

Aus der Abteilung Neurologie des LVR-Klinikums  
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Leiter: Prof. Dr. R. J. Seitz

Beeinträchtigung der Armmotorik bei Normaldruckhydrozephalus –  
eine neurologisch-biometrische Untersuchung.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Hannah Köster  
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ. -Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Bettina Pollok

„Das haben wir noch nie probiert, also geht es sicher gut.“  
Astrid Lindgren

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hannah Köster, Katharina Müller-Schmitz, Aschwin G. J. Kolman, Rüdiger J. Seitz, (2021), Deficient visuomotor hand coordination in normal pressure hydrocephalus, *Journal of Neurology*, <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10445-5>

## **Zusammenfassung**

47 Patienten mit Verdacht auf NPH führten, neben der routinemäßigen Diagnostik in der Neurologie des LVR-Klinikums, vor und nach einem Ablassen von 30 bis 50 ml Liquor im Rahmen einer Lumbalpunktion zwei visuomotorische Koordinationsaufgaben der Armmotorik mittels des PABLO®-Geräts durch. Dabei wurde das Gerät auf die Beweglichkeit der Patienten justiert und durch Rotationsbewegungen des Handgelenks gesteuert. Der Testerfolg wurde qualitativ mit Punkten und quantitativ mit Bewegungszeiten erfasst.

Bei der Gangtestung zeigte sich in der Gruppe „NPH“ im „Timed Up and Go“-Test ( $p = 0,015$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den Zeiten vor und nach der Lumbalpunktion. Die Verbesserung im TUG-Test war größer als in der Gruppe „Nicht NPH“ ( $p = 0,008$ ).

Bei den verwendeten visuomotorischen Koordinationsaufgaben mittels PABLO®-Geräts zeigte sich bei den meisten Patienten eine Korrelation zwischen der erreichten Punktzahl in der Apfelaufgabe und der Leistung in der Gangtestung. In Abhängigkeit von der Aufgabenschwierigkeit zeigte sich in der Gruppe „NPH“ eine signifikante Verbesserung ( $p = 0,015$ ) nach dem Tap-Test.

Insgesamt korrelierte die Leistung in der Gangtestung mit der Leistung der Armmotorik, was auf eine Beeinträchtigung auch der Armmotorik bei Patienten mit NPH hinweist.

Die Verbesserung sowohl in der Gangtestung als auch in der motorischen Testung der Armmotorik weist darauf hin, dass eine Kombination dieser Tests die Diagnostik des NPHs verbessern dürfte.

## Summary

47 patients with suspected normal pressure hydrocephalus carried out two visuomotor coordination tasks with the PABLO® Device, besides the clinical testing with the tap-test. The device was controlled by rotation of the wrist, for that the device was adjusted to the range of motion of the patient. The test results were measured qualitatively by points and quantitatively by time.

The “NPH” group showed a significant difference after the tap-test in the “timed up and go”-test ( $p = 0,015$ ). The improvement in the “NPH” group was compared to the “No NPH” group significant higher in the TUG-test ( $p = 0,008$ ).

In the visuomotoric-coordination-task “catching apples” most patients showed a correlation between the achieved points and the achieved results in the gait testing. Dependent on the degree of difficulty the “NPH” group showed a significant improvement after the tap-test ( $p = 0,015$ ).

To sum it up the results of the gait testing correlated with the motoric function of the arm, this postulates that the motoric function of the arms is impaired in patients with NPH as well.

The simultaneous improvement in the gait testing as well as in the testing of the motoric function of the arm points out that the combination of these tests could improve the diagnostic of NPH.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>CERAD</b>	Consortium To Establish a Registry for Alzheimer's Disease
<b>DEMMI</b>	De Morton Mobility Index
<b>DESH</b>	Disproportionale Erweiterung des Subarachnoidalraums
<b>GPE</b>	Global Perceived Effect
<b>ISAR</b>	Identification of Seniors at Risk
<b>LP</b>	Lumbalpunktion
<b>MMSE</b>	Mini-Mental-State-Examination
<b>NFL</b>	Neurofilament Protein
<b>NPH</b>	Normaldruckhydrozephalus
<b>NSE</b>	Neuronenspezifische Enolase
<b>PET</b>	Positron Emission Tomographie
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SKT</b>	Syndrom-Kurztest
<b>SPECT</b>	Single Photon Emission Computer Tomographie
<b>TUG-Test</b>	“Timed Up and Go”- Test
<b>VA-Shunt</b>	Ventrikulo-atrialer-Shunt
<b>VP-Shunt</b>	Ventrikulo-peritonealer-Shunt
<b>WAIS</b>	Wechsler-Intelligenztest
<b>WMS</b>	Wechsler-Memory-Scale
<b>10MWT</b>	10-Meter-Walking-Test

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
1.1	NORMALDRUCKHYDROZEPHALUS	1
1.2	PROBLEMATIK DER DIAGNOSTIK	1
1.3	ZIELE DER ARBEIT	2
1.3.1	ARBEITSHYPOTHESEN ZUM PABLO-GERÄT	3
1.3.2	ARBEITSHYPOTHESEN ZUR GANGTESTUNG	3
<b>2</b>	<b><u>THEORETISCHE GRUNDLAGEN</u></b>	<b>4</b>
2.1	PATHOPHYSIOLOGIE	4
2.2	DIAGNOSTIK DES NORMALDRUCKHYDROZEPHALUS	5
2.2.1	KLINISCHES BILD UND KRANKHEITSVERLAUF	6
2.2.2	BILDGEBUNG	9
2.2.3	INVASIVE DIAGNOSTIK	10
2.3	THERAPIE	15
2.3.1	SHUNTS	16
2.3.2	ENDOSKOPISCHE DRITTVENTRIKULOSTOMIE	17
<b>3</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>19</b>
3.1	PROBANDEN	19
3.1.1	IDENTIFICATION OF SENIORS AT RISK (ISAR)	19
3.1.2	FRAGEBOGEN ZUR HÄNDIGKEIT	20
3.1.3	GRUPPE „NPH“	20
3.1.4	GRUPPE „NICHT NPH“	20
3.1.5	GRUPPE „V. A. NPH“	20
3.2	SPINALER TAP-TEST	21
3.2.1	GANGTESTUNG	21
3.2.2	DE MORTON MOBILITY INDEX (DEMMI)	22
3.2.3	NEUROPSYCHOLOGIE	23
3.2.4	GLOBAL PERCEIVED EFFECT (GPE) TEST	23
3.3	EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG DER VISUOMOTORISCHEN HANDLUNGSPROTOKOLLE	24
3.3.1	PABLO®- GERÄT	24
3.3.2	TESTABLAUF	24
3.4	STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>29</b>
4.1	KLINISCHE DIAGNOSTIK	29
4.1.1	10MWT: UNTERSCHIEDE INNERHALB EINER GRUPPE	29
4.1.2	VERGLEICH DER ÄNDERUNG DER GANGGESCHWINDIGKEIT IM 10MWT DER GRUPPEN „NPH“ UND „NICHT NPH“	31
4.1.3	TUG-TEST: UNTERSCHIEDE INNERHALB EINER GRUPPE	31
4.1.4	TUG-TEST: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN „NPH“ UND „NICHT NPH“	33
4.1.5	DE MORTON MOBILITY INDEX (DEMMI)	33
4.1.6	NEUROPSYCHOLOGISCHE-TESTUNG	34
4.1.7	LIQUORPROTEINE	35
4.1.8	IDENTIFICATION OF SENIORS AT RISK (ISAR)	37
4.1.9	GLOBAL PERCEIVED EFFECT (GPE)	38
4.2	VISUOMOTORISCHE KOORDINATION	39
4.2.1	BALLON-SPIEL: UNTERSCHIED INNERHALB DER GRUPPEN	39
4.2.2	BALLON-SPIEL: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN „NPH“ UND "NICHT NPH“	42
4.2.3	APFEL-SPIEL: UNTERSCHIED INNERHALB DER GRUPPEN	43



4.2.4	APFEL-SPIEL: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN GRUPPEN „NPH“ UND „NICHT NPH“	45
<b>4.3</b>	<b>ZUSAMMENHANG VON GANGGESCHWINDIGKEIT UND VISUOMOTORISCHER KOORDINATION</b>	<b>46</b>
4.3.1	10MWT UND BALLON-SPIEL	46
4.3.2	10MWT UND APFEL-SPIEL	53
4.3.3	TUG-TEST UND BALLON-SPIEL	59
4.3.4	TUG-TEST UND APFEL-SPIEL	65
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>71</b>
<b>5.1</b>	<b>GANGTESTUNG</b>	<b>71</b>
5.1.1	DEMMI	73
<b>5.2</b>	<b>NEUROPSYCHOLOGIE</b>	<b>73</b>
<b>5.3</b>	<b>LIQUORPROTEINE</b>	<b>74</b>
5.3.1	ISAR	75
5.3.2	GPE	75
<b>5.4</b>	<b>VISUOMOTORISCHE KOORDINATION</b>	<b>76</b>
5.4.1	BALLON-SPIEL	76
5.4.2	APFEL-SPIEL	77
<b>5.5</b>	<b>LIMITATIONEN</b>	<b>79</b>
<b>5.6</b>	<b>FAZIT UND AUSBLICK</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>90</b>
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	90
7.2	AUFKLÄRUNGSBOGEN	91
7.3	VERSUCHSPROTOKOLL	95
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>1</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Normaldruckhydrozephalus

Neurodegenerative Erkrankungen nehmen weltweit zu, der Normaldruckhydrozephalus (NPH) zählt zu einer der wichtigen Differentialdiagnosen der neurodegenerativen Erkrankungen<sup>1</sup>. Man unterscheidet zwischen einem sekundären und einem idiopathischen NPH<sup>2,3</sup>. Der idiopathische NPH ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, durchschnittlich erkranken die Patienten im Alter von 70 bis 75 Jahren<sup>2,4</sup>. Charakteristisch ist eine klinische Trias mit Gangstörung, kognitiven Beeinträchtigungen und Harninkontinenz, wobei nicht alle drei Symptome vorhanden sein müssen<sup>2,4-6</sup>. Bei circa 51–60 % der Patienten liegen allen drei Symptome vor<sup>2</sup>. Es kommt zu einer disproportionalen Erweiterung der inneren Liquorräume, wobei der intrakranielle Druck normal bleibt<sup>2</sup>. Das erste Mal wurde 1965, anhand von drei Patientenfällen, der symptomatische Hydrozephalus mit normalem Liquordruck von Hakim und Adams beschrieben. Die Symptome beginnen meist schleichend und schreiten langsam voran<sup>4</sup>.

Zur Epidemiologie des idiopathischen NPH gibt es in der aktuellen Literatur verschiedene Angaben, da es einerseits keine einheitlichen Diagnosekriterien und Einschlusskriterien gibt, andererseits wurden verschiedene Methoden genutzt und Populationen untersucht<sup>2,7,8</sup>. Im Zeitraum von 2003 bis 2012 wurde in Deutschland eine Studie anhand von Daten der Barmer Krankenkasse durchgeführt, die für diesen Zeitraum eine durchschnittliche Inzidenz von 1,08/100000 Menschen pro Jahr für den idiopathischen NPH ermittelte<sup>8</sup>. Obwohl der NPH eine eher seltene Erkrankung ist, scheint sie in den letzten Jahren zunehmend aufzutreten<sup>9</sup>.

## 1.2 Problematik der Diagnostik

Die Forschung der letzten Jahre lässt vermuten, dass viele Menschen, die unter einem NPH leiden, nicht diagnostiziert werden<sup>1,2,4,10</sup>.

Gründe dafür sind, dass die klinische Präsentation und der Verlauf der Erkrankung sehr variabel sein können und es aktuell noch keine einheitlichen Kriterien zur Diagnosestellung gibt<sup>3,6,11,12</sup>. Die Symptome Gangstörung, kognitive Beeinträchtigung und Harninkontinenz sind nicht spezifisch und treten bei vielen verschiedenen Erkrankungen des höheren Lebensalters auf<sup>2,13,14</sup>. Zudem können im höheren Lebensalter bereits bestehende Erkrankungen die Symptome verschleiern<sup>11</sup>. Die Erweiterung der inneren Liquorräume kann durch eine altersbedingte Atrophie des Gehirns entstehen<sup>4,14</sup>.

Der NPH zählt zu einer der wenigen behandelbaren Formen der Demenz, wenn er frühzeitig therapiert wird<sup>15</sup>. Eine frühe Diagnose der Erkrankung ist daher wichtig<sup>2</sup>. Aber obwohl versucht

wird, Standards für die Diagnosestellung zu etablieren, gibt es weiterhin kein standardisiertes Vorgehen<sup>2,11</sup>. Zudem existieren keine einheitlichen Einschlusskriterien für Studien, meist reichen zum Einschluss schon ein oder zwei Symptome der Trias aus<sup>16</sup>. In manchen Studien wird das Ergebnis der Shunt-Operation zur Diagnosestellung genutzt<sup>2</sup>. Dies wird kritisiert, da es bis jetzt keine doppelt verblindete-randomisierte Studie zum Nutzen einer Shunt-Operation beim idiopathischen NPH im Vergleich zu einem Placebo Effekt gibt<sup>16,17</sup>. Es kann dadurch zu einer falsch positiven Diagnose kommen, da der Shunt bei anderen Erkrankungen ebenfalls zu einer Verbesserung führt<sup>11</sup>. Andererseits kann es auch zu falsch negativen Diagnosen kommen, wenn durch Komorbiditäten eine Verbesserung durch den Shunt vermindert wird<sup>11</sup>.

Die Indikation zur Shunt-Operation kann alleine auf Grundlage des klinischen Bildes, der Krankheitsgeschichte und der Bildgebung gestellt werden<sup>18</sup>. Durch invasive Diagnostik, wie das Ablassen von Liquor, kann zusätzlich versucht werden, vorherzusagen, ob eine Shunt-Operation zu einer Verbesserung führt<sup>18</sup>. Ob diese Operation Langzeiteffekte bewirkt, ist fraglich<sup>14,18</sup>. Beim Spinalen Tap-Test werden circa 30 bis 50 ml Liquor abgelassen, jedoch gibt es bezüglich der klinischen Testung noch kein standardisiertes Vorgehen<sup>4,14</sup>. Es gibt verschiedene Methoden und kritische Grenzwerte, die nach unterschiedlicher Zeit gemessen werden, um eine Verbesserung durch das Ablassen von Liquor zu messen<sup>14</sup>. Ein Nachteil des Tap-Tests ist die geringe Sensitivität (26–62 %), wodurch erkrankte Patienten, die von einer Shunt-Operation profitieren könnten, möglicherweise übersehen werden<sup>1,6</sup>.

Der Fokus zur Messung einer Verbesserung beim Tap-Test liegt auf der Gangstörung<sup>19</sup>. Untersuchungen zur motorischen Beeinträchtigung der oberen Extremität sind selten und im Ergebnis heterogen<sup>19-22</sup>. In einigen Studien zeigt sich, dass die hypokinetische Bewegungsstörung der unteren Extremitäten auch die oberen Extremitäten betrifft<sup>19,23-25</sup>. Daraus ergibt sich die Frage, ob Tests der motorischen Beeinträchtigung der oberen Extremitäten zu einer Verbesserung der Diagnostik des NPH führen<sup>19,26</sup>. Es zeigen sich messbare Verbesserungen der Hypokinese, beim Greifen und Heben von Objekten, beim Liniennachfahrttest und beim sogenannten „Serial Dotting“-Test<sup>20,23,25,26</sup>.

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Ziel dieser klinischen Studie war es, eine Methode zur quantitativen Messung der motorischen Funktion der oberen Extremität zur Verbesserung der Diagnostik zu etablieren. Dafür wurde das sogenannte PABLO®-Gerät verwendet. Das PABLO®-Gerät kann sensorbasiert einerseits die Kraft des Griffes, sowie andererseits das Bewegungsausmaß der oberen Extremität erfassen. Es wurde von der Firma Tryomotion initial für den Gebrauch in der Rehabilitation entwickelt, um die Patienten spielerisch zu motivieren und deren Fortschritt direkt digital zu erfassen<sup>27</sup>. Es

kam bereits zur klinischen Anwendung in Bereich der Neurologie, bei Patienten mit Parkinson, sowie bei Patienten nach Schlaganfall<sup>28</sup>.

### **1.3.1 Arbeitshypothesen zum PABLO®-Gerät**

- 1. Verbesserung der Armmotorik nach Lumbalpunktion in der Patientengruppe „NPH“:** Es wird postuliert, dass die Patienten nach Lumbalpunktion eine höhere Punktzahl in den visuomotorischen Testaufgaben erreichen als vor der Lumbalpunktion.
- 2. Differenzierung der Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ durch die Verbesserung der Armmotorik nach Lumbalpunktion:** Es wird postuliert, dass sich die Verbesserung nach Lumbalpunktion in den visuomotorischen Testaufgaben zwischen den beiden Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ unterscheidet.

### **1.3.2 Arbeitshypothesen zur Gangtestung**

- 1. Steigerung der Ganggeschwindigkeit nach Lumbalpunktion in der Gruppe „NPH“:** Es wird postuliert, dass die Patienten in der Gruppe „NPH“ nach Lumbalpunktion weniger Zeit für den 10-Meter-Walking-Test benötigen als vor der Lumbalpunktion.
- 2. Differenzierung der Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ durch die Steigerung der Ganggeschwindigkeit nach Lumbalpunktion:** Es wird postuliert, dass sich die Verbesserung nach Lumbalpunktion in dem 10-Meter-Walking-Test in den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ unterscheidet.
- 3. Steigerung der Mobilität nach Lumbalpunktion in der Gruppe „NPH“:** Es wird postuliert, dass die Patienten in der Gruppe „NPH“ nach Lumbalpunktion weniger Zeit für den TUG-Test benötigen, als vor der Lumbalpunktion.
- 4. Differenzierung der Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ durch die Steigerung der Mobilität nach Lumbalpunktion:** Es wird postuliert, dass sich die Verbesserung nach Lumbalpunktion in dem TUG-Test in den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ unterscheidet
- 5. Verbesserung im Mobilitätsprofil nach Lumbalpunktion in der Gruppe „NPH“:** Es wird postuliert, dass die Patienten in der Gruppe „NPH“ nach Lumbalpunktion eine höhere Punktzahl im DEMMI erreichen.
- 6. Subjektive Verbesserung in der Selbstwahrnehmung in der Gruppe „NPH“ nach Lumbalpunktion:** Es wird postuliert, dass Patienten in der Gruppe „NPH“ nach Lumbalpunktion eine subjektive Verbesserung im GPE angeben.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Pathophysiologie

Trotz zahlreicher Theorien kann die Pathophysiologie des NPH bis heute nicht gänzlich erklärt werden<sup>1-3,17,29,30</sup>. In der ersten Beschreibung des symptomatischen Hydrozephalus mit normalem Liquordruck von Hakim und Adams 1965 entstand die Theorie, dass bei normalem Druck mit erweiterten Ventrikeln durch die vergrößerte Fläche, auf die der Druck wirkt, weiterer Schaden der zentralen Bahnen und des Corpus callosum, die um die Ventrikel liegen, entsteht. Die Monro-Kellie-Doctrine geht von einem festen Gleichgewicht zwischen den vier intrakraniellen Komponenten aus (Gehirnparenchym, Liquor, venöses und arterielles Blutvolumen)<sup>29,31</sup>. Kommt es zu einer Druckerhöhung in einer dieser Komponenten, so muss sich eine andere verkleinern<sup>29</sup>. Bei zunächst erhöhtem Druck in den Ventrikeln wird das Parenchym verdrängt und zusammengepresst, wodurch sich die Ventrikel erweitern<sup>31</sup>. Es wird ein neues Gleichgewicht erreicht, unter dem sich der Druck im Liquorraum wieder normalisiert<sup>31</sup>. Wirkt dieser „normale“ Druck nun auf eine größere Fläche ein, entsteht eine größere Kraft, und es kommt zur weiterer Kompression und Schädigung des umliegenden Gewebes<sup>31</sup>. Wenn man von einem Gleichgewicht zwischen Volumen und Druck des Liquors ausgeht, müsste bei einer Ventrikelerweiterung der Druck sinken<sup>31</sup>. Deswegen sollte man beim Messen des Liquordrucks auch die Ventrikelweite miteinbeziehen<sup>31</sup>. Eine Frage ist, ob man tatsächlich von einem durchgehend normalen Liquordruck der Patienten ausgehen kann, wenn nur einzelne Messungen gemacht werden<sup>31</sup>.

Eine weitere Theorie zur Entstehung eines Hydrozephalus ist die „Bulk Flow“ Theorie<sup>29</sup>. Diese Theorie besagt, dass der Liquor vom Ort der Produktion, dem Plexus chorioidei, zum Ort der Resorption in den Pacchioni-Granulationen fließt<sup>29</sup>. Durch eine verminderte Resorption kommt es zu einer Dysbalance zwischen Produktion und Resorption und damit zum Hydrozephalus<sup>29</sup>. Diese Theorie wurde widerlegt, einerseits dadurch, dass in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde, dass die Liquorresorption durch die Kapillaren im gesamten Nervensystem erfolgt, andererseits würde es durch eine Obstruktion an den Pacchioni-Granulationes zu einer Erweiterung des Subarachnoidalraums kommen und nicht nur der Ventrikel<sup>29</sup>.

Neuere Theorie sehen eine verminderte intrakranielle Compliance und daraus folgende Kreisläufe als Ursache für die Entstehung eines NPH<sup>29,30,32</sup>. Eine der Theorien beschreibt einen Druckgradienten zwischen den Ventrikeln und dem Subarachnoidalraum durch erhöhte Pulswellen der Arteriolen, die durch eine verminderte Compliance des Gehirngewebes entstehen<sup>29</sup>. Die verminderte intrakranielle Compliance verhindert die Erweiterung der Arterien

während der Systole, wodurch der Windkessel­effekt, der den pulsati­len in einen konstanten Fluss umwandelt, zusammenbricht<sup>29</sup>.

Eine andere Theorie beschreibt durch die verminderte Compliance einen erhöhten venösen Druck der superfizi­alen Venen, welcher später zu einer verminderten Compliance im Subarachnoidalraum führt<sup>32</sup>. Dies führt zu einer verminderten Resorption von Liquor im Subarachnoidalraum, wodurch sich die Arterien in diesem Bereich nicht normal erweitern können<sup>29,32</sup>. Der Pulsdruck der Arterien leitet sich somit in das Parenchym fort<sup>32</sup>. Die erhöhten Pulswellen in den Arteriolen wirken auf das Hirngewebe, in dem sich der Druck pulsati­l erhöht und das Hirngewebe gegen die mit Liquor gefüllten Ventrikel drückt<sup>29,32</sup>. Hier entsteht ein erhöhter intraventrikulärer pulsati­ler Druck, der den Liquor in einer höheren Geschwindigkeit Richtung Aquädukt befördert<sup>29,32</sup>. Da der Liquor nicht komprimierbar ist, entsteht bei dem Druck gegen den Liquor ein erhöhter intraventrikulärer Druck, der das Hirnparenchym zurück gegen den Schädelknochen drückt<sup>29,32</sup>. Somit verformt sich das Hirnparenchym bei jeder Pulswelle kumulativ über einen längeren Zeitraum und führt zu einer Erweiterung der Ventrikel und Kompression der Gyri<sup>29</sup>. Durch die verminderte intrakranielle Compliance kommt es zusätzlich zu einem verminderten intrakraniellen Blutfluss<sup>29</sup>. Die Veränderungen könnten durch Gefäßerkrankungen, die mit einer veränderten Gefäß-Compliance einhergehen, entstehen<sup>29</sup>.

Neben den verschiedenen Theorien wurden Risikofaktoren identifiziert, wie einen erhöhten Blutdruck, Diabetes mellitus und ein niedriges High Density Lipoprotein<sup>2</sup>. Dies sind ebenfalls vaskuläre Risikofaktoren, was vermuten lässt, dass vaskuläre Veränderungen zur Entstehung eines NPH beitragen könnten<sup>2</sup>. Schließlich gibt es neuerdings Zweifel daran, dass der NPH eine eigenständige Krankheitsentität ist<sup>14,16</sup>.

## **2.2 Diagnostik des Normaldruckhydrozephalus**

Bis heute gibt es keine standardisierten Diagnosekriterien, selbst die japanische Leitlinie von Mori et al. und die Leitlinie von Andersson et al. unterscheiden sich deutlich voneinander<sup>2,12,17,33</sup>. Die Diagnose stützt sich auf die Kombination aus dem klinischen Bild, Krankheitsgeschichte und Bildgebung<sup>11</sup>. Allein erweiterte innere Liquorräume ohne Symptome reichen nicht zum Verdacht auf einen NPH aus<sup>11</sup>. Durch die Diagnostik können die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt werden („wahrscheinlich“, „möglich“ und „unwahrscheinlich“)<sup>11</sup>. Dahingegen werden in den klinischen Leitlinien aus Japan die Patienten vor einer Shunt-Operation in „möglich“ und „wahrscheinlich“ eingeteilt, wobei nur bei Patienten, bei denen die Diagnose „wahrscheinlich“ ist, die Indikation für einen Shunt-Implantation besteht<sup>2</sup>. Nachdem

sich die Symptome durch eine Shunt-Operation verbessern, kommen die Patienten in die dritte Gruppe „definitiv“ Normaldruckhydrozephalus<sup>2</sup>.

### **2.2.1 Klinisches Bild und Krankheitsverlauf**

Die Symptomtrias des NPH besteht aus einer Gangstörung, einer Demenz und Harninkontinenz<sup>2</sup>. Der Krankheitsverlauf ist, wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, ein schleichender Prozess<sup>1</sup>. Es kommt nur selten vor, dass alle drei Symptome bei einem Patienten auftreten<sup>11</sup>. Initial besteht häufig eine progrediente Gangstörung<sup>34</sup>. Manche Studien weisen darauf hin, dass auch die Motorik der oberen Extremitäten hypokinetisch verändert ist<sup>24</sup>. Akinese (Hypomimia, Hypokinesia) und Parkinsonismus (Ruhetremor, Rigidität) können Teil des klinischen Bildes des NPH sein<sup>24</sup>.

#### **2.2.1.1 Gangstörung**

Die Gangstörung ist meist das erste und prägnanteste Symptom des NPH und kommt bei 94–100 % der Patienten vor<sup>2,4,5,11,34</sup>. Charakteristisch ist ein langsamer, kurzschrittiger und unsicherer Gang, wobei die Füße breiter auseinander und nach außen rotiert sind<sup>2,5,18</sup>. Die Füße werden kaum vom Boden hochgehoben und setzen flach auf dem Boden auf, da die Dorsalextension der Füße reduziert ist<sup>18,35,36</sup>. Die Patienten mit NPH weisen außerdem eine Startschwierigkeit beim Gehen und Probleme bei Übergangsbewegungen, wie dem Aufstehen, auf<sup>2,4</sup>. Beim Drehen auf der Stelle sind die Patienten unsicher und benötigen eine erhöhte Schrittzahl<sup>2,11,18</sup>. In verschiedenen Studien wurde das Gangbild von Patienten mit NPH mit Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, verglichen, da es sich bei den beiden Krankheiten um hypokinetische Gangstörungen handelt<sup>5,37</sup>. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei beiden Erkrankungen die Gangstörung durch langsames Gehen mit kurzen Schritten gekennzeichnet ist<sup>5,37</sup>. Die Schrittlänge der einzelnen Schritte ist stark variabel<sup>37</sup>. Bei Patienten mit NPH scheint die Gangstörung stärker ausgeprägt zu sein und schneller voranzuschreiten<sup>37</sup>. Außerdem ist bei ihnen das Gleichgewicht deutlicher beeinträchtigt, wodurch es im Gegensatz zu den Parkinson-Patienten zu einem breiteren Gang und einer stärkeren Außenrotation der Füße kommt<sup>5</sup>. Die Arme sind meistens locker und schwingen mit, wohingegen es bei Parkinson-Patienten häufig zu einer verminderten Armschwung kommt<sup>18</sup>. Alleine vom Gangbild ist die Unterscheidung der beiden Krankheiten nicht immer möglich, jedoch kann das genaue Beobachten des Gangbildes bei der Differentialdiagnostik behilflich sein<sup>37,38</sup>.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Gangstörung nicht parkinsonoid, sondern Ausdruck der Beeinträchtigung des fronto-subkortikalen Netzwerkes ist<sup>14</sup>. Dies wird durch die These unterstützt, dass bei dementiellen Entwicklungen häufiger Gangstörungen auftreten, da der Gang kein einfacher automatischer Ablauf ist, der unabhängig von der Kognition

funktioniert<sup>39,40</sup>. Dabei ist die genaue Lokalisation der zerebralen Steuerung des Gangs aktuell noch unbekannt<sup>39</sup>.

In der Neurologie ist die physiotherapeutische Mitbetreuung von Patienten mit einer Gangstörung essentiell<sup>41</sup>. Einerseits kann dadurch die Mobilität und damit die Selbstständigkeit der Patienten verbessert werden, andererseits kann insbesondere in Bezug auf Patienten mit NPH eine Verbesserung durch therapeutische und diagnostische Maßnahmen, wie beim Tap-Test, detektiert werden<sup>41</sup>. Um eine Verbesserung nach dem Tap-Test zu messen, wird einerseits die Ganggeschwindigkeit im 10-Meter-Walking-Test gemessen<sup>42</sup>, sowie andererseits die Mobilität mit Ganginitiation, aus dem Sitzen heraus, mit Richtungsänderung im TUG-Test<sup>43-46</sup>. Zudem kann der De Morton Mobility Index (DEMMI) zur genaueren Beurteilung der Mobilität genutzt werden<sup>47,48</sup>.

#### 2.2.1.2 Demenz

Das zweithäufigste Symptom ist die kognitive Beeinträchtigung, die bei 78–98 % der Patienten vorkommt<sup>2</sup>. Nur selten ist die kognitive Beeinträchtigung das einzige Symptom der Erkrankung<sup>6</sup>. Typischerweise tritt sie in Kombination mit der Gangstörung auf<sup>3</sup>. Es gibt große Unterschiede, wie stark die Demenz bei Patienten mit NPH ausgeprägt ist<sup>11</sup>. Eine genaue Charakterisierung der kognitiven Beeinträchtigung ist wichtig, da sie dabei hilft, die Patienten mit NPH von anderen Formen der Demenz zu differenzieren<sup>49</sup>. Die Differenzierung ist jedoch schwierig, da es Überlappungen bei den betroffenen kognitiven Fähigkeiten gibt<sup>4,49-51</sup>.

Beim NPH handelt es sich zu Beginn meist um eine Form der subkortikalen-frontalen Demenz<sup>51</sup>. Generell können die kognitiven Defizite sehr variabel sein, die genaue Genese ist jedoch noch unbekannt<sup>11</sup>. Eine Theorie ist, dass das subkortikale Gewebe und die periventriculär verlaufenden Nervenbahnen durch die Ventrikeldilatation geschädigt werden<sup>52</sup>. Eine andere Theorie sieht die verminderte Clearance von Toxinen, durch die gestörte Liquorzirkulation als ursächlich für die Entstehung der Demenz<sup>53</sup>. Ähnlich wie bei der Alzheimer-Demenz entstehen somit Amyloid- und Protein-Ablagerungen<sup>53</sup>, was sich bei der Bestimmung der Liquorproteine widerspiegelt<sup>54</sup>. Eine andere Pathophysiologie der Demenz im Vergleich zur Gangstörung und Inkontinenz könnte erklären, warum die kognitiven Fähigkeiten durch das Ablassen von Liquor nicht so deutlich verbessert werden<sup>53</sup>.

Zunächst scheinen die exekutiven Funktionen beeinträchtigt zu sein<sup>55</sup>. Als exekutive Funktionen bezeichnet man höhere kognitive Prozesse, wie zum Beispiel die Zeitplanung eines Tages<sup>51</sup>. Beeinträchtigt sind außerdem das Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit, die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die psychomotorische Geschwindigkeit, die Wortflüssigkeit, die Lernfähigkeit, die visuospatialen und visuoperceptualen Fähigkeiten<sup>2,26,49,50,56</sup>. Da der Verlauf der Erkrankung sehr variabel ist,



schreitet auch die Demenz unterschiedlich schnell voran<sup>52</sup>. Es zeigt sich, dass die Ausprägung der kognitiven Beeinträchtigung stärker ist, wenn die anderen klinischen Symptome weiter fortgeschritten sind<sup>52</sup>. Außerdem zeigt sich eine stärkere kognitive Beeinträchtigung, wenn zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen<sup>52</sup>. Ohne eine Behandlung schreitet die Demenz fort<sup>57</sup>.

Zur Beurteilung der kognitiven Defizite bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus werden verschiedene neuropsychologische Tests genutzt<sup>1</sup>. Einer dieser Test ist der Uhrentest nach Shulman, der als Screeningtest unter anderem das visuelle Gedächtnis, die Rekonstruktionsfähigkeiten, sowie die Planung und Ausführung motorischer Abläufe testet<sup>58,59</sup>. Mit der *Wechsler-Memory-Scale (WMS)* kann zudem die verbal-auditive Merkspanne, das Arbeitsgedächtnis, sowie das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis getestet werden<sup>60,61</sup>. Zum Screening von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen eignet sich der Syndrom-Kurztest (SKT)<sup>62</sup>. Um das Ausmaß und den Verlauf einer dementiellen Entwicklung zu detektieren eignet sich *the Consortium To Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*, wobei man unter anderem durch das Abzeichnen von geometrischen Formen die visuokonstruktiven und perzeptiven Fähigkeiten testen kann<sup>63</sup>. Aus dem Wechsler-Intelligenztest (WAIS) kann man zudem den Mosaik-Test nutzen<sup>64</sup>.

### 2.2.1.3 Harninkontinenz

Die Harninkontinenz kommt bei circa 76–83 % der Patienten mit NPH vor<sup>2</sup>. Sie kann einerseits sekundär durch die Demenz und Gangstörung entstehen, andererseits durch eine überaktive Blase<sup>65</sup>. Grund der Harninkontinenz ist wahrscheinlich eine verminderte zentrale Inhibierung der Blasenkontraktion, wodurch es zu einer Detrusor-Überaktivität kommt<sup>3,55</sup>. Normalerweise wirken sich der Frontallappen und die Basalganglien hemmend auf die Miktion aus, welche beim NPH geschädigt sein können<sup>65</sup>. Da die Harninkontinenz ein spätes Symptom der Erkrankung ist, verspüren manche Patienten zu Beginn nur einen verstärkten Harndrang, der die Miktionsfrequenz erhöht<sup>11,65</sup>. In späteren Stadien kann dieser verstärkte Harndrang in eine Dranginkontinenz übergehen<sup>65</sup>. Neben dem gesteigerten Miktionsreflex ist bei Patienten ein vermehrter Restharn aufgefallen, was zusätzlich auf eine verminderte Kontraktionsfähigkeit der Harnblase hinweist<sup>65</sup>. Meistens ist den Patienten ihr Harndrang bewusst, doch durch die Gangstörung kann die Toilette nicht zügig genug erreicht werden<sup>4,11</sup>. Erst bei fortschreitender Demenz kann es dazu kommen, dass den Patienten ihr Harndrang nicht mehr bewusst wird, typisch ist dies jedoch nicht<sup>4</sup>. Zur Stuhlinkontinenz kommt es in der Regel nicht<sup>11</sup>.

#### 2.2.1.4 Beeinträchtigung der oberen Extremitäten

Der Fokus der motorischen Beeinträchtigung beim NPH liegt auf der Gangstörung, jedoch sind auch die oberen Extremitäten hypokinetisch beeinträchtigt<sup>19,24,25</sup>.

Es kann eine Bradykinese, Akinese und ein erhöhter Tonus der Arme festgestellt werden<sup>24,25</sup>. Zudem zeigt sich ähnlich wie bei Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, eine Verbesserung der Reaktionszeit durch externe akustische Zeichen<sup>25</sup>. Beim Greifen und Anheben von Gegenständen kann eine verlangsamte Kraftentwicklung und Geschwindigkeit gezeigt werden<sup>19</sup>. Zusätzlich zeigt sich eine ineffiziente Kraftskalierung, die vermutlich durch ein vermindertes sensorisches Feedback entsteht<sup>19</sup>. Nach dem Ablassen von Liquor steigert sich die Effizienz des Greifens, allerdings normalisiert sie sich nicht<sup>23</sup>. Zusätzlich zeigt sich eine Verbesserung der Bradykinese, jedoch nicht des erhöhten Tonus<sup>19,25</sup>. Ebenfalls zeigt sich eine Verbesserung im „Finger-Tapping“ mit der rechten Hand durch das Ablassen von Liquor, was auf eine Verbesserung der Feinmotorik hindeutet<sup>21</sup>. Dies weist darauf hin, dass verschiedene, bis jetzt ungeklärte, pathophysiologische Ursachen für eine Beeinträchtigung der oberen Extremitäten zugrunde liegen<sup>25</sup>.

#### 2.2.2 Bildgebung

Die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie ist ein essentieller Teil der Diagnostik des NPH<sup>2,6,66</sup>. Vergrößerte innere Liquorräume sind manchmal der erste Hinweis auf einen NPH<sup>2</sup>. Obwohl in den Leitlinien die Magnetresonanztomographie bevorzugt wird, sind beide Methoden gleichwertig zur Detektion von radiologischen Zeichen des NPH<sup>66</sup>. Lediglich in Bezug auf die Veränderung der periventriculären weißen Substanz ist die Magnetresonanztomographie der Computertomographie überlegen<sup>66</sup>.

Wichtig ist eine Differenzierung zwischen dem Bild eines NPH und einer globalen Atrophie des Gehirns<sup>2</sup>. Hier kann der Evans-Index herangezogen werden, der in der axialen Schicht die maximale Weite der Vorderhörner in Verhältnis zum maximalen inneren Durchmesser des Schädels, auf derselben Ebene misst<sup>2,67</sup>. Beträgt der Evans-Index  $> 0,3$  gilt dies als verdächtig für einen NPH<sup>2,67</sup>. Bei der Differenzierung mittels des Evans-Index zwischen Patienten mit Alzheimer und Patienten mit NPH zeigt sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 74 %<sup>67</sup>. In der koronaren Schicht kann der Corpus-Callosus-Winkel auf Höhe der hinteren Kommissur gemessen werden<sup>2,67</sup>. Ein verkleinerter Winkel  $< 90^\circ$  deutet auf einen NPH hin<sup>2,67</sup>. Dieser Winkel zeigt bei der Differenzierung zwischen Patienten mit Alzheimer und NPH eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 88 %<sup>67</sup>. Es empfiehlt sich die Kombination von Evans-Index ( $> 0,3$ ) und Corpus-Callosus-Winkel ( $< 90^\circ$ )<sup>67</sup>. Damit erhöht sich die Sensitivität auf 97 % und eine Spezifität auf 94 %<sup>67</sup>.

Ferner wird eine disproportionale Erweiterung des unteren zum oberen Subarachnoidalraum, auch „DESH“ genannt, als Hinweis auf eine Erweiterung der Liquorräume durch NPH angesehen<sup>2,4,68</sup>. Zur Beurteilung der hochkonvexen Subarachnoidalräume eignen sich sowohl koronare als auch axiale Schichten<sup>2,68</sup>. Die Subarachnoidalräume, die hochkonvex und an der Mittellinie liegen, sind schmal im Vergleich zur Sylvischen Fissur und den Basalen Cysten<sup>2,69</sup>. Allerdings weisen nicht alle Patienten mit NPH diese disproportionale Erweiterung des Subarachnoidalraums auf<sup>2,70</sup>. Wenn keine „DESH“ besteht, sollten Patientin nicht von einer Shunt-Operation ausgeschlossen werden<sup>70</sup>. Diese disproportionale Erweiterung könnte nach Greitz durch die erhöhten Pulswellen der Arterien erklärt werden<sup>29</sup>. Das Hirnparenchym wird laut dieser Theorie gegen den Schädel gedrückt, wodurch sich der Subarachnoidalraum in diesem Bereich komprimiert<sup>29</sup>. Der komprimierte Subarachnoidalraum erklärt die verminderte Liquorresorption in diesem Bereich<sup>29</sup>. Es gibt Hinweise darauf, dass ein NPH und eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) gleichzeitig vorliegen können<sup>2</sup>.

Es gibt diverse Studien zur Verbesserung der Diagnostik mittels zerebraler Bildgebung<sup>71</sup>. Einerseits beschäftigen sich die Studien mit dem Ausmessen von Distanzen, Winkeln und Quotienten in der Routinebildgebung<sup>71</sup>. Dabei zeigte sich, dass es zu spezifischeren Ergebnissen beim Messen von Höhen in der koronaren Schicht im Vergleich zur Weite in der axialen Schicht kommt<sup>71</sup>. Andererseits wurden mittels komplexerer bildgebender Verfahren, unter anderem in der T2-Wichtung, die Flussgeschwindigkeit und das Flussvolumen durch den Aqueduct untersucht<sup>2</sup>. Bei einer erhöhten Geschwindigkeit wurde ein Signalverlust in Liquor-Flussrichtung nachgewiesen, was in einigen Studien mit einem besseren Outcome nach Shunt-Operation assoziiert wird<sup>72,73</sup>. In anderen Studien zeigte sich zwar ein erhöhtes Flussvolumen durch den Aqueduct mit einer Reduktion nach einer Shunt-Implantation, jedoch ohne Korrelation mit dem klinischen Outcome<sup>73</sup>. Zudem gibt es Ansätze mit der *Single Photon Emission Computer Tomographie (SPECT)* oder *Positron Emission Tomographie (PET)*, den reduzierten Blutfluss und Metabolismus bildgebend intrakraniell darzustellen<sup>74</sup>.

Zusammenfassend zeigen sich die Messungen in der Routinediagnostik als ausreichend gegenüber den aufwendigeren und teureren Methoden<sup>71</sup>.

### **2.2.3 Invasive Diagnostik**

#### **2.2.3.1 Spinaler Tap-Test**

Beim spinalen Tap-Test werden durch eine Lumbalpunktion circa 30–50 ml Liquor abgelassen<sup>4,75,76</sup>. Dadurch soll eine temporäre Verbesserung der Liquordynamik erzeugt werden, welche die Vorhersage eines positiven Effekts einer Shunt-Operation verbessern

soll<sup>4,17,75</sup>. Eine Theorie besagt, dass durch das Ablassen des Liquors die intrakranielle Compliance kurzfristig erhöht wird<sup>29</sup>. Durch die Verringerung des Liquorvolumens, kommt es laut der Monro-Kelli-Doctrine zu einer kompensatorischen Erweiterung der intrakraniellen Venen und damit zu einem erhöhten intrakraniellen Blutfluss<sup>29</sup>.

Um eine klinische Zustandsverbesserung durch das Ablassen des Liquors zu messen, werden vor und nach der Punktion der Gang und die Kognition getestet<sup>4,75</sup>. Es wird empfohlen, diese Messungen durch geschultes Personal durchführen zu lassen, um die Vorhersagekraft zu verbessern<sup>17</sup>. Die größte Verbesserung kann meist bei der Gangstörung gemessen werden<sup>6</sup>. Auch die neuropsychologische Testung wird hierbei eingesetzt, um eine mögliche kognitive Verbesserung zu detektieren<sup>1</sup>. Die Harninkontinenz zeigt im Allgemeinen keine Verbesserung durch den Tap-Test<sup>6</sup>. Ein Problem des Tap-Tests ist es, dass es kein standardisiertes Vorgehen gibt<sup>6</sup>. Einerseits werden verschiedene Mengen von Liquor abgelassen<sup>6,75,76</sup>. Wobei die Vermutung besteht, dass ein größeres abgelassenes Volumen zu einer deutlicheren Verbesserung führt<sup>76</sup>. Andererseits werden verschiedene Parameter und Schwellenwerte verwendet, um eine mögliche Verbesserung zu detektieren<sup>6,75</sup>. Zudem werden die Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Liquorentnahme gemessen, was bei einer vorübergehenden Verbesserung problematisch sein kann<sup>6</sup>.

Auch wenn der Tap-Test einfach verfügbar und günstig durchzuführen ist, gibt es verschiedene Meinungen zu dessen Aussagekraft<sup>6</sup>. Zwar wurde ein hoher positiver prädiktiver Wert (zwischen 73–100 %) und eine hohe Spezifität um 75 % (zwischen 33–100 %) festgestellt<sup>2,6</sup>. Allerdings stellt man beim negativen prädiktiven Wert und der Sensitivität (26–80 %) eher niedrige Werte fest<sup>1,2,4,6,76</sup>. Der Tap-Test erscheint daher geeignet, um bei einer Verbesserung eine Shunt-Operation zu empfehlen, allerdings eignet er sich nicht, um Patienten ohne Verbesserung von einer Shunt-Operation auszuschließen<sup>4,6</sup>. Bei nicht eindeutiger Operationsindikation kann der Tap-Test nach einigen Wochen zur Reevaluation wiederholt werden<sup>6,17</sup>.

Trotz aller Kritik wird der Tap-Test weiterhin als wichtiger Test zur Vorhersage eines Shunt-Erfolgs verwendet und ist damit häufig fester Teil der Diagnostik des NPH<sup>6</sup>

#### 2.2.3.1.1 Gangtestung

Eine Verbesserung des Gangs durch das Ablassen von Liquor ist am häufigsten untersucht und dokumentiert<sup>26</sup>. Die Verbesserung des Gangs durch den Tap-Test ist nur ein vorübergehendes Phänomen<sup>77</sup>. Die Gangtestung sollte möglichst zwischen 24 bis 48 Stunden nach der Lumbalpunktion durchgeführt werden<sup>77</sup>. Es ist wichtig, eine quantitative Messung zu nutzen, da die subjektive Einschätzung der Patienten häufig inkorrekt ist<sup>77</sup>.

Da eine Reduktion der Ganggeschwindigkeit ein Hauptaspekt der Gangstörung ist, kann zur quantitativen Messung die Zeit, die für eine bestimmte Gehstrecke gebraucht wird, gemessen werden<sup>36,77</sup>. Die Ganggeschwindigkeit ist einfach durch eine Stoppuhr erfassbar, beispielsweise im *10-Meter-Walkingtest* (10MWT)<sup>36,78</sup>. Mit dem TUG-Test wird die Ganginitiierung aus dem Sitzen heraus, einschließlich einer Richtungsänderung bestimmt<sup>2,36,43,78</sup>. In manchen Studien wird eine Reduktion der benötigten Zeit um 10 %, in anderen um 20 % als eine relevante Verbesserung angesehen<sup>36,77-79</sup>.

Beim TUG-Test wird eine Reduktion um 5 Sekunden bei einer initial benötigten Zeit von > 20 Sekunden als effektiver als ein prozentualer Wert angesehen<sup>80</sup>. Weitere Verbesserungen des Gangs konnten durch eine verlängerte Schrittlänge, eine verminderte Zahl der Schritte beim Drehen und eine Verbesserung der Balance gesehen werden<sup>1,2,77</sup>. Es wird keine Verbesserung des Fußhebens und der Instabilität beobachtet<sup>2</sup>.

Da eine geringere Zeit im TUG- Test mit einem reduzierten Sturzrisiko assoziiert ist, kann durch eine Shunt-Operation ein vermindertes Sturzrisiko der Patienten und somit ein selbstständigeres Leben erreicht werden<sup>44,81</sup>. In einer Verlaufsuntersuchung sechs Monate nach Shunt-Operation zeigte sich eine Verbesserung des Gangs, jedoch kehrten die Patienten nicht gänzlich zu einem normalen Gang zurück<sup>26</sup>.

#### 2.2.3.1.2 Neuropsychologie

Die neuropsychologische Testung wird häufig zur Diagnostik bei Erkrankungen mit kognitiven Beeinträchtigungen genutzt<sup>82</sup>. Durch wiederholte Testungen kann einerseits der Langzeitverlauf von kognitiven Beeinträchtigungen gemessen werden und andererseits kann nach Interventionen wie dem Ablassen von Liquor versucht werden, den unmittelbaren Effekt auf die kognitive Leistung zu messen<sup>82</sup>. Bei der Diagnostik des NPH verwendet man die neuropsychologische Testung zur Dokumentation der Verbesserung nach dem Ablassen von Liquor und zur Evaluation der Shunt-Funktion im Verlauf<sup>82</sup>. Man muss jedoch bedenken, dass eine Veränderung der Leistung nicht immer auf eine wirkliche Verbesserung hinweist<sup>82</sup>. Neben einer tatsächlichen Verbesserung können bei einer wiederholten Testung Lerneffekte oder eine natürliche Fluktuation der Leistung vorliegen<sup>26,82,83</sup>. Es wurde jedoch gezeigt, dass bei Patienten mit NPH durch die kognitive Beeinträchtigung kein Lerneffekt nachweisbar ist<sup>82</sup>. Somit ist eine kognitive Verbesserung in der neuropsychologischen Testung nach dem Ablassen von Liquor als eine tatsächliche Verbesserung zu werten<sup>82</sup>.

Auch wenn der NPH als eine behandelbare Form der Demenz angesehen wird, kommt es bei den kognitiven Defiziten seltener zu einer Verbesserung als bei der Gangstörung<sup>6</sup>. Nicht alle Patienten mit NPH verbessern sich bei der zweiten Testung nach dem Ablassen von Liquor<sup>83</sup>. Es könnte sein, dass manche Patienten für eine kognitive Verbesserung einen längeren Zeitraum

benötigen<sup>83</sup>. Ein Problem bei der neuropsychologischen Testung ist, dass Patienten mit schwerer Beeinträchtigung schnell ermüden<sup>52</sup>. Somit muss eine Auswahl aus den verschiedenen neuropsychologischen Tests, die zur Messung einer Verbesserung eingesetzt werden können, getroffen werden<sup>52</sup>. Es gibt verschiedene Meinungen zur Nutzung der *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE): Während die einen diesen Test zur frühen Testung empfehlen, raten andere von diesem Test ab<sup>6</sup>. Es zeigen sich nach dem Ablassen von Liquor messbare Verbesserungen in diesem Test<sup>6,83</sup>. Zudem zeigen sich messbare Verbesserungen bei den frontalen exekutiven Funktionen wie der verbalen Flüssigkeit<sup>21</sup>.

Im Verlauf nach Shunt-Operation zeigen sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Verbesserungen von kognitiven Fähigkeiten<sup>26,49</sup>. So können Verbesserungen der Frontallappenfunktionen, der exekutiven Funktionen, des verbalen Gedächtnisses, der psychomotorischen Geschwindigkeit, der visuokonstruktiven Funktionen und der Aufmerksamkeit gezeigt werden<sup>2,26,49</sup>. Jedoch kehren die kognitiven Funktionen selten zu dem normalen Niveau zurück<sup>2,26</sup>.

#### 2.2.3.2 Liquorinfusionstest

Der Liquorinfusionstest wird dazu genutzt, die Dynamik des Liquors zu untersuchen<sup>2</sup>. Über eine spinale Nadel wird künstlicher Liquor infundiert, bis ein Fließgleichgewicht erreicht wird, bei dem gleich viel künstlicher Liquor zugeführt wird, wie resorbiert werden kann, wodurch der Liquorabflusswiderstand errechnet werden kann<sup>1</sup>. Bezüglich des Schwellenwerts gibt es verschiedene Angaben, wobei ein erhöhter Wert (8–18 mmHg/ml/min) für ein positives Ergebnis nach einer Shunt-Operation spricht<sup>18,34,84</sup>.

Der Liquorinfusionstest kann zwar ebenfalls mit einer kurzen Liegedauer durchgeführt werden, ist jedoch in der Testdurchführung aufwendig, sehr fehleranfällig und benötigt spezialisiertes Personal<sup>34,85</sup>.

Der positive prädiktive Wert liegt bei circa 75–92 %<sup>34,86</sup>. Ähnlich wie beim Tap-Test ist die Spezifität hoch, jedoch die Sensitivität nicht<sup>34,86</sup>. Der Liquorinfusionstest kann am ehesten unterstützend, jedoch nicht allein zur Shunt-Indikation verwendet werden<sup>84,86</sup>.

#### 2.2.3.3 Mehrtägige lumbale Liquordrainage

Der hauptsächliche Unterschied zur einfachen Lumbalpunktion beim Tap-Test beruht bei der lumbalen Liquordrainage auf einem kontinuierlichen Ablassen von kleinen Mengen des Liquors (circa 10 ml/h) über zwei bis drei Tage<sup>34</sup>. Durch das größere Volumen des entnommenen Liquors hält der Effekt länger an, zudem zeigt sich eine höhere Sensitivität von 60–100 % und eine höhere Spezifität von 80–100 %<sup>2,34,74,87</sup>. Jedoch sollte diese Untersuchung nur in spezialisierten Kliniken durchgeführt werden, da die Wahrscheinlichkeit für

Komplikationen durch die mehrtägige Drainage deutlich ansteigt (2–8 %), beispielsweise Infektionen durch den Katheter oder Kopfschmerzen, die durch den Unterdruck entstehen<sup>2,34,74</sup>. Zudem entstehen durch die wesentlich aufwendigere Untersuchung deutlich höhere Kosten, sowie deutlich längere Liegezeiten<sup>34</sup>. Es ist dennoch eine Option, um bei fraglichen Ergebnissen des Tap-Tests, Patienten, die möglicherweise von einer Shunt-Operation profitieren würden, zu identifizieren<sup>2,34</sup>.

#### 2.2.3.4 Kontinuierliche Liquordruckmessung

Bei der kontinuierlichen Liquordruckmessung wird der Druck meist über einen Zeitraum von 12 bis 48 Stunden gemessen<sup>2</sup>. Der normale Liquor-Eröffnungsdruck bei einer Lumbalpunktion von Patienten mit NPH liegt im Durchschnitt bei 150 +/- 45 mm H<sub>2</sub>O, dies ist im oberen Bereich bis leicht erhöht, im Vergleich zum normalen intrakraniellen Druck<sup>2,11</sup>. Ein erhöhter Eröffnungsdruck weist auf eine andere Genese des Hydrozephalus hin<sup>11</sup>. Bei einer kontinuierlichen Druckmessung fallen episodische sinusoidale „B-Wellen“ (0,5-2/min) mit erhöhtem intrakraniellen Druck, sowie rampenförmige B-Wellen, vor allem im Schlaf, auf<sup>2,18</sup>. Da diese Untersuchungsmethode sehr aufwendig ist, wird sie nur noch selten durchgeführt<sup>18</sup>. Als klinisch ergänzende Untersuchung bei der Diagnostik des NPH spielt die kontinuierliche Liquordruckmessung somit keine relevante Rolle<sup>18</sup>.

#### 2.2.3.5 Liquorproteinbestimmung

Zur Verbesserung der Diagnostik kann der beim Tap-Test gewonnene Liquor dazu genutzt werden, ein spezifisches Muster der Liquorproteine zu detektieren<sup>88,89</sup>. In verschiedenen Studien zeigten sich vor allem eine Kombination aus niedrigem Gesamt- und Phospho-Tau mit erniedrigten Amyloid-Peptiden<sup>89-91</sup>. Zudem zeigten sich erhöhte Werte von Neurofilament-Protein (NFL), MBP und LRG die auf einen subkortikalen Zelluntergang hinweisen<sup>89,90</sup>. Beim NFL waren die Werte vor allem erhöht, wenn der Liquor direkt aus den Ventrikeln entnommen wurde, wobei die Erhöhung mit der Ausprägung der subkortikalen Veränderung korrelierte<sup>92</sup>. Nach einer Shunt-Operation zeigte sich zudem eine Verminderung des NFL bei den Patienten, die von der Operation profitierten<sup>92</sup>. In weiteren Studien wurden andere Liquormarker und Quotienten, wie der A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Quotient untersucht, wobei unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden<sup>88,93,94</sup>.

Das klassische Liquorprotein-Muster der Alzheimer Demenz ist durch einen erniedrigten Amyloid- $\beta$  1-42 Wert, bei gleichzeitig erhöhten Gesamt- und Phospho-Tau Werten geprägt<sup>89</sup>. Die Untersuchung des Liquors kann daher aktuell am ehesten zur Differenzierung zwischen NPH und anderen Krankheiten, beispielsweise der Alzheimer-Demenz genutzt werden<sup>91,93,94</sup>. Zur Differenzierung zwischen einer Alzheimer-Demenz und Patienten mit NPH scheint vor

allem das Gesamt- und Phospho-Tau geeignet zu sein, da es bei Patienten mit NPH niedriger ist<sup>90</sup>. Da sich das Liquorprotein-Profil von Patienten mit NPH von dem Liquorprotein-Profil anderer Erkrankungen unterscheidet, deutet es auf eine eigene Krankheitspathophysiologie hin, diese wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert<sup>88,89</sup>.

Es gibt bis jetzt keine eindeutige Korrelation zwischen dem Ausmaß des klinischen Bildes oder der Prognose einer Operation und der Liquordiagnostik<sup>88,94</sup>. Es werden daher weitere Studien zu den Liquorproteinen bei Patienten mit NPH benötigt, um ein einheitliches und aussagekräftiges Liquorprotein-Profil zur Diagnostik und gegebenenfalls Prognose zu entwickeln<sup>89,90</sup>.

### **2.3 Therapie**

Zur Therapie des NPH wird seit 1960 ein chirurgischer Eingriff genutzt<sup>2,15</sup>. Eine temporäre Verbesserung kann durch das wiederholte Ablassen von Liquor durch Lumbalpunktionen (LP) erreicht werden, dies hat jedoch keinen langzeitigen Effekt<sup>2</sup>. Es ist vielmehr eine Option für ältere Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko oder Patienten, die keine Operation wünschen<sup>95</sup>. Durch das wiederholte Ablassen von Liquor durch Lumbalpunktionen, kann das Fortschreiten der Erkrankung teilweise deutlich hinausgezögert werden<sup>95</sup>. Eine Pharmakotherapie für Patienten mit NPH existiert aktuell nicht<sup>34</sup>.

Das Ziel der Therapie ist es die intrakranielle Compliance zu erhöhen<sup>29,32</sup>. Durch die Drainage von Liquor kommt es zur kompensatorischen Erweiterung der komprimierten intrakraniellen Venen<sup>29</sup>. Dadurch wird der intrakranielle Blutfluss wieder gesteigert, die intrakranielle Compliance erhöht und der Druckgradient zwischen den Ventrikeln und dem Subarachnoidalraum vermindert<sup>29</sup>. Zu einer Verkleinerung der Ventrikel kommt es jedoch nicht<sup>34</sup>.

Ist eine Therapie indiziert, sollte diese zeitnah durchgeführt werden, bevor die Symptome weiter fortschreiten und das Ergebnis nach der Operation verschlechtern<sup>34,57,96</sup>.

Schätzungsweise 50–90 % der Patienten zeigen ein positives Ergebnis nach Implantation eines Shunts<sup>2,34,97-99</sup>. Eine Verbesserung wird in einer Verlaufsuntersuchung 3 bis 6 Monaten nach Operation bei 64–96 % der Patienten gesehen<sup>2</sup>. Die Angaben bezüglich eines langzeitigen Effekts schwanken hingegen zwischen 28–91 %<sup>2,14,98,100</sup>. Der stabilste Effekt zeigt sich in der Verbesserung des Gangs<sup>97,98</sup>. Es lässt sich jedoch vermuten, dass die Verbesserungen durch den Shunt, teilweise altersabhängig, mit der Zeit abnehmen<sup>14,97,101</sup>. Dies ist mitunter schwer zu beurteilen, da bei längeren Beobachtungszeiträumen mehr Patienten aus Studien ausscheiden, beispielsweise durch Todesfälle, zudem kann es potentiell zur Verschlechterung von Symptomen auch durch Komorbiditäten und das fortschreitende Alter kommen<sup>97,100,101</sup>. Zur



Verbesserung des Langzeiterfolgs durch die Therapie mit einem Shunt könnte eine konsequentere regelmäßige Kontrolle und Einstellung des Ventildrucks führen<sup>4,98</sup>.

### 2.3.1 Shunts

Bezüglich der Shunts gibt es verschiedene Optionen bei der Platzierung der Katheter, die sich nicht im postoperativen Ergebnis unterscheiden<sup>2,34,99</sup>. Früher wurde der *Ventrikulo-atriale-Shunt* (VA-Shunt) häufiger verwendet<sup>2</sup>. Es zeigen sich jedoch spezifische Komplikationen, wie das Entstehen einer Endokarditis, sowie distale *Malfunctionen*, sodass aktuell vermehrt das *Peritoneum* zum distalen Ableitort gewählt wird<sup>2,34</sup>. In Europa und Nordamerika wird derzeit bevorzugt der *Ventrikulo-peritoneale-Shunt* (VP-Shunt) eingesetzt, bei dem der Liquor von den Seitenhörnern in die Peritonealhöhle abgeleitet wird<sup>2,34,79,102</sup>. Wohingegen im asiatischen Raum der *Lumboperitoneale-Shunt* bevorzugt wird<sup>34,102</sup>. der Liquor wird hierbei vom Subarachnoidalraum der Lumbalregion in die Bauchhöhle abgeleitet<sup>34,102</sup>. Hieraus ergibt sich der Vorteil, dass kein invasiver intrakranieller Eingriff benötigt wird<sup>2,102,103</sup>. Auch beim *Lumboperitonealen-Shunt* kann es zu Infektionen und Shunt- Dysfunktionen kommen, die eine operative Revisionen erforderlich machen<sup>103</sup>. Durch das minimalinvasive Vorgehen stellt der *Lumboperitoneale-Shunt* eine alternative zum VP-Shunt dar<sup>103</sup>.

Bei den Shunts zeigen sich durchschnittliche Komplikationsraten von circa 13 % bei Verlaufsuntersuchungen über sechs Jahre<sup>100</sup>. Postoperative Komplikationen und Shunt-Revisionen treten meist im ersten Jahr nach der Operation auf, wobei die Shunt-Revisionen in den letzten zehn Jahren deutlich rückläufig waren<sup>99,100</sup>. Zwischen den drei verschiedenen Shunts gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Revisionsraten<sup>99</sup>. Zu den typischen postoperativen Komplikationen zählt das subdurale Hämatom, dieses tritt bei circa 0–16 % auf, wobei die meisten Hämatome spontan, nach dem Erhöhen des Druckes des Ventils resorbiert werden<sup>99</sup>. Weitere Komplikationen sind Infektionen, bei 3–12 % der Patienten, sowie Shunt- Dysfunktionen durch Obstruktionen, bei 4–30 % der Patienten<sup>4,99,101</sup>. Bei beiden Komplikationen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Shunttypen, es zeigt sich jedoch eine deutliche Reduktion der subduralen Hämatome durch das Einführen verstellbarer Ventile<sup>99</sup>.

#### 2.3.1.1 Shunt-Ventile

Es gibt verschiedene Arten von Ventilen, die durch die Vorgabe eines Ventilöffnungsdrucks den Abfluss durch die Shunts bestimmen<sup>2</sup>. Bis jetzt gibt es kein standardisiertes Vorgehen zur Einstellung des *initialen* Ventildrucks postoperativ<sup>2</sup>. Man empfiehlt, zunächst mit einem hohen Druck zu beginnen und den Druck je nach klinischem Bild langsam zu senken, um eine *initiale* Überdrainage zu verhindern<sup>2,104</sup>. Dies funktioniert besonders gut bei verstellbaren Ventilen, die

seit 1990 bevorzugt für Patienten mit NPH genutzt werden<sup>2,79</sup>. Auch wenn diese Ventile initial teurer sind, so entstehen durch eine geringere Anzahl von Revisionen nicht mehr Kosten für das Gesundheitssystem<sup>99,105</sup>

Dadurch, dass der Ventildruck nicht *invasiv* verändert werden muss, kann man ihn dem Krankheitsverlauf leichter anpassen, somit kann der Shunt einerseits effektiver genutzt werden und es kommt andererseits zu deutlich weniger Komplikationen und Revisionen<sup>2,79,100</sup>.

Man muss jedoch die Einstellungen des Ventils nach der Durchführung einer Magnetresonanztomographie überprüfen, da sie sich durch starke Magnetfelder verändern kann<sup>2,4</sup>.

Im Vergleich dazu gab es zuvor feste Differenzdruckventile, bei denen der Ventilfluss durch einen Druckgradienten bestimmt wird<sup>2</sup>. Es gibt verschiedene Druckgradienten, die eingesetzt werden können<sup>2</sup>. Zur Therapie werden Niedrig-Druck-Ventile (5–50 mmH<sub>2</sub>O) und Mittel-Druck-Ventile (51–110 mmH<sub>2</sub>O) empfohlen<sup>2</sup>. Die Niedrig-Druck-Ventile führen zu einer stärkeren Verbesserung der Symptome, jedoch ist das Risiko einer Überdrainage größer<sup>2</sup>. Dieses wird zudem durch die zeitweise pulsatile Erhöhung des intrakraniellen Drucks verstärkt, weswegen ein höherer Ventildruck empfohlen wird<sup>104</sup>. Erreicht man mit dem eingebauten Ventil nicht den gewünschten Effekt oder kommt es durch Überdrainage zu einem subduralen Hämatom, wird bei einem nicht programmierbaren Ventil eine weitere Operation benötigt, um das Ventil zu wechseln<sup>2</sup>.

Neben den beiden Ventiloptionen gibt es zudem Gravitationsventile und *Anti-Siphon-Devices*, die positionssensibel sind und durch die eine Überdrainage im Stehen und eine zu geringe Drainage in liegender Position verhindert werden sollen<sup>2,79,99</sup>. Dadurch kommt es seltener zu einer Überdrainage im Stehen, zudem zeigt sich eine deutlichere Verbesserung der Symptomatik durch eine suffizientere Drainage in liegender Position<sup>79</sup>. Aktuell werden diese *Devices* hauptsächlich in VP-Shunts eingesetzt, es gibt jedoch ebenfalls erste Studien in Kombination mit *Lumboperitonealen-Shunts*<sup>2,106</sup>.

### **2.3.2 Endoskopische Drittventrikulostomie**

Bei der endoskopische Drittventrikulostomie wird durch ein Endoskop ein Loch in den Boden des dritten Ventrikels gemacht, wodurch der Liquor direkt in den Subarachnoidalraum entweichen und somit resorbiert werden kann<sup>15,107</sup>. Dadurch wird der normale Zirkulationsweg des Liquors umgangen<sup>15</sup>.

Während seit 1993 diese Methode zur Therapie des obstruktiven Hydrozephalus genutzt wird<sup>15</sup>, wurde 1999 das erste Mal versucht, die Drittventrikulostomie bei vier Patienten zu nutzen zur Therapie des NPH<sup>15,108</sup>. Es wird kritisiert, dass ohne Obstruktion des Aqueducts das Umgehen des Aqueducts keinen Effekt hat<sup>108</sup>. Eine Theorie zum Nutzen der Drittventrikulostomie

beschreibt einen größeren systolischen Abfluss des Liquors, wodurch der intraventrikuläre Pulsdruck verringert wird<sup>15,108,109</sup>. Durch die Reduktion des intraventrikulären Pulsdrucks können sich die zusammengepressten Gefäße wieder entfalten, wodurch sich die intrakranielle Compliance sowie die Durchblutung des Gehirns und die Liquorresorption steigert<sup>109</sup>. Diese minimalinvasive Therapie, die physiologischer als eine Shunt-Operation ist, führt zu geringeren Komplikationen<sup>15,107,109,110</sup>. Zu den möglichen Komplikationen zählen intrakranielle oder subdurale Hämatome, Liquorausstritt und Wundinfektionen<sup>15,109</sup>. Es gibt Berichte über Verbesserungen der NPH Symptome durch eine endoskopische Drittventrikulostomie<sup>2,108,110</sup>. Vor allem zeigt sich eine Verbesserung der Gangstörung bei Patienten mit einer kurzen Krankheitsgeschichte<sup>109,110</sup>. Andere Studien hingegen zeigen keine Verbesserung und kritisieren die Auswahl der Patienten in den angeführten Studien<sup>111</sup>. Bei manchen dieser Patienten zeigt sich eine funktionelle Stenose des Aqudukts, was nicht typisch für einen NPH ist<sup>2</sup>. Zur Vorhersage einer effektiven Drittventrikulostomie wird daher die kontinuierliche Liquordruckmessung oder ein Liquorinfusionstest genutzt<sup>109</sup>.

Es gibt aktuell keine ausreichende Evidenz für die Effektivität einer endoskopischen Drittventrikulostomie, daher wird sie aktuell nicht für Patienten mit NPH empfohlen<sup>2,15,112</sup>.

### **3 Material und Methoden**

Für unsere Studie erhielten wir am 21.10.2015 ein positives Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Aktenzeichen 5148).

#### **3.1 Probanden**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die mit der Verdachtsdiagnose NPH in die Abteilung Neurologie des LVR-Klinikums Düsseldorf in dem Zeitraum vom August 2015 bis zum Juni 2017 aufgenommen wurden<sup>113</sup>. Der Verdacht auf NPH ergab sich aus der Kombination des klinischen Bildes (mindestens ein Symptom der klassischen Trias) und einer typischen zerebralen Bildgebung (Computertomographie oder Magnetresonanztomographie)<sup>113</sup>. Dabei handelte es sich um eine Erweiterung der inneren Liquorräume mit einem kleinen Corpus-Callosus-Winkel ( $< 90^\circ$ ) in der koronaren Schicht und einem Evans-Index ( $> 0,3$ ) in der axialen Schicht, ohne Hinweise auf eine makroskopische Obstruktion des Liquorflusses und ohne kortikale Atrophie<sup>113</sup>. Der Liquoreröffnungsdruck zeigte sich normwertig.

Patienten mit Schädelhirntrauma, Meningitis, zerebraler Blutung oder anderen Hinweisen auf eine sekundäre Genese des Hydrozephalus in der Vorgeschichte wurden von der Studie ausgeschlossen<sup>113</sup>.

Insgesamt wurden 69 Patienten untersucht, wobei 22 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden mussten, da die Untersuchungen bei diesen Patienten nicht vollständig waren oder die Ganggeschwindigkeit zu stark abwich, sodass sie die Ergebnisse verfälscht hätten.

Insgesamt wurden 47 Patienten, davon 23 Männer (49 %) und 24 Frauen (51 %), in die Auswertung dieser Studie genommen. Alle Patienten wurden zunächst ausführlich mündlich und schriftlich über den Nutzen und Ablauf der Teilnahme an der klinischen Studie und die Verwendung und Speicherung der erhobenen Daten aufgeklärt. Die Patienten unterzeichneten eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie und Publikation der Ergebnisse. Die Patienten wurden durch die Routinediagnostik für NPH in drei Gruppen aufgeteilt, angelehnt an die Aufteilung von Relkin et al. (2005) in „wahrscheinlich“, „möglich“ und „unwahrscheinlich“<sup>113</sup>. Die Diagnose wurde aufgrund des klinischen Bildes, der zerebralen Bildgebung, sowie aufgrund der gemessenen Verbesserung durch den Tap-Test im 10MWT, TUG-Test und der neuropsychologischen Testung vom Ärzteteam im Rahmen der klinischen Versorgung gestellt.

##### **3.1.1 Identification of Seniors at Risk (ISAR)**

Zur groben ersten Einschätzung des Gesundheitsstatus der Patienten nutzten wir den Fragebogen „*Identification of Seniors at Risk*“, der dazu entwickelt wurde, geriatrische

Patienten mit erhöhtem Risiko eines schlechten gesundheitlichen Verlaufs in den nächsten sechs Monaten in der Notaufnahme zu identifizieren<sup>114,115</sup>. Der ISAR war schnell und einfach durchzuführen und könnte sogar ohne Anleitung von den Patienten selbst ausgefüllt werden<sup>115</sup>. Das frühzeitige Erkennen eines Risikos eines schlechten Verlaufs kann dabei helfen, frühzeitig Unterstützung und Hilfsmittel zu organisieren<sup>115</sup>. Vor der LP baten wir die Patienten den Fragebogen (ISAR) aus sechs „Ja“ oder „Nein“ Fragen zu beantworten. Für jede Frage, die mit „Ja“ beantwortet wurde, gab es einen Punkt. Somit konnten zwischen 0 und 6 Punkte erreicht werden. Der ISAR galt als pathologisch, sobald 2 Punkte erreicht wurden<sup>114,115</sup>.

### 3.1.2 Fragebogen zur Händigkeit

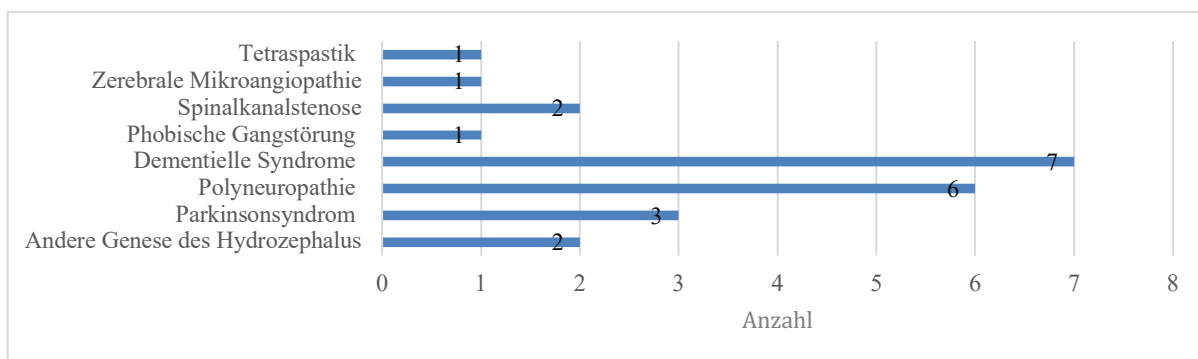
Zum Screening der Händigkeit legten wir den Patienten einen Fragebogen in Anlehnung an den Edinburgh-Fragebogen zur Präferenz der genutzten Hand für bestimmte Aktivitäten vor<sup>116</sup>.

### 3.1.3 Gruppe „NPH“

Der Gruppe „NPH“ wurden Patienten zugeordnet, bei denen ein NPH diagnostiziert wurde. Unter den 14 Patienten befanden sich fünf Männer (36 %) und neun Frauen (64 %), im Alter von 57 bis 82 Jahren (durchschnittliches Alter 72 Jahre, SD = 6) (Tabelle 1).

### 3.1.4 Gruppe „nicht NPH“

Die zweite Gruppe „nicht NPH“ bestand aus Patienten bei denen ein NPH ausgeschlossen wurde. Die neurologischen Hauptdiagnosen dieser Gruppe waren heterogen verteilt (Abb. 1). Unter den 18 Patienten befanden sich zehn Männer (56 %) und acht Frauen (44 %) im Alter von 57 bis 85 Jahren (durchschnittliches Alter 73 Jahre, SD = 8) (Tabelle 1).



**Abb. 1 Diagnosen der Gruppe „nicht NPH“**  
Neurologischen Hauptdiagnosen der Patienten in der Vergleichsgruppe „nicht NPH“

### 3.1.5 Gruppe „V. a. NPH“

Die dritte Gruppe „V. a. NPH“ bestand aus Patienten, bei denen keine sichere Diagnose eines NPH möglich war. Unter den 15 Patienten, in dieser Gruppe, befanden sich acht Männer (53

(%) und sieben Frauen (47 %) im Alter von 54 bis 83 Jahren (durchschnittliches Alter 74 Jahre, SD = 7) (Tabelle 1). Die Patienten in dieser Gruppe wurden mit der Verdachtsdiagnose NPH entlassen und sollten im weiteren Verlauf erneut zur Diagnostik aufgenommen werden.

**Tabelle 1: Zusammensetzung der Patienten Gruppen**

	<b>NPH</b>	<b>Nicht NPH</b>	<b>V.a. NPH</b>
<b>Anzahl</b>	14	18	15
<b>Geschlecht</b>			
<b>Männlich:</b>	5 (36 %)	10 (56 %)	8 (53 %)
<b>Weiblich:</b>	9 (64 %)	8 (44 %)	7 (47 %)
<b>Durchschnittliches Alter</b>	72 Jahre (57-82) (SD 6)	73 Jahre (57-85) (SD 8)	74 Jahre (54-83) (SD 7)
<b>Inkontinent</b>	10 (71 %)	11 (61 %)	9 (60 %)
		Keine Angaben: 1 (6 %)	Keine Angaben: 2 (13 %)
<b>Händigkeit</b>			
<b>Rechts:</b>	12 (86 %)	17 (94 %)	15 (100 %)
<b>Links:</b>	2 (14 %)	1 (6 %)	0 (0 %)
<b>ISAR (durchschnittlich)</b>	1,7 Punkte (0-3) (SD 1,1)	1,4 Punkte (0-4) (SD 1,1)	1,9 Punkte (1-5) (SD 1,1)

Legende: Anzahl der Patienten pro Gruppe, Geschlechterverteilung in absoluter und prozentualer Angabe, durchschnittliches Alter mit der Altersspanne und Standardabweichung (SD), Anzahl von Patienten mit Inkontinenz pro Gruppe in totaler und prozentualer Angabe, Verteilung der Händigkeit in den Gruppen, in totaler und prozentualer Angabe, durchschnittlich erzielte Punktzahl im ISAR zur Ersteinschätzung des vorbestehenden Gesundheitsstatus mit Punktspanne und Standardabweichung (SD), normal = < 2 Punkte, pathologisch = > 2 Punkte.

## 3.2 Spinaler Tap-Test

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten im Rahmen der stationären Diagnostik nach ausführlicher Aufklärung einen Liquor-Ablassversuch, bei dem circa 30–50 ml Liquor abgelassen wurden<sup>4,75,76</sup>. Im gewonnenen Liquor erfolgte die Bestimmung der Demenzmarker S100, Neuronenspezifische Enolase (NSE), Gesamt-/ Phospho-Tau und  $\beta$  Amyloid und deren Bewertung anhand standardisierter Schwellenwerte, durch einen kommerziellen Laborpartner (MVZ Synlab Leverkusen, Germany). Genutzt wurde der INNOTEST® -AMYLOID (1-42), der INNOTEST® hTAU Ag, sowie der INNOTEST® PHOSPHO TAU (181P) zur Bestimmung der Biomarker mittels der Sandwich ELISA Methode. Das NSE und das S100 Protein wurden in vollautomatischen handelsüblichen Chemilumineszenz Immunoassays (LIAISON® S100 und LIAISON® NSE) gemessen (DiaSorin, Italy).

### 3.2.1 Gangtestung

In dieser Studie wurde zur Objektivierung der Gangstörung der 10MWT und der TUG-Test eingesetzt. Ein Vorteil beider Tests war die einfache Durchführung und Verfügbarkeit, die es möglich machte, die Tests in den klinischen Alltag einzubauen<sup>42,46</sup>. Die Gangtestung wurde wie bei der normalen Diagnostik bei Verdacht auf NPH von den Physiotherapeuten der Abteilung

Neurologie des LVR- Klinikums Düsseldorf durchgeführt. Die erste Testung wurde vor dem Ablassen des Liquors durchgeführt, die zweite Testung meist einen Tag nach der Punktion<sup>77</sup>. Beim 10MWT wurde der Patient aufgefordert, zügig, jedoch sicher, zehn Meter zu laufen, wobei die Zeit mit der Stoppuhr genommen wurde<sup>42</sup>. Die Gehstrecke wurde dreimal durchgeführt und danach der Mittelwert der Ganggeschwindigkeit in Meter pro Sekunde ermittelt. Die Ganggeschwindigkeit scheint am besten geeignet zu sein, die Verbesserung durch den Tap-Test zu detektieren, wobei beim einzelnen Patienten eine Verbesserung um circa 10–20 % als signifikant anzusehen ist<sup>36,77,78</sup>.

Beim TUG-Test wurde der zunächst auf einem Stuhl sitzende Patient aufgefordert aufzustehen, um ein drei Meter entferntes Hütchen zu gehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich erneut hinzusetzen<sup>44,117</sup>. Der TUG-Test wird dazu genutzt, das Sturzrisiko der Älteren zu evaluieren, eine Zeit > 35 Sekunden weist auf ein hohes Sturzrisiko hin, eine Zeit unter 15 Sekunden auf ein geringeres Risiko<sup>44</sup>. Eine Zeit > 16,5 Sekunden im initialen TUG-Test kann bei Patienten den Verdacht auf einen NPH erhärten<sup>46</sup>. Eine Verbesserung von fünf Sekunden durch den Tap-Test weist auf ein positives Ergebnis durch eine Shunt-Implantation hin, wenn initial eine Zeit von > 20 Sekunden benötigt wurde<sup>80</sup>. Die Verbesserung ist am besten zu detektieren, wenn die Patienten eine stärker ausgeprägte Gangstörung haben<sup>45,80</sup>.

Beim TUG-Test wurde zur Ermittlung des Mittelwerts die Zeit ebenfalls dreimal gemessen, von dem Zeitpunkt, da der Patient beginnt aufzustehen, bis zu dem Zeitpunkt, da er wieder ruhig auf dem Stuhl sitzt. Beim Laufen waren Hilfsmittel erlaubt.

### **3.2.2 De Morton Mobility Index (DEMMI)**

Auch der DEMMI wurde in unserer Studie von den Physiotherapeuten der Abteilung Neurologie einmal vor und nach dem Ablassen des Liquors mit den Patienten durchgeführt, um eine mögliche Verbesserung des Mobilitätsstatus zu erfassen.

Der DEMMI bestimmt die Mobilität im Bett bis hin zur freistehenden Mobilität<sup>47,48</sup>. Durch die verschiedenen Items soll sowohl ein Deckeneffekt, als auch ein Bodeneffekt vermieden werden, ohne dass der Test zu aufwendig wird und zu viel Equipment benötigt<sup>47</sup>. Neben dem Mobilitätsstatus kann der DEMMI eine Verbesserung beispielsweise durch Rehabilitationsmaßnahmen im stationären Verlauf oder wie in diesem Fall durch den Tap-Test erfassen<sup>47,48</sup>. Auf Ordinalskalenniveau wurden 15 verschiedene Übungen gemessen, die immer schwerer wurden<sup>47,48</sup>. Es konnten 19 Punkte erreicht werden, die am Ende in den DEMMI-Score umgerechnet wurden, der von 0 bis 100 Punkten reicht<sup>47,48</sup>. Eine Verbesserung oder Verschlechterung kann ab einer Zunahme oder Reduktion von 10 Punkten auf dem DEMMI-Score als relevant angesehen werden<sup>47</sup>.

### **3.2.3 Neuropsychologie**

Um die Kognition zu testen, wurde eine neuropsychologische Testung durch die Neuropsychologen des LVR-Klinikums, durchgeführt. Dabei fand die erste Testung vor und die zweite Testung meist am Folgetag nach der LP statt.

Zu der neuropsychologischen Untersuchung gehörte unter anderem der Uhrentest, der ursprünglich bei Patienten mit Aphasie genutzt wurde und durch Shulman mit anderen Tests zur Detektion dementieller Entwicklung (MMSE) verglichen wurde<sup>58,59</sup>. Heutzutage ist der Uhrentest nach Shulman einer der meist genutzten Screening-Tests, um kognitive Defizite zu erfassen, unter anderem, da er einfach und schnell durchzuführen ist, sowie gut auswertbar und relativ unabhängig von Kultur, Sprache und Ausbildungsstand der Patienten<sup>58,59</sup>. Man testet unter anderem das Verständnis, das visuelle Gedächtnis und die Rekonstruktionsfähigkeiten, sowie die Planung und Ausführung motorischer Abläufe, das Frustrationslevel und die Konzentrationsfähigkeit der Patienten<sup>58</sup>. Wichtig für den Gebrauch beim Tap-Test ist, dass der kognitive Verlauf und somit gegebenenfalls eine Verbesserung mit dem Uhrentest nach Shulman gemessen werden kann<sup>59</sup>. Zudem testeten wir mit der Wechsler-Memory-Scale (WMS) unter anderem die verbal-auditive Merkspanne, das Arbeitsgedächtnis, sowie das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis. Die WMS wurde 1945 von David Wechsler entwickelt und seitdem weiterentwickelt. Wir nutzten die IV. Version der WMS<sup>60,61</sup>. Aus dem ebenfalls von David Wechsler entwickelten Wechsler-Intelligenztest (WAIS) für Erwachsene nutzten wir in der neuropsychologischen Testung den Mosaik-Test<sup>64</sup>. Da der Syndrom-Kurztest (SKT) gut dafür geeignet ist, das Risiko zu erfassen, in naher Zukunft eine Demenz zu entwickeln, nutzten wir ihn, um nach Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen zu screenen<sup>62</sup>. The Consortium To Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) wurde dazu entwickelt, die kognitive Veränderung bei Patienten mit Alzheimer schnell zu erfassen<sup>63</sup>. Unter anderem kann man mit der Testbatterie das Ausmaß der dementiellen Entwicklung, sowie den klinischen Verlauf und das Fortschreiten der Demenz erfassen<sup>63</sup>. Aus dieser Testbatterie nutzten wir die geometrischen Standardformen, um visuokonstruktive- und perzeptive Fähigkeiten der Patienten zu erfassen, indem sie dazu aufgefordert wurden, diese abzuzeichnen. Außerdem nutzten wir zum Erfassen der Reaktions- und Konzentrationsleistung den Subtest Alertness aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, wobei die Reaktionszeit ebenfalls von der motorischen Schnelligkeit abhängt<sup>118</sup>.

### **3.2.4 Global Perceived Effect (GPE) Test**

Um das subjektive Befinden der Patienten nach der LP zu ermitteln, wurden sie meist einen Tag nach LP aufgefordert, selbst den Effekt der Maßnahmen einzuschätzen. Die Auswahlmöglichkeiten waren „sehr viel besser“, „viel besser“, „besser“, „keine Änderung“,



„schlechter“, „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“. Bezüglich der Beurteilung entschlossen wir uns, die Einschätzung ab „viel besser“ oder „viel schlechter“ als relevant anzusehen im Sinne der kleinsten Veränderung die für den einzelnen Patienten bedeutsam ist<sup>119</sup>.

### **3.3 Experimentelle Untersuchung der visuomotorischen Handlungsprotokolle**

#### **3.3.1 PABLO®- Gerät**

Das kommerziell erhältliche *PABLO*®-Gerät ist ein Produkt von Tryomotion, Graz ([www.tyromotion.com](http://www.tyromotion.com)). Es ist ein sensorbasiertes Gerät, welches einerseits durch einen Kraftsensor die Kraft verschiedener Griffe, sowie andererseits durch Lagesensoren das Bewegungsausmaß erfassen kann (Abb.2). Initial wurde es für den Gebrauch in der Rehabilitation entwickelt, wobei das Gerät zur Steuerung und damit zum Training in Spielen genutzt wird, um durch Spaß die Motivation der Patienten zu steigern und den Fortschritt digital zu erfassen<sup>27</sup>. Der technische Einsatz in die klinische Anwendung bei neurologischen Patienten und die Datenanalyse wurden kürzlich beschrieben<sup>28</sup>. Nachfolgend werden die in dieser Untersuchung verwendeten Untersuchungstests beschrieben.



**Abb. 2 PABLO®- Gerät<sup>28</sup>**

#### **3.3.2 Testablauf**

Die Messungen mit dem *PABLO*®-Gerät wurden einmal vor der LP und meist am Tag nach der LP durchgeführt. Die Testung dauerte mit der Einführung in die Nutzung des Gerätes jeweils circa 30 bis 45 Minuten.

### 3.3.2.1 Messung des Bewegungsausmaßes

Zu Beginn und zum Ende der Testung wurden funktionell relevante Bewegungen im Schulter- und Handgelenk mit dem *PABLO*®-Gerät gemessen. Die jeweiligen Bewegungen wurden den Patienten zunächst vorgemacht und danach von diesen selbst ausgeführt.

Es startete mit der Messung der Unterarmwendung, die zu einer Supination und Pronation der Hand führte. Diese Bewegung fand im proximal und distalen Radioulnargelenk statt. Die Patienten umfassten dafür das *PABLO*®-Gerät, bei der korrekten Ausrichtung wurde ihnen assistiert. Der Oberarm befand sich seitlich am Körper und das Ellenbogengelenk wurde bis circa 90° gebeugt. Aus der Neutralstellung führten sie zunächst eine Pronation und danach eine Supination im Handgelenk durch (mögliches Bewegungsausmaß 90°–0°–90°<sup>120</sup>).

Danach wurde aus der pronierten Position das Bewegungsausmaß der Dorsalextension und Palmarflexion des Handgelenks gemessen (mögliches Bewegungsausmaß 60°–0°–60°<sup>120</sup>).

Es folgte die Messung der Radialadduktion und Ulnarabduktion im Handgelenk (mögliches Bewegungsausmaß 30°–0°–30°<sup>120</sup>). Die Bewegung startete wieder aus der Neutralstellung heraus.

Zuletzt wurde im Schultergelenk die Adduktion über Abduktion zur Elevation gemessen (mögliches Bewegungsausmaß 40°–0°–180°<sup>120</sup>).

### 3.3.2.2 Trainieren/Spielen

Beim *PABLO*®-Gerät gibt es verschiedene visuomotorische Szenarien, die durch Hand- und Armbewegungen gesteuert werden. Wir wählten für unsere Studie zwei dieser Szenarien aus, mit denen die Führung und Kontrolle von Handbewegungen getestet wurde. Als Bewegung wählten wir die Supinations- und Pronationsbewegung der Hand aus. Vor dem Beginn stellten wir die Steuerung auf das maximale Bewegungsausmaß des einzelnen Patienten ein.

#### 3.3.2.2.1 Ballon-Spiel

In diesem Szenario ging es darum, die Höhe des Heißluftballons durch Supinations- und Pronationsbewegungen der Hand zu steuern (Abb. 3). Der Heißluftballon fuhr in einer gleichmäßigen Geschwindigkeit von links nach rechts durch eine Landschaft mit Bergen und Wolken, denen ausgewichen werden musste. Wurde ein Hindernis berührt, verlangsamte sich die Fahrt des Heißluftballons. Die Fahrtgeschwindigkeit wurde danach wieder beschleunigt. Die benötigte Zeit, um die Strecke zu bewältigen, wurde am Ende vom Programm in eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten umgerechnet. Es gab zehn verschiedene Schwierigkeitsgrade. In höheren Schwierigkeitsgraden wurde einerseits die Fahrtgeschwindigkeit schneller und andererseits wurden die Hindernisse größer.

Zunächst wurde das Spiel den Patienten erklärt und von ihnen kurz ausprobiert. Die Patienten starteten mit dem 8. Schwierigkeitsgrad. Die Starthand wurde von den Patienten selbst ausgewählt. Es wurde bis zum 10. Schwierigkeitsgrad mit der einen Hand getestet. Danach wurde die Hand gewechselt und ebenfalls die Schwierigkeitsgrade acht bis zehn durchgeführt.



**Abb. 3 Ballon-Spiel<sup>28</sup>**

Bildschirmansicht beim Ballon-Spiel mit dem Heißluftballon, der auf seinem Wege zwischen den Hindernissen (Berge und Wolken) durchgesteuert werden musste.

#### 3.3.2.2.2 Apfel-Spiel

In diesem Szenario sollten Äpfel, die regellos von einem Baum fielen, mit einem Korb aufgefangen werden (Abb. 4). Die Äpfel, die vom Baum fielen, wechselten zunächst die Farbe, von grün zu rot (optischer Reiz), zudem kündigte ein akustisches Signal das Herunterfallen eines Apfels an. Der Auffangkorb wurde daraufhin durch eine Supinations- und Pronationsbewegung gesteuert. Drehten die Patienten ihre Hand nach links, bewegte sich der Korb allerdings nach rechts. Auch bei diesem Szenario gab es zehn verschiedene Schwierigkeitsgrade. Bei höheren Schwierigkeitsgraden wurde einerseits der Auffangkorb kleiner und andererseits stieg die Geschwindigkeit, mit der die Äpfel vom Baum fielen. Am Ende des Szenarios wurden die gefangenen Äpfel in eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten umgerechnet.

Das Szenario wurde den Patienten zunächst erklärt und kurz ausprobiert. Die Patienten starteten mit dem 8. Schwierigkeitsgrad. Die Starthand durfte von den Patienten ausgewählt werden. Sie bewältigten die Schwierigkeitsgrade acht bis zehn zunächst mit der einen Hand und danach mit der anderen Hand.

Da dieses Szenario den Patienten sehr schwerfiel, kamen höhere Schwierigkeitsgrade nur zum Einsatz, wenn die Patienten in dem Schwierigkeitsgrad davor 50 oder mehr Punkte erreichten.



**Abb. 4 Apfel-Spiel<sup>113</sup>**

Bildschirmansicht beim Apfel-Spiel, bei dem der Korb unter den herunterfallenden roten Apfel bewegt werden musste, um diesen aufzufangen.

### 3.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung nutzten wir das Programm IBM® SPSS® Statistics für Mac, Version 25. Außerdem nutzten wir Microsoft® Excel für Mac, Version 16.23.

Für die Voraussetzung des gepaarten t-Tests prüften wir die Differenzen der Ergebnisse (10MWT, TUG-Test, DEMMI und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe) zwischen der ersten und zweiten Testung nach dem Tap-Test auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test und dem Kolmogorov-Smirnov-Test. Bei größtenteils normalverteilten Differenzen der Ergebnisse nutzten wir zum Vergleich der Mittelwerte den gepaarten t-Test. Zur Kontrolle rechneten wir ebenfalls als nicht parametrischen Test den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, wobei sich keine relevanten Unterschiede zum gepaarten T-Test ergaben. Außerdem wurden in der deskriptiven Statistik die Mittelwerte, Mediane und die Standardabweichungen (SD) berechnet.

Für den Vergleich zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ nutzen wir den multiplen t-Test bei unabhängigen Stichproben.

Um eine Kumulation des alpha-Fehlers zu vermeiden, führten wir bei den multiplen t-Tests eine Bonferroni-Korrektur durch. Dafür multiplizierten wir die p-Werte mit der Anzahl der

durchgeführten Tests. Wir unterschieden dabei eine Korrektur zwischen allen durchgeführten t-Tests (15) und den durchgeführten Tests pro Kategorie. Für die erste Kategorie Motorik waren dies drei Tests (10m-Walking-Test, TUG-Test und DEMMI). Das Apfel-Spiel und das Ballon-Spiel wurde von jedem Patienten jeweils 6-mal durchgeführt, daher Korrekturfaktor 6.

Um eine Korrelation zwischen der klinischen Diagnostik (10MWT, TUG-Test) und den Ergebnissen der visuomotorischen Koordinationsaufgaben zu untersuchen, nutzten wir bei nicht normalverteilten Daten die einseitige Spearman-Korrelation. Für die Korrelation der Differenzen zwischen den erzielten Ergebnissen in der klinischen Diagnostik (10MWT und TUG-Test) und den visuomotorischen Koordinationsaufgaben vor und nach dem Tap-Test nutzten wir die zweiseitige Spearman-Korrelation. Die Korrelationen stellten wir optisch in Punktdiagrammen dar.

Gesondert untersuchten wir die Liquorproteine, für die Voraussetzung des ungepaarten t-Tests prüften wir die Daten auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Tests und des Kolmogorov-Smirnov-Tests. Bei teilweise normalverteilten Werten nutzten wir zum Vergleich der Mittelwerte den ungepaarten t-Test zum Vergleich der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“. Zur Kontrolle rechneten wir ebenfalls als nicht parametrischen Test den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test, wobei sich keine relevanten Unterschiede ergaben. Zur deskriptiven Statistik wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) berechnet.

Für den ISAR und den GPE nutzten wir bei Ordinalskalierung nach Prüfung der Voraussetzungen den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Vergleich der Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“. Für die deskriptive Statistik errechneten wir sowohl die Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen (SD), sowie totale und prozentuale Mengenangaben.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Diagnostik

#### 4.1.1 10MWT: Unterschiede innerhalb einer Gruppe

##### 4.1.1.1 NPH

Der 10MWT konnte bei alle 14 Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden. Durchschnittlich war die Ganggeschwindigkeit der Patienten vor LP 1,1 m/s (SD: 0,5). Bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test war die Ganggeschwindigkeit durchschnittlich 1,2 m/s (SD: 0,5) (Abb. 5). Die Frauen hatten vor LP eine durchschnittliche Ganggeschwindigkeit von 0,9 m/s (SD: 0,4), nach LP verbesserte sich die Ganggeschwindigkeit auf 1 m/s (SD: 0,4). Damit blieb die Ganggeschwindigkeit der Patientinnen auch nach LP im Vergleich zur Vergleichsgruppe in diesem Alter reduziert. (Normwertige Ganggeschwindigkeit im Alter von 70 bis 79 Jahren bei Frauen: 1,81 m/s)<sup>121</sup>. Die Männer hatten vor LP eine durchschnittliche Ganggeschwindigkeit von 1,4 m/s (SD: 0,6), nach der LP verbesserte sich die Ganggeschwindigkeit auf 1,5 m/s (SD: 0,5). Im Vergleich zu Gleichaltrigen zeigte sich sowohl vor, als auch nach der LP eine reduzierte Ganggeschwindigkeit. (Normwertige Ganggeschwindigkeit im Alter von 70 bis 79 Jahren bei Männern: 2,01 m/s)<sup>121</sup>.

Im Durchschnitt benötigten die Patienten der Gruppe „NPH“ vor LP 10,6 Sek. (SD: 4,5) für 10 Meter. Nach der LP konnte die Zeit durchschnittlich auf 9,6 Sek. (SD: 3,8) reduziert werden. Durchschnittlich war dies eine Reduktion von 10 %, der benötigten Zeit für eine Strecke von 10 Metern. Eine Reduktion von > 10 % wird als relevant angesehen, dies erreichten neun Patienten. Zwei Patienten zeigten eine Reduktion von unter 10 %. Bei drei Patienten zeigte sich keine Reduktion.

Es zeigte sich eine tendenzielle Verbesserung der Ganggeschwindigkeit im 10MWT nach LP ( $p = 0,09$ ) (Tabelle 2).

##### 4.1.1.2 Nicht NPH

In dieser Gruppe konnte bei allen 18 Patienten der 10MWT durchgeführt werden. Durchschnittlich war die Ganggeschwindigkeit der Patienten vor LP 1,2 m/s (SD: 0,4). Bei der zweiten Testung nach Tap-Test blieb die Ganggeschwindigkeit durchschnittlich bei 1,2 m/s (SD: 0,4) (Abb. 5; Tabelle 2). Die Frauen hatten vor LP eine durchschnittliche Ganggeschwindigkeit von 1 m/s (SD: 0,4), nach LP verbesserte sich die Ganggeschwindigkeit auf 1,1 m/s (SD: 0,3). Damit blieb die Ganggeschwindigkeit der Patientinnen auch nach LP im Vergleich zur Vergleichsgruppe in diesem Alter reduziert. Die Männer hatten vor LP eine durchschnittliche Ganggeschwindigkeit von 1,3 m/s (SD: 0,3), nach der LP blieb die

Ganggeschwindigkeit bei 1,3 m/s (SD: 0,4). Im Vergleich zu Gleichaltrigen zeigte sich sowohl vor als auch nach der LP eine reduzierte Ganggeschwindigkeit.

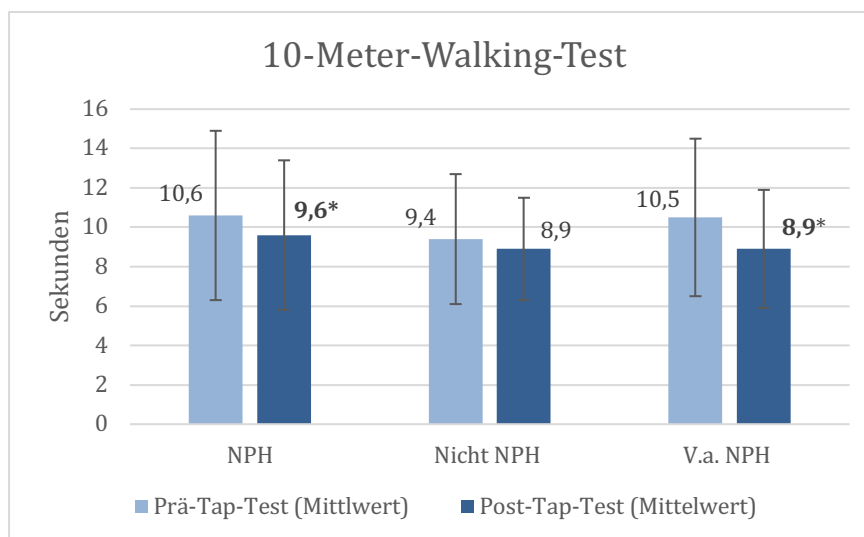
Im Durchschnitt brauchten Patienten dieser Gruppe vor der LP 9,4 Sek. (SD: 3,3) und nach LP 8,9 Sek. (SD: 2,6) für 10 Meter. Somit kam es im Durchschnitt nur zu einer Reduktion der benötigten Zeit um 5 %. Fünf der Patienten zeigten eine relevante Verbesserung bei der zweiten Testung (> 10%). Drei Patienten zeigten eine Reduktion unter 10 %. Die restlichen zehn Patienten zeigten bei der zweiten Testung keine Reduktion der benötigten Zeit für die 10 Meter. Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der benötigten Zeit für den 10MWT nach LP ( $p=0,34$ , Tabelle 2).

#### 4.1.1.3 Verdacht auf NPH

In dieser Gruppe konnte bei allen 15 Patienten der 10MWT durchgeführt werden. Durchschnittlich war die Ganggeschwindigkeit der Patienten vor LP 1,1 m/s (SD: 0,4). Bei der zweiten Testung nach Tap-Test war die Ganggeschwindigkeit durchschnittlich 1,2 m/s (SD: 0,4) (Abb. 5; Tabelle 2). Die Frauen hatten vor LP eine durchschnittliche Ganggeschwindigkeit von 1,0 m/s (SD: 0,4), nach LP steigerte sich die Ganggeschwindigkeit auf 1,1 m/s (SD: 0,3). Damit blieb die Ganggeschwindigkeit der Patientinnen auch nach LP im Vergleich zur Vergleichsgruppe in diesem Alter reduziert. Die Männer hatten vor LP eine durchschnittliche Ganggeschwindigkeit von 1,2 m/s (SD: 0,4), nach der LP steigerte sich die Ganggeschwindigkeit auf 1,3 m/s (SD: 0,4). Damit blieb die Ganggeschwindigkeit der Patienten auch nach LP im Vergleich zur Vergleichsgruppe in diesem Alter reduziert.

Im Durchschnitt brauchten die Patienten der Gruppe „V.a. NPH“ 10,5 Sek. (SD: 4) für 10 Meter vor LP, nach LP brauchten sie durchschnittlich 8,9 Sek. (SD: 3) (Abb. 5). Es kam im Durchschnitt zu einer Reduktion der benötigten Zeit um 15 %. Somit war die durchschnittliche Reduktion der Zeit nach LP in dieser Gruppe am größten. Acht Patienten dieser Gruppe zeigten nach Tap-Test eine relevante Verbesserung (> 10%). Bei fünf Patienten war die Reduktion der benötigten Zeit geringer als 10 %. Die restlichen zwei Patienten zeigten keine Reduktion der benötigten Zeit für zehn Meter.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der benötigten Zeit für den 10MWT nach LP ( $p=0,03$ ), die jedoch der Korrektur für multiple Testung nicht standhielt (Tabelle 2).



**Abb. 5 Durchführungszeit für den 10MWT**

Mittelwerte der Durchführungszeiten des 10MWT in Sekunden, mit zugehöriger SD, für jede Gruppe. Mit dem \* markiert relevante Verbesserung, die sich im gepaarten t-Test signifikant zeigte, nach der Korrektur nach Bonferroni jedoch über alle Gruppen hinweg nicht signifikant war.

#### 4.1.2 Vergleich der Änderung der Ganggeschwindigkeit im 10MWT der Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“

Für den 10MWT zeigte sich kein signifikanter Unterschied, in der Reduktion der benötigten Zeit nach dem Tap-Test, zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,341$ , Bonferroni-Korrektur (15)  $p = 5,12$ ; Bonferroni-Korrektur (3)  $p = 1,02$ )

#### 4.1.3 TUG-Test: Unterschiede innerhalb einer Gruppe

Alle drei Gruppen befanden sich mit der durchschnittlichen Zeit für den TUG-Test sowohl vor als auch nach der LP in dem Bereich „geringe Mobilitätseinschränkung, in der Regel noch ohne Alltagsrelevanz“ (11 - 19 Sek.)<sup>43,44,80</sup>.

##### 4.1.3.1 NPH

Der TUG-Test konnte bei allen 14 Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden. Im Durchschnitt brauchten die Patienten vor der LP 16,6 Sek. (SD: 7,6) für den TUG-Test. Nach der LP brauchten sie durchschnittlich 14,1 Sek. (SD: 6,8) (Abb. 6). Somit waren sie im Durchschnitt um 15 % schneller bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test. Bei zwölf Patienten kam es prozentual bei der zweiten Testung zu einer relevanten Reduktion ( $> 10\%$ ) der benötigten Zeit. Ein Patient zeigte eine Reduktion geringer als 10 % und bei einem zeigte sich keine Reduktion bei der zweiten Testung.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der benötigten Zeit für den TUG-Test nach LP ( $p = 0,001$ ), die der Korrektur für multiple Testung standhielt (Korrektur nach Bonferroni (15)  $p = 0,015$ , Tabelle 2).



#### 4.1.3.2 Nicht NPH

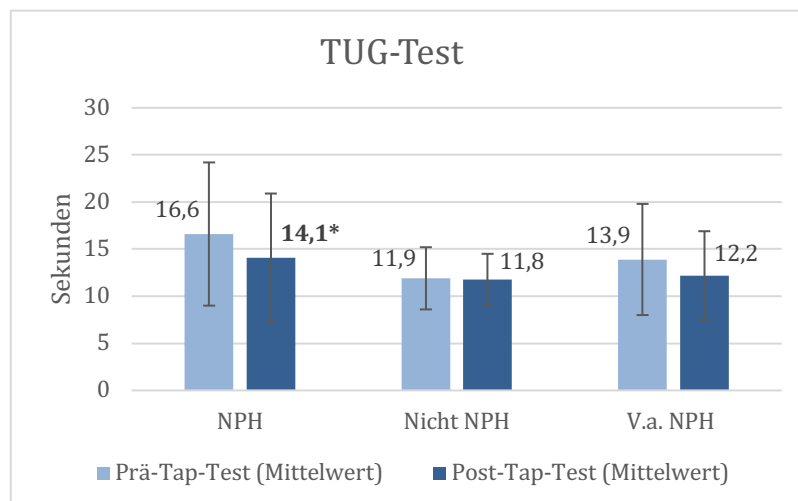
Der TUG-Test konnte bei allen 18 Patienten dieser Gruppe durchgeführt werden. Im Durchschnitt brauchten sie 11,9 Sekunden (SD: 3,3). Nach der LP benötigten sie im Durchschnitt 11,8 Sekunden (SD: 2,7) (Abb. 6). Es kam im Durchschnitt zu einer Reduktion, die geringer als 1 % war. Bei drei Patienten kam es zu einer relevanten Verbesserung (> 10%) bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test. Sechs Patienten zeigten eine Reduktion, geringer als 10 % bei der zweiten Testung. Neun Patienten benötigten bei der zweiten Testung mehr Zeit für den TUG-Test.

Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der benötigten Zeit für den TUG-Test nach LP ( $p=0,87$ , Tabelle 2).

#### 4.1.3.3 V.a. NPH

In dieser Gruppe konnte der TUG-Test bei 14 der 15 Patienten durchgeführt werden. Im Durchschnitt brauchten die Patienten vor der LP 13,9 Sek. (SD: 5,9). Nach der LP brauchten sie durchschnittlich 12,2 Sek. (SD: 4,7) (Abb. 6). Somit kam es im Durchschnitt zu einer Reduktion um 12 % der benötigten Zeit. Fünf Patienten zeigten eine relevante Verbesserung (> 10 %) bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test. Drei hatten eine Reduktion der benötigten Zeit, die geringer als 10 % war und sechs Patienten zeigten keine Verbesserung.

Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der benötigten Zeit für den TUG-Test nach LP ( $p=0,12$ , Tabelle 2).



**Abb. 6 Durchführungszeit für den TUG-Test**

Mittelwerte des TUG-Tests in Sekunden, mit zugehöriger SD, für jede Gruppe. Mit \* markiert relevante Verbesserung, die sich im gepaarten t-Test signifikant zeigte und nach der Korrektur nach Bonferroni signifikant blieb.

#### **4.1.4 TUG-Test: Unterschiede zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“**

Für den TUG-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied im unabhängigen t-Test, in der Verbesserung nach dem Tap-Test, zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,008$ ) Dieser hielt der Korrektur für multiple Testung nicht stand (Bonferroni-Korrektur (15)  $p = 0,12$ ; Bonferroni-Korrektur (3)  $p = 0,024$ )

#### **4.1.5 De Morton Mobility Index (DEMMI)**

##### 4.1.5.1 NPH

Bei 11 der 14 Patienten, der Gruppe „NPH“, konnte der DEMMI sowohl vor als auch nach der LP durchgeführt werden. Im Durchschnitt erreichten die Patienten vor der LP 65,3 Punkte (SD: 17,6). Bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test erreichten sie im Durchschnitt 69,2 Punkte (SD: 12,7) (Abb. 7). Bei drei Patienten kam es zu einer Verbesserung von über 10 Punkten. Bei einem Patienten kam es zu einer Verbesserung, die geringer als 10 Punkte war. Bei einem Patienten kam es zu einer Verschlechterung von über 10 Punkten. Bei sechs Patienten kam es zu keiner Änderung.

Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Mobilität im DEMMI nach LP ( $p = 0,24$ , Tabelle 2).

##### 4.1.5.2 Nicht NPH

Bei 13 der 18 Patienten der Gruppe „nicht NPH“, konnte der DEMMI sowohl vor als auch nach der LP durchgeführt werden. Im Durchschnitt erreichten die Patienten initial 71,3 Punkte (SD: 9,5). Bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test erreichten sie im Durchschnitt 72,6 Punkte (SD: 8,4) (Abb. 7). Bei einem der Patienten kam es zu einer Verbesserung von mehr als 10 Punkten. Bei drei Patienten kam es zu einer Verbesserung von weniger als 10 Punkten bei der zweiten Testung. Bei einem Patienten kam es zu einer Verschlechterung, die größer als 10 Punkte war. Acht der Patienten erreichten vor und nach der LP die dieselbe Punktzahl.

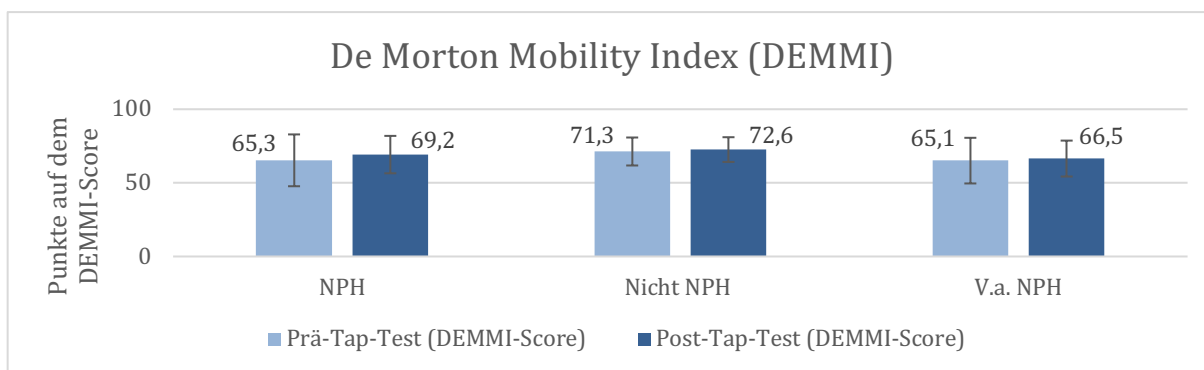
Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Mobilität im DEMMI nach LP ( $p = 0,38$ , Tabelle 2).

##### 4.1.5.3 V. a. NPH

Bei allen 15 Patienten der Gruppe „V. a. NPH“ konnte der DEMMI vor und nach der LP durchgeführt werden. Im Durchschnitt erreichten sie vor der LP eine Punktzahl von 65,1 Punkten (SD: 15,5). Bei der zweiten Testung nach der LP erreichten sie im Durchschnitt eine Punktzahl von 66,5 Punkten (SD: 12,2) (Abb. 7). Bei zwei Patienten kam es zu einer Verbesserung die größer als 10 Punkte war. Bei einem Patienten kam es zu einer Verbesserung die kleiner als 10 Punkte war. Bei drei Patienten kam es zu einer Verschlechterung die geringer

als 10 Punkte war. Neun der Patienten erreichten sowohl vor als auch nach der LP die gleiche Punktzahl.

Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Mobilität im DEMMI nach LP ( $p = 0,45$ , Tabelle 2).



**Abb. 7 Erreichte Punktzahl im De Morton Mobility Index**  
Mittelwerte der erzielten Punkte im DEMMI, mit Darstellung der SD, für jede Gruppe.

**Tabelle 2: Effekt des Tap-Tests auf die Gangmotorik**

	Unkorrigiert	Korrigiert für multiple Vergleiche	
	p-Werte	Bonferroni-Korrektur (15)	Bonferroni-Korrektur (3)
<b>10MWT</b>			
<b>NPH</b>	<b>0,09</b>	1,35	<b>0,27</b>
Nicht NPH	0,34	5,1	1,02
<b>V.a. NPH</b>	<b>0,03</b>	0,45	0,09
<b>TUG- Test</b>			
<b>NPH</b>	<b>0,001</b>	<b>0,015</b>	<b>0,003</b>
Nicht NPH	0,874	13,11	2,622
V.a. NPH	0,118	1,77	0,354
<b>DEMMI</b>			
NPH	0,24	3,6	0,72
Nicht NPH	0,378	5,67	1,134
V.a. NPH	0,451	6,765	1,353

Legende: Ergebnisse des gepaarten t-Test (p-Wert:  $p < 0,05$  signifikant) der ersten Messung vor dem Tap-Test und der zweiten Messung nach dem Tap-Test, meist am Folgetag des 10MWT, des TUG-Tests und des DEMMIs, mit Bonferroni Korrektur zur Verhinderung der Kumulation des alpha-Fehlers (15) aller durchgeführten Test und (3) Tests der Kategorie Motorik.

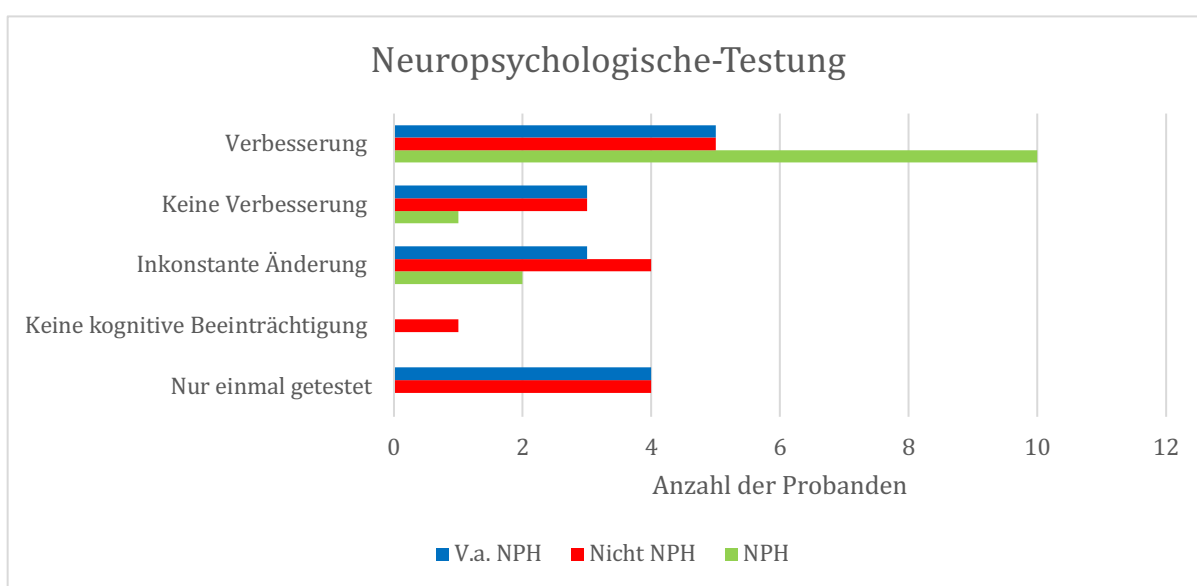
#### 4.1.6 Neuropsychologische-Testung

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung haben wir in die Gruppen „Verbesserung“, „keine Verbesserung“ und „keine deutliche Aussage“ aufgeteilt (Abb. 8).

In der Gruppe „NPH“ verbesserten sich 10 der 13 Patienten in der neuropsychologischen Testung nach dem Tap-Test. Bei einem Patienten kam es zu keiner Verbesserung und bei zwei Patienten kam es zu inkonstanten Veränderungen.

In der Gruppe „nicht NPH“ verbesserten sich 5 der 17 Patienten in der neuropsychologischen Testung nach dem Tap-Test. Drei der Patienten zeigten in der Testung nach dem Tap-Test keine Verbesserung, bei vier Patienten kam es zu inkonstanten Veränderungen. Ein Patient hatte bereits initial keine kognitive Beeinträchtigung und konnte sich somit nicht verbessern, ebenso wie vier weitere Patienten, die lediglich einmal vor dem Tap-Test die neuropsychologische Testung absolvierten.

In der Gruppe „V. a. NPH“ kam es bei 5 der 15 Patienten zu einer Verbesserung in der neuropsychologischen Testung nach dem Tap-Test. Bei jeweils drei Patienten in dieser Gruppe kam es zu keiner Verbesserung und zu inkonstanten Veränderungen. Vier Patienten absolvierten die neuropsychologische Testung lediglich einmal vor dem Tap-Test.



**Abb. 8 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung**

Verteilung der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung in den Gruppen „V. a. NPH“ (blau), „nicht NPH“ (rot) und NPH (grün).

#### 4.1.7 Liquorproteine

##### 4.1.7.1 $\beta$ -Amyloid (Normwert > 500 pg/ml)

Alle drei Gruppen zeigten im Mittelwert ein normwertiges  $\beta$ -Amyloid („NPH“ 755 pg/ml, SD: 229; „nicht NPH“ 694 pg/ml, SD: 369; „V.a. NPH“ 739 pg/ml, SD: 258) (Abb. 9).

In der Gruppe „NPH“ zeigte lediglich einer der neun Patienten (11 %) einen erniedrigten Wert für  $\beta$ -Amyloid, dahingegen zeigten vier der elf Patienten (36 %) der Gruppe „nicht NPH“ einen erniedrigten Wert. In der Gruppe „V. a. NPH“ hatten drei der fünfzehn Patienten (20 %) einen erniedrigten Wert für  $\beta$ -Amyloid.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,673$ ).

#### 4.1.7.2 Tau-Protein (Normwert < 500 pg/ml)

Das Tau-Protein war ebenfalls im Durchschnitt bei allen drei Gruppen normwertig („NPH“ 231 pg/ml, SD: 119; „nicht NPH“ 303 pg/ml, SD: 159; „V.a. NPH“ 266 pg/ml, SD: 142) (Abb. 9). In der Gruppe „NPH“ zeigte sich lediglich bei einem der zehn Patienten (10 %) ein erhöhtes Tau-Protein, auch in der Gruppe „nicht NPH“ zeigte lediglich einer der elf Patienten (9 %) ein erhöhtes Tau-Protein. In der Gruppe „V. a. NPH“ zeigte sich bei zwei der fünfzehn Patienten (13 %) ein erhöhtes Tau-Protein.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,256$ ).

#### 4.1.7.3 Phospho-Tau (Normwert <61 pg/ml)

Das Phospho-Tau war im Durchschnitt bei allen drei Gruppen normwertig („NPH“ 32 pg/ml, SD: 15; „nicht NPH“ 35 pg/ml, SD: 16; „V.a. NPH“ 36 pg/ml, SD: 14) (Abb. 9). In der Gruppe „NPH“ zeigte einer der zehn Patienten (10 %) ein erhöhtes Phospho-Tau, bei der Gruppe „nicht NPH“ zeigte ebenfalls einer der elf Patienten (9 %) ein erhöhtes Phospho-Tau. In der Gruppe „V.a. NPH“ hatte einer der fünfzehn 15 Patienten (7 %) ein erhöhtes Phospho-Tau.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,741$ ).

#### 4.1.7.4 NSE (Normwert < 13 ug/l)

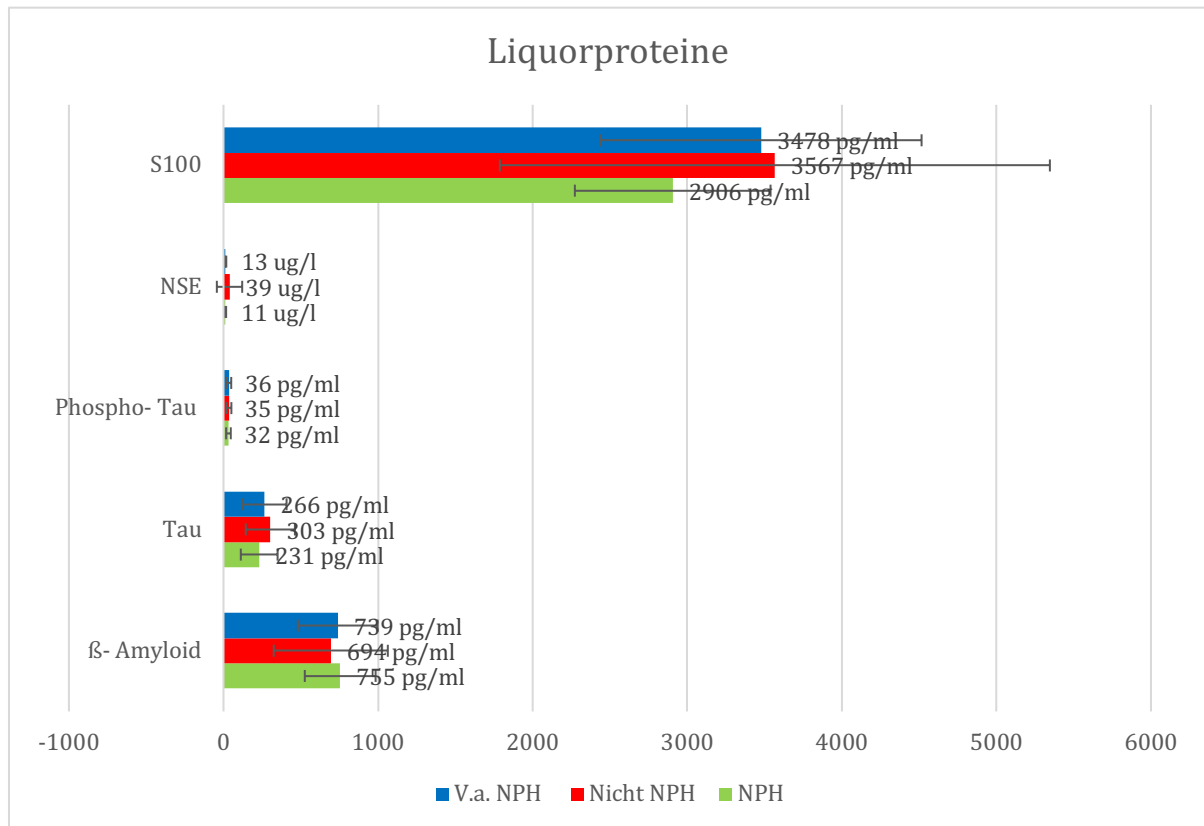
Das NSE war in der Gruppe „NPH“ durchschnittlich normwertig (11 ug/l, SD: 6). In der Gruppe „V. a. NPH“ zeigte sich das NSE durchschnittlich grenzwertig (13 ug/l, SD: 5), wohingegen es sich in der Gruppe „nicht NPH“ im Durchschnitt erhöht zeigte (39 ug/l, SD: 82) (Abb. 9). In der Gruppe „NPH“ zeigten drei der zehn Patienten (30 %) ein erhöhtes NSE. In der Gruppe „nicht NPH“ zeigten sieben der elf Patienten (64 %) ein erhöhtes NSE. In der Gruppe „V. a. NPH“ hatten acht der fünfzehn Patienten (53 %) ein erhöhtes NSE.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,289$ ).

#### 4.1.7.5 S100 (Normwert <2700 pg/ml)

Das S100 zeigte sich in allen drei Gruppen durchschnittlich erhöht, wobei es in den Gruppen „nicht NPH“ und „V. a. NPH“ deutlicher erhöht war („NPH“ 2906 pg/ml, SD: 633; „nicht NPH“ 3567 pg/ml, SD: 1779, „V. a. NPH“ 3478 pg/ml, SD: 1038) (Abb. 9). In der Gruppe „NPH“ zeigte sich das S100 bei vier der acht Patienten (50 %) erhöht. In der Gruppe „nicht NPH“ zeigte es sich bei fünf der neun Patienten (56 %) erhöht. In der Gruppe „V. a. NPH“ zeigte sich das S100 Protein bei acht der elf Patienten (73 %) erhöht.

Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,336$ ).



**Abb. 9 Liquorproteine bei den Patientengruppen**

Mittelwerte mit SD der Liquorproteine S100 (pg/ml), NSE ( $\mu\text{g/l}$ ), Phospho-Tau (pg/ml), Tau (pg/ml) und  $\beta$ - Amyloid (pg/ml) der Gruppen „V. a. NPH“ (blau), „nicht NPH“ (rot) und „NPH“ (grün).

#### 4.1.8 Identification of Seniors at Risk (ISAR)

##### 4.1.8.1 NPH

Alle 14 Patienten dieser Gruppe beantworteten den ISAR Fragebogen. Im Durchschnitt erreichten sie eine Punktzahl von 1,7 (SD: 1,1; Median = 2) (Abb. 10), somit waren die gemachten Angaben im Durchschnitt nicht auffällig. Die Spanne der Punkte reichte von 0 bis 3, dabei zeigten acht Patienten (57 %) mit 2 oder mehr Punkten ein erhöhtes Risiko, sechs Patienten (43 %) erzielten weniger als 2 Punkte.

##### 4.1.8.2 Nicht NPH

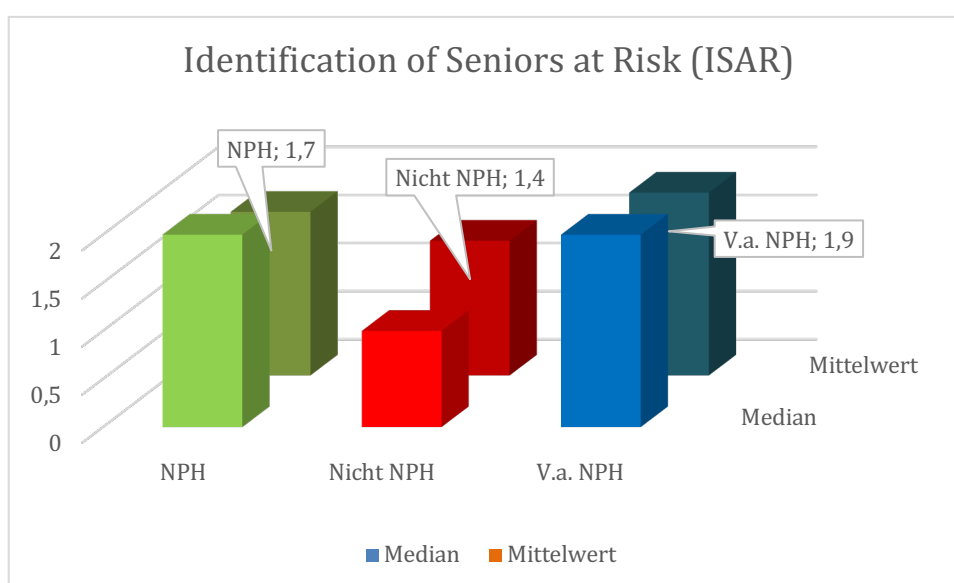
Alle 18 Patienten dieser Gruppe beantworteten den ISAR Fragebogen. Im Durchschnitt erreichten sie eine Punktzahl von 1,4 (SD: 1,1, Median = 1) (Abb. 10), somit waren die gemachten Angaben im Durchschnitt nicht auffällig. Die Spanne der Punkte reicht von 0 bis 4, dabei zeigten acht der Patienten (44 %) mit 2 oder mehr Punkten ein erhöhtes Risiko, zehn Patienten (56 %) erzielten weniger als 2 Punkte.

#### 4.1.8.3 V.a. NPH

Alle 15 Patienten dieser Gruppe beantworteten den ISAR Fragebogen. Im Durchschnitt erreichten sie eine Punktzahl von 1,9 (SD: 1,1, Median = 2) (Abb. 10), somit waren die gemachten Angaben im Durchschnitt nicht auffällig. Die Spanne der Punkte reichte von 1 bis 5, dabei zeigten neun der Patienten (60 %) mit 2 oder mehr Punkten ein erhöhtes Risiko, sechs Patienten (40 %) erzielten weniger als 2 Punkte.

#### 4.1.8.4 ISAR: Unterschiede zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der erreichten Punktzahlen im ISAR zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,38$ ).



**Abb. 10 Punkte der Gruppen im Identification of Seniors at Risk Fragebogen**  
Mediane (im Vordergrund) und Mittelwerte (im Hintergrund) der erzielten Punkte im ISAR der Gruppen „NPH“ (grün), „nicht NPH“ (rot) und „V. a. NPH“ (blau)

#### 4.1.9 Global Perceived Effect (GPE)

Alle Patienten wurden nach der Lumbalpunktion nach ihrer subjektiven Meinung zum Effekt der Lumbalpunktion befragt (Abb. 11).

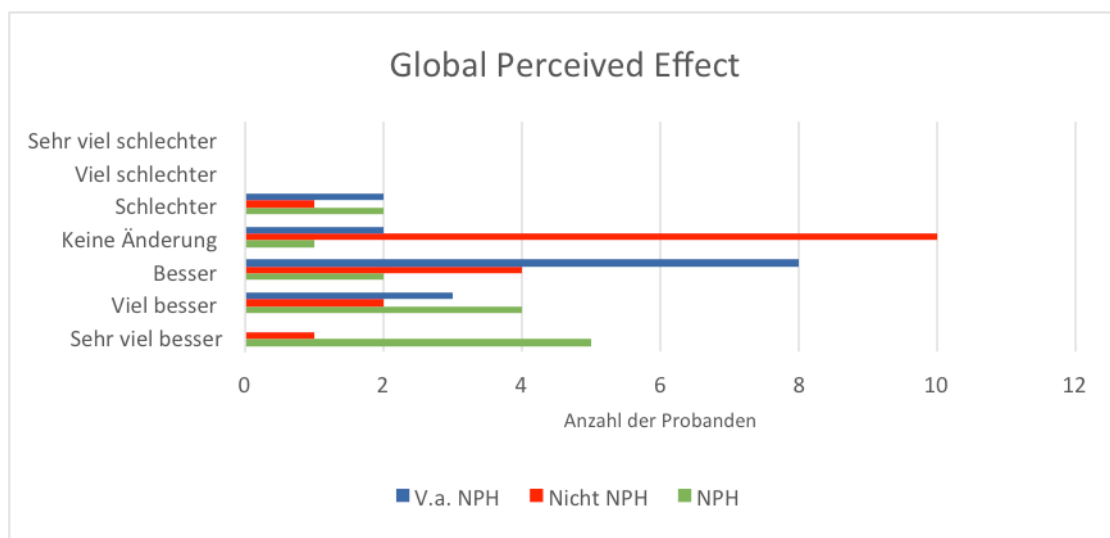
Als eine relevante Verbesserung bewerteten wir die Aussagen „viel besser“ und „sehr viel besser“, in der Gruppe „NPH“ gaben neun der vierzehn Patienten (64 %) eine relevante Verbesserung an. Die restlichen fünf Patienten (36 %) gaben keine relevante subjektive Veränderung nach dem Tap-Test an.

In der Gruppe „nicht NPH“ gaben drei der achtzehn Patienten (17 %) eine relevante Verbesserung nach dem Tap-Test an, dahingegen gaben fünfzehn Patienten (83 %) keine relevante Veränderung an.

In der Gruppe „V. a. NPH“ gaben drei der fünfzehn Patienten (20 %) eine relevante Verbesserung nach dem Tap-Test an. Zwölf Patienten (80 %) in dieser Gruppe gaben keine relevante Veränderung an.

Keiner der Patienten gab eine relevante Verschlechterung („viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ nach dem Tap-Test an.

Im Vergleich zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der subjektiven Beurteilung der Veränderung durch den Tap-Test ( $p = 0,02$ ).



**Abb. 11 Ergebnisse des *Global Perceived Effect***  
Selbsteinschätzung des Effekts der LP im *Global Perceived Effects* zwischen den Gruppen.

## 4.2 Visuomotorische Koordination

### 4.2.1 Ballon-Spiel: Unterschied innerhalb der Gruppen

#### 4.2.1.1 NPH

14 Patienten dieser Gruppe konnten das Ballonspiel in allen Schwierigkeitsgraden mit beiden Händen durchführen.

Beim Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 94 (SD: 7,5), bei möglichen 100 Punkten, erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 96 (SD: 4,7) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 88,1 (SD: 11,8) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 92,6 (SD: 10,6).

Beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 90,3 (SD: 9,1) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,3 (SD: 7,5) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der



LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 90,4 (SD: 9,8) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 92,9 (SD: 5,8)

Beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 85,9 (SD: 15,6) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 90,5 (SD: 9) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 86,7 (SD: 13,4) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 90,4 (SD: 7,6) (Abb. 12).

#### 4.2.1.2 Nicht NPH

18 Patienten dieser Gruppe konnten das Ballonspiel in allen Schwierigkeitsgraden mit beiden Händen durchführen.

Beim Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,2 (SD: 8,9) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 94,8 (SD: 7,7) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,6 (SD: 5,5) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 95,7 (SD: 5,7).

Beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,9 (SD: 7,2) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 94,4 (SD: 8,8) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 90,4 (SD: 10,2) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,8 (SD: 11,2).

Beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,3 (SD: 6,5) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 93,6 (SD: 7,7) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 91,3 (SD: 9,8) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 91,2 (SD: 15,6) (Abb. 12).

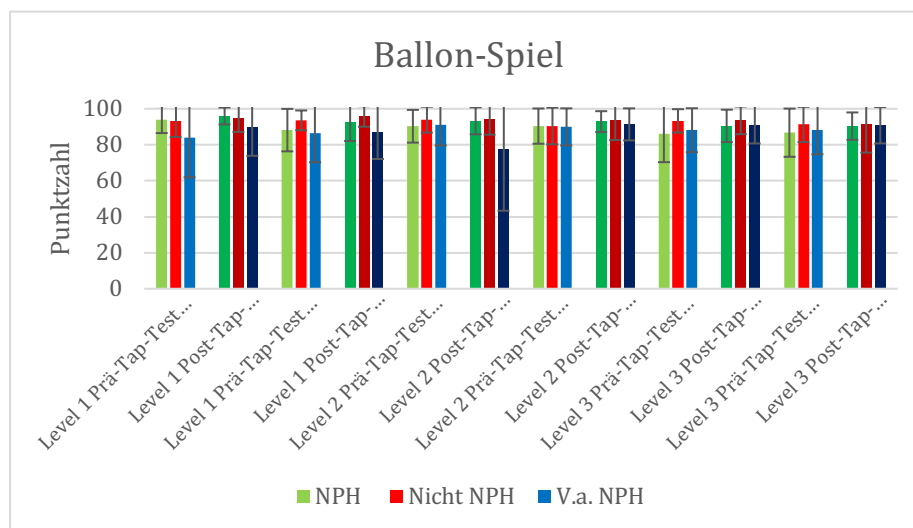
#### 4.2.1.3 V.a. NPH

14 Patienten dieser Gruppe konnten das Ballonspiel mit dem Schwierigkeitsgrad 8 mit beiden Händen durchführen. Die Schwierigkeitsgrade 9 und 10 wurden von weniger Patienten erreicht (siehe unten).

Beim Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 84 (N: 14; SD: 22,1) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 89,6 (N: 14; SD: 15,7) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 86,4 (N: 14; SD: 16,1) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 87,2 (SD: 15,1).

Beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 91(N: 12; SD: 11,4) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 77,4 (N: 12; SD: 34,1) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 89,9 (N: 14; SD: 10,3) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 91,3 (N: 13; SD: 8,9).

Beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 88,1 (N: 12; SD: 12,2) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 91,1 (N: 12; SD: 10,4) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 88,2 (N: 14; SD: 13,5) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 90,9 (N: 13; SD: 10,1) (Abb. 12).



**Abb. 12 Erreichte Punktzahl beim Ballon- Spiel**

Durchschnittlich erreichte Punktzahl im Ballon- Spiel vor und nach dem TT, mit der Darstellung der SD, zwischen und innerhalb der Gruppen „NPH“ (grün), „nicht NPH“ (rot) und „V. a. NPH“ (blau). Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

**Tabelle 3: Effekt des Tap-Test beim Ballon-Spiel**

	Unkorrigiert	Korrigiert für multiple Vergleiche	
	p-Wert	Bonferroni-Korrektur (15)	Bonferroni-Korrektur (6)
<b>NPH</b>			
Level1 (links)	0,053	0,795	0,318
<b>Level2 (links)</b>	<b>0,038</b>	0,57	0,228
Level3 (links)	0,095	1,425	0,57
<b>Level 1 (rechts)</b>	<b>0,034</b>	0,51	0,204
Level 2 (rechts)	0,268	4,02	1,608
Level 3 (rechts)	0,208	3,12	1,248
<b>Nicht NPH</b>			
<b>Level1 (links)</b>	<b>0,017</b>	0,255	0,102
Level2 (links)	0,624	9,36	3,744
Level3 (links)	0,821	12,315	4,926
Level 1 (rechts)	0,078	1,17	0,468
Level 2 (rechts)	0,052	0,78	0,312
Level 3 (rechts)	0,982	14,73	5,892
<b>V.a. NPH</b>			
<b>Level1 (links)</b>	<b>0,023</b>	0,345	0,138
Level2 (links)	0,644	9,66	3,864
Level3 (links)	0,11	1,65	0,66
Level 1 (rechts)	0,55	8,25	3,3
Level 2 (rechts)	0,352	5,28	2,112
Level 3 (rechts)	0,393	5,895	2,358

Legende: Ergebnisse des gepaarten t-Test (p-Wert:  $p < 0,05$  signifikant) der ersten Messung vor dem Tap-Test und der zweiten Messung, meist am Folgetag des Tap-Tests, des Ballon-Spiels. Mit Bonferroni-Korrektur zur Verhinderung der Kumulation des alpha-Fehlers (15) aller durchgeführten Test und (6) Tests der Kategorie Ballon-Spiel. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

#### 4.2.2 Ballon-Spiel: Unterschiede zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“

Die Differenz der erreichten Punktzahlen durch den Tap-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ (Tabelle 4)

**Tabelle 4: Vergleich des Effekts des Tap-Test im Ballon-Spiel bei den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“**

	Unkorrigiert	Korrigiert für multiple Vergleiche	
	p-Wert	Bonferroni-Korrektur (15)	Bonferroni-Korrektur (6)
<b>Level 1 (links)</b>	0,72	10,8	4,32
<b>Level 2 (links)</b>	0,104	1,56	0,624
<b>Level 3 (links)</b>	0,143	2,145	0,858
<b>Level 1 (rechts)</b>	0,28	4,2	1,68
<b>Level 2 (rechts)</b>	0,753	11,3	4,518
<b>Level 3 (rechts)</b>	0,322	4,83	1,932

Legende: Ergebnisse des multiplen unabhängigen t-Test (p-Wert:  $p < 0,05$  signifikant) des Vergleiches des Effekts durch den Tap-Test (Differenzen) in den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ im Ballon-Spiel. Mit Bonferroni-Korrektur zur Verhinderung der Kumulation des alpha-Fehlers (15) aller durchgeführten Tests und (6) Tests der Kategorie Ballon-Spiel. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

### 4.2.3 Apfel-Spiel: Unterschied innerhalb der Gruppen

#### 4.2.3.1 NPH

Beim Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 46,4 (N: 14; SD: 26,7) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 58,6 (N: 14; SD: 26,7) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 42,9 (N: 14; SD: 26,8) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 50,9 (N: 14; SD: 30,3).

Beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 79 (N: 5; SD: 20,1) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 70,6 (N: 7; SD: 24,1) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 81 (N: 5; SD: 8,8) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 79,2 (N: 6; SD: 27,6).

Beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 85,3 (N: 4; SD: 18,7) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 75,7 (N: 6; SD: 19,9) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 75 (N: 5; SD: 12,8) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 81,2 (N: 5; SD: 18,9) (Abb. 13).

#### 4.2.3.2 Nicht NPH

Beim Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 54,8 (N: 18; SD: 22,1) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 62,3 (N: 18; SD: 26) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 51,3 (N: 18; SD: 24) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 62,3 (N: 18; SD: 23,1).

Beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 72,9 (N: 10; SD: 17,4) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 80,9 (N: 12; SD: 13,1) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 66,4 (N: 8; SD: 20,6) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 75,2 (N: 12; SD: 13,8).

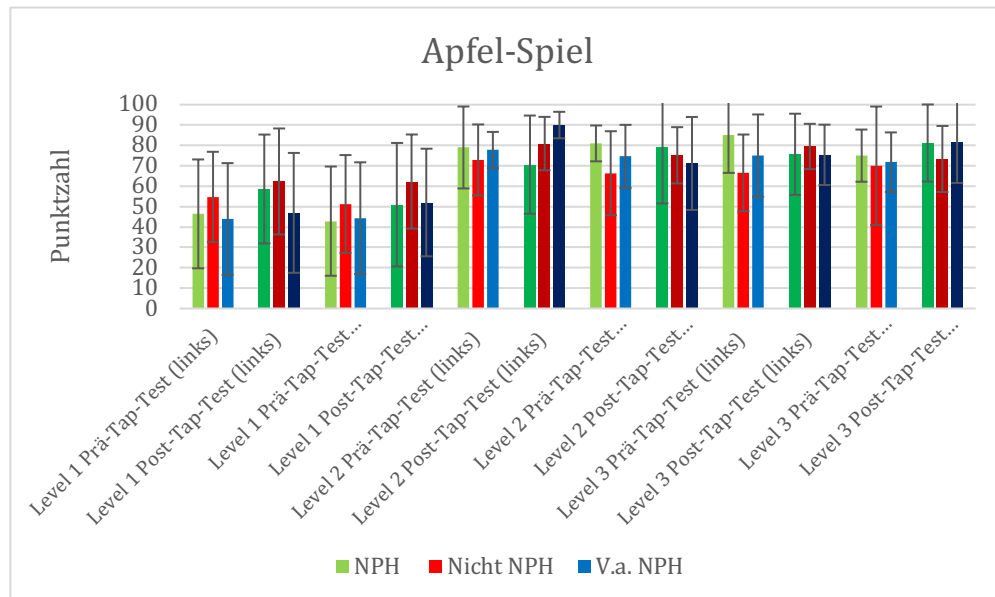
Beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 66,6 (N: 9; SD: 18,8) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 79,5 (N: 12; SD: 11,1) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 70 (N: 5; SD: 29,1) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 73,4 (N: 11; SD: 16,2) (Abb.13).

#### 4.2.3.3 V. a. NPH

Beim Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 43,9 (N: 14; SD: 27,4) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 46,9 (N: 14; SD: 29,4) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 44,3 (N: 15; SD: 27,4) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 52 (N: 15; SD: 26,4).

Beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 77,8 (N: 4; SD: 8,9) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 90 (N: 5; SD: 6,5) erreicht. Mit der rechten Hand wurde vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 74,6 (N: 5; SD: 15,5) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 71,2 (N: 6; SD: 22,8).

Beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) konnte vor der LP mit der linken Hand im Durchschnitt eine Punktzahl von 75 (N: 4; SD: 20,2) erreicht werden. Nach der LP wurde im Durchschnitt eine Punktzahl von 75,4 (N: 5; SD: 14,8) erreicht. Mit der rechten Hand wurde bei diesem Schwierigkeitsgrad vor der LP im Durchschnitt eine Punktzahl von 71,8 (N: 5; SD: 14,6) erreicht. Nach der LP erreichten die Patienten im Durchschnitt eine Punktzahl von 81,8 (N: 5; SD: 20,2) (Abb. 13).



**Abb. 13 Erreichte Punktzahl beim Apfel-Spiel**

Durchschnittlich erreichte Punktzahl im Apfel-Spiel vor und nach dem Tap-Test, mit der Darstellung der SD, zwischen und innerhalb der Gruppen „NPH“ (grün), „nicht NPH“ (rot) und „V. a. NPH“ (blau). Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

**Tabelle 5: Effekt des Tap-Test beim Apfel-Spiel**

	Unkorrigiert	Korrigiert für multiple Vergleiche	
	p-Wert	Bonferroni-Korrektur (15)	Bonferroni-Korrektur(6)
<b>NPH</b>			
<b>Level1 (links)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,015</b>	<b>0,006</b>
Level2 (links)	0,903	13,545	5,418
Level3 (links)	0,978	14,67	5,868
Level 1 (rechts)	0,084	1,26	0,504
Level 2 (rechts)	0,232	3,48	1,392
Level 3 (rechts)	0,538	8,07	3,228
<b>Nicht NPH</b>			
<b>Level1 (links)</b>	<b>0,039</b>	0,585	0,234
Level2 (links)	0,094	1,41	0,564
Level3 (links)	0,069	1,035	0,414
<b>Level 1 (rechts)</b>	<b>0,018</b>	0,27	0,108
Level 2 (rechts)	0,208	3,12	1,248
Level 3 (rechts)	0,435	6,525	2,61
<b>V.a. NPH</b>			
Level1 (links)	0,466	6,99	2,796
Level2 (links)	0,059	0,885	0,354
Level3 (links)	0,441	6,615	2,646
Level 1 (rechts)	0,137	2,055	0,822
Level 2 (rechts)	0,509	7,635	3,054
Level 3 (rechts)	0,071	1,065	0,426

Legende: Ergebnisse des gepaarten t-Test (p-Wert:  $p < 0,05$  signifikant) der ersten Messung vor dem Tap-Test und der zweiten Messung nach dem Tap-Test, meist am Folgetag, des Apfel-Spiels. Mit Bonferroni-Korrektur zur Verhinderung der Kumulation des alpha-Fehlers (15) aller durchgeführten Test und (6) Tests der Kategorie Apfel-Spiel. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

#### 4.2.4 Apfel-Spiel: Unterschiede zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“

Die Differenz der erreichten Punktzahlen im Tap-Test zeigte sich beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) mit der rechten Hand signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ ( $p = 0,031$ ). Dies hielt jedoch der Korrektur für multiple Vergleiche nicht stand (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Vergleich des Effekts des Tap-Test im Apfel-Spiel bei den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“**

	Unkorrigiert	Korrigiert für multiple Vergleiche	
	p-Wert	Bonferroni-Korrektur (15)	Bonferroni-Korrektur (6)
<b>Level 1 (links)</b>	0,328	4,92	1,968
<b>Level 2 (links)</b>	0,469	7,035	2,814
<b>Level 3 (links)</b>	0,246	3,69	1,476
<b>Level 1 (rechts)</b>	0,634	9,51	3,804
<b>Level 2 (rechts)</b>	0,108	1,62	0,648
<b>Level 3 (rechts)</b>	<b>0,031</b>	0,465	0,186

Legende: Ergebnisse des multiplen unabhängigen t-Test (p-Wert:  $p < 0,05$  signifikant) des Vergleiches des Effekts durch den Tap-Test (Differenzen) in den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ im Apfel-Spiel. Mit Bonferroni-Korrektur zur Verhinderung der Kumulation des alpha-Fehlers (15) aller durchgeführten Tests und (6) Tests der Kategorie Apfel-Spiel. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

### **4.3 Zusammenhang von Ganggeschwindigkeit und visuomotorischer Koordination**

#### **4.3.1 10MWT und Ballon-Spiel**

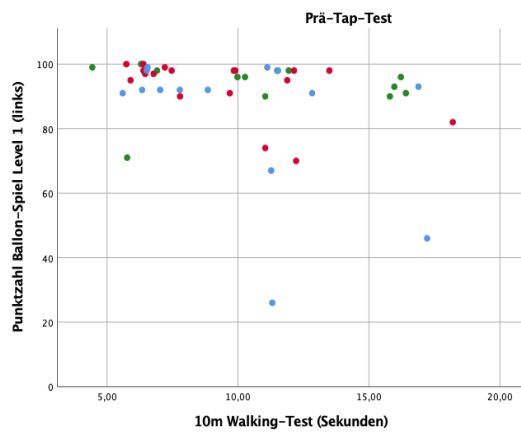
Es zeigte sich eine positive Korrelation der Ganggeschwindigkeit (m/s) im 10MWT mit den erzielten Punktzahlen im Ballon-Spiel. Diese Korrelation war bei der Gruppe „NPH“ vor dem Tap-Test lediglich beim Schwierigkeitsgrad 9 (Level 2) mit der rechten Hand signifikant, nach dem Tap-Test war sie bei beiden Händen bei allen Schwierigkeitsgraden signifikant. In der Gruppe „nicht NPH“ präsentierte sich die Korrelation sowohl vor als auch nach dem Tap-Test größtenteils signifikant (Tabelle 7, Abb. 14, 15).

**Tabelle 7: Korrelation zwischen 10MWT und Ballon-Spiel**

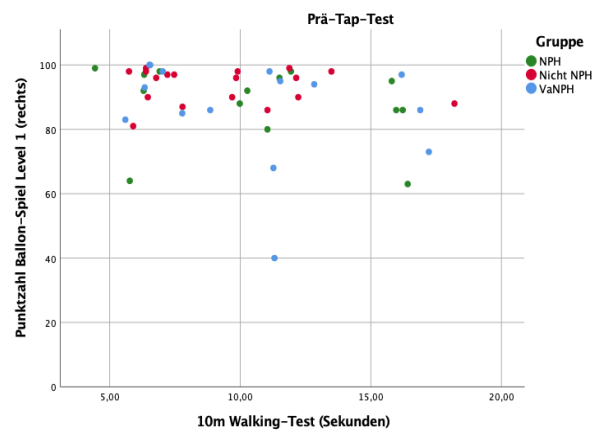
NPH	Korrelationskoeffizient		p-Werte	
	Prä-Tap-Test		Post-Tap-Test	
Linke Hand				
Level 1	0,416	0,07	<b>0,644</b>	<b>0,006</b>
Level 2	0,31	0,458	<b>0,619</b>	<b>0,009</b>
Level 3	0,468	0,46	<b>0,628</b>	<b>0,008</b>
Rechte Hand				
Level 1	0,386	0,086	<b>0,476</b>	<b>0,043</b>
Level 2	<b>0,465</b>	<b>0,047</b>	<b>0,701</b>	<b>0,003</b>
Level 3	0,37	0,096	<b>0,722</b>	<b>0,002</b>
<b>Nicht NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	<b>0,47</b>	<b>0,025</b>	0,391	0,54
Level 2	<b>0,602</b>	<b>0,004</b>	<b>0,609</b>	<b>0,004</b>
Level 3	<b>0,81</b>	<b>0</b>	<b>0,72</b>	<b>0</b>
Rechte Hand				
Level 1	0,123	0,313	0,111	0,331
Level 2	<b>0,533</b>	<b>0,011</b>	<b>0,47</b>	<b>0,025</b>
Level 3	<b>0,696</b>	<b>0,001</b>	<b>0,694</b>	<b>0,001</b>
<b>V. a. NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	0,272	0,173	0,382	0,089
Level 2	0,154	0,316	0,271	0,197
Level 3	0,381	0,111	0,219	0,247
Rechte Hand				
Level 1	0,27	0,165	<b>0,571</b>	<b>0,013</b>
Level 2	0,451	0,053	<b>0,561</b>	<b>0,023</b>
Level 3	0,434	0,06	0,365	0,11

Legende: Ergebnisse der einseitigen Korrelation nach Spearman der Ganggeschwindigkeit (m/s) im 10MWT und der Punktzahlen des Ballon-Spiels vor dem Tap-Test (Prä-Tap-Test) und nach dem Tap-Test (Post-Tap-Test) nach den Gruppen aufgeteilt. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ . Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

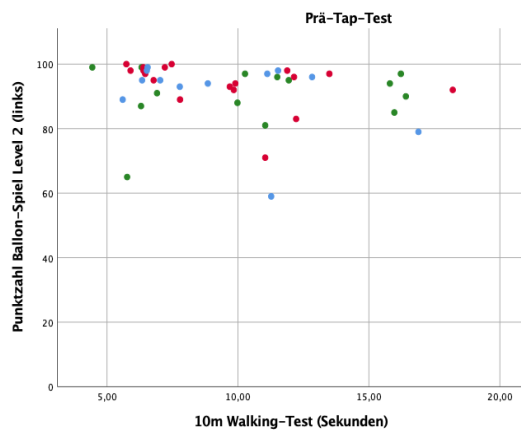




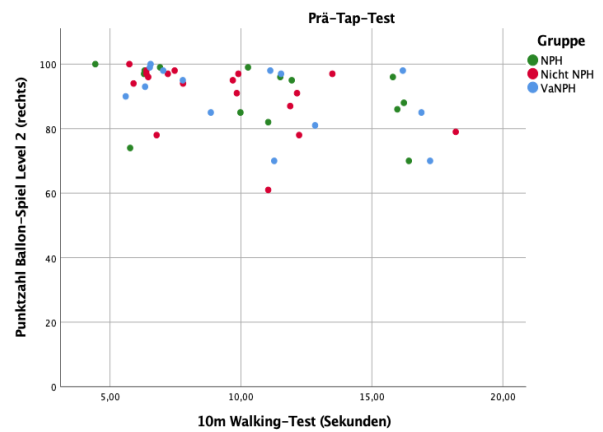
(A)



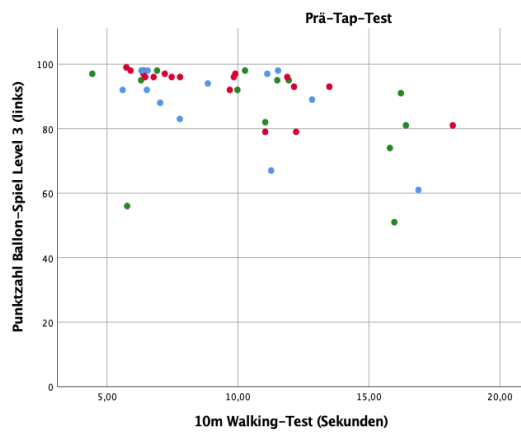
(B)



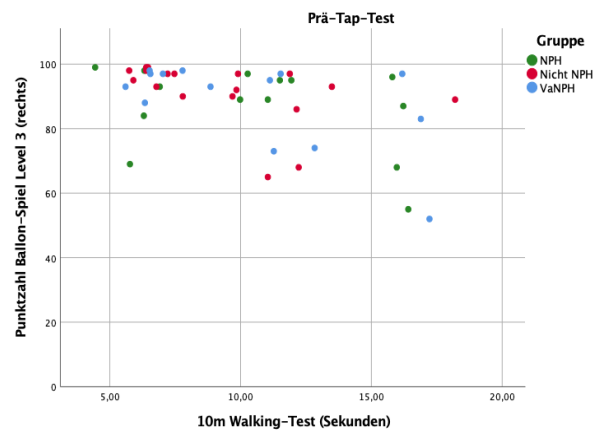
(C)



(D)



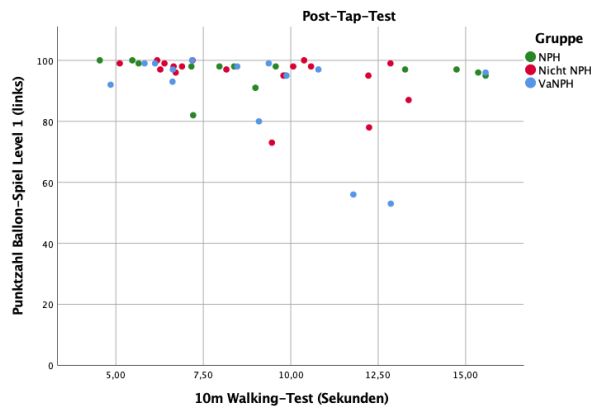
(E)



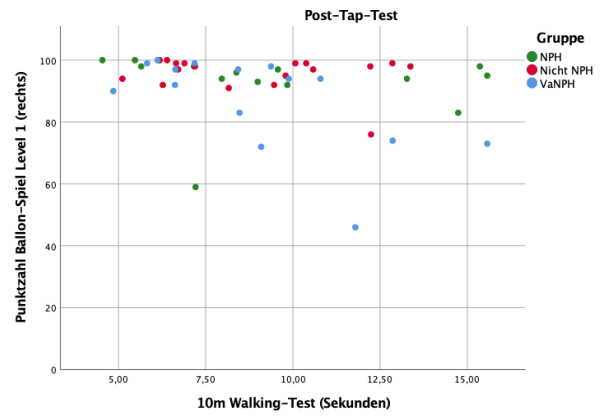
(F)

**Abb. 14 Korrelation zwischen 10MWT und Ballon-Spiel vor dem Tap-Test**

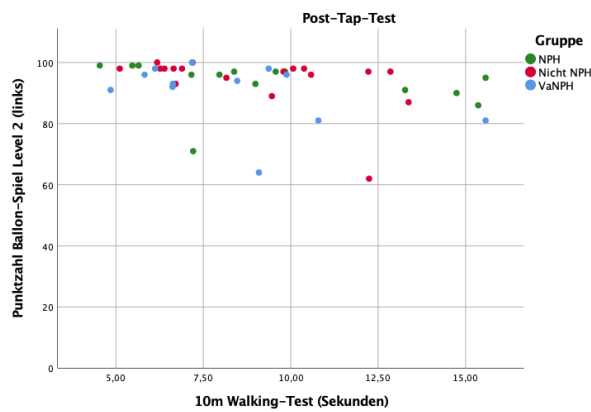
Die Punktzahlen, die im Ballon-Spiel vor dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die vor dem Tap-Test für den 10MWT benötigt wurde (X-Achse). (A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



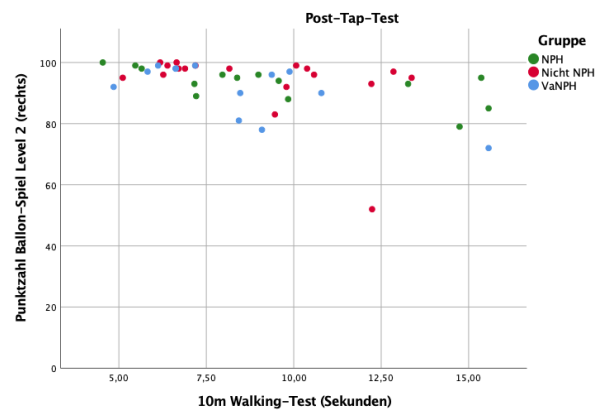
(A)



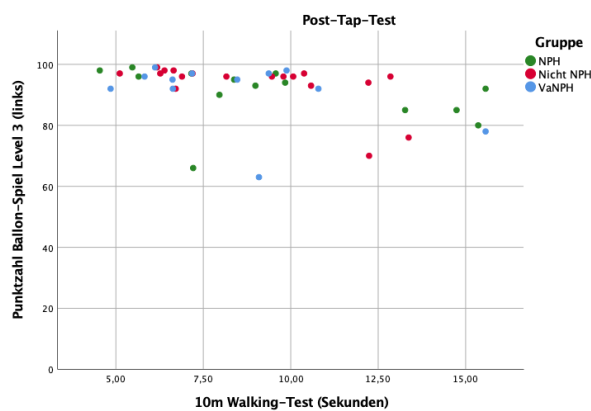
(B)



(C)



(D)



(E)



(F)

### Abb. 15 Korrelation zwischen 10MWT und Ballon-Spiel nach dem Tap-Test

Die Punktzahlen, die im Ballon-Spiel nach dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die nach dem Tap-Test für den 10MWT benötigt wurde (X-Achse). (A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

#### 4.3.1.1 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Ballon-Spiel

Die Differenz der erreichten Punktzahl zwischen der ersten Testung und zweiten Testung, nach dem Tap-Test zeigte lediglich in der Gruppe „NPH“ beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) mit der rechten Hand eine signifikante Korrelation zur Verbesserung der Ganggeschwindigkeit im 10MWT ( $p = 0,044$ ) (Tabelle 8).

Der obere rechte Quadrant des Punktdiagramms repräsentierte eine Verbesserung in der Gangtestung, sowie eine Verbesserung im Ballon-Spiel, durch den Tap-Test (Abb. 16).

Die Patienten der Gruppe „NPH“ fielen, je nach Schwierigkeitsgrad beim Ballon-Spiel, zu 36-57 % in diesen Quadranten. Im Vergleich dazu zeigten nur 6–40 %, je nach Schwierigkeitsgrad, der Patienten der Gruppe „nicht NPH“ eine gleichzeitige Verbesserung der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe des Ballon-Spiels (Tabelle 9).

**Tabelle 8: Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Ballon-Spiel**

Korrelationskoeffizient		p-Werte
<b>NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	-0,27	0,351
Level 2	0,08	0,785
Level 3	<b>-0,545</b>	<b>0,044</b>
Rechte Hand		
Level 1	0,055	0,852
Level 2	-0,002	0,994
Level 3	-0,446	0,110
<b>Nicht NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,196	0,435
Level 2	-0,204	0,416
Level 3	0,314	0,205
Rechte Hand		
Level 1	-0,298	0,229
Level 2	0,307	0,216
Level 3	0,212	0,399
<b>V. a. NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	-1,38	0,638
Level 2	0,072	0,808
Level 3	-0,110	0,708
Rechte Hand		
Level 1	0,554	0,032
Level 2	0,052	0,853
Level 3	-0,329	0,231

Legende: Ergebnisse der zweiseitigen Korrelation nach Spearman zwischen der Differenz der erzielten Punktzahl im Ballon-Spiel vor und nach dem Tap-Test und Verbesserung der Ganggeschwindigkeit (m/s) im 10MWT. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ .

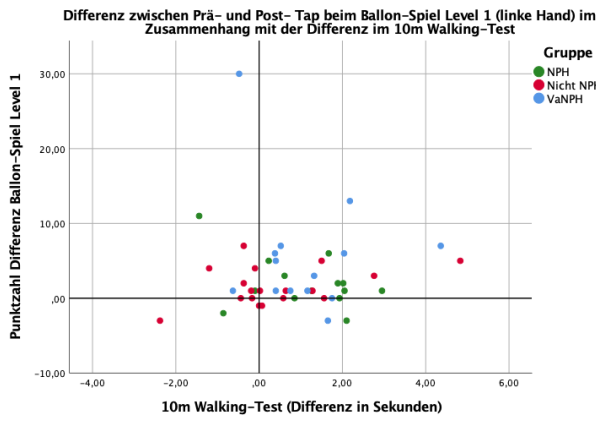
Schwierigkeitsgrade 8-10 als Level 1-3 dargestellt.

**Tabelle 9: Anteil der Patienten einer Gruppe mit einer gleichzeitigen Verbesserung im 10MWT und Ballon- Spiel**

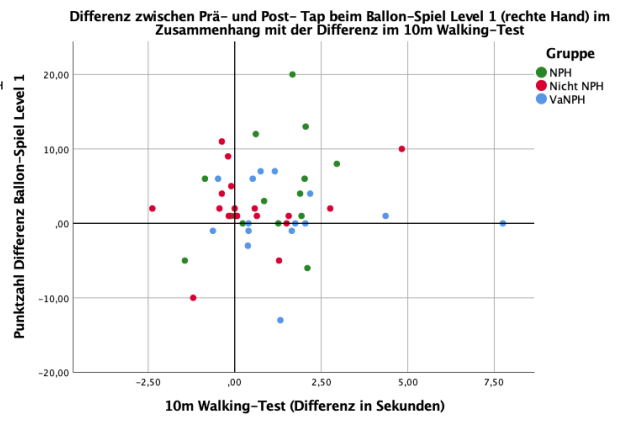
Linke Hand	NPH	Nicht NPH	Rechte Hand	NPH	Nicht NPH
Level 1	54 %	40 %	Level 1	57 %	33 %
Level 2	50 %	6 %	Level 2	43 %	29 %
Level 3	43 %	17 %	Level 3	36 %	29 %

Legende: Prozentuale Angabe der Patienten, die in den oberen rechten Quadranten im Punktdiagramm (Abb. 16) fielen, welcher eine gleichzeitige Verbesserung in der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe (Ballon-Spiel) durch den Tap-Test repräsentierte.

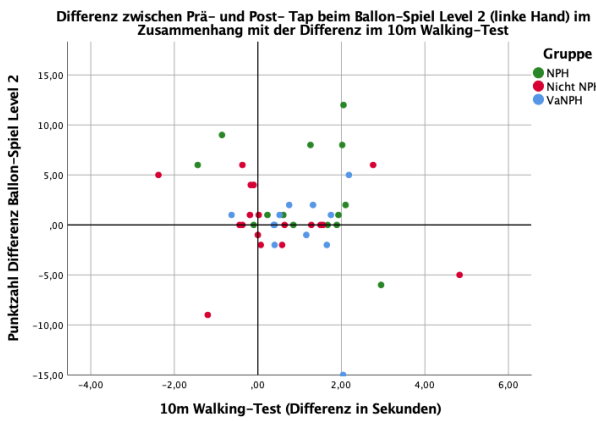
Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



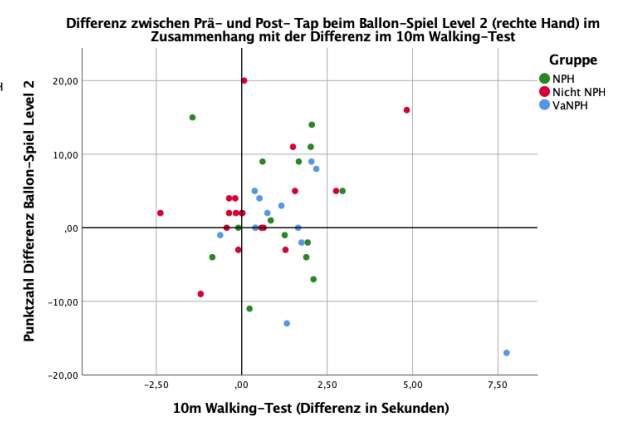
(A)



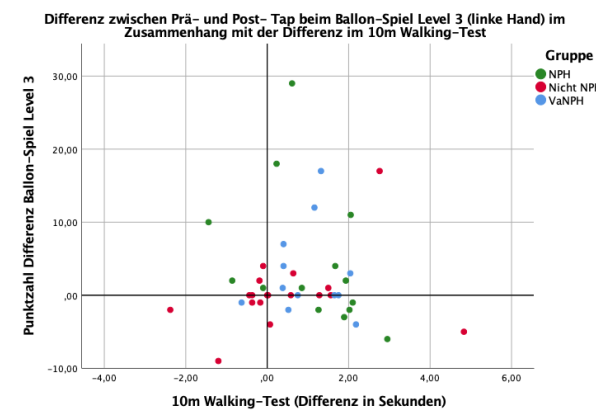
(B)



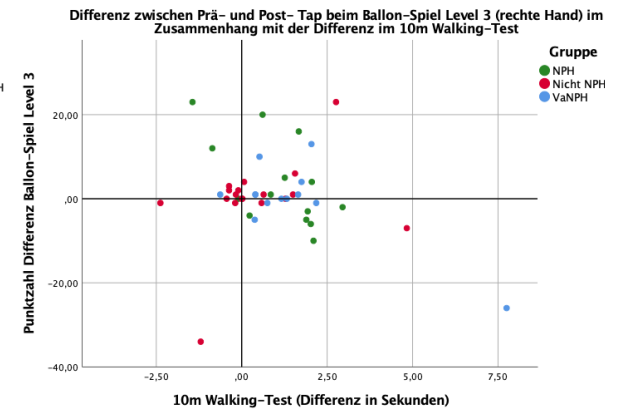
(C)



(D)



(E)



(F)

**Abb. 16 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Ballon-Spiel**

Punktdifferenz zwischen erster und zweiter Testung im Ballon-Spiel gegen die Reduktion der benötigten Zeit bei erster und zweiter Testung im 10MWT. Der obere rechte Quadrant spiegelt eine Verbesserung in beiden Tests wider (höhere Punktzahl bei reduzierter Zeit nach Tap-Test).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

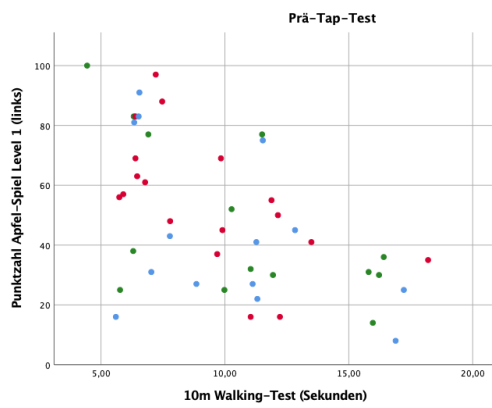
### 4.3.2 10MWT und Apfel-Spiel

Es zeigte sich eine positive Korrelation der Ganggeschwindigkeit (m/s) im 10MWT und den erzielten Punkten im Apfel-Spiel. Diese Korrelation war bei der Gruppe „NPH“ vor und nach dem Tap-Test bei 50 % der gespielten Schwierigkeitsgrade signifikant. In der Gruppe „nicht NPH“ präsentierte sich die Korrelation lediglich mit der linken Hand im Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) signifikant. (Tabelle 10, Abb. 17, 18).

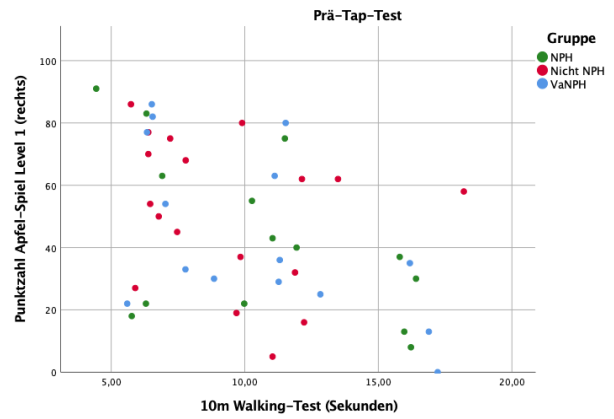
**Tabelle 10: Korrelation zwischen 10MWT und Apfel-Spiel**

	Korrelationskoeffizient	p-Werte	Korrelationskoeffizient	p-Werte
NPH	Prä-Tap-Test		Post-Tap-Test	
Linke Hand				
Level 1	<b>0,415</b>	<b>0,07</b>	<b>0,481</b>	<b>0,041</b>
Level 2	<b>0,9</b>	<b>0,019</b>	0,464	0,147
Level 3	<b>1</b>	<b>0</b>	0,638	0,087
Rechte Hand				
Level 1	0,405	0,076	<b>0,666</b>	<b>0,005</b>
Level 2	0,667	0,109	0,696	0,62
Level 3	0,6	0,142	<b>0,9</b>	<b>0,019</b>
<b>Nicht NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	<b>0,669</b>	<b>0,001</b>	<b>0,412</b>	<b>0,045</b>
Level 2	0,182	0,307	0,309	0,164
Level 3	0,223	0,282	0,124	0,351
Rechte Hand				
Level 1	0,33	0,091	0,229	0,18
Level 2	0,048	0,455	0,186	0,282
Level 3	0	0,5	-0,18	0,479
<b>V.a. NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	0,365	0,1	0,359	0,104
Level 2	-0,6	0,2	0,6	0,142
Level 3	-0,4	0,3	0,1	0,436
Rechte Hand				
Level 1	<b>0,489</b>	<b>0,032</b>	0,4	0,07
Level 2	0,2	0,374	<b>0,771</b>	<b>0,036</b>
Level 3	0,6	0,142	0,6	0,142

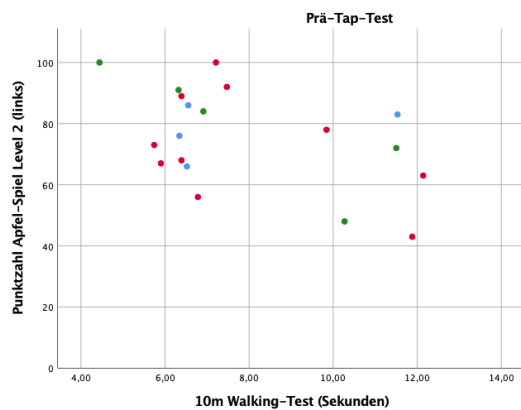
Legende: Ergebnisse der einseitigen Korrelation nach Spearman der Ganggeschwindigkeit (m/s) im 10MWT und der Punktzahlen des Apfel-Spiels vor dem Tap-Test (Prä-Tap-Test) und nach dem Tap-Test (Post-Tap-Test) nach den Gruppen aufgeteilt. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ . Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



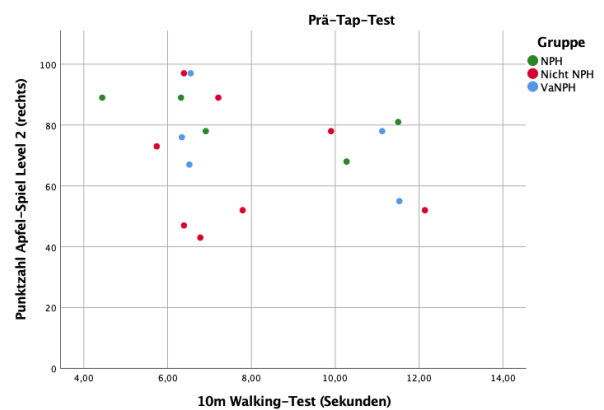
(A)



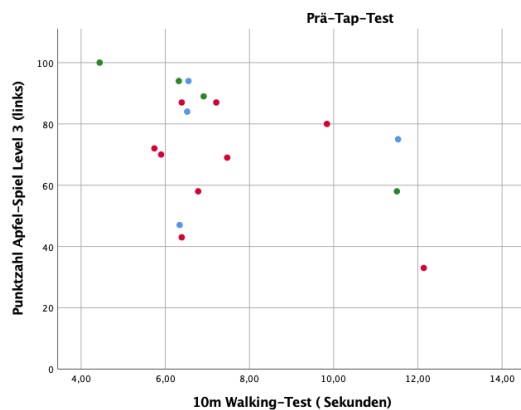
(B)



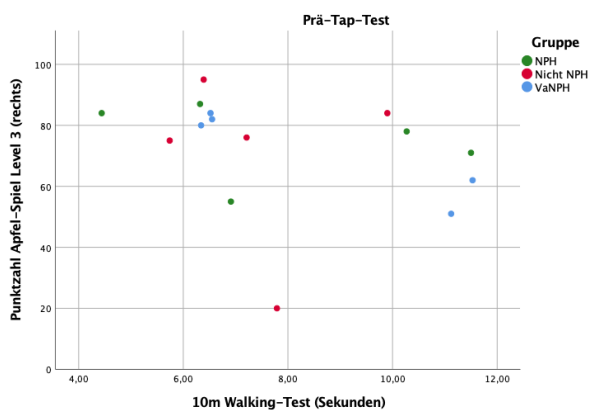
(C)



(D)



(E)

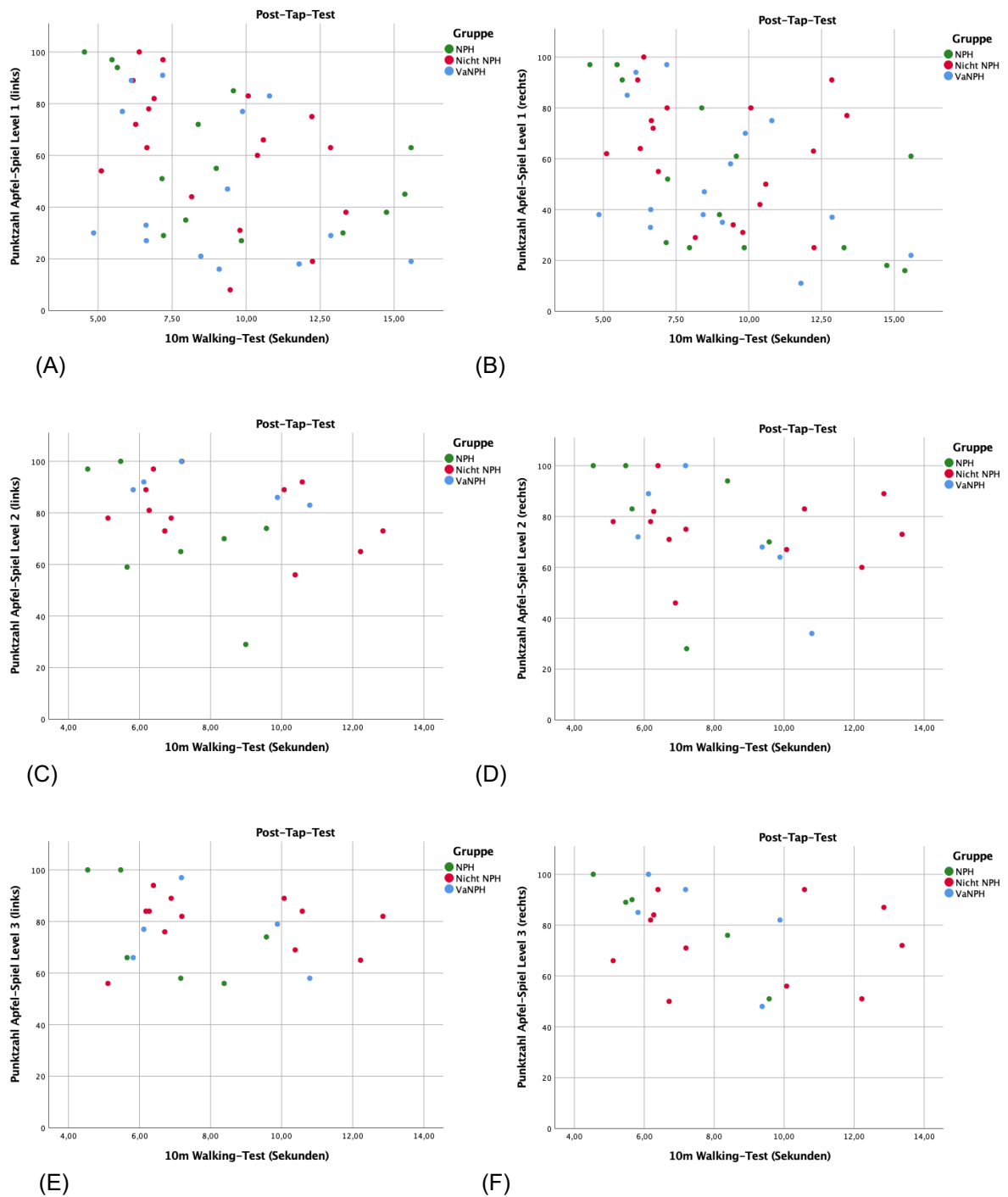


(F)

### Abb. 17 Korrelation zwischen 10MWT und Apfel-Spiel vor dem Tap-Test

Die Punktzahlen, die im Apfel-Spiel vor dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die vor dem Tap-Test für den 10MWT benötigt wurde (X-Achse).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8-10 als Level 1-3 dargestellt.



**Abb. 18 Korrelation zwischen 10MWT und Apfel-Spiel nach dem Tap-Test**

Die Punktzahlen, die im Apfel-Spiel nach dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die nach dem Tap-Test für den 10MWT benötigt wurde (X-Achse). (A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



#### 4.3.2.1 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Apfel-Spiel

Die Differenz zwischen der erreichten Punktzahl im Apfel-Spiel bei der ersten Testung zur zweiten Testung nach dem Tap-Test zeigte keine signifikante Korrelation zur Verbesserung der Ganggeschwindigkeit im 10MWT (Tabelle 11, Abb. 19).

Der obere rechte Quadrant des Punktdiagramms repräsentierte eine Verbesserung in der Gangtestung, sowie eine Verbesserung im Apfel-Spiel, durch den Tap-Test (Abb. 19).

Die Patienten der Gruppe „NPH“ fielen, je nach Schwierigkeitsgrad beim Apfel-Spiel, zu 40-64 % in diesen Quadranten. Im Vergleich dazu zeigten nur 0–44 %, je nach Schwierigkeitsgrad, der Patienten, der Gruppe „nicht NPH“, eine gleichzeitige Verbesserung der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe des Apfel-Spiels (Tabelle 12).

**Tabelle 11: Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Apfel-Spiel**

Korrelationskoeffizient		p-Werte
<b>NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,178	0,542
Level 2	0,021	0,943
Level 3	-0,136	0,644
Rechte Hand		
Level 1	-0,077	0,794
Level 2	-0,01	0,974
Level 3	0,105	0,721
<b>Nicht NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	-0,37	0,13
Level 2	0,086	0,734
Level 3	0,304	0,22
Rechte Hand		
Level 1	-0,261	0,295
Level 2	0,133	0,6
Level 3	0,198	0,432
<b>V. a. NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,086	0,77
Level 2	-0,228	0,433
Level 3	-0,69	0,814
Rechte Hand		
Level 1	0,055	0,845
Level 2	-0,193	0,49
Level 3	-0,327	0,234

Legende: Ergebnisse der zweiseitigen Korrelation nach Spearman zwischen der Differenz der erzielten Punktzahl im Apfel-Spiel vor und nach dem Tap-Test und der Verbesserung der Ganggeschwindigkeit (m/s) im 10MWT. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ .

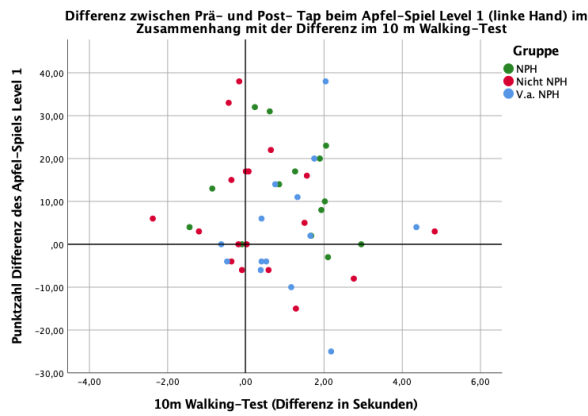
Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

**Tabelle 12: Anteil der Patienten einer Gruppe mit einer gleichzeitigen Verbesserung im 10MWT und Apfel-Spiel**

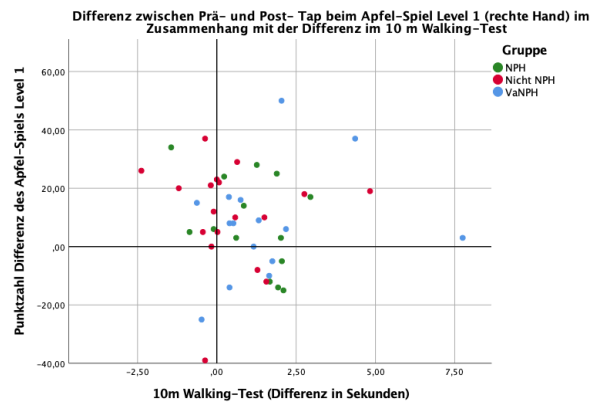
Linke Hand	NPH	Nicht NPH	Rechte Hand	NPH	Nicht NPH
Level 1	64%	28%	Level 1	50%	33%
Level 2	60%	40%	Level 2	60%	43%
Level 3	50%	44%	Level 3	40%	0%

Legende: Prozentuale Angabe der Patienten die in den oberen rechten Quadranten im Punktdiagramm (Abb. 19) fielen, welcher eine gleichzeitige Verbesserung in der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe (Apfel-Spiel) durch den Tap-Test repräsentierte.

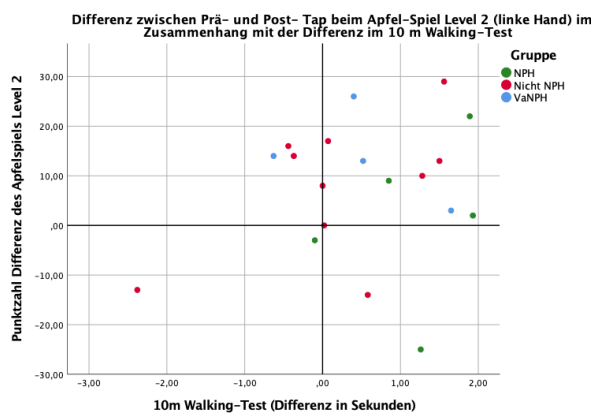
Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



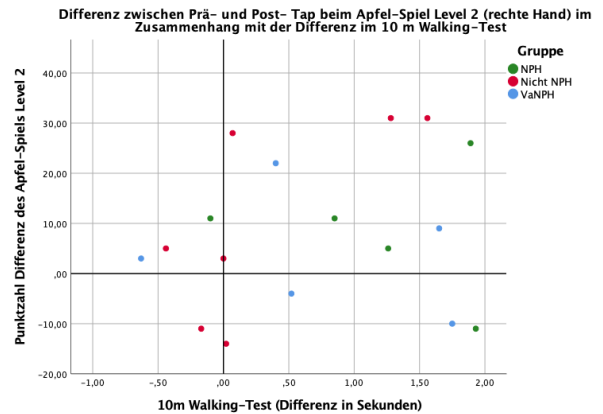
(A)



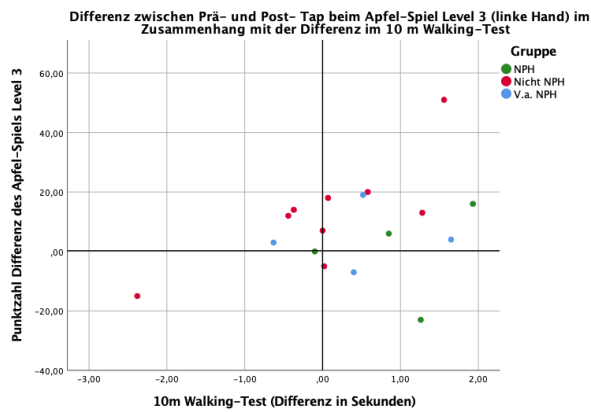
(B)



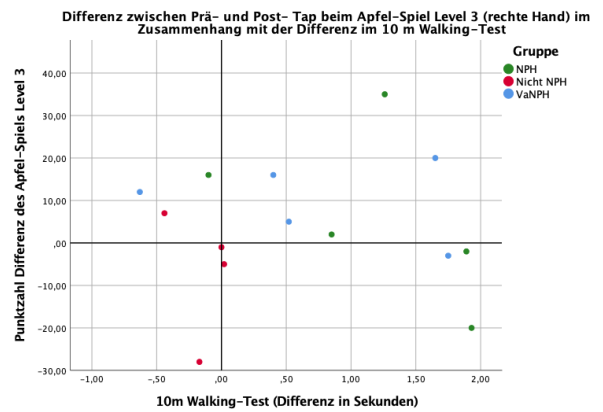
(C)



(D)



(E)



(F)

**Abb. 19 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Apfel-Spiel**

Punktdifferenz zwischen erster und zweiter Testung im Apfel-Spiel gegen die Reduktion der benötigten Zeit bei erster und zweiter Testung im 10MWT. Der obere rechte Quadrant spiegelt eine Verbesserung in beiden Tests wider (höhere Punktzahl bei reduzierter Zeit nach Tap-Test).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

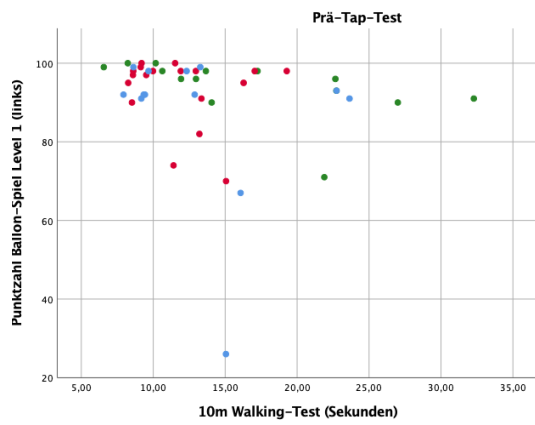
### 4.3.3 TUG-Test und Ballon-Spiel

Es zeigte sich eine negative Korrelation der benötigten Zeit (Sekunden) für den TUG-Test mit den erzielten Punktzahlen im Ballon-Spiel (eine Reduktion der benötigten Zeit ging mit einer Verbesserung in der visuomotorischen Koordinationsaufgabe Apfel-Spiel einher). Diese Korrelation war bei der Gruppe „NPH“ sowohl vor als auch nach dem Tap-Test für alle Schwierigkeitsgrade signifikant. In der Gruppe „nicht NPH“ präsentierte sich die Korrelation hauptsächlich nach dem Tap-Test signifikant. (Tabelle 13, Abb. 20, 21).

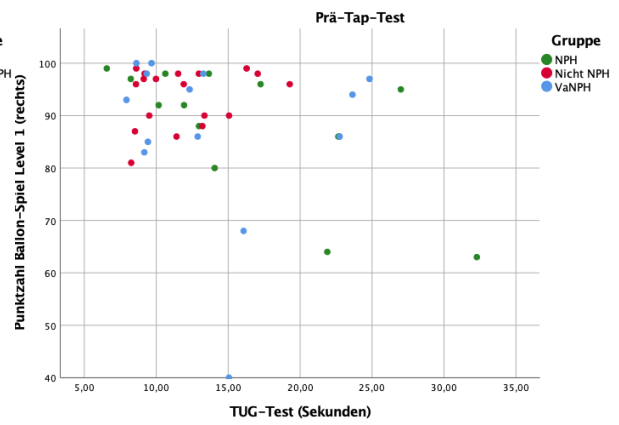
**Tabelle 13: Korrelation zwischen TUG-Test und Ballon-Spiel**

	Korrelationskoeffizient	p-Werte	Korrelationskoeffizient	p-Werte
NPH	Prä-Tap-Test		Post-Tap-Test	
Linke Hand				
Level 1	<b>-0,78</b>	<b>0</b>	<b>-0,751</b>	<b>0,001</b>
Level 2	<b>-0,396</b>	<b>0,08</b>	<b>-0,859</b>	<b>0</b>
Level 3	<b>-0,832</b>	<b>0</b>	<b>-0,824</b>	<b>0</b>
Rechte Hand				
Level 1	<b>-0,659</b>	<b>0,005</b>	<b>-0,628</b>	<b>0,008</b>
Level 2	<b>-0,727</b>	<b>0,002</b>	<b>-0,743</b>	<b>0,001</b>
Level 3	<b>-0,593</b>	<b>0,013</b>	<b>-0,708</b>	<b>0,002</b>
<b>Nicht NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	-0,093	0,357	<b>-0,399</b>	<b>0,05</b>
Level 2	-0,238	0,17	<b>-0,533</b>	<b>0,011</b>
Level 3	<b>-0,572</b>	<b>0,007</b>	<b>-0,51</b>	<b>0,015</b>
Rechte Hand				
Level 1	0,226	0,183	0,87	0,365
Level 2	-0,223	0,186	<b>-0,465</b>	<b>0,026</b>
Level 3	-0,352	0,076	<b>-0,559</b>	<b>0,008</b>
<b>V. a. NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	-0,28	0,177	-0,368	0,108
Level 2	-0,253	0,214	-0,408	0,094
Level 3	<b>-0,504</b>	<b>0,047</b>	-0,364	0,122
Rechte Hand				
Level 1	-0,198	0,248	<b>-0,565</b>	<b>0,018</b>
Level 2	-0,368	0,108	<b>-0,718</b>	<b>0,003</b>
Level 3	-0,324	0,14	<b>-0,64</b>	<b>0,009</b>

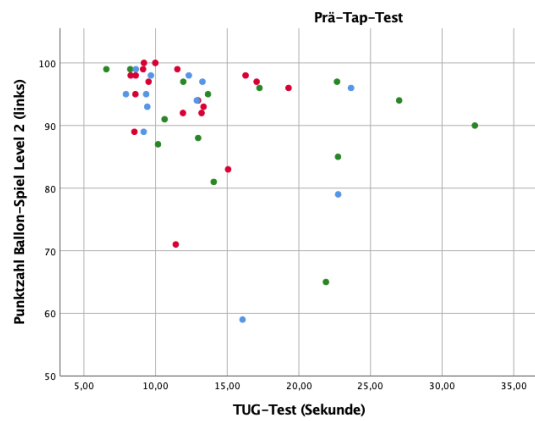
Legende: Ergebnisse der einseitigen Korrelation nach Spearman der Resultate des TUG-Tests und des Ballon-Spiel vor dem Tap-Test (Prä-Tap-Test) und nach dem Tap-Test (Post-Tap-Test) nach den Gruppen aufgeteilt. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ . Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



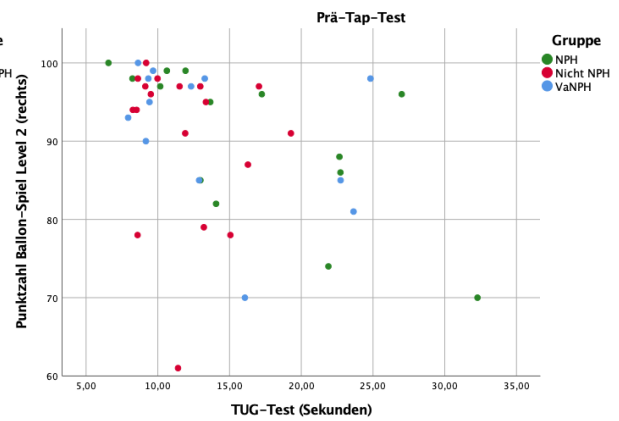
(A)



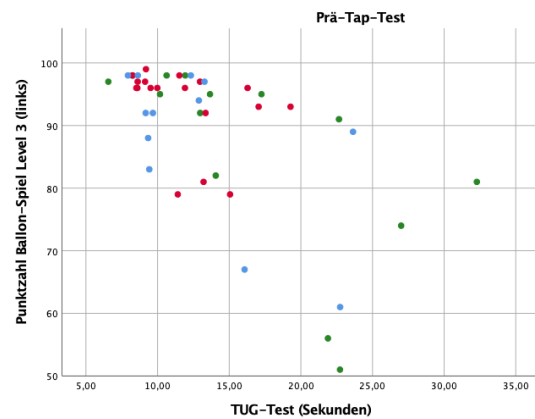
(B)



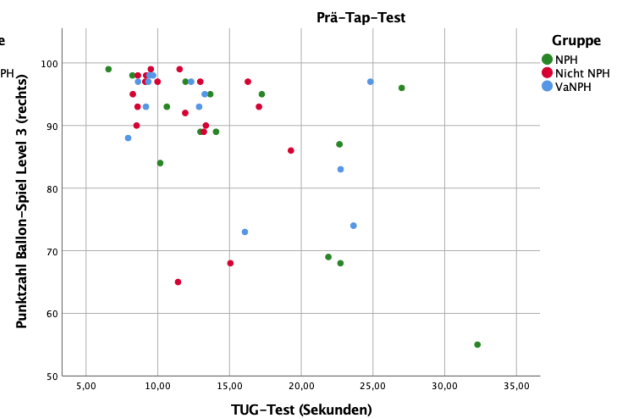
(C)



(D)



(E)

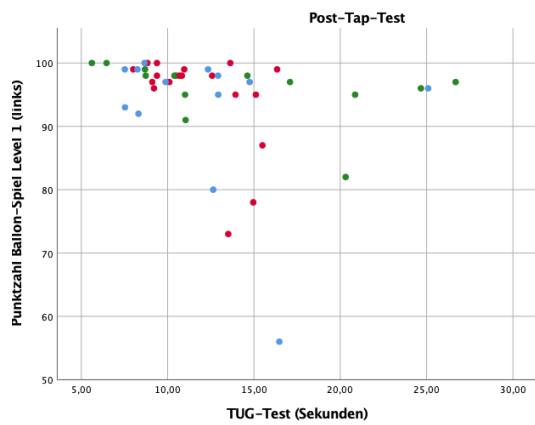


(F)

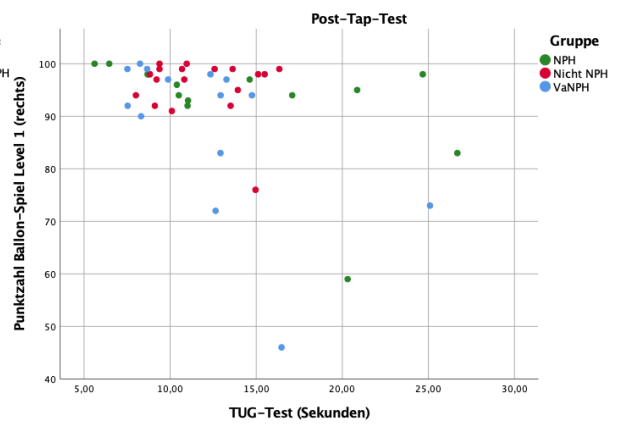
**Abb. 20 Korrelation zwischen TUG-Test und Ballon-Spiel vor dem Tap-Test**

Die Punktzahlen, die im Ballon-Spiel vor dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die vor dem Tap-Test für den TUG-Test benötigt wurde (X-Achse).

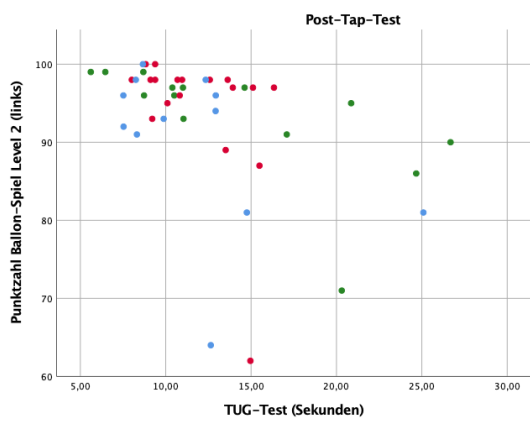
(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



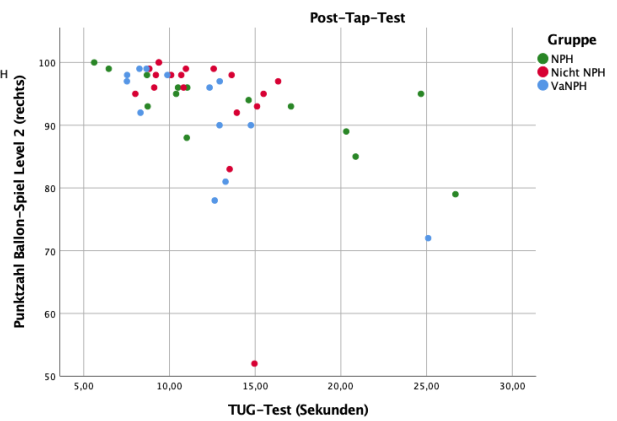
(A)



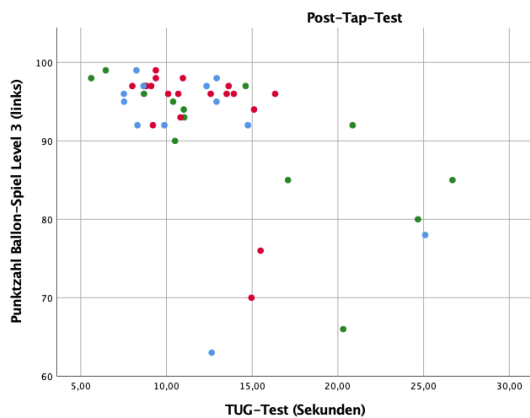
(B)



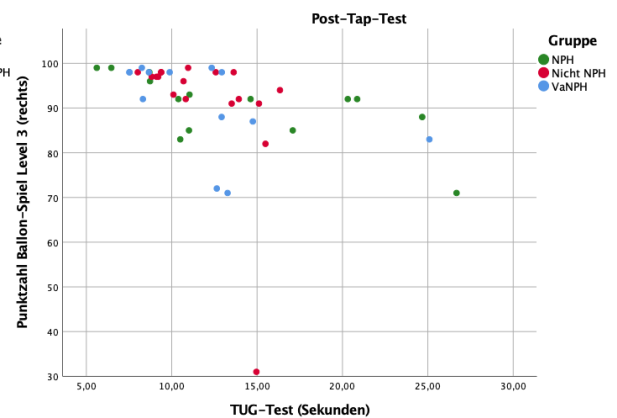
(C)



(D)



(E)



(F)

### Abb. 21 Korrelation zwischen TUG-Test und Ballon-Spiel nach dem Tap-Test

Die Punktzahlen, die im Ballon-Spiel nach dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die nach dem Tap-Test für den TUG-Test benötigt wurde (X-Achse).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

#### 4.3.3.1 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Ballon-Spiel

Die Differenz zwischen der erreichten Punktzahl im Ballon-Spiel bei der ersten Testung zur zweiten Testung, nach dem Tap-Test zeigte lediglich in der Gruppe „nicht NPH“ beim Schwierigkeitsgrad 10 (Level 3) mit beiden Händen eine signifikante Korrelation zur Reduktion der Dauer des TUG-Tests ( $p = 0,003$ ,  $p = 0,042$ ). Der Korrelationskoeffizient zeigte sich dabei positiv (eine Reduktion der Dauer des TUG-Tests ging mit einer erniedrigten Punktzahl einher). Der Korrelationskoeffizient in der Gruppe „NPH“ war zu 50 % negativ (eine Reduktion der Zeit ging mit einer erhöhten Punktzahl einher) (Tabelle 14, Abb. 22).

Der obere rechte Quadrant des Punktdiagramms repräsentierte eine Verbesserung in der Gangtestung, sowie eine Verbesserung im Ballon-Spiel, durch den Tap-Test (Abb. 22).

Die Patienten der Gruppe „NPH“ fielen je nach Schwierigkeitsgrad beim Ballon-Spiel zu 38–64 % in diesen Quadranten. Im Vergleich dazu zeigten je nach Schwierigkeitsgrad nur 22–39 %, der Patienten der Gruppe „nicht NPH“ eine gleichzeitige Verbesserung der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe des Apfel-Spiels (Tabelle 15).

**Tabelle 14: Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Ballon-Spiel**

Korrelationskoeffizient		p-Werte
<b>NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,094	0,75
Level 2	-0,065	0,826
Level 3	0,009	0,976
Rechte Hand		
Level 1	0,062	0,834
Level 2	-0,07	0,811
Level 3	-0,323	0,26
<b>Nicht NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	-0,103	0,683
Level 2	0,191	0,449
Level 3	<b>0,653</b>	<b>0,003</b>
Rechte Hand		
Level 1	-0,387	0,113
Level 2	0,179	0,477
Level 3	<b>0,485</b>	<b>0,042</b>
<b>V. a. NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,02	0,95
Level 2	-0,039	0,904
Level 3	-0,12	0,711
Rechte Hand		
Level 1	0,441	0,115
Level 2	0,282	0,351
Level 3	-0,12	0,696

Legende: Ergebnisse der zweiseitigen Korrelation nach Spearman zwischen der Differenz der erzielten Punktzahl im Ballon-Spiel vor und nach dem Tap-Test und Reduktion der benötigten Zeit (in Sekunden) im TUG-Test. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ .

Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

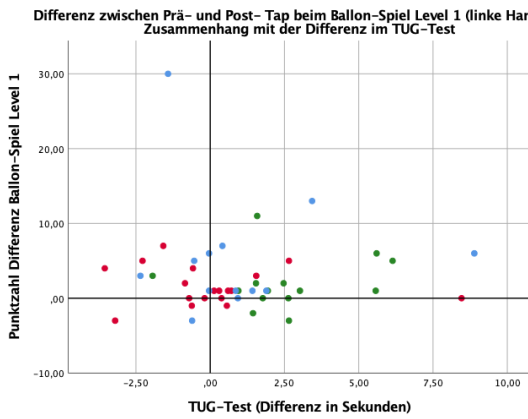
**Tabelle 15: Anteil der Patienten einer Gruppe mit einer gleichzeitigen Verbesserung im TUG-Test und Ballon- Spiel**

Linke Hand	NPH	Nicht NPH	Rechte Hand	NPH	Nicht NPH
<b>Level 1</b>	64%	33%	Level 1	64%	39%
<b>Level 2</b>	57%	24,%	Level 2	43%	35%
<b>Level 3</b>	57%	22%	Level 3	38%	29%

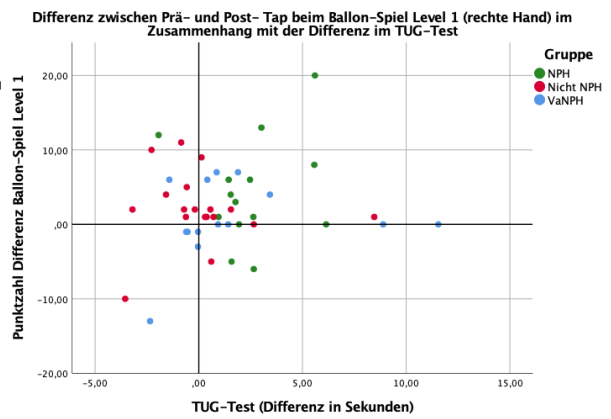
Legende: Prozentuale Angabe der Patienten die in den oberen rechten Quadranten im Punktdiagramm (Abb. 22) fielen, welcher eine gleichzeitige Verbesserung in der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe (Ballon-Spiel) durch den Tap-Test repräsentierte.

Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

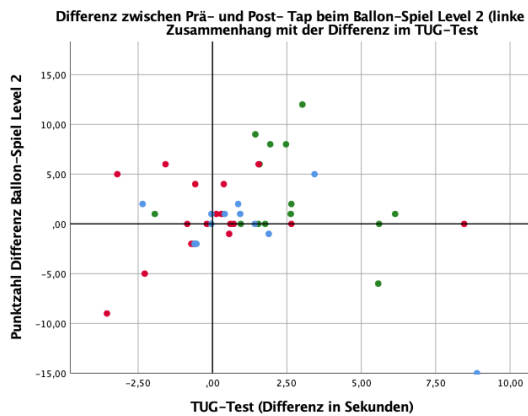




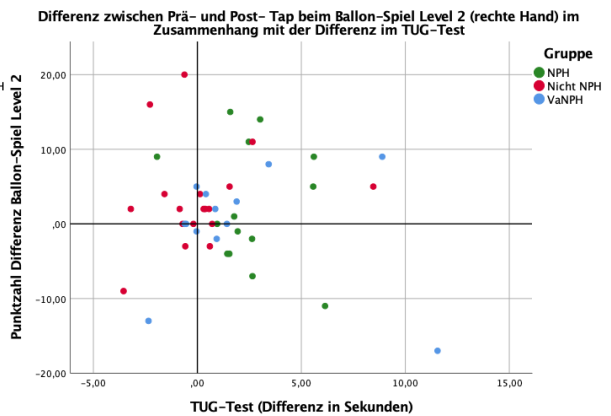
(A)



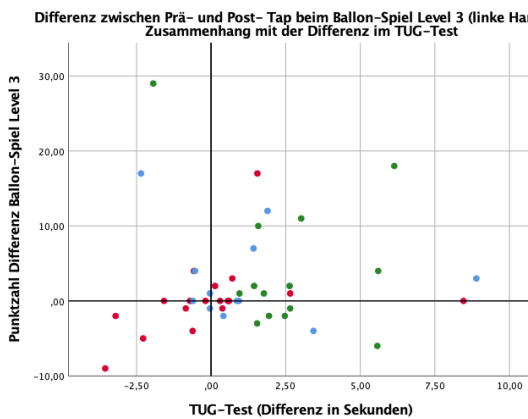
(B)



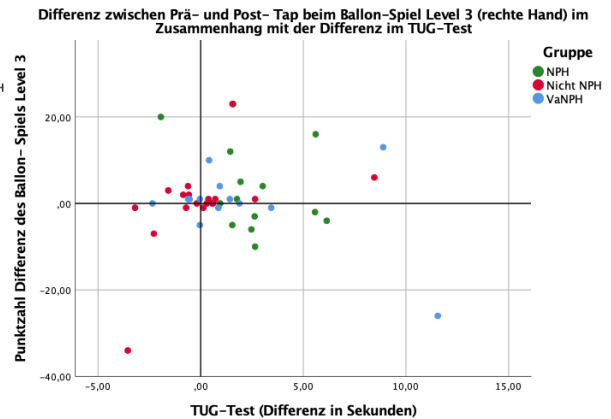
(C)



(D)



(E)



(F)

**Abb. 22 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Ballon-Spiel**

Punktdifferenz zwischen erster und zweiter Testung im Ballon-Spiel gegen die Reduktion der benötigten Zeit bei erster und zweiter Testung im TUG-Test. Der obere rechte Quadrant spiegelt eine Verbesserung in beiden Tests wider (höhere Punktzahl bei reduzierter Zeit nach Tap-Test).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

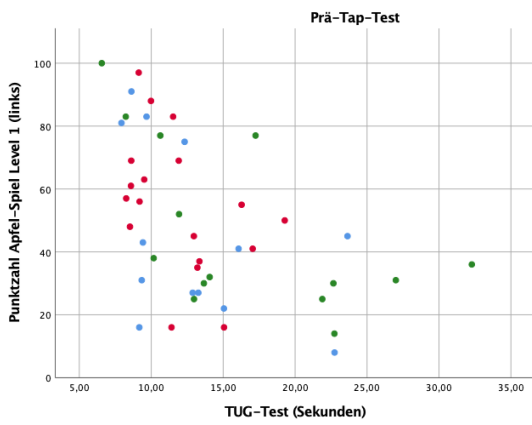
#### 4.3.4 TUG-Test und Apfel-Spiel

Es zeigte sich eine negative Korrelation der benötigten Zeit (Sekunden) für den TUG-Test mit den erzielten Punktzahlen im Apfel-Spiel (eine Reduktion der benötigten Zeit ging mit einer Verbesserung in der visuomotorischen Koordinationsaufgabe Apfel-Spiel einher). Diese Korrelation war bei der Gruppe „NPH“ vor und nach der LP bei 67 % der gespielten Schwierigkeitsgrade signifikant. In der Gruppe „nicht NPH“ präsentierte sich die Korrelation lediglich mit der linken Hand im Schwierigkeitsgrad 8 (Level 1) signifikant. (Tabelle 16, Abb. 23, 24).

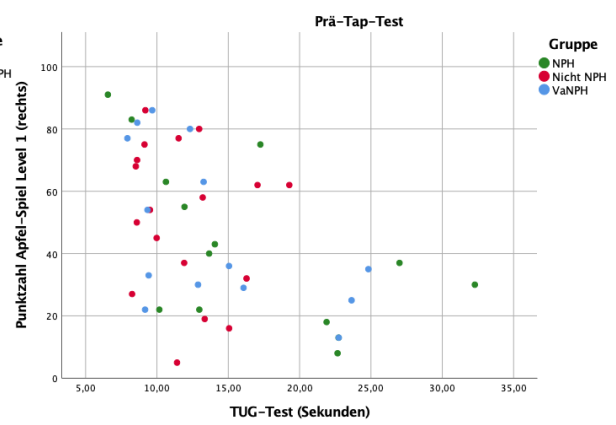
**Tabelle 16: Korrelation zwischen TUG-Test und Apfel-Spiel**

	Korrelationskoeffizient	p-Werte	Korrelationskoeffizient	p-Werte
NPH	Prä-Tap-Test		Post-Tap-Test	
Linke Hand				
Level 1	<b>-0,626</b>	<b>0,008</b>	<b>-0,578</b>	<b>0,015</b>
Level 2	<b>-0,9</b>	<b>0,019</b>	-0,464	0,147
Level 3	<b>-1</b>	<b>0</b>	-0,638	0,087
Rechte Hand				
Level 1	<b>-0,603</b>	<b>0,011</b>	<b>-0,688</b>	<b>0,003</b>
Level 2	-0,667	0,109	<b>-0,928</b>	<b>0,004</b>
Level 3	-0,6	0,142	<b>-0,9</b>	<b>0,019</b>
<b>Nicht NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	<b>-0,481</b>	<b>0,022</b>	<b>-0,402</b>	<b>0,049</b>
Level 2	-0,055	0,441	-0,411	0,092
Level 3	0,075	0,424	0,088	0,392
Rechte Hand				
Level 1	-0,184	0,233	-0,127	0,308
Level 2	0,491	0,108	0,007	0,491
Level 3	0,8	0,052	0,169	0,31
<b>V. a. NPH</b>				
Linke Hand				
Level 1	-0,415	0,079	-0,437	0,067
Level 2	0	0,5	-0,6	0,142
Level 3	0,2	0,4	-0,1	0,436
Rechte Hand				
Level 1	<b>-0,473</b>	<b>0,044</b>	-0,422	0,066
Level 2	-0,2	0,374	<b>-0,771</b>	<b>0,036</b>
Level 3	-0,6	0,142	-0,6	0,142

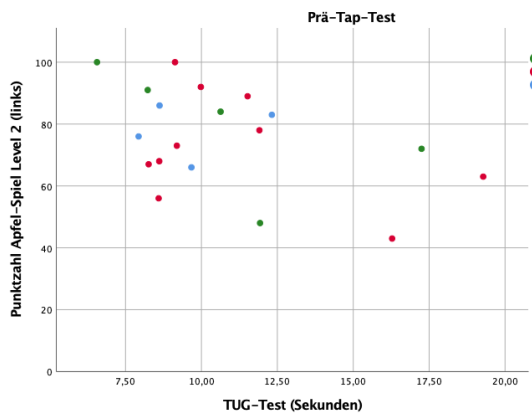
Legende: Ergebnisse der einseitigen Korrelation nach Spearman der Resultate des TUG-Tests und des Apfel-Spiel vor dem Tap-Test (Prä-Tap-Test) und nach dem Tap-Test (Post-Tap-Test) nach den Gruppen aufgeteilt. Signifikanzniveau  $p < 0,05$ . Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



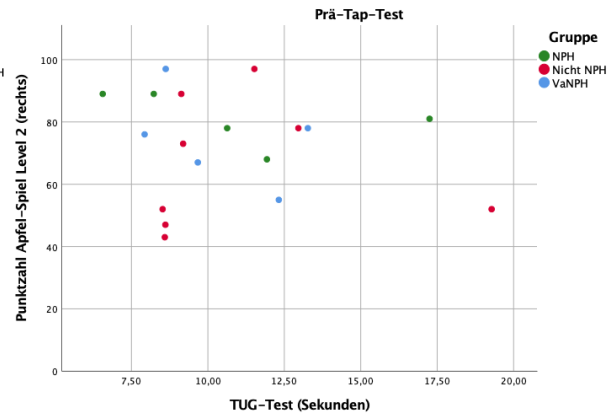
(A)



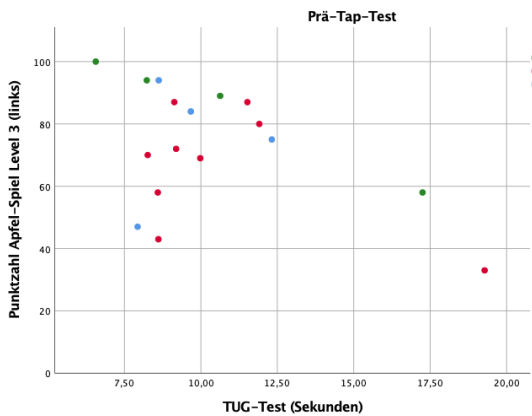
(B)



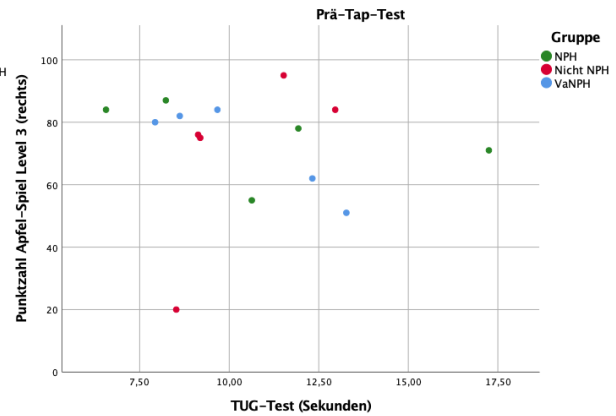
(C)



(D)



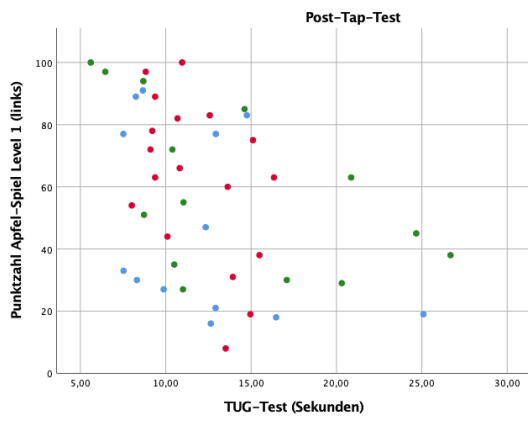
(E)



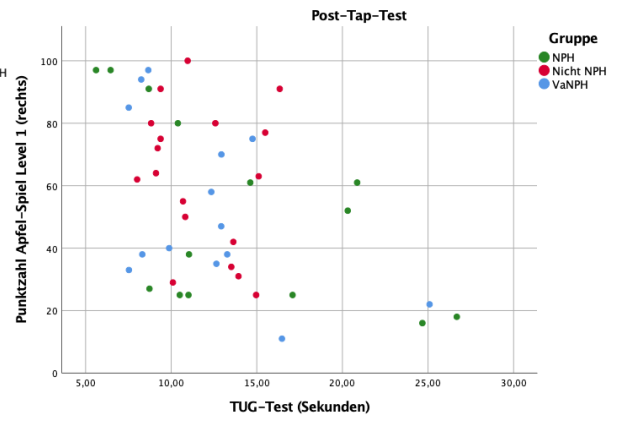
(F)

### Abb. 23 Korrelation zwischen TUG-Test und Apfel-Spiel vor dem Tap-Test

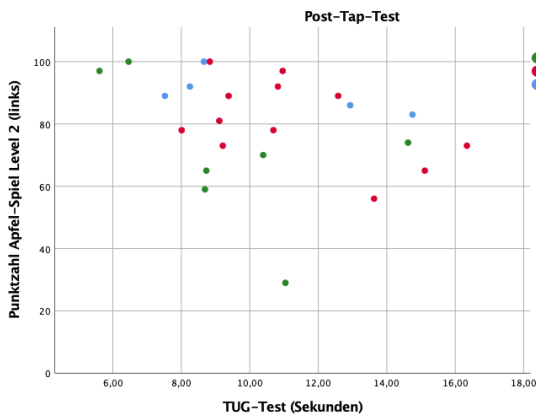
Die Punktzahlen, die im Apfel-Spiel vor dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die vor dem Tap-Test für den TUG-Test benötigt wurde (X-Achse). (A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



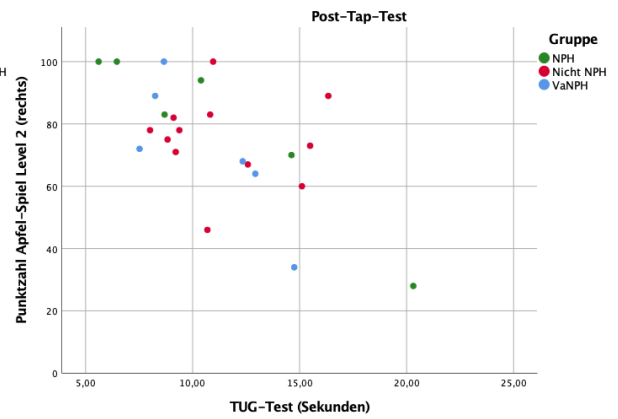
(A)



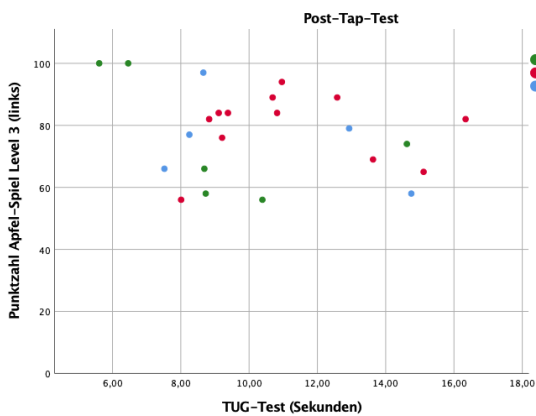
(B)



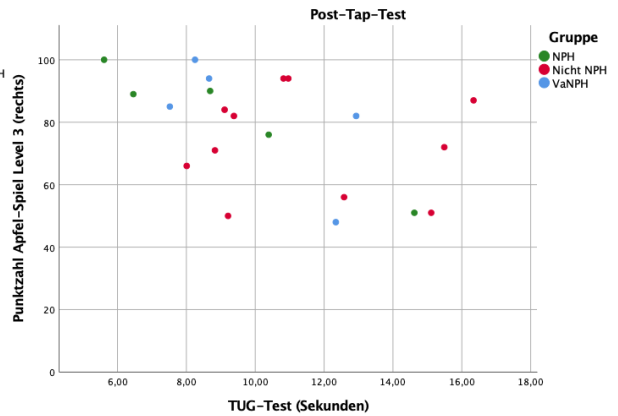
(C)



(D)



(E)



(F)

### Abb. 24 Korrelation zwischen TUG-Test und Apfel-Spiel nach dem Tap-Test

Die Punktzahlen, die im Apfel-Spiel nach dem Tap-Test erzielt wurden, (Y-Achse) in Zusammenhang mit der benötigten Zeit (in Sekunden), die nach dem Tap-Test für den TUG-Test benötigt wurde (X-Achse).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand. Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

#### 4.3.4.1 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Apfel-Spiel

Die Differenz zwischen der erreichten Punktzahl im Apfel-Spiel bei der ersten Testung zur zweiten Testung nach dem Tap-Test zeigte weder in der Gruppe „NPH“ noch in der Gruppe „nicht NPH“ eine signifikante Korrelation mit der Reduktion der Dauer des TUG-Tests. Der Korrelationskoeffizient in der Gruppe „NPH“ zeigte sich zu 84 % negativ (eine Reduktion der Zeit geht mit einer erhöhten Punktzahl einher). (Tabelle 17, Abb. 25)

Der obere rechte Quadrant des Punktdiagramms repräsentierte eine Verbesserung in der Gangtestung, sowie eine Verbesserung im Apfel-Spiel, durch den Tap-Test (Abb. 25).

Die Patienten der Gruppe „NPH“ fielen je nach Schwierigkeitsgrad beim Ballon-Spiel zu 50–80 % in diesen Quadranten. Im Vergleich dazu zeigten je nach Schwierigkeitsgrad nur 0–43 % der Patienten der Gruppe „nicht NPH“ eine gleichzeitige Verbesserung der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe des Apfel-Spiels (Tabelle 18).

**Tabelle 17: Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Apfel-Spiel**

Korrelationskoeffizient		p-Werte
<b>NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	-0,099	0,736
Level 2	-0,2	0,747
Level 3	0,4	0,6
Rechte Hand		
Level 1	-0,233	0,422
Level 2	-0,821	0,089
Level 3	-0,3	0,624
<b>Nicht NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,095	0,707
Level 2	0,394	0,26
Level 3	0,233	0,546
Rechte Hand		
Level 1	-0,279	0,262
Level 2	0,414	0,355
Level 3	-0,4	0,6
<b>V. a. NPH</b>		
Linke Hand		
Level 1	0,022	0,943
Level 2	0,8	0,2
Level 3	-0,4	0,6
Rechte Hand		
Level 1	0,246	0,396
Level 2	0	1
Level 3	-0,4	0,505

Legende: Ergebnisse der zweiseitigen Korrelation nach Spearman zwischen der Differenz der erzielten Punktzahl im Apfel- Spiel vor und nach dem Tap-Test und Reduktion der benötigten Zeit (in Sekunden) im TUG-Test. Signivikanzniveau  $p < 0,05$ .

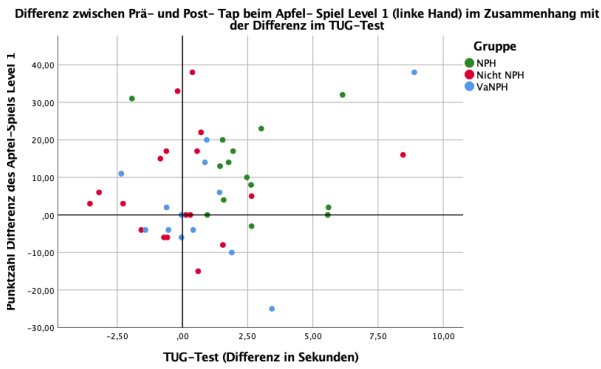
Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

**Tabelle 18: Anteil der Patienten einer Gruppe mit einer gleichzeitigen Verbesserung im TUG-Test und Apfel-Spiel**

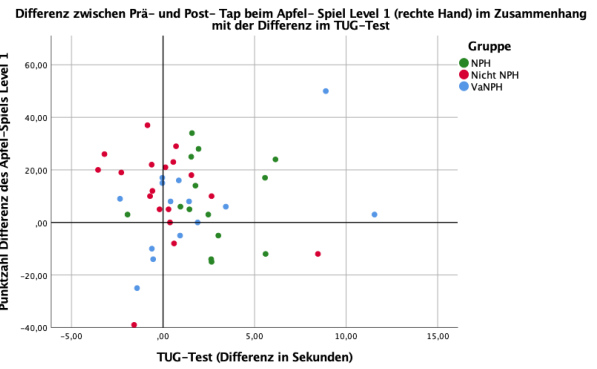
Linke Hand	NPH	Nicht NPH	Rechte Hand	NPH	Nicht NPH
Level 1	71%	28%	Level 1	64%	33%
Level 2	60%	40%	Level 2	80%	43%
Level 3	50%	33%	Level 3	60%	0%

Legende: Prozentuale Angabe der Patienten die in den oberen rechten Quadranten im Punktdiagramm (Abb. 25) fielen, welcher eine gleichzeitige Verbesserung in der Gangtestung und der visuomotorischen Koordinationsaufgabe (Apfel-Spiel) durch den Tap-Test repräsentierte.

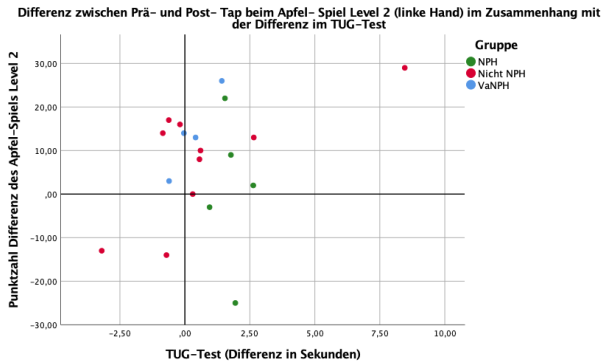
Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.



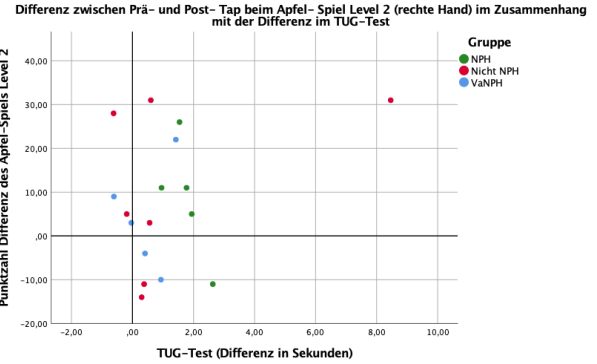
(A)



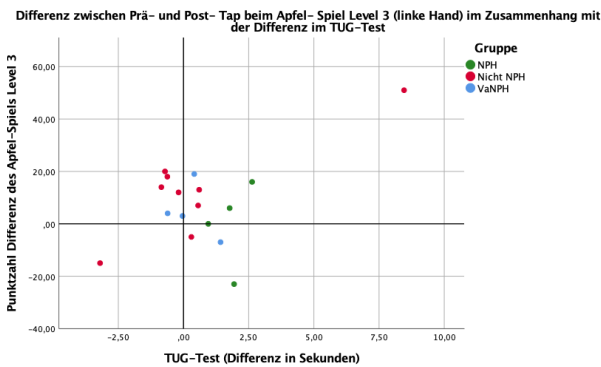
(B)



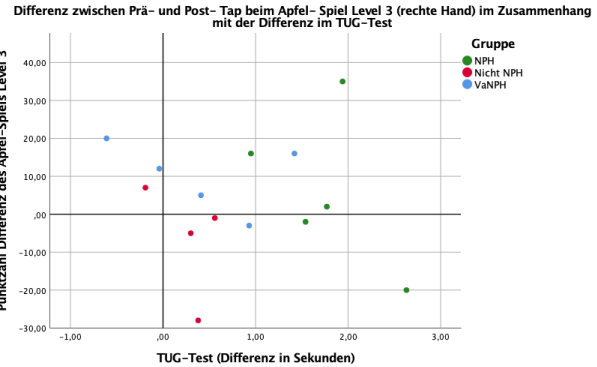
(C)



(D)



(E)



(F)

**Abb. 25 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Apfel-Spiel**

Punktdifferenz zwischen erster und zweiter Testung im Apfel-Spiel gegen die Reduktion der benötigten Zeit bei erster und zweiter Testung im TUG-Test. Der obere rechte Quadrant spiegelt eine Verbesserung in beiden Tests wider (höhere Punktzahl bei reduzierter Zeit nach Tap-Test).

(A) Level 1 mit der linken Hand (B) Level 1 mit der rechten Hand (C) Level 2 mit der linken Hand (D) Level 2 mit der rechten Hand (E) Level 3 mit der linken Hand (F) Level 3 mit der rechten Hand.

Schwierigkeitsgrade 8 bis 10 als Level 1 bis 3 dargestellt.

## 5 Diskussion

Ziel dieser klinischen Studie war es, die Funktion der oberen Extremität bei Patienten mit NPH quantitativ zu erfassen. Dafür wurde das sogenannte PABLO®-Gerät verwendet, das zuvor bei Patienten mit Hirninfarkten und Morbus Parkinson zum Einsatz gekommen ist<sup>28</sup>.

Es wurde postuliert, dass die Patienten der Gruppe „NPH“ nach der Lumbalpunktion eine Verbesserung in den visuomotorischen Koordinationsaufgaben (Ballon-Spiel, Apfel-Spiel) erzielen. Im Ballon-Spiel zeigte sich eine nicht signifikante Verbesserung der Patienten der Gruppe „NPH“ nach Lumbalpunktion. Dahingegen zeigte sich im Apfel-Spiel in der Gruppe „NPH“ eine Verbesserung, die sich statistisch mit der linken Hand als signifikant präsentierte ( $p = 0,001$ ). Insgesamt ließ sich also feststellen, dass die Patienten der Gruppe „NPH“ nach der Lumbalpunktion eine Verbesserung in den visuomotorischen Koordinationsaufgaben zeigten<sup>113</sup>. Demgegenüber zeigten die Patienten der Gruppe „nicht NPH“ und „V. a. NPH“ keine entsprechende Verbesserung<sup>113</sup>.

Bezüglich der Gangtestung postulierten wir, dass sich in der Gruppe „NPH“ die Gangmobilität nach der Lumbalpunktion steigert. Tatsächlich fanden wir, dass diese Patienten eine signifikant verbesserte Leistung im TUG-Test zeigten. Demgegenüber waren die Patienten der drei Gruppen im 10MWT in ähnlicher Weise beeinträchtigt. Hier zeigte sich durch die Lumbalpunktion keine signifikante Verbesserung.

Bezüglich der Leistung in den visuomotorischen Koordinationsaufgaben (Ballon- und Apfel-Spiel) zeigte sich eine positive Korrelation zur Ganggeschwindigkeit im 10MWT, die sich teilweise als signifikant präsentierte (Tabelle 7 und 10). Dies bedeutet, dass eine höhere Ganggeschwindigkeit mit einer besseren Leistung in den visuomotorischen Koordinationsaufgaben korrelierte. Für die Gruppe „NPH“ war nach dem Tap-Test ebenfalls eine Korrelation gegeben.

Demgegenüber war die Korrelation zwischen der Dauer für den TUG-Test und der Leistung in den visuomotorischen Koordinationsaufgaben (Ballon- und Apfel-Spiel) negativ. Dies bedeutet, dass eine kürzere Dauer für den TUG-Test mit einer besseren Leistung in den visuomotorischen Koordinationsaufgaben korrelierte.

### 5.1 Gangtestung

Die Gangtestung zur Diagnostik des NPH ist vielfältig. Einerseits kann klinisch-qualitativ das charakteristische Gangbild durch genaue Beobachtung bei differentialdiagnostischen Abwägungen behilflich sein<sup>38</sup>. Zudem gibt es verschiedene Tests, wie beispielsweise den 10MWT und TUG-Test, sowie verschiedene Ansätze, mit Handy-Apps oder Gangmatten, um Gangstörungen zu beurteilen, sowie zum Messen der Verbesserung durch den Tap-Test<sup>39,77,122-125</sup>. Wird ein Symptom mit vielen verschiedenen Tests untersucht, kann eine Übereinstimmung



der einzelnen Ergebnisse das Gesamtergebnisse valider machen, eine Diskrepanz jedoch die Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse abschwächen<sup>122</sup>.

In unserer Studie nutzten wir zur Objektivierung der Verbesserung des Gangs durch den Tap-Test die Ganggeschwindigkeit im 10MWT, sowie die Dauer des 10MWT und des TUG-Tests. Die Patienten in der Gruppe „nicht NPH“ waren in beiden Tests bei der ersten Testung schneller als die Patienten der Gruppe „NPH“, was vermuten lässt, dass die Gangstörung bei diesen Patienten weniger ausgeprägt war. Im TUG-Test war der Unterschied zwischen den Gruppen stärker ausgeprägt. Die Patienten der Gruppe „NPH“ benötigten im initialen TUG-Test durchschnittlich 16,57 Sekunden. Eine initiale Zeit von > 16,5 Sekunden kann auf einen NPH hinweisen, was sich in unserer Studie als zutreffend zeigte<sup>46</sup>.

In beiden Tests zeigte sich im Vergleich der Dauer vor und nach dem Tap-Test, in der Gruppe „NPH“ ein signifikanter Unterschied. Nach der Korrektur für multiple Vergleiche blieb jedoch nur der Unterschied im TUG-Test signifikant.

In der Gruppe „NPH“ benötigten die Patienten bei der zweiten Testung im TUG-Test circa 15 % weniger Zeit, was als eine signifikante Verbesserung angesehen werden kann. In absoluten Zahlen kam es im Durchschnitt jedoch lediglich zu einer Verbesserung um 2,5 Sekunden. Zu einer Verbesserung um 5 Sekunden, die ein positives Outcome nach einer Shunt-Implantation vorhersagen soll, kam es bei unseren Patienten durchschnittlich nicht, wobei die Patienten initial durchschnittlich < 20 Sekunden benötigten<sup>80</sup>. Dahingegen zeigte sich bei der Gruppe „nicht NPH“ bei beiden Tests kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich zwischen den Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“ wurde nur ein signifikanter Unterschied beim TUG-Test festgestellt, dieser hielt jedoch der Korrektur für multiple Vergleiche nicht stand.

Dass der Unterschied zwischen den Gruppen nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant blieb, lag einerseits an dem Studiendesign mit vielen verschiedenen Tests, wodurch die Aussagekraft der einzelnen Tests abgeschwächt wurde und andererseits an der geringen Anzahl von Patienten in den einzelnen Gruppen.

Der TUG-Test scheint in dieser Studie, sowie auch in anderen Studien, besser geeignet zu sein, als der 10MWT, die Verbesserung des Gangs zu objektivieren<sup>78,113,124</sup>.

Eine verminderte Zeit im TUG-Test ist mit einem reduzierten Sturzrisiko assoziiert und kann somit möglicherweise eine Vorhersage über ein selbstständigeres Leben ermöglichen<sup>81</sup>. Der TUG-Test präsentiert sich als essentieller Teil der Diagnostik des NPH.

In unserer Studie haben wir uns lediglich auf die Dauer für den TUG-Test konzentriert, es ist jedoch wichtig, den TUG-Test, insbesondere im Bereich der nicht so stark beeinträchtigten Patienten, weiter zu verbessern, da er insbesondere bei Patienten mit deutlich ausgeprägter Gangstörung aussagekräftig ist<sup>45,80</sup>. Dabei ist es wichtig, Methoden zu finden, die günstig und

breit verfügbar sind. Diesbezüglich gibt es beispielsweise Ansätze mit Apps für Handys, mit denen verschiedene Phasen des TUG-Test analysiert werden können, wodurch die Sensitivität bei geringer beeinträchtigten Patienten verbessert werden könnte<sup>45,123</sup>. Eine Verbesserung in der Gangtestung kann weiterhin ein positives *Outcome* nach einer Operation vorhersagen, jedoch bei ausbleibender Verbesserung keine Patienten von einer Operation ausschließen<sup>126</sup>.

### **5.1.1 DEMMI**

Alle drei Gruppen erreichten im Durchschnitt ähnliche Punktzahlen (65 bis 73 Punkte) im DEMMI-Score. In keiner der Gruppen kam es zu einer signifikanten Veränderung durch die Lumbalpunktion.

Bei nur 8 der 39 Patienten, bei denen der DEMMI sowohl vor als auch nach der Lumbalpunktion durchgeführt wurde, kam es zu Veränderungen, die größer als 10 Punkte waren und somit als relevante Veränderung angesehen werden<sup>47</sup>. 23 der 39 Patienten erreichten bei beiden Tests dieselbe Punktzahl.

Im Durchschnitt erhielten die Patienten aus der Gruppe „kein NPH“ die höchsten Punktzahlen. Dies wies in Kombination mit den Ergebnissen des ISARs darauf hin, dass die Patienten in dieser Gruppe geringer beeinträchtigt waren.

Anders als vermutet, zeigte sich der DEMMI somit nicht sensitiv genug, um Verbesserungen durch eine Lumbalpunktion bei Patienten mit NPH zu detektieren<sup>47,48</sup>. Der DEMMI wurde im Vergleich zum TUG-Test als überlegen in der Beurteilung der Mobilität beschrieben, dies scheint jedoch in Bezug auf die Diagnostik des NPH nicht zutreffend zu sein<sup>47,48</sup>.

## **5.2 Neuropsychologie**

Die Neuropsychologie gehört zu der klinischen Diagnostik des NPH auf der neurologischen Station. In dieser Studie lag der Fokus auf anderen Aspekten der Diagnostik. Wir beschränkten uns somit auf die Unterteilung „Verbesserung“, „keine Verbesserung“ und „keine klare Aussage“. In der Gruppe „kein NPH“ gab es Patienten, die schon vor der Testung keine kognitive Beeinträchtigung hatten und bei denen somit keine Verbesserung möglich war.

Generell sah man in der Gruppe „NPH“ mehr Patienten, die durch die Lumbalpunktion eine Verbesserung aufwiesen, als in den anderen Gruppen. Die neuropsychologische Testung wurde in dieser Studie hauptsächlich zur Einordnung der Patienten in die Gruppen und zur Diagnosestellung genutzt.

In der neuropsychologischen Testung zeigten 77 % der Patienten der Gruppe „NPH“ eine Verbesserung nach der Lumbalpunktion. Dahingegen zeigten nur 29 % der Patienten der Gruppe „nicht NPH“ nach der Lumbalpunktion eine Verbesserung in der neuropsychologischen Testung (Abb. 8).

### 5.3 Liquorproteine

Im Unterschied zur Alzheimer-Demenz scheint das Gesamt- und Phospho-Tau bei Patienten mit NPH niedrig zu sein<sup>90</sup>, dies wurde durch die Ergebnisse unserer Studie unterstützt. Bei einem durchschnittlichen Phospho-Tau von 32 pg/ml und Tau-Protein von 231 pg/ml in der Gruppe „NPH“<sup>89</sup>. Die in der Literatur beschriebenen niedrigen Werte für  $\beta$ -Amyloid lassen sich in unserer Studie jedoch nicht nachweisen, da die Werte für  $\beta$ -Amyloid bei unseren Patienten der Gruppe „NPH“ mit durchschnittlich 755 pg/ml normwertig waren<sup>89</sup>. Lediglich einer der Patienten dieser Gruppe zeigte einen erniedrigten Wert für  $\beta$ -Amyloid.

Es gibt verschiedene Theorien darüber, wie es bei Patienten mit NPH zu einem erniedrigten Wert für  $\beta$ -Amyloid kommt<sup>90</sup>. Eine dieser Theorien vermutet eine teilweise überlappende Pathophysiologie mit der Alzheimer-Demenz<sup>90</sup>. Eine andere Theorie vermutet, dass durch die reduzierte *Liquorclearance* die Bildung von  $\beta$ -Amyloid Plaques begünstigt wird und somit das Entstehen einer Alzheimer-Demenz begünstigt<sup>90</sup>. Wiederum eine andere Theorie vermutet, dass das verminderte  $\beta$ -Amyloid durch einen verminderten zerebralen Metabolismus entsteht<sup>90</sup>. Die neuronenspezifische Enolase (NSE) findet man hauptsächlich im Zytoplasma von Neuronen und Zellen mit neuroendokrinen Ursprung<sup>127,128</sup>. Daher finden sich unter anderem nach dem Untergang von Neuronen, beispielsweise nach Hirninfarkten, erhöhte NSE-Werte<sup>127,128</sup>. In unserer Studie zeigten sich in der Gruppe „NPH“ die Werte für NSE durchschnittlich normwertig, was gegen einen dauerhaften übermäßigen Untergang von Neuronen bei Patienten mit NPH spricht. In der Gruppe „nicht NPH“ zeigte sich mit 39  $\mu$ g/l durchschnittlich ein erhöhter Wert. In der statistischen Auswertung zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dies ist unter anderem dadurch zu erklären, dass die Gruppe „nicht NPH“ eine sehr heterogene Gruppe war (Abb. 1) mit einer großen Standardabweichung von 82 für den NSE Wert im Liquor.

S100 ist ein Calcium bindendes Protein, das innerhalb des Nervensystems unter anderem konzentriert in Astrozyten und anderen Gliazellen zu finden ist<sup>129</sup>. Initial fielen erhöhte Werte von S100 bei Patienten mit multipler Sklerose während eines akuten Schubs auf, wodurch das S100-Protein zum Biomarker für Zelluntergang im Nervensystem wurde<sup>129</sup>. Ein erhöhtes S100 kann bei viele verschiedenen Erkrankungen, bei denen das Nervensystem beeinträchtigt ist, erhöht sein, wodurch es nicht sehr spezifisch ist<sup>129</sup>. Unter anderem geht man mittlerweile davon aus, dass das S100 zudem eine Rolle in der Pathophysiologie der Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung spielt<sup>129</sup>. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich sowohl in der Gruppe „NPH“ als auch in der Gruppe „nicht NPH“ durchschnittlich erhöhte Werte von S100 zeigten. Dabei war die Erhöhung in der Gruppe „nicht NPH“ durchschnittlich höher. Bei einer großen

Standardabweichung von 1779 zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was wiederum durch die sehr heterogene Gruppe zu erklären war (Abb. 1, 8). In unserer Studie waren die Patienten der Gruppe „NPH“ durchschnittlich 72 Jahre alt (SD: 6), dass sich sowohl das  $\beta$ -Amyloid, als auch das Phospho- und Gesamt-Tau normwertig zeigten könnte daran liegen, dass sich die Patienten noch in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden<sup>113</sup>. In einer Studie über Liquorproteine bei Patienten mit NPH zeigte sich, dass die Patienten mit pathologischen Liquorproteinen durchschnittlich vier Jahre älter waren als Patienten mit normalen Liquorproteinen<sup>54,113</sup>.

### **5.3.1 ISAR**

Im ISAR erreichten alle drei Gruppen zwischen 1 bis 2 Punkte im Durchschnitt und zählen somit nicht zu den geriatrischen Patienten mit einem voraussichtlich schlechten Outcome nach sechs Monaten<sup>114,115</sup>. Die Gruppe „nicht NPH“ hatte mit 1,39 Punkten im Durchschnitt die niedrigste Punktzahl. Dies lässt vermuten, dass die Mitglieder dieser Gruppe etwas weniger im Alltag beeinträchtigt waren. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch sehr gering ausgeprägt und nicht signifikant.

### **5.3.2 GPE**

Bei der subjektiven Beurteilung der Patienten hinsichtlich einer Veränderung gaben vor allem die Patienten aus der Gruppe „NPH“ nach der Lumbalpunktion eine signifikante Verbesserung an. Aus dieser Gruppe gaben neun der vierzehn Patienten eine signifikante Verbesserung an („sehr viel besser“ oder „viel besser“). Nur drei der vierzehn Patienten aus der Gruppe „NPH“ gaben an, dass es zu keiner Veränderung oder zu einer Verschlechterung kam. Die Selbsteinschätzung der Patienten in der Gruppe „NPH“ unterschied sich signifikant von den Patienten in der Gruppe „nicht NPH“ ( $p = 0,02$ ).

Bei der Wahl des Schwellenwerts entschieden wir uns für eine deutlichere Äußerung („viel“ oder „sehr viel“) des Effekts um die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse aufgrund eines Placeboeffekts durch die Intervention zu vermeiden<sup>130</sup>. Bei der Bewertung des GPEs muss man beachten, dass äußere Umstände wie beispielsweise die Zufriedenheit mit der Behandlung das Ergebnis beeinflussen können<sup>131</sup>. Eine weitere Fehlerquelle des GPEs ist, dass der aktuelle Zustand häufig die Erinnerung der Patienten an den Zustand vor der Intervention beeinflusst<sup>132</sup>. Trotz der möglichen Fehlerquellen wiesen die Ergebnisse unserer Studie darauf hin, dass die subjektive Einschätzung der Patienten bei der Diagnostik des NPH unterstützen könnte, da die Patienten selbst Veränderungen wie „Druck im Kopf“ beurteilen können, die man auf andere Weise nicht quantifizieren kann<sup>113</sup>.

## **5.4 Visuomotorische Koordination**

Das PABLO®-Gerät wurde initial für den Gebrauch in der Rehabilitation entwickelt. Als Videospiele, die durch aktive Bewegungen gesteuert werden können, auf den Markt kamen wurde das Potenzial für den Gebrauch in der Rehabilitation im häuslichen Umfeld gesehen<sup>27,133</sup>. Jedoch benötigte es zum Vermeiden von Frustration die Anpassung der Schwierigkeitsgrade sowie zum Vermeiden von Fehlbewegungen die exaktere Positionierung und Erfassung der Bewegung<sup>27,37</sup>. Ein Vorteil der Integration der Rehabilitation in ein spielerisches Konzept ist die Steigerung der Motivation der Patienten durch die Freude am Spiel<sup>27</sup>. Sie erhalten sofort ein Feedback über ihre Fortschritte und der digitalen Verlauf der Leistung kann aufgezeichnet werden<sup>27</sup>. Zudem kann durch die selbstständige Nutzung unabhängig von Physiotherapeuten die Frequenz des Trainings deutlich gesteigert werden<sup>27</sup>.

Bei dem in der Rehabilitation bereits etablierten Gerät wurde kürzlich der technische Einsatz in der klinischen Anwendung bei neurologischen Patienten mit Datenanalyse beschrieben<sup>28</sup>.

In unserer Studie nutzten wir das PABLO®-Gerät nicht um den Fortschritt in der Rehabilitation zu erfassen, sondern den Effekt durch die Lumbalpunktion in der Diagnostik des NPH, da es durch den einfachen Gebrauch gut in den klinischen Alltag integriert werden könnte und die Verbesserung direkt gemessen werden kann<sup>28</sup>. Durch die beiden Szenarien, bei denen der visuelle Reiz in motorische Handlungen der Arme umgesetzt werden muss, wird eine Kombination von Kognition und Konzentration mit dem Gebrauch der oberen Extremität erfasst.

### **5.4.1 Ballon-Spiel**

Beim Ballon-Spiel manövrierten die Patienten einen kontinuierlich wandernden Ballon mit klarer Vorhersehbarkeit durch Handgelenksbewegungen an Hindernissen vorbei, dabei konnten zwischen 0 und 100 Punkten in drei Schwierigkeitsgraden erreicht werden. Bereits vor der LP erreichten durchschnittlich 50 % aller Patienten eine Punktzahl zwischen 95 und 100 Punkten, sodass keine große Möglichkeit der Verbesserung bestand. Im Balkendiagramm der Mittelwerte zeigte sich, dass sich alle Ergebnisse auf einem ähnlichen Niveau befanden. Lediglich die Gruppe „V. a. NPH“, welche eine sehr inhomogene Gruppe ist, stach optisch heraus (Abb. 12). Deswegen ließen wir diese Gruppe bei den Gruppenvergleichen außen vor. Innerhalb der Gruppen konnte nach der Korrektur für multiple Vergleiche kein signifikanter Unterschied durch den Tap-Test gesehen werden. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen „NPH“ und „nicht NPH“.

Zwischen dem Ballon-Spiel und dem 10MWT zeigte sich sowohl in der Gruppe „NPH“ als auch in der Gruppe „nicht NPH“ meist eine signifikante positive Korrelation. Dies bedeutet,

dass Patienten, die im 10MWT eine höhere Ganggeschwindigkeit hatten (weniger beeinträchtigt waren), im Ballonspiel eine höhere Punktzahl erreichten (Tabelle 7, Abb. 14, 15). Zwischen der Verbesserung im Ballon-Spiel und der Reduktion der Dauer des 10MWT durch den Tap-Test zeigte sich lediglich beim Schwierigkeitsgrad 10 mit der rechten Hand in der Gruppe „NPH“ eine signifikante negative Korrelation (Tabelle 8, Abb. 16). In dem Punktdiagramm der Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test zwischen dem 10MWT und Ballon-Spiel erwartete man die Patienten aus der Gruppe „NPH“ im oberen rechten Quadranten, der sowohl eine Verbesserung in der Gangtestung als auch im Ballon-Spiel repräsentierte (Abb. 16). Man sah, dass die Patienten aus der Gruppe „NPH“ prozentual wesentlich häufiger in diesen Quadranten fielen (Tabelle 15).

Bei den Korrelationen zwischen dem Ballon-Spiel und dem TUG-Test zeigten sich in allen Schwierigkeitsgraden sowohl vor als auch nach der LP in der Gruppe „NPH“ signifikante negative Korrelationen. Was ebenfalls deutlich machte, dass Patienten, die im TUG-Test weniger beeinträchtigt sind, höhere Punktzahlen im Ballon-Spiel erreichten (Tabelle 11, Abb. 20, 21). Beim Vergleich zwischen den Veränderungen durch den Tap-Test im Ballon-Spiel und TUG-Test zeigte sich nur im Schwierigkeitsgrad 10, mit beiden Händen in der Gruppe „nicht NPH“ eine signifikante positive Korrelation. Beim Vergleich zwischen den Veränderungen im Ballon-Spiel und TUG-Test, durch den Tap-Test, zeigte sich nur im Schwierigkeitsgrad 10, mit beiden Händen in der Gruppe „nicht NPH“ eine signifikante positive Korrelation (Tabelle 12). Im dazugehörigen Punktdiagramm, Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test zwischen dem TUG-Test und Ballon-Spiel, sah man beim Schwierigkeitsgrad 10, dass die meisten roten Punkte sich im unteren linken Quadranten befanden (Abb. 22). In diesem Quadranten kam es sowohl im TUG-Test als auch in Spiel zu einer Verschlechterung nach der LP. In diesen Diagrammen erwarteten wir die Patienten aus der Gruppe „NPH“ (grüne Punkte) im oberen rechten Quadranten, der sowohl eine Verbesserung in der Gangtestung als auch in dem Spiel repräsentierte. Bei allen Schwierigkeitsgraden fielen prozentual deutlich mehr Patienten aus der Gruppe „NPH“ in den postulierten Quadranten als Patienten aus der Gruppe „nicht NPH“ (Tabelle 16).

#### **5.4.2 Apfel-Spiel**

Im Apfel-Spiel wurden diskontinuierlich auftretende Objekte verfolgt, die randomisiert an verschiedenen Stellen auf dem Bildschirm auftauchten. Die Vorhersehbarkeit der Ereignisse war also gering und erforderte eine kurze Reaktionszeit der Patienten, um die fallenden Äpfel mit dem Auffangkorb zu fangen. Dabei konnten ebenfalls 0 bis 100 Punkte erreicht werden. Dieses Szenario hatte einen deutlich höheren Schwierigkeitsgrad. Wir passten das experimentelle Design so an, dass höhere Schwierigkeitsgrade (Schwierigkeitsgrad 9 und 10)

nur absolviert wurden, wenn im vorherigen Schwierigkeitsgrad eine Punktzahl über 50 Punkten erreicht wurde. Somit nahm die Zahl der Patienten mit jedem Level deutlich ab.

Bei der Testung der Patienten fiel auf, dass die Patienten Schwierigkeiten damit hatten zu antizipieren, dass der Korb nach rechts ging, wenn sie die Hand nach links drehten. Dies kann individuell im Szenario eingestellt werden, sodass es möglich wäre, den Schwierigkeitsgrad bei eventuell folgenden Studien niedriger einzustellen und somit mehr Patienten höhere Schwierigkeitsgrade erreichen könnten. Eine andere Methode den Schwierigkeitsgrad anzupassen, wäre die, niedrigere Schwierigkeitsgrade zu verwenden.

Bei der zweiten Testung nach dem Tap-Test sah man, dass mehr Patienten die höheren Schwierigkeitsgrade erreichten. Es stellt sich die Frage, ob dies ein Trainingseffekt oder der Effekt des Tap-Tests ist. Diese Unterscheidung fällt schwer. In früheren Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit NPH fast kein Lerneffekt vorhanden ist<sup>82</sup>. Es wäre möglich, dass die Verbesserungen in dieser Gruppe somit ein echter Effekt des Tap-Tests war, wobei die Verbesserungen in der Gruppe „nicht NPH“ durch einen Lerneffekt zu erklären war.

Eine signifikante Verbesserung innerhalb der Gruppen durch den Tap-Test zeigte sich nur in der Gruppe „NPH“ im Schwierigkeitsgrad 8 mit der linken Hand, der auch nach der Korrektur für multiple Vergleiche signifikant blieb (Tabelle 5). Beim Schwierigkeitsgrad 8 zeigte sich bei den Patienten der Gruppe „nicht NPH“ ein signifikanter Unterschied beider Hände. Dieser Unterschied überstand die Korrektur für multiple Vergleiche jedoch nicht (Tabelle 5).

Es könnte sein, dass die Veränderungen in den höheren Levels durch die niedrige und unterschiedliche Anzahl an Patienten nicht signifikant wurden.

Im Vergleich zwischen der Gruppe „NPH“ und „nicht NPH“ zeigte sich im Schwierigkeitsgrad 10 mit der rechten Hand ein signifikanter Unterschied, der nach der Korrektur für multiple Vergleiche jedoch nicht signifikant war (Tabelle 6).

Beim Vergleich zwischen 10MWT und Apfel-Spiel sah man, ähnlich wie beim Ballon-Spiel, eine signifikante positive Korrelation, jedoch hauptsächlich in der Gruppe „NPH“ (Tabelle 9, Abb. 17, 18). Beim Vergleich zwischen den Veränderungen im Apfel-Spiel und 10MWT, durch den Tap-Test, zeigte sich nur eine signifikante Korrelation bei der Gruppe „nicht NPH“ beim Schwierigkeitsgrad 10 mit der linken Hand (Tabelle 10, Abb. 19).

Beim Vergleich zwischen TUG-Test und Apfel-Spiel zeigte sich in der Gruppe „NPH“, sowohl vor als auch nach der LP, bei vier von sechs gespielten Levels eine signifikante negative Korrelation (Tabelle 13, Abb. 23, 24). Beim Vergleich zwischen den Veränderungen im Apfel-Spiel und TUG-Test, durch den Tap-Test, ergab sich keine signifikante Korrelation (Tabelle 14, Abb. 25).

In den Punktdiagrammen zur Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test zwischen dem Apfel-Spiel und der Gangtestung (10MWT/TUG-Test) repräsentierte der obere rechte Quadrant eine Verbesserung in beiden Tests. In diesen Quadranten fielen sowohl im Vergleich mit dem TUG-Test, als auch mit dem 10MWT, prozentual mehr Patienten aus der Gruppe „NPH“ als aus der Gruppe „nicht NPH“ (Tabelle 18, 19, Abb. 19, 25). Dies bedeutet, dass der TUG-Test und das Apfel-Spiel vergleichbare Anforderungen an die motorische Kontrolle untersuchen<sup>113</sup>. Die Verbesserung nach dem Tap-Test lässt vermuten, dass hierbei die supplementär motorische Area im medialen dorsalen Frontalkortex besonders gefordert ist<sup>113,134</sup>. Es wird postuliert, dass bei Patienten mit NPH die latero-kortikalen und fronto-subkortikalen Efferenzen besonders beeinträchtigt sind<sup>113</sup>.

## 5.5 Limitationen

Der NPH zählt zu einer der wichtigsten Differentialdiagnosen bei neurodegenerativen Erkrankungen<sup>1</sup>. Dennoch ist die Diagnostik und Identifizierung von Patienten, die von einer Shunt-Implantation profitieren könnten, weiterhin eine große Herausforderung<sup>1</sup>. Wie auch in unserer Studie sind die Fallzahlen in den meisten Studien sehr gering, da es sich beim NPH um eine eher seltene Erkrankung handelt, die sich jedoch in den letzten Jahren zunehmend zeigt<sup>9</sup>. Neben der geringen Anzahl der Patienten, beeinflusste die Multimorbidität der getesteten Patienten die Testergebnisse<sup>11</sup>. Die Gangstörung ist bei den Patienten meist multifaktoriell bedingt. Neben dem NPH spielen Erkrankungen wie beispielsweise Polyneuropathie oder Arthrose eine große Rolle. Die Gruppe „nicht NPH“, die wir als Vergleichsgruppe nahmen, war eine sehr heterogene Gruppe (Abb. 1), wodurch beispielsweise bei der Betrachtung der Liquorproteine eine große Standardabweichung auffiel (Abb. 8). Diesbezüglich wäre ein Vergleich mit gesunden Patienten in diesem Alter oder ein Vergleich mit einer größeren Anzahl von Patienten aussagekräftiger.

Ein weiteres Problem unserer Studie war es, das richtige Schwierigkeitslevel für die Szenarien mit dem *PABLO*®-Gerät auszuwählen. Beim Ballon-Spiel erreichten die Patienten bereits beim ersten Durchgang eine so hohe Punktzahl, dass kaum eine Möglichkeit zur Verbesserung blieb. Der fehlende signifikante Unterschied zwischen den Gruppen ist möglicherweise durch einen Deckeneffekt zu erklären. Dahingegen zeigte das Apfel-Spiel einen deutlich höheren Schwierigkeitsgrad. Dadurch erreichten jedoch nur wenige Patienten die höheren Schwierigkeitsgrade, was zu einer unterschiedlichen Anzahl von Patienten in diesen Schwierigkeitsgraden führte und die Mittelwertvergleiche dadurch möglicherweise verfälschte. Durch einen zu hohen Schwierigkeitsgrad kam es bei manchen Patienten schnell zu einer Frustration. In anschließenden Studien sollte ein Schwierigkeitsgrad zwischen den von uns



gewählten genutzt werden. Man könnte beim Apfel-Spiel beispielsweise einstellen, dass der Korb sich in die gleiche Richtung bewegt wie die Hand oder niedrigere Schwierigkeitsgrade nutzen.

Neben dem Schwierigkeitsgrad wurde die Aussagekraft der Studie durch die multiple Testung, vermindert, was jedoch für eine erste Studie mit dem PABLO®-Gerät in diesem Bereich nützlich war, um erste Eindrücke zu erlangen, was von Patienten mit NPH erwartet und verlangt werden kann. In weiteren Studien sollte man das Studiendesign durch eine Fokussierung auf weniger Wiederholungen anstreben, um einerseits die Compliance der Patienten und andererseits die Aussagekraft der Studie zu verbessern.

## **5.6 Fazit und Ausblick**

Neben der typischen Gangstörung scheint die Motorik der Arme beim NPH ebenfalls beeinträchtigt zu sein<sup>19,20,23,113</sup>. Unter anderem zeigte sich eine Hypokinese beim Greifen, wie sie auch bei Patienten mit Parkinson besteht<sup>19</sup>. Bei Patienten mit Parkinson konnte sowohl eine Verbesserung des Gangs, als auch des Greifens durch dopaminerge Medikamente nachgewiesen werden<sup>19</sup>. Beim NPH ist eine Verbesserung des Gangs durch den Tap-Test häufig untersucht und nachgewiesen worden<sup>26</sup>. In unserer Studie zeigte sich der TUG-Test am besten geeignet zur Detektion der Verbesserung des Gangs nach dem Tap-Test<sup>113</sup>. Der DEMMI, ein komplexerer Test der Motorik, zeigte sich hingegen in unserer Studie als nicht sensitiv genug, die motorische Veränderung durch den Tap-Test zu erfassen.

Bezüglich der Verbesserung der Armmotorik durch den Tap-Test gibt es wenige Studien, wobei beispielsweise bereits eine messbare Verbesserung einer überschießenden Kraftentwicklung beim Greifen nach Lumbalpunktion gezeigt werden konnte<sup>23</sup>. Es gibt jedoch noch keine etablierte und standardisierte Methode für die Messung der Motorik der Arme, obwohl diese Ergänzung in der Diagnostik möglicherweise helfen könnte, Patienten zu identifizieren, die von einer Shunt-Implantation profitieren könnten, insbesondere bei Patienten, bei denen eine Gangstörung nicht möglich ist<sup>20</sup>. In unserer Studie untersuchten wir den Ansatz mittels des PABLO®-Gerät, welches initial für den Gebrauch in der Rehabilitation entwickelt wurde. Spielerisch wird die motorische Leistung der oberen Extremität digital erfasst, wodurch Verbesserungen direkt einsehbar sind. Durch die einfache Handhabung kann das PABLO®-Gerät gut in den klinischen Alltag integriert werden.

In unseren Ergebnissen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Leistung in der Gangstörung und den erzielten Punkten in beiden Szenarien mit dem PABLO®-Gerät<sup>113</sup>. Dies lässt vermuten, dass der Schweregrad der Gangstörung mit der Beeinträchtigung der Motorik der oberen Extremität korreliert<sup>113</sup>. Neben dieser Korrelation zeigte sich in den Diagrammen

der Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test (Abb. 16, 19, 22, 25), dass bei Patienten mit NPH eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie sich sowohl bei der Gangtestung, als auch in den Szenarien verbessern (Tabelle 15, 16, 18, 19)<sup>113</sup>. Dies deutet daraufhin, dass eine Kombination der Gangtestung mit der Testung der Motorik der Arme zu einer Verbesserung der Diagnostik führen könnte. Darüber hinaus weisen die Ergebnisse des Apfel-Spiels darauf hin, dass Störungen der Armkoordination beim NPH nicht nur auf motorischen Einschränkungen, sondern auch auf Defiziten der kognitiven Bewegungsplanung beruhen<sup>113</sup>. Wir empfehlen daher die Integration der Testung der oberen Extremität in die Diagnostik des NPH. Diesbezüglich scheint das PABLO®-Gerät eine vielversprechende Möglichkeit zur Objektivierung einer motorischen Verbesserung zu sein. Die fehlenden mathematisch signifikant nachweisbaren Ergebnisse in dieser Studie sind durch die Limitationen, geringe Fallzahl, multiple Testung, sowie die einerseits zu niedrig und andererseits zu hoch gewählten Schwierigkeitsgrade, zu erklären. Es sind weitere Studien mit optimiertem Studiendesign und größeren Fallzahlen nötig, um die Testung der Motorik der Arme in den klinischen Alltag zu integrieren. Insbesondere die Dauer der Testung sollte weiter reduziert werden, da Patienten mit NPH schnell ermüden<sup>52</sup>.

Anders als in der Literatur beschrieben, zeigte sich in unserer Studie die Selbsteinschätzung im GPE häufig als zutreffend<sup>77</sup>. Es scheint sinnvoll, Verbesserungen, die nicht zu quantifizieren sind, zu erfragen, auch wenn die Selbsteinschätzung, beispielsweise durch einen möglichen Placeboeffekt, verzerrt sein kann.

Der NPH ist eine Erkrankung, die in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Einerseits zählt sie zu einer der wichtigsten Differentialdiagnosen von neurodegenerativen Erkrankungen<sup>1</sup> mit scheinbar zunehmender Inzidenz<sup>9</sup>. Andererseits wird die Existenz einer eigenen Krankheitsätiologie angezweifelt<sup>16</sup>. Ein Hauptaspekt der Kontroversen scheinen fehlende einheitliche Diagnosekriterien<sup>2,11</sup> mit einheitlichen Tests und Schwellenwerten zu sein, sowie die weiterhin nicht sicher geklärte Pathophysiologie des NPHs<sup>1</sup>. Dennoch weist unsere Studie darauf hin, dass auch die Motorik der oberen Extremität beim NPH beeinträchtigt zu sein scheint und eine Integration einer Testung in die Diagnostik diese verbessern könnte, wobei generell zunächst die Etablierung von einheitlichen Diagnosekriterien mit einheitlichen Tests nötig ist, um eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu erreichen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Skalicky P, Mladek A, Vlasak A, De Lacy P, Benes V, Bradac O. Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg. Rev.* Nov 8 2019.
2. Mori E, Ishikawa M, Kato T, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2012;52(11):775-809.
3. Tsakanikas D, Relkin N. Normal pressure hydrocephalus. *Semin. Neurol.* Feb 2007;27(1):58-65.
4. Williams MA, Malm J. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. Apr 2016;22(2 Dementia):579-599.
5. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001;70(3):289-297.
6. Mihalj M. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J. Neurol. Sci.* Nov 15 2016;370:157.
7. Rigamonti D. *Adult hydrocephalus*: Cambridge University Press; 2014.
8. Lemcke J, Stengel D, Stockhammer F, Guthoff C, Rohde V, Meier U. Nationwide Incidence of Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) Assessed by Insurance Claim Data in Germany. *Open Neurol. J.* 2016;10:15-24.
9. Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, et al. A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol. Scand.* Feb 2020;141(2):101-114.
10. Matsuoka T, Iida JI, Kawahara M, Uchiyama Y. Investigation and clinical applications of muscle strength change in cerebrospinal fluid tap test in cases of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A retrospective study. *J. Neurol. Sci.* Dec 15 2016;371:18-23.
11. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. Sep 2005;57(3 Suppl):S4-16; discussion ii-v.
12. Andersson J, Rosell M, Kockum K, Soderstrom L, Laurell K. Challenges in diagnosing normal pressure hydrocephalus: Evaluation of the diagnostic guidelines. *eNeurologicalSci.* Jun 2017;7:27-31.
13. Allali G, Laidet M, Armand S, et al. A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: The Geneva's protocol. *Clinical neurology and neurosurgery*. Jun 06 2017;160:5-11.
14. Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, et al. Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration. *Ann. Neurol.* Oct 2017;82(4):503-513.
15. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *The Cochrane database of systematic reviews*. Jul 29 2015(7):Cd010033.
16. Espay AJ, Lang AE. Is there even such a thing as "idiopathic normal pressure hydrocephalus"? *Ann. Neurol.* 2017;82(6):1032-1032.
17. Oliveira LM, Nitrini R, Roman GC. Normal-pressure hydrocephalus: A critical review. *Dementia & neuropsychologia*. Apr-Jun 2019;13(2):133-143.
18. Paulus W. Immer wieder Restunsicherheit bei Indikation zur Shunt-Implantation. *InFo Neurologie & Psychiatrie*. 2018;20(7-8):28-34.

19. Nowak DA, Topka HR. Broadening a classic clinical triad: The hypokinetic motor disorder of normal pressure hydrocephalus also affects the hand. *Exp. Neurol.* Mar 2006;198(1):81-87.
20. Tsakanikas D, Katzen H, Ravdin LD, Relkin NR. Upper extremity motor measures of Tap Test response in Normal Pressure Hydrocephalus. *Clinical neurology and neurosurgery.* Nov 2009;111(9):752-757.
21. Liouta E, Gatzonis S, Kalamatianos T, et al. Finger tapping and verbal fluency post-tap test improvement in INPH: its value in differential diagnosis and shunt-treatment outcomes prognosis. *Acta Neurochir. (Wien.).* Dec 2017;159(12):2301-2307.
22. Gallagher RM, Marquez J, Osmotherly P. Cognitive and upper limb symptom changes from a tap test in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2018;174:92-96.
23. Nowak DA, Gumprecht H, Topka H. CSF drainage ameliorates the motor deficit in normal pressure hydrocephalus: evidence from the analysis of grasping movements. *J. Neurol.* May 2006;253(5):640-647.
24. Krauss JK, Regel JP, Droste DW, Orszagh M, Borremans JJ, Vach W. Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov. Disord.* Jan 1997;12(1):53-60.
25. Mandir AS, Hilfiker J, Thomas G, et al. Extrapyramidal signs in normal pressure hydrocephalus: an objective assessment. *Cerebrospinal fluid research.* Aug 13 2007;4:7.
26. Katzen H, Ravdin LD, Assuras S, et al. Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* Feb 2011;68(2):416-419.
27. Borghese NA, Pirovano M, Lanzi PL, Wuest S, de Bruin ED. Computational Intelligence and Game Design for Effective At-Home Stroke Rehabilitation. *Games Health J.* Apr 2013;2(2):81-88.
28. Seitz R, Kammerzell A, Samartzi M, Jander S, Wojtecki L, Verschure P. Monitoring of visuomotor coordination in healthy subjects and patients with stroke and Parkinson's disease: an application study using the PABLOR-device. *Int J Neurorehabilitation.* 2014;1(2):1-8.
29. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg. Rev.* Jul 2004;27(3):145-165; discussion 166-147.
30. Lee HS, Yoon SH. Hypothesis for lateral ventricular dilatation in communicating hydrocephalus: new understanding of the Monro-Kellie hypothesis in the aspect of cardiac energy transfer through arterial blood flow. *Med. Hypotheses.* Feb 2009;72(2):174-177.
31. Hakim S., Adams R. D. The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal Fluid Pressure Observations on Cerebrospinal Fluid Hydrodynamics. *J. neurol. Sci.* 1965; 2: 307-327
32. Bateman GA. The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics? *AJNR Am. J. Neuroradiol.* Jan 2008;29(1):198-203.
33. Marmarou A, Bergsneider M, Relkin N, Klinge P, Black PM. Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery.* Sep 2005;57(3 Suppl):S1-3; discussion ii-v.
34. Isaacs AM, Williams MA, Hamilton MG. Current Update on Treatment Strategies for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Curr. Treat. Options Neurol.* Dec 3 2019;21(12):65.

35. Williams MA, Thomas G, de Lateur B, et al. Objective assessment of gait in normal-pressure hydrocephalus. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* Jan 2008;87(1):39-45.
36. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, et al. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test? *Clin. Neurophysiol.* Sep 2000;111(9):1678-1686.
37. Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. Aug 2013;120(8):1201-1207.
38. Morel E, Armand S, Assal F, Allali G. Is frontal gait a myth in normal pressure hydrocephalus? *J. Neurol. Sci.* Jul 15 2019;402:175-179.
39. Beauchet O, Annweiler C, Assal F, et al. Imagined Timed Up & Go test: a new tool to assess higher-level gait and balance disorders in older adults? *J. Neurol. Sci.* Jul 15 2010;294(1-2):102-106.
40. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov. Disord.* 2013;28(11):1520-1533.
41. Seitz RJ, Kolman A, Kraft-Kornwinkel B, Robbers S. Physiotherapy and Occupational Therapy in Acute Neurology. *Neurology International Open.* 2018;2(02):E108-E117.
42. Rahman M, Alagappan TR. The test-retest reliability of 10 meter walk test in healthy young adults-A Cross sectional study.
43. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991;39(2):142-148.
44. Browne W, Nair BKR. The Timed Up and Go test. *Med. J. Aust.* Jan 2019;210(1):13-14.e11.
45. Yamada S, Aoyagi Y, Yamamoto K, Ishikawa M. Quantitative Evaluation of Gait Disturbance on an Instrumented Timed Up-and-go Test. *Aging Dis.* Feb 2019;10(1):23-36.
46. Mendes GAS, de Oliveira MF, Pinto FCG. The Timed Up and Go Test as a Diagnostic Criterion in Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg.* Sep 2017;105:456-461.
47. de Morton NA, Davidson M, Keating JL. The de Morton Mobility Index (DEMMI): an essential health index for an ageing world. *Health and quality of life outcomes.* Aug 19 2008;6:63.
48. Braun T, Schulz RJ, Hoffmann M, et al. [German version of the de Morton mobility index. First clinical results from the process of the cross-cultural adaptation]. *Z. Gerontol. Geriatr.* Feb 2015;48(2):154-163.
49. Saito M, Nishio Y, Kanno S, et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* Jan 2011;1(1):202-211.
50. Laidet M, Herrmann FR, Momjian S, Assal F, Allali G. Improvement in executive subfunctions following cerebrospinal fluid tap test identifies idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics. *Eur. J. Neurol.* Dec 2015;22(12):1533-1539.
51. Devito EE, Pickard JD, Salmond CH, Iddon JL, Loveday C, Sahakian BJ. The neuropsychology of normal pressure hydrocephalus (NPH). *Br. J. Neurosurg.* Jun 2005;19(3):217-224.
52. Hellstrom P, Edsbagge M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelso C. The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* Dec 2007;61(6):1219-1226; discussion 1227-1218.

53. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol.* Aug 2003;2(8):506-511.
54. Müller - Schmitz K, Krasavina - Loka N, Yardimci T, et al. Normal pressure hydrocephalus associated with Alzheimer' disease. *Ann. Neurol.*
55. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Deutsches Arzteblatt international.* Jan 2012;109(1-2):15-25; quiz 26.
56. Peterson KA, Savulich G, Jackson D, Killikelly C, Pickard JD, Sahakian BJ. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* Aug 2016;263(8):1669-1677.
57. Andren K, Wikkelsö C, Tisell M, Hellstrom P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* Jul 2014;85(7):806-810.
58. Hazan E, Frankenburg F, Brenkel M, Shulman K. The test of time: a history of clock drawing. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* Jan 2018;33(1):e22-e30.
59. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: clock - drawing and cognitive function in the elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1986;1(2):135-140.
60. Prigatano GP. Wechsler Memory Scale: A selective review of the literature. *J. Clin. Psychol.* 1978;34(4):816-832.
61. Lepach AC, Petermann F. Gedächtnisdiagnostik mit der Wechsler Memory Scale-Fourth Edition. *Zeitschrift für Neuropsychologie.* 2012.
62. Bickel H, Mösch E, Förstl H. Vorhersage von Demenzerkrankungen mit dem Syndrom-Kurztest (SKT). *Zeitschrift für Gerontopsychologie &-psychiatrie.* 2007;20(1):7-16.
63. Morris JC, Mohs RC, Rogers H. Consortium To Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Clinical and Neuropsychological. *Psychopharmacol. Bull.* 1989;24(3-4):641.
64. Molz C, Schulze R, Schroeders U, Wilhelm O. Wechsler Intelligenztest für Erwachsene WIE. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. *Psychol. Rundsch.* 2010;61:229-230.
65. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol. Urodyn.* 2008;27(6):507-510.
66. Kockum K, Virhammar J, Riklund K, Soderstrom L, Larsson EM, Laurell K. Standardized image evaluation in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: consistency and reproducibility. *Neuroradiology.* Aug 10 2019.
67. Ishii K, Kanda T, Harada A, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur. Radiol.* Nov 2008;18(11):2678-2683.
68. Sasaki M, Honda S, Yuasa T, Iwamura A, Shibata E, Ohba H. Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology.* Feb 2008;50(2):117-122.
69. Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* Aug 1998;19(7):1277-1284.
70. Craven CL, Toma AK, Mostafa T, Patel N, Watkins LD. The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Clin. Neurosci.* Dec 2016;34:294-298.

71. Ryska P, Slezak O, Eklund A, Malm J, Salzer J, Zizka J. Radiological markers of idiopathic normal pressure hydrocephalus: Relative comparison of their diagnostic performance. *J. Neurol. Sci.* Nov 18 2019;408:116581.
72. Krauss JK, Regel JP, Vach W, Jungling FD, Droste DW, Wakhloo AK. Flow void of cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus of the elderly: can it predict outcome after shunting? *Neurosurgery.* Jan 1997;40(1):67-73; discussion 73-64.
73. Shanks J, Markenroth Bloch K, Laurell K, et al. Aqueductal CSF Stroke Volume Is Increased in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Decreases after Shunt Surgery. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* Mar 2019;40(3):453-459.
74. Damasceno BP. Neuroimaging in normal pressure hydrocephalus. *Dementia & neuropsychologia.* Oct-Dec 2015;9(4):350-355.
75. Wikkelso C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* Jan 1982;45(1):64-69.
76. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, et al. Disease duration: the key to accurate CSF tap test in iNPH. *Acta Neurol. Scand.* Feb 2017;135(2):189-196.
77. Schniepp R, Trabold R, Romagna A, et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J. Neurosurg.* Jan 2017;126(1):148-157.
78. Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Early and delayed assessments of quantitative gait measures to improve the tap test as a predictor of shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids and barriers of the CNS.* Nov 22 2016;13(1):20.
79. Suchorska B, Kunz M, Schniepp R, et al. Optimized surgical treatment for normal pressure hydrocephalus: comparison between gravitational and differential pressure valves. *Acta Neurochir. (Wien.).* Apr 2015;157(4):703-709.
80. Yamada S, Ishikawa M, Miyajima M, et al. Timed up and go test at tap test and shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurology. Clinical practice.* Apr 2017;7(2):98-108.
81. Baltateanu D, Ciobanu I, Berteanu M. The Effects of Ventriculoperitoneal Shunt on Gait Performance. *J. Med. Life.* Apr-Jun 2019;12(2):194-198.
82. Solana E, Poca MA, Sahuquillo J, Benejam B, Junque C, Dronavalli M. Cognitive and motor improvement after retesting in normal-pressure hydrocephalus: a real change or merely a learning effect? *J. Neurosurg.* Feb 2010;112(2):399-409.
83. Schmidt H, Elster J, Eckert I, et al. Cognitive functions after spinal tap in patients with normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol.* Dec 2014;261(12):2344-2350.
84. Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol. Scand.* Jun 2005;111(6):379-384.
85. Ryding E, Kahlon B, Reinstrup P. Improved lumbar infusion test analysis for normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Brain Behav.* Nov 2018;8(11):e01125.
86. Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* Dec 2002;73(6):721-726.
87. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J. Neurosurg.* Jun 2005;102(6):987-997.
88. Jeppsson A, Wikkelso C, Blennow K, et al. CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* Oct 2019;90(10):1117-1123.

89. Schirinzi T, Sancesario GM, Di Lazzaro G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. Apr 2018;125(4):673-679.
90. Manniche C, Hejl A-M, Hasselbalch SG, Simonsen AH. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus versus Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular disease: a systematic review. *J. Alzheimers Dis*. 2019;68(1):267-279.
91. Santangelo R, Cecchetti G, Bernasconi MP, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  42, total tau and phosphorylated tau are low in patients with normal pressure hydrocephalus: analogies and differences with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2017;60(1):183-200.
92. Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, Fredman P, Tisell M, Wikkelso C. Ventricular cerebrospinal fluid neurofilament protein levels decrease in parallel with white matter pathology after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. *Eur. J. Neurol*. Mar 2007;14(3):248-254.
93. Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2015;45(1):109-115.
94. Abu-Rumeileh S, Giannini G, Polischi B, et al. Revisiting the Cerebrospinal Fluid Biomarker Profile in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: The Bologna Pro-Hydro Study. *J. Alzheimers Dis*. 2019;68(2):723-733.
95. Isik AT, Kaya D, Ates Bulut E, Dokuzlar O, Soysal P. The Outcomes Of Serial Cerebrospinal Fluid Removal In Elderly Patients With Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin. Interv. Aging*. 2019;14:2063-2069.
96. Yamada S, Kimura T, Jingami N, et al. Disability risk or unimproved symptoms following shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: post hoc analysis of SINPHONI-2. *J. Neurosurg*. Jun 2017;126(6):2002-2009.
97. Takeuchi T, Yajima K. Long-term 4 Years Follow-up Study of 482 Patients Who Underwent Shunting for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus -Course of Symptoms and Shunt Efficacy Rates Compared by Age Group. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. Jul 15 2019;59(7):281-286.
98. Grasso G, Torregrossa F, Leone L, Frisella A, Landi A. Long-Term Efficacy of Shunt Therapy in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *World Neurosurg*. Sep 2019;129:e458-e463.
99. Giordan E, Palandri G, Lanzino G, Murad MH, Elder BD. Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg*. Nov 1 2018:1-13.
100. Golz L, Ruppert FH, Meier U, Lemcke J. Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J. Neurosurg*. Oct 2014;121(4):771-775.
101. Benveniste RJ, Sur S. Delayed symptom progression after ventriculoperitoneal shunt placement for normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol. Sci*. Oct 15 2018;393:105-109.
102. Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M. Lumboperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial. *Lancet Neurol*. Jun 2015;14(6):585-594.
103. Bayar MA, Tekiner A, Celik H, et al. Efficacy of Lumboperitoneal Shunting in Patients with Normal Pressure Hydrocephalus. *Turk. Neurosurg*. Oct 14 2016.



104. Bergsneider M, Miller C, Vespa PM, Hu X. Surgical management of adult hydrocephalus. *Neurosurgery*. Feb 2008;62 Suppl 2:643-659; discussion 659-660.
105. Rinaldo L, Bhargav AG, Nesvick CL, Lanzino G, Elder BD. Effect of fixed-setting versus programmable valve on incidence of shunt revision after ventricular shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neurosurg*. Jun 7 2019:1-9.
106. Nakajima M, Miyajima M, Akiba C, et al. Lumboperitoneal Shunts for the Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Comparison of Small-Lumen Abdominal Catheters to Gravitational Add-On Valves in a Single Center. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. Dec 1 2018;15(6):634-642.
107. Tasiou A, Brotis AG, Esposito F, Paterakis KN. Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus: a review study. *Neurosurg. Rev*. Oct 2016;39(4):557-563.
108. Mitchell P, Mathew B. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *Br. J. Neurosurg*. Aug 1999;13(4):382-385.
109. Gangemi M, Maiuri F, Naddeo M, et al. Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus: an Italian multicenter study. *Neurosurgery*. Jul 2008;63(1):62-67; discussion 67-69.
110. Balevi M. Endoscopic Third Ventriculostomy in Normal Pressure Hydrocephalus and Symptomatic Long-standing Overt Ventriculomegaly. *Asian. J. Neurosurg*. Oct-Dec 2017;12(4):605-612.
111. Sankey EW, Jusue-Torres I, Elder BD, et al. Functional gait outcomes for idiopathic normal pressure hydrocephalus after primary endoscopic third ventriculostomy. *J. Clin. Neurosci*. Aug 2015;22(8):1303-1308.
112. Kandasamy J, Yousaf J, Mallucci C. Third ventriculostomy in normal pressure hydrocephalus. *World Neurosurg*. Feb 2013;79(2 Suppl):S22.e21-27.
113. Köster H, Müller-Schmitz K, Kolman AGJ, Seitz RJ. Deficient visuomotor hand coordination in normal pressure hydrocephalus. *J. Neurol*. 2021/02/17 2021.
114. Yao J-L, Fang J, Lou Q-Q, Anderson RM. A systematic review of the identification of seniors at risk (ISAR) tool for the prediction of adverse outcome in elderly patients seen in the emergency department. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015;8(4):4778.
115. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, Trepanier S, Verdon J, Ardman O. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1999;47(10):1229-1237.
116. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9(1):97-113.
117. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc*. Feb 1991;39(2):142-148.
118. Schmidt-Atzert L, Krumm S, Bühner M. Aufmerksamkeitsdiagnostik: Ableitung eines Strukturmodells und systematische Einordnung von Tests. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2008;19(2):59-82.
119. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control. Clin. Trials*. Dec 1989;10(4):407-415.
120. Waschke FPuJ. Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen Allgemeine Anatomie und Bewegungsapparat. 2010:148, 151, 154.
121. Tibaek S, Holmestad-Bechmann N, Pedersen T, Bramming S, Friis A. Reference values of maximum walking speed among independent community-dwelling Danish adults aged 60–79. *Physiotherapy*. 2015;101:e1517-e1518.

122. Colella F, Speciali D, Bernal M, de Godoy W, Politti F, Lucareli PRG. Are we overestimating gait assessments of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *Gait Posture*. Jul 2019;72:12-15.
123. Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K, Aoyagi Y. Gait analysis in a component timed-up-and-go test using a smartphone application. *J. Neurol. Sci.* Mar 15 2019;398:45-49.
124. Gallagher R, Marquez J, Osmotherly P. Gait and Balance Measures Can Identify Change From a Cerebrospinal Fluid Tap Test in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* Nov 2018;99(11):2244-2250.
125. Allali G, Laidet M, Beauchet O, Herrmann FR, Assal F, Armand S. Dual-task related gait changes after CSF tapping: a new way to identify idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J. Neuroeng. Rehabil.* Dec 21 2013;10:117.
126. Scully AE, Lim ECW, Teow PP, Tan DML. A systematic review of the diagnostic utility of simple tests of change after trial removal of cerebrospinal fluid in adults with normal pressure hydrocephalus. *Clin. Rehabil.* Jul 2018;32(7):942-953.
127. Hatfield RH, McKernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res.* Apr 17 1992;577(2):249-252.
128. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(4):213-219.
129. Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. *J. Neurochem.* Jan 2019;148(2):168-187.
130. Jorritsma W, Dijkstra PU, de Vries GE, Geertzen JH, Reneman MF. Detecting relevant changes and responsiveness of neck pain and disability scale and neck disability index. *Eur. Spine J.* 2012;21(12):2550-2557.
131. Evans R, Bronfort G, Maiers M, Schulz C, Hartvigsen J. "I know it's changed": a mixed-methods study of the meaning of Global Perceived Effect in chronic neck pain patients. *Eur. Spine J.* 2014;23(4):888-897.
132. Schmitt J, Di Fabio RP. The validity of prospective and retrospective global change criterion measures. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* Dec 2005;86(12):2270-2276.
133. Saposnik G, Teasell R, Mamdani M, et al. Effectiveness of virtual reality using Wii gaming technology in stroke rehabilitation: a pilot randomized clinical trial and proof of principle. *Stroke.* Jul 2010;41(7):1477-1484.
134. Ruan J, Bludau S, Palomero-Gallagher N, et al. Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary motor areas. *Brain Struct Funct.* Dec 2018;223(9):4169-4186.

## **7 Anhang**

### **7.1 Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1 Diagnosen der Gruppe „nicht NPH“
- Abb. 2 Pablo® Gerät<sup>28</sup> (mit Erlaubnis des Autors abgebildet)
- Abb. 3 Ballon-Spiel<sup>28</sup> (mit Erlaubnis des Autors abgebildet)
- Abb. 4 Apfel-Spiel<sup>113</sup> (mit Erlaubnis des Autors abgebildet)
- Abb. 5 Durchführungszeit für den 10MWT
- Abb. 6 Durchführungszeit für den TUG-Test
- Abb. 7 Erreichte Punktzahl im De Morton Mobility Index
- Abb. 8 Neuropsychologische-Testung
- Abb. 9 Liquorproteine bei den Patientengruppen
- Abb. 10 Punkte der Gruppen im Identification of Seniors at Risk Fragebogen
- Abb. 11 Ergebnisse des Global Perceived Effect
- Abb. 12 Erreichte Punktzahl beim Ballon-Spiel
- Abb. 13 Erreichte Punktzahl beim Apfel-Spiels
- Abb. 14 Korrelation zwischen 10MWT und Ballon-Spiel vor dem Tap-Test
- Abb. 15 Korrelation zwischen 10MWT und Ballon-Spiel nach dem Tap-Test
- Abb. 16 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Ballon-Spiel
- Abb. 17 Korrelation zwischen dem 10MWT und Apfel-Spiel vor dem Tap-Test
- Abb. 18 Korrelation zwischen dem 10MWT und Apfel-Spiel nach dem Tap-Test
- Abb. 19 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im 10MWT und Apfel-Spiel
- Abb. 20 Korrelation zwischen TUG-Test und Ballon-Spiel vor dem Tap-Test
- Abb. 21 Korrelation zwischen TUG-Test und Ballon-Spiel nach dem Tap-Test
- Abb. 22 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Ballon-Spiel
- Abb. 23 Korrelation zwischen TUG-Test und Apfel-Spiel vor dem Tap-Test
- Abb. 24 Korrelation zwischen TUG-Test und Apfel-Spiel nach dem Tap-Test
- Abb. 25 Korrelation der Veränderung durch den Tap-Test im TUG-Test und Apfel-Spiel

## 7.2 Aufklärungsbogen



LVR-Klinikverbund

LVR-Klinikum Düsseldorf · Postfach 12 05 10 · 40605 Düsseldorf

Datum und Zeichen bitte stets angeben

### Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie

Direktoren:

Prof. Dr. W. Gaebel,

Prof. Dr. H.-P. Hartung, FRCP

### Abteilung Neurologie

Direktor: Prof. Dr. H.-P. Hartung, FRCP

Leitung: Prof. Dr. Rüdiger J. Seitz

Seitz-Ro/ 4.6.2015

Tel 0211 922-4601

Fax 0211 922-4603

seitz@neurologie.uni-duesseldorf.de

## Aufklärungsbogen

Sehr geehrte Frau \_\_\_\_\_, sehr geehrter Herr \_\_\_\_\_,

wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft zu dieser Untersuchung im Rahmen Ihrer stationären Diagnostik bei Verdacht auf einen Normaldruckhydrozephalus (NPH).



Die übliche neurologische Diagnostik wird durch eine Untersuchung der Motorik der Arme und Beine mit Hilfe sogenannter Actiwatches ergänzt. Die Actiwatches sind Messinstrumente vom Aussehen einer Armbanduhr, die für die Messung wie Armbanduhr an den Armen und Beinen angebracht werden und deren Bewegungen aufzeichnen. Außerdem werden wir mit dem PABLO-Gerät, das mit einem Computer verbunden ist, die Drehbewegungen Ihres rechter und linken Hand



Wir freuen uns über Ihre Hinweise zur Verbesserung unserer Arbeit. Sie erreichen uns unter der Telefonnummer 0221 809-2255 oder senden Sie uns eine E-Mail an [Anregungen@lvr.de](mailto:Anregungen@lvr.de)

Vorstand des Klinikums: Joachim Heinlein (Vorsitzender)  
Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel, Klemens Maas  
Besucher- und Lieferanschrift: Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf  
Fernruf Vermittlung: 0211 922-0 / Internet: [www.klinikum-duesseldorf.lvr.de](http://www.klinikum-duesseldorf.lvr.de)  
Bahnhaltestelle: Auf der Hardt/LVR-Klinikum, Linien 703, 709 und 713

Bankverbindung:  
SEB Bank, Kto 13 7000 2800 (BLZ 370 101 11)  
BIC: ESSEDE5F370, IBAN: DE 55 3701 0111 1370 002800  
UST-IdNr.: DE 122 656 988, Steuer-Nr.: 214/5811/1267

853-001-10.2009

messen. In diese Messungen von je 1 Minute Dauer werden Sie eingewiesen. Schließlich wird Ihnen ein Fragebogen vorgelegt, in dem Sie hinsichtlich Ihrer Gangmobilität befragt werden. Diese Untersuchungen sind nebenwirkungsfrei und bereits in anderem Zusammenhang zur Anwendung gekommen sind. Das Ziel der Untersuchungen ist, die neurologische Diagnostik des Normaldruckhydrozephalus zu verbessern.

Wir möchten die folgenden Punkte herausheben:

1. Die Teilnahme an dieser zusätzlichen Untersuchung ist freiwillig. Die Teilnahme kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Die laufende Untersuchung kann jederzeit unterbrochen werden.
2. Diese Untersuchungen dienen primär der medizinischen Diagnostik. Wir bitten Sie jedoch um Ihre Erlaubnis, die Ergebnisse dieser Untersuchungen in anonymisierter Form auch für wissenschaftliche Auswertungen verwenden zu dürfen, weil sie helfen, Krankheitsprozesse besser zu verstehen.
3. Ihre personenbezogenen Daten werden für diese wissenschaftliche Untersuchung anonymisiert gespeichert und weiterverarbeitet. Zum Schutz dieser Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine unbefugte Weitergabe an Dritte verhindern.
4. Falls Sie weitere Rückfragen haben, wenden Sie sich bitte an den Leiter der Untersuchung, Herrn Prof. Dr. R. Seitz.

## Einwilligungserklärung

Name:

Vorname:

Geburtstag/ Alter:

Geschlecht:

ID-Nummer:

1. Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchung im Rahmen der Diagnostik eines Normaldruckhydrozephalus aufgeklärt worden. Ich habe den Aufklärungsbogen gelesen und verstanden. Zusätzlich bin ich ausführlich mündlich aufgeklärt und informiert worden.

2. Ich erkläre mich hiermit freiwillig zur Teilnahme an der geplanten Untersuchung bereit.

3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Neurologie des LVR-Klinikums aufgezeichnet und gespeichert werden.

4. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

5. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem

nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen

Datum und Unterschrift des (der) Untersuchten:

---

Datum und Unterschrift des/der Mitarbeiters/Mitarbeiterin:

---

### 7.3 Versuchsprotokoll

Datum:

#### Vor der Lumbalpunktion

Patient Nr.

Name:

Geburtstag:

Diagnose:

Händigkeit:

#### Messung 1

	Messung 1 (vor dem Training)				Messung 2 (nach dem Training)			
	Linke Seite		Rechte Seite		Linke Seite		Rechte Seite	
Schulter Abduktion								
Supination/ Pronation								
Handgelenk Flexion/ Extension								
Ulnar- /Radialabduktion								

#### Training Ballon

Start Hand:

	Linke Hand	Rechte Hand
<b>Durchgang 1</b>	Level: 8	Level: 8
Punktzahl:		
Zeit:		
<b>Durchgang 2</b>	Level: 9	Level: 9
Punktzahl:		
Zeit:		
<b>Durchgang 3</b>	Level: 10	Level: 10
Punktzahl:		
Zeit:		

#### Training Äpfel

Start Hand:

	Linke Hand	Rechte Hand
<b>Durchgang 1</b>	Level: 8	Level: 8
Punktzahl		
Gefangene Äpfel		
<b>Durchgang 2</b>	Level: 9	Level: 9
Punktzahl:		
Gefangene Äpfel		
<b>Durchgang 3</b>	Level: 10	Level: 10
Punktzahl:		
Gefangene Äpfel:		



Datum:

### 1 Tag nach der Lumbalpunktion

Patient Nr.

Name:

Geburtstag:

Diagnose:

Händigkeit:

#### Messung 1

	Messung 1 (vor dem Training)		Messung 2 (nach dem Training)	
	Linke Seite	Rechte Seite	Linke Seite	Rechte Seite
<b>Schulter Abduktion</b>				
<b>Supination/ Pronation</b>				
<b>Handgelenk Flexion/ Extension</b>				
<b>Ulnar- /Radialabduktion</b>				

#### Training Ballon

Start Hand:

	Linke Hand	Rechte Hand
<b>Durchgang 1</b>	Level: 8	Level: 8
Punktzahl:		
Zeit:		
<b>Durchgang 2</b>	Level: 9	Level: 9
Punktzahl:		
Zeit:		
<b>Durchgang 3</b>	Level: 9	Level: 9
Punktzahl:		
Zeit:		

#### Training Äpfel

Start Hand:

	Linke Hand	Rechte Hand
<b>Durchgang 1</b>	Level: 8 (37 Äpfel)	Level: 8 (37 Äpfel)
Punktzahl		
Gefangene Äpfel		
<b>Durchgang 2</b>	Level:	Level:
Punktzahl:		
Gefangene Äpfel		
<b>Durchgang 3</b>	Level:	Level:
Punktzahl:		
Gefangene Äpfel:		

**Anmerkung:**

## **8 Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Seitz bedanken, der mir nicht nur die Begeisterung für die Neurologie weitergegeben hat, sondern darüber hinaus ein menschliches Vorbild ist. Mit Ihrer ausgesprochenen Freundlichkeit hatten Sie immer ein offenes Ohr, um mit Gelassenheit und Humor alle Hindernisse auf dem Weg zu meistern. Zudem möchte ich mich bei der gesamten Abteilung der Neurologie des LVR-Klinikums bedanken, insbesondere bei den Physiotherapeuten und den Psychologen, die mir stets eine große Unterstützung waren.

Vielen Dank auch an meine Familie und Freunde, die mir Rückhalt gegeben haben, stets verständnisvoll waren wenn Termine kurzfristig verschoben wurden und mich, wenn ich mal am Verzweifeln war, wieder aufgebaut haben.