

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Univ.- Prof. Dr. med. habil. Jens Ricke

Veränderungen des systolischen Liquorflusses bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus

DISSERTATION

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sarah Shulamit Lause
aus Ludwigsburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Privatdozentin Dr. med. Sophia Stöcklein

Mitberichterstatter: Privatdozentin Dr. med. Nicole Angela Terpolilli

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Martina Brandlhuber

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 3 -
1.1	Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus	- 3 -
1.1.1	Definition	- 3 -
1.1.2	Ätiologie	- 4 -
1.1.3	Epidemiologie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus	- 4 -
1.1.4	Diagnose	- 5 -
1.1.4.1	Gangstörung	- 5 -
1.1.4.2	Demenz	- 6 -
1.1.4.3	Harninkontinenz	- 6 -
1.1.5	Diagnostik des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus	- 7 -
1.1.5.1	Bildmorphologische Diagnostik	- 9 -
1.1.5.2	Liquorablassversuch mit Ganganalyse und neuropsychologischer Testung	- 13 -
1.1.6	Therapie	- 16 -
1.1.7	Prognose	- 16 -
1.1.8	Differentialdiagnosen und Komorbiditäten	- 17 -
1.1.9	Pathophysiologie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus	- 18 -
1.1.9.1	Strukturelle Veränderungen bei NPH	- 19 -
1.1.9.2	Dynamische Parameter	- 20 -
1.1.9.3	Liquorproduktion und -zirkulation	- 22 -
1.1.10	Modelle und Gleichungen zur Quantifizierung von Liquordruck und -fluss	- 23 -
1.1.10.1	Monroe-Kellie Doktrin	- 24 -
1.1.10.2	Compliance und Elastance in der kraniospinalen Druck - Volumen - Beziehung	- 26 -
1.1.10.3	Navier - Stokes - Gleichung	- 27 -
1.2	Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	- 28 -
1.2.1	Strukturelle Sequenzen	- 32 -
1.2.2	Phasenkontrastbildgebung	- 33 -
1.2.2.1	Grundlagen	- 33 -
1.2.2.2	Sequenzparameter der Phasenkontrastangiographie	- 36 -

2	Zielsetzung der Arbeit	- 38 -
3	Patienten und Methoden	- 39 -
3.1	Patienten und Probanden	- 39 -
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	- 41 -
3.3	Charakterisierung der NPH Patienten	- 42 -
3.4	Datenaquisition und Datenanalyse	- 44 -
3.4.1	Untersuchungsvorbereitung für die Magnetresonanztomographie	- 44 -
3.4.2	Studienprotokoll: Verwendete Sequenzen und Bildparameter	- 44 -
3.4.3	Auswertung des Datensatzes	- 48 -
3.4.4	Anwendung der Software zur Auswertung	- 51 -
3.5	Statistische Auswertung	- 54 -
4	Ergebnisse	- 55 -
4.1	Maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit	- 55 -
4.2	Systolische arterielle Blutflussgeschwindigkeit	- 56 -
4.3	Einfluss der mittleren maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit auf die systolische Liquorflussgeschwindigkeit	- 57 -
4.4	Durchmesser des Spinalkanals und maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit	- 59 -
4.5	Korrelation zwischen dem CSF_{max} und dem Durchmesser des Spinalkanals	- 61 -
4.6	Kardiovaskuläre Erkrankungen als möglicher Risikofaktor für einen Normaldruckhydrozephalus	- 62 -
4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	- 64 -
5	Diskussion	- 66 -
5.1	Evaluierung der Altersabhängigkeit von Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit bei NPH Patienten	- 68 -
5.2	Evaluierung der Abhängigkeit der CSF_{max} vom ACB_{max} durch die Einführung des Quotienten CSF_{max} / ACB_{max}	- 70 -

5.3	Die Compliance	- 71 -
5.4	Anatomische Ursachen der Liquorflussveränderungen	- 75 -
5.5	Blut- und Liquorflussverhalten bei gesunden und neurologisch erkrankten Patienten	- 78 -
5.6	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und NPH	- 80 -
5.7	Veränderungen der periventriculären Perfusion bei NPH	- 81 -
5.8	Limitation der Studie	- 82 -
6	Zusammenfassung und Ausblick	- 84 -
7	Literaturverzeichnis	- 85 -
8	Anhang	i
8.1	Abbildungsverzeichnis	i
8.2	Tabellenverzeichnis	v
8.3	Anhangsverzeichnis	vi
8.4	Danksagung	i
8.6	Eidesstattliche Versicherung	i

Abkürzungsverzeichnis

ACB _{max}	=	Maximaler arterieller Blutfluss
AHT	=	Arterieller Hypertonus
AVM	=	Arterio-venöse Malformation
BPH	=	Benigne Prostatahyperplasie
C2, C3	=	Messungen auf Höhe des 2. und 3. Zervikalen Wirbel
COPD	=	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSF	=	Cerebrospinal Fluid / Zerebrospinaler Fluss
CSF _{max}	=	Cerebrospinal Fluid maximum / Maximale Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakraniell in der Systole
CT	=	Computertomographie
DM 2	=	Diabetes Mellitus Typ 2
FLAIR	=	fluid-attenuated-inversion-recovery
HCO	=	Gleichaltrige gesunde Kontrollgruppe
HCY	=	Junge gesunde Kontrollgruppe
ICP	=	intracranial pressure, intrakranieller Druck
NPH	=	idiopathischer Normaldruckhydrozephalus, idiopathische Form
KHK	=	Koronare Herzerkrankung
KI	=	Konfidenzintervall
li	=	links
m	=	männlich
Mean	=	Mittelwert
MPRAGE	=	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRICP	=	Software zur Auswertung der Datensätze

MRT	=	Magnetresonanztomographie
MS	=	Multiple Sklerose
N	=	jeweilige Gruppe
NPH	=	Gruppe der an Normaldruckhydrozephalus erkrankten Patienten
PNP	=	Periphere Polyneuropathie
re	=	rechts
sNPH	=	sekundäre Formen des Hydrozephalus
SHT	=	Schädel Hirn Trauma
SSS	=	Sinus sagittalis superior
STD	=	Standardabweichung
TIA	=	Transiente ischämische Attacke
TURP	=	Transurethrale Resektion der Prostata
tCBF	=	total cerebral blood flow, gesamter arterieller zerebraler Blutfluss
VENC	=	encoding velocity, Geschwindigkeitskodierung
VHF	=	Vorhofflimmern
w	=	weiblich

1 Einleitung

1.1 Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus

1.1.1 Definition

Der Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist eine spezielle Form des Hydrozephalus. Beim Hydrozephalus (auch Hydrocephalus; griechisch ὕδωρ *hydōr* ‚Wasser‘, κεφαλή *kephalē* ‚Kopf‘) handelt es sich um eine krankhafte Erweiterung der mit Liquor gefüllten Flüssigkeitsräume (Ventrikel) des Gehirns. Auch beim Normaldruckhydrozephalus kommt es typischerweise zu einer Erweiterung der Ventrikelräume im Gehirn. Im Gegensatz zu anderen Formen des Hydrozephalus ist beim Normaldruckhydrozephalus (NPH) jedoch der intrakranielle Druck – also der Druck innerhalb der Liquorräume – nur kurzzeitig erhöht. Dementsprechend finden sich beim NPH lediglich systolische Druckspitzen des Liquor cerebrospinalis (cerebrospinal fluid, CSF) bei ansonsten normalem intrakraniellen Druck ($< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$) [1]. In diesem Zusammenhang erscheint die Namensgebung „**Normaldruck**hydrozephalus“ etwas missdeutend – der im Rahmen einer Lumbalpunktion gemessene Liquordruck kann beim NPH zwar durchaus im Normalbereich liegen, zeigt jedoch bei einer kontinuierlichen Druckmessung die typischen Spitzen (beispielsweise im REM-Schlaf) [2].

Der primäre NPH (idiopathische Form) wird allgemein von den sekundären Formen des Hydrozephalus (sNPH) unterschieden [2]. Bei der primären Form, dem NPH, ist die Ätiologie noch nicht vollständig geklärt (*siehe Kapitel 1.1.2*), während bei den sekundären Hydrozephalusformen eine direkte Ätiologie nachvollziehbar ist [3].

Zu den häufigsten sekundären Formen gehören der Hydrozephalus occlusus, der Hydrozephalus malresorptivus und der Hydrozephalus evacuo. Angeborene oder erworbene Veränderungen des Liquorzirkulationssystems führen hier zu einem pathologischen Liquordruck.

Der Definition des NPH folgend, werden in den nächsten Abschnitten die Ätiologie bzw. Pathophysiologie, Epidemiologie, Symptome, Diagnostik, sowie Differentialdiagnosen und eine Einführung in die wissenschaftlichen Modelle zur Quantifizierung von Liquordruck und -fluss erläutert.

1.1.2 Ätiologie

Der NPH wird vermutlich durch ein Zusammenspiel von mehreren ätiologischen Faktoren verursacht [7]. Insbesondere stellt sich die Frage, wodurch die NPH - typische, punktuelle, spitzenartige Liquordruckerhöhung als Abweichung vom Normwert bedingt ist, die physiologisch nicht ausreichend kompensiert werden kann.

Man geht davon aus, dass ein zu hoher systolischer Anstieg des intrakraniellen Drucks zu einer Kompression, insbesondere des periventriculär gelegenen Hirnparenchyms führt, was wiederum zu ischämischen Veränderungen führen kann [4].

Als pathophysiologische Ursache für den Druckanstieg vermutet man unter anderem eine verminderte Compliance der inneren zerebralen und intraspinalen Liquorräume, sowie der Gefäße der Schädelbasis. Diese erfüllt physiologischer Weise eine „Windkesselfunktion“, welche die systolischen Druckspitzen kompensiert [5, 6]. Neben dieser Theorie des gestörten CSF, wird zudem eine gestörte Blutflussdynamik vermutet [73]. Die Frage, ob diese dynamischen Parameter des Liquor- und Blutflusses oder primär strukturelle Veränderungen bei der Pathophysiologie des NPH im Vordergrund stehen, ist Gegenstand wissenschaftlicher Forschung [7].

1.1.3 Epidemiologie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus

Die Prävalenz des NPH liegt bei weltweit ca. 1,4 % (KI von 95 %: 0,2 - 2,9 %) und nimmt mit steigendem Lebensalter stark zu [8]. Der NPH tritt geschlechtsunabhängig gehäuft bei Patienten jenseits des sechzigsten Lebensjahres auf [9]. Aufgrund der alternden Population und der Veränderung der Alterspyramide gewinnt der NPH somit immer mehr an Relevanz. Die Inzidenz des NPH zeigt eine gewisse Schwankungsbreite [10]. In Deutschland liegt sie bei geschätzt 1,08 pro 100.000 Personen pro Jahr gegenüber Japan 2 - 20 pro 100.000 Personen pro Jahr [8] und Norwegen 2 - 55 pro 100.000 Personen pro Jahr [11] je nach ethnischer Populationsgruppe [12].

Ein Hauptfaktor für die Variabilität der Ergebnisse sind uneinheitlich verwendete Diagnosekriterien [13]. In den japanischen Guidelines wurden zum Teil abweichende Kriterien zu denen in den internationalen Guidelines verwendet [12, 14].

1.1.4 Diagnose

Der NPH ist gekennzeichnet durch drei klinische Leitsymptome – Gangstörung, Demenz und Harninkontinenz. Diese Leitsymptome wurden erstmals 1965 von den Forschern Hakim und Adams unter dem Begriff der Hakim-Trias zusammengefasst [1]. Im Folgenden werden die Leitsymptome erklärt.

1.1.4.1 Gangstörung

Die Gangstörung tritt bei mindestens 94 % der Patienten im Laufe der Erkrankung auf, abhängig von der Studie sogar bei bis zu 100 % [12]. Das Gangbild ist kleinschrittig, die Füße am Boden haftend.

Ein Progress der Gangstörung spiegelt sich auch im Voranschreiten der zerebralen Veränderungen wider. Die Axone der unteren Extremitäten, deren Bahnen nahe den Ventrikeln verlaufen, werden zuerst geschädigt. Die für die Motorik des Gesichts und der Arme verantwortlichen Bahnen verlaufen weiter lateral und sind erst bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung betroffen. Somit treten im zeitlichen Verlauf zuerst Bewegungsstörungen der unteren, dann der oberen Extremitäten auf [15].

Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich ein unsicherer, als „breitbasig“ und „magnetisch“ beschriebener Gang. Die Schrittlänge ist verkürzt. Der Patient leidet unter Start- und Schreithemmungen. Die Fußstellung ist außenrotiert, die Körperhaltung leicht vornübergebeugt. Das Drehen um die eigene Achse ist erschwert (langsames Umdrehen mit erhöhter Schrittzahl). Eine zusätzliche Beeinträchtigung der vestibulären Funktion führt zu einer Verschlechterung des Gleichgewichts. Mit fortschreitender Erkrankung werden weitere am Gangbild beteiligte

Regionen des Gehirns beeinträchtigt und es kommt zur kompletten Gehbehinderung. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf einen NPH wird die Gangveränderung qualitativ und wenn möglich auch quantitativ erfasst. Zudem wird eine mögliche Änderung, im Sinne einer Besserung der Gangstörung, im Rahmen des Liquorablassversuches beurteilt (*siehe Kapitel 1.1.5.2*).

1.1.4.2 Demenz

Der NPH wird statistisch an vierter Stelle der potentiell reversiblen Ursachen einer dementiellen Symptomatik aufgeführt. Dies entspricht ca. 10 % aller Demenzpatienten [16]. Es handelt sich vor allem um eine subkortikale Frontalhirnstörung, die zu Einschränkungen der Exekutivfunktionen führt und die Handlungsfunktionen im Alltag beeinträchtigt. Es kommt zu Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefiziten, Störungen der Gedächtnisleistung (insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses), psychomotorischer Verlangsamung sowie zur Einschränkung der feinmotorischen Fähigkeiten [17]. Im Spätstadium treten Apathie und Antriebsminderung bis hin zum akinetischen Mutismus auf. Psychiatrische Symptome sind untypisch für einen NPH. Vor der Behandlung sind diese zu erheben und vom Symptomkomplex des NPH abzugrenzen [18, 19]. Anhand psychometrischer Tests zur Prüfung subkortikaler Funktionen lassen sich entsprechende Defizite objektivieren und im Verlauf kontrollieren (*siehe Kapitel 1.1.5.2*).

1.1.4.3 Harninkontinenz

Die Harninkontinenz ist ein Spätsymptom des NPH. Es kommt zu einer Störung des autonomen Nervensystems als Folge einer zentralen Störung der Detrusorinhibition. Die neurogene Blasenentleerungsstörung manifestiert sich zu Beginn mit einer Pollakisurie. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Urgeinkontinenz (= überreaktive Blase) [20]. Im fortgeschrittenen

Stadium kommt es zur permanenten Urininkontinenz durch eine pathologische Frontalhirnfunktion, der sogenannten „Frontallappeninkontinenz“.

Um bei klinischem Verdacht die Diagnose eines NPH stellen zu können, liegen landesspezifische Kriterien gemäß den Leitlinien vor [13]. Laut den europäischen Guidelines sollten mindestens zwei Symptome der klinischen Hakim - Trias, ein allmählicher Beginn über mehr als drei Monate, typische Veränderungen in der Bildgebung vorliegen sowie der Ausschluss einer anderen Erkrankung als Ursache erfolgt sein [2].

Trotz der Notwendigkeit einer raschen Therapieeinleitung erhalten laut Schätzungen nur 10 - 20 % der Patienten eine spezialisierte Behandlung [21]. Dies liegt teilweise an unsicheren Diagnosekriterien sowie uneinheitlichen therapeutischen Algorithmen, inklusive der Indikationsstellung zur Shuntanlage. Intensive wissenschaftliche Forschung ist hier unabdingbar, um sowohl sensitive als auch spezifische Methoden zu entwickeln, die eine frühe und sichere Diagnosestellung ermöglichen und so zur Therapieindikation beitragen. In diesem Zusammenhang könnten Magnet - Resonanz - Tomographie - basierte Methoden der Druck- und Flussmessung einen diagnostischen Mehrwert bieten [22].

1.1.5 Diagnostik des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus

Die Diagnostik des NPH orientiert sich an der aktuellsten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. In dieser Studie handelt es sich dabei um die Version aus dem Jahr 2018. Die nachfolgende Grafik zeigt ein leitlinienkonformes diagnostisches Vorgehen, welches analog verwendet wurde (*siehe **Abbildung 1***) [2].

Bei klinischem Verdacht auf einen NPH werden verschiedene Untersuchungen durchgeführt, die der Diagnosestellung und ggf. der Therapieeinleitung dienen. Der diagnostische Pfad erfasst die Klinik des Patienten, das Patientenalter, die Geschwindigkeit des Auftretens und der Progression der Symptomatik. Darüber hinaus kommen bildgebende Verfahren, präferentiell die MRT, zum

Einsatz, um weitere/andere Demenzzursachen zu eruieren und Indizien für einen NPH zu liefern (*siehe Kapitel 1.1.5.1*) [23, 24].

Ein NPH gilt als wahrscheinlich, wenn die 3 Kriterien der Hakim Trias vorliegen und die bildgebende Diagnostik durchgeführt worden ist. Liegen weniger als 3 Kriterien der Hakim Trias vor und werden diese zusätzlich durch die bildgebende Diagnostik unterstützt, kann ein NPH vorliegen, der jedoch vermutlich noch nicht fortgeschritten ist (Harninkontinenz tritt ggf. erst bei fortgeschrittener Erkrankung auf) oder das Vorliegen eines NPH ist weniger wahrscheinlich. Weiterführende Informationen finden sich in **Kapitel 1.1.5.2**.

Die Kombination der oben beschriebenen Diagnostik mit einem im Anschluss durchgeführten Liquor - Ablassversuch, erhöht die diagnostische Sicherheit zusätzlich auf 80 – 90 % [14, 25].

Im ersten Schritt wird der Liquor - Ablassversuch als einmalige Lumbalpunktion durchgeführt. Liefert diese keine eindeutigen Ergebnisse, erfolgt eine über 2 - 7 Tage andauernde lumbale Dauerdrainage, die den Effekt eines Shunt Systems simuliert [26]. Zur Objektivierung einer Symptomverbesserung nach Liquordrainage werden vor und nach dem Ablassversuch standardisierte neuro- kognitive Tests durchgeführt (*siehe Kapitel 1.1.5.2*).

Der Vollständigkeit halber sei als liquordynamisches Verfahren der Infusionstest erwähnt, der jedoch aufgrund seiner geringen Aussagekraft selten angewendet wird [27, 28].

Andere Untersuchungsmethoden, wie beispielsweise die Single - Photon - Emissions - Computed - Tomographie (SPECT), die Positron - Emissions - Tomographie (PET - CT), die Cine - MRT, die perfusionsgewichtete MRT sowie CSF Biomarker, wurden in kleineren Studien angewendet, konnten sich aber bisher nicht als Zusatz - oder Standardverfahren etablieren [29, 30].

Bisher besteht weder ein internationaler Konsens noch ein internationales standardisiertes diagnostisches Vorgehen. Ein Grund ist, dass Studien mit dem Evidenzgrad A fehlen. Ebenfalls fehlen größere Datenpools mit geteiltem Zugriff.

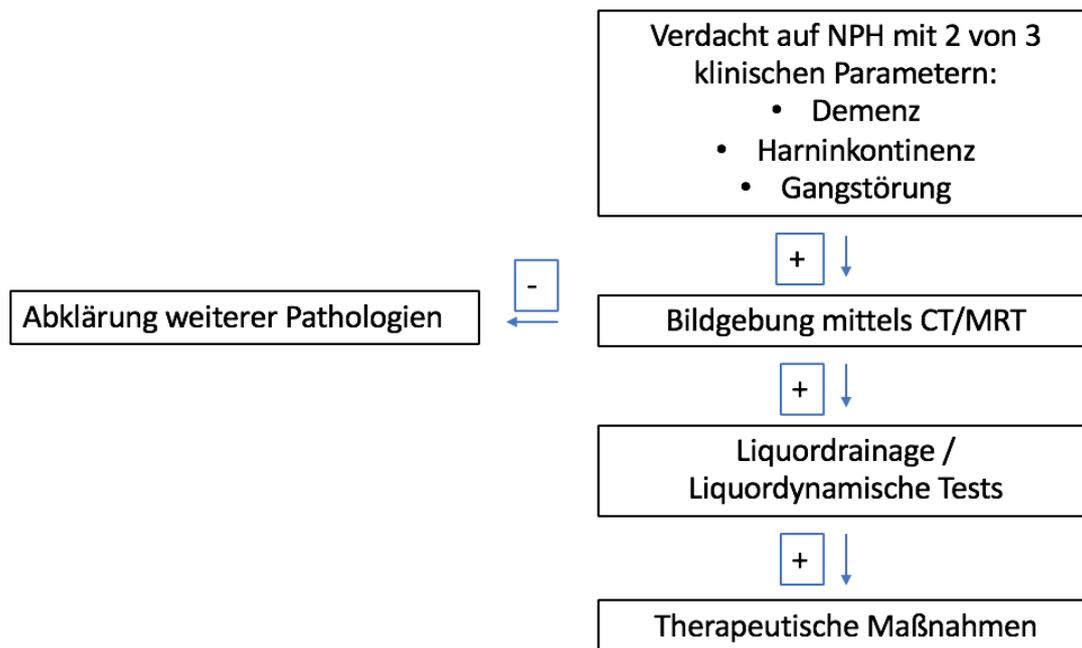


Abbildung 1: In dieser Studie angewandter diagnostischer Pfad bei Verdacht auf NPH

1.1.5.1 Bildmorphologische Diagnostik

Bildgebende Verfahren sind ein zentraler Bestandteil der Diagnostik bei klinischem Verdacht auf NPH [31]. Die CT und die MRT sind in der initialen Diagnostik unverzichtbar und steigern die diagnostische Sicherheit. Allerdings sind die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen nur diagnosestützend und nicht beweisend für einen NPH [21].

Die typischen, auf einen NPH hinweisenden Befunde in der Bildgebung, werden im Folgenden erläutert.

1942 definierte William Evans den sogenannten Evans Index, mithilfe dessen eine Erweiterung der inneren Liquorräume bzw. eine Ventrikulomegalie quantifizierbar wurde [32].

Der Index berechnet sich aus dem größten Abstand der Frontalhörner im Verhältnis zum maximalen Innendurchmesser des Schädels auf der Höhe der Cella media, dem sogenannten

Mittelteil der lateralen Ventrikel im Großhirn. Ein Evans-Index $\geq 0,35$ wird als bildmorphologisches Kriterium für einen NPH gewertet. Ein Nachteil dieser Methode ist die untersucherabhängige Variabilität der Werte. Diese hängt von der Lokalisation und dem Winkel der Messung ab [33]. Dennoch wurde in Studien die Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Methode wiederholt bestätigt. In einer aktuellen Studie wurde der jeweilige Normwert altersspezifisch angepasst und damit die Sensitivität des Index auf 80 % erhöht [34, 35].

Weitere Studien verglichen die Reliabilität dieser linearen Messmethode mit durch volumetrische Verfahren erzielten Ergebnissen. Es stellte sich heraus, dass volumetrische Parameter eine genauere Messung ermöglichen [27]. Ein Vorteil und Grund für die weitere Anwendung des Evan's Index ist der geringe Zeitaufwand gegenüber volumetrischen Methoden sowie die Durchführbarkeit auch in kleinen Kliniken ohne spezielle Geräte und Einweisung des Personals [35].

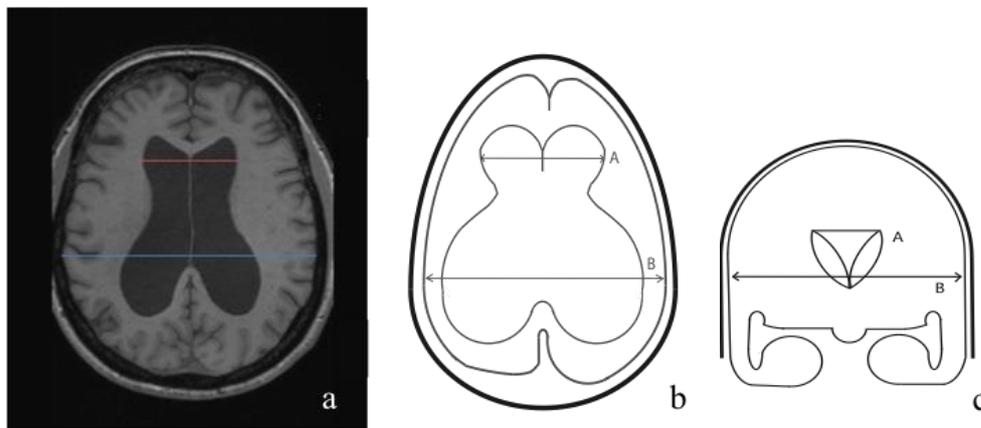


Abbildung 2: Evans-Index: Verhältnis von größtem Abstand der Frontalhörner (rot, bzw. A) zum maximalen Innendurchmesser des Schädels auf der Stufe der Cella media (blau, bzw. B). a. Schädel CT in transversaler Schnittführung. b. Skizze eines Schädels in transversaler Schnittführung. c. Skizze eines Schädels in Koronarer Schnittführung.

Ein weiterer bildmorphologischer Parameter des NPH ist die symmetrische Erweiterung der inneren Liquorräume, insbesondere der Seitenventrikel bei jedoch schmalen äußeren Liquorräumen [21]. Hierbei sind die Sulci schmal und es zeigt sich ein enges Windungsrelief über der Mantelkante. Während der dritte Ventrikel regelmäßig vergrößert ist, kann der vierte Ventrikel vergrößert oder normal groß sein [28, 36].

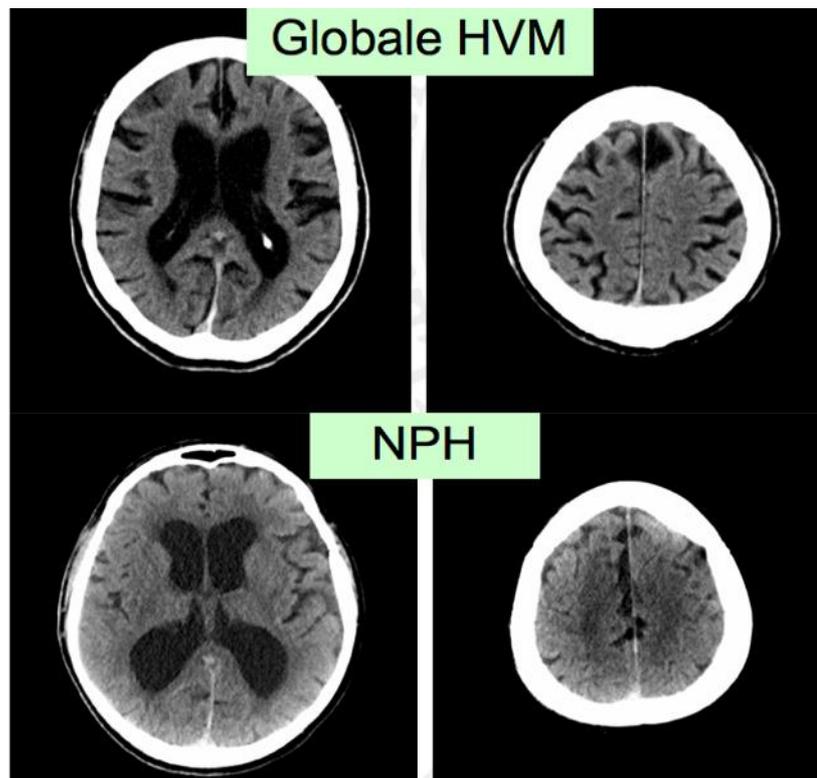


Abbildung 3: Vergleich Normaldruckhydrozephalus (NPH) mit globaler Hirnvolumenminderung (HVM). Diskrepanz zwischen einer symmetrischen Erweiterung der inneren Liquorräume und relativ schmalen äußeren Liquorräumen beim NPH verglichen zur HVM.

Ein weiterer bildmorphologischer Parameter des NPH ist der Corpus – callusom - Winkel [37]. Die Messung des Winkels erfolgt auf Höhe der Commissura posterior in koronarer Schichtung, im rechten Winkel zur anterioren und posterioren Commissur (AP - PC Ebene). Als normwertig gilt ein Winkel zwischen 100° und 120° [2]. Ein Winkel zwischen 40° und 90° spricht für einen NPH. Davon abzugrenzen ist ein Winkel $> 90^\circ$, der als Anzeichen einer Hirnatrophie gewertet wird [38]. Der NPH kann mit Hilfe dieses Winkels besser von neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer (AD) oder gesunden gleichaltrigen Personen abgegrenzt werden. Ein pathologischer Wert kombiniert mit einem Evan's Index $> 0,3$ kann mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 94 %, AD und NPH Patienten unterscheiden [37].

Enggestellte, vertexnahe und mediale Zisternen (sog. „high convexity tightness“), können als radiologische Marker bei NPH Patienten für das Outcome nach Shuntanlage genutzt werden [39].



Abbildung 4: Corpus - Callosum - Winkel. Typisch für einen NPH ist eine Verringerung des Winkels auf < 90 Grad. Typischer Aspekt des NPH mit eng gestellten äußeren Liquorräumen vertexnahe (i.e. „tight convexity“) und enger medialer Zisterne (blauer Kreis). Abbildung aus [10].

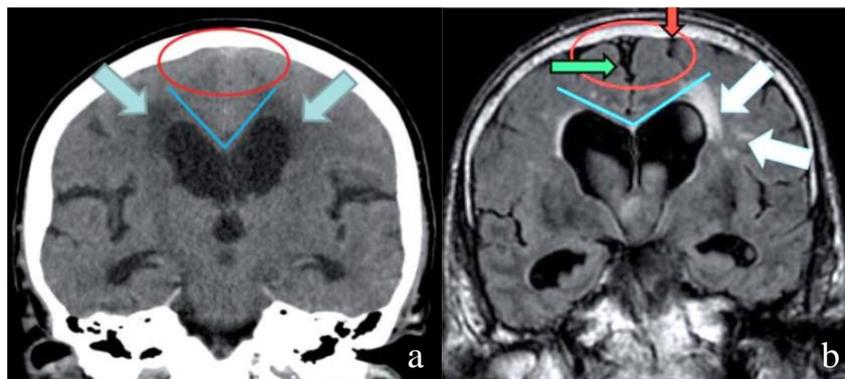


Abbildung 5: Vergleich NPH und Atrophie: a. Koronare Schicht mit NPH - typischen Veränderungen; Corpus – callosum - Winkel < 90 Grad (blauer Winkel). b. Koronarer Schnitt mit atrophiebedingten Veränderungen. Vertexnahe und mediale Zisternen mit sog. „tight convexity“ (roter Kreis), Zisternen der medialen Kortexoberfläche (grüner Pfeil), Corpus – Callosum - Winkel (blaue Linie), Periventrikuläre Signalveränderungen / Dichteverminderungen (hellblaue Pfeile). Abbildung aus [10].

Eine periventrikuläre, um die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel betonte Hypodensität, ist ein weiteres Indiz für einen NPH. Auch hier ist die Ursache nicht geklärt. Vermutet wird eine durch die Zunahme des intrakraniellen Drucks bedingte transependymale Liquordiapedese, die ohne Behandlung des NPH progredient ist [4, 40-42].

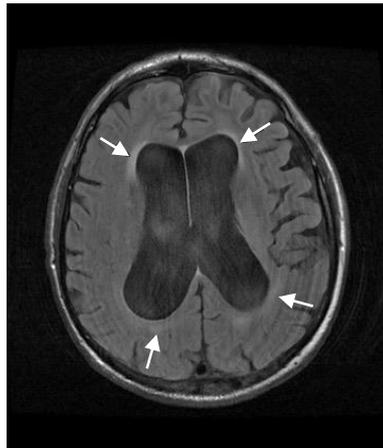


Abbildung 6: Liquordiapedese in der MR-Bildgebung. Horizontaler Schnitt. Um die Seitenhörner und Ventrikel betonte Hyperintensität (Markiert mit weißen Pfeilen).

1.1.5.2 Liquorablassversuch mit Ganganalyse und neuropsychologischer Testung

Aktueller Standard in der NPH - Diagnostik ist die Durchführung eines Liquorablassversuches. Mithilfe einer Punktionsnadel erfolgt im Bereich der Lendenwirbelsäule die Entnahme von Liquor aus dem Spinalkanal. Durch eine einmalige Punktion werden ca. 50 ml drainiert. Der Liquorablassversuch unterstützt die Diagnosestellung eines NPH, wenn eine eindeutige klinische Besserung aus diesem resultiert (positiver prädiktiver Wert: [PPV] > 90 %). Im Non - Responder Fall kann ein NPH jedoch nicht ausgeschlossen werden (negativer prädiktiver Wert [NPV] < 20 %) [43, 44]. Als Anhaltswert für eine klinische Besserung zählen die Parameter des Gangtestes und der kognitiven Tests, die im Folgenden noch beschrieben werden.

Eine standardisierte numerische Abgrenzung, ab wann eine Gangverbesserung als positiv gewertet werden kann, wurde jedoch bisher nicht festgelegt. Es wird empfohlen, eine Verbesserung des Gangbildes um 20% als positiv zu werten [45]. Hier eignet sich besonders die maximale Schrittgeschwindigkeit als Kriterium. Demnach kann der Liquorablassversuch genutzt werden, um Patienten mit NPH zu selektionieren – nicht aber für die Entscheidung gegen eine Behandlung.

Bei unklaren Ergebnissen des Liquorablassversuches erfolgt im Anschluss eine weitere, zweite, Entlastung mittels Tuohy - Drainage über einen Zeitraum von 72 h. Durch dieses Verfahren werden zwischen 30 ml und maximal 300 ml Liquor pro Tag drainiert [24].

Auch hier ist der Ablassversuch bei einer Besserung der Symptomatik als positiv zu bewerten. Diese tritt nach einer Stunde oder erst nach Stunden bis Tagen ein. Laut Bewemeyer et al. zeigen bis zu 90 % der Patienten eine zeitnahe Verbesserung des Gangbildes. Bei einigen Patienten erzielt man ebenso eine Besserung der Inkontinenz [46].

Allgemein findet der Liquorablassversuch neben seiner diagnostischen Funktion auch Anwendung in der Einschätzung des Therapieerfolges. Der Erfolg des Liquorablassversuches wird anhand der neuropsychologischen Testung ermittelt. Eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten um 10 % in der neuropsychologischen Testung wird als positives Ergebnis gewertet.

Allerdings wurde bisher kein standardisierter neurologischer Test für die NPH - Diagnostik festgelegt. In dieser Studie fand eine Testbatterie unterschiedlicher neuropsychologischer Testungen Anwendung. Ein Teil der Tests untersucht zusätzlich die subkortikalen Funktionen des Gehirns, die bei einem NPH vorrangig verändert sind. Die Ergebnisse werden mit altersadaptierten Normalwerten abgeglichen.

Zeichen einer subkortikalen Demenz, wie man sie im Rahmen eines NPH erwarten würde, umfassen eine Verlangsamung des Denkvorganges, Störungen der Exekutivfunktionen (Planen und Einhalten einer Reihenfolge) sowie Störungen der Handlungsumsetzung (Bradyphrenie) [47].

Die Reaktionszeit wird als Einfachreaktionszeit mit und ohne Warnton untersucht. Die Sprachkompetenz wird auf Wortflüssigkeitsleistung und allgemeine verbale Lernleistungen geprüft.

Im Zahlenverbindungstest verbindet der Proband Zahlen in aufsteigender Reihenfolge. Im zweiten Teil des Tests werden Zahlen und Buchstaben alternierend aufgereiht. Der Test wird zur Erfassung von Aufmerksamkeitsstörungen und exekutiven Dysfunktionen (Schwierigkeiten bei der Steuerung und Koordination mehrerer Subprozesse, die zum Erreichen eines Ziels verwendet werden), angewandt.

Das „Eye tracking“: Bei dieser Methode wird die psychomotorische Geschwindigkeit des visuellen Trackings, also die Dauer, über die hinweg ein Objekt mit den Augen fixiert wird, gemessen. Man geht davon aus, dass die Augenbewegung und Fixation die Aufmerksamkeitslenkung des Gehirns widerspiegeln und somit dessen kognitive Aktivität und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Je kürzer die Fixationsdauer, desto effizienter die Informationsverarbeitung und vice versa [48].

Die Nachfolgenden Tests erfassen kortikale Defizite. Im verbalen Merk- und Lernfähigkeitstest (=VLMT) werden mittels seriellem Listenlernen mit nachträglicher Ablenkung, Wiederaufrufen, erneutem Wiederaufrufen nach 30 Minuten und einem Wiedererkennungsdurchgang, die Funktion des deklarativen Verbalgedächtnisses, die Lernleistung, die Abrufleistung und die Wiedererkennungsleistung getestet.

Bei der Objektbenennung und -erkennung handelt es sich um die Fähigkeit, mit Hilfe von Erfahrungen Objekte zu interpretieren, zu rekonstruieren und damit benennen zu können. Ist diese Fähigkeit, diese zu erkennen, mangelhaft, spricht man von einer Agnosie. Bei Wortfindungsstörungen liegt eine Aphasie vor.

Weiterführend kann die Mini - Mental - Status - Examination (MMSE) verwendet werden [49]. Der Test dient als allgemeiner Demenz –Screening Schnelltest. Er findet jedoch in der NPH Diagnostik als orientierender Test nur begrenzt Anwendung. Grund dafür ist, dass er Defizite bei NPH Patienten unterschätzt, da er kortikale Defizite erfasst, jedoch NPH typische, subkortikale Demenzen, unzureichend untersucht [50]. Der Test überprüft mithilfe von 9 Aufgabenkomplexen die Gedächtnisleistung, Sprache, Orientierungsfähigkeit und das Aufmerksamkeitsvermögen.

Auch bezüglich der Erfassung der NPH - typischen Veränderungen des Gangbildes und deren zeitlichen Verlauf, gibt es bisher kein standardisiertes Dokumentationsverfahren. Die Probanden in dieser Studie wurden nach dem folgenden Schema untersucht.

3D - Ganganalyse: Im Rahmen der Ganganalyse werden die Bewegungsabläufe und das Gangmuster analysiert und mit den Normwerten der entsprechenden Altersstufe verglichen. In der 3D Messung werden die Werte der Kadenz (Schritte/min), Spurbreite (cm), Schrittlänge (cm), Doppelstandphasen (%), Koeffizient der Variabilität (temporal) und die maximale

Geschwindigkeit (cm/sec) bestimmt. Diese beziehen sich auf die selbst gewählte Geschwindigkeit.

FGA (Functional gait assessment): Das FGA dient der Einschätzung des Sturzrisikos, indem es die Balancefähigkeit während des Gehens beurteilt. Das FGA ist eine überarbeitete Form und Weiterentwicklung des Dynamic Gait Index (DGA) [51, 52].

Timed - up and go Test (TUG): Erfasst wird die benötigte Zeitspanne, um sich zu erheben, 3 m zu gehen, sich zu drehen, zurückzulaufen und wieder Platz zu nehmen [53]. Die Geschwindigkeit mit der der Test absolviert wird, korreliert mit der individuellen Fähigkeit des Probanden, sich selbstständig fortzubewegen und Alltagsaufgaben zu bewältigen. Voraussetzung für diesen Test ist der eigenständige Gang des Patienten ohne Hilfsmittel.

1.1.6 Therapie

Therapeutischer Goldstandard des NPH ist die Anlage eines ventrikulo - peritonealen Shunts [2]. Durch einen ventrikulo - peritonealen Shunt wird chirurgisch eine Verbindung (Shunt) zwischen dem Ventrikelsystem des Gehirns und der Bauchhöhle (Peritonealraum) geschaffen, welche die permanente Ableitung des Liquors ermöglicht [54]. Kommt es nach Shuntanlage zu einer Verbesserung der Symptomatik, kann die Diagnose NPH hierdurch retrospektiv bestätigt werden [2].

1.1.7 Prognose

Beim NPH handelt es sich um eine der wenigen therapierbaren Demenzform. Daher ist eine frühzeitige Diagnose des NPH von hoher klinischer Relevanz. Bei Behandlung in einem frühen Stadium zeigt sich eine signifikant verbesserte Prognose der Patienten [55]. Liegen hingegen bei Therapiebeginn bereits strukturelle Veränderungen vor (wie beispielsweise geschädigte axonale

Verbindungen), verbleiben irreversible Schäden – trotz Therapie [23]. Zusätzlich schreitet die Erkrankung oft innerhalb weniger Monate voran und kann (ohne Behandlung) zu einer verkürzten Lebenserwartung führen [21, 56, 57].

1.1.8 Differentialdiagnosen und Komorbiditäten

Neurologische Komorbiditäten und Mischformen erschweren die Diagnostik des NPH. Bei mindestens 75 % der Patienten bestehen zusätzlich zu einem NPH weitere Erkrankungen wie eine vaskuläre Demenz, eine Alzheimer Erkrankung oder ein Morbus Parkinson [21, 58], (*siehe Tabelle 1*). In einer Studie konnten die Autoren sogar bei 89 % der NPH Patienten mindestens eine weitere neurologische Erkrankung nachweisen [58]. Durch Klinik und Bildgebung allein ist eine genaue Abgrenzung zwischen den verschiedenen Erkrankungen schwierig. In Bezug auf den NPH konnten Serulle et al. jedoch zeigen, dass eine zusätzliche neurologische Erkrankung kein Ausschlusskriterium für eine Shunt - Therapie ist, da sie kaum Einfluss auf einen positiven Outcome hat [59].

Tabelle 1: Wichtige Differentialdiagnosen und Komorbiditäten bei NPH Patienten

Häufige Differentialdiagnosen/ Komorbiditäten	Weitere Differentialdiagnosen	Häufige Komorbiditäten
- Morbus Alzheimer	- Lewy - Body - Demenz	Vaskuläre Erkrankungen:
- Morbus Parkinson	- Demyelinisierende Erkrankungen	- Arterieller Hypertonus
	- Urämische Enzephalopathie	- Koronare
	- Zerebrale Mikroangiopathie	Herzerkrankung

1.1.9 Pathophysiologie des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus

Die Pathophysiologie des NPH ist nicht komplett geklärt. Man nimmt eine multifaktorielle Genese an [58]. Diese beschreibt strukturelle Veränderungen der Gefäße sowie der dynamischen Parameter des Liquor- und Blutflusses.

Gesichert ist bislang, dass es bei NPH Patienten zu pulsatilen Erhöhungen des zerebrospinalen Drucks kommt – bei ansonsten normalen Druckwerten [1, 60, 61].

Dieser periodisch erhöhte Druck führt zu einer Kompression des Hirnparenchyms [62]. Der Effekt der so entstehenden „Pulswellen“, die einen pulsatilen Stress auf die inneren Liquorräume ausüben, konnte 1967 erstmals durch Pettorossi und DiRocco experimentell im Tierversuch nachgewiesen und beschrieben werden [63].

In der Folge kommt es zu periventrikulären ischämischen Veränderungen [4]. Als pathophysiologische Ursache für den beschriebenen Druckanstieg nimmt man ein gestörtes Gleichgewicht von relativem Liquorvolumen und Druckverhältnissen an, in einem komplexen Kreislauf von Produktion, Zirkulation und Resorption. Überdies vermutet man, dass es durch die gestörte CSF - und Blutflussdynamik zusätzlich zu einer Akkumulation hirntoxischer Metabolite kommt [64].

Im Folgenden sollen die verschiedenen pathophysiologischen Theorien des NPH detailliert erläutert werden.

1.1.9.1 Strukturelle Veränderungen bei NPH

1.1.9.1.1 Spinalkanal und Liquorräume

Kiefer et al. beschreiben bei NPH Patienten eine verminderte kranio - spinale Compliance [57]. Diese gilt als einer der möglichen Faktoren der pathologischen Veränderungen bei NPH Patienten [65].

1.1.9.1.2 Gefäße

Die basalen Hirnarterien weisen ebenfalls eine verminderte Compliance auf. Greitz, sowie Bateman et al. beschrieben jeweils eine verminderte vaskuläre Compliance der basalen Hirnarterien und venösen zerebralen Gefäße bei NPH Patienten [6, 66]. Dies führt zu einer vermehrten Druckbelastung (*siehe Kapitel 1.1.9.2.1*). Die Ursache der Abnahme der Compliance steht nicht im Fokus der Untersuchungen. Im Alter nimmt bedingt durch Ermüdung und Verschleiß der Kollagenfasern die Steifheit der Gefäßwände zu und somit deren Compliance ab [67]. Vermutlich liegen weitere NPH spezifische Ursachen, zusätzlich zu den altersbedingten Veränderungen, vor.

Überlappungen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen erschweren die Suche nach einer NPH spezifischen strukturellen Ätiologie und lassen eine mögliche Verknüpfung zu diesen nicht ausschließen (*siehe Kapitel 1.1.8.*) [68].

Im Folgenden erschließen sich einige der strukturellen Modifikationen als Folge der dynamischen Veränderungen.

1.1.9.2 Dynamische Parameter

1.1.9.2.1 Verminderte Compliance der Liquorräume und Gefäße

Weitere Autoren vermuten, dass bei NPH Patienten eine erniedrigte Compliance der inneren zerebralen und intraspinalen Liquorräume sowie der Gefäße der Schädelbasis vorliegt [5, 6].

Die Compliance definiert sich als Verhältnis aus Volumen- und Druckänderung ($C = \Delta V / \Delta P$). Die intrakraniale Compliance kann aus der intrakranialen Volumenänderung im Verhältnis zu den resultierenden Druckänderungen im Verlauf des Herzzyklus berechnet werden und dient als physiologischer Ausgleichsmechanismus. Die Compliance (Steifheit eines Gewebes) entspricht zudem dem inversen Wert der Elastance (Dehnbarkeit eines Gewebes; $\Delta P / \Delta V$) (siehe **Formel 1**).

$$(\Delta P): C = \frac{\Delta V}{\Delta P}; C = \frac{1}{E}$$

Formel 1: Die Compliance (C) oder „Nachgiebigkeit“ ist das Maß für die Dehnbarkeit von Körperstrukturen. Sie ist nicht linear und wird in Volumenerhöhung (ΔV) pro Erhöhung des applizierten Füllungsdrucks in ml/cmH₂O gemessen. ΔV = Volumen, ΔP = Druck, E = Elastance.

Gefäße haben zusätzlich zu ihrer Funktion als Transportsystem eine flussregulierende Funktion. Sie wandeln die eingehenden Pulswellen in eine laminare Strömung um. Dies wird durch den Windkesselleffekt im Gefäß ermöglicht. Fällt dieser Regulationsmechanismus aufgrund einer verminderten Compliance weg, erfolgt der Fluss pulsationsartig.

In arteriellen Gefäßen führt dies zu einem pulsatilen (statt laminar) fließenden systolischen arteriellen Blutfluss [62].

Die verminderte vaskuläre Compliance von hirnversorgenden Gefäßen führt zur Übertragung pathologischer Pulsationen auf die intraparenchymalen Gefäße und somit auf das Hirnparenchym. Dieser Mechanismus trägt zu einer progredienten Komprimierung und Zerstörung der periventriculären weißen Substanz bei [62]. Aufgrund von Veränderungen der Strömungsbedingungen ist der physiologisch ausgleichende Abfluss des Liquors in der frühen

systolischen Phase ebenfalls nicht mehr adäquat gewährleistet. Es kommt zur relativen intrakraniellen Volumenzunahme [69]. Zusätzlich könnte eine verminderte Compliance der venösen Gefäße im Sinus sagittalis superior zu einer verminderten Liquorresorption in den arachnoidalen Granulationen führen und somit zu einem vermehrten Liquorvolumen [6].

1.1.9.2.2 Liquorfluss

Bei NPH Patienten ist die Compliance der zerebralen sowie spinalen Liquorräume vermindert. Das Volumen kann nicht mehr durch eine relative Ausdehnung ausgeglichen werden und es erfolgt stattdessen ein relativer Druckanstieg. Dies erklärt die kurzzeitige Zunahme des intrakraniellen Drucks (ICP). Dieser relative Volumenanstieg muss kompensiert werden [70, 71].

Die Kompensation des systolischen Volumenanstiegs, der durch den arteriellen Bluteinstrom nach intrakranial zustande kommt, erfolgt im Rahmen des physiologischen Druckausgleiches mittels Liquorausstrom über den Aquädukt sowie die Foramina Magendi und Luschkae. Der Liquor strömt somit aus den inneren Liquorräumen und über das Foramen magnum aus den äußeren intrakraniellen Liquorräumen, nach extrakranial. Aufgrund des relativ gesehen kleineren Durchmessers des Aquäduktes im Verhältnis zum Foramen magnum besteht ein relativ höherer Druckwiderstand im Aquädukt entsprechend dem Gesetz von Hagen-Poiseuille. Da nun vermehrt Volumen abfließen muss, entsteht ein verhältnismäßig erhöhter pulsatiler Druck in den inneren Liquorräumen. In Studien zeigte sich bei NPH Patienten ein bis zu zehnfach erhöhtes Pendelvolumen im Aquädukt [70, 72, 73].

1.1.9.2.3 Blutfluss

NPH Patienten wiesen in Studien eine im Vergleich zu gesunden Individuen veränderte zerebrale Blutperfusion im Bereich der periventrikulären weißen Substanz, der Temporallappen, des

Frontallappens, des Thalamus und im Bereich der Basalganglien auf. Eine Zunahme der zerebralen Durchblutung nach Shunt - Anlage führte zu einer signifikanten Verbesserung der durch den NPH bedingten beeinträchtigten motorischen und/oder kognitiven Fähigkeiten [74, 75]. Die Verschlechterung des Blutflussvolumens könnte aus den bereits beschriebenen strukturellen Veränderungen der Gefäße resultieren (*siehe Kapitel 1.1.9.1*). Zudem könnte der gestörte Windkesseneffekt der Gefäße bei NPH Patienten volumenunabhängig zu einer verminderten zerebralen Durchblutung führen [21].

1.1.9.3 Liquorproduktion und -zirkulation

Der Liquor wird durch Zellen im Plexus choroideus produziert. Liquor ist wasserklar und enthält nur sehr wenige Zellen. Die meisten Zellen sind Lymphozyten (ca. 1 - 3 pro μl Liquor) und vereinzelt Monozyten. Bei den Lymphozyten handelt es sich überwiegend um T - Lymphozyten und nur wenige B - Lymphozyten (ca. 1 %). Der Eiweißgehalt des Liquors beträgt ca. 0,15 bis 0,45 g/L. Der normale Zuckergehalt entspricht ca. 50 bis 70 % des Serum - Blutzuckerwertes.

Es werden 0,3 – 0,4 ml Liquor pro Minute und ca. 500 ml pro Tag (bei einem Gesamtvolumen von ca. 90 – 150 ml Liquor) produziert [76]. Somit wird das Liquorgesamtvolumen täglich mindestens drei Mal ausgetauscht. Im gefäßreichen Gewebe des Plexus choroideus der inneren Liquorräume werden 60 – 70 % des Liquorvolumens produziert [32]. Weitere 30 % werden extrachoroidal durch das Ependym und in der weißen Substanz hergestellt [77]. Da das freie Liquorvolumen ebenfalls vom intrakranieller Druck abhängig ist, wird bei gesteigertem intrakraniell Druck das in den intrathekalen Räumen enthaltene extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen zusätzlich abgepresst.

Im physiologischen Zustand zirkuliert der Liquor von den inneren in die äußeren Liquorräume. Im Aquädukt und im dritten Ventrikel findet hauptsächlich ein gerichteter Fluss statt, in den übrigen Räumen handelt es sich um einen Pendelfluss. Der Liquor wird in den Granulationes arachnoidales (Pacchioni - Granulationen), im Spinalkanal sowie an weiteren Orten wieder resorbiert und venös abtransportiert [78].

1.1.10 Modelle und Gleichungen zur Quantifizierung von Liquordruck und -fluss

Der intrakraniale Druck kann mittels unterschiedlicher Methoden, basierend auf den Volumenänderungen im Schädel, unter Anwendung der Monroe - Kellie - Doktrin und Navier - Stokes - Gleichung in Abhängigkeit von der Zeit, invasiv und nicht invasiv berechnet werden [79]. Grundlage dieser Gleichungen sind mathematische Modelle zur Quantifizierung der Volumen - Druck - Beziehung im Schädel.

Im Allgemeinen gelten für inkompressible Flüssigkeiten die folgenden Abhängigkeiten, auf die sich die Modelle und Gleichungen von Monroe - Kellie und Navier - Stokes begründen (siehe **Formel 2**):

1. $Q = V = \frac{\Delta V}{\Delta t}$
2. $Q = v_A \times A$
3. $\frac{\Delta V}{\Delta t} = v_A \times A$

Formel 2: 1-3: Q = Volumenstrom (Durchflussrate), V = Volumen, t = Zeit, ΔV = Volumenänderung, Δt = Zeitspanne, v_A = Strömungsgeschwindigkeit, A = Querschnittsfläche.

1: Volumenstrom = Differenz von Volumen pro Zeiteinheit; 2: Zusammenhang des Volumenstroms mit der mittleren Strömungsgeschwindigkeit und der Querschnittsfläche. Laut Kontinuitätsgesetz für inkompressible Flüssigkeiten, 3: Volumen pro Zeiteinheit entspricht der Strömungsgeschwindigkeit multipliziert mit der Querschnittsfläche.

1.1.10.1 Monroe-Kellie Doktrin

Bereits im 18. Jahrhundert veröffentlichten Monroe (1783) und Kellie (1824) die erste Hypothese über das Verhältnis von Volumen und Druck im menschlichen Schädel [57]. Nach dieser Doktrin handelt es sich beim knöchernen Schädel um einen annähernd geschlossenen, rigiden Raum mit konstantem Volumen [80]. Der Liquor spielt in diesem Modell als eigenständiger Parameter noch keine Rolle. Er wurde 1846 erstmals durch Burrow`s erwähnt [81] und erst im 20. Jahrhundert durch Weed und Mc Kibben als wichtiges Element des Volumenaustausches zwischen den Bestandteilen des Schädelinhalts in die Monroe - Kellie - Doktrin aufgenommen [82].

Nach der aktuellen Monroe - Kellie - Doktrin besteht das im Schädel enthaltene Volumen aus der Summe der drei Komponenten: Blut, Gehirnschubstanz und Liquor (*siehe Formel 3*).

$$V_{\Sigma} = V_B + V_H + V_L$$

Formel 3: Monroe - Kellie - Doktrin: $V_B \cong$ Blutvolumen, $V_H \cong$ Hirnvolumen, $V_L \cong$ Liquorvolumen, $V_{\Sigma} \cong$ Intrakranielles Volumen

Heute wird das Model der Monroe - Kellie - Doktrin der „water tight rigide box“ (Burrow`s 1846) [83] als eine „relatively closed box“ (Shulman 1978) interpretiert, da die Komprimierbarkeit der spinalen und intrakraniellen Gefäße eine schnelle Volumenkompensation ermöglicht und somit keine absolute Steifigkeit des Systems besteht [84, 85].

Noam Alperin verwendete die Monroe - Kellie - Doktrin in einem Modell, in dem Blut und Liquor als dynamische Variablen in den Schädel ein- und ausströmen und zwar unter dem Erhalt eines konstanten Gesamtvolumens (*siehe Abbildung 7*) [86].

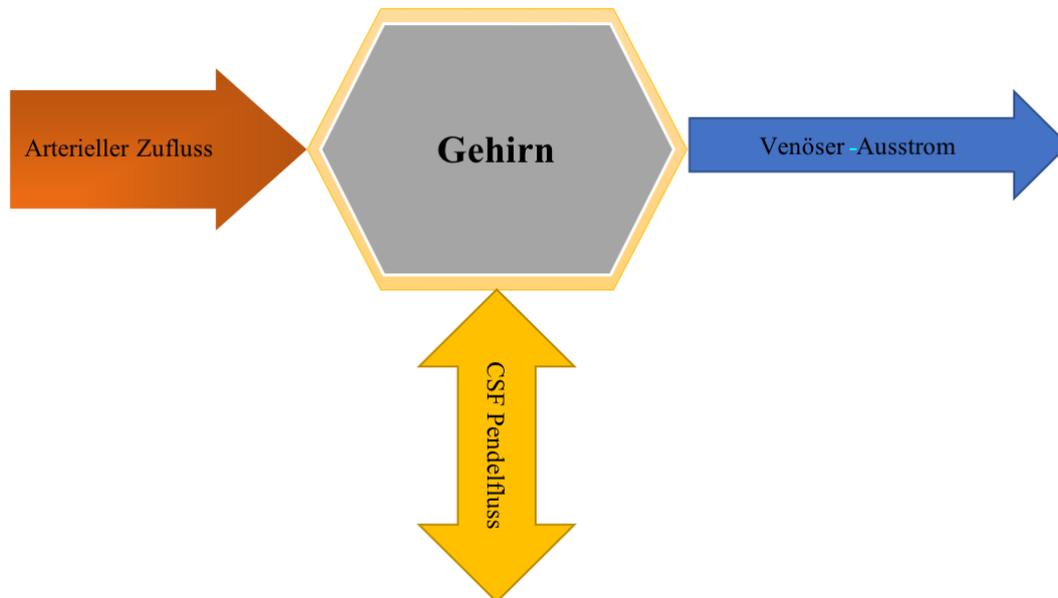


Abbildung 7: Modell des Zerebrospinalen Blut- und Liquorfluss in den kraniospinalen Kompartimenten. Angelehnt an eine Illustration von Noam Alperin [87].

Das Modell beschreibt die folgenden Beziehungen: Der physiologische intrakranielle Druck befindet sich (gemittelt über den Herzzyklus) in einem konstanten Bereich. Zugeführtes Volumen muss ausgeglichen werden. Dies geschieht anhand eines Druckgradienten, über den der Flüssigkeitszufluss und Abfluss als ausgleichende Ventilfunktionen fungieren [79].

In vivo wird durch einen regelmäßigen Blutzufuhr die Versorgung des Gehirns gewährleistet. Über den Herzzyklus strömt während der Systole arterielles Blut (ACB) in den Schädel. Über diesen systolischen arteriellen Zustrom fließt hierbei ein größeres Blutvolumen pro Zeiteinheit in den Schädel, als über den venösen Abstrom pro Zeiteinheit abtransportiert werden kann. Diese Volumenschwankungen führen zu einer kurzzeitigen Zunahme des intrakraniellen Gesamtvolumens und damit zur Entstehung eines Druckgradienten, der wiederum durch den kompensatorischen Liquorfluss von intrakranial in die Liquorräume des Spinalkanals ausgeglichen wird [86].

1.1.10.2 Compliance und Elastance in der kraniospinalen Druck - Volumen - Beziehung

Das enge Verhältnis zwischen intrakraniellm Druck und Volumen wurde bereits im vorherigen Jahrhundert erforscht. Die „Druck - Volumen“ - Beziehung wurde lange Zeit als linear betrachtet. Mit den Untersuchungen von Langfitt setzte sich die erstmals 1966 durch diesen beschriebene monoexperimentelle Funktion durch [88]. Langfitt prägte ebenfalls den Begriff der „**Compliance**“ als ein Maß für die kranio - spinalen Reserveräume. Die Compliance ist abhängig von der Dehnbarkeit der Dura mater, der Komprimierbarkeit und dem Abflusswiderstand der intrakranialen und spinalen Venen sowie der Elastizität des Gehirns [89-91]. Shulman und Marmarou erweiterten 1973 die Funktion von Langfitt und stellten sie erstmals in der intrakranialen Elastance - Kurve dar [92] (*siehe Formel 4*).

$$P = P_0 e^{E_0 V}$$

Formel 4: P = Mittlerer intrakranieller Druck, P_0 = Koeffizient des Ausgangsdruckes, E_0 = Konstanter Elastance - Koeffizient, V = Intrakranielles Gesamtvolumen.

Wird diese Gleichung abgeleitet, zeigt sich als Steigung der Tangente der Kurve die direkte Beziehung zwischen Druckänderung und Volumenänderung (*siehe Formel 5*).

$$\frac{dP}{dV} = E_0 P_0 e^{E_0 V} = E_0 P$$

Formel 5: dV = Volumenflussrate des Liquors pro Herzzyklus, dP = Druckgradient, $\frac{dP}{dV}$ = Elastance (Steifheit) Umkehrwert der Compliance, $\frac{dV}{dP}$ = Compliance (Dehnbarkeit). P_0 = Koeffizient des Ausgangsdruckes, E_0 = Konstanter Elastance - Koeffizient, V = Intrakranielles Gesamtvolumen. Der Druckgradient lässt sich mit Hilfe der Navier - Stokes Formel berechnen.

Marmarou führte 1978 den später in der Praxis angewendeten pressure volume index (PVI) ein [85]. Gleichzeitig erstellten Miller et al. 1974 den Parameter volume pressure response (VPR) [93]. Beide Methoden messen die Volumenänderung im Schädel, entweder nach Zuführen eines Volumens im Rahmen einer intrathekalen Bolusinjektion oder nach Ablassen von Liquor. Mittels des PVI kann die Elastance, mit Hilfe des VPR die Compliance berechnet werden. Avezaat und Van Eijndhoven erweiterten 1984 die exponentielle kranio - spinale Volumen - Druck Beziehung und führten eine Konstante P_0 ein (*siehe Formel 5*). Zusätzlich bemerkten sie, dass der Druckanstieg bis zu 60 mmHg linear verläuft und es bei einem höheren Anstieg zur rasanten Zunahme des Drucks kommt [94].

1.1.10.3 Navier - Stokes - Gleichung

Die nicht - invasive, MRT - basierte Liquorflussmessung beruht auf den Eigenschaften des Liquors als inkompressible, visköse Flüssigkeit mit laminarer Strömung. Dabei ergibt sich zwischen intrakranialen Druckänderungen und Druckgradienten der Liquorströmung ein linearer Zusammenhang. Mithilfe der Navier - Stokes - Gleichung werden das Druckgradientenfeld ∇P im Liquorfluss und die Strömungsgeschwindigkeit als Funktion von Ort und Zeit berechnet (*siehe Formel 6*).

$$\nabla P = -\rho \left(\frac{\partial V}{\partial t} + V * \nabla V \right) + \mu \nabla^2 V$$

Formel 6: Navier Stokes Gleichung zur Berechnung von Strömungsgrößen, ∇ = Nabla - Operator (dreidimensionaler Vektor), ρ = Dichte, V = Geschwindigkeit eines Teilchens in der Strömung, μ = Viskosität, t = Zeit, P = Druck, ∇P = Druckgradientenfeld

1.2 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanz der Kernspins ist das zugrundeliegende physikalische Prinzip der MRT. Atome mit einer ungeraden Nukleonenzahl (Protonenzahl und Neutronenzahl) weisen einen von null verschiedenen Drehimpuls (Spin) auf. Die Atome drehen sich um ihre Achse und erzeugen ein magnetisches Dipolmoment (*siehe **Abbildung 8***) [95].

Das Wasserstoffproton (H^+), das kleinste Atom mit ungerader Nukleonenzahl, kommt im menschlichen Körper sehr häufig vor und spielt deswegen in der MRT die entscheidende Rolle. Da die Protonen im Körper ungeordnet vorliegen, heben sich die einzelnen Dipolmomente (Spins) der Wasserstoffprotonen in der Summe gegenseitig auf [96].

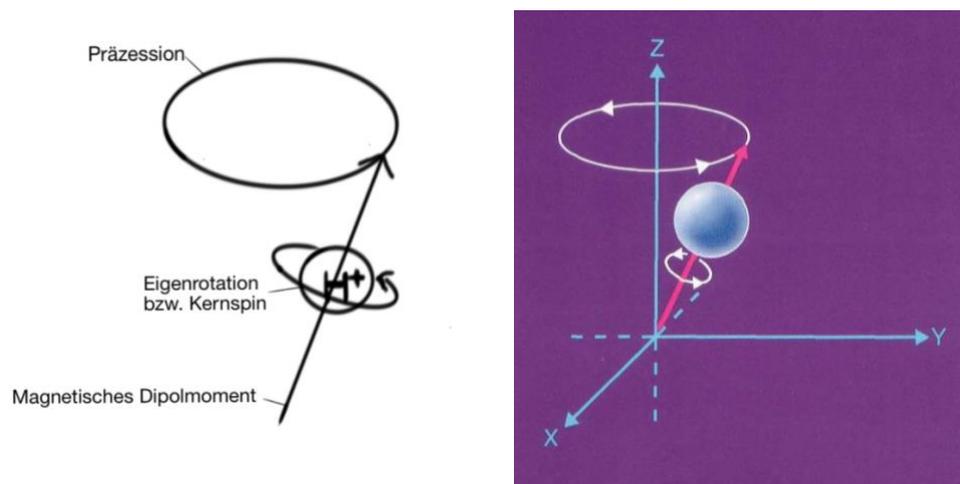


Abbildung 8: Rotation des Protons um die Achse des Magnetfeldes. Abbildung aus [97]

Beim Magnet – Resonanz - Verfahren werden die Protonenspins einem starken Magnetfeld ausgesetzt. Sie richten sich entlang der Magnetfeldlinien aus, wobei die Orientierung zur Hauptmagnetachse sowohl parallel als auch antiparallel erfolgt. Nach der Boltz – Mann - Verteilung richten sich mehr Kerne parallel als antiparallel aus. Die Rotationsbewegung der Protonen um die eigene Achse nennt man „Präzessionsbewegung“; sie erfolgt mit der Präzessionsfrequenz, die nach der Larmor - Gleichung berechnet werden kann (*siehe **Formel 7***) [98-100].

$$\omega = \gamma * B_o$$

Formel 7: B_o = Feldstärke des Magnetfeldes, ω = Präzessionsfrequenz, γ = Gyromagnetisches - Verhältnis, welches eine Substanz charakterisiert und für Protonen $\frac{42,5\text{MHz}}{\text{T}}$ beträgt, T = Tesla (Magnetfeldstärke).

Es entsteht eine Nettomagnetisierung, die sogenannte Längsmagnetisierung (M_z). Wird nun auf die im Magnetfeld ausgerichteten Protonen ein Hochfrequenzimpuls (HF) appliziert, der die gleiche Präzessionsfrequenz wie die Protonen aufweist, löst dies das Phänomen der Resonanz aus. Die Protonen werden zum einen „angeregt“ und begeben sich vom parallelen in den antiparallelen, energetisch höheren Zustand. Darüber hinaus wird ihre Bewegung synchronisiert. Dies erzeugt eine höhere Gesamtmagnetisierung (Vektor), die sich im Übergang von einer Längsmagnetisierung zu einer messbaren Quermagnetisierung M zeigt.

Nach Ausschalten des Hochfrequenzimpulses fallen die Protonen nach wenigen Sekunden wieder in ihren parallelen, energieärmeren Zustand zurück, wobei sie ein Hochfrequenzsignal abgeben. Die Rückkehr in diesen Ursprungszustand erfolgt progressiv und wird als Relaxation bezeichnet. Es treten simultan zwei voneinander unabhängige Vorgänge auf (*siehe **Abbildung 9***):

- (1) Die ursprüngliche Längsmagnetisierung entlang M_z nimmt wieder zu (T1-Relaxation / Spin-Gitter-Relaxation / Längsrelaxation).
- (2) Zeitgleich nimmt die gebildete Quermagnetisierung des Gesamtvektors entlang M_y (T2-Relaxation / Spin-Spin-Relaxation / Querrelaxation) ab, bis sie verschwunden ist [96, 98].

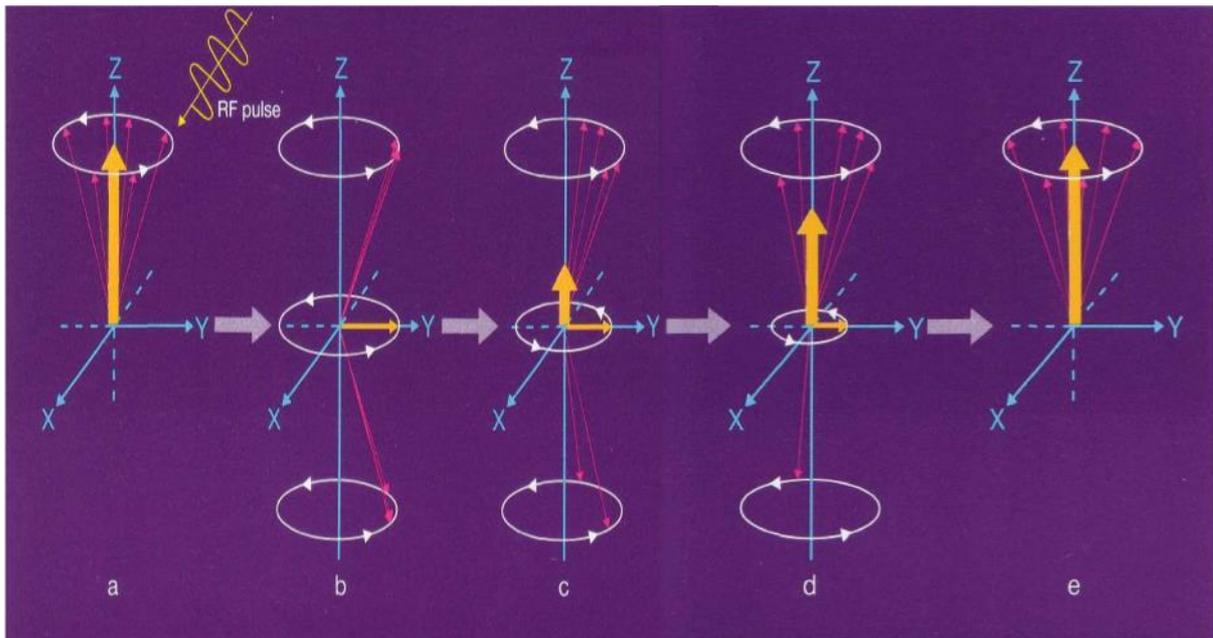


Abbildung 9: a: vor dem HF-Impuls, b: nach dem HF-Impuls, die Longitudinalmagnetisierung nimmt ab und wird 0, die Protonen sind „in Phase“ und erzeugen eine Transversalmagnetisierung, c-e: Ohne HF-Impuls nimmt die Transversalmagnetisierung ab, bis sie verschwindet und die Longitudinalmagnetisierung sich wieder komplett aufgebaut hat. Abbildung aus [97].

Der Gesamtmagnetisierungsvektor weist, je nach Anzahl der angeregten Protonen, einen unterschiedlichen Winkel zur Hauptfeldmagnetachse auf. Die beiden Relaxationsvorgänge werden durch die Zeitkomponenten T1 und T2 beschrieben und unterscheiden sich in ihrer Dauer je nach Gewebe (zwischen 300 – 2000 ms für T1, zwischen 30 – 150 ms für T2).

Die T1 Konstante ist die Zeitkonstante der Längsrelaxation, die den Wiederaufbau des Gesamtmagnetisierungsvektors entlang M_z in Richtung des Hauptmagnetfeldes B_0 beschreibt. 63 % der Protonen sind zu diesem Zeitpunkt wieder in ihren Ursprungszustand zurückgekehrt. Dies ist davon abhängig, wie schnell die Protonen ihre überschüssige Energie an die Umgebung (das Gitter) abgeben können [101].

Die T2 Zeit beschreibt die Querrelaxation, also die Zeit, in der der transversale Gesamtmagnetisierungsvektor M_y zur Hauptmagnetfeldachse B_0 abnimmt. Diese Phase wird als Spin - Spin Relaxation beschrieben, da sie aus der Dephasierung der Präzessionsbewegung

resultiert [102]. Die Phase dauert umso länger an, je weniger Spins sich untereinander abbremsen.

Eine weitere Relaxationskonstante ist die $T2^*$. Sie ist gegenüber $T2$ verkürzt, da sie sowohl durch interne (Spin – Spin - Interaktionen), als auch externe Inhomogenität (Feldinhomogenität) gebremst wird.

Um aus einer Summe kleiner magnetischer Impulse ein aussagekräftiges Signal zu erhalten, müssen mehrere HF - Impulse nacheinander gesendet werden. Dies bezeichnet man als HF - Sequenz. Den Abstand zwischen zwei Impulsen nennt man Repetitionszeit (TR), die Zeit zwischen Impuls und Signalaufnahme wird als Echozeit bezeichnet (TE) [103].

Da jedes Gewebe durch ein gewebetypisches Signal - Zeit - Verhalten und unterschiedliche Relaxationseigenschaften gekennzeichnet ist, lassen sich anhand dieser Eigenschaften Rückschlüsse auf den Gewebetyp ziehen. Ebenso kann man diese Eigenschaft nutzen, um den Bildkontrast durch unterschiedliche Wichtung zu variieren und zu verstärken. Bildkontraste sind abhängig vom Gewebe und dessen Dichte (Protonendichte), vom Sequenztyp ($T1$ -, $T2$ -gewichtet etc.) und der Parameterwahl (TR, TE, etc.) sowie dem Zeitabstand zwischen den einzelnen Impulsen (HF - Impuls und der Aussendung des Echos).

Die Schichtselektion wird durch die Überlagerung des homogenen Hauptmagnetfeldes B_0 mittels Anlage eines Magnetfeldgradienten möglich. Die Protonen einer Schicht werden, abhängig vom angelegten Magnetfeldgradienten, nur von einem HF - Impuls angeregt, der ihrer eigenen Larmorfrequenz entspricht.

Mithilfe der Phasenkontrastangiographie ist es möglich, Substanzen in Bewegung, wie beispielsweise Flüssigkeiten, darzustellen und deren Bewegung zu verfolgen. Hierbei werden entlang eines „Phasengradienten“ die unterschiedlichen kinetischen Eigenschaften von Teilchen in Bewegung und Ruhe genutzt und ausgewertet. Im Folgenden werden einzelne, für diese Dissertation relevante MR - Sequenzen genauer erläutert.

1.2.1 Strukturelle Sequenzen

Eine strukturelle Sequenz ist definiert als Sequenz (vorgegebene Abfolge der Aktivierung und Deaktivierung von Hochfrequenz- und elektromagnetischen Gradientenfeldern pro Zeiteinheit), mit deren Hilfe anatomische Strukturen abgebildet werden. Strukturelle Sequenzen ermöglichen eine anatomische Feindiagnostik der Strukturen des Gehirns, ohne deren Funktion zu untersuchen. Zwei wichtige strukturelle Sequenzen sind die Inversion Recovery Sequenz (IR - Sequenz) und die Magnetization - Prepared Rapid Gradient - Echo Imaging Sequenz (MPRAGE - Sequenz).

Das MPRAGE ist eine modifizierte Turbo FLASH (Fast Low Angle Shot) Technik, basierend auf dem Prinzip der ultraschnellen Gradient recalled echo -Technik (GRE). Die GRE Technik zeichnet sich durch eine schnelle Akquisitionszeit aus. Durch diese Eigenschaft werden Bewegungsartefakte minimiert.

Ein Vorteil der MPRAGE - Sequenz gegenüber der (FLAIR) - Sequenz (fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) - Sequenz, eine Variante der inversion recovery Sequenz), ist die Möglichkeit, dünne Bildschichten mit kleiner Matrix zu akquirieren. Ein Nachteil von GRE - Sequenzen ist der geringere Bildkontrast, sodass bewegungsunabhängige Artefakte stärker hervortreten. Bewegte Flüssigkeiten, die als helles Signal dargestellt werden, führen somit ebenfalls zu Artefakten [104].

Die MPRAGE - Sequenz wurde im Rahmen der Bildgebung erfasst, jedoch in dieser Studie nicht ausgewertet. Neben der strukturellen MRT, gibt es die funktionelle MRT, mit deren Hilfe physiologische Prozesse im Körper anhand von Durchblutungsänderungen sichtbar gemacht werden können. Diese findet in dieser Arbeit jedoch keine Anwendung.

1.2.2 Phasenkontrastbildung

1.2.2.1 Grundlagen

Die Phasenkontrastbildung ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren zur diagnostischen Darstellung von Gefäßen. Weitere Techniken der Magnetresonanztomographie (MRA) sind die Time - of - flight - (TOF) – MRA und die kontrastverstärkten MRA. Mittels des VENC (Velocity encoding) kann in der Phasenkontrast - Angiographie bestimmt werden, gegenüber welcher Flussgeschwindigkeit die Akquisition sensibel ist. Die Messung kann somit an die Flussbedingungen (schnell versus langsam) angepasst werden – ein Vorteil der Phasenkontrast - Angiographie (beispielsweise im Vergleich zur TOF - MRA). Ein Nachteil hingegen ist die längere Aufnahmezeit [105]. Das Prinzip der Phasenkontrast - Angiographie beruht auf einer Geschwindigkeitskodierung, die mithilfe einer gezielt erzeugten, flussbedingten Phasenverschiebung erreicht wird – der transversalen Magnetisierung [106]. Durch die flussinduzierte Phasenverlagerung kann zwischen stationären und fließenden Protonen unterschieden werden.

Für die Ortszuordnung sind für jede Sequenz Gradienten erforderlich. Diese werden oft als bipolare Gradientenimpulse geschaltet (*siehe **Abbildung 10***).

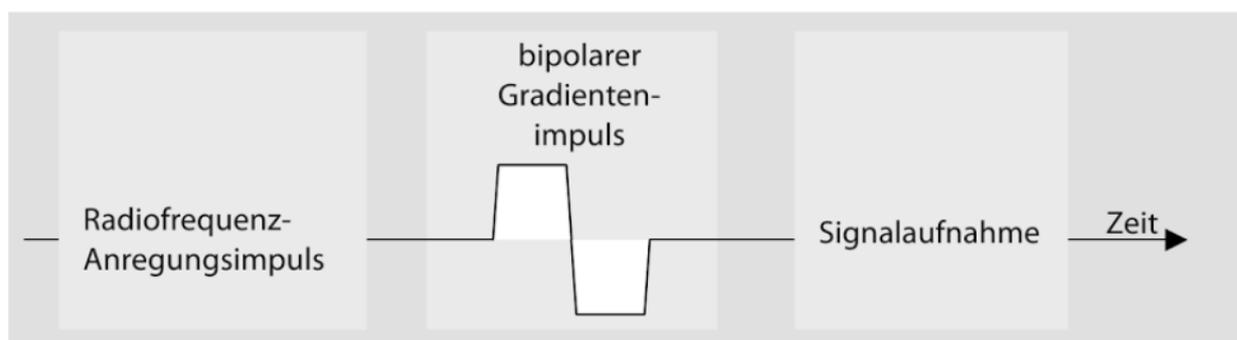


Abbildung 10: Schematische Darstellung der bipolaren Impulssequenz, Abbildung aus [98].

Fließt Blut entlang eines Gradienten, passt sich die Phase bzw. Frequenz der Protonen an den Gradienten an. Dies spiegelt sich in der Änderung der Transversalmagnetisierung wider. In stationärem Gewebe dagegen kommt es zu keiner dynamischen Veränderung, da die erste

Phasenverschiebung der Spins durch den zweiten Impuls kompensiert wird. Somit lässt sich der stationäre Hintergrund im Bild unterdrücken (*siehe **Abbildung 11***) [107].

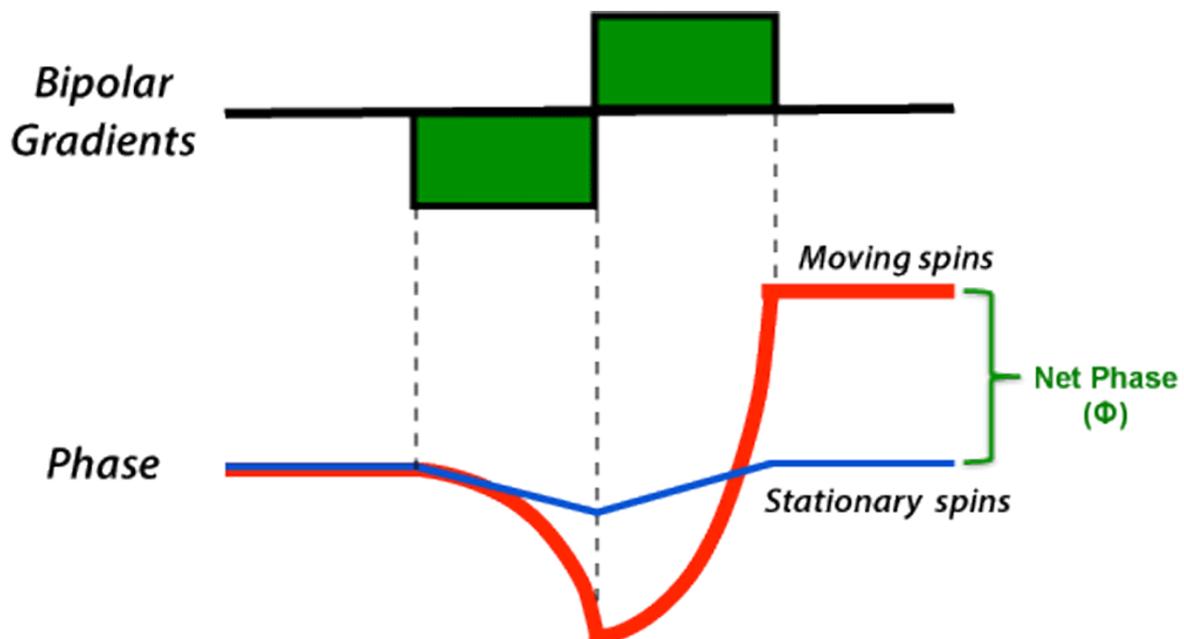


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Phasenverschiebung von stationärem Gewebe und dynamischen Substanzen. Abbildung aus [104].

Dieser Phasenvorschub der Spins entlang des Gradienten $\Delta\phi$ ist proportional zur Flussrichtung und Flussgeschwindigkeit, (*siehe **Abbildung 12***). Auch ist dieser von der Amplitude und Dauer des applizierten Gradientenimpulses abhängig. Die Ortskodierung entsteht somit durch die Phasen- bzw. Frequenzverschiebung entlang des Gradientenimpulses (*siehe **Formel 8***):

$$\phi = (\gamma \times \delta \times S) \times v.$$

Formel 8: ϕ = Phasenverschiebung der Quermagnetisierung, γ = gyromagnetisches Verhältnis, δ = Zeitintervall zwischen den Zentren der beiden Gradientenimpulse, v = Geschwindigkeit des Spins, S = Fläche unter der Kurve (Amplitude eines Gradientenimpulses als Funktion der Zeit).

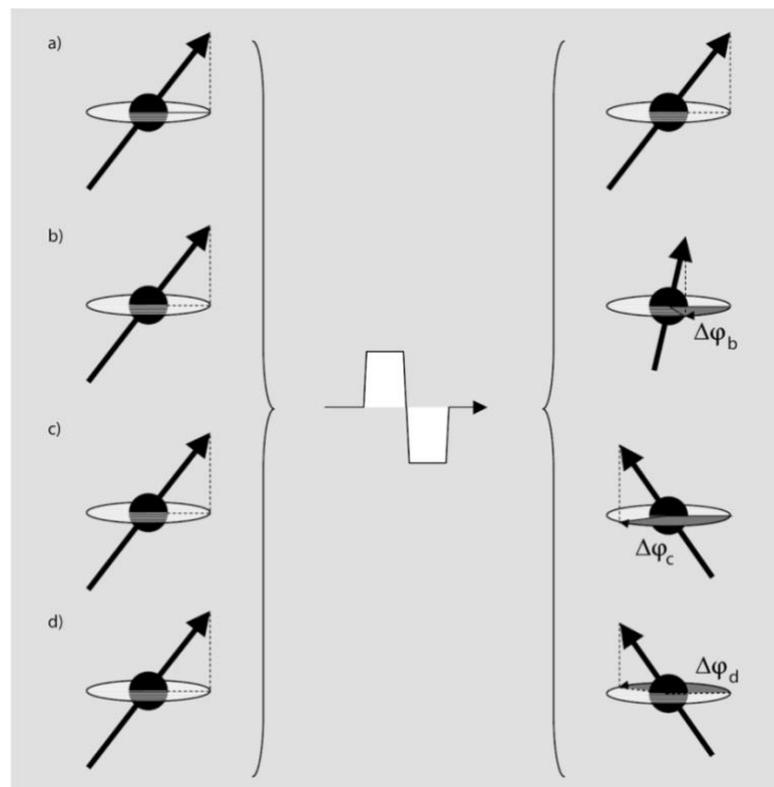


Abbildung 12: Durch den bipolaren Gradientenimpuls verursachte Phasenänderung von: ruhenden Spins (a), langsam entlang des Gradientenfeld fließenden Spins (b), schneller fließenden Spins (c) und schnell in die Gegenrichtung fließenden Spins (d). Der Graustufenwert eines Pixels entspricht dem in Voxel gemessenen Differenzwinkel. Abbildung aus [98].

Ein flow - sensitizing Gradient kann entlang einer oder aller drei Ortsachsen zur Phasenkodierung angelegt werden. Verschieben sich Spins entlang eines Gradientenfeldes, kann die erste Phasenänderung nicht mehr genau durch den zweiten Impuls kompensiert werden. Die Differenz dieser Phasenveränderung ist abhängig von der Geschwindigkeit, mit der sich die Spins entlang der Ausrichtung des Gradientenfeldes fortbewegen. Somit codiert die Stärke der Phasenverschiebung indirekt die Geschwindigkeit des Protons. Dieser Zusammenhang zwischen Phase und Geschwindigkeit bietet sowohl Informationen über das Gefäß selbst (Gefäßanatomie, Diameter, Lumen und bei pathologischen Veränderungen ebenso die Wandbeschaffenheit), als auch über den quantitativen Fluss [108].

Aus der Phasenveränderung lässt sich anschließend anhand des angelegten Gradientenimpulspaars die Geschwindigkeit der Spins entlang der Ausrichtung des Gradienten berechnen. Der Betrag der Phasendifferenz ist in einem linearen Gradientenfeld proportional zur

Geschwindigkeit [98]. Die EKG - getriggerte Phasenkontrastangiographie ist aktuell eine der akkuratesten Methoden, um Flussprofile nicht – invasiv, in vivo zu erfassen. In Experimenten mit Flussphantomen zeigte sich eine hohe Präzision der Messungen mit einer Abweichung von maximal zwischen 2,8 % und 7,5 % vom Mittelwert, vergleichbar mit den Messungen einer gleichförmigen Strömung [86, 109].

1.2.2.2 Sequenzparameter der Phasenkontrastangiographie

Der „Velocity encoding parameter“ (VENC) entspricht der maximal auflösbaren Geschwindigkeit und Flussempfindlichkeit einer Phasenkontrastsequenz. Er bestimmt die Stärke des bipolaren Gradientenimpulspaares und damit die Proportionalitätskonstante zwischen beobachteter Phasenänderung und Flussgeschwindigkeit. Die Wahl des richtigen VENC ist essenziell, um die bestmögliche Abbildung der Flüsse in den zu untersuchenden Gefäßen mittels Angiographie zu erreichen. Die Geschwindigkeit des codierenden Gradienten soll in Stärke und Dauer der Geschwindigkeit der sich bewegenden Protonen (Blut oder Liquor) entsprechen. Er wird an den Gefäßtyp angepasst. Die Maximale Phasenverschiebung liegt bei -180° und $+180^\circ$ (siehe **Abbildung 13**). Der VENC ist umgekehrt proportional zur Größe des bipolaren Gradienten. Große Gradienten bedingen eine größere Phasenverschiebung und entsprechen kleineren VENC - Parametern [107].

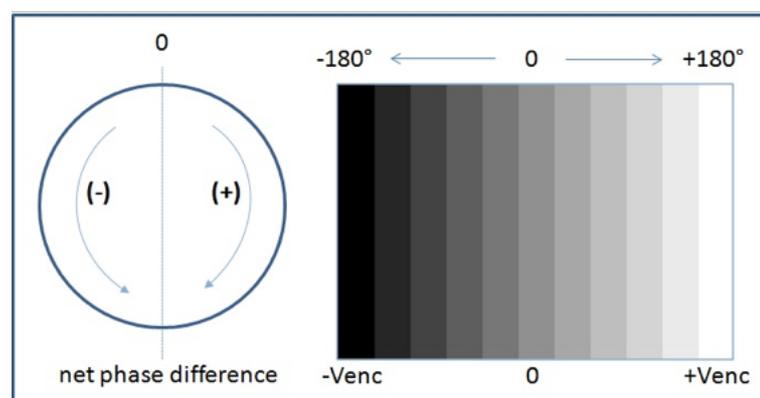


Abbildung 13: Kodierung der Flussgeschwindigkeit mittels VENC. Abbildung aus [110].

Flüssigkeiten, deren Geschwindigkeit dem VENC entspricht, haben die maximale Phasenverschiebung und werden mit der hellsten oder dunkelsten Pixelintensität dargestellt, langsamere Flüssigkeiten mit einer geringeren Farbintensität. Die Codierung erfolgt in schwarz und weiß entsprechend der Flussrichtung. Beispielsweise werden in die Richtung der Codierung fließende Flüssigkeiten weiß, in die Gegenrichtung fließende Flüssigkeiten schwarz abgebildet. Die Codierungsrichtung kann untersucherabhängig gewählt werden.

Übersteigt die Flussgeschwindigkeit die Geschwindigkeitskodierung, ist die Phasenverschiebung größer als 180° . Konsekutiv wird in der Bildrekonstruktion der Fluss in die entgegengesetzte Richtung dargestellt. Es entsteht eine Phasenüberfaltung, auch Aliasing genannt. Ist die VENC zu hoch gewählt, ist die Messung wenig sensibel für langsamere Flüsse oder diskrete Veränderungen der Flussgeschwindigkeit, die demzufolge nicht abgebildet werden. Ebenso leidet die Datenqualität aufgrund eines ungünstigen Signal - Rausch - Verhältnisses. Aus diesen Gründen ist es wichtig, den VENC möglichst etwas oberhalb bzw. nahe der zu erwartenden Flussgeschwindigkeit zu wählen, um eine korrekte Darstellung des Flussprofils zu ermöglichen.

2 Zielsetzung der Arbeit

Eine potentielle pathophysiologische Ursache für die Entstehung des NPH ist eine verminderte Compliance der spinalen Liquorräume, die einen direkten Einfluss auf die Flussdynamik des Liquors hat [111]. Auf dieser Grundlage beruht die zentrale Hypothese der Arbeit: Patienten mit NPH weisen im Vergleich zu gesunden Probanden eine verlangsamte systolische Liquorflussgeschwindigkeit von intrakranial nach spinal auf. Die zentrale Zielsetzung dieser Arbeit ist es, dieser Frage nachzugehen und somit eine möglicherweise wertvolle Zusatzinformation im Diagnosealgorithmus des NPH bereitstellen zu können.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten und Probanden

Die Teilnehmer der Studie wurden zwischen 2010 und 2015 im Klinikum Großhadern am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig – Maximilians - Universität München mittels Kernspintomographie untersucht.

Insgesamt wurden 42 Probanden in die Studie eingeschlossen (*siehe Tabelle 2*).

10 Patienten mit gesichertem NPH (**NPH – Normal Pressure Hyprodcephalus / Normaldruckhydrozephalus**; 8 ♀ / 2 ♂, mittleres Alter 75 ± 6 Jahre, Altersspanne 61 bis 84 Jahre).

18 altersentsprechende Kontrollprobanden (**HCO – Healthy Control Old / Gesunde gleichaltrige Kontrolle**; 11 ♀ / 7 ♂, mittleres Alter 71 ± 5 Jahre, Altersspanne 60 bis 86 Jahre).

14 junge Kontrollprobanden (**HCO – Healthy Control Young / Gesunde junge Kontrolle**; 8 ♀ / 6 ♂, mittleres Alter 21 ± 2 Jahre, Altersspanne 19 bis 24 Jahre).

Tabelle 2: Demographische Verteilung der Probanden, Originalwerte (*siehe Anhangsverzeichnis vi*).

	NPH	HCO	HCO	Insgesamt
Personen, n	10	18	14	42
Geschlecht: weiblich/männlich	8/2	11/7	8/6	27/15
Alter (Mittelwert/STD)	75/6,2	71/5,3	21/1,7	
Median	76	70	22	

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren alle im Klinikum Großhadern in der Neurologischen Klinik und Poliklinik unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med. M. Dieterich in Behandlung.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig – Maximilians - Universität München genehmigt. Vor Durchführung der Untersuchungen wurden alle Probanden ausführlich aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligungserklärung wurde unterzeichnet. Im Falle einer gesetzlichen Betreuung erfolgte die schriftliche Einwilligung durch den Betreuer. Im Anschluss erfolgte der Einschluss in die Studie.

Die drei Versuchsgruppen wiesen anamnestisch die unten aufgeführten Vorerkrankungen auf (*siehe Tabelle 3*).

Tabelle 3: Vorerkrankungen (Arterieller Hypertonus, Schlaganfall oder weitere kardiovaskuläre Erkrankungen der Probandengruppen: NPH, HCO, HCY).

	NPH (n=10)	HCO (n=18)	HCY (n=14)
Arterieller Hypertonus	5/10	6/18	0/14
Zustand nach Schlaganfall	1/10	3/18	0/14
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren (VHF; HLP, KHK)	1/10	4/18	0/14

Abkürzungen: VHF: Vorhofflimmern, HLP: Hypercholesterinämie, KHK: Koronare Herzerkrankung.

Die Patienten wurden vor Einschluss in die Studie einer orientierenden bildgebenden Diagnostik des Schädels mittels Computertomographie unterzogen. Im Vorfeld zu der durchgeführten Arbeit wurden die Probanden auf die folgenden NPH typischen bildmorphologischen Parameter von der oben genannten Arbeitsgruppe der neurologischen Klinik und Poliklinik hin untersucht. Diese wurden bereits in **Kapitel 1.1.5** erläutert.

Ebenso erfolgte ein Liquorablassversuch zu diagnostischen Zwecken. Sowohl vor als auch nach dem Liquorablassversuch nahmen die Patienten an einer standardisierten Ganganalyse sowie an einer neuropsychologischen Testung teil, um eine mögliche Symptombesserung zu objektivieren (*siehe Kapitel 1.1.5.2*).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden gruppenspezifisch (NPH, HCO und HCY) festgelegt. Für den Einschluss in die **NPH** Gruppe mussten die im Anschluss folgenden Kriterien erfüllt sein. Diese wurden vor Einschluss in die Studie mittels Anamnese analog zu den Diagnosekriterien der deutschen Gesellschaft für Neurologie ermittelt [2]:

Alle Patienten mussten initial mindestens 2 von 3 Zeichen der klinischen Hakim Trias aufweisen. Ein Alter von mindestens 60 Jahren (aufgrund eines gehäufteten Auftretens des NPH zwischen der 6ten und 8ten Lebensdekade) sowie ein schleichender Beginn mit einer Progredienz der Symptomatik über mindestens 3 Monate musste vorliegen [45]. Eine weitere Voraussetzung war eine bereits erfolgte klinisch neurologische Diagnostik (*siehe Kapitel 1.1.5.2*).

Durch eine fokussierte Anamnese mit Erörterung sowohl neurologischer als auch kardiovaskulärer Erkrankungen, sollten Patienten mit sekundären Hydrozephalusformen erkannt und aus der Studie ausgeschlossen werden. Demensprechend galt für die NPH Gruppe als Ausschlusskriterium ein Zustand nach Schädelhirntrauma, eine intrazerebrale Hämorrhagie, eine Meningitis, ein Hirntumor, der Zustand nach einem intrakraniellen Eingriff, eine bekannte Aquäduktstenose oder angeborene Erkrankungen bzw. Syndrome, die im Zusammenhang mit einem Hydrozephalus stehen.

Für die gleichaltrige Kontrollgruppe (**HCO**) galt als Einschlusskriterium ein vergleichbarer Altersbereich zur Patientengruppe. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von Demenz, Gangstörung und/oder Inkontinenz sowie das Vorliegen eines Hydrozephalus. Weitere Ausschlusskriterien waren analog zur NPH - Gruppe der Zustand nach einem Schädelhirntrauma, einer intrazerebralen Hämorrhagie, einer Meningitis, einem Hirntumor, der Zustand nach einem intrakraniellen Eingriff, eine bekannte Aquäduktstenose oder angeborene Erkrankungen bzw. Syndrome, die im Zusammenhang mit einem Hydrozephalus stehen.

Für die Kontrollgruppe junger Probanden (**HCY**) galt als Einschlusskriterium die Zugehörigkeit zu einer Altersgruppe von 18 bis 24 Jahren. Die Ausschlusskriterien sind analog zur gleichaltrigen Kontrollgruppe (**HCO**).

Allgemeine, für alle Gruppen geltende Ausschlusskriterien, waren allgemeine MR - Kontraindikationen wie das Vorhandensein von ferromagnetischen Fremdkörpern. Hierzu zählen Metallteile oder auf Magnetfelder sensibel reagierende Geräte wie beispielsweise Herzschrittmacher und Cochlea - Implantate.

3.3 Charakterisierung der NPH Patienten

Alle in unsere Studie aufgenommenen NPH Patienten wiesen eine Gangstörung auf. 80 % litten zusätzlich unter einer Harninkontinenz und 100 % der neurologisch untersuchten Patienten unter einer Einschränkung der Kognition (*siehe Tabelle 4*). Bei 60 % dieser Patienten handelte es sich um progrediente Störungen mit vorwiegender Verschlechterung des Kurzzeitgedächtnisses.

Bei 90 % der NPH Patienten zeigte sich in der MRT eine NPH - typische Morphologie. Zu den morphologischen Kriterien zählen erweiterte innere Liquorräumen sowie eine periventrikuläre um die Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel betonte Hypointensität. Bei den verbleibenden 10 % zeigten sich keine NPH spezifischen bildmorphologischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Bildgebung. Bei eindeutiger klinischer Diagnose wurde jedoch die Diagnose eines NPH nicht beeinflusst.

Alle Patienten unserer Studie, mit Ausnahme einer Probandin, erhielten im Rahmen der Diagnostik vor Eintritt in die Studie eine einmalige Liquorpunktion. Vier Patienten (4/9) erhielten zusätzlich einen mehrtägigen Ablassversuch mittels Tuohy - Drainage. Eine Verbesserung der Parameter im Gangtest und der kognitiven Funktionen nach Liquorpunktion zeigte sich bei 89% der NPH Patienten unserer Studie.

Tabelle 4: Angaben über die Anzahl der von den Patienten erfüllten Kriterien der Hakim Trias.

NPH-Kriterien	Anzahl der Patienten
NPH - typischer Gang ¹	10/10
Inkontinenz ²	8/10
Kognitive Einschränkungen in mindestens einer Domäne ³	9/9 (ein Proband der NPH Gruppe erhielt keine kognitive Testung)
Durchführung eines Liquorablassversuches	9/10
Verbessertes Gangbild nach Liquorablassversuch	8/9 (ein Proband Abbruch der Testung, ein Proband erzielte bei den überwiegenden Parametern NPH typische Ergebnisse)
Verbesserte Kognition nach Liquorablassversuch	8/9 (ein Proband der NPH Gruppe erhielt keine kognitive Testung)
Verbesserte Inkontinenz nach Liquorablassversuch	keine Angaben
NPH-typischer MRT Befund ⁴	9/10

¹ laut Befund „neurologische Ganganalyse“; getestet wurden folgende Domänen: sensorisch (Kopfposition), kognitiv (Dual Task), motorisch (Geschwindigkeit mit Kadenz, Spurbreite, Schrittlänge, Doppelstandphasen, und Koeffizient der Variabilität)

² Neurogene Blasenentleerungsstörungen bis zur Frontallappeninkontinenz

³ laut Befund „neuropsychologische Testung“; getestet wurden folgende Domänen: Sprachkompetenz, visuelle Objekte verfolgen, benennen und erkennen, Reaktionszeit, Zahlenverbindungstest, verbale Lern- und Abrufleistung

⁴ durch einen Facharzt vidierter radiologischer Befund.

3.4 Datenaquisition und Datenanalyse

3.4.1 Untersuchungsvorbereitung für die Magnetresonanztomographie

Die Patienten wurden mittels standardisierten Aufklärungsbögen über die MRT - Untersuchung informiert und willigten durch Unterschrift ein.

Alle Patienten wurden in einem 3.0 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Verio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) im Klinikum Großhadern der LMU München untersucht. Zu Beginn der Untersuchung wurden die Patienten auf dem MR - Untersuchungstisch in stabile Rückenlage positioniert. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden war es wichtig, dass die Patienten während der gesamten Untersuchung ruhig und entspannt lagen. Den Patienten wurde eine 12 – Kanal - Kopfspule und eine 4 – Kanal - Halsspule angelegt. Zudem wurde ein Pulsoxymeter am Zeigefinger angebracht, um die Messung an die Herzphasen anzupassen (R - Zacken getriggert).

Die Patienten erhielten einen Gehörschutz sowie eine Klingel, die betätigt werden konnte, falls die Patienten sich während der Untersuchung unwohl fühlten. Die während der Untersuchung auftretenden Klopfgeräusche wurden durch die Kopfhörer gedämpft.

3.4.2 Studienprotokoll: Verwendete Sequenzen und Bildparameter

Zuerst wurden anatomische Übersichtsaufnahmen (Localizer) angefertigt. Bei einem Localizer handelt es sich um so genannte „Planungsbilder“, Aufnahmen mit geringer Auflösung und weitem FOV (field of view), die als anatomische Grundlage für die anschließenden Aufnahmen dienen.

Der Localizer des Gehirns und der oberen Halswirbelsäule wurde sagittal auf Höhe des zweiten zervikalen Wirbelkörpers (C2) mit Hilfe eines spezifischen Localizers („PC - 2D - sag Localizer“) akquiriert und somit eine einschichtige 3 - Achsen - Abbildung des Schädels und Halses angelegt. Die Aufnahmen des Schädels wurden mit dem Schädelatlas des Gerätes abgeglichen.

Die ebenso angefertigte Gefäßübersichtsaufnahme erfasste die Gefäße der oberen Nackenregion. Die Repetitionszeit (TR) betrug 19,2 ms, die Echozeit (TE) 5,1 ms, das Gesichtsfeld (FOV) 200 mm und die Voxelgröße $1 \times 0,8 \times 35 \text{ mm}^3$. Es wurden 2 Schichten aufgenommen.

Anschließend wurden die eigentlichen Studiensequenzen akquiriert. Das Scanprotokoll bestand aus strukturellen und funktionellen MRT - Sequenzen. Als strukturelle Sequenzen wurden eine axiale FLAIR – Sequenz und eine MPRAGE - Sequenz verwendet. Die Messung erfolgte auch hier auf Höhe von C2.

Zur strukturellen Darstellung der Gefäße wurde eine FLAIR - Sequenz gefahren (*siehe Kapitel 1.1.1*). Die TR betrug 7000 ms, die TE 94 ms, das FOV $220 \times 175 \text{ mm}$ und die Voxelgröße $0,9 \times 0,9 \times 3 \text{ mm}^3$. Es wurden 45 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm aufgenommen.

Für die Auswahl der Bildebene zur Liquorflussmessung wurde als anatomische Referenz die sagittale MPRAGE - Sequenz verwendet. Die Sequenzparameter der MPRAGE - Sequenz waren die Folgenden: Die TR betrug 11 ms, die TE 4,76 ms, das FOV $210 \times 210 \text{ mm}^2$. Es wurden 144 Schichten aufgenommen. Die räumliche Auflösung betrug $1 \times 1 \times 0,7 \text{ mm}^3$.

Die funktionellen Aufnahmen zur Darstellung des Blut- und Liquorflusses erfolgten mit Hilfe der Phasenkontrastangiographie. Mittels funktionellen Cine - Phasen - Kontrast - Sequenzen wurden die maximale Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakranial (CSF_{max}) sowie die maximale arterielle Blutflussgeschwindigkeit nach intrakranial (ACB_{max}) während der Systole bestimmt.

Die Aufnahmen wurden EKG getriggert, um die Patientenindividuellen Abweichungen in der Flussmessung, welche durch die Herzfrequenz bedingt sind, zu normalisieren und als geschwindigkeits - kodierende 3D - Cine Phasen-Kontrastsequenz gefahren (Doppel – echo - 3D - GRE-Sequenz, 3D - T1w und 3D - T2w - Sequenz). Die Sequenzparameter waren wie folgt: TR 40,25 ms, TE 7,19 ms (high VENC Sequenz 4.1 ms und low VENC Sequenz 7.5 ms). Die räumliche Auflösung betrug $0,8 \times 0,5 \times 6 \text{ mm}^3$, das FoV 140 mm und die Schichtdicke 4 - 6 mm. Bei der Auswahl der Messregion wurde eine möglichst zum Gefäßverlauf senkrecht verlaufende Bildebene selektioniert. Die Messung erfolgte über 32 vollständige Herzzyklen. Die Aufnahmen erfolgten EKG getriggert, um die Patientenindividuellen Abweichungen der Liquor- und

Blutflussmessung zu normalisieren, welche ohne entsprechende Kompensation durch die Herzfrequenz verursacht würden.

Die Rahmenmessgeschwindigkeit musste an die maximale Flussgeschwindigkeit im Gefäß angepasst werden (VENC). Für die Gefäße (Arteriae carotides internae, Arteriae vertebrales, Venae jugulares internae) wurde ein hoher VENC von 80 oder 100 verwendet, für den Liquorfluss im Spinalkanal ein niedrigerer VENC von 8 oder 10 (siehe **Abbildung 14** und **Tabelle 5**).

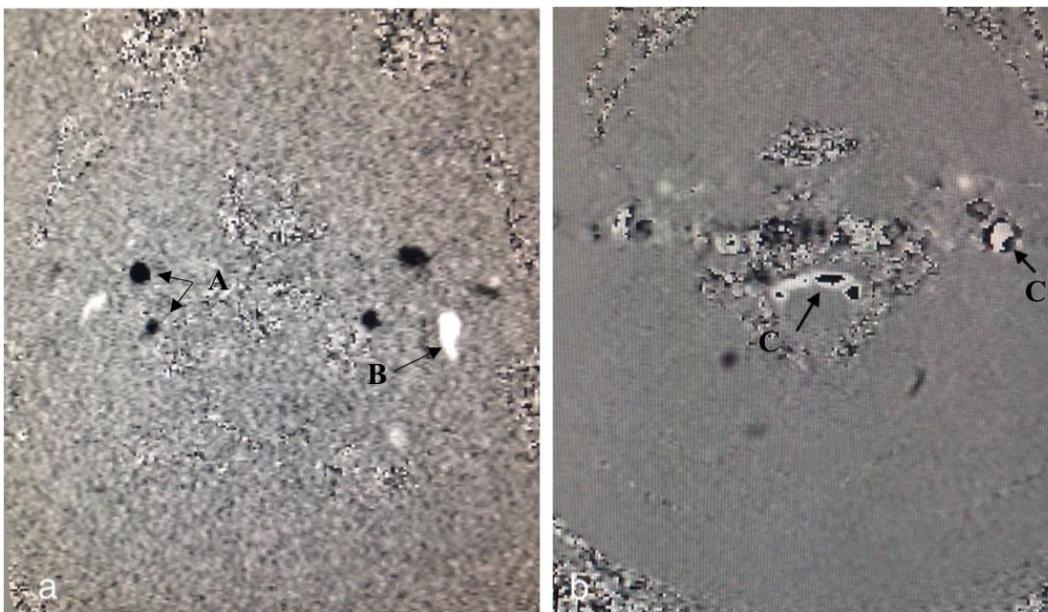


Abbildung 14: Ausschnitte aus der MR - Phasenkontrastangiographie. a: Regelrechte Kodierung der Gefäßlumen (A) Arteria carotis interna und vertebrales, umgebende Substanz in grau, (B): Vena jugularis interna; b: Lumen der Gefäße bei falsch gewähltem VENC mit Aliasing (C).

Tabelle 5: VENC: Richtwerte für den zerebralen Blut- und Liquorfluss für gesunde Erwachsene und Referenzen wie in der Studie verwendet (cm/sec.)

Patienten	CSF	Blutfluss
VENC Richtwerte	7 > 10	70 > 90
VENC Werte in NPH-Studie	8 oder 10	80 oder 100

Die Phasenkontrastmessung mittels Dual - Sequenz - Messung ermöglicht simultan zwei Flussgeschwindigkeiten zu messen. Die Messung muss innerhalb einer Bildebene erfolgen. Als Voraussetzung gilt eine Messebene senkrecht zur Flussrichtung. Andernfalls muss auf zwei Single - Sequenz Messungen ausgewichen werden.

Die Gesamtdauer der in der Messung gefahrenen Sequenzen betrug 11 Minuten, wovon 4 ½ Minuten auf die PC-MRA und die strukturelle MPRAGE Sequenz entfielen.

Die folgende Tabelle fasst die verschiedenen Sequenzparameter der einzelnen Sequenzen zusammen (*siehe Tabelle 6*).

Tabelle 6: Sequenzparameter (Matrix, Zeit, Voxelgröße, Slices, Schichtdicke, Field of view, TR, TE, VENC, Averages, Flip Winkel, PAT-Faktor) für MPRAGE und Phasenkontrastangiographie.

	MPRAGE	(3D PC-MRA)	Einheit
Matrix	256x256	256x169	
Zeit	04:00:00	02:42:00	
Voxelgröße	1x1x0,7	0.8x0.5x6.0	mm ³
Slices	144	1	
Schichtdicke	0,9	6	mm
FOV	210x210		mm ²
TR	11	130x110	ms
TE	4,8	40 (38,1)	ms
VENC		CSF: 8 oder 10; BF:80 oder 100	
Averages	1	1	
Flip Winkel	15	20	°
PAT- Faktor	2		

Abkürzungen: 3D PC MRA = Drei dimensionale Phasenkontrastangiographie; TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, VENC= Velocity encoding Index, Averages = Mittelwert, PAT - Faktor = Parallele Akquisitionstechnik

3.4.3 Auswertung des Datensatzes

Die Auswertung der Phasenkontrast - Datensätze erfolgte unter Verwendung der Software MRICP (Version 1.4.35) (Alperin Non invasive Diagnostics, Miami, FL, USA).

Ein semiautomatisierter Segmentierungsalgorithmus („pulsatility - based segmentation“, PUBS) ermittelte die Grenze des zu beurteilenden Lumens auf Basis der Flussgeschwindigkeit von 32 Phasenkontrastaufnahmen, die einem Herzzyklus entsprechen, bei 42 Probanden.

Die Messebene wurde anatomisch so ausgewählt, dass der Fluss möglichst senkrecht zur Strömungsrichtung im Gefäßverlauf und nahe am Schädel gemessen werden konnte.

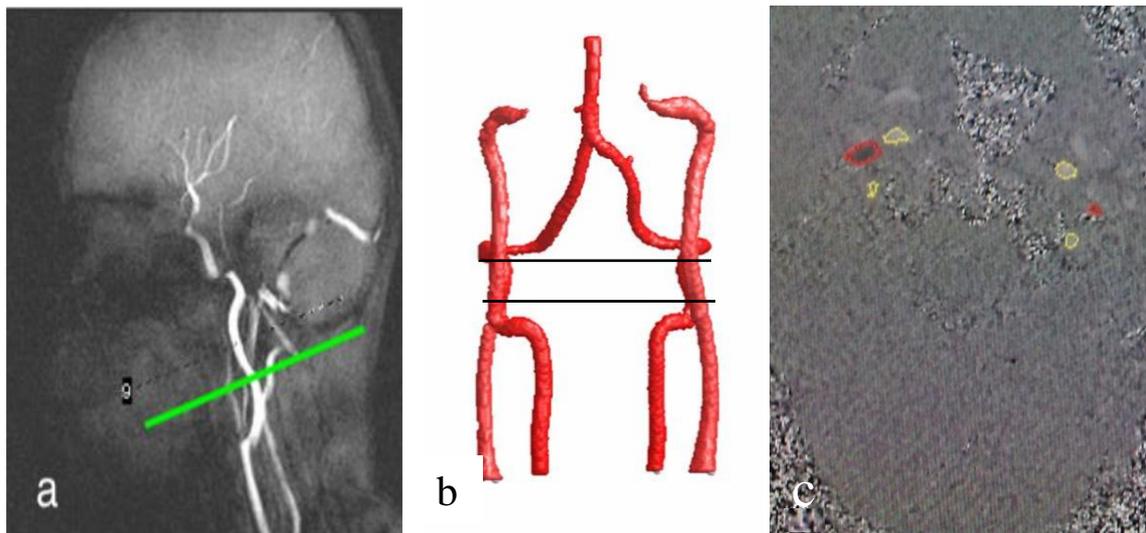


Abbildung 15: a. Messebene auf Höhe von C2 zur Erfassung des Blutflusses (grün). b. Bereich der Schnittebenen zur Messung des arteriellen Blutflusses in den Arteriae carotidae und den Arteriae vertebrales (zwischen den schwarzen Linien). c. Eingezeichnete Gefäße sowie Spinalkanal auf dem axialen Schnittbild: Arteriae carotides internae sowie Arteriae vertebrales (gelb), venöser Ausstrom in den Venae jugulares internae (rot).

Die Akquisitionsebene zur Erfassung des Liquorpendelflusses wurde ebenfalls auf Höhe des zweiten zervikalen Wirbelkörpers (C2) gewählt (*siehe* **Abbildung 16**).

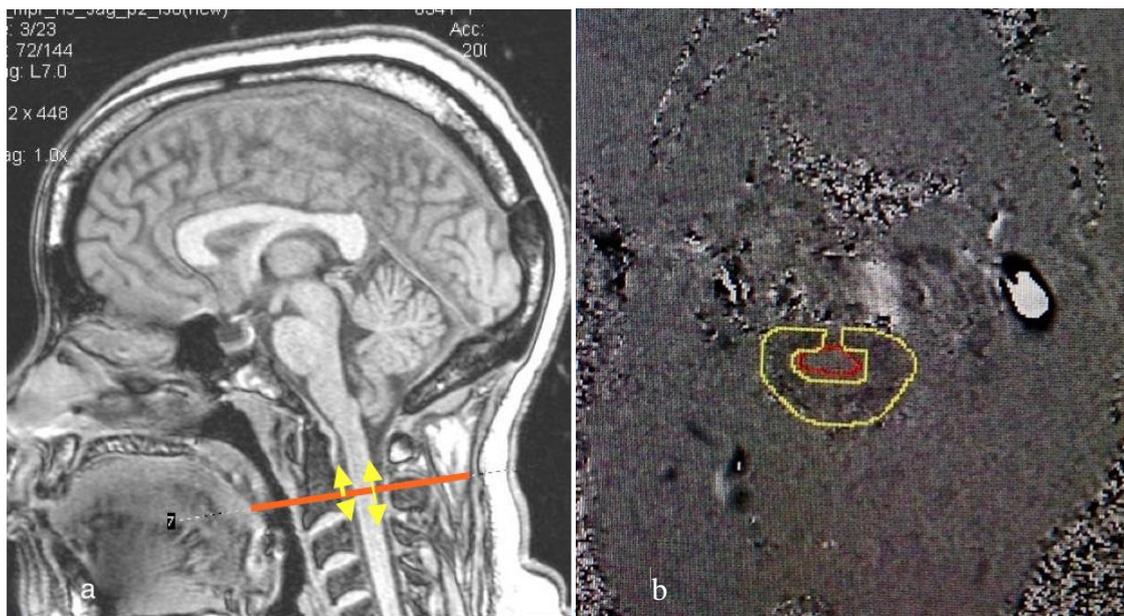


Abbildung 16: Messebene von CSF und CBF. a. Sagittaler Schnitt als Ebene zur Messung des Zerebro-spinalen Liquorpendelflusses (rot) im Spinalkanal auf Höhe des zweiten zervikalen Wirbelkörpers (C2). b. Transversaler Schnitt in der Messebene des CSF: b. Spinalkanal mit Liquor (gelb), Medulla spinalis (rot).

Aus der durchschnittlichen Geschwindigkeit innerhalb einer Querschnittsfläche des jeweiligen Blutgefäßes oder Liquorraumes wurde über die Zeit das Integral gebildet. Über dieses wurde die Volumenflussrate, die intrakraniale Volumenänderung, sowie die transkraniale Netto – Volumenflussrate innerhalb eines durch den Herzzyklus bestimmten Intervalls retrospektiv berechnet. Die Auswertung des Liquorpendelflusses und des systolischen arteriellen Blutstromes nach intrakranial wurden graphisch dargestellt und ausgewertet (*siehe **Abbildung 17** und **Abbildung 18***).

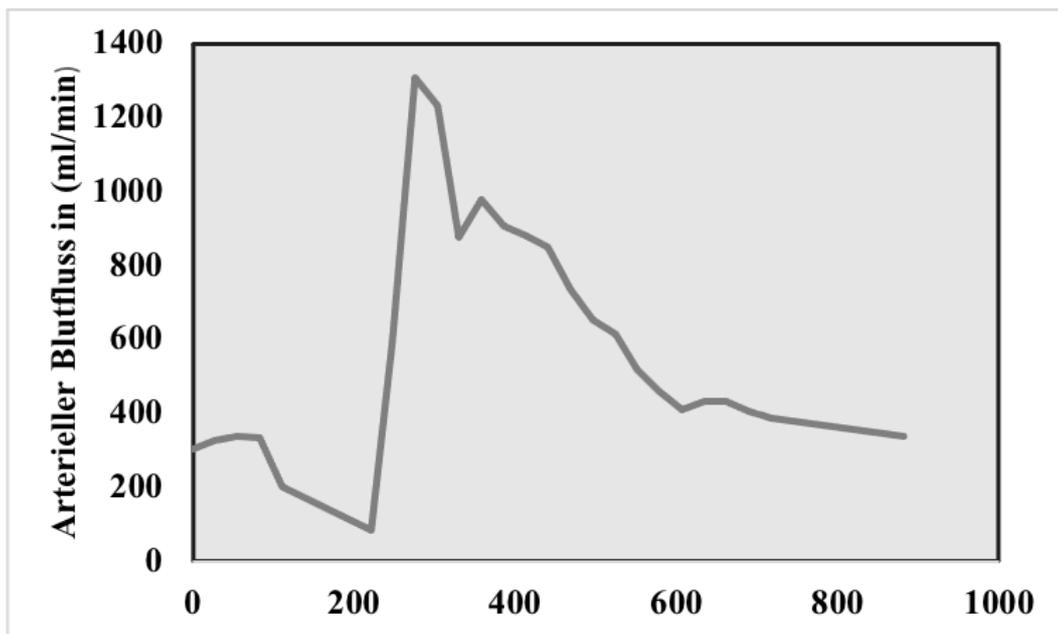


Abbildung 17: Beispiel der in der Phasenkontrastangiographie gemessenen Flusskurven für die arterielle Blutflussgeschwindigkeit, retrospektiv auf den Herzzyklus getriggert. Arterieller Bluteinstrom (in ml/min) über Systole und Diastole pro Zeit in Millisekunden.

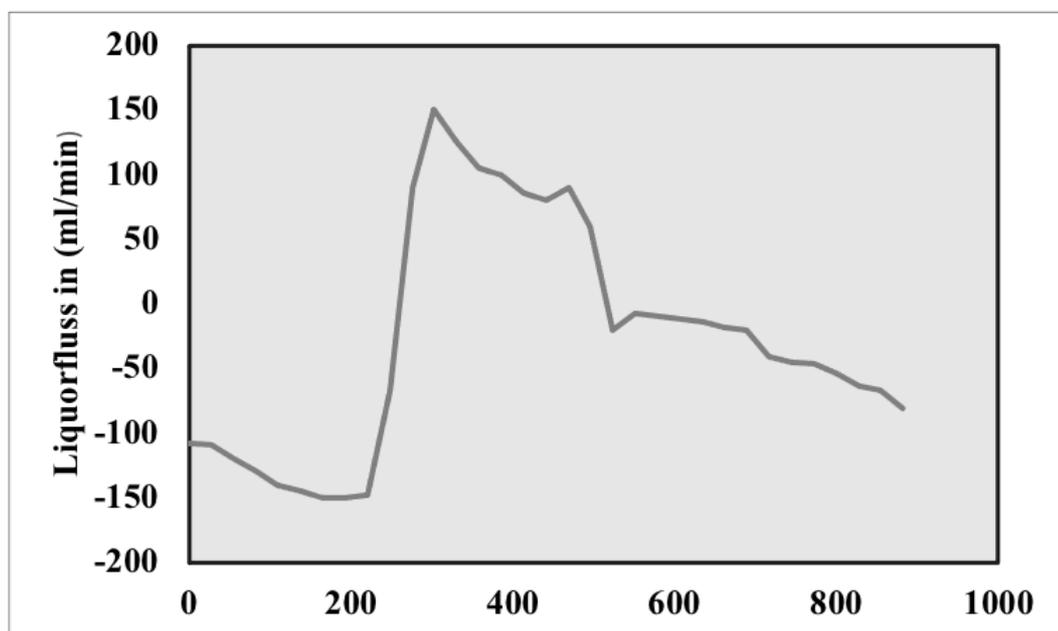


Abbildung 18: Beispiel der in der Phasenkontrastangiographie gemessenen Flusskurve des Liquorpendelflusses in ml/min retrospektiv auf den Herzzyklus getriggert (in ml/min) über Systole und Diastole pro Zeit in Millisekunden.

Zusätzlich wurde der Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 bei allen Probanden manuell erfasst und ausgewertet (*siehe **Abbildung 19***).



Abbildung 19: MRT-Bild eines NPH Patienten. Messung des Durchmessers des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 in der sagittalen MPRAGE-Sequenz. Zoom: Weite des Spinalkanals auf der Höhe der eingezeichneten Messebene (Zwischenwirbelraum C2/C3).

3.4.4 Anwendung der Software zur Auswertung

Die am MR - Tomographen akquirierten MR - Datensätze wurden automatisch mittels Computer rekonstruiert, ausgewertet und anschließend archiviert. Die Phasenkontrastdatensätze der Dual Sequenz wurden im Anschluss an einen weiteren Computer gesendet und an diesem mittels der Software MRICP Version 1.4.35 (Alperin Non invasive Diagnostics, Miami, FL, USA) ausgewertet.

Folgende Schritte wurden im MRICP Programm durchlaufen:

Der Untersucher ermittelte die Bildebene, in der das Gefäß das größte Lumen aufwies und wählte dieses aus. Alle Messungen wurden im Modus A (Automatik) durchgeführt. Das Programm

zeichnete somit automatisch den Umfang des ausgewählten Lumens ein. Dies reduzierte die Untersucherabhängigkeit der Auswertung. Der Untersucher konnte im Anschluss (wenn notwendig) die Lumengrenze manuell an die Gefäßstruktur anpassen.

Folgende Gefäße wurden mithilfe eines standardisierten Fensters eingezeichnet:

Arterien (*siehe Abbildung 20*):

- LICA (Left internal carotid artery / Linke Arteria carotis interna)
- RICA (Right internal carotid artery / Rechte arteria carotis interna)
- LVA (Left vertebral artery / Linke Arteria vertebralis)
- RVA (Right vertebral artery / Rechte Arteria vertebralis)

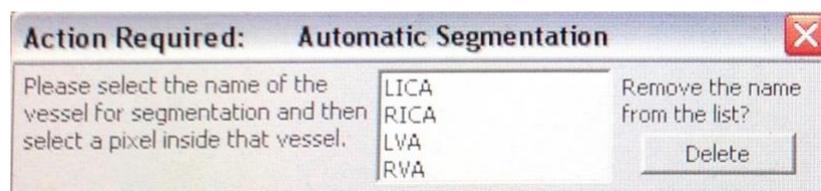


Abbildung 20: Fenster mit den Abkürzungen der einzuzeichnenden arteriellen Gefäße aus dem Programm MRICP.

Venen (*siehe Abbildung 21*):

- LIJV (Left intern jugular vein / Linke Vena jugularis interna)
- RIJV (Right intern jugular vein / Rechte Vena jugularis interna)

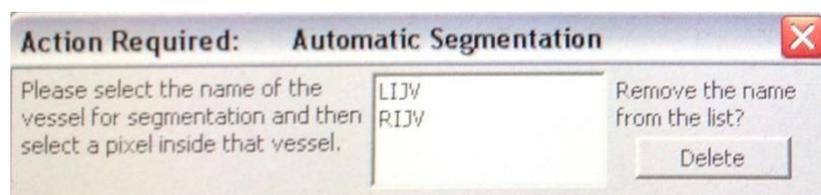


Abbildung 21: Fenster mit den Abkürzungen der einzuzeichnenden venösen Gefäße aus dem Programm MRICP.

Wie oben bereits erwähnt, lassen sich die Arterien in der Phasenkontrastbildung durch ihr schwarzes Lumen, die Venen durch ihr helles Lumen abgrenzen. Die Kontrastierung des Lumens dient als Kodierung für die Flussrichtung und kann individuell gewählt werden (*siehe auch Kapitel 3.4.2 bzw. Abbildung 15*). Sekundäre Venen, wie beispielsweise tiefe zervikale Venen, epidurale Venen oder vertebrale Venen wurden (wenn abgebildet) zusätzlich manuell erfasst.

Nach jeder Messung wurde die Auswertung gespeichert. Die Ergebnisse wurden somit ausgewertet und im „ICP Report“ dargestellt (*siehe Abbildung 22*).

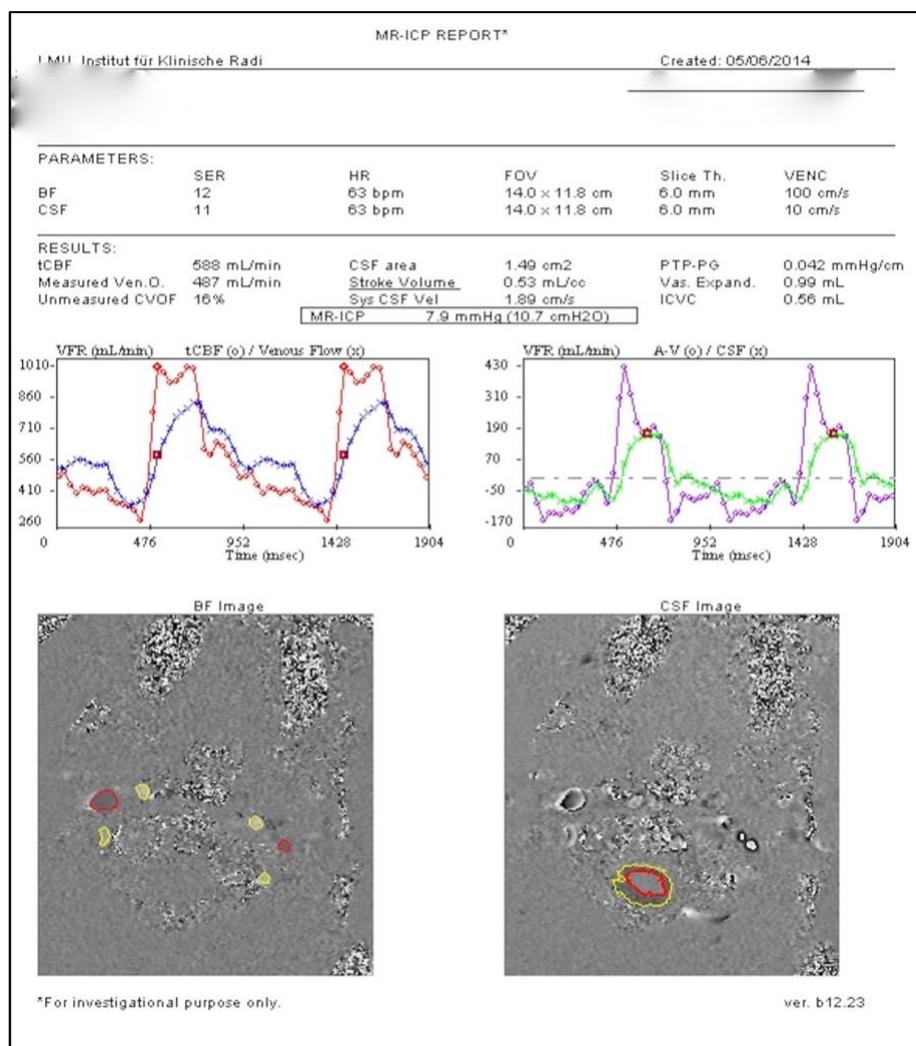


Abbildung 22: ICP Report aus dem Programm MRICP.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit der Software MATLAB (The mathWorks, Inc., Natick, MA, USA) und Excel (Microsoft® Excel for Mac 2019) durchgeführt. Die Datenauswertung erfolgte unter der Anwendung des zweiseitigen ungepaarten *t*-Tests. Voraussetzung war die Normalverteilung der Stichprobendaten. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolomogorov - Smirnov - Test mittels SPSS Version 17.0 für Windows (IBM) untersucht ebenso wie die Unabhängigkeit der Variablen im X^2 -Test überprüft. Eine weitere Voraussetzung war eine statistisch vergleichbare Standardabweichung (STD). Zur Erfassung der Stärke der Beziehung zwischen den Werten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Für die deskriptiven Daten wurden jeweils die STD und der Mittelwert berechnet. Als statistisch signifikant wurden Werte von $p < 0,05$ angesehen.

4 Ergebnisse

Auf der Basis der Phasenkontrastdatensätze der 42 Studienteilnehmer wurden die maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit sowie der jeweils maximale arterielle und venöse Blutfluss ermittelt. Dies erfolgte spezifisch für die drei in der Studie definierten Probandengruppen: NPH, HCO und HCY. Ebenso wurde die Korrelation zwischen dem Durchmesser des Spinalkanals (gemessen auf Höhe C2/C3) und der maximalen zerebrospinalen Liquorflussgeschwindigkeit (gemessen auf Höhe von C2) für die drei Probandengruppen ermittelt. Zu Beginn wurde die Normalverteilung der Variablen für alle Stichprobendaten geprüft (*siehe Zusatzmaterial 1*).

4.1 Maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit

Hinsichtlich der Werte der maximalen zerebrospinalen Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Probandengruppen. Der Mittelwert der maximalen zerebrospinalen Liquorflussgeschwindigkeit (\overline{CSF}_{max}) in der Gruppe der NPH Patienten war im Vergleich zur gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert (NPH: 153 ± 40 ml/min vs. HCO 329 ± 175 ml/min; $p < 0,01$). Der \overline{CSF}_{max} der gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe war im Vergleich zur jungen gesunden Kontrollgruppe wiederum signifikant verringert (HCO: 329 ± 175 ml/min vs. HCY: 472 ± 194 ml/min; $p < 0,05$) (*siehe Abbildung 23*).

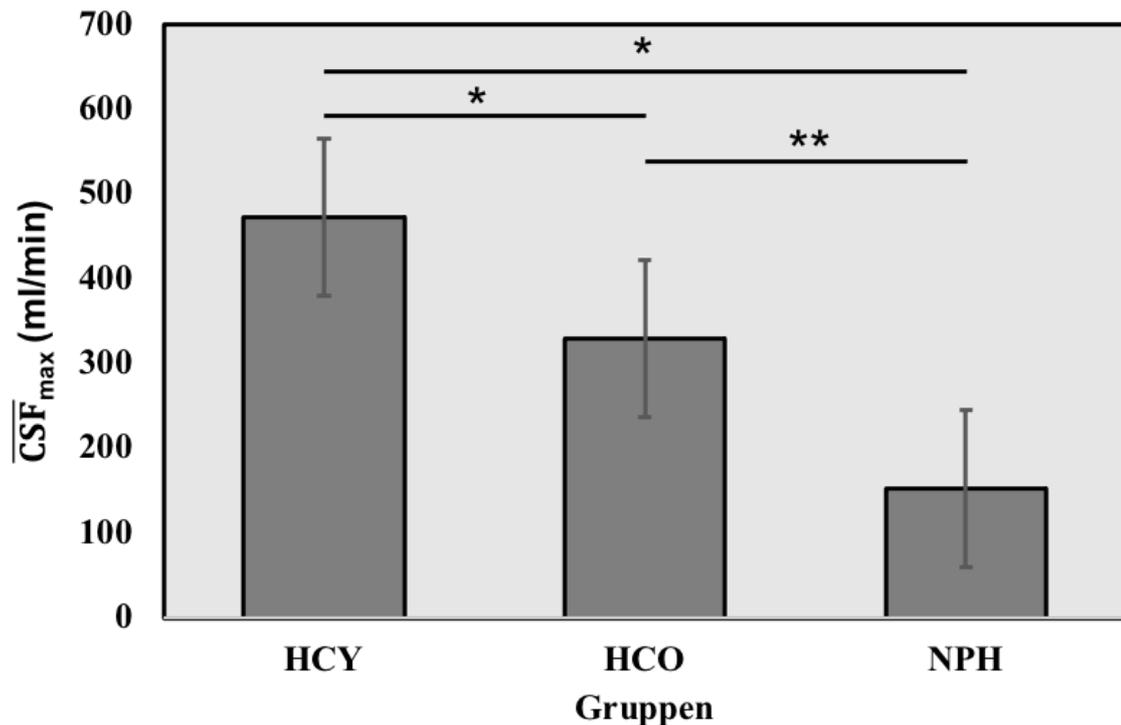


Abbildung 23: Maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}) dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (in ml/min) für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – junge Kontrollgruppe; HCO – gleichaltrige Kontrollgruppe; NPH – Normaldruckhydrozephalus). Statistischer Test: Zweiseitiger ungepaarter t-Test, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

4.2 Systolische arterielle Blutflussgeschwindigkeit

Hinsichtlich des Mittelwertes der maximalen systolischen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit (\overline{ACB}_{max}) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen NPH Patienten und der gesunden jungen bzw. gleichaltrigen Kontrollgruppe (NPH: 1160 ± 404 ml/min vs. HCO: 1470 ± 381 ml/min vs. HCY: 1400 ± 254 ml/min; p jeweils $> 0,05$), jedoch ein deutlicher Trend zwischen der NPH und HCO Gruppe, hin zu niedrigeren Werten, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Im Vergleich des Mittelwertes der maximalen systolischen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit der gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe mit dem der gesunden jungen Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (HCO: 1470 ± 381 ml/min vs. HCY: 1400 ± 254 ml/min; $p = 0,7$).

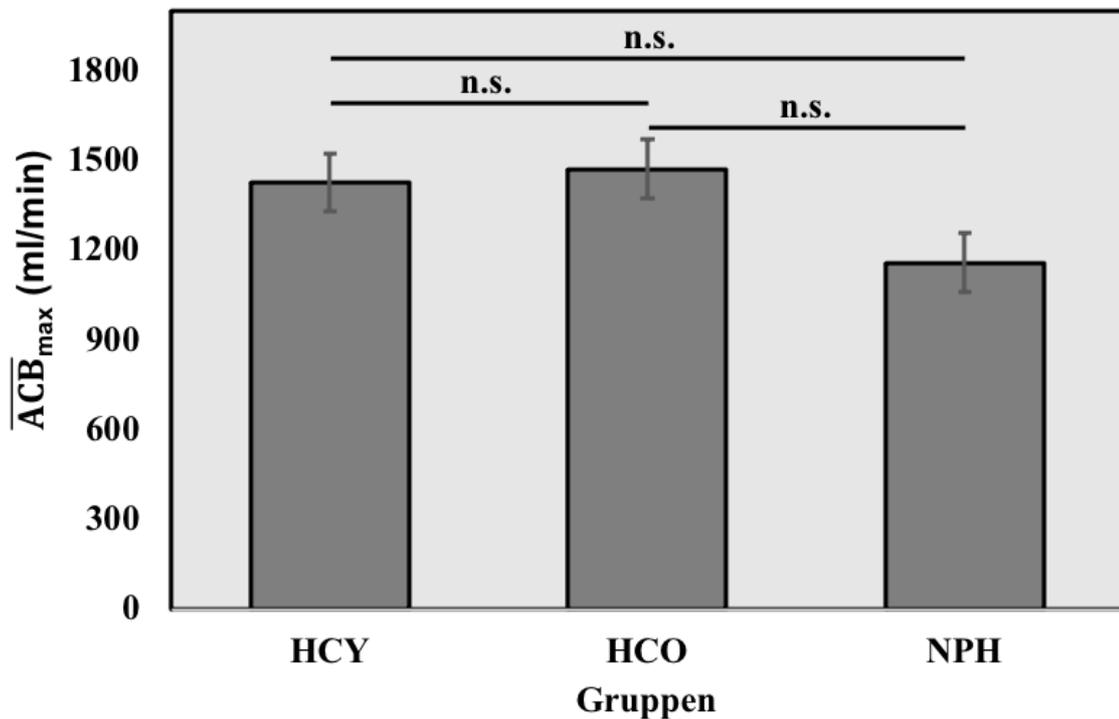


Abbildung 24: Maximale arterielle Blutflussgeschwindigkeit (\overline{ACB}_{\max}) dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (in ml/min) für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – junge Kontrollgruppe; HCO – gleichaltrige Kontrollgruppe; NPH – Normaldruckhydrozephalus). Statistischer Test: Zweiseitiger ungepaarter t-Test. n.s. – nicht signifikant.

4.3 Einfluss der mittleren maximalen systolischen Blutflussgeschwindigkeit auf die systolische Liquorflussgeschwindigkeit

Um den möglichen Einfluss der maximalen systolischen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit auf die maximale systolische Liquorflussgeschwindigkeit zu erfassen, wurde das Verhältnis zwischen beiden Werten berechnet. Dieses wurde als Quotient zwischen dem Mittelwert der maximalen systolischen zerebrospinalen Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakranial (\overline{CSF}_{\max}) und dem Mittelwert der maximalen systolischen arteriellen Flussgeschwindigkeit nach intrakranial (\overline{ACB}_{\max}) definiert. Im Folgenden wird dieser Wert als Quotient aus Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit ($\overline{CSF}_{\max} / \overline{ACB}_{\max}$) bezeichnet.

Der $\overline{CSF}_{\max} / \overline{ACB}_{\max}$ war bei NPH Patienten im Vergleich zur gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (NPH: $0,14 \pm 0,04$ vs. HCO $0,23 \pm 0,11$ ml/min; $p < 0,05$). Zudem war der Quotient aus Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit der gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zur jungen gesunden Kontrollgruppe signifikant verringert (HCO $0,23 \pm 0,11$ ml/min vs. HCY $0,33 \pm 0,13$; $p < 0,01$). Ebenso wie der Quotient aus Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit bei NPH Patienten im Vergleich zur jungen gesunden Kontrollgruppe (NPH: $0,14 \pm 0,04$ vs. HCY $0,23 \pm 0,11$ ml/min; $p < 0,001$) (siehe **Abbildung 25**).

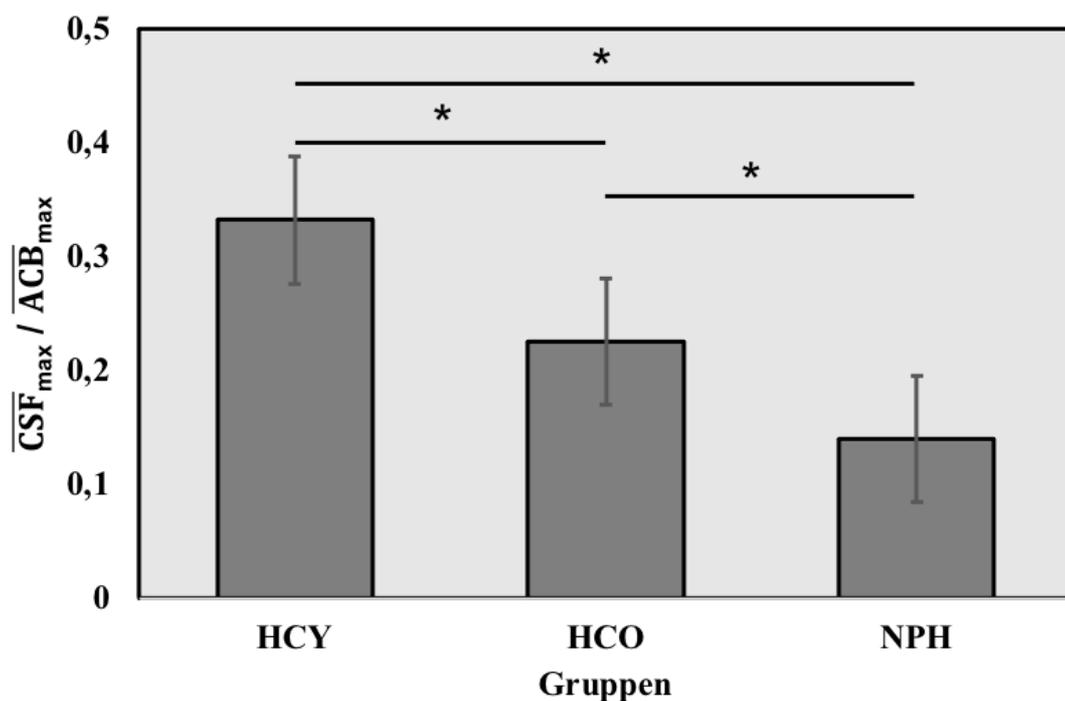


Abbildung 25: Der mittlere Quotient aus Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit ($\overline{CSF}_{\max} / \overline{ACB}_{\max}$) (für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – healthy control young; HCO – healthy control old; NPH – normal pressure hydrocephalus). Statistischer Test: Zweiseitiger ungepaarter t-Test, * $p < 0,05$).

Die folgenden Tabellen fassen die einzelnen Messwerte von CSF_{\max} und ACB_{\max} für die drei verschiedenen Patientengruppen (siehe **Zusatzmaterial 2 und**

Zusatzmaterial 4 im Anhang) sowie die Ergebnisse der statistischen Auswertung (*siehe Zusatzmaterial 5 im Anhang und Tabelle 7*) übersichtlich zusammen.

Tabelle 7: CSF_{max}, ACB_{max} und CSF_{max} / ACB_{max} mittels statistischem Test: zweiseitig ungepaarter t-Test und CSF nach Regression von ACB_{max} für die Gruppen NPH, HCO, HCY.

	NPH	HCO	HCY
CSF _{max}	152,7 ± 39,7 **, ***	329,0 ± 174,6 ****	472,3 ± 193,6
ACB _{max}	1159,2 ± 403,9 ****	1473,0 ± 381,0	1428,0 ± 254,4
CSF _{max} / ACB _{max}	0,1 ± 0,1 *, ***	0,2 ± 0,1 ****	0,3 ± 0,1
CSF nach Regression von ACB _{max}	83,5 ± 31,5	81,9 ± 162,5	81,1 ± 180,6

* p < 0,05 (vs. HCO)
 ** p < 0,01 (vs. HCO)
 *** p < 0,001 (vs. HCY)
 **** p < 0,05 (vs. HCY)

4.4 Durchmesser des Spinalkanals und maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit

Um den möglichen Einfluss der Weite des Spinalkanals auf die maximale systolische Liquorflussgeschwindigkeit zu erfassen, wurde die Weite des Spinalkanals auf Höhe des Zwischenwirbelraumes des zweiten und dritten Halswirbelkörpers (C2/C3) in cm gemessen und zwischen den drei Probandengruppen verglichen ($\bar{\varnothing}_{C2/C3}$).

Der Mittelwert der Weite des Spinalkanals war in der Gruppe der NPH Patienten sowohl im Vergleich zur gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe (NPH 1,25 ± 0,16 cm vs. HCO: 1,36 ± 0,12 cm; p < 0,05) als auch zur jungen gesunden Kontrollgruppe (NPH 1,25 ± 0,16 cm vs. HCY: 1,48 ± 0,08 cm; p < 0,001) signifikant vermindert. Auch die gleichaltrige Kontrollgruppe zeigte einen signifikant verminderten Wert gegenüber den jungen gesunden Kontrollen (HCO 1,36 ± 0,12 cm vs. HCY 1,48 ± 0,08 cm; p < 0,01) (*siehe **Abbildung 26-Abbildung 27** und **Tabelle 8***).

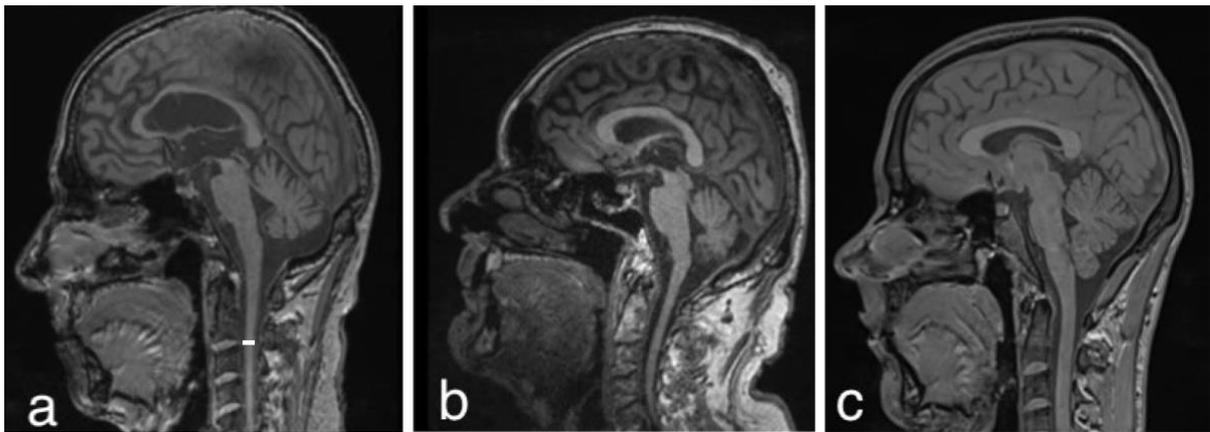


Abbildung 26: Sagittale MPRAGE-Sequenz, Vergleich der Weite des Spinalkanals auf Höhe C2/C3 bei a. NPH (beispielhafte Einzeichnung der Messebene C2/C3; weiß). b. HCO und c. HCY.

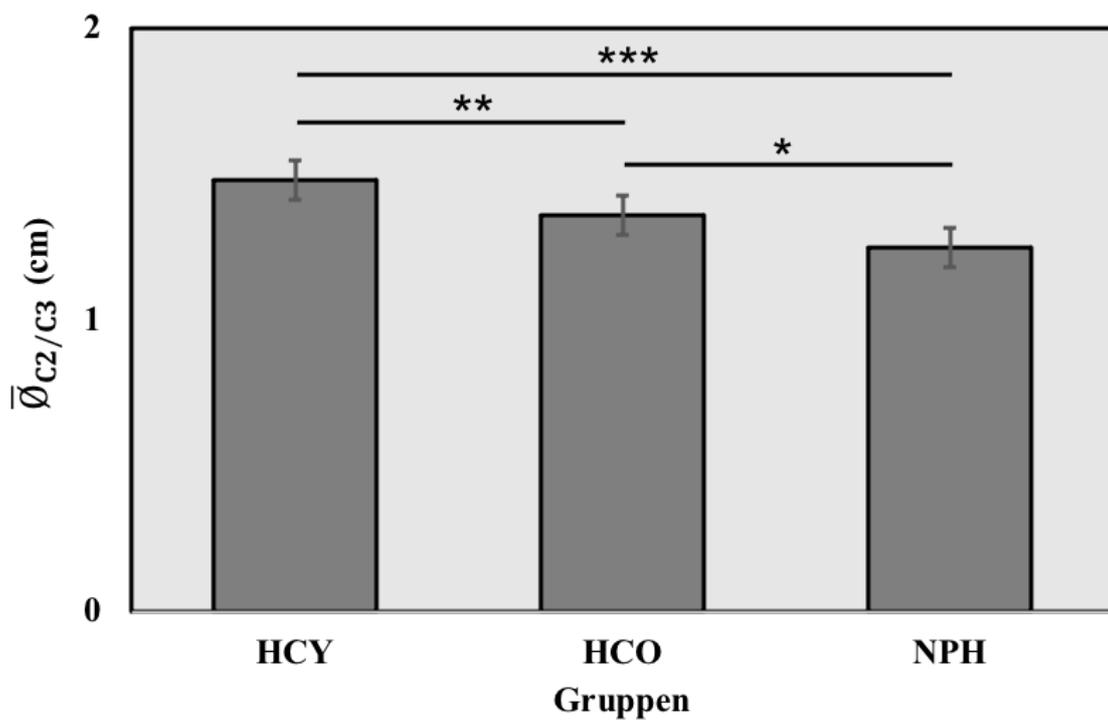


Abbildung 27: Mittelwert des Spinalkanaldurchmessers auf Höhe von C2/C3: ($\bar{\varnothing}_{C2/C3}$) in cm für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – junge Kontrollgruppe; HCO – gleichaltrige Kontrollgruppe; NPH – Normaldruckhydrozephalus). Statistischer Test: zweiseitig ungepaarter t-Test, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ***

Tabelle 8: Weite des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 bei den Gruppen NPH, HCO, HCY in cm. Statistischer Test: Zweiseitig ungepaarter t-Test.

	NPH (cm)	HCO (cm)	HCY (cm)
Weite des Spinalkanals (cm)	1,25 ± 0,16* ^{***}	1,36 ± 0,12 ^{**}	1,48 ± 0,08

* p < 0,05 (vs. HCO)

** p < 0,01 (vs. HCY)

*** p < 0,001 (vs. HCY)

4.5 Korrelation zwischen dem CSF_{max} und dem Durchmesser des Spinalkanals

Um einen möglichen statistischen Zusammenhang zwischen der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit und der Weite des Spinalkanals zu erfassen, wurde das Verhältnis zwischen beiden Werten berechnet.

Hierzu wurde die Korrelation zwischen dem Mittelwert der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakranial CSF_{max} und dem Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 ($\bar{\emptyset}_{C2/C3}$) mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Es zeigte sich eine signifikante, positive Korrelation zwischen beiden Parametern, die sich mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,47$ ($p < 0,05$) abbildet (*siehe **Abbildung 28***).

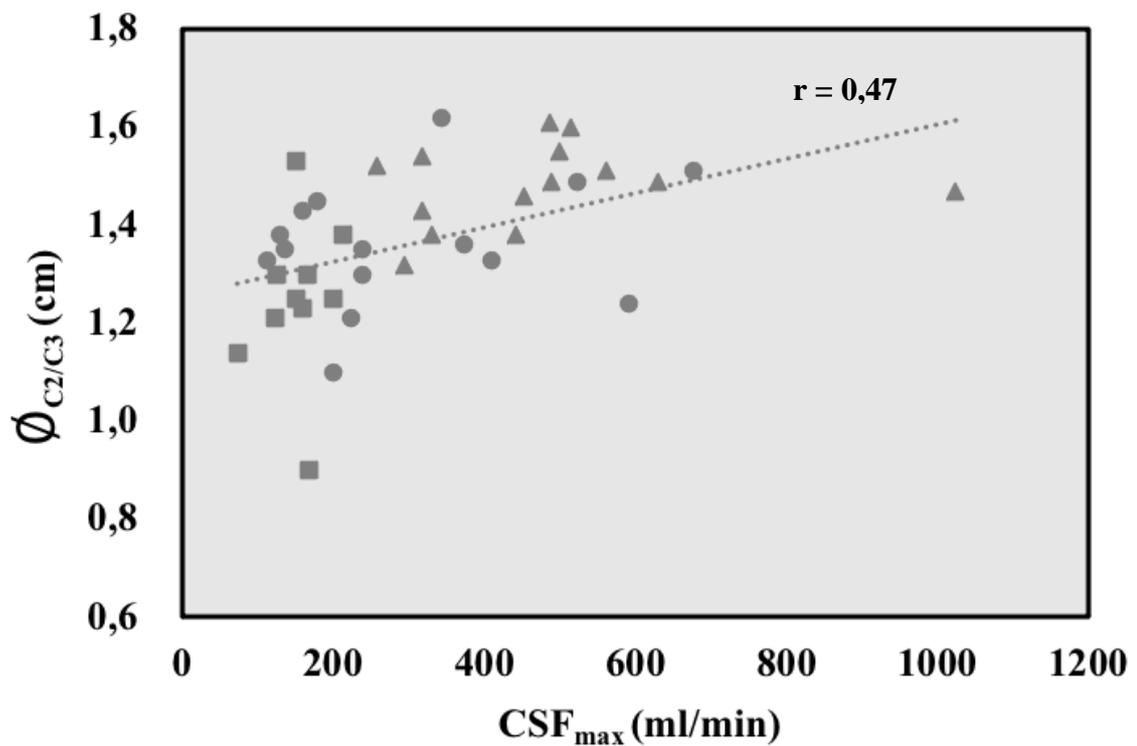


Abbildung 28: Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe C2/C3 ($\varnothing_{C2/C3}$) in cm und der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakranial CSF_{max} in ml / min mit $p < 0,05$. Statistischer Test: Korrelationskoeffizient nach Pearson. Dargestellte Gruppen jeweils als Vierecke: NPH, Kreise: HCO, Dreiecke: HCY. r = Korrelationskoeffizient.

4.6 Kardiovaskuläre Erkrankungen als möglicher Risikofaktor für einen Normaldruckhydrozephalus

Die Verteilung von kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren in den untersuchten Gruppen wird in **Tabelle 9** deskriptiv aufgeführt.

In der untersuchten NPH Gruppe liegt nach Berechnung der Prävalenz in der Auswertung von kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren im Vergleich zur HCO und HCY Gruppe ausschließlich eine höhere Prävalenz des arteriellen Hypertonus vor (NPH 50%, HCO 33%). Es

liegt keine höhere Prävalenz von weiteren kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren wie beispielsweise Vorhofflimmern, koronarer Herzerkrankung und Hypercholesterinämie bei NPH Patienten, gegenüber der HCO Gruppe vor (NPH 10% zu HCO 22%) (*siehe Tabelle 9*). Die Berechnung der Prävalenzen erfolgte über die Berechnung des Quotienten Q (Q = Erkrankter Patient in der Gruppe/Gesamtpopulation in der Gruppe) in der Software Excel. Der jeweilige Quotient wird in diesem Abschnitt prozentual wiedergegeben. In der HCY Gruppe lagen keine kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren vor. Die spezifischen Vorerkrankungen der einzelnen Patienten in den verschiedenen Probandengruppen NPH, HCO und HCY werden im Anhang in einer ausführlichen Tabelle dargestellt (*siehe Zusatzmaterial 6*).

Tabelle 9: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren der Probandengruppen NPH, HCO und HCY

	NPH (n=10)	HCO (n=18)	HCY (n=14)
Geschlecht (w/m)	8/2	11/7	8/6
Arterieller Hypertonus	5/10	6/18	0/14
Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren (VHF; HLP, KHK)	1/10	4/18	0/14

Abkürzungen: VHF: Vorhofflimmern, HLP: Hypercholesterinämie, KHK: Koronare Herzerkrankung.

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass die maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}) bei NPH Patienten im Vergleich zur HCO und HCY Gruppe statistisch signifikant vermindert ist. Die maximale arterielle Blutflussgeschwindigkeit (ACB_{max}) ist bei NPH Patienten tendenziell verringert, jedoch ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wird.

Durch die Weiterentwicklung des eingeführten Parameters CSF_{max} , konnte der Quotient aus Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit (CSF_{max} / ACB_{max}) erstmalig entwickelt werden, mit dessen Hilfe nachgewiesen werden konnte, dass die maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}) ein selbstständiger Parameter ist, der sowohl den Einfluss der maximalen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit (ACB_{max}) als auch die altersbedingten Veränderungen übertrifft.

Die ACB_{max} wird durch Complianceveränderungen und ggf. altersbedingte Veränderungen affiziert, jedoch spiegeln sich diese Veränderungen nicht im gleichen Umfang beim Einfluss der ACB_{max} auf die CSF_{max} wider. Das bedeutet, dass die Veränderungen der CSF_{max} bei NPH Patienten stärker ausgeprägt sind als die, die durch die ACB_{max} beeinflusst werden. Somit stellt die CSF_{max} einen sicheren und eigenständigen Parameter in der Diagnostik der NPH Erkrankung dar.

Überdies konnte gezeigt werden, dass der Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 bei NPH Patienten zusätzlich zu altersbedingten Veränderungen (Vergleich HCO zur HCY Gruppe) signifikant verringert ist. Bei allen Probandengruppen korreliert die Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakranial mit dem Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3. Die NPH Gruppe zeigt die größte Abnahme des Durchmessers im Spinalkanal und hat somit die geringste Liquorflussgeschwindigkeit prästenotisch aufgrund des geringsten Spinalkanaldurchmessers im Vergleich zur HCO und HCY Gruppe. Zur Verdeutlichung wurde die Korrelation zwischen der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit nach

extrakranial CSF_{max} und dem Spinalkanaldurchmesser auf Höhe C2/C3 ($\emptyset_{C2/C3}$) berechnet. Es besteht eine positive gruppenübergreifende Korrelation zwischen der CSF_{max} und dem $\emptyset_{C2/C3}$.

Die Untersuchung der maximalen venösen Blutflussgeschwindigkeit ergab bei konstantem venösen Blutausstrom aus dem Schädel keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen - dieser Ansatz wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

5 Diskussion

Die durchgeführte Studie über den NPH ermöglicht eine innovative Analytik anhand von neu eingeführten Messparametern. Diese könnten als Zusatzparameter in der zukünftigen Diagnostik und Behandlung von NPH Patienten eingesetzt werden.

Aktuelle Messmethoden ermöglichen die Bestimmung des Liquorflusses im Aquädukt unter Anwendung der MRT mit Hilfe der Phasenkontrastangiographie als funktionelle Sequenz. Die in der Promotionsarbeit analog durchgeführten Messungen erfolgten nicht auf Höhe des Aquädukts, sondern auf Höhe des zervikalen Spinalkanals (C2), um eine verlangsamte extrakranielle systolische Liquorflussgeschwindigkeit bei NPH Patienten, verursacht durch eine verminderte Compliance der spinalen Liquorräume, nachzuweisen. In Folge könnte sich hieraus eine neue Lokalisation für die Messung des Liquorflusses zur Differenzierung von NPH - gegenüber nicht NPH Patienten etablieren.

Die Ergebnisse der erniedrigten CSF_{max} bei NPH Patienten im Vergleich zu den anderen Probandengruppen (HCO und HCY) und die daraus in der Promotionsarbeit entwickelten Messparameter (*siehe Kapitel 4*) ergänzen den aktuellen Forschungsstand anderer Gruppen, welche die Messungen des Liquorflusses im Aquädukt und somit proximal zu C2, bei einer bei NPH eventuell distal von C2 vorhandenen Abnahme des Spinalkanaldurchmessers, durchgeführt haben [112-114].

Folgt die Entwicklung dem Trend, dass die Messanalytik weiter an Genauigkeit und Präzision in der Diagnostik zunimmt, können NPH Patienten in Folge der Diagnosestellung immer besser von gesunden Personen, weiteren Hydrozephalusformen, z.B. den häufigsten sekundären Hydrozephalusformen (Hydrozephalus occlusus, Hydrozephalus malresorptivus, Hydrozephalus evacu) und Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, abgegrenzt werden.

Die Frage ob das Patientenalter eine wesentliche Rolle in der Veränderung des zerebralen Blutflusses spielt, wird in Hinblick auf die NPH Erkrankung diskutiert (*siehe Kapitel 5.1*).

Aktuelle Ergebnisse anderer Forschungsgruppen postulieren, dass bei NPH Patienten die intrazerebrale Blutflussgeschwindigkeit vermindert ist und zwar unabhängig vom Alter. Ebenso besteht wahrscheinlich bei NPH Patienten eine erhöhte Prävalenz von weiteren, mit dem Alter assoziierten Faktoren, wie kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren. Hier ist exemplarisch der arterielle Hypertonus aufzuführen [115-118] (*siehe Kapitel 5.6*).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Parameter CSF_{\max} durch die erstmalige Einführung des Quotienten $\overline{CSF}_{\max} / \overline{ACB}_{\max}$ als diagnostischer Marker weiterentwickelt. Grundvoraussetzung für die Weiterentwicklung des Parameters CSF_{\max} war die Frage, ob dieser von der arteriellen Blutflussgeschwindigkeit abhängig ist (*siehe Kapitel 5.2*).

Durch die abnehmende Compliance der Liquorräume und Gefäße wird in direktem Maße sowohl die Liquorflussgeschwindigkeit als auch die intra- und extrazerebrale Blutflussgeschwindigkeit beeinflusst (*siehe Kapitel 5.3*) [6, 119]. Vermutlich hat die Abnahme der Compliance der Liquorräume bei NPH Patienten einen großen Einfluss auf die Ursache der NPH Erkrankung. Dies zeigt sich auch dadurch, dass der verminderte CSF_{\max} bei NPH Patienten ein Parameter ist, der einen größeren Einfluss hat als der arterielle Blutfluss nach extrakranial, da dieser auch nach Korrektur für den ACB_{\max} weiterhin aussagekräftig bleibt (*siehe Kapitel 5.2*). Infolge wird die These verstärkt, dass durch die reduzierte Compliance der Liquorräume eine Reduktion des Windkesselleffektes bedingt ist (*siehe Kapitel 5.3*). Diese Reduktion des Windkesselleffektes wird somit bei NPH Patienten erstmals durch den Parameter der CSF_{\max} messbar gemacht.

Die Untersuchung des Spinalkanaldurchmessers auf Höhe von C2/C3 zeigte einen statistisch signifikant reduzierten Durchmesser bei NPH Patienten. Dies legt nahe, dass eine Assoziation zwischen der reduzierten Durchflussgeschwindigkeit auf Höhe von C2 und der Durchmesserabnahme auf Höhe von C2/C3 vorliegen könnte. Dieser Effekt konnte durch die Durchführung einer Regressionsanalyse unterstrichen werden. Dies wird in **Kapitel 5.4** diskutiert.

Der bereits in anderen Studien nachgewiesenermaßen erhöhte Liquorpendelfluss im Aquädukt und der hier beschriebene erniedrigte CSF_{max} könnten beide ein Hinweis auf die Verengung des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 bei NPH Patienten sein. Darüber hinaus wird dieser Effekt vermutlich durch eine verminderte Compliance der spinalen Liquorräume verstärkt (*siehe Kapitel 5.3 und 5.4*).

Eine der zu diskutierenden Hauptproblematiken des NPH ist dessen Diagnosestellung, insbesondere die Abgrenzung zu weiteren neurologischen Erkrankungen. Dies wird in **Kapitel 1.1** weiter erläutert. Die neurologischen Erkrankungen, bzw. neurologischen Ausfälle, können ggf. durch Schädigungen des Gehirnparenchyms entstehen. Diese Modifikationen können wiederum im Zusammenhang mit einer Alteration der periventriculären Durchblutung stehen. Inwieweit dies bereits erforscht ist, ist Thema der Diskussion in **Kapitel 5.7**.

Es folgt die detaillierte Diskussion der einzelnen Ergebnisse, angelehnt an den Aufbau der Promotionsarbeit.

5.1 Evaluierung der Altersabhängigkeit von Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit bei NPH Patienten

Die Dynamik des zerebralen Blut- und Liquorflusses ist bereits seit dem letzten Jahrhundert Gegenstand der Forschung und wird auch nach wie vor in multiplen Studien untersucht [1, 65, 120]. Auf der Suche nach dem Pathomechanismus des NPH untersuchte man den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Flussdynamik und möglichen Veränderungen der Gefäßcompliance in Abhängigkeit vom Alter. Der derzeitige Stand der Forschung nimmt eine altersbedingte Abnahme des CSF und des totalen arteriellen zerebralen Blutflusses (tACB), definiert als die Summe des mittleren arteriellen Blutflusses der rechten und linken Arteria carotis interna sowie der Arteria vertebrales, an.

So untersuchten El Sankari et al., als eine der bekanntesten Forschungsgruppen auf diesem Gebiet, mittels PC-MR-Tomographie bei gesunden Probanden die Auswirkung des Faktors Alter sowohl auf den zerebralen Blutfluss als auch auf den Liquorfluss. Die Messungen erfolgten in der Messebene C2/C3 ebenso wie im Aquädukt und waren ebenfalls mit dem Herzzyklus synchronisiert. Das Team von El Sankari et al. verglichen eine junge, gesunde Gruppe gegenüber einer alten, gesunden Gruppe.

Es zeigte sich sowohl im Aquädukt als auch auf der Ebene von C2/C3 eine altersabhängige Abnahme des CSF, der systolischen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit sowie des gesamten zerebralen Blutflusses (tCBF) [118]. Die Ergebnisse der veränderten Blutflussgeschwindigkeit wurden durch die Studie von Buijs, P.C., et al, in welcher mittels MR-Phasenkontrastangiographie der totale arterielle Blutfluss untersucht wurde, bestärkt. Auch hier wurde eine globale altersabhängige Abnahme des totalen zerebralen Blutflusses nachgewiesen [121].

Andere Studien, deren Methodik und Messregion sich jedoch komplett von den oben genannten Studien abgrenzen wie beispielsweise die Studie von Meltzer et al, zeigen, indem sie den kortikalen Blutfluss mittels PET - CT nach Korrektur von partiellen Volumina messen, keine altersabhängigen Flussveränderung des regionalen zerebralen Blutflusses (CBF) [117].

Allgemein sind altersbedingte Veränderungen des zerebralen Blut- und Liquorflusses aber als wahrscheinlich anzusehen, weil eine altersabhängige Progredienz der Gefäßveränderungen durch Arteriosklerose und Abnahme der Elastizität, durch Ermüdung und Verschleiß der Kollagenfasern, allgemein anerkannt ist [67]. Somit kann man davon ausgehen, dass diese Veränderungen auch bei NPH Patienten vorliegen und altersabhängig zunehmen.

In der hier durchgeführten Studie zeigte sich hinsichtlich des maximalen systolischen arteriellen Blutflusses auf Höhe von C2 kein signifikanter Unterschied zwischen NPH Patienten und sowohl der gesunden jungen als auch der gleichaltrigen Kontrollgruppe. Beim Vergleich der maximalen systolischen arteriellen Blutflussgeschwindigkeit der NPH Patienten mit dem der

gesunden jungen und gleichaltrigen Kontrollgruppe zeigte sich dennoch ein deutlicher Trend hin zu niedrigeren Werten, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Dieser Trend, der eine vermutlich reduzierte Compliance der Gefäße widerspiegelt, könnte einen direkten Einfluss auf die CSF_{max} haben.

Um zu zeigen, dass die CSF_{max} ein belastbarer Parameter ist, der einen größeren Einfluss als die altersbedingten Veränderungen und die damit assoziierte reduzierte zerebrale Blutflussgeschwindigkeit ACB_{max} hat, wurde der Quotient $\overline{CSF}_{max} / \overline{ACB}_{max}$ eingeführt.

5.2 Evaluierung der Abhängigkeit der CSF_{max} vom ACB_{max} durch die Einführung des Quotienten $\overline{CSF}_{max} / \overline{ACB}_{max}$

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigten eine signifikante Reduktion des CSF_{max} in NPH Patienten, sowohl im direkten Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Probanden als auch zu jungen, gesunden Probanden. Eine signifikante Reduktion des CSF_{max} zeigte sich ebenso in der Kontrollgruppe der gleichaltrigen Probanden, gegenüber der HCY Gruppe.

Die Frage, ob die CSF_{max} von der ACB_{max} und ggf. vom Patientenalter abhängig ist, wurde durch die erstmalige Einführung und Entwicklung des Parameters bzw. des Quotienten $\overline{CSF}_{max} / \overline{ACB}_{max}$, in dieser Arbeit untersucht. Anhand des beschriebenen Quotienten wurde nachgewiesen, dass die Abnahme des CSF_{max} , bei NPH Patienten auf Höhe von C2, einen größeren Einfluss als die erwarteten altersabhängigen Veränderungen des zerebralen Blutflusses hat und die bereits durch das Alter bedingten Veränderungen ergänzt (*siehe Kapitel 4.3*).

Der CSF_{max} ist somit ein solider, charakteristisch für die pathologischen Flussveränderungen bei NPH Patienten stehender und leicht zu erhebender MR - basierter Parameter, der die Diagnose des NPH unterstützen könnte.

Somit wurde unter Zuhilfenahme des erstmalig eingeführten Quotienten $\overline{CSF}_{\max} / \overline{ACB}_{\max}$ nachgewiesen, dass der CSF_{\max} ein bei NPH Patienten eindeutig über die Altersabhängigkeit hinausreichender Parameter im Sinne eines vom Alter des Patienten separierter diagnostischer Marker der Erkrankung ist und dieser Effekt stabil ist, auch wenn man mit dem ACB_{\max} korrigiert.

5.3 Die Compliance

In **Kapitel 1.1.9.2.1** wurde der Begriff Compliance eingeführt. Diese spielt, wie bereits erwähnt, in der Pathophysiologie des NPH eine wesentliche Rolle und wurde bereits durch verschiedene Forschergruppen untersucht. Sowohl das Team um Greitz als auch Bateman et al beschrieben bzw. untersuchten die Pathophysiologie des NPH [6, 65, 122].

Greitz definiert den NPH als eine Form des kommunizierenden Hydrozephalus. Er beschreibt die reduzierte Compliance der intra- und extrazerebralen Arterien und den Wegfall des Windkesseneffektes als die Ursache des NPHs. Die arterielle Pulswelle wird somit nach Wegfall des Windkesseneffektes direkt auf die intrazerebralen Kapillaren übertragen, statt über den Ausstrom von venöser Flüssigkeit und Liquor aus dem Schädel ausbalanciert zu werden. Die Energie der Volumen- und Pulsamplitude wird von den Arterien an die Kapillaren und die Gehirnsubstanz weitergegeben. Dies ist definiert als "Conservation of momentum" [65].

In Konsequenz wird der Druckgradient zwischen dem spinalen Liquorraum und den Kapillaren angeglichen, jedoch reicht der Druck in den Liquorräumen nicht aus bzw. erreicht nicht das Level des Kapillardruckes, sodass im Verhältnis weniger Liquor in den Kapillaren resorbiert wird. Die Kapazitätsgefäße (z.B. Venen, die bei niedrigem Druck große Volumina aufnehmen können; in diesem Fall die zerebralen und kortikalen Venen und zerebralen Kapillargefäße) werden komprimiert. Dies verursacht eine reduzierte Durchlässigkeit der Kapillaren und Venen für den Blutfluss. Um die Durchblutung aufrechtzuerhalten, steigt der Blutdruck wiederum an

und damit auch der von den Kapazitätsgefäßen (s.o.) ausgeübte Gegendruck. In Folge wird die Gehirnschubstanz durch die Pulswellen direkt gegen die Schädeldecke und die Ventrikel gepresst. Resultierende Scher- und Druckkräfte schädigen die periventrikuläre Gehirnschubstanz. Hierbei kommt es im Verlauf zu einem Schubstanzverlust und zu einer konsekutiven Ventrikelverweitung. Der dadurch erhöhte Ventrikeldruck resultiert in einem hyperdynamischen Fluss des Liquors im Aquädukt. Die Sylvische Fissur wird ebenfalls vergrößert.

Der Druck ist durch seine pulsierende Existenz nur transient vorhanden. Um die Druckspitzen der Pulswellen zu erfassen, wäre eine kontinuierliche Druckmessung erforderlich. Hierbei handelt es sich um den sogenannten "Transmantel Pulsatile Stress" oder "Transmantelverweitung", welcher ein Druckgefälle zwischen den Ventrikeln und dem Subarachnoidalraum beschreibt [65].

Folgt man der Aussage von Greitz [65], so ergibt sich aus dem von ihm postulierten, reduzierten Blutvolumen bei NPH Patienten, aus der Formel $\frac{\Delta V}{\Delta t} = v_A \times A$ (siehe **Kapitel 1.1.10**) eine Reduktion des arteriellen Blutflusses. Dies lässt sich aus dem entsprechend reduzierten Schlagvolumen ableiten.

Im Vergleich zu Greitz fanden wir in dieser Arbeit keinen signifikant verminderten, jedoch tendenziell reduzierten maximalen systolischen arteriellen Blutfluss bei NPH Patienten.

Analog schlussfolgern wir, dass eine verminderte Compliance eine Ursache der Veränderung des Liquorflusses sein könnte, weil in der Promotionsarbeit eine signifikant verminderte CSF_{max} auf Höhe von C2 festgestellt wurde. Daher wird vermutet, dass der Pathophysiologie des NPH eine spinale Komponente zugrunde liegen könnte. Die Ursache könnte eine reduzierte Compliance der spinalen Liquorräume und damit ein vermindertes Windkesseneffekt sein. Somit läge den Liquordruckspitzen bei NPH Patienten nicht alleine eine verminderte Compliance der Blutgefäße, sondern ebenso eine Complianceminde rung der spinalen Liquorräume zugrunde. Die verminderte CSF_{max} könnte die erste messbare Evidenz einer verminderten Compliance der spinalen Liquorräume sein.

Ebenso könnte eine in dieser Arbeit bildmorphologisch nachgewiesene Verengung des Spinalkanals bei NPH Patienten auf Höhe von C2/C3, infolge deren der Liquorfluss vor der

Verengung verlangsamt sein könnte, ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus in der Entstehung des NPH sein (*siehe Kapitel 5.4*).

Greitz führte seine Messungen im Aquädukt, also weiter kranial bezogen auf die Verengung durch und konnte im Einklang mit weiteren Arbeitsgruppen einen erhöhten Liquorpendelfluss im Aquädukt nachweisen [72]. Der erhöhte Liquorpendelfluss verhält sich analog zu der in dieser Promotionsarbeit gemessenen reduzierten Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}). Bei Greitz sorgt die verminderte arterielle Compliance für eine Reduktion des Blutstroms, der infolge den Liquor mit einer erhöhten Frequenz in den Liquorräumen pendeln lässt; hier spezifisch im Aquädukt dargestellt.

In dieser Dissertation müsste, bei gleichen Voraussetzungen, ebenfalls eine Reduktion der CSF Pulsation bis zur Verengung des Spinalkanals, bei NPH Patienten gegenüber der HCO und HCY Gruppe gemessen, auf der Höhe von C2/C3, vorliegen. Die in dieser Studie gemessene resultierende Reduktion des Liquorflusses könnte durch die Verengung des Spinalkanals bei NPH Patienten im Vergleich zur HCO und HCY Gruppe begründet sein und wird vermutlich durch einen erhöhten Liquorrückfluss als Teilkomponente des Gesamtliquorpendelflusses kompensiert. Entsprechend der oben aufgeführten Formel (*siehe Kapitel 1.1.10*) wurde anhand des reduzierten Liquorvolumenstroms eine Reduktion der Liquorraumquerschnittsfläche postuliert, die als Verengung interpretiert und anschließend bildmorphologisch mittels vermindertem Durchmesser des Spinalkanals nachgewiesen wurde [65].

Neben Greitz wegweisenden Schlussfolgerungen vertritt auch Bateman die Theorie, dass die pathogenetische Ursache des NPH eine verminderte Compliance der zerebralen Gefäße sei. Bateman hingegen stellt die verminderte Compliance der oberflächlichen kortikalen Venen als Ursache für einen NPH in den Vordergrund und definiert ihn wie Greitz als eine Subform des kommunizierenden Hydrozephalus. Aufgrund der verminderten zerebralen Compliance in Arterien und Venen kommt es final zu einer Schädigung des subkortikalen Parenchyms, welches den sukzessiv ansteigenden Druck im Hirnparenchym bei NPH Patienten kompensiert. Durch die reduzierte Compliance fördert die Pulsation der Gefäße über die Kapillare vermehrt Flüssigkeit ins Parenchym. Dies kann die zusätzliche Flüssigkeitsmenge nicht mehr aufnehmen. Der Kompensationsmechanismus ist erschöpft und es kommt zur parenchymalen Volumenzunahme und Atrophie aufgrund des Pulsationsdruckes. Die Erweiterung der inneren

Ventrikelräume ist nach Bateman eine passive Folge des Substanzverlustes des umgebenden Parenchyms. Bateman zufolge sei demnach weder der von Greitz als „transmantle pressure“ beschriebene Gradient noch ein „transkortikaler Gradient“ mit höherem oberflächlichem Druck der Auslöser für die Ventrikeldilatation [65, 122]. Bateman postuliert außerdem, dass die vermehrte Pulsation des Liquors im Aquädukt ebenfalls eine Folge der Volumenzunahme im Parenchym sei, schränkt jedoch ein, dass dies weiter zu erforschen sei [6, 122].

Die verminderte Compliance arterieller und venöser Gefäßsysteme bei NPH Patienten, wie von Bateman und Greitz beschrieben, könnte auch einen Einfluss auf den in meiner Arbeit bestimmten CSF_{max} im Spinalkanal haben. Dennoch vermuten wir, dass der Pathogenese des NPH weitere Faktoren wie eine verminderte Compliance der spinalen Liquorräume zugrunde liegen könnten [6, 65]. Die verminderte Compliance der Liquorräume wurde in der Arbeit anhand der reduzierten CSF_{max} der NPH Patienten nachgewiesen, welche die arteriellen Veränderungen überschreitet. Die hier beschriebenen Veränderungen könnten zukünftig eine weitere Abgrenzung des NPH gegenüber den weiteren kommunizierenden Hydrozephalusformen aufzeigen.

Ergänzend zu der Untersuchung der reduzierten Compliance von Blutgefäßen, untersucht von Greitz und Bateman, untersuchten El Sankari et al speziell die veränderte Compliance von zerebralen Liquorräumen und Blutgefäßen bei NPH Patienten, im Vergleich zu Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen sowie gesunden Probanden. El Sankari et al. schlussfolgern aus den von ihnen durchgeführten Studien, dass die Abnahme der zerebralen Compliance nicht altersabhängig ist, aber als Ursache einer neurodegenerativen Erkrankung wie Morbus Alzheimer, milder kognitiver Beeinträchtigung und NPH angesehen werden kann [66, 118]. Im Detail beschreiben El Sankari et al. jedoch unterschiedliche pathophysiologische Gründe für die Abnahme der Compliance, die sie analog zu Bateman anhand der Verzögerung zwischen arteriellem und venösem Fluss quantifizieren. Die Compliance entspricht somit der des gesamten intrazerebralen Kompartiments. Die Ursache der reduzierten Compliance bei Alzheimer Patienten sei hauptsächlich die Beta - Amyloid - Ablagerungen in den arteriellen Gefäßwänden. Die reduzierte Compliance bei NPH Patienten hingegen begründen sie durch die Kompression der kortikalen venösen Gefäße und folgen damit der Begründung von Bateman [6].

Alperin et al. wiesen mit Hilfe der Methode der MR-ICP (*siehe Kapitel 1.1.10*) bereits die Rolle einer verminderten intrakranialen Compliance am Beispiel von Patienten mit einer Chiari Malformation nach [84, 123]. In unserer Studie konnten wir erstmals eine verminderte Compliance der spinalen Liquorräume bei NPH Patienten im Vergleich zur HCO und HCY Gruppe messbar machen.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass im Gegensatz zu Bateman, Greitz und El Sankari et al., deren Studien und Diskussionen sich im Vergleich auf die kranialen und zervikalen Blutgefäße und der damit verbundenen Auswirkung auf den NPH befassen, sich mit dem in dieser Arbeit entwickelten Parameter CSF_{max} , der sich auf den zerebrospinalen Fluss in Liquorräumen bezieht, ein wesentlich stabilerer Parameter zur Verfügung stellt, der auch dann noch einen NPH diagnostizieren kann, wenn die Reduktion der venösen (gemäß Bateman, El Sankari et al.) und oder arteriellen Compliance (gemäß Greitz, El Sankari et al.) nicht ausreichend signifikant für die Diagnostik des NPH ist (*siehe Kapitel 4.2*).

Die im Rahmen dieser Dissertation erhobenen Daten stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen von Bateman, Greitz und El Sankari et al, grenzen sich jedoch hinsichtlich der Ergebnisinterpretation klar von diesen ab. Im Folgenden werden weitere Abgrenzungen diskutiert.

5.4 Anatomische Ursachen der Liquorflussveränderungen

Neben den oben beschriebenen Veränderungen der Compliance bei NPH Patienten, die sich in einem verminderten CSF_{max} widerspiegeln, zeigte sich bei der bildmorphologischen Auswertung der Patienten und Probandenbilder in der MPRAGE Sequenz eine optisch auffällige Durchmesserdivergenz des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 zwischen den einzelnen Gruppen. Durch die Ausmessung des Durchmessers bestätigte sich diese Vermutung. Im Detail wurde

nachgewiesen, dass in der NPH Gruppe ein statistisch signifikant verminderter Durchmesser des Spinalkanals ($\bar{\varnothing}_{C2/C3}$) im Vergleich zur HCO und HCY Gruppe vorliegt ($p < 0.05$) (*siehe Kapitel 4.4*). Ebenso untermauerten wir somit zusätzlich die Hypothese, dass es sich bei der Verengung des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 um einen die altersabhängigen Veränderungen überschreitenden (HCO vs. HCY) und NPH assoziierten Trend (NPH vs. HCO) handelt. Dieses Ergebnis konnte durch die positive Korrelation zwischen der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit und dem Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 bei NPH Patienten, im Vergleich zu der Gruppe der HCO und HCY, unterstützt werden.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das bildmorphologische Ergebnis einer Verengung des Spinalkanals bei NPH Patienten erstmalig die Annahme einer zusätzlichen anatomischen Ursache als Faktor für das veränderte Flussverhalten des CSF_{max} beschreibt. Somit definiert sich die Abnahme des Spinalkanaldurchmessers als Surrogatparameter, bis weitere Studien die Verengung als eine Ursache für die Entstehung des NPH mittels höherer Studienpopulationszahlen belegen. Dies unterstützt die These einer multifaktoriellen Genese des NPHs, was im Folgenden weiter ausgeführt wird und zusätzlich in **Kapitel 5.3** bereits angedeutet wurde.

Da die genauen pathophysiologischen Ursachen der Verengung des Spinalkanals bei NPH Patienten und die dadurch bedingten Veränderungen des Liquorflusses bisher nicht abschließend bekannt sind, wurde versucht, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Weite des Spinalkanals und der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit mittels Regressionsanalyse abzubilden. Eine Assoziation konnte durch die Regressionsanalyse unterstrichen werden.

Die Verengung des Spinalkanals bei NPH Patienten auf Höhe des Übergangs C2/C3 führt zu einer Stauung des Liquors oberhalb der Verengung. Der Liquor kann in Folge den Schädel nicht in ausreichender Menge / Zeit verlassen, um den durch den arteriellen Zufluss bedingten Volumenzuwachs auszugleichen. Es entsteht ein Rückstau des Liquors mit einer spitzenartigen Liquordruckerhöhung. Der durch die Verengung bedingte verminderte Liquorabfluss über den Spinalkanal würde demnach sowohl das in anderen Studien nachgewiesene erhöhte

Pendelvolumen im Aquädukt als auch den direkt vor der Verengung verminderte CSF_{max} auf Höhe von C2 erklären.

Man kann vermutlich davon ausgehen, dass die beobachtete Verengung des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 durch anatomisch degenerative Prozesse oder weitere Gründe, die zu einer Veränderung der Wirbelsäule führen, bedingt ist. Bisher gibt es keine Studien, die den Durchmesser des Spinalkanals auf dieser Höhe bei NPH Patienten untersucht haben. In der Bevölkerung wurden jedoch allgemein pathologische Veränderung des Spinalkanals in einzelnen Abschnitten der Wirbelsäule mittels Studien, unabhängig von weiteren neurologischen Erkrankungen, nachgewiesen [124, 125]. So liegt beispielsweise die Prävalenz degenerativer Lendenwirbelsäulenveränderungen in der Bildgebung bei über 60-Jährigen bei fast 60 % [126]. Von diesen weisen ca. 20 % eine lumbale Spinalkanalstenose mit degenerativen Lendenwirbelsäulenverengungen nach radiologischen Kriterien auf, d.h. eine knöcherne Einengung, eine Obliteration des epiduralen Fettgewebes und Deformitäten der Wirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene [127-130].

Es ist davon auszugehen, dass degenerative Veränderungen der Wirbelsäule nicht auf den Bereich der Lendenwirbelsäule beschränkt sind. Vermutlich kommt diesen aufgrund der akuten Klinik mehr Aufmerksamkeit und das Interesse an weiterer Forschung zu. Obwohl aktuell keine eindeutigen Studien vorliegen, könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass den Veränderungen auf Höhe von C2/C3 mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls eine degenerative Ätiologie zugrunde liegt, besonders, da die erkrankten Patienten höheren Alters sind (> 60 Lebensjahre).

Dennoch legen auch diese Ergebnisse nahe, dass es sich bei der Pathophysiologie des NPH um eine multifaktorielle Genese handelt, und insbesondere die reduzierte CSF_{max} nicht ausschließlich durch den statistisch signifikant reduzierten Durchmesser bedingt ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Reduktion der CSF_{max} hauptsächlich durch einen verminderten Windkesselleffekt hervorgerufen wird, da die Durchmesserabnahme des Spinalkanals bei NPH Patienten zwar statistisch signifikant ist, aber durch die statistisch signifikante Reduktion des CSF_{max} übertroffen wird.

5.5 Blut- und Liquorflussverhalten bei gesunden und neurologisch erkrankten Patienten

Die beim NPH auftretenden neurologischen Symptome, können wie in **Kapitel 1.1.8** erläutert, diverse Differentialdiagnosen aufwerfen. Die Diagnose eines NPH und somit die Möglichkeit einer Therapie werden erschwert oder sogar verhindert, da häufig eine andere neurologische Erkrankung mit ähnlicher klinischer Symptomatik diagnostiziert wird und entweder zeitgleich auftritt oder eine Fehldiagnose darstellt. Zu den typischen klinischen Symptomen des NPH zählen neben der Harninkontinenz eine Gangstörung, psychomotorische Verlangsamung und dementielle Symptome [21]. Eine adäquate Therapie mit weitreichender Reversibilität der klinischen Symptome findet in solchen Fällen selten statt.

Der Blut- und Liquorfluss bei neurologisch erkrankten Patienten wurde u.a. von El Sankari et al. zuerst unabhängig und später in Abhängigkeit voneinander untersucht und mit gesunden Probanden verglichen [66]. In diesem Rahmen wurden neurologische Erkrankungen wie der Morbus Alzheimer und verwandte Krankheiten untersucht. Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus wurde mitberücksichtigt. Insgesamt zeigte sich bei NPH Patienten ein erhöhtes Liquorpendelvolumen im Aquädukt sowie eine verminderte zerebrale Blutflussgeschwindigkeit gemessen auf Höhe C2/C3 im Vergleich zu Patienten mit neurologischen Erkrankungen und gesunden Probanden.

Im Vorfeld wurde bereits in einer weiteren Studie von Azzedine et al. nachgewiesen, dass zusätzliche neurologische Erkrankungen keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten nach Shuntanlage haben [58]. Dennoch verhindern diese oftmals eine korrekte Diagnosestellung.

Balédent et al. wiesen ebenso nach, dass bei NPH Patienten im Vergleich zu Patienten mit Morbus Alzheimer und gesunden Probanden ein erhöhter Liquorpendelfluss im Aquädukt vorliegt (Zufluss während der Systole, Rückfluss während der Diastole), der die Werte bei gesunden Probanden und Patienten mit Morbus Alzheimer übertrifft [66, 131]. Attier-Zmudka et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem verminderten Liquorpendelfluss spinal

und zerebral und der Ausprägung von neurologischen Defiziten am Beispiel von Patienten mit Morbus Alzheimer und setzten diese in Bezug auf Studienergebnisse bei NPH Patienten [132].

Eine lokalisierte direkte Messung des intrakraniellen Flussverhaltens von Blut und Liquor wurde erst aufgrund der neuen technischen Tools, wie beispielsweise der MRT oder PET-CT, möglich. Ein weiterer wichtiger Unterschied heutiger Studien im Vergleich zu Vorgängerstudien ist die retrospektive Synchronisierung der Flussmessung auf den Herzzyklus und damit eine größere Messgenauigkeit.

Übereinstimmend weisen alle oben aufgeführten Studien einen veränderten Liquorfluss bei NPH Patienten im Vergleich zu gesunden oder anderweitig neurologisch erkrankten Patienten nach. El Sankari et al. und Balédent et al. zeigten einen erhöhten Liquorpendelfluss bei NPH Patienten im Aquädukt, während in der vorliegenden Dissertation die Liquorflussgeschwindigkeit auf Höhe von C2 untersucht wurde und dort vermindert war [66]. Diese zunächst konträr erscheinenden Ergebnisse ergänzen sich jedoch, da wir schlussfolgern, dass bei NPH Patienten durch den geringeren CSF_{max} auf Höhe von C2 ein erhöhtes Liquorvolumen im Aquädukt vorliegt, welches in der Folge zu einem erhöhten Pendelfluss führen könnte.

In der vorliegenden Dissertation war die mittlere arterielle maximale zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (\overline{ACB}_{max}) bei NPH Patienten, im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden und jungen gesunden Kontrollen, tendenziell, jedoch nicht signifikant, vermindert. Hierbei war die Verminderung der CSF_{max} auf Höhe von C2 allerdings unabhängig von der tendenziell verminderten Blutflussgeschwindigkeit auf dieser Höhe, was eindrücklich durch den Parameter ($\overline{CSF}_{max} / \overline{ACB}_{max}$) gezeigt werden konnte.

Der in dieser Dissertation verwendete Messparameter CSF_{max} könnte, den Ergebnissen dieser Studie zufolge, zukünftig verwendet werden, um NPH Patienten von gleichaltrigen gesunden Personen abzugrenzen. Möglicherweise könnte, ergänzend zu den Studien der oben genannten Arbeitsgruppen, in einer weiteren Studie, in der die CSF_{max} bei neurologisch erkrankten Probanden auf der Höhe von C2 untersucht werden könnte, der CSF_{max} eingesetzt werden, um besonders von Personen mit anderen neurologischen Erkrankungen zu differenzieren. Inwieweit

die maximale Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}) auf Höhe C2 bei NPH Patienten mit und ohne neurologische Komorbiditäten numerisch voneinander abweicht, bleibt zu erforschen.

Unterstützend sollte der hier vorgestellte Parameter an Patienten mit anderen neurologischen Differentialdiagnosen gruppenspezifisch und mit einer erhöhten Fallzahl in einer Folgestudie untersucht werden, um ggf. weitere differentialdiagnostische Parameter herauszuarbeiten.

5.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und NPH

Es wird vermutet, dass kardiovaskuläre Erkrankungen einen Einfluss auf die Blutflussgeschwindigkeit haben. Wir gehen davon aus, dass sie demnach auch einen indirekten oder sogar direkten Effekt auf den Liquorfluss haben könnten.

In einer Studie wiesen Eide et al. eine signifikant höhere Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei NPH Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen nach [133]. Analog hierzu zeigte sich bei der in der Promotionsarbeit untersuchten NPH Gruppe, im Vergleich zur HCO Gruppe, eine tendenziell erhöhte Prävalenz des arteriellen Hypertonus. Eine erhöhte Prävalenz bei NPH Patienten von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen fand sich im Gegensatz zur oben genannten Studie nicht (*siehe Kapitel 4.6*).

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der geringen Gruppengröße keine für die Bevölkerung repräsentative Darstellung möglich ist. Ebenso erfolgte in dieser Studie kein Vergleich zu Probanden mit weiteren neurologischen Erkrankungen. Somit ist die Hypothese, dass eine enge, noch nicht vollständig erforschte Beziehung zwischen Kardiovaskulären Faktoren und der Liquorzirkulation im Schädel besteht, weiter zu erforschen.

5.7 Veränderungen der periventrikulären Perfusion bei NPH

Ein weiterer zentraler Punkt der klinischen Forschung im Rahmen des NPH ist die bei betroffenen Patienten verminderte Perfusion der weißen Substanz im Vergleich zu gesunden jungen (HCY) und gleichaltrigen Kontrollen (HCO). Man geht heutzutage davon aus, dass beim NPH insbesondere die direkte periventrikuläre Durchblutung des Hirnparenchyms (funktionell einer terminalen Durchblutung entsprechend) gestört ist. Eine Minderperfusion im Bereich der periventrikulären Substanz wurde übereinstimmend in den meisten Studien mittels Magnetresonanzperfusionsbildgebung festgestellt [134].

Die jeweiligen Forschungsgruppen identifizierten, neben der Minderperfusion der periventrikulären Substanz noch weitere minderperfundierte Areale bei NPH Patienten im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Probanden. Diese wurden eingegrenzt auf den Bereich des Thalamus, der Basalganglien, des Cerebellums, des frontalen Kortex und des Temporallappens [134-136].

Eine veränderte periventrikuläre Perfusion wurde in dieser Promotionsarbeit weder speziell untersucht noch nachgewiesen. Es ist aber davon auszugehen, dass diese aufgrund des nachgewiesenen verminderten CSF_{max} , auf Höhe von C2 und des postulierten infolge erhöhten Liquorpendelflusses im Aquädukt gemäß Greitz vermindert ist (*siehe Kapitel 5.3*).

Die Pathogenese der Minderperfusion der Gehirnareale (siehe oben) ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine Ursache könnte ebenso der bei NPH Patienten spitzenartig erhöhte intrakranielle Druck und die damit erhöhte mechanische Belastung mit Kompression der mikrovaskulären Gefäße und der weißen Substanz sein. Ebenso vermutet man eine direkte Schädigung der Gefäße durch Kompression aufgrund der Flüssigkeitszunahme im Hirnparenchym, sowie eine indirekte Schädigung durch die Ansammlung toxischer Metabolite aufgrund einer verminderten Perfusion [137].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die CSF_{max} ein stabiler Parameter ist, um NPH Patienten besser von gesunden Patienten abzugrenzen.

5.8 Limitation der Studie

Die nicht randomisierte Fall - Kontroll - Studie wurde mit einer kleinen Patientenzahl durchgeführt. Die Stichproben wiesen eine Normalverteilung auf. Ein Teil der MRT Bilder und Flussdatensätze dieser Promotionsergebnisse wurde retrospektiv aus bereits vorhandenen Patientendaten ermittelt und mit weiteren neu aufgenommenen Daten erweitert. Unsere Studie fügt sich damit in das Gesamtbild der NPH Studien ein, die aufgrund der bisweilen niedrigen Detektions- und damit auch Behandlungsrate nur wenige Patienten rekrutieren konnten.

Die NPH Patienten sind häufig nicht adäquat an medizinische Institutionen angebunden; demnach entspricht die Zahl der untersuchten Patienten nicht der Prävalenz der Erkrankung.

Der unter anderem invasive, langwierige, diagnostische Pfad, ohne gemeinsamen internationalen Konsens hinsichtlich anzuwendender Methodik sowie der Mangel an flächendeckenden Studien (unter Einbeziehung unterschiedlicher Populationen), erschwert ebenfalls die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen.

Eine weitere Limitation der Studie stellt der Vergleich der NPH Patienten zu „gesunden“ gleichaltrigen Kontrollen dar. Die Schwierigkeit der Abgrenzung von NPH Patienten liegt jedoch besonders in der Differenzierung gegenüber neurologisch erkrankten Personen der gleichen Altersgruppe. In einer zukünftigen Studie könnte der CSF_{max} bei NPH Patienten im Vergleich zu Kontrollgruppen mit anderen Demenzformen untersucht werden, um damit auch hier eine klare Abgrenzbarkeit nachzuweisen.

Kardiovaskuläre Komorbiditäten wurden in den Probandengruppen dieser Studie erfasst, jedoch wurde nicht weiter untersucht, ob ein direkter spezifischer Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen und der Entwicklung eines NPH vorliegt. Eine weitere Studie, in welcher kardiovaskuläre Komorbiditäten und Risikofaktoren bei

Patienten mit weiteren neurologischen Erkrankungen (Alzheimer, Parkinson etc.) gegenüber NPH Patienten untersucht werden, könnte dazu beitragen herauszuarbeiten, ob und welche Rolle diese in der Pathogenese der jeweiligen Erkrankung spielen.

Die im Rahmen dieser Dissertation untersuchten Patienten waren sämtlich wohnhaft in Bayern und wurden am Klinikum der LMU vorstellig. Eine größere Studie mit Erweiterung auf eine deutschlandweite oder sogar europaweite Population bleibt anzustreben, deren Ergebnisse abzuwarten.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Dissertation wurden mehrere Parameter eingeführt, die zu der zukünftigen Diagnostik von NPH Patienten beitragen könnten.

So zeigte sich bei NPH Patienten eine Reduktion des CSF_{max} , die sich nachgewiesenermaßen als solider Parameter gegenüber ACB_{max} darstellt und die Abnahme des Durchmessers des Liquorraumes übersteigt. Die Reduktion des CSF_{max} unter Berücksichtigung der Parameter ACB_{max} und des Spinalkanaldurchmessers ($\emptyset_{C2/C3}$) verdeutlicht mithilfe des Quotienten $\overline{CSF}_{max} / \overline{ACB}_{max}$ und der Regressionsanalyse zwischen CSF_{max} und $\emptyset_{C2/C3}$, dass diese ein über die altersbedingten Veränderungen hinausreichender, stabiler Parameter ist, dem ein pathologisch verringerter Windkesseneffekt bzw. eine reduzierte Compliance, im Bereich der spinalen Liquorräume zugrunde liegen könnte. Ebenso könnte die reduzierte CSF_{max} die Abnahme des Spinalkanaldurchmessers bei NPH Patienten als eine mögliche pathophysiologische Ursache der NPH Erkrankung, abbilden.

Der CSF_{max} könnte sich im Rahmen der klinischen Diagnostik des NPH als objektivierbarer Parameter etablieren. Er verbessert die Abgrenzbarkeit zwischen NPH-Patienten und gesunden Probanden. Der Parameter CSF_{max} bietet den Vorteil einer nicht invasiven, objektivierbaren, standardisierbaren Methodik. Komplikationen wie z.B. Infektionen und Verletzungen von angrenzenden Strukturen durch invasive Methoden könnten umgangen werden.

Bei der NPH Erkrankung handelt es sich um eine neurologische Erkrankung mit hohen Chancen auf eine klinische Besserung bei zeitnaher Diagnostik und Behandlung. Bei dem in dieser Studie untersuchten Patienten und Probandenkollektiv handelt es sich um eine gut untersuchte Stichprobe an Patienten, welche repräsentativ für viele weitere Patienten weltweit stehen könnte.

In einer zukünftigen Studie könnte der CSF_{max} verwendet werden, um andere Demenzformen vom NPH abzugrenzen.

7 Literaturverzeichnis

1. Hakim, S. and R.D. Adams, The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci*, 1965. 2(4): p. 307-27.
2. Paulus, P.D.W. Leitlinien der DGN: Normaldruckhydrocephalus. 2012; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/2343-11-16-2012-normaldruckhydrozephalus>.
3. Linn J, W.M., Brückmann H, Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns. 2011: Springer Verlag
4. Tullberg, M., et al., Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001. 22(9): p. 1665-73.
5. Bateman, G.A. and A.M. Loiselle, Can MR measurement of intracranial hydrodynamics and compliance differentiate which patient with idiopathic normal pressure hydrocephalus will improve following shunt insertion? *Acta Neurochir (Wien)*, 2007. 149(5): p. 455-62; discussion 462.
6. Bateman, G.A., Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000. 21(9): p. 1574-85.
7. Czosnyka, M., et al., Monitoring and interpretation of intracranial pressure after head injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2006. 96: p. 114-8.
8. Tanaka, N., et al., Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project. *Neuroepidemiology*, 2009. 32(3): p. 171-5.
9. Marmarou, A., et al., Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg*, 2005. 102(6): p. 987-97.
10. Jaraj, D., et al., Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*, 2014. 82(16): p. 1449-54.
11. Brean, A. and P.K. Eide, Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand*, 2008. 118(1): p. 48-53.
12. Mori, E., et al., Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012. 52(11): p. 775-809.
13. Williams, M.A. and N.R. Relkin, Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract*, 2013. 3(5): p. 375-385.
14. Marmarou, A., et al., Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir Suppl*, 2005. 95: p. 237-40.
15. Yakovlev, P.I., Paraplegias of hydrocephalics; a clinical note and interpretation. *Am J Ment Defic*, 1947. 51(4): p. 561-76.
16. Freter, S., et al., Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ*, 1998. 159(6): p. 657-62.
17. Chaudhry, P., et al., Characteristics and reversibility of dementia in Normal Pressure Hydrocephalus. *Behav Neurol*, 2007. 18(3): p. 149-58.
18. Thomsen, A.M., et al., Prognosis of dementia in normal-pressure hydrocephalus after a shunt operation. *Ann Neurol*, 1986. 20(3): p. 304-10.
19. Gustafson, L. and B. Hagberg, Recovery in hydrocephalic dementia after shunt operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978. 41(10): p. 940-7.
20. Sakakibara, R., et al., [Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus]. *Brain Nerve*, 2008. 60(3): p. 233-9.

21. Kiefer, M. and A. Unterberg, Differenzialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl Int*, 2012. 109(1-2): p. 15-26.
22. Yamada, S., et al., Current and emerging MR imaging techniques for the diagnosis and management of CSF flow disorders: a review of phase-contrast and time-spatial labeling inversion pulse. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. 36(4): p. 623-30.
23. McAllister, J.P., 2nd, et al., An update on research priorities in hydrocephalus: overview of the third National Institutes of Health-sponsored symposium "Opportunities for Hydrocephalus Research: Pathways to Better Outcomes". *J Neurosurg*, 2015: p. 1-12.
24. Relkin, N., et al., Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2005. 57(3 Suppl): p. S4-16; discussion ii-v.
25. Hashimoto, M., et al., Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2010. 7: p. 18.
26. Chen, I.H., et al., 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): p. 1430-2.
27. Ambarki, K., et al., Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. *Neurosurgery*, 2010. 67(1): p. 94-9; discussion 99.
28. Kitagaki, H., et al., CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998. 19(7): p. 1277-84.
29. Tarnaris, A., et al., Ongoing search for diagnostic biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Biomark Med*, 2009. 3(6): p. 787-805.
30. Tarnaris, A., N.D. Kitchen, and L.D. Watkins, Noninvasive biomarkers in normal pressure hydrocephalus: evidence for the role of neuroimaging. *J Neurosurg*, 2009. 110(5): p. 837-51.
31. Reith, W., [Imaging for dementia]. *Radiologe*, 2015. 55(5): p. 376-7.
32. Evans, A., An encephalographic ratio for ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neuropsych*, 1942. 47: p. 931-37.
33. Toma, A.K., et al., Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2011. 68(4): p. 939-44.
34. Maiken K. Brix, E.W., Mona K. Beyer, The Evans index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *European Journal of Radiology*, 2017.
35. Reinard, K., et al., Simple and reproducible linear measurements to determine ventricular enlargement in adults. *Surg Neurol Int*, 2015. 6: p. 59.
36. Damasceno, B.P., Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dement Neuropsychol*, 2015. 9(4): p. 350-355.
37. Ishii, K., et al., Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol*, 2008. 18(11): p. 2678-83.
38. Sjaastad, O. and A. Nordvik, The corpus callosal angle in the diagnosis of cerebral ventricular enlargement. *Acta Neurol Scand*, 1973. 49(3): p. 396-406.
39. Narita, W., et al., High-Convexity Tightness Predicts the Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016.
40. Tullberg, M., et al., White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand*, 2002. 105(6): p. 417-26.
41. Krauss, J.K., et al., Cerebrospinal fluid shunting in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly: effect of periventricular and deep white matter lesions. *Neurosurgery*, 1996. 39(2): p. 292-9; discussion 299-300.

42. Krauss, J.K., et al., White matter lesions in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and in an age-matched control group: a comparative study. *Neurosurgery*, 1997. 40(3): p. 491-5; discussion 495-6.
43. Walchenbach, R., et al., 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): p. 503-6.
44. Wikkelso, C., et al., 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. 84(5): p. 562-8.
45. K.Krauss, W.P. Normaldruckhydrozephalus. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2018.
46. H. Bewermeyer, G.R.F., V. Limmroth, *Neurologische Differentialdiagnostik: Evidenzbasierte Entscheidungsprozesse*. 2011: Schattauer. 496.
47. (AWMF), A.W.M.F., S3-Leitlinie „Demenzen“.
48. Duchowski, A.T., *Eye tracking methodology : theory and practice*. 2003, New York: Springer. xvii, 251 p.
49. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975. 12(3): p. 189-98.
50. Vanneste, J.A., Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol*, 2000. 247(1): p. 5-14.
51. Wrisley, D.M., et al., Reliability, internal consistency, and validity of data obtained with the functional gait assessment. *Phys Ther*, 2004. 84(10): p. 906-18.
52. Thieme, H.R., C & Zange, Christian, *Functional Gait Assessment – deutsche Version*. *Physioscience*, 2009. 5: p. 5-11.
53. Podsiadlo, D. and S. Richardson, The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*, 1991. 39(2): p. 142-8.
54. Ventrikulo-peritonealer Shunt. Available from: https://flexikon.doccheck.com/de/Ventrikulo-peritonealer_Shunt.
55. Pujari, S., et al., Normal pressure hydrocephalus: long-term outcome after shunt surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(11): p. 1282-6.
56. Stein, S.C., M.G. Burnett, and S.S. Sonnad, Shunts in normal-pressure hydrocephalus: do we place too many or too few? *J Neurosurg*, 2006. 105(6): p. 815-22.
57. Kiefer, M. and A. Unterberg, The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int*, 2012. 109(1-2): p. 15-25; quiz 26.
58. Bech-Azeddine, R., et al., Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(2): p. 157-61.
59. Serulle, Y., et al., Differentiating shunt-responsive normal pressure hydrocephalus from Alzheimer disease and normal aging: pilot study using automated MRI brain tissue segmentation. *J Neurol*, 2014. 261(10): p. 1994-2002.
60. Adams, R.D., et al., Symptomatic Occult Hydrocephalus with "Normal" Cerebrospinal-Fluid Pressure. A Treatable Syndrome. *N Engl J Med*, 1965. 273: p. 117-26.
61. Stephensen, H., M. Tisell, and C. Wikkelso, There is no transmante pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery*, 2002. 50(4): p. 763-71; discussion 771-3.
62. Lemcke, J.M., U., *Zur Pathophysiologie des Normaldruckhydrozeohalus*. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 2010: p. 161 (1) : 30-2.

63. Pettorossi, V.E., et al., Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pulse pressure: rationale and method. *Exp Neurol*, 1978. 59(1): p. 30-9.
64. Silverberg, G.D., Normal pressure hydrocephalus (NPH): ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain*, 2004. 127(Pt 5): p. 947-8.
65. Greitz, D., Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev*, 2004. 27(3): p. 145-65; discussion 166-7.
66. El Sankari, S., et al., Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*, 2011. 8(1): p. 12.
67. O'Rourke, M.F., Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*, 2007. 12(4): p. 329-41.
68. Bateman, G.A., J. Lechner-Scott, and R.A. Lea, A comparison between the pathophysiology of multiple sclerosis and normal pressure hydrocephalus: is pulse wave encephalopathy a component of MS? *Fluids Barriers CNS*, 2016. 13(1): p. 18.
69. Bradley, W.G., et al., Increased intracranial volume: a clue to the etiology of idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004. 25(9): p. 1479-84.
70. Greitz, D., Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics. A radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl*, 1993. 386: p. 1-23.
71. Miyati, T., et al., Noninvasive MRI assessment of intracranial compliance in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*, 2007. 26(2): p. 274-8.
72. Luetmer, P.H., et al., 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): p. 534-43; discussion 543-4.
73. Bradley, W.G., Jr., et al., Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology*, 1996. 198(2): p. 523-9.
74. Virhammar, J., et al., Idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral perfusion measured with pCASL before and repeatedly after CSF removal. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014. 34(11): p. 1771-8.
75. Klinge, P.M., et al., Correlates of local cerebral blood flow (CBF) in normal pressure hydrocephalus patients before and after shunting--A retrospective analysis of [(15)O]H(2)O PET-CBF studies in 65 patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008. 110(4): p. 369-75.
76. Segal, M.B. and M. Pollay, The secretion of cerebrospinal fluid. *Exp Eye Res*, 1977. 25 Suppl: p. 127-48.
77. H. Reiber, M.U., *Klinische Neurologie*. Klinische Neurologie. 2018.
78. Khasawneh, A.H., R.J. Garling, and C.A. Harris, Cerebrospinal fluid circulation: What do we know and how do we know it? *Brain Circ*, 2018. 4(1): p. 14-18.
79. Alperin, N.M., M. Lichtor, T. Lee, S. , From Cerebrospinal Fluid Pulsation to Noninvasive Intracranial Compliance and Pressure Measured by MRI Flow Studies. *Current Medical Imaging Reviews*, 2006: p. 117-129.
80. Mokri, B., The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*, 2001. 56(12): p. 1746-8.
81. Burrows, G., On Disorders of the Cerebral Circulation, and on the Connection between Affections of the Brain and Diseases of the Heart. *Med Chir Rev*, 1846. 4(7): p. 34-48.
82. Weed MP, M.L., Experimental alteration of brain bulk. *The American Journal of Physiology*, 1919. XLVIII: p. 531-60.

83. Zülch, K.j.F., H. Kautzky, R. Kugelberg E. Maurer, W. Schaltenbrand, G. Steinmann, H. W., *Handbuch der Neurochirurgie*. Vol. I. 1959: Springer - Verlag.
84. Wilson, M.H., Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016. 36(8): p. 1338-50.
85. Marmarou, A., K. Shulman, and R.M. Rosende, A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg*, 1978. 48(3): p. 332-44.
86. Alperin, N., MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters. *Methods Enzymol*, 2004. 386: p. 323-49.
87. Alperin, N., A. Sivaramakrishnan, and T. Lichtor, Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *J Neurosurg*, 2005. 103(1): p. 46-52.
88. Langfitt, T.W., N.F. Kassell, and J.D. Weinstein, Cerebral Blood Flow with Intracranial Hypertension. *Neurology*, 1965. 15: p. 761-73.
89. Marmarou, A., et al., Time course of brain tissue pressure and compartmental CSF pressure in cerebral edema. *Surg Forum*, 1976. 27(62): p. 483-5.
90. Shapiro, K., A. Fried, and A. Marmarou, Biomechanical and hydrodynamic characterization of the hydrocephalic infant. *J Neurosurg*, 1985. 63(1): p. 69-75.
91. Avezaat, C.J., J.H. van Eijndhoven, and D.J. Wyper, Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1979. 42(8): p. 687-700.
92. Shapiro, K. and A. Marmarou, Clinical applications of the pressure-volume index in treatment of pediatric head injuries. *J Neurosurg*, 1982. 56(6): p. 819-25.
93. Leech, P.J.D.M., J., Intracranial volume-pressure relationships during experimental brain compression in primates. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1974(37): p. 1093-1098.
94. Miller, D., *Intracranial Pressure VI*. Vol. 6. 1986: Springer-Verlag. 104.
95. Purcell, E., *Research in nuclear magnetism*. Nobel Lecture, 1952.
96. Reiser, M.K., F. Debus, J. , *Duale Reihe Radiologie 3. Auflage ed.*: Thieme.
97. Schild, H., *MRI made easy*. Schering, 1990.
98. Dominik Weishaupt, V.D.K., Borut Marincek, *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der MRT*. 2013. 7.Auflage.
99. Bargmann, V.M., L. Telegdi, V. L. , Precession of the Polarization of Particles Moving in a Homogenous Electromagnetic Field. *Physical Review Letters*, 1959(2): p. 435.
100. Hahn, E.L., Nuclear induction due to free Larmor precession. *Physical Review Journals archive*, 1950(77, 297).
101. Bloch, F., The Principle of Nuclear Induction. *Science*, 1953. 118(3068): p. 425-30.
102. Abragam, A., *Principles of Nuclear Magnetism*. 1961: Oxford University Press, New York.
103. Perman, W.H., et al., Contrast manipulation in NMR imaging. *Magn Reson Imaging*, 1984. 2(1): p. 23-32.
104. Elster, A., MRIquestions.com/phase-contrast-mra.html. 2017.
105. Huston, J., 3rd and R.L. Ehman, Comparison of time-of-flight and phase-contrast MR neuroangiographic techniques. *Radiographics*, 1993. 13(1): p. 5-19.
106. Dumoulin, C.L., et al., Three-dimensional phase contrast angiography. *Magn Reson Med*, 1989. 9(1): p. 139-49.
107. Elster, A. mriquestions.com. Available from: mriquestions.com.
108. Hombach, V., *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. Grundlagen und Technik und klinische Anwendung*. 2005: Schattauer Verlag. 453.

109. Frayne, R., et al., Accuracy of MR phase contrast velocity measurements for unsteady flow. *J Magn Reson Imaging*, 1995. 5(4): p. 428-31.
110. Izgi, C., MRI evaluation of aortic stenosis: flow evaluation. *European society of cardiology*, 2018.
111. Mase, M., et al., Noninvasive estimation of intracranial compliance in idiopathic NPH using MRI. *Acta Neurochir Suppl*, 2008. 102: p. 115-8.
112. A. Scollato, R.T., G. Bahl, M. Celerini, B. Salani and N. Di Lorenzo, Changes in Aqueductal CSF Stroke Volume and Progression of Symptoms in Patients With Unshunted Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *American Journal of Neuroradiology* January 2008, 2008. 29 (1) 192-197.
113. Bradley, W.G., Jr., Intracranial Pressure versus Phase-Contrast MR Imaging for Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. 36(9): p. 1631-2.
114. Bateman, G.A., et al., The pathophysiology of the aqueduct stroke volume in normal pressure hydrocephalus: can co-morbidity with other forms of dementia be excluded? *Neuroradiology*, 2005. 47(10): p. 741-8.
115. Melamed, E., et al., Reduction in regional cerebral blood flow during normal aging in man. *Stroke*, 1980. 11(1): p. 31-5.
116. Leenders, K.L., et al., Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain*, 1990. 113 (Pt 1): p. 27-47.
117. Meltzer, C.C., et al., Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial-volume correction. *J Nucl Med*, 2000. 41(11): p. 1842-8.
118. Stoquart-ElSankari, S., et al., Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007. 27(9): p. 1563-72.
119. Penn, R.D. and A. Linninger, The physics of hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*, 2009. 45(3): p. 161-74.
120. Bradley, W.G., Jr., CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. 36(5): p. 831-8.
121. Buijs, P.C., et al., Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology*, 1998. 209(3): p. 667-74.
122. Bateman, G.A., The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. 29(1): p. 198-203.
123. Monro, A., *Observations on the structure and functions of the nervous system*. 1783: Edinburgh.
124. Zichner, W., *Orthopädie und orthopädische Chirurgie*, ed. Krämer. 2004: Thieme. 511.
125. Amundsen, T., et al., Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiologic features. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995. 20(10): p. 1178-86.
126. Glocker; *Lumbale Radikulopathie*. 2018, AWMF.
127. Jensen, M.C., et al., Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med*, 1994. 331(2): p. 69-73.
128. Cheung, K.M., et al., Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009. 34(9): p. 934-40.
129. Thomas J. Vogl, W.R., *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. 2011: Springer.
130. Boden, S.D., The use of radiographic imaging studies in the evaluation of patients who have degenerative disorders of the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. 78(1): p. 114-24.

131. Greitz, D., et al., MR imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease. On the vascular pathogenesis of communicating hydrocephalus and benign intracranial hypertension. *Acta Radiol*, 1994. 35(3): p. 204-11.
132. Attier-Zmudka, J., et al., Decreased Cerebrospinal Fluid Flow Is Associated With Cognitive Deficit in Elderly Patients. *Front Aging Neurosci*, 2019. 11: p. 87.
133. Eide, P.K. and A.H. Pripp, Increased prevalence of cardiovascular disease in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients compared to a population-based cohort from the HUNT3 survey. *Fluids Barriers CNS*, 2014. 11: p. 19.
134. Virhammar, J., et al., Arterial Spin-Labeling Perfusion MR Imaging Demonstrates Regional CBF Decrease in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. 38(11): p. 2081-2088.
135. Ziegelitz, D., et al., Cerebral perfusion measured by dynamic susceptibility contrast MRI is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging*, 2014. 39(6): p. 1533-42.
136. Ziegelitz, D., et al., Pre-and postoperative cerebral blood flow changes in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by computed tomography (CT)-perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016. 36(10): p. 1755-1766.
137. Silverberg, G.D., et al., Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol*, 2003. 2(8): p. 506-11.

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** In dieser Studie angewandter diagnostischer Pfad bei Verdacht auf NPH..... - 9 -
- Abbildung 2:** Evans-Index: Verhältnis von größtem Abstand der Frontalhörner (rot, bzw. A) zum maximalen Innendurchmesser des Schädels auf der Stufe der Cella media (blau, bzw. B). a. Schädel CT in transversaler Schnittführung. b. Skizze eines Schädels in transversaler Schnittführung. c. Skizze eines Schädels in Koronarer Schnittführung. - 10 -
- Abbildung 3:** Vergleich Normaldruckhydrozephalus (NPH) mit globaler Hirnvolumenminderung (HVM). Diskrepanz zwischen einer symmetrischen Erweiterung der inneren Liquorräume und relativ schmalen äußeren Liquorräumen beim NPH verglichen zur HVM..... - 11 -
- Abbildung 4:** Corpus - Callosum - Winkel. Typisch für einen NPH ist eine Verringerung des Winkels auf < 90 Grad. Typischer Aspekt des NPH mit eng gestellten äußeren Liquorräumen vertexnahe (i.e. „tight convexity“) und enger medialer Zisterne (blauer Kreis). Abbildung aus [10]...... - 12 -
- Abbildung 5:** Vergleich NPH und Atrophie: a. Koronare Schicht mit NPH - typischen Veränderungen; Corpus – callosum - Winkel < 90 Grad (blauer Winkel). b. Koronarer Schnitt mit atrophiebedingten Veränderungen. Vertexnahe und mediale Zisternen mit sog. „tight convexity“ (roter Kreis), Zisternen der medialen Kortexoberfläche (grüner Pfeil), Corpus – Callosum - Winkel (blaue Linie), Periventrikuläre Signalveränderungen / Dichteverminderungen (hellblaue Pfeile). Abbildung aus [10]. - 12 -
- Abbildung 6:** Liquordiapedese in der MR-Bildgebung. Horizontaler Schnitt. Um die Seitenhörner und Ventrikel betonte Hyperintensität (Markiert mit weißen Pfeilen)...... - 13 -
- Abbildung 7:** Modell des Zerebrospinalen Blut- und Liquorfluss in den kraniospinalen Kompartimenten. Angelehnt an eine Illustration von Noam Alperin [87]. - 25 -
- Abbildung 8:** Rotation des Protons um die Achse des Magnetfeldes. Abbildung aus [97] ... - 28 -
- Abbildung 9:** a: vor dem HF-Impuls, b: nach dem HF-Impuls, die Longitudinalmagnetisierung nimmt ab und wird 0, die Protonen sind „in Phase“ und erzeugen eine

Transversalmagnetisierung, c-e: Ohne HF-Impuls nimmt die Transversalmagnetisierung ab, bis sie verschwindet und die Longitudinalmagnetisierung sich wieder komplett aufgebaut hat. Abbildung aus [97].

..... - 30 -

Abbildung 10: Schematische Darstellung der bipolaren Impulssequenz, Abbildung aus [98]. ...- 33 -

Abbildung 11: Schematische Darstellung der Phasenverschiebung von stationärem Gewebe und dynamischen Substanzen. Abbildung aus [104]. - 34 -

Abbildung 12: Durch den bipolaren Gradientenimpuls verursachte Phasenänderung von: ruhenden Spins (a), langsam entlang des Gradientenfeld fließenden Spins (b), schneller fließenden Spins (c) und schnell in die Gegenrichtung fließenden Spins (d). Der Graustufenwert eines Pixels entspricht dem in Voxel gemessenen Differenzwinkel. Abbildung aus [98]. - 35 -

Abbildung 13: Kodierung der Flussgeschwindigkeit mittels VENC. Abbildung aus [110]. - 36 -

Abbildung 14: Ausschnitte aus der MR - Phasenkontrastangiographie. a: Regelrechte Kodierung der Gefäßlumen (A) Arteria carotis interna und vertebralis, umgebende Substanz in grau, (B): Vena jugularis interna; b: Lumen der Gefäße bei falsch gewähltem VENC mit Aliasing (C). - 46 -

Abbildung 15: a. Messebene auf Höhe von C2 zur Erfassung des Blutflusses (grün). b. Bereich der Schnittebenen zur Messung des arteriellen Blutflusses in den Arteriae carotidae und den Arteriae vertebrales (zwischen den schwarzen Linien). c. Eingezeichnete Gefäße sowie Spinalkanal auf dem axialen Schnittbild: Arteriae carotides internae sowie Arteriae vertebrales (gelb), venöser Ausstrom in den Venae jugulares internae (rot). - 48 -

Abbildung 16: Messebene von CSF und CBF. a. Sagittaler Schnitt als Ebene zur Messung des Zerebro - spinalen Liquorpendelflusses (rot) im Spinalkanal auf Höhe des zweiten zervikalen Wirbelkörpers (C2). b. Transversaler Schnitt in der Messebene des CSF: b. Spinalkanal mit Liquor (gelb), Medulla spinalis (rot). - 49 -

Abbildung 17: Beispiel der in der Phasenkontrastangiographie gemessenen Flusskurven für die arterielle Blutflussgeschwindigkeit, retrospektiv auf den Herzzyklus getriggert. Arterieller Bluteinstrom (in ml/min) über Systole und Diastole pro Zeit in Millisekunden. - 50 -

- Abbildung 18:** Beispiel der in der Phasenkontrastangiographie gemessenen Flusskurve des Liquorpendelflusses in ml/min retrospektiv auf den Herzzyklus getriggert (in ml/min) über Systole und Diastole pro Zeit in Millisekunden..... - 50 -
- Abbildung 19:** MRT-Bild eines NPH Patienten. Messung des Durchmessers des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 in der sagittalen MPRAGE-Sequenz. Zoom: Weite des Spinalkanals auf der Höhe der eingezeichneten Messebene (Zwischenwirbelraum C2/C3)..... - 51 -
- Abbildung 20:** Fenster mit den Abkürzungen der einzuzeichnenden arteriellen Gefäße aus dem Programm MRICP. - 52 -
- Abbildung 21:** Fenster mit den Abkürzungen der einzuzeichnenden venösen Gefäße aus dem Programm MRICP. - 52 -
- Abbildung 22:** ICP Report aus dem Programm MRICP..... - 53 -
- Abbildung 23:** Maximale zerebrospinale Liquorflussgeschwindigkeit (CSF_{max}) dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (in ml/min) für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – junge Kontrollgruppe; HCO – gleichaltrige Kontrollgruppe; NPH – Normaldruckhydrozephalus). * $p < 0,01$ - 56 -
- Abbildung 24:** Maximale arterielle Blutflussgeschwindigkeit (ACB_{max}) dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung (in ml/min) für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – junge Kontrollgruppe; HCO – gleichaltrige Kontrollgruppe; NPH – Normaldruckhydrozephalus). n.s. – nicht signifikant..... - 57 -
- Abbildung 25:** Der mittlere Quotient aus Liquor- und Blutflussgeschwindigkeit (CSF_{max} / ACB_{max}) (für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – healthy control young; HCO – healthy control old; NPH – normal pressure hydrocephalus). * $p < 0,01$ - 58 -
- Abbildung 26:** Sagittale MPRAGE-Sequenz, Vergleich der Weite des Spinalkanals auf Höhe C2/C3 bei a. NPH (beispielhafte Einzeichnung der Messebene C2/C3; weiß). b. HCO und c. HCY..... - 60 -
- Abbildung 27:** Mittelwert des Spinalkanaldurchmessers auf Höhe von C2/C3: ($\emptyset C2/C3$) in cm für die drei verschiedenen Probandengruppen (HCY – junge Kontrollgruppe; HCO – gleichaltrige Kontrollgruppe; NPH – Normaldruckhydrozephalus). * $p < 0,05$ - 60 -
- Abbildung 28:** Scatterplot zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Durchmesser des Spinalkanals auf Höhe C2/C3 ($\emptyset C2/C3$) in cm und der maximalen systolischen Liquorflussgeschwindigkeit nach extrakranial CSF_{max} in ml / min mit $p < 0,001$.

Dargestellte Gruppen jeweils als Dreiecke: NPH, Kreise: HCO, Vierecke: HCY. r =
Korrelationskoeffizient, r^2 = Bestimmtheitsmaß..... - 62 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wichtige Differentialdiagnosen und Komorbiditäten bei NPH Patienten	- 17 -
Tabelle 2: Demographische Verteilung der Probanden, Originalwerte (siehe Anhangsverzeichnis iv).....	- 39 -
Tabelle 3: Vorerkrankungen (Arterieller Hypertonus, Schlaganfall oder weitere kardiovaskuläre Erkrankungen der Probandengruppen: NPH, HCO, HCY).....	- 40 -
Tabelle 4: Angaben über die Anzahl der von den Patienten erfüllten Kriterien der Hakim Trias.	- 43 -
Tabelle 5: VENC: Richtwerte für den zerebralen Blut- und Liquorfluss für gesunde Erwachsene und Referenzen wie in der Studie verwendet (cm/sec.).....	- 46 -
Tabelle 6: Sequenzparameter (Matrix, Zeit, Voxelgröße, Slices, Schichtdicke, Field of view, TR, TE, VENC, Averages, Flip Winkel, PAT-Faktor) für MPRAGE und Phasenkontrastangiographie.	- 47 -
Tabelle 7: CSF_{max} , ACB_{max} und CSF_{max} / ACB_{max} , und CSF nach Regression von ACB_{max} für die Gruppen NPH, HCO, HCY.....	- 59 -
Tabelle 8: Weite des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 bei den Gruppen NPH, HCO, HCY in cm.....	- 61 -
Tabelle 9: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren der Probandengruppen NPH, HCO und HCY.....	- 63 -

8.2 Anhangsverzeichnis

Zusatzmaterial 1: Kolmogorow-Smirnow-Test mit Lilliefors-Korrektur. Eine Normalverteilung besteht, wenn der Test nicht signifikant ist und demnach der p - Wert $> 0,05$. K = kumulierte Verteilungsfunktion, p = Wahrscheinlichkeitsfunktion.

	CSF_{max}	ACB_{max}	øC2/C3
NPH	K = 0.17348 p = 0.53499	K = 0.15522 p = 0.70813	K = 0.20501 p = 0.27341
HCO	K = 0.19768 p = 0.06119	K = 0.19638 p = 0.06477	K = 0.12410 p = 0.65556
HCY	K = 0.19976 p = 0.13558	K = 0.09961 p = 0.96712	K = 0.10994 p = 0.91785

Zusatzmaterial 2: CSF_{max} und ACB_{max} der Gruppe NPH

Patient	CSF_{max} (ml/min)	ACB_{max} (ml/min)
NPH1	166,6	867,8
NPH2	167,5	1687,0
NPH3	150,0	1004,3
NPH4	124,6	578,6
NPH5	159,6	905,6
NPH6	199,8	1238,4
NPH7	72,9	842,9
NPH8	211,7	1893,6
NPH9	150,9	1309,2
NPH10	123,1	1264,7

Zusatzmaterial 3: CSF_{max} und ACB_{max} der Gruppe HCO

Patient	CSF_{max} (ml/min)	ACB_{max} (ml/min)
HCO 1	199,8	1652,5
HCO 2	159,8	1742,5
HCO 3	238,6	1749,0
HCO 4	136,5	1581,0
HCO 5	238,5	1794,1
HCO 6	128,3	784,0
HCO 7	342,7	2049,6
HCO 8	177,4	1409,1
HCO 9	408,4	1619,9
HCO 10	591,8	1575,8
HCO 11	676,4	1987,4
HCO 12	223,7	858,8
HCO 13	12,6	676,7
HCO 14	372,2	1394,7
HCO 15	523,2	1266,4
HCO 16	406,7	1498,0
HCO 17	454,6	1427,9
HCO 18	531,0	1445,7

Zusatzmaterial 4: CSF_{max} und ACB_{max} der Gruppe HCY

Patient	CSF _{max} (ml/min)	ACB _{max} (ml/min)
HCY1	331,0	912,9
HCY2	488,0	1841,1
HCY3	500,0	1117,8
HCY4	562,2	1426,2
HCY5	293,9	1367,8
HCY6	316,6	1296,0
HCY7	486,3	1354,2
HCY8	1023,6	1470,7
HCY9	317,6	1437,1
HCY10	257,1	1182,2
HCY11	440,7	1589,4
HCY12	628,9	1750,0
HCY13	514,4	1703,4
HCY14	452,4	1548,9

Zusatzmaterial 5: Datenauswertung: p – Werte nach zweiseitigem ungepaarten t-Test von CSF_{max}, ACB_{max}, CSF_{max} / ACB_{max} und Weite des Spinalkanals auf Höhe von C2/C3 für die Gruppen NPH, HCO und HCY.

p - Wert	NPH vs. HCO	NPH vs. HCY	HCO vs. HCY
CSFmax	0,0043	0,00004001	0,0359
ACBmax	0,0512	0,0572	0,7093
CSFmax/ACBmax	0,0236	0,00015224	0,0143
Ø (C2/C3) in (cm)	0,04940901	0,00013527	0,00303452

Zusatzmaterial 6: Vorerkrankungen der einzelnen Probandengruppen NPH, HCO und HCY

Patient	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	Neurologische Vorerkrankungen	Andere Vorerkrankungen
NPH1	AHT	Orthostatischer Tremor, Mikroangiopathie und Marklagerläsionen	iatrogene Hypothyreose
NPH2	Bypass OP		
NPH3	KHK	Posteriorinfarkt rechts und PTCA	Polyklonale Gammopathie
NPH4	AHT		COPD, Z.n. depressiver Episode
NPH5			Osteoporose, Z.n. Katarakt OP
NPH6	AHT	Schwindel	benigner Nierentumor, Herpes Zoster, Depression
NPH7		Jackson Epilepsie	
NPH8	AHT, Links anteriorer Hemiblock	Enzephalopathie, Z.n. Operation einer Spinalkanalstenose auf Höhe der LWS	PNP, Chronische Niereninsuffizienz, Hypothyreose, schwere depressive Episode
NPH9	Z.n. Subclavian stenting	Kindliches SHT	Z.n. Kindsmisshandlung, Z.n. TURP bei BPH, Zystektomie der Niere, Z.n. Alkoholabusus (seit 4 Jahren sistiert)
NPH10	AHT		Hashimoto Thyreoiditis, Niereninsuffizienz
HCO1	AHT		DM2, kleinknotige Leberzirrhose

HCO2			V.a. Autoimmunhepatitis, Alkoholabusus (seit 3 Jahren sistiert)
HCO3		Abgelaufener Territorialinfarkt li, Multiple Marklagerläsionen	
HCO4		Globale Hirnatrophie	
HCO5			Postmenopausale Osteoporose, Asthma Bronchiale, Z.n. GIT Blutung bei Ulcus ventriculi
HCO6		Demenz	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
HCO7			Erkrankung der Mamma, Lumbalgie
HCO8			keine Angaben
HCO9			Harnblasentumor
HCO10	AHT	Kopfschmerz	Depressionen, Hypercholesterinämie, Mamma- CA
HCO11	AHT, Paroxysmales VHF		Depressionen
HCO12	AHT	TIA, Synkopen, Restless Leg Syndrom	DM2, Osteoporose, PNP
HCO13	AHT, VHF	TIA, Z.n. lakunärem Thalamusinfarkt, PICA Teilinfarkte beidseits.	Hyperthyreose
HCO14	AHT	Z.n. kleinem, lakunären Thalamusinfarkt	Hypercholesterinämie

HCO15

HCO16

HCO17

HCO18

Falx Meningeom

HCY 1Frühgeborenes,
Symptomatische
Epilepsie,
Psychomotorische
Retardierung

HCY2

MS

HCY 3

Hirnnervenausfälle

HCY 4

MS

HCY 5

Z.n. AVM rechts
temporomesial

HCY 6

Kopfschmerz, weitere
Abklärung ohne
pathologischen Befund

HCY 7

Ohne pathologischen
Befund

HCY 8

AVM-links
temporomesial, Z.n.
Radiochirurgie

HCY 9

MS

HCY10

Kontrolle ohne neu
aufgetretenen
pathologischen Befund

HCY11	Kontrolle ohne neu aufgetretenen pathologischen Befund
HCY12	MS
HCY13	V.a. Eisenüberladung oder Morbus Willson
HCY14	Kopfschmerzen, weitere Abklärung ohne pathologischen Befund.

Zusatzmaterial 7: Demographische Verteilung der Probanden

Probanden	Alter (Jahre)	Geschlecht
NPH 1	74	w
NPH 2	84	w
NPH 3	81	m
NPH 4	76	w
NPH 5	77	w
NPH 6	76	w
NPH 7	71	w
NPH 8	76	w
NPH 9	61	m
NPH 10	80	w
HCO01	69	m
HCO02	68	w
HCO03	70	m

HCO04	70	w
HCO05	75	w
HCO06	72	m
HCO07	68	w
HCO08	69	w
HCO09	60	m
HCO10	69	w
HCO11	76	m
HCO12	69	w
HCO13	70	m
HCO14	86	w
HCO15	72	m
HCO16	71	w
HCO17	69	w
HCO18	77	w
<hr/>		
HCY1	23	w
HCY2	23	m
HCY3	24	m
HCY4	23	w
HCY5	21	w
HCY6	23	w
HCY7	23	w
HCY8	20	w
HCY9	21	m
HCY10	20	w

HCY11	23	m
HCY12	19	m
HCY13	20	m
HCY14	19	w

8.3 Danksagung

Danken möchte ich ganz besonders Frau Dr. med. Sophia Stöcklein und ihrer Arbeitsgruppe, für die sehr gute Zusammenarbeit, ihre Ideen und unersetzbare Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Professor Dr. med. Ertl - Wagner und ihrer Arbeitsgruppe für die sehr gute Zusammenarbeit.

8.4 Eidesstattliche Versicherung

Lause, Sarah Shulamit

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**„Veränderungen des systolischen Liquorflusses bei Patienten mit
Normaldruckhydrozephalus“**

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.

Freudenberg, 01.05.2022

Ort, Datum

Sarah Shulamit Lause

Unterschrift Doktorandin/Doktorand