10	8,70	6,50	8,40	4,70	8,80	10,50	4,20	6,40
9	6,90	5,30	5,60	6,80	4,50	8,10	6,20	8,90	4,70	9,20	10,80	4,40	6,70
10	6,80	5,20	6,50	6,80	4,60	7,90	6,10	8,50	5,60	9,20	10,70	4,50	6,60
				7,10	6,00	8,40	5,80	9,10	5,40	11,10	12,00	4,80	6,10
				7,90	6,20	9,20	7,10	9,90	6,30	10,60	12,40	5,70	7,80
				7,80	6,50	9,00	8,30	10,90	5,60	10,80	12,30	6,00	7,50
				8,50	6,50	9,20	7,70	11,10	5,60	11,30	12,00	5,40	7,70
				8,40	5,80	10,10	8,40	11,50	6,00	10,20	12,60	5,80	7,90
Min	6,40	5,20	4,90	6,60	4,40	7,90	6,10	8,40	4,70	8,80	10,50	4,20	6,40
Max	8,40	8,80	8,40	8,50	6,50	9,80	8,80	12,10	6,20	10,90	12,80	6,50	7,90
Ratio	0,76	0,59	0,58	0,78	0,68	0,81	0,69	0,69	0,76	0,81	0,82	0,65	0,81
Diff mean-min	1,17	2,57	3,03	1,37	1,73	1,70	2,60	3,47	1,20	1,90			

Tabelle 3: Beispiel für die Errechnung der Seitenventrikelflächen während eines Valsalva-Manövers mit den absolut gemessenen Werten.

Rechter Seitenventrikel

Proband	UML	BW	IS	WT	MT	RJ	MM	HWG	WIP	JS	RE	CT	AK
1	6,60	10,20	6,70	7,80	5,90	8,10	7,70	12,30	6,90	9,50	11,00	6,10	5,80
2	7,30	8,80	6,80	8,60	6,50	8,20	7,60	12,50	6,20	9,50	11,00	7,00	5,80
3	6,50	8,40	6,70	8,40	6,00	7,90	7,70	12,40	6,80	9,50	11,00	7,10	6,40
MW 1-3	6,80	9,13	6,73	8,27	6,13	8,07	7,67	12,40	6,63	9,50	11,00	6,73	6,00
Beginn Pressk	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
4	0,91	0,95	1,05	0,90	0,78	0,93	0,87	0,90	0,90	0,91	1,01	1,10	0,90
5	0,87	0,85	0,86	0,86	0,75	0,89	0,93	0,86	0,90	0,91	0,96	0,91	0,88
6	0,88	0,80	0,70	0,83	0,78	0,89	0,81	0,81	0,86	0,78	0,92	0,88	0,77
7	0,87	0,78	0,71	0,85	0,73	0,86	0,82	0,79	0,80	0,77	0,93	0,83	0,78
8	0,79	0,83	0,68	0,82	0,77	0,84	0,82	0,68	0,86	0,80	0,93	0,79	0,77
9	0,82	0,81	0,70	0,79	0,75	0,79	0,76	0,71	0,77	0,77	0,84	0,74	0,73
10	0,79	0,76	0,97	0,81	0,65	0,89	0,82	0,74	0,96	0,78	0,91	0,73	0,72
11	0,00	0,00	0,00	0,91	0,90	0,83	0,72	0,70	0,96	0,93	0,92	0,83	0,68
12	0,00	0,00	0,00	0,97	0,93	0,90	0,82	0,83	1,04	0,96	0,95	0,91	0,83
13	0,00	0,00	0,00	1,00	0,99	0,95	0,94	0,90	0,99	0,97	0,97	0,94	0,80
14	0,00	0,00	0,00	1,02	0,88	1,00	0,98	0,96	0,96	0,94	0,99	0,98	0,88
15	0,00	0,00	0,00	1,08	0,98	0,99	0,98	0,94	0,95	1,03	1,04	1,04	0,97
Min	0,79	0,76	0,68	0,79	0,65	0,79	0,76	0,68	0,77	0,77	0,84	0,73	0,72
	79,41	75,55	68,32	78,63	65,22	79,34	75,65	67,74	76,88	76,84	83,64	72,77	71,67
T-test	0,0000000000			TTest ges			0,000000						
TTest p=	0,0000000331												

Linker Seitenventrikel

Proband	UML	BW	IS	WT	MT	RJ	MM	HWG	WIP	JS	RE	CT	AK
1	6,90	7,10	7,60	7,50	5,50	9,80	8,70	12,10	5,70	10,50	12,80	6,50	7,70
2	8,40	7,40	7,80	8,40	6,50	9,60	8,60	11,60	5,80	10,70	12,60	6,30	7,80
3	7,40	8,80	8,40	8,00	6,40	9,40	8,80	11,90	6,20	10,90	12,20	6,30	7,90
	7,57	7,77	7,93	7,97	6,13	9,60	8,70	11,87	5,90	10,70	12,53	6,37	7,80
Beginn Pressk	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
4	0,91	0,91	0,87	0,95	0,88	0,91	0,90	0,87	0,83	0,93	0,93	0,82	0,88
5	0,96	0,84	0,66	0,93	0,72	0,93	0,85	0,83	0,81	0,83	0,92	0,77	0,85
6	0,95	0,76	0,72	0,85	0,80	0,90	0,84	0,79	0,85	0,86	0,89	0,86	0,91
7	0,91	0,79	0,72	0,85	0,82	0,92	0,82	0,77	0,83	0,89	0,86	0,79	0,87
8	0,85	0,82	0,62	0,83	0,83	0,91	0,75	0,71	0,80	0,82	0,84	0,66	0,82
9	0,91	0,68	0,71	0,85	0,73	0,84	0,71	0,75	0,80	0,86	0,86	0,69	0,86
10	0,90	0,67	0,82	0,85	0,75	0,82	0,70	0,72	0,95	0,86	0,85	0,71	0,85
11	0,00	0,00	0,00	0,89	0,98	0,88	0,67	0,77	0,92	1,04	0,96	0,75	0,78
12	0,00	0,00	0,00	0,99	1,01	0,96	0,82	0,83	1,07	0,99	0,99	0,90	1,00
13	0,00	0,00	0,00	0,98	1,06	0,94	0,95	0,92	0,95	1,01	0,98	0,94	0,96
14	0,00	0,00	0,00	1,07	1,06	0,96	0,89	0,94	0,95	1,06	0,96	0,85	0,99
15	0,00	0,00	0,00	1,05	0,95	1,05	0,97	0,97	1,02	0,95	1,01	0,91	1,01
Min	0,85	0,67	0,62	0,83	0,72	0,82	0,70	0,71	0,80	0,82	0,84	0,66	0,82
	84,58	66,95	61,76	82,85	71,74	82,29	70,11	70,79	79,66	82,24	83,78	65,97	82,05

Tabelle 4: Beispiel für die Errechnung der Seitenventrikelflächen während eines Valsalva-Manövers mit den relativ gemessenen Werten. Hier wurden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, die ersten drei Messsequenzen von jedem Probanden gemittelt und gleich 1,00 gesetzt. Alle folgenden Messergebnisse wurden daraufhin im Verhältnis zu diesem Durchschnittswert gesetzt.

4. Diskussion

4.1 Valsalva-Manöver und Liquorflussdynamik

Die Liquorflussdynamik steht schon lange im Mittelpunkt des Interesses bei der Erforschung des Hydrocephalus. Der physiologische Liquorfluss wird, wie schon in der Einleitung dargestellt, meist als das Ergebnis von pulsartigen Wellen, die vom Plexus choroideus und den subarachnoidal gelegenen Anteilen der Zerebralarterien generiert werden, interpretiert (Greitz et al., 1992; Greitz et al., 1993). Die Vertreter anderer Theorien vermuten, dass ein hydrostatischer Druckgradient zwischen der Liquorproduktion und -absorption für den Liquorfluss ursächlich verantwortlich ist (McCormick et al., 1992). Unter physiologischen Bedingungen wird vermutet, dass etwa 20% des Liquorflusses („bulk flow“) in den spinalen Subarachnoidalraum eintritt, bevor er wieder in die Liquorzirkulation zurückkehrt und in der zerebralen Subarachnoidea absorbiert wird (Welch, Friedman, 1960).

In unserer Studie untersuchten wir Probanden mittels MR-tomographischen Sequenzen, während wir sie ein Valsalva-Manöver durchführen ließen. Die Sequenzen hatten eine besonders hohe zeitliche Auflösung, da sie als so genannte „single shot“ Sequenzen durchgeführt wurden. Dies bedeutet, dass jede einzelne Schicht einen in sich abgeschlossenen Messvorgang darstellt. Die Messungen wurden auf Höhe der Seitenventrikel durchgeführt.

Während des Valsalva-Manövers haben wir bei unseren gesunden Probanden eine signifikante Verkleinerung der Seitenventrikel ermittelt. Bei diesem Pressdruckversuch erhöht sich der intrathorakale Druck so stark, dass es zu einer Erhöhung des zentralen Venendrucks (ZVD) und somit auch zu einem Druckanstieg in den ableitenden Hirnvenen kommt (Tab. 5). Durch diesen Druck verschieben sich die zerebralen Kompartimente, was eine Abnahme der Liquorräume zugunsten des zerebralen Parenchyms zur Folge hat. Frühere Studien hatten invasiv gezeigt, dass es unter dem Valsalva-Manöver zugleich zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks kommt (Williams, 1981).

Als Mechanismus für die in unseren Experimenten gemessenen Veränderungen der Ventrikelfläche bzw. des Ventrikelvolumens nehmen wir eine Verdrängung des Liquors in die Nervenwurzeltaschen an. Der Druckunterschied, der aus dem Valsalva-Manöver resultiert, hat unserer Annahme nach eine Verschiebung des Liquors von den inneren Liquorräumen in die subarachnoidalen Räume des Spinalkanals zur Folge.

Phasen des Valsalva-Manövers:

Phase 1:

Eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks auf über 40 mmHg führt zu einer deutlichen Reduktion des venösen Rückflusses. Dies führt zu einem Anstieg des ZVD mit konsekutivem Rückstau in die Vv. jugulares und Drucksteigerung in den ableitenden Hirnvenen.

Aufgrund der mechanischen Kompression der Aorta erfolgt ein kurzzeitiger Blutdruckanstieg für 1 - 2 s.

Frühe Phase 2:

Aufgrund der verminderten kardialen Vorlast und des Schlagvolumens erfolgt ein Abfall des arteriellen Blutdrucks und Pulsdrucks.

Späte Phase 2:

Auf den Abfall des systemischen Blutdrucks erfolgen ein barorezeptorvermittelter Anstieg der Herzfrequenz und eine periphere Vasokonstriktion. Diese lassen den arteriellen Blutdruck wieder langsam mindestens auf das vorherige Blutdruckniveau ansteigen.

Phase 3:

Nach Beendigung des Pressens erfolgt ein kurzer, mechanisch bedingter Blutdruckabfall für 1 – 2 s.

Phase 4:

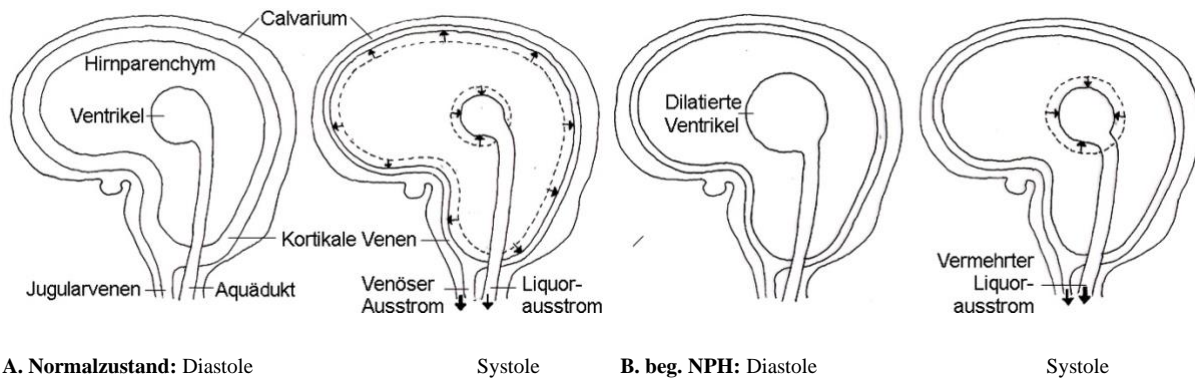
Danach tritt ein Overshoot des Blutdrucks auf, weil das Schlagvolumen plötzlich aufgrund des vermehrten venösen Rückflusses zunimmt und der Gefäßtonus des arteriellen Gefäßbetts aber aufgrund der noch gesteigerten sympathischen Aktivität erhöht ist.

Aufgrund des Blutdruckanstiegs zeigt die Herzfrequenz eine baroreflexbedingte, reflektorische Bradykardie.

Tabelle 5: *Physiologie des Valsalva-Manövers*

Als Mechanismus für den von uns beobachteten Effekt und für den veränderten Liquorfluss in den beschriebenen Studien können physiologische Abläufe verantwortlich gemacht werden, die im Folgenden erklärt werden sollen.

Beim Gesunden führt der systolische Einstrom von arteriellem Blut zu einer Expansion der Hemisphären mit konsekutiver Kompression kortikaler Venen. Gleichzeitig wirkt die Expansion auch nach innen. Die Seitenventrikel, sowie der dritte Ventrikel werden ebenfalls dadurch komprimiert. Die Kompression der kortikalen Venen führt zum Ausstrom des venösen Blutes über die Vv. Jugulares. Die Kompression der Ventrikel hat den antegraden (nach kraniokaudal gerichteten) Liquorfluss durch den Aquädukt in den vierten Ventrikel zur Folge. So kommt es hier zu einem normalen Flow void Zeichen des Liquors. Da bei einem beginnenden kommunizierenden Hydrocephalus die Ventrikel expandieren und die Hemisphären an die Innenseite der Schädeldecke drücken, werden die kortikalen Venen durchgehend komprimiert. Solange zusätzlich keine Hirnatrophie besteht, bleibt das zerebrale systolische Blutvolumen unverändert. Da jedoch die Hemisphären nach außen gegen die Schädeldecke gedrückt werden, richtet sich die ganze Bewegung der Systole nach innen. Hierdurch werden die erweiterten Seitenventrikel komprimiert und es kommt zu einem erhöhten systolischen Liquorabfluss (Bradley et al., 1991) (Abb. 7). Zu der erhöhten Flusskraft des Liquors kommt ein verminderter Flusswiderstand (Resistance) im Aquädukt. Obwohl sein Dilatationsgrad bei einem Hydrocephalus communicans nur sehr gering ist, nimmt sein Flusswiderstand auffallend stark ab (Bradley et al., 1987). Untersuchungen haben ergeben, dass der Flusswiderstand umgekehrt proportional zur vierten Potenz des aquäduktalen Durchmessers ist (Bradley et al., 1987). Diese beiden Faktoren, die erhöhte Flusskraft und der verminderte Flusswiderstand, sind bei diesem Krankheitsbild für die vermehrten Auf- und Abbewegungen des Liquors im Aquädukt verantwortlich (Bradley, Quencer, 1999).



A. Normalzustand: Diastole

Systole

B. beg. NPH: Diastole

Systole

Abb. 7: Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der systolischen Expandierung des Hirnparenchyms bei gesunden Individuen und bei Patienten mit *Hydrocephalus communicans* bzw. anfänglichem NPH. A, beim Gesunden expandiert das Hirnparenchym während der Systole auswärtsgerichtet wodurch die kortikalen Venen komprimiert werden. Hierbei kommt es zu einem kräftigen venösen Ausstrom, wobei der verhältnismäßig kleinere Liquorausstrom aus dem geringeren einwärts gerichteten Druck mit konsekutiv weniger starker Kompression der Seitenventrikel resultiert.

B. Bei einem beginnenden *Hydrocephalus communicans* bzw. NPH werden die Ventrikel und die Hemisphären an die Innenseite der Schädeldecke gedrückt. Deshalb werden die kortikalen Venen durchgehend komprimiert. Da jedoch die Hemisphären ständig nach außen, gegen die Schädeldecke gedrückt werden, und deshalb eine Ausdehnung des Hirnparenchyms nicht mehr möglich ist, richtet sich die ganze Bewegung der Systole nach innen. Hierdurch werden die erweiterten Seitenventrikel komprimiert, und es kommt zu einem erhöhten systolischen Liquorabfluss. Ein konstantes systolisches Schlagvolumen vorausgesetzt, führt die Kombination aus der einwärts gerichteten Verschiebung des Drucks und der einen *Hydrocephalus communicans* oft begleitenden Aquädukt dilatation, zu einem hyperdynamischen Liquorausstrom. Besteht eine ausgeprägte Hirnatrophie so kommt es zu einem geringeren arteriellen Bluteinstrom, einem konsekutiv geringeren Liquorausstrom und folglich zu einem verminderten Flow void Zeichen.

4.2 Klinische Anwendung

Eine nahe liegende klinische Anwendung unseres Verfahrens besteht in der Diagnostik von Patienten mit einem Hydrocephalus. Mit den Standardverfahren der MR-Tomographie und der Computertomographie kann es sehr schwierig sein, eine Ventrikelerweiterung, die durch eine Hirnatrophie von einer, die durch einen Hydrocephalus verursacht wurde, zu unterscheiden. Gerade diese Unterscheidung hat für das weitere therapeutische Vorgehen bei dem Patienten jedoch eine herausragende Bedeutung, so dass mit allen Möglichkeiten versucht werden sollte, die Diagnose so präzise wie nur möglich zu stellen.

Die Ventrikelbewegungen bei unseren Probanden konnten sowohl im Cine-Modus als auch durch Ausmessen der Seitenventrikelfläche im Zeitverlauf leicht bestimmt werden. Für die Flächenbestimmung der Seitenventrikel benutzten wir der Einfachheit halber eine manuelle

Segmentierungsmethode. Auf diese Weise können sowohl die Untersuchungen als auch die Nachbearbeitung der Messergebnisse mit einem normalen, in der Routine gebräuchlichen Kernspintomographen durchgeführt werden. Die Methodik kann also ohne zusätzlichen technischen Aufwand in der klinischen Routine integriert werden.

Bei 10 Probanden führten wir zusätzlich zu den Seitenventrikelmessungen in der axialen Ebene, koronare und sagittale Messungen durch. In den ausgemessenen, relativen Änderungen der Ventrikelgröße zeigten sich zwischen den drei Ebenen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Folglich ist anzunehmen, dass es sich hier tatsächlich um periventrikuläre Bewegungen handelt, und nicht um Bewegungen des Kopfes.

4.2.1 Vergleich verschiedener, für die Pathogenese des NPH relevanter Verfahren

Zahlreiche Autoren haben über pulsgetriggerte Phasenkontrast-Liquorflussmessung, vor allem im Aquaeductus mesencephali berichtet (Bhadelia et al., 1997; Bradley et al., 1996; Chu et al., 1998; Kim et al., 1999; Schroeder et al., 2000). Mase et al. (1998) verglichen mit dieser Methode gesunde Probanden mit Patienten, die nach einer Subarachnoidalblutung einen NPH (SAB-NPH) entwickelten, Patienten mit einem idiopathischen NPH und Patienten mit asymptomatischer Ventrikeldilatation (VD) bzw. Hirnatrophie. Ihre Ergebnisse zeigten eine deutlich erhöhte Liquorflussgeschwindigkeit in der SAB-NPH-Gruppe verglichen mit der Kontroll- und VD-Gruppe. Sie führten dies auf die reduzierte intrakranielle Compliance nach der intrakraniellen Blutung zurück. In einer aktuelleren Studie führte dasselbe Team eine Frequenzanalyse des Liquorflusses mittels Phasenkontrast MR-Messungen durch. Gleichzeitig wurde das Liquorflussspektrum auch nach Injektion von Acetazolamid analysiert. Die Patientengruppen unterschieden sich wie in dem oben genannten Versuch. Während der Acetazolamid-Test bei allen Gruppen gleich ausfiel war die „phase transfer function“ und die Druck-Volumen-Antwort bei den NPH-Patienten deutlich verändert (Miyati et al., 2003).

Andere Autoren haben die infratentoriellen Hirnbewegungen als Folge der systolischen Herzaktionen interpretiert und diese auch mit EKG getriggerten Phasenkontrast-Sequenzen gemessen (Pujol et al., 1995; Alperin et al., 1996).

Diese Methoden sind allerdings weitaus zeitaufwändiger, schwieriger durchzuführen und störanfälliger als die von uns durchgeführte Methode. Zudem erlauben diese Methoden keine Aussagen über einen eventuellen Elastizitätsverlust des Hirnparenchyms, der für die Veränderungen des Liquorflusses verantwortlich sein kann (Bradley et al., 1986; Bradley et al., 1991).

Eine thailändische Gruppe konnte in einer retrospektiven Studie an 20 iNPH Patienten zwischen 2006 und 2011 mittels MR-tomographischer transaquäduktalen Liquorflussmessungen Ergebnisse präsentieren, die als positive Prädiktoren gewertet werden können; Patienten mit einer mittleren Geschwindigkeit von 26mm/sec hatten einen positiven prädiktiven Wert von 87,5% für das allgemein gute Ansprechen einer Shunttherapie. Patienten mit einem Spitzenfluss von minimal 70mm/sec zeigten vor allem eine Besserung der Gangataxie (Witthiwej, et al., 2012).

Die Gruppe um Aslan verglich in einer retrospektiven Studie die Liquorflussrate von Patienten bei denen ein iNPH vermutet wurde mit Patienten, bei denen eine Ventrikeldilatation aufgrund ausgeprägter Hirnatrophie imponiert sowie einer gesunden Kontrollgruppe. Hier zeigte sich die mittels Phasenkontrast-MR gemessene mittlere aquäduktale Liquorflussrate bei iNPH Patienten signifikant erhöht. Auch hier konstatierten die Autoren einen prädiktiven Wert der Untersuchung, um Patienten, die von einer Shunt-OP profitieren würden, zu detektieren (Aslan, et al., 2014).

In einer 1981 durchgeführten Studie wurden Liquordruckänderungen invasiv durch ein frontales Bohrloch und eine Lumbalpunktion gemessen (Williams, 1981). Diese Studie konnte eine starke Erhöhung des Liquordrucks während des Valsalva-Manövers nachweisen. Die Druckspitzen erreichten mit 20 mmHg fast 60% des ZVD. Die lumbalen als auch die zerebralen Liquordruckmessungen zeigten fast identische Druckspitzen (Williams, 1981).

Eine von Mehta et al. durchgeführte Studie bediente sich der MR Phasenkontrast-Messung. Hier konnte bei in tiefer In- und Expiration angehaltener Atmung eine deutliche Abnahme der Durchblutung und eine Verlangsamung des Blutflusses nachgewiesen werden. Im Sinus sagittalis superior handelte es sich um eine Verminderung um fast 30% (Mehta et al., 2000).

Eine südkoreanische Gruppe kam in ihrer 2002 durchgeführten Studie zu dem Schluss, dass Liquorflussmessungen mittels MR Phasenkontrast mit kardialem Gating und Gradientenecho-Sequenzen sehr hilfreich bei der Diagnose eines Hydrocephalus communicans sind. Zusätzlich waren die MR Phasenkontrastmessungen von Nutzen bei der Entscheidung, ob ein Patient mit einem Shunt versorgt werden soll oder nicht. Die Arbeitsgruppe untersuchte 10 Patienten mit Hydrocephalus communicans und 10 gesunde Probanden. Die verschiedenen Parameter wurden am Aquädukt und im Subarachnoidalraum des zervikokraniellen Übergangs gemessen und als Wellenbewegungen dargestellt. Die Wellen wurden anhand ihrer Konfiguration, Amplitude und des zeitlichen Verlaufs analysiert. Statistisch signifikante Veränderungen konnten lediglich bei

der Patientengruppe im zeitlichen Verlauf registriert werden. Diese Veränderungen waren zudem auf den Aquädukt beschränkt. So sind bei diesem Verfahren die zeitlichen Parameter besser für die Diagnose eines Hydrocephalus communicans geeignet, als die Amplituden (Do-Sang et al., 2003).

MR-Phasenkontrastmessungen zur Diagnostik des iNPH fanden Algin et al. ebenfalls hilfreich. In einer Studie an 43 Patienten und 15 gesunden Probanden wurden Flussmessungen am Aquädukt sowie am Sinus sagittalis vorgenommen. Hier zeigte sich die Methode lediglich zur Diagnostik des iNPH gut geeignet. Als positiver Prädiktor für den günstigen Effekt einer Shunt-OP, eignen sich diese Messungen nach Aussage der Autoren nicht (Algin et al., 2010).

Eine Studie von Bateman zeigte, dass die Compliance der Gefäße bei NPH-Patienten, verglichen mit gesunden Probanden, verändert war (Bateman, 2000). Er untersuchte in einer weiteren Studie im Jahre 2003 die Reversibilität der verminderten kortikalen Venen-Compliance nach einer Shuntimplantation. Es wurden 18 Patienten mit idiopathischer Demenz und leichter Leukenzephalopathie als Kontrollgruppe und sieben Patienten mit NPH vor und nach ventrikuloperitonealer Shuntimplantation untersucht. Die Compliance der kortikalen Venen war bei den NPH Patienten vor Shuntversorgung gegenüber den Patienten mit idiopathischer Demenz um 43% geringer ($p=0.006$). Nach Shuntanlage erhöhte sich die venöse Compliance allerdings um 186% ($p=0.007$). Die Einbringung eines Shunts hat demzufolge bei Patienten mit gutem Ansprechen der Therapie die vormals reduzierte venöse Compliance deutlich verbessert. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Pulsatilität der Arterien oder des sinuvenösen Systems zwischen den NPH-Patienten vor und nach Shunttherapie bzw. den Demenzpatienten gefunden werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die reversible Erhöhung des kortikalen Venendrucks und die Störung des physiologischen Liquorabsorptionswegs durchaus wichtige ätiologische Faktoren in der Entstehung eines NPH sein können (Bateman, 2003). Bezüglich der Pathogenese des iNPH geht Bradley von einer zweizeitigen Entstehung aus; ein benigner Hydrocephalus externus (BEH) in der Kindheit gefolgt von einer Ischämie des Marklagers im Erwachsenenalter. Tritt der BEH auf während die Suturen noch nicht verschlossen sind, fallen die Kinder, genauso wie die NPH-Patienten, durch einen deutlich vergrößerten Kopfumfang auf. Dieser Vorgang beim BEH ist der verminderten Liquorresorptionskapazität der unreifen Granulationes arachnoideae geschuldet und führt zu alternativen, extrazellulären Resorptionswegen. Die Markischämie führt ihrerseits zu einem Lipidverlust am Myelin was wiederum dem Liquorausfluss entgegenwirkt

und konsekutiv zu einem Rückhalt des Liquors und zu einem Hydrozephalus führt (Bradley, 2016)

4.2.2 Verfahren zur Gewinnung von prädiktiven Parametern vor Shunttherapie

Eine wichtige Rolle bei der Symptomentstehung des Hydrocephalus communicans scheinen genau diese Veränderungen zu spielen, die sich in einer Reduktion der Compliance des Hirnparenchyms bei Druckveränderungen widerspiegelt. Schon 1988 konnten Tans und Poortvliet in einer Studie nachweisen, dass die Elastizität des Hirnparenchyms ein zuverlässiger prognostischer Faktor für eine schnelle und deutliche Verkleinerung der Seitenventrikel nach einer Shuntoperation darstellt (Tans, Poortvliet, 1988).

Unsere Methode liefert einen Beitrag zum Verständnis und zur radiologischen Diagnostik des Hydrocephalus. Darüber hinaus könnte die Quantifizierung der ventrikulären Beweglichkeit während eines Valsalva-Manövers helfen, eine Aussage über die Prognose von Hydrocephalus-Patienten zu treffen, die mit einem Liquorshunt behandelt wurden. Weiterführende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe hatten gezeigt, dass sich die Ventrikelbeweglichkeit bei mit einem Shuntsystem versorgten Kindern an die gesunder Probanden annähert (Ertl-Wagner et al., 2001). Weiterführende Studien an Patientenkollektiven sind notwendig, um zu zeigen, ob unsere Methode ein früher Indikator für eine Dekompensation des Liquorgleichgewichts, welche aus dem Verlust der ventrikulären Beweglichkeit resultiert, sein kann. Zudem sind weitere Studien an Patienten nach Shuntimplantation notwendig, um zu evaluieren, ob mit der Methode die Durchgängigkeit eines bereits vorhandenen Liquorshunts abgeschätzt werden kann.

In den letzten Jahrzehnten berichteten mehrere Autoren über mögliche prädiktive Parameter für eine Shunttherapie. So stellte Bradley in seiner 1991 veröffentlichten Studie eine statistisch signifikante, positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des Flow void Zeichens und dem Ansprechen auf eine Shunttherapie her. 20 Patienten mit einem Verdacht auf NPH wurden von ihm untersucht. Die Patienten, die gut oder exzellent auf die Shunttherapie reagierten, hatten ein ausgeprägtes Flow void Zeichen bei welchem der Signalverlust des Liquors vom dritten Ventrikel über den Aquädukt bis in den vierten Ventrikel reichte. Die Patienten, bei denen die Therapie nicht oder nur sehr schlecht wirkte, zeigten nur eine schwache Ausprägung des Flow void Zeichens mit einem auf den Aquädukt beschränkten Signalverlust. So kam er zu dem Schluss, dass Patienten mit Verdacht auf einen NPH und einem ausgeprägten Flow void Zeichen unverzüglich einen Shunt erhalten sollten. Bei Patienten mit einem schwachen Flow

void Zeichen sollte eine mögliche therapeutische Intervention erst nach weiteren klinischen und bildgebenden Untersuchungen beurteilt werden (Bradley, 1991). Die Schwierigkeit liegt hier vor allem in der Beurteilung des Flow void Zeichens. Es ist ein rein visuell quantifizierbares Zeichen und unterliegt damit großen interindividuellen Schwankungen.

Eine andere Studie hat ähnliche Ergebnisse mittels der Phasenkontrast-Liquorflussmessung erbracht. Unter den 18 Patienten mit Verdacht auf einen NPH haben alle 12, bei denen ein hyperdynamischer Liquorfluss (Schlagvolumen des Aquädukts größer als $42\mu\text{l}$) gemessen wurde, auf die Shunttherapie reagiert. Nur 50% der Patienten mit einem Schlagvolumen unter $42\mu\text{l}$ haben auf die Therapie angesprochen (Bradley, 1996).

Eine italienische Studie untersuchte 38 mit einem Shunt versorgten NPH-Patienten mittels Phasenkontrast-cine MRI. Bei den Patienten wurden 7-30 Tage vor und einen sowie sechs Monate nach Shuntanlage das Aqueductal stroke volume (ACSV) gemessen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem präoperativen ACSV von Patienten, deren Symptome sich nach Shuntanlage besserten und jenen, die nicht bzw. weniger vom Shunt profitierten. Ebenfalls unterschieden sich die Messungen auch in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einsetzens der Symptome sowie jeweils ein und sechs Monate nach Shuntanlage. Somit könnten sich serielle ACSV-Messungen vor einer Shuntanlage zur Stratifizierung und Therapieentscheidung eignen (Stecco et al., 2017).

Die Gruppe um Ringstad kommt zu einem anderen Schluss. Das ACSV gibt nicht die Pulsatilität des intrakraniellen Drucks und die Ausprägung der Symptome sondern eher das Ventrikelvolumen wieder. Somit stellt das ACSV hier nicht als geeignete Methode zur Patientenselektion für eine Shuntoperation erachtet (Ringstad et al., 2015).

Kojoukhova et al. fanden Disproportionen zwischen den sylvischen und suprasylvischen Subarachnoidalräumen überhäufig bei iNPH Patienten vor. Diese Disproportionen und deren Ausmaß, taugten nicht als radiologische Marker zur Shuntprognose (Kojoukhova et al., 2015).

Der spinal tap test, bei dem vorsichtig eine größere Menge Liquor (30-60ml) drainiert wird, kann laut mehreren Studien einen Beitrag als prädiktiver Parameter für den Erfolg einer Shunttherapie leisten (Bradley, 2000; Gleason et al., 1993; Meier et al., 1999; Mori et al., 2001). In einer Studie zeigte sich bei 80% der Patienten, die nach diesem Test eine Besserung der Symptomatik aufwiesen, ein kontinuierlich gutes Ergebnis nach Shunttherapie über drei Monate, 73% der Patienten profitierten 3 Jahre lang von der Therapie (Mori, 2001).

Die intervallweise oder kontinuierliche Liquordrainage über 5-6 Tage zeigte sich in einer anderen Studie als sehr guter prädiktiver Parameter für den Erfolg einer Shunttherapie. Dies gelang hier allerdings nur in zwei von sieben Testreihen bei nur 17 Patienten (Chen et al. 1994; Haan et al., 1988).

Eine große europäische iNPH Multizenterstudie hatte zum Ziel die Empfindlichkeit, Spezifität und positive sowie negative Wertigkeit des spinal tap test und des Rcsf Tests zu untersuchen. Die Ergebnisse beider diagnostischen Tests korrelierten nicht mit dem Outcome nach 12 Monaten. So sind diese Tests nach Meinung der Autoren lediglich dazu im Stande Patienten, die für eine Shunt-OP überhaupt in Frage kommen, auszuwählen nicht jedoch diese von einer Behandlung auszuschließen (Wikkelsø et al., 2013).

Eine finnische Studie im Jahre 2002 untersuchte prädiktive Werte an 51 NPH-Patienten ohne und mit Shunttherapie. Der Beobachtungszeitraum betrug 5 Jahre und als prädiktive Parameter wurden klinische Symptome (Inkontinenz, Demenz), eine neuropsychologische Evaluation und der Infusionstest untersucht. Beim Infusionstest wird der intrakranielle Druck beobachtet während eine sterile Lösung über eine Lumbalpunktion mit einer Geschwindigkeit von 0,5ml bis zu 5ml pro Minute infundiert wird. Zusätzlich benötigt man einen Zugang zu den Liquorräumen mittels Ventrikulostomie, über die der Liquordruck gemessen, und über die, wenn ein bestimmter Druck erreicht wird, der Liquor drainiert werden kann (Savolainen et al., 2002). Bei dieser Studie zeigten sich neuropsychologische Tests zur Diagnose eines NPH von nur sehr geringer Wertigkeit. Der Mini-Mental-State-Test konnte weder zur NPH-Diagnostik noch zum postoperativen Outcome als prädiktiver Parameter einen nennenswerten Beitrag leisten. Darüber hinaus konnte der Infusionstest in dieser Studie die diagnostische Treffsicherheit bezüglich eines NPH nicht verbessern. Die Shunttherapie verbesserte deutlich die Harninkontinenz und die Gangataxie bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellm Druck (Savolainen et al., 2002).

Andere Autoren beschrieben, dass eine nicht so ausgeprägte Symptomatik die Rückläufigkeit derselben nach einer Shunt-OP begünstige. Bei jüngeren Patienten bildete sich die Gangataxie eher zurück; wurden Teile des Mini-Mental-State-Tests gut bewerkstelligt und hatten die Patienten keine arterielle Hypertonie, so waren dies gute Prädiktoren für den Rückgang der NPH-bedingten kognitiven Kompromittierung. Bildgebende Parameter konnten diese Autoren jedenfalls nicht als positive Prädiktoren evaluieren (Kazui et al., 2013)

In anderen Studien konnte der Liquorinfusionstest einen deutlichen Beitrag zur Prädiktion des Erfolges einer Shunttherapie liefern. Eine erhöhter Liquorabflusswiderstand zeigte mit hoher Wahrscheinlichkeit, welche Patienten von einer Therapie profitieren (Boon et al., 2000; Meier et al., 2001). In einer Übersicht, in der die diagnostischen Methoden und das Outcome von 35 Studien mit NPH-Patienten zusammengefasst wurden, zeigten sich unbefriedigende Ergebnisse bezüglich der Wertigkeit der Liquorabflussdruckmessung (Hebb et al., 2001).

Eine prospektive Studie an 200 Patienten mit einem NPH am Unfallkrankenhaus Berlin untersuchte positive Prädiktoren wie das Lebensalter, die Dauer der Erkrankung, klinische Zeichen wie Gangataxie, Demenz und Harninkontinenz sowie ätiologische Gesichtspunkte (idiopathisch/sekundär). Darüber hinaus unterschied sie zwischen implantierten Ventil-Typen und deren Liquorabflusswiderständen. Bei 80 Patienten mit einer Erkrankungsdauer von unter einem Jahr und ohne zerebrale Atrophie waren eine nur leicht ausgeprägte Demenz und die Implantation eines Miethke Dual-Switch Ventils ein signifikant positiver Prädiktor für ein gutes postoperatives Ergebnis. Der Liquorabflusswiderstand des Ventils, der durch einen intrathekalen Infusionstest gemessen wurde, zeigte hierbei kaum eine Relevanz. Bei den 75 Patienten mit einem fortgeschrittenen NPH, also mit Nachweis einer zerebralen Atrophie, wurde ein besseres postoperatives Ergebnis erreicht, wenn noch keine Demenz vorhanden war und wenn der Liquorabflusswiderstand >20 mmHg/min/ml war, der CSF tap test positiv ausfiel und ein Miethke Dual-Switch Ventil implantiert wurde (Meier et al., 2004).

Derselbe Autor untersuchte in einer Studie mit NPH-Patienten eine mögliche Korrelation zwischen der Abnahme des Ventrikelvolumens nach Shuntimplantation und der Besserung der klinischen NPH-Symptome. Hier ließ sich ein Jahr postoperativ kein Zusammenhang zwischen einem günstigen Ergebnis nach Shuntimplantation und der Verkleinerung des Ventrikelvolumens herstellen. Vielmehr konnte man bei den Patienten bessere klinische Ergebnisse beobachten, die keine oder nur minimale Veränderungen des Ventrikelvolumens aufwiesen, im Gegensatz zu jenen, die deutliche Verkleinerungen des Ventrikelvolumens zeigten. Nach Meinung des Autors muss die postoperative Ventrikelvolumenänderung bei Patienten mit NPH anders als bei Patienten mit einem hypertensiven Hydrocephalus bewertet werden (Meier et al., 2004).

Garcia-Armengol verglich als prädiktiven Parameter für eine erfolgreiche Shunttherapie die Beurteilung der Liquorpulsamplitude als invasive Messmethode mit dem MR-tomographischen Nachweis von unproportional erweiterten Subarachnoidalräumen. Die Studie umfasste 89

Patienten, wovon 64 von der Shunttherapie profitierten. Sie kam zum Ergebnis, dass sich beide Methoden sowohl zur Diagnostik des iNPH als auch zur Prädiktion einer erfolgreichen Shunttherapie eignen. In Bezug auf letztere scheint die Messung der erhöhten Liquorpulsamplitude einen größeren prädiktiven Wert zu haben; allerdings ist diese Methode im Gegensatz zum MRI invasiv (Garcia-Armengol et al., 2016).

Die Rolle der zerebralen Hämodynamik als möglichen prädiktiven Wert untersuchte ein niederländisches Team. Es wurden 10 Patienten vor und 3 Monate nach Shuntimplantation mittels transkranieller Dopplersonographie (TCD) untersucht. Die gewonnenen Daten lassen vermuten, dass ein erhöhter präoperativer zerebraler Blutfluss bei NPH-Patienten mit einer Besserung der klinischen Symptomatik nach Shuntimplantation einhergeht. Nach Meinung der Autoren könnte somit auch die Messung des zerebralen Blutflusses einen Beitrag zu den prädiktiven Parametern zur Abschätzung der Erfolgsaussicht einer Shuntoperation liefern (Bakker et al., 2002).

Neurochirurgen der Mayo Clinic in Rochester/MN kamen in einer im Jahre 2002 veröffentlichten Studie zu einem anderen Schluss. Sie untersuchten bei 49 Patienten mit idiopathischem NPH die Liquorflussraten ebenfalls mittels MR-Phasenkontrast. Die Untersuchungen 10 Monate nach Shuntanlage zeigten, dass sich bei 86% der Patienten die Gangstörung besserte. Bei den 32 Patienten mit Harninkontinenz besserte sich diese bei 69%. Bei 44% der 36 Patienten mit kognitiven Defiziten konnte postoperativ eine Besserung der Gedächtnisleistung erzielt werden. Eine Korrelation zwischen einem erhöhten transaquäduktalen Liquorfluss und einer Besserung oder dem Ausmaß einer Besserung der klinischen Symptomatik konnte nicht nachgewiesen werden. Präoperativ wurde bei 36 Patienten eine therapeutische Lumbalpunktion (LP) durchgeführt. Fünf Patienten haben auf die Therapie nicht angesprochen. Die aquäduktale Liquorflussrate war bei diesen Patienten, verglichen mit den Patienten deren Symptome sich nach der LP zurückbildeten, signifikant höher. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Liquorflussmessung durch den zerebralen Aquädukt kein zuverlässiger prädiktiver Parameter ist, ob ein Patient von einer Shuntimplantation profitiert, oder bis zu welchem Grad sich die klinische Symptomatik bessert (Dixon et al., 2002).

Ein vergleichbares Ergebnis hatte eine 1997 durchgeführte Studie aufgewiesen. Hier wurden Auftreten und Ausmaß des Flow void Zeichens an 37 NPH-Patienten im Vergleich zu 37 gesunden Probanden untersucht. Es zeigte sich bezüglich des Auftretens eines Flow void Zeichens kein Unterschied in den beiden Gruppen. Allerdings war das Flow void Zeichen bei

NPH-Patienten ausgeprägter als in der Kontrollgruppe. Es wurde eine geringe, statistisch nicht signifikante Korrelation zwischen dem Flow void Zeichen und dem postoperativen Ergebnis festgestellt. Das stärker ausgeprägte Flow void Zeichen bei NPH-Patienten wird hier auf die Seitenventrikeldilatation zurückgeführt.

Im Gegensatz dazu gelang es dem schwedischen Team um Virhammar Disproportionen als radiologischen Marker für eine positive Shuntprognose festzulegen. In einer Studie an 108 iNPH Patienten korrelierten signifikant ($P < .05$) eine Abflachung der Gyri, erweiterte Temporalhörner und überproportional erweiterter Subarachnoidalraum nicht nur mit der Erkrankung selbst, sondern das Vorhandensein dieser Zeichen war auch mit einem positiven Shuntergebnis vergesellschaftet (Virhammar et al., 2014).

Finnische Forscher um Luikku untersuchten 284 Patienten in einer retrospektiven Kohortenstudie (230 Patienten die von einer Shuntoperation profitierten und 54 die nicht davon profitierten) aus dem Kuopio NPH-Register mit dem Disease State Index. Die erhobenen Daten berücksichtigten den Grad der Gedächtnisstörungen der Patienten, das Alter, klinische Symptome wie zum Beispiel die Gangataxie, Komorbiditäten, Medikation, Biopsate des frontalen Kortex, CT und MR Aufnahmen mit visueller Graduierung der sylvischen- und suprasylvischen- Subarachnoidalräume, die Atrophie des medialen Temporallappens sowie der medialen Subarachnoidalräume, Apolipoprotein-E Genotypisierung, Liquorbiomaker zur Diagnostik des Morbus Alzheimer und den intrakraniellen Druck.

Trotz des enormen Datensatzes gelang mit den vorliegenden Ergebnissen keine Differenzierung zwischen Patienten die von einem Shunt profitierten und denen die nicht von dem Eingriff profitieren (Luikku et al., 2016).

4.3 Alternative Hypothese zur Ätiologie des iNPH

Bradley versucht die oben beschriebenen Ergebnisse von Dixon et al. in einem anderen Kontext darzustellen, indem er eine neue Hypothese zur Ätiologie des idiopathischen NPH entwirft (Bradley, 2000; 2002). Er beschreibt die Möglichkeit, dass bei einigen Patienten schon durch eine kongenital verminderte Liquorresorptionsrate der Granulationes arachnoideae bzw. der Villi eine Ventrikeldilatation besteht. Bei diesen Patienten spielt dann natürlich der transependymale Resorptionsweg eine größere Rolle. Vielleicht handelt es sich hierbei um eine benigne Form des Hydrocephalus externus, bei der die „unreifen“ Granulationes arachnoideae nie ihre volle Resorptionskapazität erreichen. In der täglichen Praxis ist es durchaus nicht ungewöhnlich, dass sich unabhängig von der klinischen Symptomatik die Seitenventrikel als

grenzwertig erweitert oder dilatiert darstellen. Quantitative Liquorflussanalysen an diesen asymptomatischen Patienten lassen auf ein erhöhtes Liquorflussvolumen schließen, denn die vergrößerten Ventrikel bilden eine größere Fläche, auf die das Hirnparenchym während der Systole trifft. Mit fortgeschrittenem Alter nimmt die transparenchymale Resorptionskapazität ab. Normalerweise wird Flüssigkeit von den Arteriolen in das Interstitium des Hirnparenchyms abgegeben, um dann wieder, vom osmotischen Gradienten getrieben, in das venöse Kapillarsystem zu gelangen. Gleichzeitig kommt es aber im Alter gehäuft zu einem Verschluss der arteriellen Endstrecke in der weißen Substanz; konsekutiv kann dies zu den häufig bei älteren Menschen und noch häufiger bei NPH-Patienten vorkommenden, kleinen, diffusen lakunären Hirnischämien führen (Bradley et al., 1991). Ist der arterielle Einstrom vermindert, kommt es zu einem reduzierten venösen Ausstrom und somit zu einer verringerten transparenchymalen bzw. transvenösen Liquorresorption. So wird die Resorption des vom Plexus choroideus produzierten Liquors beeinträchtigt und es kommt zu einem Liquoraufstau mit konsekutiver Ventrikeldilatation (Bradley, 2000). In Anbetracht dieses Modells würde man bei den betroffenen Patienten eine erhöhte aquäduktale Liquorflussrate erwarten, bevor sie symptomatisch werden. So korrelieren hohe Flussraten eher mit abnehmender als mit zunehmender Symptomatik bzw. Shuntantwort. Mit steigender Ventrikeldilatation aufgrund von zunehmenden ischämischen Parenchymschäden entwickeln die Patienten dann die typischen Symptome des NPH.

Aber wie verhält sich die Liquorflussrate entlang des Aquädukts? Auf der einen Seite wäre eine Zunahme der Flussrate durch die Ventrikeldilatation zu erwarten, auf der anderen eine Abnahme aufgrund der verminderten Funktion der Arteriolen. Im Laufe der Zeit entwickeln die Patienten meist eine Hirnatrophie, die eine erhöhte Flussrate zur Folge hat. Bei diesen Patienten persistiert die NPH-Symptomatik und bei zunehmender Atrophie nimmt gleichzeitig der Erfolg einer Shunttherapie ab (Bradley, 2002). Während man einen Schwellenwert der Liquorflussrate erwarten würde, unter welchem die Shuntreaktion aufgrund der Atrophie verringert ist, würde man vor dem Beginn einer zentralen Atrophie keine Korrelation zwischen der Verbesserung klinischer Symptome und der Liquorflussrate am oberen Ende erwarten. Die Tatsache, dass Dixon et al. einen solchen erniedrigten Schwellenwert nicht zeigen konnten, könnte auf den Nachweis von NPH Symptomen zu einem früheren Zeitpunkt hinweisen, vor dem Beginn der offensichtlichen Atrophie.

Nach Bradleys Meinung sollte die Phasenkontrast-Liquorflussmessung lediglich dazu benutzt werden, Patienten aufgrund von reduziertem Liquorfluss (auch bei Atrophie) von einer

Shunttherapie auszuschließen und nicht umgekehrt, sie aufgrund erhöhten Liquorflusses mit einem Shunt zu versehen.

Bradley weist später in einer weiteren Studie nach, dass ein markant erhöhtes ACSV einen 100% positiven prädiktiven Wert bezüglich des Erfolgs einer Shunttherapie hat. Gemessen wurde mittels Phasenkontrast MR die Menge des Liquors, welches den Aquädukt während eines Pulszykluses in beide Richtungen passiert (Bradley, 2016)

4.4 Vorteile unserer Methode

Wir konnten mit unserer Methode periventrikuläre Bewegungen während eines Valsalva-Manövers mittels Kernspintomographie darstellen. Bisher konnte mit keinem bildgebenden Verfahren die Elastizität des periventrikulären Parenchyms und die Bewegungen der Seitenventrikel dargestellt werden. Ein entscheidender Vorteil der Methode liegt darin, dass sie auch in der klinischen Routine leicht durchzuführen ist. Die erforderliche Untersuchungszeit ist kurz, die dafür benötigten true-FISP-Sequenzen können ohne großen zusätzlichen Aufwand an die Routine MR-Schädel-Untersuchung angeschlossen werden. Für diese zusätzlichen Sequenzen ist keine Kontrastmittelgabe notwendig. Die Probanden bzw. Patienten müssen lediglich in der Lage sein, nach entsprechender Aufforderung einen Valsalva-Pressdruckversuch durchführen zu können, was eine potentielle Limitation der Methodik darstellt. Im Gegensatz zu vielen anderen Methoden, die in dieser Arbeit vorgestellt wurden, ist unsere Methode nichtinvasiv. Die ebenfalls nichtinvasiven Phasenkontrast-Flussmessungen sind weitaus zeitaufwändiger, schwieriger durchzuführen und störanfälliger als die von uns vorgestellte Methode. Zudem erlauben diese Methoden keine Aussagen über einen eventuellen Elastizitätsverlust des Hirnparenchyms, der nach unserer Auffassung für die Veränderungen des Liquorflusses und die klinische Symptomatik verantwortlich sein kann. Weiterführende Studien an Patientenkollektiven sind notwendig, um unsere Methode als prädiktiven Parameter für den Erfolg einer Shunttherapie zu evaluieren. Zudem könnte die Methode möglicherweise die Durchgängigkeit eines bereits vorhandenen Liquorshunts evaluieren. Somit hätte unsere Methodik auch Potential zur Beurteilung von Shunt Dysfunktionen. Eine aktuellere Studie der Gruppe um Hodel (Hodel et al., 2009) untersuchte die Hirnventrikelbeweglichkeit bei Patienten mit Hydrocephalus non-communicans nach endoskopischer Ventrikulostomie des dritten Ventrikels und an gesunden Probanden. Die Untersuchungen wurden mittels kardial getriggerten true-FISP-Sequenzen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden qualitativ anhand der Ventrikelbewegungen und des Liquorflusses durch die Ventrikulostomie sowie quantitativ

anhand der Bewegung der Lamina terminalis während eines kardialen Zyklus beurteilt. Zusätzlich wurde jeweils das Volumen des dritten Ventrikels bestimmt. Präoperativ konnte keine Bewegung der Lamina terminalis beobachtet werden. Eine pulsatile Bewegung der Lamina terminalis zeigte sich jedoch bei den Patienten nach erfolgter Ventrikulostomie und bei den gesunden Probanden. Bei Patienten, bei denen eine transiente Dysfunktion der Ventrikulostomie vermutet wurde, fehlten Bewegungen der Lamina terminalis und es konnte kein Liquorfluss nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine MR-tomographische Methode zu entwickeln, anhand derer die periventrikuläre Beweglichkeit bei Patienten mit einem Hydrocephalus und bei gesunden Kontrollpersonen zu beurteilen ist. Als Methodik haben wir hierfür true-FISP Sequenzen etabliert, die in Single-Shot-Technik vor, während und nach einem Valsalva-Manöver angefertigt wurden. Bei unseren Probanden ließen sich hiermit durchgängig signifikante periventrikuläre Bewegungen des Hirnparenchyms nachweisen. Es zeigte sich während des Valsalva-Manövers eine Reduktion der axialen Seitenventrikelflächen um durchschnittlich 18%. Dies bestätigte sich in einer Untergruppe der gesunden Probanden auch bei Messungen in allen drei Raumebenen.

Insgesamt konnten wir eine einfache und zuverlässige Methode zur Beurteilung der Seitenventrikelbewegungen während eines Valsalva-Manövers etablieren. Erste Ergebnisse bei Patienten mit einem Normaldruckhydrocephalus weisen darauf hin, dass diese Methodik für die Diagnosestellung eines Hydrocephalus verwendet werden könnte. Unsere Beobachtungen untermauern zudem moderne Konzepte zur Rolle der Compliance des Gehirns in der Entstehung einer hydrozephalen Symptomatik.

Weiterführende Studien an Patienten sind nötig, um diese Methode als potentiellen prädiktiven Parameter für den Erfolg einer geplanten Shunttherapie bei Patienten mit einem Hydrocephalus zu etablieren und um sie eventuell auch für die Überprüfung der Durchgängigkeit eines bereits implantierten Shuntsystems verwenden zu können.

6. Abkürzungsverzeichnis

AC-PC Linie	Commissura anterior Commissura posterior-Linie
ACSV	Aqueductal Stroke Volume
BEH	Benigner Hydrocephalus externus
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EKG	Elektrokardiogramm
FISP	fast imaging with steady-state precession
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery
FLASH	fast low angle shot
Gd-DTPA	Gadolinium Diethylenetriamin-Pentaacetat
GE	Gradientenecho
ICP	intracranial Pressure
iNPH	idiopathischer Normaldruckhydrocephalus
LP	Lumbalpunktion
MIP	Maximale Intensitäts Projektion
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NPH	normal pressure hydrocephalus (Normaldruckhydrocephalus)
PET	Positronenemissions-Tomographie
Rcsf	resistance to outflow of cerebrospinal fluid
REM	rapid eye movement
ROAST	resonant offset acquired steady state
ROI	region of interest
S/R	Signal-zu-Rauschen-Verhältnis
SAB	Subarachnoidalblutung
SSW	Schwangerschaftswoche
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TE	time to echo
TOF	time of flight
TR	time to repeat

VD	Ventrikeldilatation
VENC	velocity encoding
VP-Shunt	Ventriukulo-peritonealer Shunt
ZVD	Zentraler Venendruck

7. Literatur

Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure - a treatable syndrome. *N Engl J Med.* 1965 Jul 15; 273: 117-26.

Albeck MJ, Skak C, Nielsen PR, Olsen KS, Borgesen SE, Gjerris F. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow. *J Neurosurg* 1998; 89(2): 275-8.

Algin O, Hakyemez B, Parlak M. The efficiency of PC-MRI in diagnosis of normal pressure hydrocephalus and prediction of shunt response. *Acad Radiol.* 2010 Feb;17(2):181-7.

Alperin N, Vikingstad EM, Gomez-Anson B, Levin DN. Hemodynamically independent analysis of cerebrospinal fluid and brain motion observed with dynamic phase contrast MRI. *Magn Reson Med* 1996; 35: 741-54.

Alperin N, Lee SH. PUBS: Pulsatility based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magn Reson Med* 2003; 49: 934-44.

Alperin N. MR-Intracranial Compliance and Pressure: A Method for Noninvasive Measurement of Important Neurophysiological Parameters. *Methods in Enzymol* 2004; 386: 323-49.

Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Relationship between total cerebral blood flow and ICP measured noninvasively with dynamic MRI technique in healthy subjects. *Acta Neurochir* 2005a Suppl 95: 191-3.

Alperin N, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *J Neurosurg* 2005b Jul; 103(1): 46-52.

Alperin N, Hushek SG, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture: the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. *Acta Neurochir* 2005 Suppl 95: 177-81.

Alperin N, Lee SH, Mazda M, Hushek SG, Roitberg B, Goddwin J., Lichtor T. Evidence of the importance of extracranial venous flow in patients with idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Acta Neurochir* 2005 Suppl 95: 129–32.

Alperin N, Lee S, Sivaramakrishnan A, Hushek S. Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by MRI flow studies. *J Magn Reson Imaging* 2005 Nov; 22(5): 591-6.

Aslan K, Tokatlioglu O, Aydin R, Polat AV, Incesu L. Normal pressure hydrocephalus versus atrophic dilatation to distinguish and predict the benefits of surgical intervention with a phase-contrast MRI technique. *Turk Neurosurg* 2014; 24(4): 525-31.

Bakker SL, Boon AJ, Wijnhoud AD, Dippel DW, Delwel EJ, Koudstaal PJ. Cerebral hemodynamics before and after shunting in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2002; 106(3): 123-7.

Barkovich AJ. Hydrocephalus In: *Pediatric Neuroimaging*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 581-617.

Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(9): 1574-85.

Bateman GA. The reversibility of reduced vein compliance in normal pressure hydrocephalus following shunt insertion. *Neuroradiology* 2003; 45(2): 65-70.

Bhadelia RA, Bogdan AR, Kaplan RF, Wolpert SM. Cerebrospinal fluid pulsation and its quantitative relationship to cerebral blood flow pulsations: a phase-contrast MR flow imaging study. *Neuroradiology* 1997; 39(4): 258-64.

Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Hermans J. The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol* 2000; 53(3): 201-7.

Borgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 1982; 105(Pt 1): 65-86.

Bradbury MWB, Cole DF. The role of the lymphatic system in drainage of cerebrospinal fluid and aqueous humor. *J Physiology* 1980; 299: 353-65.

Bradley WG, Kortman KE, Burgoyne B. Flowing cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic states: appearance on MR images. *Radiology* 1986; 159(3): 611-6.

Bradley WG, Whittmore A, Jinkins JR, Teitelbaum, GP. Cerebrospinal fluid flow patterns in hydrocephalus: correlation of clinical and phantom studies using MR imaging. *Radiology* 1987; 165: 78-9.

Bradley WG, Kortman KE, Watanabe AS, Homyak M, Teresi LM, Davis SJ. Marked cerebrospinal fluid void: indicator of successful shunt in patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *Radiology* 1991; 178(2): 459-66.

Bradley WG, Scalzo D, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal pressure Hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology* 1996; 198(2): 523-9.

Bradley WG, Quencer RM. Hydrocephalus and cerebrospinal fluid flow in: Stark DD, Bradley WG, eds. *Magnetic Resonance Imaging*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999: 1483-1508.

Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(9): 1586-90.

Bradley WG. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(6): 507-8.

Bradley WG, Jr., Whittmore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(1): 31-9.

Bradley WG, jr. Magnetic resonance imaging of normal pressure hydrocephalus. *Semin Ultrasound CT MR*. 2016 Apr;37(2):120-8.

Cardoza JD, Herfkens RJ. *MRT-Basiskurs*. Stuttgart: Thieme; 1999: 1-16.

Cebral JR, Castro MA, Soto O, Löhner R, Alperin N. Blood-flow models of the circle of Willis from magnetic resonance data. *J Eng Math* 2003; 47: 369-86.

Chahlavi A, El-Babaa SK, Luciano MG. Adult-onset hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12(4): 753-60, ix.

Chen IH, Huang CI, Liu HC, Chen KK. Effectiveness of shunting in patients with normal pressure hydrocephalus predicted by temporary, controlled-resistance, continuous lumbar drainage: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(11): 1430-2.

Cho DS, Kim MH. Clinical significance of preoperative cine magnetic resonance study in communicating hydrocephalus. *J Korean Neurosurg Soc* 2003; 33(6): 551-6.

Chu D, Levin DN, Alperin N. Assessment of the biochemical state of intracranial tissues by dynamic MRI of cerebrospinal fluid pulsations: a phantom study. *Magn Reson Imaging* 1998; 16(9): 1043-8.

Citrin CM, Sherman JL, Gangarosa RE, Scanlon D. Physiology of the CSF flow void sign: modification by cardiac gating. *Am J Roentgenol* 1987 Jan;148(1):205-8

Conner ES, Foley L, Black PM. Experimental normal-pressure hydrocephalus is accompanied by increased transmantle pressure. *J Neurosurg* 1984; 61(2): 322-7.

Cutler RWP, Page L, Galicich J, Watters GV. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 1968; 91(4): 707-20.

Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am J Dis Child*, 1914; 8:406-82.

De Mol J. Sémiologie neuropsychologique dans hydrocéphalie à pression normale. *Arch Swiss Neurol Psychiatry* 1986; 137: 33-45.

Del Bigio MR. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 1993; 85(6): 573-85.

Dixon GR, Friedman JA, Luetmer PH, Quast LM, McClelland RL, Petersen RC, Maher CO, Ebersold MJ. Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict

outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(6): 509-14.

Dooling EC, Chi Je G, Gilles FH. Ependymal changes in the human fetal brain. *Ann Neurol* 1977; 1: 535-41.

DuBoulay GH. Pulsatile movement in the CSF pathways. *Br J Radiol* 1966; 39(460): 255-62.

Ekstedt J, Friden H. CSF hydrodynamics of the Study of the adult hydrocephalus syndrome. In: Shapiro K, Marmarou A, and Potnoy H, eds. *Hydrocephalus*, New York: Raven Press, 1984: 363-82.

Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. I. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 40(2): 105-19.

Elster AD, Burdette JH. *Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging*. 2nd ed. St.Louis: Mosby; 2001: 102-122.

Ertl-Wagner B, Lienemann A, Reith W, Eymann R, Kiefer M, Reiser M. MR-Tomographische Bestimmung der periventrikulären Hirnparenchymbeweglichkeit während eines Vasalvamanövers – Vergleich zwischen Kontrollpersonen und Patienten mit Hydrocephalus. *RoeFo* 2001 Abstract VO3.10

Fisher CM. Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 1982; 32(12): 1358-63.

Ford MD, Alperin N, Lee SH, Holdsworth DW, Steinman DA. Characterization of volumetric flow rate waveforms in the normal internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas* 2005 Aug; 26(4): 477-88.

Friedlinger M. Automatisierte Segmentierung und Volumetrie bispektraler Magnetresonanz-Bilddaten des Gehirns. Dissertation. Fakultät für Elektrotechnik der Universität Karlsruhe, 1998: 2.1.3.2-2.1.3.2.2

Garcia-Armengol R, Domenech S, Botella-Campos C, Goncalves FJ, Menéndez B, Teixidor P, Muñoz-Narbona L, Rimbau J. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in

suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir.* 2016 Nov;158(11):2207-213.

Gleason PL, Black PM, Matsumae M. The neurobiology of normal pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin North Am* 1993; 4(4): 667-75.

Glick RP, Niebruegge J, Lee SH, Egibor O, Lichtor T, Alperin N. early experience from the application of a noninvasive MRI-based measurement of intracranial pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery* 2006; 59(5): 1052-61.

Graff-Radford NR, Godersky JC. Normal pressure hydrocephalus. Onset of gait abnormality before dementia predicts good surgical outcome. *Arch Neurol* 1986; 43(9): 940-2.

Graff-Radford NR, Godersky JC, Jones MP. Variables predicting surgical outcome in symptomatic hydrocephalus in the elderly. *Neurology.* 1989; 39: 1601-4.

Greitz TV, Grepe AO, Kalmér MS, Lopez J. Pre- and postoperative evaluation of cerebral blood flow in low pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1969; 31(6): 644-51.

Greitz D, Hannerz J. A proposed Model of cerebrospinal fluid circulation: Observations with radionuclide cisternographie. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(3): 431-8.

Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile Nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol* 1993; 34(4): 321-8.

Greitz, D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl.* 1993;386:1-23.

Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Ståhlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance imaging. The Monroe-Kellie Doctrine Revisited. *Neuroradiology* 1992; 34(5): 370-80.

Greitz D, Greitz T, Hindmarsh T. A new view of CSF circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr* 1997; 86(2): 125-32.

Greitz D, Greitz T. The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus. A proposal for a new understanding. *Int J Neuroradiol* 1997; 3: 367-75.

Haan J, Thomeer RT. Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 1988; 22(2): 388-91.

Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci.* 1965; 2(4): 307-27.

Hakim S, Venegas JG, Burton JD. The physics of the cranial cavity hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and mathematical model. *Surg Neurol* 1970; 5(3): 187-210.

Hakim CA, Hakim R, Hakim S. Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12(4): 761-73, ix.

Hartmann A, Alberti E. Differentiation of communicating hydrocephalus and presenile dementia by continuous recording of cerebrospinal fluid pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40(7): 630-40.

Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001; 49(5): 1166-84; discussion 1184-6.

Hodel J, Decq P, Rahmouni A, Bastuji-Garin S, Maraval A, Combes C, Jarraya B, Le Guérinel C, Gaston A.. Brain ventricular wall movement assessed by a gated cine MR trueFISP sequence in patients treated with endoscopic third ventriculostomy. *European Radiology* 2009; 19(12): 2789-97.

Holodny AI, George AE, de Leon MJ, Golomb J, Kalnin AJ, Cooper PR. Focal dilation and paradoxical collapse of cortical fissures and sulci in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 1998; 89(5): 742-7.

Jack CR Jr., Mokri B, Laws ER, Jr., Houser OW, Baker HL Jr, Petersen RC. MR findings in normal-pressure hydrocephalus: significance and comparison with other forms of dementia. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11(6): 923-31.

Janny P, Colnet G, Veyre A, Chazal J, Barretto LC. Normal pressure hydrocephalus. Pre- and postoperative study of 56 cases (author's transl). *Neurochirurgie* 1981; 27(2): 89-96.

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.

Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, Ueki O, Nishio Y, Ishii K, Kawaguchi T, Ishikawa M, Takeda M. Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery. *J Neurol Sci.* 2013 May 15; 328(1-2): 64-9.

Kiefer M, Eymann R, Mascaros V, Walter M, Steudel WI. Der Stellenwert hydrostatischer Ventile in der Therapie des chronischen Hydrocephalus. *Nervenarzt* 2000; 71(12): 975-86.

Kim DS, Choi JU, Huh R, Yun PH, Kim DI. Quantitative assessment of cerebrospinal fluid hydrodynamics using a phase-contrast cine MR image in hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1999; 15(9): 461-7.

Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *Am J Neuroradiol* 1998; 19(7): 1277-84.

Kojoukhova M, Koivisto AM, Korhonen R, Remes AM, Vanninen R, Soininen H, Jääskeläinen JE, Sutela A, Leinonen V. Feasibility of radiological markers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir.* 2015 Oct;157(10):1709-18; discussion 1719.

Kosteljanetz M, Nehen AM, Kaalund J. Cerebrospinal fluid outflow resistance measurements in the selection of patients for shunt surgery in the normal pressure hydrocephalus syndrome. A controlled trial. *Acta Neurochir* 1990; 104(1-2): 48-53.

Krauss JK, Droste DW, Vach W, Regel JP, Orszagh M, Borremans JJ, Tietz A, Seeger W. Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery* 1996; 39(2): 292-9; discussion 299-300.

Krauss JK, Regel JP, Vach W, Jüngling FD, Droste DW, Wakhloo AK. Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery* 1997; 40(1): 67-73; discussion 73-4.

Krauss JK, Regel JP, Vach W, Orszagh M, Jüngling FD, Bohus M, Droste DW. White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery* 1997; 40(3): 491-5; discussion 495-6.

Krauss JK, Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir* 2004; 146(4): 379-88; discussion 388.

Lamas E, Lobato RD. Intraventricular pressure and CSF dynamics in chronic adult hydrocephalus. *Surg Neurol* 1979 Oct; 12(4): 287-95.

Laitinen L. Origin of arterial pulsation of cerebrospinal fluid. *Acta Neurol Scand* 1968; 44(2): 168-76.

Lichter T, Egofske P, Alperin N. Noncommunicating cysts and cerebrospinal fluid flow dynamics in a patient with a Chiari I malformation and syringomyelia - part II. *Spine* 2005 Jun 15; 30(12): 1466-72.

Luetmer PH, Huston J, Friedman JA, Dixon GR, Petersen RC, Jack CR, McClelland RL, Ebersold MJ. Measurement of cerebrospinal fluid flow at the cerebral aqueduct by use of phase-contrast magnetic resonance imaging: technique validation and utility in diagnosing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002;50(3):534-43; discussion 543-4.

Luikku AJ, Hall A, Nerg O, Koivisto AM, Hiltunen M, Helisalmi S, Herukka SK, Sutela A, Kojoukhova M, Mattila J, Lötjönen J, Rummukainen J, Alafuzoff I, Jääskeläinen JE, Remes AM, Soininen H, Leinonen V. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Dec;158(12):2311-9.

Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 1995; 52(8): 783-9.

Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and Outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg* 1975; 43: 523-34.

Mase M, Yamada K, Banno T, Miyachi T, Ohara S, Matsumoto T. Quantitative analysis of CSF flow dynamics using MRI in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71: 350-3.

Masuhr KF, Neumann M. Hydrozephalus In: Masuhr KF, Hrsg. *Neurologie*. Stuttgart: Hippokrates 1998; 4: 113-4.

McComb JG. Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *J Neurosurg* 1983; 59(3): 369-83.

McComb JG, Hyman S. Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the primate. In: Johansson BB, Owman C, Widner H, eds. *Pathophysiology of the blood-brain barrier*. New York: Elsevier, 1990: 421-38.

McComb JG. Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *Am J Neuroradiol* 1992; 13(2): 595-9.

McCormick JM, Yamada K, ReKate KL, Miyake H. Time course of intraventricular pressure change in a canine model of hydrocephalus: its relationship to sagittal sinus elastance. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18(3): 127-33.

McHugh PR. Occult hydrocephalus. *Q J Med*. 1964 Apr;33: 297-308.

Meier U, Konig A, Miethke C. Predictors of outcome in Patients with normal-pressure hydrocephalus. *Eur Neurol* 2004; 51(2): 59-67.

Meier U, Mutze S. Correlations between decreased ventricular size and positive clinical outcome following shunt placement in patients with normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 2004; 100(6): 1036-40.

Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D. Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy. *Acta Neurochir* 1999; 141(10): 1039-48.

Meier U, Bartels P. The importance of the intrathecal infusion test in the diagnostic of normal-pressure hydrocephalus. *Eur Neurol* 2001; 46(4): 178-86.

Mendes GAS, de Oliveira MF, Pinto FCG. The Timed Up and Go Test as a Diagnostic Criterion in Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg.* 2017 Sep; 105: 456-61.

Milhorat TH. Hydrocephaly. In Winken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, Myrianthopoulos NC, eds. *Handbook of clinical neurology. Malformations.* Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987; 6: 285-300.

Miyati T, Mase M, Banno T, Kasuga T, Yamada K, Fujita H, Koshida K, Sanada S, Onoguchi M. Frequency analyses of CSF flow on cine MRI in normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 2003 May; 13(5): 1019-24.

Mori K. Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg.* 2001 Dec;95(6): 970-3

Nelson JR, Goodman SJ. An evaluation of the cerebrospinal fluid infusion test for hydrocephalus. *Neurology* 1971; 21(10): 1037-53

Noda S, Fujita K, Kusunoki T, Tamaki N, Matsumoto S. Hypertensive vasculopathy as a causative factor of normal pressure hydrocephalus - a clinical analysis (author's transl). *No Shinkei Geka* 1981; 9(9): 1033-9.

Olivero WC, ReKate KL, Chizek JH, Ko W, McCormick JM. Relationship between intracranial and sagittal sinus pressure in normal and hydrocephalic dogs. *Pediatr Neurosci* 1988; 14(4): 196-201

Osaka K, Handa R, Matsumoto S, Yasuda M. Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal human embryos. *Childs Brain* 1980; 6(1): 26-38.

Paulus W, Straube A, Krauss JK, et al. Leitlinie Neurologie/Neurochirurgie: Normaldruckhydrozephalus. AWMF online 2002.

Pickard, JD. Adult communicating hydrocephalus. In: M.J.G. Harrison, ed. *Contemporary Neurology.* London: Butterworth, 1984: 543-54.

Pujol J, Riog C, Capdevila A, Pou A, Martí-Vilalta JL, Kulisevsky J, Escartín A, Zannoli G. Motion of the cerebellar tonsils in Chiari type I malformation studies by cine phase contrast MRI. *Neurology* 1995; 45(9): 1746-53.

Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37-8.

Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, Cantraine F, Bidaut L, Brotchi J. Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res* 1992; 14(5): 389-96.

Reiser, M., Semmler W. (Hrsg.) Grundlagen der MRT und MRS. In: *Magnetresonanztomographie Berlin, Heidelberg: Springer, 1997: 52-57; 70-72.*

Ringstad G, Emblem KE, Geier, O, Alperin N, Eide PK. Aqueductal Stroke Volume: Comparisons with Intracranial Pressure Scores in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 2015, 36(9) 1623-163.

Savolainen, S., Hurskainen, H, Paljärvi L, Alafuzoff I, 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): 515-23; discussion 523.

Schroeder HW, Schweim C, Schweim KH, Gaab MR. Analysis of aqueductal cerebrospinal fluid flow after endoscopic aqueductoplasty by using cine phase contrast magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2000; 93(2): 237-44.

Sherman JL, Citrin CM: Magnetic resonance demonstration of normal CSF flow. *Am J Neuroradiol* 1986; 7(1): 3-6.

Sklar FH, Linder ML. The role of the pressure-volume relationship of brain elasticity in the mechanics and treatment of hydrocephalus. In: Shapiro K, Mamarou A, Portnoy H eds. *Hydrocephalus*. New York: Raven Press, 1984, 323-36.

Stecco A, Cassarà A, Zuccalà A, Anoiaca MB, Genovese E, Car PG, Panzarasa GP, Guzzardi G, Carriero A. Quantitative analysis of cerebrospinal fluid dynamics at phase contrast cine-MRI: predictivity of neurosurgical "Shunt" responsiveness in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg Sci*. 2017; doi: 10.23736/S0390-5616.17.04092-9.

Stein SC, Langfitt TW. Normal-pressure hydrocephalus. Predicting the results of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurosurg* 1974; 41(4): 463-70.

Stephensen H, Tisell M, Wikkelsø C. There is no transmante pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002; 50(4): 763-71; discussion 771-3.

Stolze H, Kuhtz-Buschbeck J.P., Drücke H, Jöhnk K., Diercks C., Palmié S., Mehdorn H.M., Illert M., Deuschl G. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus – which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 2000; 111(9): 1678-86.

Symon L, Dorsch NWC. Use of long-term intracranial pressure measurement to assess hydrocephalic patients prior to shunt surgery. *J Neurosurg* 1975; 42(3): 258-73.

Tanaka A, Kimura M, Nakayama Y, Yoshinaga S, Tomonaga M. Cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus syndrome. *Neurosurgery* 1997; 40(6): 1161-5; discussion 1165-7.

Tans JT. Differentiation of normal pressure hydrocephalus and cerebral atrophy by computed tomography and spinal infusion test. *J Neurol.* 1979; 222(2): 109-18.

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 Neurochir* 1984; 72(1-2): 15-29.

Tans JT, Poortvliet DC. CSF outflow resistance and pressure-volume index determined by steady- state and bolus infusions. *Clin Neurol Neurosurg* 1985; 87(3): 159-65.

Tans JT, Poortvliet DC. Reduction of ventricular size after shunting for normal pressure hydrocephalus related to CSF dynamics before shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51(4): 521-5.

Trepel M. Entwicklungsgeschichte des Nervensystems. In: *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. München, Berlin: Urban & Fischer, 1999: 11-18.

Truwit CL, Barkovich AJ. Pathogenesis of intracranial lipoma: an MR study in 42 patients. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 665-74.

Vanneste JAL, 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.

Vanneste JAL. Three decades of normal pressure hydrocephalus: are we wiser now? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(9): 1021-5.

Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM . Preoperative prognostic value of MRI findings in 108 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 2014 Dec;35(12):2311-8.

Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(4): 503-6.

Waldemar G, Schmidt JF, Delecluse F, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB. High resolution SPECT with [99m Tc]-d,1-HMPAO in normal pressure Hydrocephalus before and after shunt operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(6): 655-64.

Warkany J, Lemire RJ, Cohen MM Jr. Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system. Chicago: Year Book,1981; 224-43.

Welch K, Friedman V. The cerebrospinal fluid valves. *Brain* 1960; 83: 454-69.

Williams B. Simultaneous cerebral and spinal fluid pressure recordings. I. Technique, physiology, and normal results. *Acta Neurochirurgia* 1981; 58(3-4): 167-85.

Wikkelsø C, Hellström P, Klinge PM, Tans JT; European iNPH Multicentre Study Group. 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*. 2013 May;84(5): 562-8.

Witthiwej T, Sathira-ankul P, Chawalparit O, Chotinaiwattarakul W, Tisavipat N, Charnchaowanish P. MRI study of intracranial hydrodynamics and ventriculoperitoneal shunt responsiveness in patient with normal pressure hydrocephalus. *J Med Assoc Thai*. 2012 Dec;95(12): 1556-62.

Wolinsky JS, Barnes BD, Margolis MT. Diagnostic tests in normal pressure hydrocephalus. *Neurology*. 1973; 23(7): 706-13.

Yakovlev PI. Paraplegias of hydrocephalics; a clinical note and interpretation. *Am J Ment Defic* 1947; 51(4): 561-77.

Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, Black PM. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. *J Neurosurg*. 1982; 56(4): 475-81.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner für die Überlassung dieser Promotionsarbeit und für Ihre Unterstützung und fachliche Betreuung.

Mein Dank gilt auch Dr. Elmar R. Gruber für die Durchsicht des Manuskripts, sowie meiner Frau Katharina und meinen Eltern für ihre Unterstützung, Geduld und Vertrauen.

Eidesstattliche Versicherung

Westrick, Oliver

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:
MR-tomographische Bestimmung der periventriculären Hirnparenchymbeweglichkeit während
eines Valsalva-Manövers als Parameter für die Parenchymelastizität, selbständig verfasst, mich
außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem
Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer
Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher
Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 19.11.2019

Oliver Westrick