

Aus der  
**Abteilung für Neurologie**  
**des LVR-Klinikums Düsseldorf**  
**Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**  
Leitung: Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz

**Prognose bei Patienten mit neurodegenerativem und  
idiopathischem Normaldruckhydrozephalus  
– eine prospektive Verlaufs-Studie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Leonard Leopold Klemke

2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker  
Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz  
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Tillmann Supprian

»Alles, was ich habe, trage ich bei mir.  
Oder: Alles Meinige trage ich mit mir.«

*(Herta Müller, 2009)*

## Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser prospektiven Verlaufs-Studie war der Vergleich von Patienten mit idiopathischem und neurodegenerativem Normaldruckhydrozephalus (NPH) bezüglich motorischer und kognitiver Leistungen sowie liquorchemischer Veränderungen.

**Methoden:** Daten von 41 Patienten mit MR-/CT-morphologischem NPH-Aspekt, aufgeteilt nach den Werten von Neurodegenerationsmarkern im Liquor in eine Alzheimer-negative ( $AD^-$ ,  $n = 25$ ) und eine Alzheimer-positive ( $AD^+$ ,  $n = 16$ ) Gruppe wurden bei mindestens zwei stationären Aufenthalten hinsichtlich kognitiver und motorischer Funktionen vor und nach Ablass von 40–50ml Liquor cerebrospinalis ausgewertet. Darüber hinaus wurde die Veränderung der liquorchemischen Befunde (S100-Protein, Neuronen-spezifische Enolase,  $\beta$ -Amyloid 1-42, Tau-Protein und Phospho-Tau) analysiert. Die Ergebnisse beruhen auf einer multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit Post-hoc Tests über die Zeit für jeden der Parameter.

**Ergebnisse:** Zwischen der Subgruppe der Alzheimer-positiven Patienten und der Subgruppe Alzheimer-negativer Patienten ergaben sich signifikante Unterschiede in den motorischen oder neuropsychologischen Untersuchungen im zeitlichen Verlauf. Insbesondere die Alzheimer-positiven Patienten profitierten mit zeitlicher Latenz in einzelnen Testvariablen mit signifikant besseren Ergebnissen. Dem gegenüber verschlechterten sich die motorischen Werte der  $AD^-$ -Gruppe im zeitlichen Verlauf. Hinsichtlich des kognitiven Leistungsprofils profitierten beide Gruppen; die Alzheimer-negativen Patienten zeigten relevant gebesserte Ergebnisse im kurz-, die Alzheimer-positive Gruppe im langfristigen Verlauf. Insbesondere verbesserte sich das Kurzzeitgedächtnis.

**Interpretation:** Diese Verlaufsuntersuchung bestätigt die zuvor beschriebene Assoziation zwischen Alzheimer-Erkrankung und klinischem NPH-Erscheinungsbild und die postulierte Dichotomie von neurodegenerativem und idiopathischen NPH.

## Abstract

**Objective:** The aim of this prospective study was to compare patients with idiopathic and neurodegenerative normal pressure hydrocephalus (NPH) concerning motor and cognitive benefits as well as changes of biomarkers in cerebrospinal fluid over time.

**Methods:** 41 consecutive patients divided into an Alzheimer-negative ( $AD^-$ ,  $n = 25$ ) and an Alzheimer-positive ( $AD^+$ ,  $n = 25$ ) group based on neurodegenerative biomarkers in CSF, with magnetic resonance changes indicative of NPH, were evaluated with regard to cognitive and motor functions before and after a spinal tap-test with a drainage of 40–50 ml of spinal fluid (CSF) on at least two hospital admissions. The changes of CSF biomarkers included S100-Protein, Neuron-specific Enolase,  $\beta$ -Amyloid 1-42, Tau-Protein and Phospho-Tau. Each parameter was estimated using an analysis of variance (ANOVA) with post-hoc student test over time.

**Results:** There were significant differences in the motor and neuropsychological data over time between the Alzheimer-negative and Alzheimer-positive patients. Particularly the  $AD^+$ -patients showed a long-term benefit with significantly improved tests. In contrast motor values deteriorated over time in the  $AD^+$ -patients. Both groups benefited concerning cognitive functions:  $AD^-$ -group showed relevant improvement in short-term, the  $AD^+$ -group in long-term follow-up. Especially short-term memory was improved.

**Interpretation:** The data supports the results of a previously described association between Alzheimer-disease and the clinical NPH presentation as well as the suggested dichotomy of an neurodegenerative and idiopathic NPH.

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b> .....                                     | <b>1</b>  |
| 1.1 Definition .....   | 1         |
| 1.2 Epidemiologie .....  | 2         |
| 1.3 Diagnostik.....  | 3         |
| 1.3.1 Klinische Präsentation .....                             | 4         |
| 1.3.2 Motorik.....   | 5         |
| 1.3.3 Neuropsychiatrische und neuropsychologische Befunde..... | 6         |
| 1.3.4 Blasenfunktionsstörung .....                             | 9         |
| 1.3.5 Bildgebende Untersuchungen .....                         | 9         |
| 1.3.6 Diagnostische Tests und Kriterien.....                   | 12        |
| 1.3.7 Differentialdiagnosen und Komorbiditäten.....            | 13        |
| 1.4 Pathophysiologie .....                                     | 13        |
| 1.4.1 Einführung und physiologische Grundlagen.....            | 13        |
| 1.4.2 Theoretische Modelle .....                               | 14        |
| 1.4.3 Liquorpathologie .....                                   | 18        |
| 1.5 Therapie .....   | 18        |
| 1.5.1 Konservative Therapie.....                               | 18        |
| 1.5.2 Operative Therapie.....                                  | 19        |
| 1.6 Zielsetzung und Gliederung der Arbeit.....                 | 19        |
| <b>2. Methoden.....</b>  | <b>21</b> |
| 2.1 Datengrundlage.....  | 21        |
| 2.2 Patientenkollektiv und Studiendesign.....                  | 22        |
| 2.3 Ethikantrag .....  | 24        |
| 2.4 Einschlusskriterien .....                                  | 24        |
| 2.5 Ausschlusskriterien .....                                  | 24        |
| 2.6 Erhobene Daten .....                                       | 25        |
| 2.6.1 Soziodemographische und epidemiologische Daten.....      | 25        |
| 2.6.2 Liquorparameter .....                                    | 26        |
| 2.6.3 Inkontinenz .....  | 27        |
| 2.6.4 Motorische Funktionen .....                              | 27        |
| 2.6.5 Neuropsychologische Testung .....                        | 27        |
| 2.7 Statistische Analyse .....                                 | 28        |
| 2.7.1 Liquorchemische Parameter.....                           | 29        |
| 2.7.2 Motorische Funktionen .....                              | 30        |
| 2.7.3 Neuropsychologische Werte.....                           | 31        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3. Ergebnisse</b> .....   | <b>32</b> |
| 3.1 Demographische Daten.....  | 32        |
| 3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung.....   | 32        |
| 3.1.2 Zeitliche Verläufe des Beginns der Symptome.....   | 36        |
| 3.1.3 Zeitliche Verläufe der Wiederaufnahmen .....   | 38        |
| 3.1.4 Komorbiditäten .....   | 38        |
| 3.2 Liquorparameter .....  | 42        |
| 3.2.1 Gesamtvergleich der gruppenstratifizierten Liquorwerte .....   | 42        |
| 3.2.2 Korrelationen der Liquorparameter im Gruppenvergleich .....  | 45        |
| 3.3 Inkontinenz .....  | 48        |
| 3.4 Verbesserung der Gehfähigkeit nach Tap-Test .....  | 50        |
| 3.4.1 10 Meter-walk-Test (10-MWT).....   | 50        |
| 3.4.2 Timed up-and-go Test (TUG).....  | 52        |
| 3.4.3 Timed up-and-go Test dual task (TUG-DT).....   | 53        |
| 3.4.4 Vergleich der Gehfähigkeit zwischen den Patientengruppen.....  | 54        |
| 3.5 Neuropsychologische Diagnostik .....   | 57        |
| 3.5.1 Gesamtauswertung .....   | 57        |
| 3.5.2 Uhrentest .....  | 57        |
| 3.5.3 Kurzzeitgedächtnis .....   | 58        |
| 3.5.4 Arbeitsgedächtnis .....  | 58        |
| 3.5.5 Mosaiktest .....   | 59        |
| 3.5.6 Figuren abzeichnen .....   | 60        |
| 3.5.7 Figurales Gedächtnis.....  | 60        |
| 3.5.8 Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A) und Syndrom-Kurz-<br>Test Kurzzeitgedächtnis (SKT-KG) ..... | 61        |
| 3.5.9 SKT Aufmerksamkeit.....  | 61        |
| 3.5.10 SKT Kurzzeitgedächtnis .....  | 62        |
| <b>4. Diskussion</b> .....   | <b>65</b> |
| 4.1 Studienlimitationen und Studienstärke .....  | 71        |
| 4.2 Aussicht.....  | 72        |
| <b>5. Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>75</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>88</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>89</b> |
| <b>Anhang</b> .....  | <b>91</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>10-MWT</b>              | 10 Meter-walk-test  |
| <b>ac-pc-Ebene</b>         | Commissura anterior-commissura posterior-Ebene                        |
| <b>AD<sup>-</sup></b>      | Alzheimer-negativ   |
| <b>AD<sup>+</sup></b>      | Alzheimer-positiv   |
| <b>ADC</b>                 | <i>Apparent diffusion coefficient</i>                                 |
| <b>ANOVA</b>               | Multifaktorielle Varianzanalyse (engl. <i>analysis of variance</i> )  |
| <b>AQP</b>                 | Aquaporin   |
| <b>A<math>\beta</math></b> | $\beta$ -Amyloid 1-42   |
| <b>B</b>                   | Zeitpunkt d. Wiederaufnahme Baseline                                  |
| <b>BS AG</b>               | Blockspanne Arbeitsgedächtnis   |
| <b>BS KG</b>               | Blockspanne Kurzzeitgedächtnis  |
| <b>CBD</b>                 | Corticobasale Degeneration  |
| <b>CBF</b>                 | Zerebraler Blutfluss (engl. <i>cerebral blood flow</i> )              |
| <b>cCT</b>                 | Kranielle Computertomographie   |
| <b>CJD</b>                 | Creutzfeldt-Jakob-Krankheit   |
| <b>cMRT</b>                | Kranielle Magnetresonanztomographie                                   |
| <b>CSF</b>                 | Liquor cerebrospinalis (engl. <i>cerebrospinal fluid</i> )            |
| <b>DAT</b>                 | Demenz vom Alzheimer-Typ  |
| <b>DESH</b>                | <i>Disproportionately Enlarged Subarachnoidal space Hydrocephalus</i> |
| <b>EI</b>                  | Evans-Index   |
| <b>Fig. abz.</b>           | Figuren abzeichnen  |
| <b>Fig. Ged.</b>           | Figurales Gedächtnis  |
| <b>FTD</b>                 | Frontotemporale Demenz  |
| <b>ICP</b>                 | Intrakranieller Druck (engl. <i>intracranial pressure</i> )           |
| <b>iNPH</b>                | Idiopathischer Normaldruckhydrocephalus                               |
| <b>IPS</b>                 | Idiopathisches Parkinson-Syndrom                                      |
| <b>IVP</b>                 | Intraventrikulärer Druck (engl. <i>intraventricular pressure</i> )    |
| <b>KIS</b>                 | Krankenhausinformationssystem   |
| <b>LVR</b>                 | Landschaftsverband Rheinland  |
| <b>LWS</b>                 | Lendenwirbelsäule   |
| <b>MMST</b>                | Mini-Mental Status Test   |
| <b>MS</b>                  | Multiple Sklerose   |
| <b>MSA</b>                 | Multisystematrophie   |
| <b>MT</b>                  | Mosaiktest  |
| <b>NPU</b>                 | Neuropsychologische Untersuchung                                      |

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>pAVK</b>     | Periphere arterielle Verschlusskrankheit           |
| <b>pDfr</b>     | <i>Peak diastolic flow rate</i>                    |
| <b>pSfr</b>     | <i>Peak systolic flow rate</i>                     |
| <b>PSP</b>      | Progressive supranukleäre Blickparese              |
| <b>SAB</b>      | Subarachnoidalblutung                              |
| <b>SAE</b>      | Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie   |
| <b>SHT</b>      | Schädelhirntrauma                                  |
| <b>SKT-A</b>    | Syndromkurztest Aufmerksamkeit                     |
| <b>SKT-KG</b>   | Syndromkurztest Kurzzeitgedächtnis                 |
| <b>sNPH</b>     | Sekundärer Normaldruckhydrozephalus                |
| <b>SPECT</b>    | <i>Single Photon Emission computed tomographie</i> |
| <b>T1</b>       | Zeitpunkt d. Wiederaufnahme <6 Monate              |
| <b>T2</b>       | Zeitpunkt d. Wiederaufnahme >6 Monate              |
| <b>TUG-DT</b>   | Timed up-and-go Test dual task                     |
| <b>TUG</b>      | Timed up-and-go Test                               |
| <b>UT</b>       | Uhrentest  |
| <b>V.a.</b>     | Verdacht auf                                       |
| <b>VP-Shunt</b> | Ventrikuloperitonealer Shunt                       |
| <b>ZNN</b>      | Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie        |

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition

Der Normaldruckhydrozephalus (*idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus*, iNPH) ist eine neurologische, potentiell reversible Erkrankung des höheren Lebensalters und wurde erstmals 1965 von Adams und Hakim als okkultes Hydrozephalus-Syndrom bei normalem Liquoreröffnungsdruck beschrieben [1]. Klinisch steht eine typische Symptomtrias aus dysbasischer Gangstörung, kognitiver Beeinträchtigung und Harninkontinenz im Vordergrund (sog. Hakim-Trias) [2]. Als radiologisches Korrelat können dabei unter anderem vergrößerte Ventrikel (Ventrikulomegalie) objektiviert werden, so dass von einem *Hydrocephalus communicans* gesprochen wird [3].

Der iNPH ist überwiegend durch einen langsam progredienten Verlauf charakterisiert, der interindividuell variieren kann und von verschiedenen Komorbiditäten beeinflusst wird [4,5]. Erschwert wird die Diagnose durch mögliche Differentialdiagnosen, wie etwa die senile Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) mit Ventrikelvergrößerung bei Hirnatrophie [6–10], das Parkinson-Syndrom (Gangstörung) und die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (*mikroangiopathische Leukenzephalopathie*, SAE) [11]. Ob es sich beim Normaldruckhydrozephalus tatsächlich um eine eigenständige Entität handelt, wurde in den vergangenen Jahren in Frage gestellt [12] (siehe Abschnitt 1.6).

Der kolumbianische Neurochirurg Salomón Hakim Doe (1922–2011) und der amerikanische Neurologe Raymond Delesy Adams (1911–2008) beschrieben in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahr 1965, als noch keine tomographische Bildgebung existierte, zunächst ein Kollektiv von lediglich sechs erwachsenen Patienten. Drei von ihnen wurden als primärer Hydrozephalus und drei weitere als sekundäre Erkrankung gekennzeichnet, da es infolge von z.B. Traumata und Zysten zu einem sekundären Hydrozephalus (sNPH) kam. Allen gemein war das Vorliegen von Gangunsicherheit, Inkontinenz und kognitiven Einschränkungen. Bemerkenswert an dieser Erstbeschreibung war die belegte Effektivität eines diagnostischen und in der Folge auch therapeutisch wirksamen Liquorablassversuchs. Fortan wurde zwischen dem primären (= idiopathischen) und dem sekundären Hydrozephalus unterschieden [2]. Es folgten kurz darauf erste Therapieversuche mit ventrikuloperitonealen Shunts als langfristige Therapieoption [13].

Der pathophysiologische Mechanismus sowie die möglichen Einflussfaktoren, die zur Entstehung eines iNPH beitragen sind bis dato nicht abschließend geklärt. Es werden aktuell unterschiedliche Konzepte zu möglichen Ursachen diskutiert. Da neurodegenerative Erkrankungen (wie z.B. die Demenz vom Alzheimer-Typ, das idiopathische Parkinson-Syndrom, die vaskuläre Demenz, die Demenz mit Levy-Körperchen) die Differentialdiagnose erschweren wird vermutet, dass der iNPH eine unterdiagnostizierte Erkrankung ist [14,15] (vgl. Kapitel 1.4).

Aufgrund einer alternden Bevölkerung, intensiverer Untersuchungsmöglichkeiten sowie einer zunehmenden Aufmerksamkeit hinsichtlich des Erkrankungsbildes, stieg die Inzidenz der diagnostizierten Fälle in den letzten Jahren an [5], was wiederum Auswirkungen auf die Versorgungsstruktur der therapeutisch-interventionellen (neurochirurgischen) Kliniken wie auch die ambulanten Versorger und das gesamte Gesundheitswesen haben wird. Daher ist eine genaue Kenntnis der Erkrankung, Diagnose, Therapieoptionen sowie des langfristigen klinischen Verlaufs von sehr großer Bedeutung.

## 1.2 Epidemiologie

Die Datenlage zur Epidemiologie des iNPH ist uneinheitlich und nur wenige Studien mit Kennzahlen liegen vor. Die bisherigen Daten aus multizentrischen, als auch populationsbasierten Studien belegen, dass es sich beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt [16,17]. Im Querschnitt verschiedener großer Studien ergibt sich ein durchschnittliches Alter bei Krankheitsbeginn von ca. 75 Jahren; ein Auftreten der Erkrankung in jüngeren Jahren wird hingegen als unwahrscheinlich angesehen [18]. In den vorliegenden Studien zeigen sich unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Verteilung zwischen den Geschlechtern, je nach Größe des untersuchten Kollektivs. Anhand einer epidemiologischen Metaanalyse von 14 Studien im Zeitraum von 2007 bis 2019 konnten Zaccaria et al. eine überdurchschnittlich häufige Prävalenz bei Männern identifizieren (M : F ca. 2 : 1) [19].

Der Anteil Alzheimer-positiver Patienten an der Grundgesamtheit untersuchter Verdachtsfälle mit iNPH wird in unterschiedlichen Studien mit einem Anteil zwischen 40 und 45% beziffert [20,21].

Hinsichtlich der Inzidenz und Prävalenz an der Gesamtbevölkerung muss einschränkend angemerkt werden, dass die bisher veröffentlichten Studien auf Daten aus epidemiologischen Registern [22], Fallstudien aus Krankenhäusern (nationale Surveys oder

multizentrische Studien) [23–26] und spezifische Populationsstudien beruhen [17,27–32]. Zusammenfassend kann eine über die Altersgruppen gemittelte Prävalenz von 20–30/100.000 sowie eine ebenfalls gemittelte Inzidenz von 2–5/100.000/Jahr angegeben werden. Eine Studie aus dem Jahr 2009 konnte anhand von Patientenkollektiven aus norwegischen Krankenhäusern eine Prävalenz des iNPH von 21,9/100.000 sowie eine Inzidenz von 5,5/100.000 ermitteln [23]. Dabei zeigte sich ebenfalls eine steigende Prävalenz mit zunehmendem Patientenalter. Für die Altersgruppierung von 50 bis 59 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 3,3/100.000, für das Alterskollektiv von 60 bis 69 Jahren eine Prävalenz von 49,3/100.000 und für die Patienten eines Alters zwischen 70 und 79 Jahren 181,7/100.000. Eine schwedische Studie konnte demgegenüber eine geschätzte Prävalenz von 200/100.000 im Alterskollektiv von 70 bis 79 Jahren ermitteln, was einem prozentualen Anteil von 0,2% entspricht [33]. Ab einem Alter über 80 Jahren lag die Prävalenz bereits bei 5,9%. Anhand der ermittelten Daten ergab sich eine Inzidenz von 0,3/100.000 bei Patienten über 61 Jahren. Deutsche Studien zur Epidemiologie sind rar: Lemcke et al. werteten 2016 retrospektive Daten der gesetzlichen Krankenkassen aus und errechneten eine Inzidenz von 1,86/100.000/Jahr [34]. Die insgesamt wenigen und uneinheitlichen Daten der Studien zur Epidemiologie lassen sich dabei unter anderem durch unterschiedliche Klassifikationssysteme, die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die zunehmende Beachtung der Erkrankung durch die Forschung begründen.

Mori et al. weisen insbesondere darauf hin, dass es unklar bleibt, inwiefern sich Inzidenzen und Prävalenzen in unterschiedlichen Ländern und zwischen unterschiedlichen Ethnien zu beziffern lassen [18].

### 1.3 Diagnostik

Die Diagnose eines iNPH basiert auf der klinisch-neurologischen Untersuchung und bezieht dabei motorische Symptome, die neuropsychologische Erfassung von kognitiven Defiziten sowie Funktionseinschränkungen der Blasenentleerung ein (siehe Tabelle 1). Nach internationalen Kriterien liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein iNPH vor, wenn mindestens zwei der Leitsymptome der Hakim-Trias (s.u.) vorhanden sind, ein allmählicher Beginn über >3 Monate anamnestiziert, die Ventrikelerweiterung bzw. die Verschmälerung der biparietalen Hirnrindengyrierung in der bildgebenden Diagnostik dargestellt und eine sekundäre Ursache ausgeschlossen werden kann [18,35–38].

### 1.3.1 Klinische Präsentation

Das klinische Bild ist uneinheitlich, divers und nicht NPH-spezifisch, wird jedoch durch die klassische Trias aus Gang-/Gleichgewichtsstörung, Inkontinenz und Demenz (Hakim-Trias) bestimmt (vgl. Tabelle 1). Unbehandelt ist die Symptomatik langsam progredient und ist in lediglich 48% der Fälle vollständig vorhanden [36].

Der diagnostische Algorithmus setzt sich aus dem nachfolgend beschriebenen klinischen Erscheinungsbild inkl. vollständiger neurologischer Untersuchung, der Erfassung der neuropsychologisch-kognitiven Defiziten, der Befragung nach Inkontinenz, der typischen bildmorphologischen Veränderungen sowie einem anschließenden, diagnostischen *Spinal-Tap-Test* (kurz: Tap-Test) zusammen. Erst in der Zusammenschau der Befunde, die hinweisend für das Vorliegen eines iNPH sind sowie dem wiederholten Ansprechen auf den Liquorablassversuch (s.u.), kann die Verdachtsdiagnose verifiziert werden und die therapeutische Indikation zur Anlage eines Shunts gestellt werden. Nachfolgend werden die einzelnen Kategorien der Diagnostik näher erläutert. Die Reihenfolge der auftretenden klinischen Symptome spiegelt insbesondere den klinischen Verlauf bei Fortschreiten der Erkrankung wider (Gangstörung → Demenz → Inkontinenz) [39].

**Tabelle 1: Synopse der diagnostischen Kriterien beim NPH.**

|                               |   |              |  |                               |  |
|-------------------------------|---|--------------|--|-------------------------------|--|
| <b>Anamnese</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &gt;40 Jahre</li> <li>• langsam progredienter Verlauf</li> <li>• Symptome &gt;3 Monate</li> <li>• Ausschluss sekundärer Genese</li> <li>• keine symptomklärenden Komorbiditäten</li> </ul>   |              |  |                               |  |
| <b>Klinische Symptome</b>     | <table border="0"> <tbody> <tr> <td data-bbox="426 1442 671 1760">Gangstörung:</td> <td data-bbox="676 1442 1441 1760"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breitbasiger Gang</li> <li>• reduzierte Schritthöhe („magnetischer“ Gang)</li> <li>• reduzierte Schrittlänge (kleinschrittiger Gang)</li> <li>• reduzierte Geschwindigkeit</li> <li>• Außenrotation der Fußspitzen beim Gehen</li> <li>• Schlechte Beinmotorik (Festination, Schlurfen, Trippeln)</li> <li>• Ganginitiationsstörung oder Einfrieren des Ganges</li> <li>• Retro-/((Antero-)pulsionstendenz</li> <li>• erhöhte Wendeschrittzahl (Drehung &gt;3 Schritte für 180°)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="426 1767 671 1975">Kognitiv-motorische Defizite:</td> <td data-bbox="676 1767 1441 1975"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psychomotorische Verlangsamung</li> <li>• gestörte Feinmotorik</li> <li>• Störung der geteilten Aufmerksamkeit</li> <li>• gestörte Abrufbarkeit von Erinnerungen</li> <li>• Störung der Exekutivfunktion</li> <li>• Verhaltens- und Persönlichkeitsstörung</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> | Gangstörung: | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breitbasiger Gang</li> <li>• reduzierte Schritthöhe („magnetischer“ Gang)</li> <li>• reduzierte Schrittlänge (kleinschrittiger Gang)</li> <li>• reduzierte Geschwindigkeit</li> <li>• Außenrotation der Fußspitzen beim Gehen</li> <li>• Schlechte Beinmotorik (Festination, Schlurfen, Trippeln)</li> <li>• Ganginitiationsstörung oder Einfrieren des Ganges</li> <li>• Retro-/((Antero-)pulsionstendenz</li> <li>• erhöhte Wendeschrittzahl (Drehung &gt;3 Schritte für 180°)</li> </ul> | Kognitiv-motorische Defizite: | <ul style="list-style-type: none"> <li>• psychomotorische Verlangsamung</li> <li>• gestörte Feinmotorik</li> <li>• Störung der geteilten Aufmerksamkeit</li> <li>• gestörte Abrufbarkeit von Erinnerungen</li> <li>• Störung der Exekutivfunktion</li> <li>• Verhaltens- und Persönlichkeitsstörung</li> </ul> |
| Gangstörung:                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breitbasiger Gang</li> <li>• reduzierte Schritthöhe („magnetischer“ Gang)</li> <li>• reduzierte Schrittlänge (kleinschrittiger Gang)</li> <li>• reduzierte Geschwindigkeit</li> <li>• Außenrotation der Fußspitzen beim Gehen</li> <li>• Schlechte Beinmotorik (Festination, Schlurfen, Trippeln)</li> <li>• Ganginitiationsstörung oder Einfrieren des Ganges</li> <li>• Retro-/((Antero-)pulsionstendenz</li> <li>• erhöhte Wendeschrittzahl (Drehung &gt;3 Schritte für 180°)</li> </ul>  |              |  |                               |  |
| Kognitiv-motorische Defizite: | <ul style="list-style-type: none"> <li>• psychomotorische Verlangsamung</li> <li>• gestörte Feinmotorik</li> <li>• Störung der geteilten Aufmerksamkeit</li> <li>• gestörte Abrufbarkeit von Erinnerungen</li> <li>• Störung der Exekutivfunktion</li> <li>• Verhaltens- und Persönlichkeitsstörung</li> </ul>  |              |  |                               |  |

Tabelle 1: (fortgesetzt)

|                            |                    |   |
|----------------------------|--------------------|---|
|                            | Blasenstörung mit: | <ul style="list-style-type: none"> <li>• entweder Urininkontinenz oder (mind. 2): <ul style="list-style-type: none"> <li>– Urge-Symptomatik</li> <li>– Pollakisurie (&gt;6 in 12h)</li> <li>– Nykturie (&gt;2 / Nacht)</li> <li>– nicht durch andere Störungen (z.B. Prostatahyperplasie) erklärt</li> </ul> </li> </ul>  |
|                            | Sonstige:          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extremitätentremor (selten)</li> </ul>   |
| <b>Bildgebung</b>          | CT / MRT:          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventrikelvergrößerung (nicht vollständig durch Atrophie erklärbar) mit einem Evans-Index &gt;0,3</li> <li>• Kein Hinweis auf Liquorabflussstörung</li> </ul> und (mind. 1): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temporalhornverweiterung (nicht erklärt durch Hippocampus-Atrophie)</li> <li>• Corpus callosum Winkel &gt;40° aber &lt;90°</li> <li>• periventriculäre Signalveränderungen (nicht erklärt durch vaskuläre oder demyelinisierende Erkrankungen)</li> </ul> |
| <b>Invasive Diagnostik</b> | Liquor:            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liquoreröffnungsdruck &lt;200 mm H<sub>2</sub>O</li> </ul>   |

Übersicht der diagnostischen Kriterien des iNPH. Der Übersichtlichkeit halber sind nur die wahrscheinlichen iNPH-Kriterien dargestellt. Nach [18,35], aus [36] und modifiziert nach [2,10,18,40–44].

### 1.3.2 Motorik

Die Gangstörung ist obligat (s.o.) und zeigt sich als kleinschrittig, verlangsamtes, hafendes und breitbasiges Gangbild (Astasia-abasia-Typ) [40]. Dabei ist sowohl die Schrittlänge, als auch die Distanz zum Boden beim Anheben der Füße vermindert [45,46]. Bei Körperwendung um 180° kommt es zu einer Zunahme der Wendeschrittzahl und axialer Instabilität mit Retro- oder Anteropulsionsneigung, die in der Folge zu Fallneigung und häufigen Stürzen führt [47]. Weiterhin ist eine Start- und Schreithemmung zu beobachten, was die Differentialdiagnose zu einem (idiopathischen) Parkinson-Syndrom erschwert. Der Armmitschwung ist meist erhalten, oder konsekutiv sogar gesteigert [18]. Eine Veränderung der Position (Sitzen zu Stehen, Stehen zu Sitzen) kann häufig schlechter ausgeführt werden, und dies kann in der diagnostischen Erhebung der motorischen Fähigkeiten ausgenutzt werden. Zur Standardisierung sollte eine Evaluation des Gangs mittels etablierter Tests und Scores (z.B. *10 Meter-walk-Test*, *Tinetti Score*, *Boon Scale*, *Timed up-and-go Test*, u.a., s.u.) erfolgen, die insbesondere eine quantitative Verlaufsbeurteilung beim Liquorablassversuch sowie des postoperativen Outcomes bei einer Shunt-Versorgung ermöglichen. Paresen,

Spastizität, Hyperreflexie, zerebelläre Störungen sowie andere Zeichen einer Schädigung des 1. oder 2. Motoneurons finden sich typischerweise nicht [2,10,18,40,43,44].

Insbesondere zu Beginn (und damit vor klinischer Manifestation) beklagen Patienten eine subjektive Verschlechterung des Gangbildes, das der klinischen Erfassung jedoch nicht immer standhält. Zusätzlich finden sich als Zeichen der frontalen Disinhibition ein enthemmter Orbicularis-oculi- und ein positiver Palmomentarreflex [36]. Die besondere Betonung und Störung der Beinmotorik wird auf die neuroanatomische Lage der Pyramidenbahnaxone, die ventrikelnah verlaufen, zurückgeführt [48]. Klinische Zeichen einer Basalganglienstörung, wie ein koexistenter Ruhetremor (selten), legen eine Komorbidität mit dem Morbus Parkinson (IPS) nahe [49]. Zum Ausschluss eines IPS ist vor einer neurochirurgischen Therapie in der Regel ein differentialdiagnostischer Levodopa-Test durchzuführen.

### 1.3.3 Neuropsychiatrische und neuropsychologische Befunde

Die klinische Präsentation der kognitiven Defizite ist inhomogen und variiert zwischen verschiedenen Patientenkollektiven. Zusammenfassend werden die Defizite als frontal-kortikale Demenz beschrieben [50]. Zu den dem Frontallappen zugeordneten psychologischen Defiziten gehören Störungen der Exekutivfunktion, psychomotorische Verlangsamung, verlangsamte mentale Verarbeitungsgeschwindigkeit und Veränderungen der Stimmungslage (insb. Apathie). Diese führen bereits früh zu relevanten Beeinträchtigungen bei der Bewältigung des Lebensalltags. Im Unterschied zur senilen Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) scheinen die mnestiche Funktion und die Orientierung weniger betroffen zu sein. Dies ist insbesondere durch eine geringere, bildmorphologisch nachweisbare, Beeinträchtigung des medialen Temporallappens erklärbar [51]. Weiterhin lässt sich auch eine posterior-kortikale Insuffizienz mit visuooperzeptiven und visuokonstruktiven Defiziten nachweisen [51].

Zur Objektivierung der kognitiven Störungen existieren eine Vielzahl von neuropsychologischen Assessments. In der Literatur zum NPH, insbesondere des angloamerikanischen Raums, finden verschiedene Tests zur Psychometrie Anwendung, u.a. der *Finger Tapping-Test*, der *Stroop-Test*, der *Digital-Span-Test*, der *Trail-Making-A/B-Test*, der *Rey-Auditory-Verbal-Learning-Test* sowie der *Wechsler Memory Scale* (WMS) [52,53]. Im deutschsprachigen Raum hat sich der *Mini-Mental Status Test* (MMST) etabliert, wobei dieser lediglich generelle kognitive Funktionen erfasst, ohne dabei höhere kognitive Funktionen zu testen. Der im klinischen Alltag häufig zur Anwendung

kommende MMST sowie der *DemTec-Test* sind für die iNPH-Diagnostik ungeeignet, da sie für den Formenkreis der kortikalen Demenzen entwickelt wurden [17]. Darüber hinaus existieren eine Reihe weiterer Tests zur Erfassung von Wort- und Aufmerksamkeitsspanne, Wortflüssigkeit, zur Untersuchung der Exekutivfunktion, der Objektbenennung und zur Untersuchung der Sprachfunktion.

Zusammenfassend können folgende Defizite für die Diagnose einer Hirnleistungsstörung oder einer Demenz festgehalten werden [54]:

- psychomotorische Verlangsamung
- Störung von Aufmerksamkeit und Konzentration
- Motorische Verlangsamung und Feinmotorikstörungen
- Kurzzeitgedächtnisstörungen
- im Spätstadium: Apathie, Antriebsminderung, Bradyphrenie, akinetischer Mutismus (mit z.B. Sprachproduktions- und Hirnwerkzeugstörungen).

Eine Übersicht der neuropsychologischen und kognitiven Defizite beim NPH und der DAT bietet Tabelle 2.

**Tabelle 2: Zusammenfassung der kognitiven Beeinträchtigungen beim iNPH.**

| <b>Autoren</b>                | <b>Studienkollektiv<br/>(n)</b> | <b>Neuropsychologische Befunde</b>   |
|-------------------------------|---------------------------------|--|
| Boon et al., 1997 [44]        | 101                             | Schwere Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit  |
| Iddon et al., 1999 [55]       | 11 iNPH                         | Muster der frontalen kognitiven Beeinträchtigung   |
| Walchenbach et al., 2002 [56] | 51 iNPH                         | Globale kognitive Defizite; vor allem Defizite der frontalen Erinnerungsinhalte mit vermindertem Informationsabruf   |
| Miyoshi et al., 2005 [57]     | 17 iNPH                         | Beeinträchtigte Funktionen des Frontalhirns  |
| Ogino et al., 2006 [51]       | 21 iNPH, 42 DAT                 | Schwere Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit; Gedächtnisfunktion und Orientierung bei iNPH weniger beeinträchtigt als bei DAT |
| Saito et al., 2001 [50]       | 32 iNPH, 32 DAT, 30 Gesunde     | Beeinträchtigung in verschiedenen Aspekten der Kognition, insb. frontal-exekutive und posterior-kortikale Prozesse   |
| Tarnaris et al., 2011 [58]    | 10 iNPH                         | Subkortikale kognitive Defizite, insb. verlangsamte mentale Prozessierung  |
| Bugalho et al., 2014 [7]      | 17 iNPH, 14 Gesunde             | Weitreichende kognitive Defizite mit Dominanz der visuell-räumlichen Defizite  |
| Missori et Currà, 2015 [59]   | 21 iNPH                         | Progression der kognitiven Defizite mit Volumenzunahme der parieto-occipitalen und temporalen Ventrikelhörner  |

Dargestellt sind die Ergebnisse aus Metaanalysen sowie monozentrischen Studien zu kognitiven und neuropsychologischen Defiziten (entnommen und modifiziert nach: [39]). iNPH = idiopathischer Normaldruckhydrozephalus, DAT = Demenz vom Alzheimer-Typ, *n* = Anzahl.

Relevante psychiatrische Komorbiditäten treten in der Regel nicht auf. Insbesondere zur Differenzierung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen sollte auf Gemüts- und Persönlichkeitsveränderungen oder Verhaltensauffälligkeiten geachtet werden. Eine Depression als neuropsychiatrisches Symptom wird mit einer Prävalenz von 14,1% der iNPH-Fälle angegeben [60]. Bei Patienten mit iNPH treten darüber hinaus vor allem Reizbarkeit (10,8%), Enthemmung (12,5%), Depression (14,1%), Unruhe (17,2%), Angst (25,0%) und Apathie (70,3) auf. Bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz treten insbesondere Reizbarkeit (25,4%), Wahn (29,4%), Angst (34,1%), Depression (36,5%), Unruhe (45,2%) und Apathie (74,6%) auf. Das Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen ist bei Patienten mit DAT deutlich höher als beim iNPH ( $p = 0,001$ ) [60].

### 1.3.4 Blasenfunktionsstörung

Die Inkontinenzbeschwerden äußern sich durch eine Pollakisurie und einen imperativen Harndrang infolge einer initialen, neurogen bedingten Blasenstörung [42]. Bei 95% der iNPH-Patienten mit Inkontinenz findet sich eine Überaktivität des *M. detrusor vesicae* bei gleichzeitiger verminderter oder fehlender zentraler Hemmung [61]. In Studien konnte mittels *Power Spectral-Analyse* der 24-Stunden-Elektrokardiographie-Ableitung von Blutdruck-Intervall-Variabilitäten eine vermehrte Aktivität des Parasympathikus nachgewiesen werden [62]. Durch zunehmende Durchblutungsdefizite kommt es zu Funktionsstörungen des Frontallappen sowie einer veränderten Funktion der Basalganglien und der Harndrang wird weniger häufig bewusst wahrgenommen. Pathophysiologisch kommt es durch Dehnung von sakralen Fasern des *Tractus corticospinalis* zu einer Relaxation der Blasenmuskulatur und in der Folge zu einer reduzierten Sphinkterkonstriktion sowie einer Urininkontinenz. Es handelt sich um das zweithäufigste Symptom des NPH [63,64].

Initial besteht eine erhöhte Miktionsfrequenz, die sich mit fortschreitender Erkrankung als Dranginkontinenz und später als permanente Urininkontinenz äußert. Patienten beklagen eine Zunahme der nächtlichen Miktionsfrequenz mit konsekutiven Schlafdefiziten. Die verbleibende Restharmenge kann ein Volumen von >100 ml erreichen. [61,65]

### 1.3.5 Bildgebende Untersuchungen

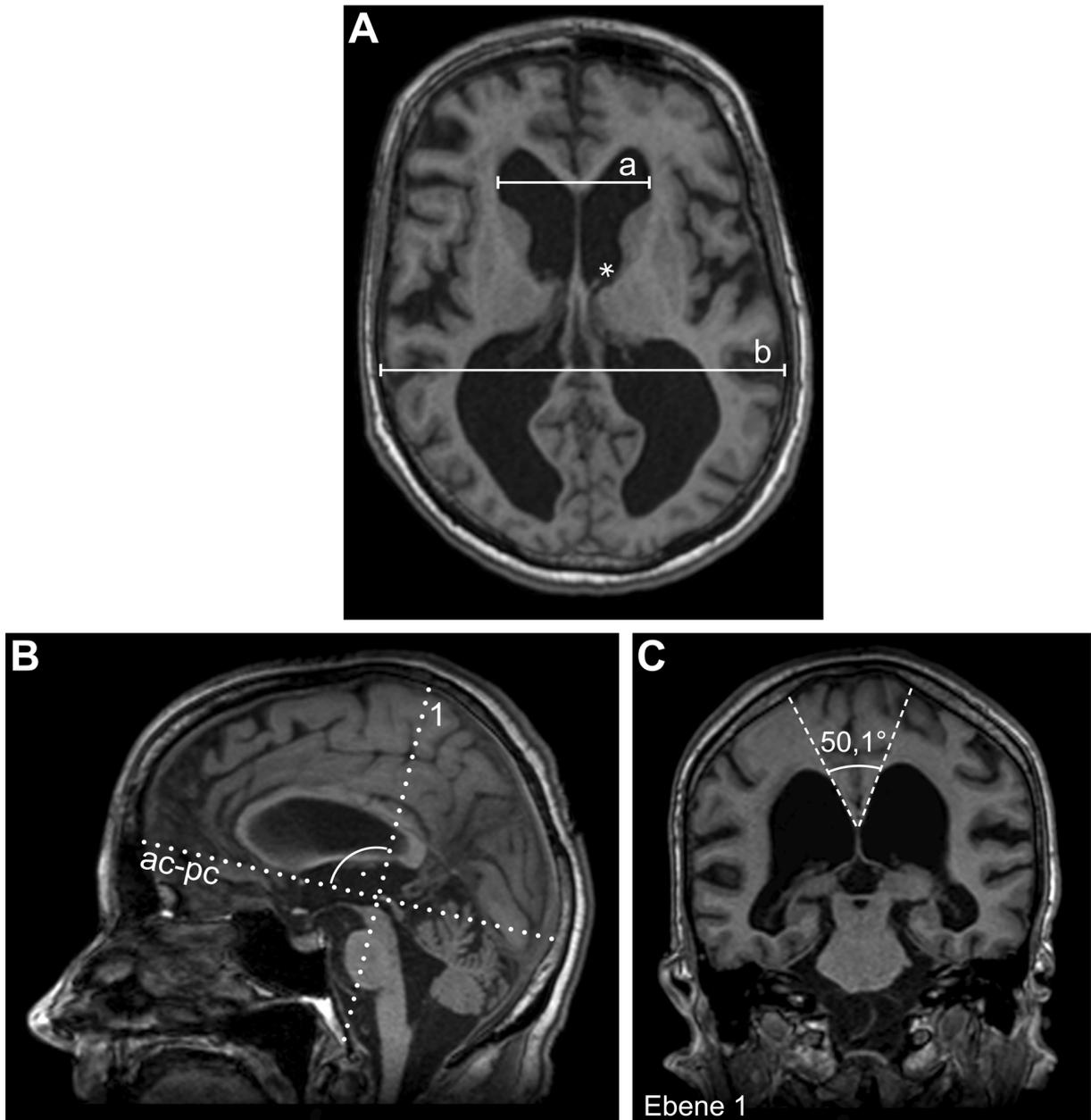
Die neuroradiologische Beurteilung der strukturellen Veränderungen ist von zentraler Bedeutung für die Diagnose des iNPH. Dabei kommen die kraniale Computertomographie (cCT) und die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) zum Einsatz. Neben den typischen Veränderungen sollten auch bildmorphologische Hinweise auf das Vorliegen eines sNPH berücksichtigt werden (z.B. Zeichen einer makroskopischen Okklusion des Liquor-Abflusses). Weiterhin kann zwischen qualitativen und quantitativen Kriterien unterschieden werden. Zu den objektiven Messwerten zählen u.a. der Evans-Index (EI) als Maßzahl der Ventrikelerweiterung (ab einem Wert des Evans-Index >0,3 gelten die Ventrikel als erweitert) und der Corpus-callosum-Winkel (s.u.) als indirekter Hinweis auf das intraventrikuläre Volumen [66]. Neuere Studien untersuchten weitere Kriterien zur präklinischen Objektivierung eines iNPH. Toma et al. untersuchten zudem die Ventrikelvolumetrie und fanden dabei eine verbesserte

Aussagekraft gegenüber des EI. Ng et al. konnten 2009 zeigen, dass der EI, ein verminderter *Apparent diffusion coefficient* (ADC) sowie die *Peak diastolic flow rate* (pDfr) eine positive Korrelation zu einem klinisch diagnostizierten iNPH zeigten. Für die *Peak systolic flow rate* (pSfr) konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Mithilfe des ADC kann die intrakranielle (intra- und extrazerebrale) Flüssigkeitsakkumulation quantifiziert werden. Dabei kommt dem ADC eine besondere Bedeutung zu, denn es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem abnehmenden ADC-Wert ein besseres Outcome nach einer Shunt-Operation zeigten [67]. Die Studie unterstützt damit die Hypothese, dass eine intrazerebrale, intrazelluläre Flüssigkeitsvermehrung der pathophysiologisch grundlegende Mechanismus für die Symptome eines iNPH darstellt. Ein weiterer Ansatzpunkt in der nicht-invasiven Diagnostik stellt die sogenannte MR-Elastographie dar. Fattahi et al. konnten eine erhöhte Steifigkeit des zerebralen Gewebes vor allem des Lobus occipitalis, des Lobus parietalis und des Lobus temporalis nachweisen [68]. Sowohl die Ventrikelvolumetrie, die diffusionsgewichtete Bildgebung, als auch die MR-Elastographie fanden trotz erhöhter statistischer Signifikanz und damit verbesserter Aussagekraft über das Vorliegen eines iNPH bislang keinen Eingang in die Routinediagnostik.

Weitere bildmorphologische Korrelate in der neurokranialen Bildgebung sind erweiterte innere Ventrikelräume, Vergrößerung der Temporalhörner ohne relevante Hippocampus-Atrophie, ein kleiner Winkel des Corpus callosum ( $>40^\circ$ – $50^\circ$ , aber  $<90^\circ$ ), Veränderungen der periventrikulären weißen Substanz, eine Verschmälerung des Subarachnoidalraums sowie eine überproportionale Erweiterung der Sylvischen Fissur (s. Abb. 1) gegenüber einer Verschmälerung der parafalzin, vertexnahen Sulci [69]. Der 1998 durch Kitagaki et al. eingeführte Begriff DESH (*Disproportionately Enlarged Subarachnoidal space Hydrocephalus*) trägt diesem Verhältnis Rechnung [3].

Die periventrikulären bildmorphologischen Veränderungen (cCT: Hypodensitäten, cMRT: T2w-Hyperintensitäten) werden aktuell als Folge einer erhöhten transependymalen Liquordiapedese gewertet und erhärten die Diagnose eines iNPH [36].

Bildgebend konnten Larsson et al. (1994), Kristensen et al. (1996) und Momjian et al. (2004) mithilfe der *Single Photon Emission computed tomographie* (PET) feststellen, dass Patienten mit iNPH eine Hypoperfusion des Frontallappens aufwiesen. Es wird angenommen, dass diese Befunde das neuroanatomische Korrelat der oben beschriebenen neuropsychiatrischen und -psychologischen frontalen Defizite widerspiegeln.



**Abbildung 1: Bildmorphologische Aspekte des NPH.**

(A) Messung der Ventrikelweite mittels Evans-Index im magnetresonanztomographischen Bild (MRT-T1w-axial nativ) bei einer 74-jährigen Patientin. Der Evans-Index wird berechnet durch den Quotienten aus maximaler Frontalhornbreite (a) und maximalem inneren Durchmesser des Schädels (b) auf derselben Schicht in axialer Schnittbildführung. Ab einem Wert des Evans-Index  $>0,3$  gelten die Ventrikel als erweitert. (\*) *Foramen Monroi*. (B) Messung des Corpus-callosum-Winkels im magnetresonanztomographischen Bild (MRT-T1w-coronar nativ) orthogonal zur ac-pc-Ebene auf Höhe der hinteren Kommissur gemessen (Ebene 1). (C) Der Corpus-callosum-Winkel bei Patienten mit iNPH liegt zwischen  $50^\circ$  und  $80^\circ$  (Normwert:  $>90^\circ$ ).

### 1.3.6 Diagnostische Tests und Kriterien

Im diagnostischen Algorithmus schließen sich dem oben beschriebenen Prozedere die invasiven diagnostischen Untersuchungen an. Sind die klinischen und radiologischen Kriterien erfüllt, wird der sogenannte *Spinal-Tap-Test* (Tap-Test) durchgeführt. Dabei werden zwischen 30–70 ml Liquor abgelassen, um einen Shunt-Effekt im Vorgriff zu simulieren [10,35]. Fällt dieser positiv aus (eine Entlastungspunktion führt zu einer klinischen wie funktionellen Verbesserung der vorliegenden Defizite), so wird die Indikation zur Shuntventilimplantation gestellt. Bei fehlendem Ansprechen (negativer Spinal-Tap-Test) können ergänzende diagnostische Tests durchgeführt werden, um ein mögliches positives Outcome eines VP-Shunts zu prognostizieren. Auf Erläuterung dieser zusätzlichen Testverfahren wird in dieser Arbeit verzichtet und auf einschlägige Literatur sowie die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie verwiesen [36].

Vor Indikation und operativer Anlage eines Shunts und trotz eindeutiger Befunde in der klinischen, neuropsychologischen und radiologischen Diagnostik sollte präoperativ eine Liquorpunktion erfolgen. Insbesondere gilt es einen sekundären Hydrocephalus durch eine ursächlich zugrunde liegende Meningitis, Meningeosis carcinomatosa oder abgelaufene Subarachnoidalblutung oder einen raumfordernden spinalen Prozess (z.B. Neurinom, Meningeom) auszuschließen [36,70]. Andererseits gelingt es so, relevante Destruktionsparameter wie Tau, Phospho-Tau und Beta-Amyloid zu bestimmen. Während der Liquorpunktion sollte eine Messung des Liquoreröffnungsdruckes durchgeführt werden. Als Normwert wird ein intrakranieller Druck unter 25 cm Wassersäule (H<sub>2</sub>O) angesehen. Relevant erhöhte Werte bedürfen einer sorgfältigen differentialdiagnostischen Beurteilung und ggf. weiterer Diagnostik.

Die nach lumbaler Liquorentnahme eintretende Besserung der klinischen Symptomatik, insbesondere der Gangstörung, ist nach 24 bis 48 Stunden maximal [46,71] und gilt neben der klinischen Präsentation als wesentlichstes Kriterium für die Diagnose. Bei einem Teil der Patienten setzt eine Verbesserung des Ganges bereits in einem Zeitraum von 60 Minuten nach der Punktion ein [72]. Bei einem anderen Teil der Patienten zeigen sich Besserungen auch erst nach 24 Stunden, oder mit einer zeitlichen Latenz mehrerer Tage. Deshalb muss bei der erneuten Testung nach Liquorablass das therapeutisch wirksame Zeitfenster, in dem mittels Testverfahren ein Ansprechen detektiert werden kann, berücksichtigt werden, das bei bis zu 48 Stunden liegen kann [36]. Bei fehlender klinischer Besserung nach 24 Stunden, muss die klinische Kontrolle

bei früher Testung nach ein bis zwei Tagen wiederholt werden. Die Sensitivität des Liquorablassversuches liegt bei 26–61% [73].

### **1.3.7 Differentialdiagnosen und Komorbiditäten**

Verschiedene anderweitige Erkrankungen und Komorbiditäten erschweren die Diagnose eines Normaldruckhydrozephalus und eines dementiellen Syndroms. Hinsichtlich der klassischen klinischen Trias Demenz, dysbasische Gangstörung und Inkontinenz müssen relevante symptomverursachende und differentialdiagnostisch mögliche Erkrankungen vor der abschließenden Diagnose eines NPH ausgeschlossen werden [5].

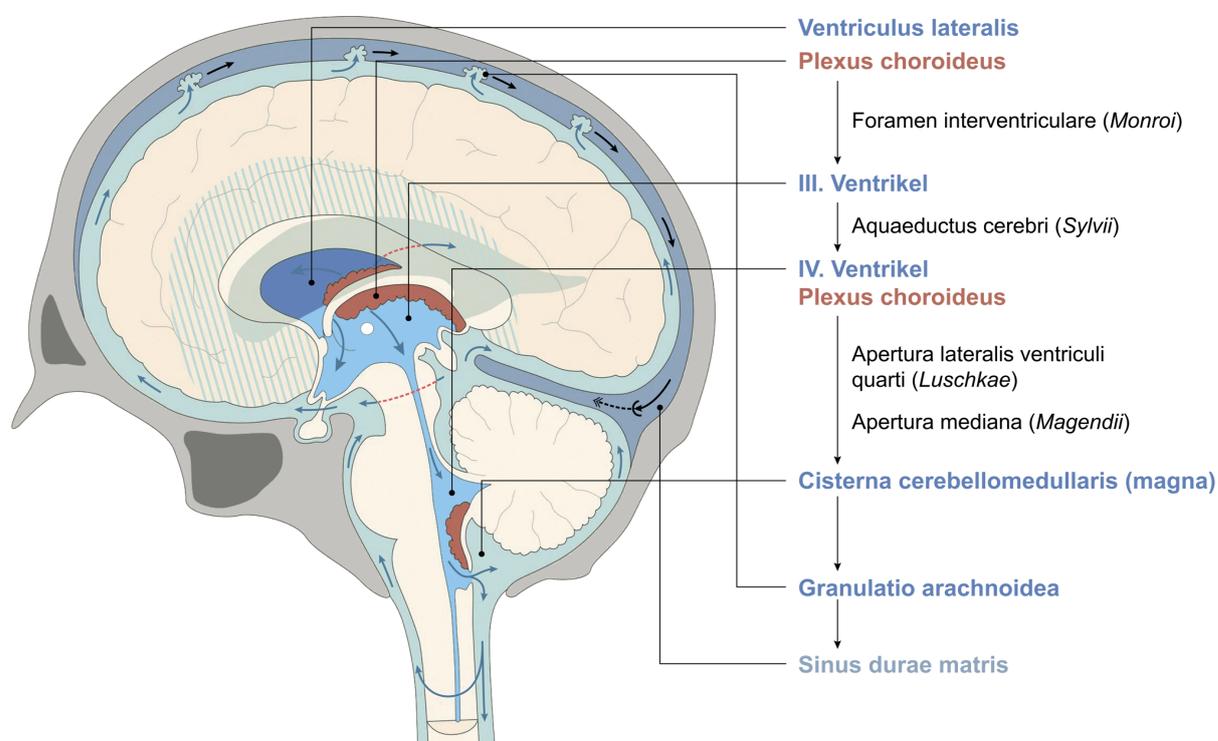
Zu den Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen wie die oben genannte Trias gehören insbesondere die atypischen Parkinson-Syndrome (Lewy-body-Demenz, Progressive supranukleäre Blickparese, Multisystematrophie), vaskuläre Demenzen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Zentrale Gangstörungen und Inkontinenz können vor allem bei Myelopathien und Spinalkanalstenosen der LWS auftreten. Eine Myelopathie und eine dementielle Entwicklung können durch einen Vitamin-B12-Mangel verursacht werden. Als einzelne Symptome betrachtet sind vor allem Erkrankungen des Skeletts, der Muskulatur, des Nervensystems und des endokrinen Systems auszuschließen [Multiple Sklerose (MS), Spinalkanalstenosen, periphere Neuropathien, Ataxien, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Adipositas, pulmonale Erkrankungen, Ischialgien, u.a.], psychiatrische, endokrine, entzündliche und andere neurodegenerative Erkrankungen Ursache einer Demenz [Depression, Frontotemporale Demenz (FTD), Hypothyreose, Corticobasale Degeneration (CBD), Neuroleues, MS, u.a.] sowie urologische und gynäkologische Erkrankungen Ursache einer Inkontinenz [Prostatahyperplasie (BPH), Uropathien, Beckenbodenschwäche, Zystitis, u.a.].

## **1.4 Pathophysiologie**

### **1.4.1 Einführung und physiologische Grundlagen**

Die pathophysiologischen Ursachen der Entstehung eines iNPH sind bis heute nur unzureichend geklärt und es existieren verschiedene theoretische Konzepte, die vor allem auf biophysikalischen und (neuro-)pathologischen Befunden basieren. In der vorliegenden Arbeit soll eine zusammenfassende Übersicht der aktuell diskutierten Modelle dargestellt werden, die einen Zusammenhang mit den u.a. pathologischen

Liquorparametern herstellen. Grundlage der theoretischen Überlegungen ist die physiologische Entstehung und Funktion des *Liquor cerebrospinalis* (CSF) sowie seine Wechselwirkungen mit dem ihn umgebenden Hirnparenchym. Der Liquor wird mit einer Rate von ca. 500–700 ml/Tag im *Plexus choroideus* aus dem Blut ultrafiltriert und in das Liquorsystem eingespeist [74]. Aus dem Ventrikelsystem gelangt der Liquor über das jeweilige *Foramen interventriculare* in den dritten Ventrikel sowie anschließend über den Aquädukt (*Apertura mediana ventriculi quarti*) in den vierten Ventrikel und von dort einerseits in den Zentralkanal des Rückenmarks und andererseits über die seitlichen Öffnungen (*Foramina Luschkae*) und die untere Öffnung (*Foramen Magendii*) in den äußeren Liquorraum, der dem Subarachnoidalraum entspricht [75,76].



**Abbildung 2: Liquorräume und physiologische Liquorzirkulation.**

(modifiziert nach: [75,77–80]).

### 1.4.2 Theoretische Modelle

Als gemeinsames Endresultat der morphologischen und in Obduktionen gesicherten Veränderungen ist beim NPH die Ventrikulomegalie anzusehen [18]. Die unterschiedlichen Modelle zur Pathophysiologie überschneiden sich in verschiedenen Ansätzen und sind schematisch in Abbildung 3 zusammengefasst. In der Zusammenschau der bisherigen Studien ergeben sich dabei drei wesentliche Ansatzpunkte:

- (1) Reduzierte kraniospinale Compliance [43,81–83]
- (2) Zerebrovaskuläre Störungen [84,85]
- (3) Liquorzirkulationsstörungen [86–88]

Insgesamt kommt es aufgrund eines Missverhältnisses zwischen eines erhöhten Liquorabflusswiderstandes und der reduzierten intrakraniellen Reservekapazität (u.a. aufgrund struktureller Veränderungen der Hirngefäße) zu zunehmend wirksamen mechanischen Kräften, die Folge eines erhöhten Liquordrucks im Hirnparenchym sind [54]. Die konsekutive Hirnparenchymschädigung mit Volumenreduktion im Sinne einer Atrophie führten zu einer Erweiterung der Ventrikel. Gleichzeitig treten durch die verminderte zerebrale Durchblutung koinzidente periventrikuläre Durchblutungsstörungen auf, die zu einer verminderten Clearance toxischer Metabolite des Zellstoffwechsels führen [8]. Ein weiterer Ansatzpunkt ist der Befund einer messbaren Reduktion der Liquorpulsatilität aufgrund einer Liquorzirkulationsstörung [84,88]. Eine verstärkte transvenöse Restistenz führt demnach zu einem *Liquor-backwash* in das Ventrikelsystem und veränderter intrakranieller Druckgradienten mit erhöhtem Liquorabflusswiderstand, vermehrter Liquordiapedese und nachfolgender Reduktion des zerebralen Blutvolumens [43,83]. Hier kommt es dann zu einer Ventrikelerweiterung sowie über den Weg der konsekutiven Durchblutungsstörungen zu demenztypischen Veränderungen und Atrophie [43]. Damit schließen sich die Autoren der von Hakim et al. in der Erstbeschreibung postulierten physikalischen Gesetzmäßigkeiten an, die als eine wichtige Schlüsselrolle in der Entstehung des iNPH angesehen werden und somit einige pathophysiologische Prozesse erklären könnten. Aus den angeführten Modellen ergeben sich die beschriebenen Funktionseinschränkungen: Aus den für den iNPH-typischen klinisch-neurologischen Defiziten lassen sich Veränderungen in periventrikulären, frontalen und subkortikalen Arealen antizipieren. Diesen strukturell wichtigen Gebieten ist eine Versorgung durch periventrikuläre Endarterien gemeinsam, die im Rahmen von ischämischen Ereignissen und durch verstärkte Druckgradienten einfach und früh geschädigt werden können und daher sowohl zu den klinischen Symptomen wie auch den MRT-bildmorphologisch nachweisbaren periventrikulären Hyperintensitäten führen können [89]. Für diese Konzepte spricht unter anderem die Reversibilität der Symptomatik nach erfolgter Shunt-Operation [43]. Die neuroanatomischen Ursachen der Bewegungsstörungen sind bisher unbekannt. Jedoch scheint die Nähe des Striatums und des Tractus corticospinalis (Pyramidenbahnaxone zu den unteren

Extremitäten) zu den Ventrikeln von pathophysiologischer Relevanz zu sein [90–93]. Studien belegen eine strukturelle Veränderung der Faserbahnen durch Leukenzephalopathie, die durch Liquordiapedese am Ventrikel verstärkt hervorgerufen wird [91,94]. Es wird weiterhin vermutet, dass die Funktionalität der Signalweiterleitung durch das zunehmende zytotoxische Hirnödem eingeschränkt wird. Funktionelle MRT-Studien konnten zudem eine verminderte Perfusion der periventrikulären weißen Substanz sowie der präfrontalen Region darstellen [95,96]. Eine Zunahme des intrakraniellen Liquorvolumens mit sekundärer Erweiterung der Seitenventrikel führt vermutlich auch zur Kompression von Hirnstammstrukturen (wie z.B. der pedunculopontinen Kerngebiete) [40]. In einer neueren Studie aus dem Jahr 2020 konnte ebenfalls dem glymphatischen System eine Rolle bei der Entstehung des iNPH nachgewiesen werden. Zhou et al. (2020) beschreiben darin anhand von MR-tomographischen Befunden alternative Abflusswege des CSF innerhalb des Gehirns [97]. Neben der Aufnahme durch die Pacchioni-Ganulationen und die Absorption entlang der *Nervii craniales* und der *Lamina cribiformis* in das lymphatische System, wird ein dritter und alternativer Abflussweg beschrieben, der dem 2012 entdeckten glymphatischen (Transport-)Weg zu den meningealen lymphatischen Gefäßen entspricht [97]. Dabei wird der Liquor cerebrospinalis über Aquaporin-4-Kanäle (*AQP-4*) resorbiert, die neben Aquaporin-5-Kanälen (*AQP-5*) und Aquaporin-9-Kanälen (*AQP-9*) auf Astrozyten-Endfüßen und ependymalen Zellen exprimiert sind [98]. *AQP-4* scheint dabei eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des iNPH zuzukommen. In histopathologischen Untersuchungen fanden Eide et al. 2018 sowie 2019 eine Reduktion der *AQP-4* in den astrozytären perivaskulären Endfüßchen. Daraus resultiert zum einen eine reduzierte Rückresorption des CSF, als auch eine gestörte Funktion der Blut-Hirn-Schranke [99,100]. Darüber hinaus beschrieben Hasan-Olive et al. 2019 einen proportionalen Zusammenhang zwischen einer mitochondrialen Dysfunktion sowie der reduzierten Expression von *AQP-4* [101,102]. Arighi et al. konnten 2019 eine positive Korrelation zwischen der *AQP-4*-Menge im Liquor und dem Level von Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) nachweisen [103]. Sowohl bei Patienten mit iNPH, als auch bei Patienten mit DAT scheinen diese Befunde einen wichtigen pathophysiologischen Zusammenhang darzustellen. Eine zusammenfassende Darstellung zum pathogenetischen Hintergrund sowie den daraus folgenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen bietet die Übersichtsarbeit von Tan et al. (2021) [104].

 Das Bild kann nicht angezeigt werden.



**Abbildung 3: Synopse theoretischer Modelle der Pathophysiologie.**

Zusammenfassende und modifizierte Darstellung nach: [8,36,40,42,54,87,88,105–107]. CBF = cerebraler Blutfluss, ICP = intracerebraler Druck, IVP = intraventrikulärer Druck, iNPH = idiopathischer Normaldruckhydrocephalus, Sinus sagg. sup. = Sinus saggitalis superior.

### 1.4.3 Liquorpathologie

In den letzten Jahren haben sich Bestimmungen von Liquorproteinen wie  $\beta$ -Amyloid, Tau, Phospho-Tau etc. zur Differenzierung von Demenzen, noch nicht jedoch zur spezifischen diagnostischen Unterstützung eines Normaldruckhydrozephalus etabliert [108–110,58,111–113,6]. Aus einzelnen Studien mit niedrigen Fallzahlen ergeben sich Hinweise, dass ähnlich wie bei der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) Gesamt-Tau im Liquor von NPH-Patienten erhöht und  $\beta$ -Amyloid 1-42 erniedrigt ist. Zur Differenzialdiagnose wurde in einer Studie Phospho-Tau181 zur Abgrenzung eines NPH von einer DAT beschrieben [109]. Studien zu Amyloid-PET und NPH liegen noch nicht vor.

Studien konnten nachweisen, dass einige der iNPH-Patienten Überschneidungen mit der DAT zeigen. Dabei konnte in Hirnbiopsien mit immunhistochemischer Bestimmung von  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) und hyperphosphoryliertem Tau in Patienten mit iNPH eine DAT-ähnliche Konstellation nachgewiesen werden [107].

Aus den oben beschriebenen pathophysiologischen Überlegungen und den Erkenntnissen einer reduzierten *AQP-4*-Expression sowie einer reduzierten glymphatischen Funktion, die in Patienten mit iNPH nachgewiesen werden konnte, folgt die Annahme, dass es zu einer Störung der Zell-Homöostase kommt [99]. In der Folge ist sowohl der intrazerebrale Wassertransport, als auch die Clearance von Ionen, Metaboliten und löslichen Proteinen vermindert [104]. Möglicherweise ist dadurch zu erklären, dass es zu einer Abnahme von  $A\beta$  sowie einer Zunahme von Phospho-Tau kommt [114,115].

## 1.5 Therapie

Eine kausale Therapie ebenso wie eine effiziente Pharmakotherapie des Normaldruckhydrozephalus bestehen bisher nicht. Zu Verminderung des intraventrikulären Volumens bestehen konservative und operative Möglichkeiten.

### 1.5.1 Konservative Therapie

Die intermittierende therapeutische Liquorpunktion ist eine Alternative zur Operation, gerade bei multimorbiden Patienten, bei denen das anästhesiologische Risiko einer Operation zu hoch erscheint. Entscheidend ist, dass der Patient lange genug von der Liquorpunktion profitiert. Inwieweit ein solches Vorgehen neben regelmäßigen klinisch-neurologischen Kontrollen auch regelmäßige Kontrollen der zerebralen Bildgebung (z.B. einmal pro Jahr) erfordert, ist unklar.

### 1.5.2 Operative Therapie

Die operative Versorgung mit dem Versuch einer langfristigen Symptomreduktion besteht in der Anlage eines im Ventrikel einliegenden und nach peripher drainierenden Shunt-Systems, das erstmals 1893 als permanenter ventriculo-subarachnoidal-subgalealer Shunt durch Mikulicz etabliert wurde [116]. Dabei kommt vor allem die Implantation eines verstellbaren ventrikuloperitonealen Shunt-Systems (Ableitung vom Seitenventrikel in die Peritonealhöhle) als Mittel der Wahl zur Anwendung [38]. Das verstellbare Ventil regelt dabei den Abfluss des Liquors und kann postoperativ durch Vorgabe des Ventilöffnungsdrucks verändert werden.

Hinsichtlich des Operationserfolgs unterschiedlicher Shunt-Systeme beim iNPH differieren die Angaben zwischen 70 und 90% [44,117–119]. Hinsichtlich des kognitiven Outcomes nach einer Shunt-Implantation scheinen insbesondere die präoperativen Liquorbefunde von Bedeutung zu sein: ein niedriges präoperatives Phospho-Tau ist mit einem besseren postoperativen Outcome nach einem Jahr assoziiert [120]. Vasculäre Komorbiditäten sind postoperativ die häufigsten Todesursachen im Langzeitverlauf nach VP-Shunt-Implantation [4,121].

## 1.6 Zielsetzung und Gliederung der Arbeit

Wie ausgeführt besteht keine kausale Therapieoption der Grunderkrankung. Demgegenüber gilt der Liquorablassversuch (Tap-Test), der nach Ablassen von ca. 30–50 ml Liquor sowohl zu einer Gangverbesserung, als auch zu besseren Ergebnissen in der neuropsychologischen Diagnostik führt, als diagnosesichernd und prädiktiv für den Behandlungserfolg z.B. mit einem ventrikuloperitonealen oder ventriculocavalen Shunt [41,118,122,123].

Da die pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung bisher nicht aufgeklärt werden konnten und diverse theoretische Erklärungsansätze zur Ätiologie existieren, muss davon ausgegangen werden, dass es sich beim NPH um keine einheitliche Entität handelt. Vielmehr konnte eine Korrelation einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer NPH-Symptomatik gezeigt werden [9,114,124,125]. Es kann daher postuliert werden, dass ein neurodegenerativer NPH neben einem idiopathischen NPH vorkommen kann. Denn Patienten mit pathologischen Destruktionsparametern zeigten Alzheimer-typische neuropsychologische Beeinträchtigungen und eine verminderte Gehstrecke im Vergleich zu den Patienten ohne pathologische Destruktionsmarker [6,120,126]. In

einer vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit pathologischen Destruktionsparametern nach dem Liquorablassversuch signifikante Verbesserungen in den neuropsychologischen Tests und den Gehstreckentestungen zeigten, während die Patienten ohne pathologische, demenztypische Befunde im Liquor eine nur geringe oder keine Leistungsverbesserung nach dem Ablassversuch aufwiesen [127].

Bisher existieren wenige prospektiven Studien zum Verlauf und dem Outcome im Vergleich der beschriebenen Patientenkollektive. Ziel der Arbeit ist eine Aussage zu treffen, inwiefern Patienten von einem Liquorablass auch langfristig profitieren und wie sich der weitere Krankheitsverlauf ohne Shuntimplantation gestaltet [11,128,129].

Neben der standardisierten laborchemischen Diagnostik des Liquors werden auch der Liquordruck und das Liquoreiweiß bestimmt. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen diesen Befunden und dem langfristigen Outcome stellt sich die Frage, ob diese Parameter eine Aussage über den Verlauf der Erkrankungen zulassen und ob ein Zusammenhang zu den bisherigen Ergebnissen besteht.

## 2. Methoden

### 2.1 Datengrundlage

Die vorliegende Arbeit untersucht die klinischen Veränderungen im Verlauf bei Patienten mit NPH sowie der Patienten mit NPH und einer Alzheimer-typischen Signatur der Destruktionsparameter im Liquor. Im Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN) des LVR-Klinikums Düsseldorf wurden im Untersuchungszeitraum (Januar 2016 bis März 2021) 215 Patienten mit den klinischen Kriterien und dem Verdacht auf einen NPH untersucht.

Es erfolgte eine vollständige neurologische Diagnostik nach den geltenden nationalen und internationalen Leitlinien. Die Diagnose wurde auf Grund der klinischen Symptomatik der klassischen NPH-Trias, des bildmorphologischen Befundes sowie der Gangtestung und neuropsychologischen Untersuchung vor und nach Liquorablassversuch gestellt. Die Schwere der Gangstörung, die Ausprägung der Inkontinenz, der kognitiven Defizite und die Demenzparameter im Liquor wurden quantitativ erfasst und kategorisiert.

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter zwischen 55 und 90 Jahren. Die bereits erhobenen Daten der ersten stationären Aufenthalte (aus den Jahren 2016 bis 2019) wurden zu klinisch-diagnostischen Zwecken erhoben und in Arztbriefen der Patientinnen und Patienten sowie ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten mitgeteilt. Die Patienten wurden schriftlich über die Liquorpunktion aufgeklärt und haben ihre Einwilligung gegeben. Die retrospektiven Vergleichsdaten wurden dem Krankenhausinformationssystem (KIS) des LVR-Klinikums Düsseldorf entnommen. Bei nicht dokumentierten Befunden wurden diese nachträglich beim Kooperationspartner SYNLAB Leverkusen abgefragt (Medizinisches Versorgungszentrum SYNLAB Leverkusen GmbH, Paracelsusstraße 13, 51375 Leverkusen) und in die Datenbank eingepflegt. Die abschließende Auswertung der Daten erfolgt pseudonymisiert und nach statistischen Kriterien aus einem erstellten Datenblatt (s.u.). Zur Erhebung der Komorbiditäten wurden neben anamnestischen Angaben ebenfalls Daten aus dem Krankenhausinformationssystem (Medico®) des Universitätsklinikums Düsseldorf entnommen. Die erhobenen (aus der bereits in unserer Klinik durchgeführten Studie) und prospektiv ergänzten Daten wurden offline und pseudonymisiert ausgewertet und mit der neurologischen Diagnostik in Beziehung gesetzt.

## 2.2 Patientenkollektiv und Studiendesign

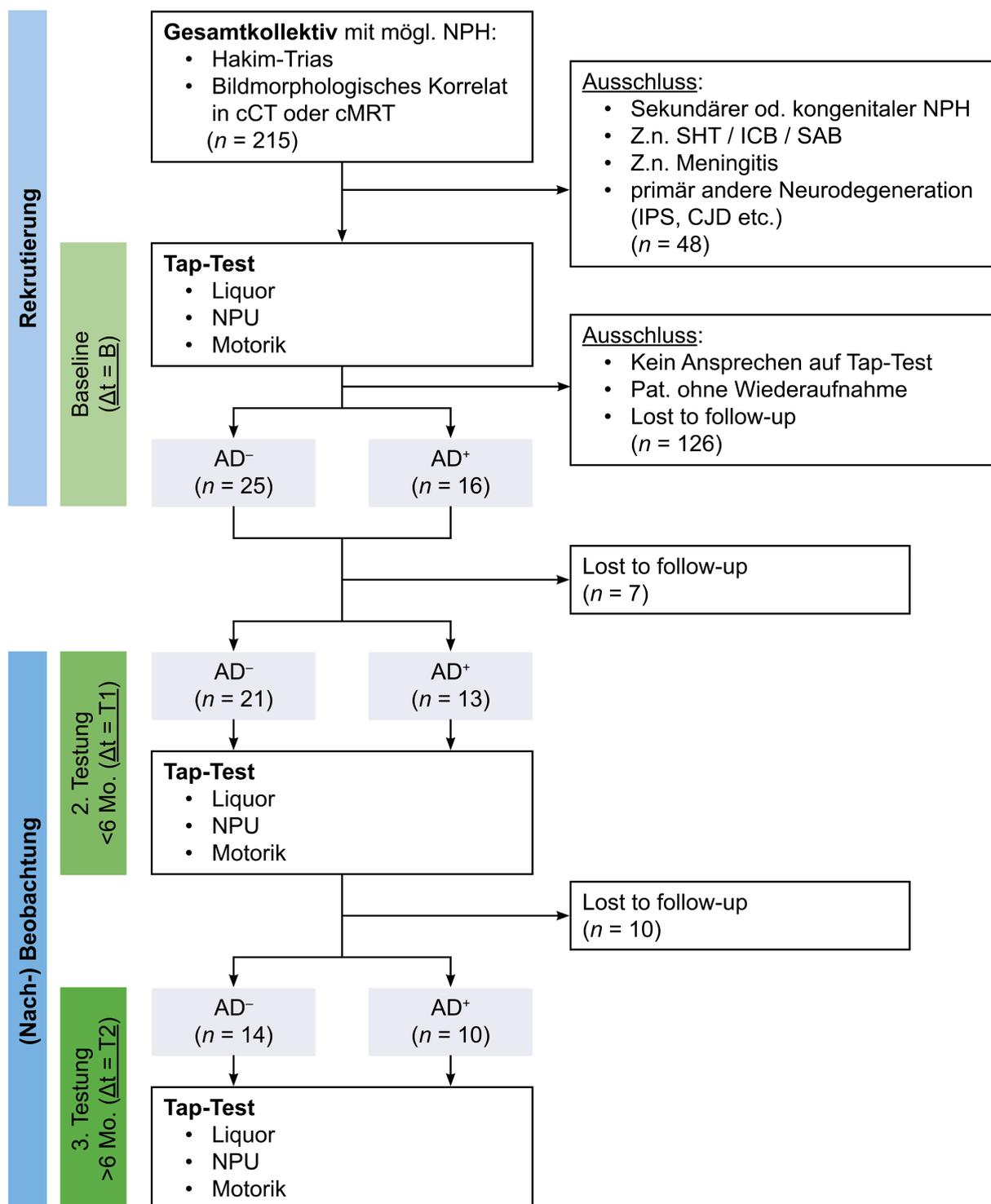
Das im o.g. Zeitraum untersuchte Gesamtkollektiv umfasste 215 Patienten mit möglichem NPH. Die Aufnahme der Patienten erfolgte nach Zuweisung durch ambulant tätige Neurologen und Hausärzte bei klinischem und / oder bildmorphologischem Verdacht auf einen Normaldruckhydrozephalus (siehe Kap. 2.4).

Aufgrund der zuvor definierten Ein-/Ausschlusskriterien mussten 48 Patienten von der weiteren Datenerhebung sowie -verarbeitung ausgeschlossen werden. Zum weiteren Ausschluss führten unter anderem das fehlende Ansprechen auf den Tap-Test, eine fehlende Wiederaufnahme im Nachbeobachtungszeitraum sowie der fehlenden Einwilligung zum Einschluss in die Studie (insgesamt 126 Patienten).

Das Patientenkollektiv zu Beginn der Studienphase umfasste somit insgesamt 41 Patienten (Zeitpunkt: Baseline). Davon konnten 16 Patienten mit Alzheimer-positiver Konstellation (Liquor, NPU) identifiziert werden. Im Rahmen der Nachbeobachtung wurde den Patienten mit positivem Ansprechen auf den Tap-Test eine erneute stationäre Wiedervorstellung zur klinischen Reevaluation und erneuten Testung empfohlen. Im Rahmen der stationären Wiederaufnahme (mit einem minimalen Abstand von mindestens drei Monaten) wurde eine erneute TAP-Testung durchgeführt. Der Zeitraum der Wiederaufnahme wurde anschließend in eine zuvor definierte Gruppe kodiert. Dabei entsprach eine Wiederaufnahme  $<6$  Monate dem Zeitpunkt  $\Delta T = T1$ , eine Wiederaufnahme  $>6$  Monate dem Zeit  $\Delta T = T2$ . Im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums mussten 17 Patienten aufgrund eines *Lost to follow-up* von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen werden (13 Alzheimer-negative Patienten, 6 Alzheimer-positive Patienten).

Eine Übersicht über das Patientenkollektiv mit den Phasen der Rekrutierungs- sowie der (Nach-) Beobachtung bietet Abbildung 4.

Die vorliegende Arbeit ist eine prospektive, beobachtende, nicht-interventionelle, offene und monozentrische Follow-up Studie zur Untersuchung liquorchemischer Befunde sowie motorischer und kognitiver Veränderungen im Langzeitverlauf bei Patienten mit NPH sowie der Patienten mit NPH und einer Alzheimer-typischen Signatur der Destruktionsparameter im Liquor. Der Studienzeitraum lag zwischen Januar 2016 und März 2021.



**Abbildung 4: Flussdiagramm des Patientenkollektivs.**

Darstellung der Phase der Patientenrekrutierung sowie der (Nach-) Beobachtungszeit der Studie. Darüber hinaus dargestellt sind die zuvor definierten Zeiträume der Wiederaufnahmen ( $\Delta t$ ) mit den Zeitpunkten Baseline (B),  $T1 = <6$  Monate,  $T2 = >6$  Monate. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, NPH = Normaldruckhydrozephalus, NPU = neuropsychologische Untersuchung, cCT = cranielles Computertomogramm, cMRT = cranielle Magnetresonanztomographie, SHT = Schädel-Hirn-Trauma, ICB = intracranielle/-cerebrale Blutung, SAB = Subarachnoidalblutung, IPS = idiopathisches Parkinson-Syndrom, CJD = Creutzfeldt-Jakob-Krankheit,  $n$  = Anzahl.

## 2.3 Ethikantrag

Zur Erhebung und Verarbeitung der retrospektiven Daten bei Patienteneinschluss in die Studie sowie der pseudonymisierten Auswertung des Patientenkollektivs bestand ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) mit der Antragsnummer *2019-390-RetroDEuA*.

Zur prospektiven Datenerhebung erfolgte eine Erweiterung zur prospektiven Datenerhebung, die ebenfalls ein positives Votum mit der Studiennummer: *2020-930-andere Forschung erstvotierend* erhielt. Die Studie entspricht der revidierten Version der Deklaration von Helsinki (2018) [130].

## 2.4 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit bildmorphologischem Verdacht eines Normaldruckhydrozephalus. Das Patientenkollektiv wurde so ausgewählt, dass eine größtmögliche Anzahl der Studienteilnehmer die vollständige klinische Trias (Gangstörung, kognitive Defizite, Inkontinenz) aufwiesen. Eine Erfüllung von mindestens zwei klinischen Merkmalen war Voraussetzung.

Bei allen Patienten wurde in der Vorgeschichte oder im Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN) ein Schädel-CT oder Schädel-MRT durchgeführt, mittels dessen bei allen Patienten der Evans-Index sowie der Corpus-callosum-Winkel als indirekte Hinweise auf einen NPH berechnet wurde und somit der klinische Verdacht erhärtet werden konnte. Weiterhin wurden nur Patienten mit einer subjektiven sowie klinischen Besserung der Symptome im Liquorablassversuch aufgenommen. Eingeschlossen wurden einwilligungsfähige Patienten, die bei Aufnahme in die Studie ein Mindestalter von  $\geq 55$  Jahre aufwiesen.

## 2.5 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden nicht einwilligungsfähige Patienten sowie Teilnehmer mit einem Alter bei Aufnahme von  $< 55$  Jahren. Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen als wahrscheinliche Ursache der kognitiven (z.B. Amyloid-Angiopathie, vaskuläre Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, etc.) und motorischen (u.a. Parkinson-Syndrome, orthopädische Grunderkrankungen, etc.) Defizite.

Patienten mit einer angeborenen Ventrikulomegalie, sekundären Ursachen eines Hydrocephalus (Aquäduktstenosen; Z.n. SAB, ICB, Meningitis, etc.) wurden ebenfalls von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen.

Weiterhin wurden Patienten nicht eingeschlossen, deren weiterer Verlauf unklar blieb (unter anderem aufgrund fehlender Daten, Patienten ohne Wiederaufnahme) oder die verstarben.

## 2.6 Erhobene Daten

Die Erfassung der studienrelevanten Daten erfolgte mittels tabellarischer Zusammenstellung in Microsoft® Excel 2021 (Version 16.45) für Mac (macOS Catalina, Version 10.15.4; <sup>TM</sup> und ©2020 Apple Inc.). Die Recherche der Vorgeschichte erfolgte mithilfe der Programme Medico® (©Cerner Health Services), KIS (©Nexus / Deutschland GmbH) sowie aus dem Datenarchiv Doxis4 winCube (©SERgroup Holding International GmbH).

Die Datenanalyse, Auswertung und grafische Aufbereitung der Daten erfolgte mit der Software IBM® SPSS® Statistics (Version 27.0.1.0; 2020) sowie Microsoft® Excel 2021 (Version 16.45) für Mac (macOS Catalina, Version 10.15.4; <sup>TM</sup> und ©2020 Apple Inc.).

### 2.6.1 Soziodemographische und epidemiologische Daten

Im Rahmen des stationären Aufnahmegesprächs sowie der klinisch-neurologischen wurden u.a. folgende Daten erfragt und in der Datenbank erfasst:

- Alter (errechnet aus Geburtsdatum und Datum der Aufnahme)
- Geschlecht
- Zeitpunkt der Erstaufnahme
- Zeitpunkt(e) der Wiederaufnahme(n)
- geschätzter Zeitpunkt des (subjektiven) Symptombeginns (Beginn, in Monaten)
- Vorerkrankungen.

## 2.6.2 Liquorparameter

Die Liquor-Proben wurden nach ausführlicher Aufklärung, dem Einverständnis der Patienten und nach leitliniengerechter Entnahme während des Liquorablassversuches prozessiert.

Alle liquorchemisch-quantitativen Analysen wurden von einem kommerziellen Großlabor-Partner (MVZ SynLab Leverkusen) durchgeführt. Für die Analyse  $\beta$ -Amyloid 1-42 (A $\beta$  1-42), Phospho-Tau (P-Tau) sowie Total-Tau (T-Tau) kam ein Enzyme-Immunoassay (EIA) zur Anwendung. Zur Analyse von S100-Protein sowie der Neuronen-spezifischen Enolase im Liquor (NSE) wurde ein Chemilumineszenz-Immuno-Assay angewendet. Das Gesamtliquoreiweiß wurde mittels Gel-Elektrophorese ermittelt. Darüber hinaus wurde während der Liquorpunktion der lumbale Liquoreröffnungsdruck im Liegen gemessen (Liquordruck [cmH<sub>2</sub>O]) [131]. Die Normwerte können Tabelle 3 entnommen werden.

**Tabelle 3: Liquorparameter und Referenzwerte für Erwachsene.**

| Parameter      | Einheit            | Referenzbereich  | Bemerkung   |
|----------------|--------------------|--|---|
| S100           | pg/ml              | <2700  | Aktivitätsmarker der Gliazellen [132]   |
| NSE            | $\mu$ g/l          | <13,0  | Zytoplasmatisches Enzym in den Neuronen, im neuroendokrinen Gewebe und in Tumoren neuroendokrinen Ursprungs [133] |
| A $\beta$ 1-42 | pg/ml              | Auffällig: <500<br>Grenzbereich: 550–650                     | Pathogenetische Relevanz bei M. Alzheimer durch Akkumulation [134,135]  |
| T-Tau          | pg/ml              | Unauffällig: <290<br>Grenzwertig: 291–452<br>Auffällig: >453 | Zytosolisches Mikrotubuli-assoziiertes Protein, pathogenetische Relevanz bei M. Alzheimer [136]                   |
| P-Tau          | pg/ml              | <61  | Hyperphosphoryliertes Tau-Protein, pathogenetische Relevanz bei M. Alzheimer [136]                                |
| Liquoreiweiß   | mg/l               | 150–450  | Liquorproteine lokalen Ursprungs (20%) sowie aus dem Serum (80%) [137]  |
| Liquordruck    | cmH <sub>2</sub> O | 100–250 [131]  |   |

Dargestellt sind die erhobenen liquorchemischen Parameter und die vorausgesetzten Referenzbereiche. S100 = Protein S100, NSE = Neuronenspezifische Enolase, A $\beta$  1-42 =  $\beta$ -Amyloid 1-42, T-Tau = Total Tau, P-Tau = Phospho-Tau.

### 2.6.3 Inkontinenz

Zur Erfassung der Inkontinenzbeschwerden erfolgte im Rahmen des Aufnahmegesprächs die subjektive Beurteilung durch die Patienten. Dabei wurde das Vorhandensein oder das Fehlen von Inkontinenzbeschwerden erfragt. Zu jedem Zeitpunkt der Wiederaufnahme wurden die Beschwerden erneut erfasst.

### 2.6.4 Motorische Funktionen

Im Rahmen der Untersuchungen der motorischen Funktionen wurde auf validierte Tests zur standardisierten Erhebung der Geh-/Gangstörung sowie der Geschwindigkeit zurückgegriffen. Zur Anwendung kamen dabei:

- a) 10-Meter Walk Test (10-MWT) [138,139]
- b) Time-up-and-go-Test (TUG) [140]

Vorherige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Gang und Kognition beschreiben [141]. Ergänzend wurde daher auf eine sogenannte „*dual task condition*“ zurückgegriffen:

- c) Time-up-and-go Test dual task (TUG-DT) [46,142,143]

Die altersnormierte Geschwindigkeit für den TUG sowie den TUG-DT liegt bei 8,2–10,2 Sekunden [144].

### 2.6.5 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testung in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktion umfasste die Test-Variablen:

- a) Uhrentest (UT, visuospatiale Funktionen) [145,146],
- b) Blockspanne Kurzzeitgedächtnis (BS KG, auditorische und visuelle Gedächtnisspanne sowie Arbeitsgedächtnis) [147],
- c) Blockspanne Aufmerksamkeit (BS AG, siehe c) [147],
- d) Mosaik-Test (MT, Visuokonstruktion sowie intrinsische und phasische Aufmerksamkeit) [148],
- e) Figurenabzeichnen (Fig. abz., Visuokonstruktion) [149],
- f) Figurales Gedächtnis (Fig. Ged., Arbeitsgedächtnis) [149],

- g) Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A, Screeningtest für Gedächtnis und Aufmerksamkeit) [150],
- h) Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis (SKT-KG, siehe g) [150].

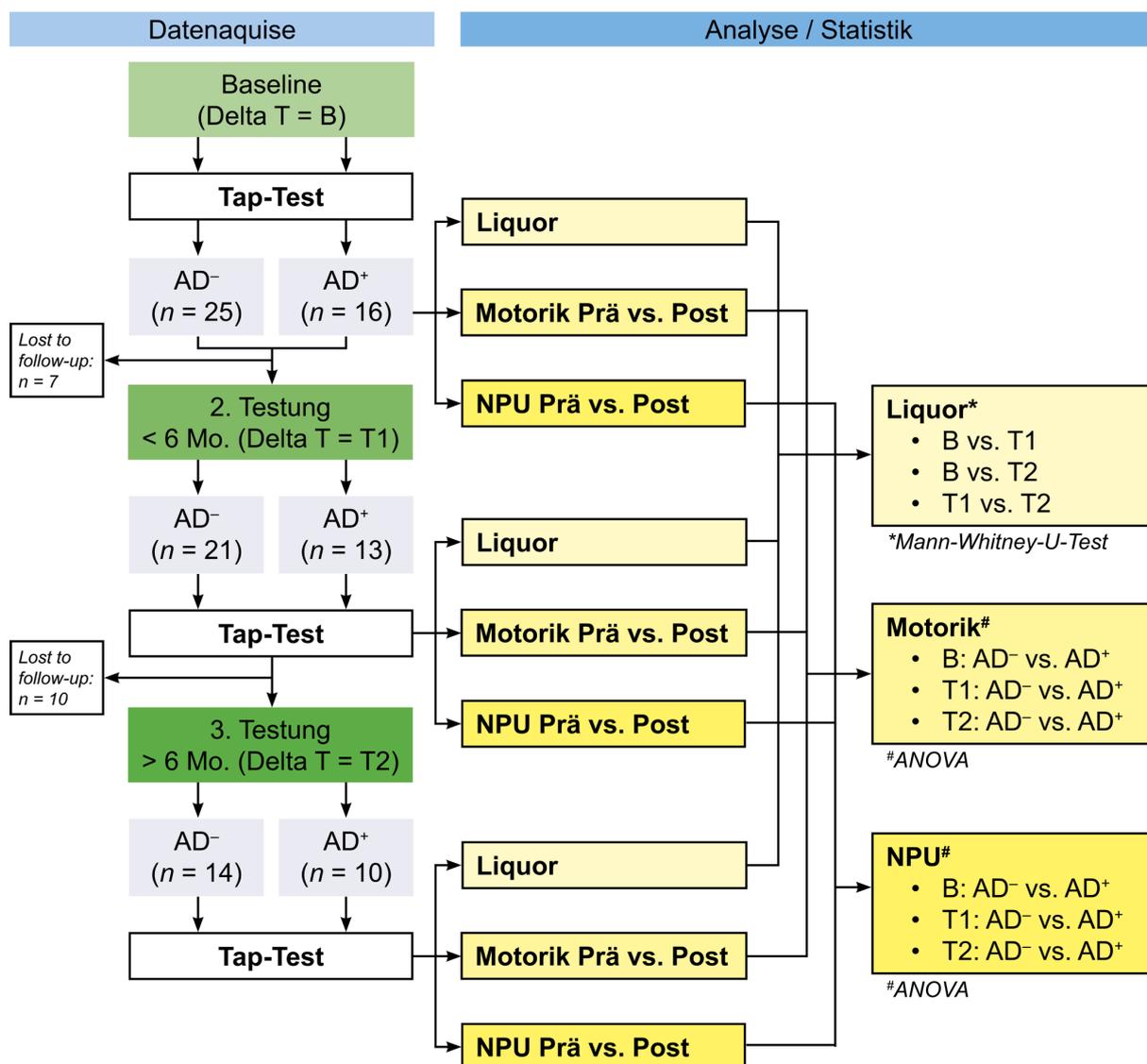
Der Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A) und Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis (SKT-KG) entstammen der CERAD-Batterie (*consortium to establish a registry for Alzheimer's disease*) und sind Einzeltest, die als Standard in der neuropsychologischen Diagnostik der Demenz zur Anwendung kommen.

## 2.7 Statistische Analyse

Zur Verringerung einer Verzerrung durch Messdatenausfälle wurden in der Zusammenstellung der Datenmatrix und anschließender statistischen Erhebungen fehlende Daten (*missing values*) durch eine Mittelwertimputation (*mean value imputation*) vervollständigt. Dabei wurden die *missing values* durch das jeweilige arithmetische Mittel der Subgruppe ersetzt.

Das Signifikanzniveau wurde zweiseitig als  $p \leq 0,05$  festgelegt. Bei Angabe eines exakten zweiseitigen Signifikanzniveaus wurde dies der asymptotischen Signifikanz vorgezogen. Eine Normalverteilung der Daten wurde mittels des Shapiro-Wilk-Tests für jedes Item durchgeführt und eine weitere Untersuchung der Daten erfolgte dann unter Annahme des Ergebnisses dieser Rechnung. Eine Berechnung galt als nicht-normalverteilt, sobald eine Gruppe in der Rechnung auftrat, bei der ein signifikantes Ergebnis  $p < 0,05$  (Kolmogorov-Smirnov-Test) errechnet wurde [151]. Soweit nicht anders vermerkt zeigten sich die Daten nicht-normalverteilt.

Eine Übersicht über die Vorgehensweise der statistischen Analyse der Subgruppen über Delta T bietet Abbildung 5.



**Abbildung 5: Flussdiagramm der statistischen Auswertung.**

Dargestellt sind die zuvor definierten Zeiträume der Wiederaufnahmen (Delta T) mit den Zeitpunkten Baseline (B), T1 (<6 Monate), T2 (>6 Monate). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, NPU = neuropsychologische Untersuchung, n = Anzahl.

### 2.7.1 Liquorchemische Parameter

Nach der Datensammlung der erhobenen Liquorbefunde zu den Zeitpunkten B, T1 und T2 in der Datenbank erfolgte die anschließende statistische Auswertung mittels SPSS. Dabei wurden Mittelwertvergleiche mittels statistischer Analyse der zentralen Tendenz in jeder Gruppe (Vergleich der Veränderungen über Delta T) durch Auswertung innerhalb der verbundenen Stichproben sowie zwischen den Gruppen (AD<sup>-</sup> versus AD<sup>+</sup>; unverbundene Stichproben) mittels Mann-Whitney-U-Test für verteilungsfreie Stichproben berechnet (siehe Kapitel 3.2). Anschließend erfolgte eine Korrelationsberechnung zwischen den soziodemographischen und anthropometrischen Daten sowie der

Liquorparameter, unabhängig der zeitlichen Differenz der Wiederaufnahmen, um statistisch signifikante Zusammenhänge zu identifizieren. Nicht dokumentierte oder erhobene Befunde der Liquordiagnostik wurden von der Analyse ausgeschlossen.

### 2.7.2 Motorische Funktionen

Im Rahmen der Messung der motorischen Werte vor und nach Liquorpunktion wurden die Testvariablen jeweils dreimal wiederholt gemessen und der Mittelwert der Messungen dokumentiert. Nach der Datensammlung der erhobenen motorischen Werte in den Subtests im Vergleich Prä- zu Post-Tap zu den Zeitpunkten B, T1 und T2 in der Datenbank erfolgte die anschließende statistische Auswertung der Mittelwerte jedes Studienteilnehmers für die Gesamtsubgruppe mittels SPSS. Dabei wurden Mittelwertvergleiche mittels statistischer Analyse der zentralen Tendenz in jeder Gruppe (Vergleich der Veränderungen über Delta T) durch Auswertung innerhalb der verbundenen Stichproben sowie zwischen den Gruppen (AD<sup>-</sup> versus AD<sup>+</sup>; unverbundene Stichproben) berechnet (siehe Kapitel 3.3). Der Mittelwertvergleich sowie die Angabe der Standardabweichungen wurden in den für den Test standardmäßig verwendeten Zeiteinheit (Sekunden, Meter/Sekunde) angegeben. Darüber hinaus erfolgte die Berechnung prozentualer Mittelwertvergleiche (angegeben in %-Veränderung) zwischen Prä- und Post-Tap für jede Subgruppe und jedes Delta T. Die Werte wurden mittels z-Transformation für die weitere statistische Analyse vorbereitet. Bei der anschließenden multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und einem anschließenden Bonferroni-korrigierten post-hoc Test wurde ein signifikanter Unterschied bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  angenommen. Unter Verwendung des Mittelwertes (MW) sowie der Standardabweichung (SD) wurden die Rohwerte der motorischen Untersuchungen (siehe Kapitel 3.4) mithilfe der u.g. Gleichung z-transformiert:

$$z = \frac{x - \bar{x}}{\sigma}$$

$z$  = z-Wert

$x$  = Messwert

$\bar{x}$  = arithmetischer Mittelwert

$\sigma$  = Standardabweichung

Fehlende Werte wurden ebenfalls durch eine Mittelwertimputation (s.o.) ergänzt. Zeigte sich in der Patientendokumentation hingegen, dass aufgrund einer allgemeinen motorischen Einschränkung einzelne oder alle Tests nicht durchgeführt werden

---

konnten, so wurde diese Testdomäne für den jeweiligen Patienten von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

### 2.7.3 Neuropsychologische Werte

Zeigten sich in der neuropsychologischen Untersuchung vor Liquorpunktion in einer Testdomäne keine Defizite, so wurde diese Variable in der Nachtestung nach Liquorablass nicht erneut getestet. Eine Verbesserung war nicht möglich und der Vorwert wurde für die Durchführung der deskriptiven Statistik in der Datenmatrix ergänzt. Fehlende Werte in der Prä- oder Post-Tap-Testung wurden durch eine Mittelwertimputation (s.o.) ergänzt.

Die Werte wurden mittels z-Transformation für die weitere statistische Analyse vorbereitet. Bei der anschließenden multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und einem anschließenden Bonferroni-korrigierten post-hoc Test wurde ein signifikanter Unterschied bei einer Schwelle von  $p < 0,05$  angenommen. Unter Verwendung des Mittelwertes (MW) sowie der Standardabweichung (SD) wurden die Rohwerte der motorischen Untersuchungen (siehe Kapitel 2.6.5) mithilfe der oben angegebenen Gleichung (s.o.) z-transformiert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten

##### 3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

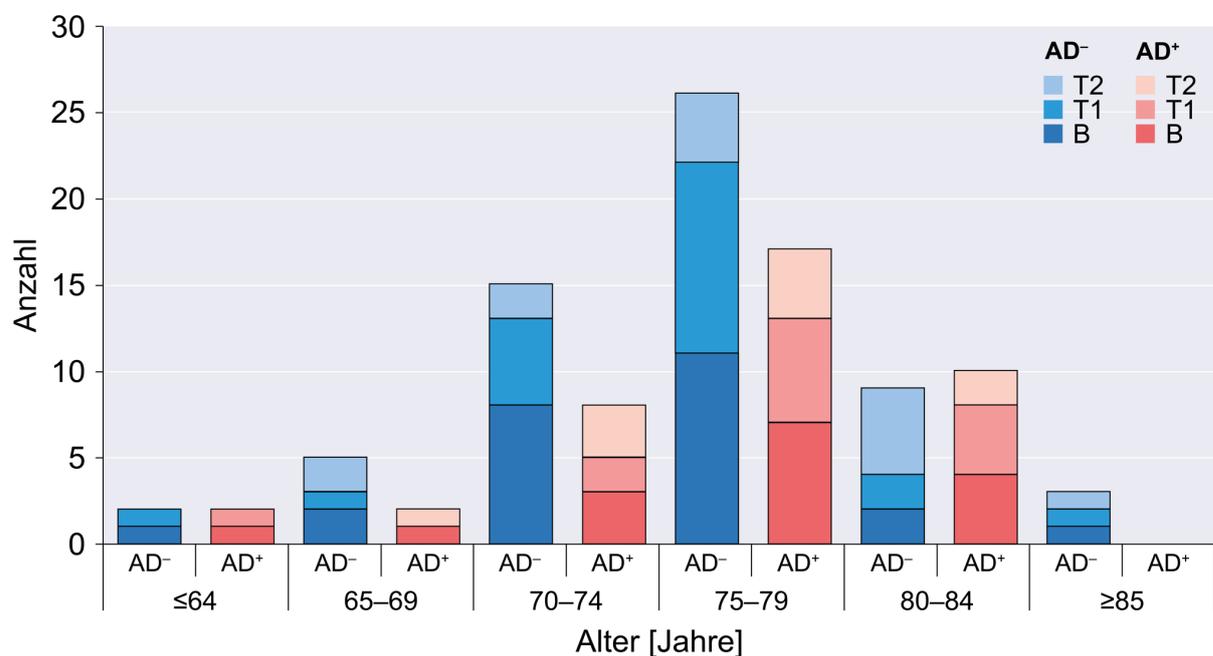
In einem Zeitraum von sechs Jahren (Januar 2016 bis März 2021) wurden 41 Patienten mit klinischem Verdacht auf NPH identifiziert, die zwischen einer und fünf Wiederaufnahmen zur Verlaufsuntersuchung und diagnostischen sowie therapeutischen Liquorpunktion mit Prä-/Post-Tap-Testung durchliefen. Zum Zeitpunkt der Erstaufnahme Baseline (B) wurden 25 Patienten mit positivem Ansprechen im Tap-Test identifiziert, deren Destruktionsparameter sowie neuropsychologischen Befunde gegen das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ (Gruppe: AD<sup>-</sup>) sprachen. 16 Patienten zeigten Liquorbefunde, die eine Neurodegeneration im Sinne einer Alzheimer-Demenz anzeigten (Gruppe: AD<sup>+</sup>). Zum Zeitpunkt der ersten Wiederaufnahme T1 (Delta T = <6 Monate) wurden 21 Alzheimer-negative und 13 Alzheimer-positive Patienten erneut getestet. Zum Zeitpunkt T2 (Delta T = >6 Monate) konnten 14 Alzheimer-negative und 10 Alzheimer-positive Patienten erneut getestet und in die Studie eingeschlossen werden. Die Patienten des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt Baseline (B; Einschlussdatum in die Studie) waren zwischen 63,0 (Min.) und 86,2 (Max.) Jahre alt (Median = 76,8; MW = 76; SD = ± 5). Über den Verlauf der Wiederaufnahmen lag das Alter zu den Zeitpunkten T1 und T2 bei 77 Jahren (vgl. Tabelle 4). Die Subgruppen (AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>) zeigten über den gesamten Zeitraum der Wiederaufnahmen keinen signifikanten Altersunterschied. Das mediane Alter der AD<sup>-</sup>-Gruppe lag bei 76,1 und in der AD<sup>+</sup>-Gruppe bei 77,75 Jahren ( $U = 973,5$ ;  $Z = -1,214$ ;  $p = 0,225$ ).

**Tabelle 4: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.**

| Delta T   | Alter [Jahre] |    |    |      |      |
|-----------|---------------|----|----|------|------|
|           | <i>n</i>      | MW | SD | Min. | Max. |
| <b>B</b>  | 41            | 76 | 5  | 63,0 | 86,2 |
| <b>T1</b> | 34            | 77 | 5  | 63,3 | 86,4 |
| <b>T2</b> | 24            | 77 | 5  | 67,9 | 86,7 |

Gruppenunabhängige Altersverteilung zu den Wiederaufnahmezeitpunkten. Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

In der gruppenstratifizierten Altersverteilung zeigte sich in der Alzheimer-negativen Gruppe zum Zeitpunkt Baseline (B) ein durchschnittliches Alter von 75 Jahren ( $SD = \pm 5$  Jahre). Die Patienten der Alzheimer-positiven Gruppe waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Durchschnitt 77 Jahre alt ( $SD = \pm 6$  Jahre) (siehe Abbildung 6 und Tabelle 5). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov:  $p > 0,05$ ). Darüber hinaus gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Altersmittelwert in der Gruppe der Alzheimer-negativen und der Alzheimer-positiven Gruppe (für den Gruppenvergleich zum Zeitpunkt Baseline (B):  $p = 0,248$  ( $U = 156,0$ ;  $Z = -1,176$ ); Zeitpunkt T1 (<6 Monate):  $p = 0,246$  ( $U = 103,5$ ;  $Z = -1,170$ ); Zeitpunkt T2:  $p = 0,516$  ( $U = 52,5$ ;  $Z = -0,662$ ) (vgl. Tabelle 5).



**Abbildung 6: Säulendiagramm der Altersverteilung.**

Abgebildet ist die subgruppenspezifische und geschlechtsunabhängige Altersverteilung für die Zeitpunkte der Erstaufnahme Baseline (B), Zeitpunkt der Wiedervorstellung T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv.

Tabelle 5: Gruppenstratifizierte Alterswerte.

| Gruppe          | Delta T | Alter [Jahre] |    |    |      |      | <i>p</i> -Wert <sup>#</sup><br>AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup>                       |
|-----------------|---------|---------------|----|----|------|------|--|
|                 |         | <i>n</i>      | MW | SD | Min. | Max. |  |
| AD <sup>-</sup> | B       | 25            | 75 | 5  | 64,0 | 86,2 | B: <i>p</i> = 0,248 (n.s.)<br>T1: <i>p</i> = 0,246 (n.s.)<br>T2: <i>p</i> = 0,516 (n.s.) |
|                 | T1      | 21            | 76 | 5  | 64,5 | 86,4 |  |
|                 | T2      | 14            | 77 | 5  | 67,9 | 86,7 |  |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16            | 77 | 6  | 63,0 | 84,4 |  |
|                 | T1      | 13            | 78 | 6  | 63,3 | 84,7 |  |
|                 | T2      | 10            | 76 | 4  | 68,4 | 81,6 |  |

Übersicht der Altersverteilung in Jahren nach Gruppenstratifizierung. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie des Zeitraums der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum, <sup>#</sup>Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

Für das männliche Gesamtkollektiv des Gesamtbeobachtungszeitraumes ergab sich ein mittleres Alter von 77 Jahren (SD = ± 5 Jahre). Die Altersspanne lag dabei zwischen 63,0 Jahren (Min.) und 84,7 Jahren (Max.). Für das weibliche Patientenkollektiv wurde im gesamten Erhebungszeitraum ein mittleres Alter von 76 Jahren (SD = ± 6 Jahre) mit einer Spannweite von 64,0 Jahren und 86,7 Jahren ermittelt. Ohne Berücksichtigung der Liquorbefunde zeigte sich die Aufteilung der Geschlechter zum Zeitpunkt Baseline (B) annähernd gleich. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums (bis einschließlich Delta T = T2) zeigte sich, dass mehr männliche als weibliche Studienteilnehmer verblieben. Die Altersmittelwerte der Wiederaufnahmen stiegen mit der Zeitdifferenz zur Erstaufnahme bei beiden Geschlechtern an. Das höchste Patientenalter konnte im weiblichen Kollektiv zum Zeitpunkt T2 beobachtet werden (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Alters- und Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Geschlecht.

| Geschlecht | Delta T | Alter [Jahre] |    |    |      |      |
|------------|---------|---------------|----|----|------|------|
|            |         | <i>n</i>      | MW | SD | Min. | Max. |
| M          | B       | 21            | 76 | 5  | 63,0 | 84,4 |
|            | T1      | 16            | 77 | 5  | 63,3 | 84,7 |
|            | T2      | 14            | 77 | 4  | 71,2 | 83,2 |
| W          | B       | 20            | 76 | 6  | 64,0 | 86,2 |
|            | T1      | 18            | 77 | 6  | 64,5 | 86,4 |
|            | T2      | 10            | 77 | 6  | 67,9 | 86,7 |

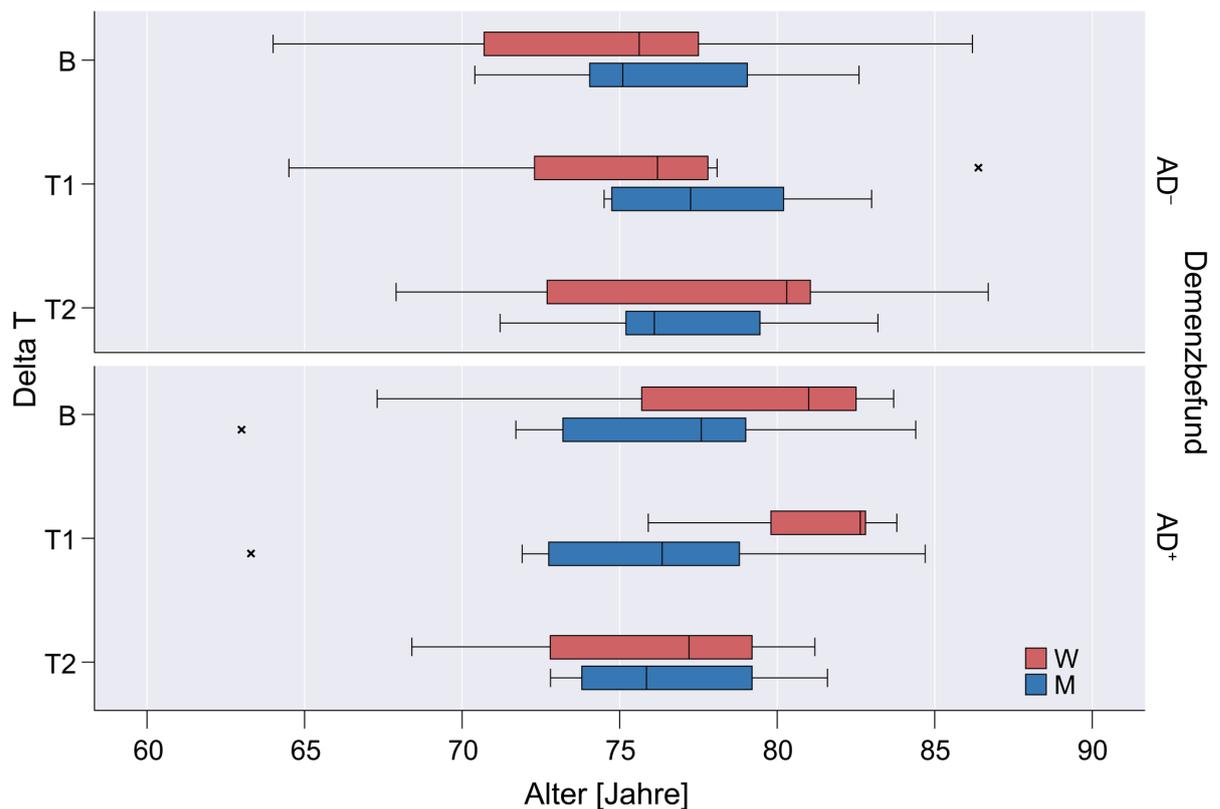
Alters- und Häufigkeitsverteilungen nach Geschlecht. M = männlich, W = weiblich, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie des Zeitraums der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.

Der Vergleich der Subgruppen nach Demenz-Befund und somit die Unterscheidung zwischen Alzheimer-negativer ( $AD^-$ ) und Alzheimer-positiver Gruppe ( $AD^+$ ) zeigte sich ein größerer Anteil weiblicher Patienten in der  $AD^-$ -Gruppe (weiblich:  $n = 14$ , männlich:  $n = 11$ ) und in der  $AD^+$ -Gruppe ein höherer Anteil männlicher Patienten (weiblich:  $n = 6$ , männlich:  $n = 10$ ) (vgl. Tabelle 7). Die Verteilungen des durchschnittlichen Alters zu den Zeitpunkten der Wiederaufnahmen (T1, T2) in beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov:  $p > 0,05$ ). Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Gruppe der Alzheimer-positiven männlichen Patienten zu den jeweiligen Aufnahmezeitpunkten die Gruppe mit den jüngsten Patienten war (Abbildung 7).

**Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Alters nach Subgruppen.**

| Gruppe | Geschlecht | Delta T | Alter [Jahre] |    |    |      |      |
|--------|------------|---------|---------------|----|----|------|------|
|        |            |         | <i>n</i>      | MW | SD | Min. | Max. |
| $AD^-$ | M          | B       | 11            | 77 | 4  | 70,4 | 82,6 |
|        |            | T1      | 8             | 78 | 3  | 74,5 | 83,0 |
|        |            | T2      | 7             | 77 | 4  | 71,2 | 83,2 |
|        | W          | B       | 14            | 75 | 6  | 64,0 | 86,2 |
|        |            | T1      | 13            | 75 | 6  | 64,5 | 86,4 |
|        |            | T2      | 7             | 78 | 7  | 67,9 | 86,7 |
| $AD^+$ | M          | B       | 10            | 76 | 6  | 63,0 | 84,4 |
|        |            | T1      | 8             | 76 | 6  | 63,3 | 84,7 |
|        |            | T2      | 7             | 77 | 3  | 72,8 | 81,6 |
|        | W          | B       | 6             | 79 | 6  | 67,3 | 83,7 |
|        |            | T1      | 5             | 81 | 3  | 75,9 | 83,8 |
|        |            | T2      | 3             | 76 | 7  | 68,4 | 81,2 |

Dargestellt sind die geschlechtsspezifischen Mittelwerte des Alters sowie der Zeitpunkt der Wiederaufnahme.  $AD^-$  = Alzheimer-negativ,  $AD^+$  = Alzheimer-positiv, M = männlich, W = weiblich, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie des Zeitraums der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum.



**Abbildung 7: Boxplots der Altersverteilung nach Delta T und Gruppe.**

Angegeben ist der Mittelwert des Alters der weiblichen und männlichen Patienten mit Whisker der einfachen Standardabweichung. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, M = männlich, W = weiblich, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate).

### 3.1.2 Zeitliche Verläufe des Beginns der Symptome

Die im Rahmen des stationären Aufnahmegespräches erfassten (subjektiv geschätzten) Zeiträume des Beginns der Symptome (siehe Kapitel 2.6.1) wurden sowohl subgruppenspezifisch, als auch alters- und geschlechtsstratifiziert ausgewertet.

Zum Zeitpunkt Baseline (B) unterschieden sich die Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Beginns nicht, es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $U = 176,50$ ,  $Z = -0,217$ ,  $p = 0,832$ ) (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Zeit des Beginns der Symptome.

| Gruppe          | Zeit seit Beginn der Symptome [Monate] |      |      |      |      | $p$ -Wert#<br>AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup> |
|-----------------|--|------|------|------|------|---|
|                 | $n$                                    | MW   | SD   | Min. | Max. |   |
| AD <sup>-</sup> | 25                                     | 15,7 | 11,2 | 1,0  | 48,0 | 0,832 (n.s.)                                      |
| AD <sup>+</sup> | 16                                     | 17,7 | 14,2 | 1,0  | 48,0 |   |

Gruppenstratifizierter Vergleich des Symptombeginns zum Zeitpunkt der Erstaufnahme (Delta T = B). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv,  $n$  = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum. #Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

Hinsichtlich der geschlechtsstratifizierten Daten zum Beginn der Symptome in den Gruppen (AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Subgruppen (Mann-Whitney-U-Test; männliches Studienkollektiv:  $U = 45,5$ ,  $Z = -0,343$ ,  $p = 0,739$ ; weibliches Studienkollektiv:  $U = 33,5$ ,  $Z = -0,493$ ,  $p = 0,639$ ). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Kolmogorov-Smirnov jeweils  $p > 0,05$ ). Jedoch unterschied sich der Beginn der Symptome zwischen den Geschlechtern in den jeweiligen Gruppen (AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>) signifikant voneinander und lag in der jeweils männlichen Studiengruppe jeweils höher als in der weiblichen Vergleichsgruppe (asymptotischer Wilcoxon-Test, AD<sup>-</sup>:  $z = -4,172$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 23$ , AD<sup>+</sup>:  $z = -3,413$ ,  $p < 0,001$ ,  $n = 16$ ) (vgl. Abbildung 8, Tabelle 9).

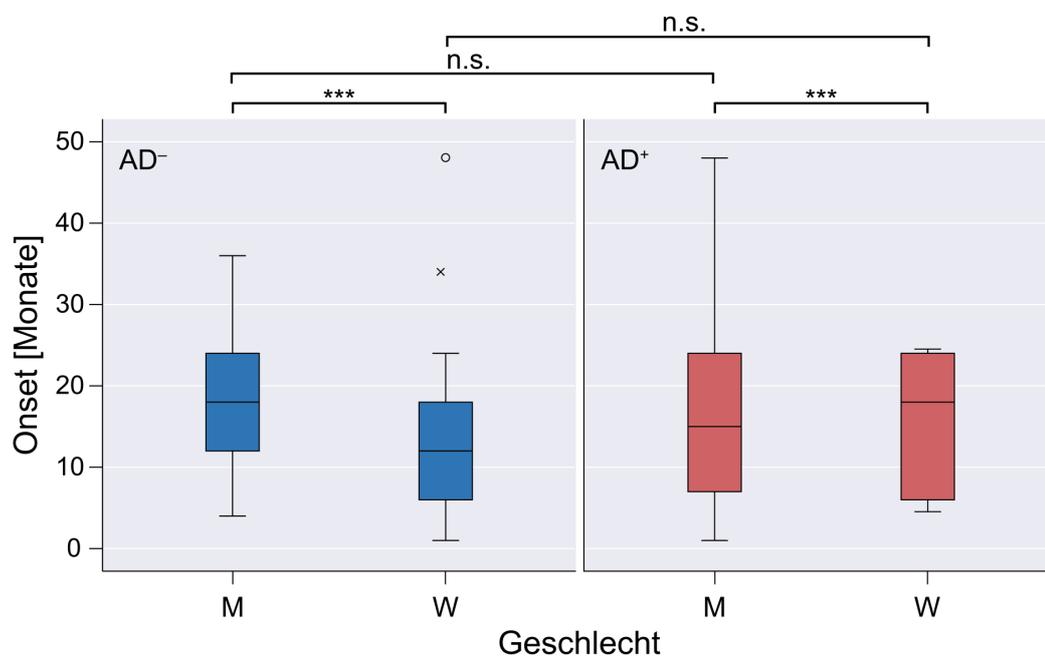


Abbildung 8: Boxplots der Zeit des Beginns der Symptome nach Subgruppen.

Dargestellt sind Median, oberes und unteres Quartil sowie Ausreißer. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, M = männlich, W = weiblich. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels dem Mann-Whitney-U-Test (zum Vergleich zwischen AD<sup>-</sup> und AD<sup>+</sup>). Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*\*\*  $p < 0,001$ .

Tabelle 9: Zeitlicher Verlauf des Beginns der Symptome.

| Gruppe          | Geschlecht | Beginn [Monate] |      |      |      |      | $p$ -Wert <sup>‡</sup><br>M vs. W | AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup>                      |
|-----------------|------------|-----------------|------|------|------|------|-----------------------------------|--|
|                 |            | <i>n</i>        | MW   | SD   | Min. | Max. |                                   |  |
| AD <sup>-</sup> | M          | 11              | 17,8 | 9,7  | 4,0  | 36,0 | < 0,001***                        | M: $p = 0,739^{\#}$ (n.s.)<br>W: $p = 0,639^{\#}$ (n.s.) |
|                 | W          | 14              | 14,2 | 12,4 | 1,0  | 48,0 |                                   |  |
| AD <sup>+</sup> | M          | 10              | 18,9 | 16,8 | 1,0  | 48,0 | < 0,001***                        |  |
|                 | W          | 6               | 15,7 | 9,5  | 4,0  | 24,0 |                                   |  |

Angegeben ist der Symptombeginn in Monaten nach Gruppen und Geschlechtsstratifizierung zum Erhebungszeitpunkt Baseline (B). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, M = männlich, W = weiblich, *n* = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum. <sup>‡</sup>Wilcoxon signed-rank Test zum gruppeninternen Vergleich der Geschlechter W und M sowie dem <sup>#</sup>Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> und AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 3.1.3 Zeitliche Verläufe der Wiederaufnahmen

Überdies wurde geprüft, ob sich die Mittelwerte der Wiederaufnahmen zu den Zeitpunkten T1 (= <6Monate) und T2 (= >6Monate) für die Gruppen AD<sup>-</sup> und AD<sup>+</sup> unterschieden. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ . Es ergab sich darüber hinaus kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Zeitpunkten der Wiederaufnahmen in der Gruppe der Alzheimer-negativen und der Alzheimer-positiven Gruppe (Zeitpunkt T1:  $U = 114,5$ ;  $Z = -0,780$ ;  $p = 0,441$ ; Zeitpunkt T2:  $U = 49,0$ ;  $Z = -1,23$ ;  $p = 0,235$ ) (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Zeitdifferenz der Wiederaufnahmen in Monaten.

| Gruppe          | Delta T | Zeitdifferenz der Wiederaufnahmen [Monate] |       |       |      |       | AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup>                        |
|-----------------|---------|--|-------|-------|------|-------|--|
|                 |         | <i>n</i>                                   | MW    | SD    | Min. | Max.  |  |
| AD <sup>-</sup> | T1      | 21   | 3,71  | 1,71  | 1,10 | 6,0   | T1: $p = 0,441^{\#}$ (n.s.)<br>T2: $p = 0,235^{\#}$ (n.s.) |
|                 | T2      | 14   | 15,82 | 13,01 | 6,10 | 49,40 |  |
| AD <sup>+</sup> | T1      | 13   | 3,22  | 0,92  | 1,40 | 4,40  |  |
|                 | T2      | 10   | 17,52 | 8,33  | 7,90 | 31,20 |  |

Subgruppenstratifizierte Zeitdifferenz zwischen den Wiederaufnahmen. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zwischen den Zeitpunkten der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum. <sup>#</sup>Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

### 3.1.4 Komorbiditäten

Die anamnestisch erhobenen oder vorliegenden Arztbriefen entnommenen Komorbiditäten wurden entsprechend der Internationalen statistischen Klassifikation der

Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM) kategorisiert und die prozentuale Häufigkeit in der Subgruppe errechnet. Es zeigte sich, dass insbesondere Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sowie endokrine (Stoffwechsel-) Erkrankungen einschließlich Hypovitaminosen in beiden Gruppen häufig verzeichnet werden konnten.

Als häufigste Komorbidität in der Alzheimer-negativen Gruppe wurden Erkrankungen des Kreislaufsystems festgestellt ( $n = 21$ ; 84,0%), gefolgt von Erkrankungen des Stoffwechsels ( $n = 20$ ; 80,0%). In letzterem Formenkreis zeigten sich insbesondere Hypovitaminosen (vor allem ein Vitamin-B12-Mangel) und Hypothyreosen als häufig vertreten.

In der Gruppe der Alzheimer-positiven Gruppe war die häufigste Komorbidität ebenfalls eine Erkrankung des Herz-Kreislauf-Systems. 87,5% der Patienten litten an einer behandlungsbedürftigen Hypertonie ( $n = 14$ ). Beide Gruppen wiesen eine hohe Anzahl von Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems / des Bindegewebes auf. Hervorzuheben ist, dass in beiden Gruppen psychische Erkrankungen und Verhaltensstörungen mit durchschnittlich 34,8% der Patienten relativ gering vertreten waren.

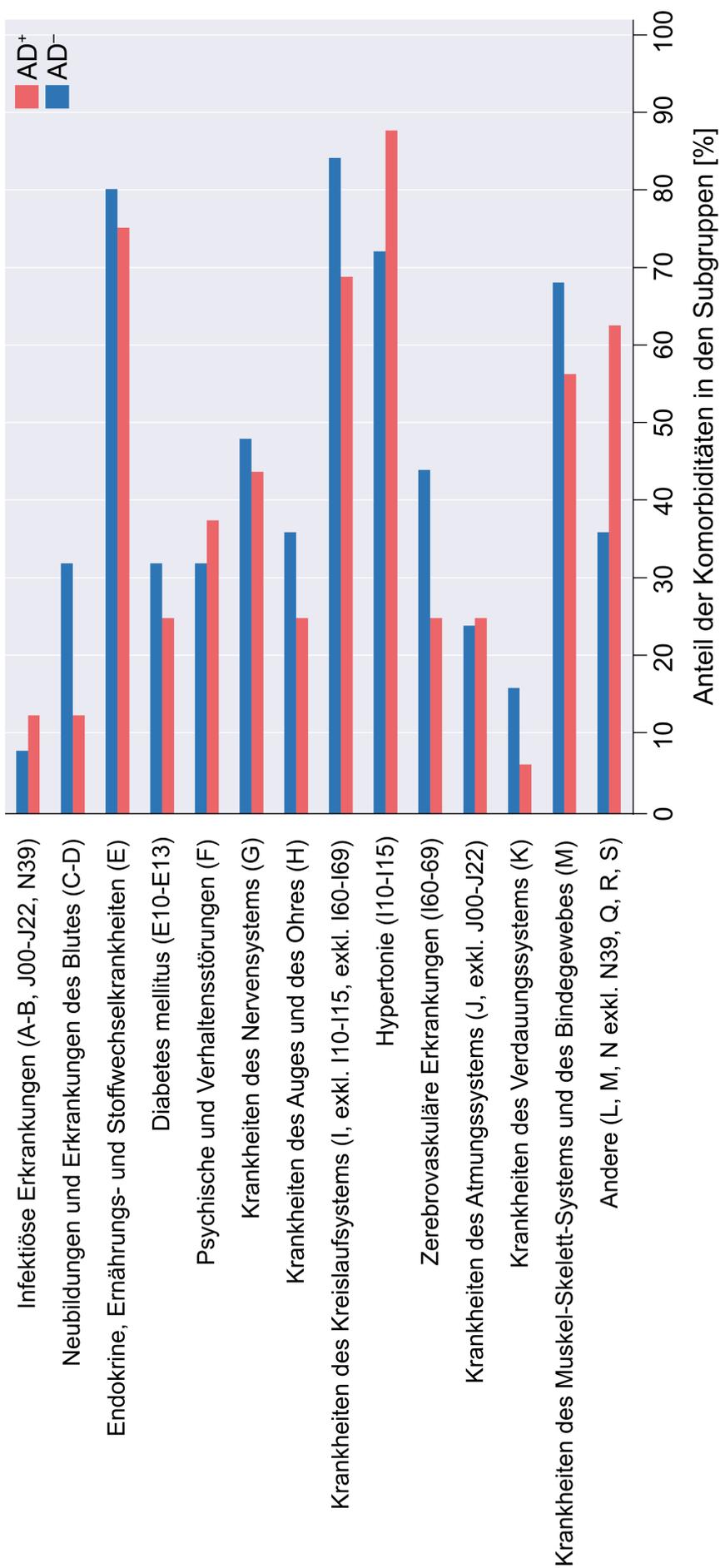
Die Alzheimer-positive Gruppe wies hier insbesondere Abhängigkeitserkrankungen und Angst- und Depressionsstörungen auf.

Eine Übersicht der statistischen Verteilung der Komorbiditäten bietet Tabelle 11, eine grafische Aufbereitung der Daten ergibt sich aus Abbildung 9.

Tabelle 11: Komorbiditäten der Subgruppen nach ICD-10-Gruppen.

| Komorbiditäten   | AD <sup>-</sup> |             | AD <sup>+</sup> |             |
|--|-----------------|-------------|-----------------|-------------|
|  | n               | %           | n               | %           |
| Infektiöse Erkrankungen (A-B, J00-J22, N39)                        | 2               | 8,0         | 2               | 12,5        |
| Neubildungen und Erkrankungen des Blutes (C-D)                     | 8               | 32,0        | 2               | 12,5        |
| Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E)             | <b>20</b>       | <b>80,0</b> | <b>12</b>       | <b>75,0</b> |
| Diabetes mellitus (E10-E13)  | 8               | 32,0        | 4               | 25,0        |
| Psychische und Verhaltensstörungen (F)                             | 8               | 32,0        | 6               | 37,5        |
| Krankheiten des Nervensystems (G)                                  | 12              | 48,0        | 7               | 43,8        |
| Krankheiten des Auges und des Ohres (H)                            | 9               | 36,0        | 4               | 25,0        |
| Krankheiten des Kreislaufsystems (I, exkl. I10-I15, exkl. I60-I69) | <b>21</b>       | <b>84,0</b> | <b>11</b>       | <b>68,8</b> |
| Hypertonie (I10-I15)   | 18              | <b>72,0</b> | 14              | <b>87,5</b> |
| Zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60-69)                             | 11              | 44,0        | 4               | 25,0        |
| Krankheiten des Atmungssystems (J, exkl. J00-J22)                  | 6               | 24,0        | 4               | 25,0        |
| Krankheiten des Verdauungssystems (K)                              | 4               | 16,0        | 1               | 6,3         |
| Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (M)    | 17              | <b>68,0</b> | 9               | <b>56,3</b> |
| Andere (L, M, N exkl. N39, Q, R, S)                                | 9               | 36,0        | 10              | <b>62,5</b> |

Angaben als absolute Zahlen sowie Prozentanteil an der Subgruppe. Hervorgehoben sind Werte >50%. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, n = Anzahl.



**Abbildung 9: Balkendiagramm der Komorbiditäten der Subgruppen nach ICD-10.**

Angaben als Prozentanteil an der Subgruppe. ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv.

## 3.2 Liquorparameter

### 3.2.1 Gesamtvergleich der gruppenstratifizierten Liquorwerte

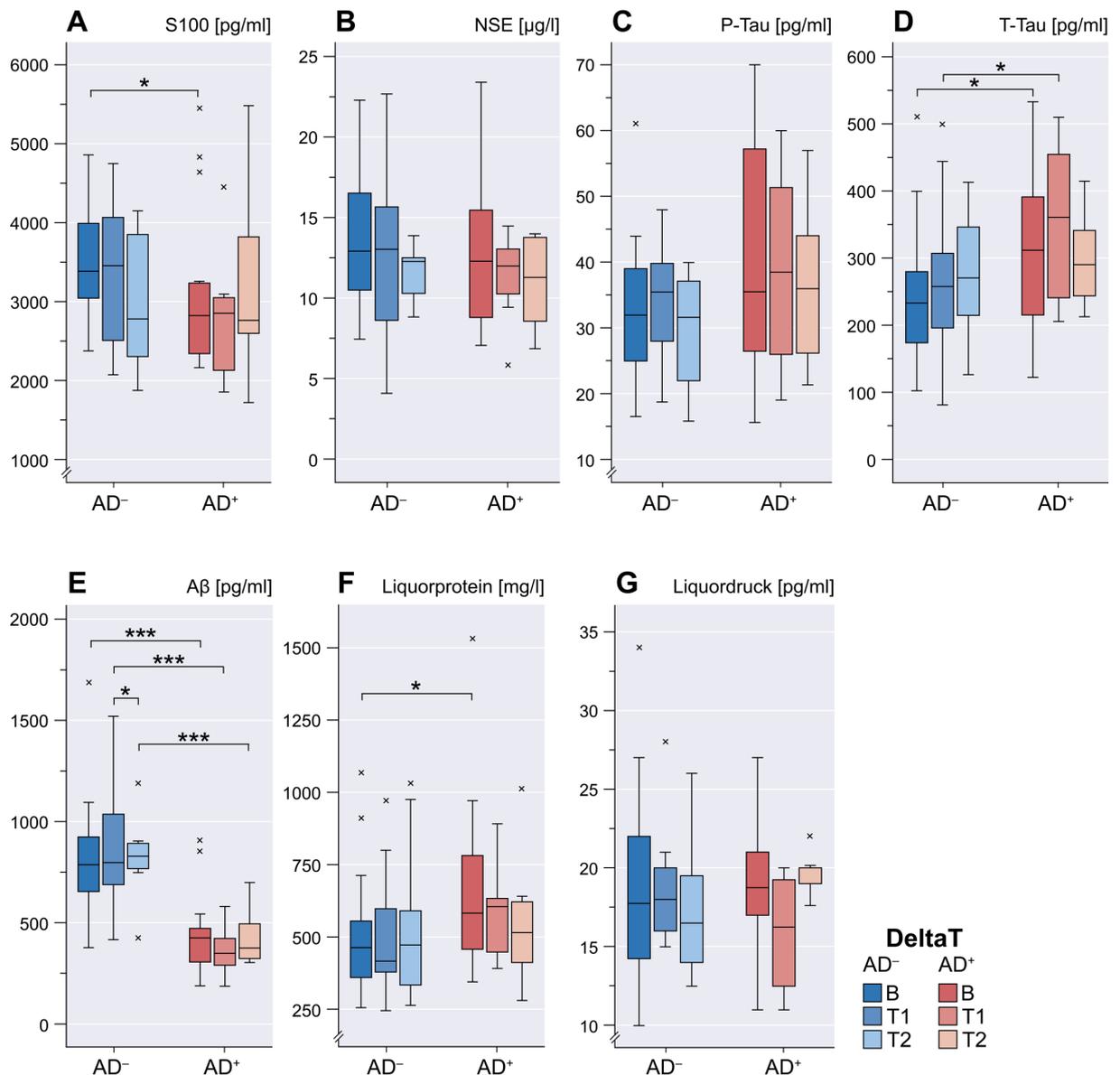
Der gruppenstratifizierte Mittelwertvergleich zu den in Tabelle 3 angegebenen Referenzwerten (siehe Seite 26) zeigte insbesondere für die Marker der Neurodegeneration abweichende und somit pathologische Befunde in beiden Gruppen. In beiden Gruppen zeigten sich erhöhte Durchschnittswerte für das Protein S100 und das Liquoreiweiß. Ein zu allen Zeitpunkten der Wiederaufnahmen erniedrigtes  $\beta$ -Amyloid war in der Alzheimer-positiven Gruppe nachweisbar. Normwertige Befunde ergaben sich in beiden Subgruppen für P-Tau sowie den Liquordruck (siehe Tabelle 12).

Zum Zeitpunkt Baseline (B) zeigten sich signifikante Unterschiede verschiedener Liquorwerte. Das Protein S100 war in der Alzheimer-negativen Gruppe erhöht (Mann-Whitney-U-Test:  $U = 84,0$ ;  $Z = -2,121$ ;  $p = 0,034$ ) und T-Tau ( $U = 107,5$ ;  $Z = -2,026$ ;  $p = 0,043$ ) sowie Liquoreiweiß ( $U = 120,0$ ;  $Z = -2,138$ ;  $p = 0,033$ ) waren hingegen in der Alzheimer-positiven Gruppe signifikant erhöht. Bei Wiederaufnahme in einem Zeitraum  $<6$  Monate ( $\Delta T = T1$ ) war ein signifikant erhöhtes T-Tau in der AD<sup>+</sup>-Gruppe nachweisbar ( $U = 44,0$ ;  $Z = -2,059$ ;  $p = 0,040$ ). Über alle Zeitpunkte der Wiederaufnahmen (T1, T2) konnte ein signifikant erniedrigtes  $\beta$ -Amyloid 1-42 für die Alzheimer-positive Gruppe gemessen werden (B:  $U = 41,0$ ;  $Z = -3,991$ ;  $p < 0,001$ ; T1:  $U = 6,0$ ;  $Z = -3,967$ ;  $p < 0,001$ ; T2:  $U = 3,0$ ;  $Z = -3,175$ ;  $p < 0,001$ ). Im Vergleich der Parameter NSE, P-Tau und Liquordruck zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Im gruppenstratifizierten Vergleich (AD<sup>-</sup>: B vs. T1, B vs. T2, T1 vs. T2) mittels Wilcoxon signed-rank Test zeigten sich lediglich für  $\beta$ -Amyloid 1-42 die Veränderungen zwischen T1 und T2 in der Alzheimer-positiven Gruppe signifikant.  $\beta$ -Amyloid 1-42 sank hier im Mittel um 48,08 pg/ml (T1:  $p = 0,028$ ; asymptotischer Wilcoxon-Test:  $z = -2,201$ ). Die einzelnen ermittelten Werte (MW, SD) der Liquorparameter sowie die statistischen Signifikanzen der Parameter innerhalb der Gruppe und zwischen den Gruppen sind in Tabelle 12 ersichtlich. Darüber hinaus bietet Abbildung 10 eine grafische Übersicht der Mittelwerte und einfachen Standardabweichung mit Angabe der Signifikanzniveaus im Gruppenvergleich zu den Zeitpunkten Baseline (B), T1 und T2.

Tabelle 12: Vergleich der Liquormesswerte.

| Parameter                  | Delta T | n  | MW     | SD    | AD <sup>-</sup> |          |           | AD <sup>+</sup> |               |           |  |
|----------------------------|---------|----|--------|-------|-----------------|----------|-----------|-----------------|---------------|-----------|--|
|                            |         |    |        |       | B vs. T1        | B vs. T2 | T1 vs. T2 | B vs. T1        | B vs. T2      | T1 vs. T2 | AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup> ** |
|                            |         |    |        |       |                 |          |           |                 |               |           |  |
| <b>S100 [pg/ml]</b>        | B       | 21 | 3579,0 | 679,2 | 0,532           | 0,176    | 0,600     | 0,484           | 0,866         | 0,144     | <b>0,034*</b>                          |
|                            | T1      | 16 | 3371,3 | 895,8 |                 |          |           |                 |               |           | 0,101                                  |
|                            | T2      | 8  | 2988,8 | 858,2 |                 |          |           |                 |               |           | 0,728                                  |
| <b>NSE [µg/l]</b>          | B       | 21 | 13,4   | 4,3   | 0,401           |          |           | 0,594           |               |           | 0,642                                  |
|                            | T1      | 15 | 12,6   | 5,6   |                 | 0,469    |           |                 | 0,866         |           | 0,512                                  |
|                            | T2      | 9  | 12,6   | 3,5   |                 |          | 0,660     |                 |               | 0,715     | 0,773                                  |
| <b>Aß 1-42 [pg/ml]</b>     | B       | 22 | 801,7  | 265,3 | 0,116           |          |           | 0,541           |               |           | <b>&lt; 0,001***</b>                   |
|                            | T1      | 17 | 879,2  | 310,5 |                 | 0,916    |           |                 | 0,374         |           | <b>&lt; 0,001***</b>                   |
|                            | T2      | 8  | 824,2  | 211,5 |                 |          | 0,600     |                 | <b>*0,028</b> |           | <b>&lt; 0,001***</b>                   |
| <b>P-Tau [pg/ml]</b>       | B       | 21 | 32,8   | 10,6  | 0,916           |          |           | 0,767           |               |           | 0,365                                  |
|                            | T1      | 16 | 34,0   | 8,5   |                 | 0,600    |           |                 | 0,953         |           | 0,527                                  |
|                            | T2      | 8  | 29,7   | 9,5   |                 |          | 0,116     |                 |               | 0,686     | 0,385                                  |
| <b>T-Tau [pg/ml]</b>       | B       | 22 | 240,4  | 97,0  | 0,501           |          |           | 0,333           |               |           | <b>0,043*</b>                          |
|                            | T1      | 17 | 258,7  | 114,2 |                 | 0,610    |           |                 | 0,441         |           | <b>0,040*</b>                          |
|                            | T2      | 8  | 275,4  | 94,5  |                 |          | 0,753     |                 |               | 0,249     | 0,700                                  |
| <b>Liquoreiweiß [mg/l]</b> | B       | 25 | 490,3  | 194,5 | 0,970           |          |           | 0,203           |               |           | <b>0,033*</b>                          |
|                            | T1      | 20 | 493,7  | 185,7 |                 | 0,600    |           |                 | 0,401         |           | 0,075                                  |
|                            | T2      | 13 | 523,8  | 258,9 |                 |          | 0,814     |                 |               | 0,345     | 0,562                                  |
| <b>Liquordruck [cmH2O]</b> | B       | 20 | 18,6   | 5,9   | 0,889           |          |           | 0,655           |               |           | 0,758                                  |
|                            | T1      | 9  | 18,8   | 4,0   |                 | 0,237    |           |                 | 0,180         |           | 0,392                                  |
|                            | T2      | 11 | 17,5   | 4,7   |                 |          | 0,273     |                 |               | 0,500     | 0,156                                  |

Gruppen- und zeitstratifizierter Vergleich der Liquorparameter. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Min. = Minimum, Max. = Maximum, S100 = Protein S100, NSE = Neuronen-spezifische Enolase, Aß 1-42 = ß-Amyloid 1-42, P-Tau = Phospho-Tau, T-Tau = Total-Tau. †Wilcoxon signed-rank-Test zum gruppeninternen Vergleich der Beobachtungszeitpunkte B, T1, T2 sowie †Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: \* p < 0,05; \*\*\* p < 0,001.



**Abbildung 10: Boxplots der Liquorparameter im zeitlichen Verlauf.**

Zeitlicher Verlauf und Vergleich der Veränderungen der Liquorparameter in den Patientenkollektiven seit dem Zeitpunkt der Diagnose Normaldruckhydrozephalus für [A] S100 = Protein S100, [B] NSE = Neuronen-spezifische Enolase, [C] P-Tau = Phospho-Tau, [D] T-Tau = Total-Tau, [E] A $\beta$  1-42 =  $\beta$ -Amyloid 1-42, [F] Liquorprotein und [G] Liquordruck. Delta T: Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, #Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup> zu den Zeitpunkten der Wiederaufnahmen. Statistische Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 3.2.2 Korrelationen der Liquorparameter im Gruppenvergleich

Es fanden sich starke und signifikante Korrelationen in beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener neurodegenerativer Liquorwerte. Sowohl in der Alzheimer-negativen, als auch in der Alzheimer-positiven Gruppe fanden sich starke positive Korrelationen zwischen P-Tau und NSE. In beiden Gruppen waren überdies positive Korrelationen zwischen dem Beginn der Symptome sowie dem Liquor-Gesamteiweiß nachweisbar. Im Vergleich der soziodemographischen Daten ergaben sich jeweils negative Korrelationen in der AD<sup>-</sup>-Gruppe für das Alter und A $\beta$  1-42 sowie für P-Tau und den Zeitpunkt der Wiederaufnahmen (siehe Tabelle 13). In der Alzheimer-negativen Gruppe zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen P-Tau und dem Liquordruck. In der Alzheimer-positiven Gruppe war dieser Zusammenhang positiv signifikant. Weiterhin zeigten sich für den Liquordruck positive Korrelationen mit den Parametern NSE und  $\beta$ -Amyloid 1-42 (siehe Tabelle 14). Diese Zusammenhänge konnten in der Alzheimer-positiven Gruppe nicht nachgewiesen werden. Weitere positive Korrelationen, die ausschließlich in der AD<sup>-</sup>-Gruppe nachweisbar waren: NSE und A $\beta$  1-42, P-Tau und A $\beta$  1-42, S100 und T-Tau sowie A $\beta$  1-42 und T-Tau.

**Tabelle 13: Korrelationen der Liquorparameter in der Subgruppe AD<sup>-</sup>.**

|                                 |          | Gruppe: AD <sup>-</sup> |                     |              |              |                   |                   |              |        |                   |                  |
|---------------------------------|----------|-------------------------|---------------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------|--------|-------------------|------------------|
|                                 |          | Alter                   | Wieder-<br>aufnahme | Beginn       | S100         | NSE               | A $\beta$<br>1-42 | P-Tau        | T-Tau  | Liquor-<br>eiweiß | Liquor-<br>druck |
| <b>S100</b>                     | <i>r</i> | 0,259                   | -0,362              | -0,329       | –            |                   |                   |              |        |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,086                   | 0,082               | 0,157        |              |                   |                   |              |        |                   |                  |
| <b>NSE</b>                      | <i>r</i> | -0,149                  | -0,045              | -0,423       | 0,274        | –                 |                   |              |        |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,328                   | 0,835               | 0,071        | 0,080        |                   |                   |              |        |                   |                  |
| <b>A<math>\beta</math> 1-42</b> | <i>r</i> | -,312*                  | -0,306              | -0,300       | 0,045        | ,566***           | –                 |              |        |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | <b>0,033</b>            | 0,136               | 0,199        | 0,772        | <b>&lt; 0,001</b> |                   |              |        |                   |                  |
| <b>P-Tau</b>                    | <i>r</i> | 0,055                   | -,440*              | -0,190       | 0,230        | ,437**            | ,352*             | –            |        |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,719                   | <b>0,032</b>        | 0,435        | 0,143        | <b>0,004</b>      | <b>0,018</b>      |              |        |                   |                  |
| <b>T-Tau</b>                    | <i>r</i> | 0,177                   | 0,117               | -0,272       | ,350*        | ,395**            | ,310*             | ,400**       | –      |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,234                   | 0,577               | 0,245        | <b>0,020</b> | <b>0,009</b>      | <b>0,034</b>      | <b>0,006</b> |        |                   |                  |
| <b>Liquor-<br/>eiweiß</b>       | <i>r</i> | -0,222                  | -0,178              | ,460*        | 0,175        | -0,239            | –                 | 0,010        | 0,113  | –                 |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,095                   | 0,322               | <b>0,027</b> | 0,250        | 0,114             | 0,990             | 0,947        | 0,450  |                   |                  |
| <b>Liquordruck</b>              | <i>r</i> | -0,160                  | 0,194               | -0,049       | -0,175       | -0,027            | –                 | –            | -0,298 | -0,120            | –                |
|                                 | <i>p</i> | 0,325                   | 0,411               | 0,841        | 0,365        | 0,889             | 0,701             | <b>0,024</b> | 0,110  | 0,467             |                  |

Übersicht der Korrelationen untersuchter Parameter in der Subgruppe AD<sup>-</sup>. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, S100 = Protein S100, NSE = Neuronen-spezifische Enolase, A $\beta$  1-42 =  $\beta$ -Amyloid 1-42, P-Tau = Phospho-Tau, T-Tau = Total-Tau, *r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Statistische Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

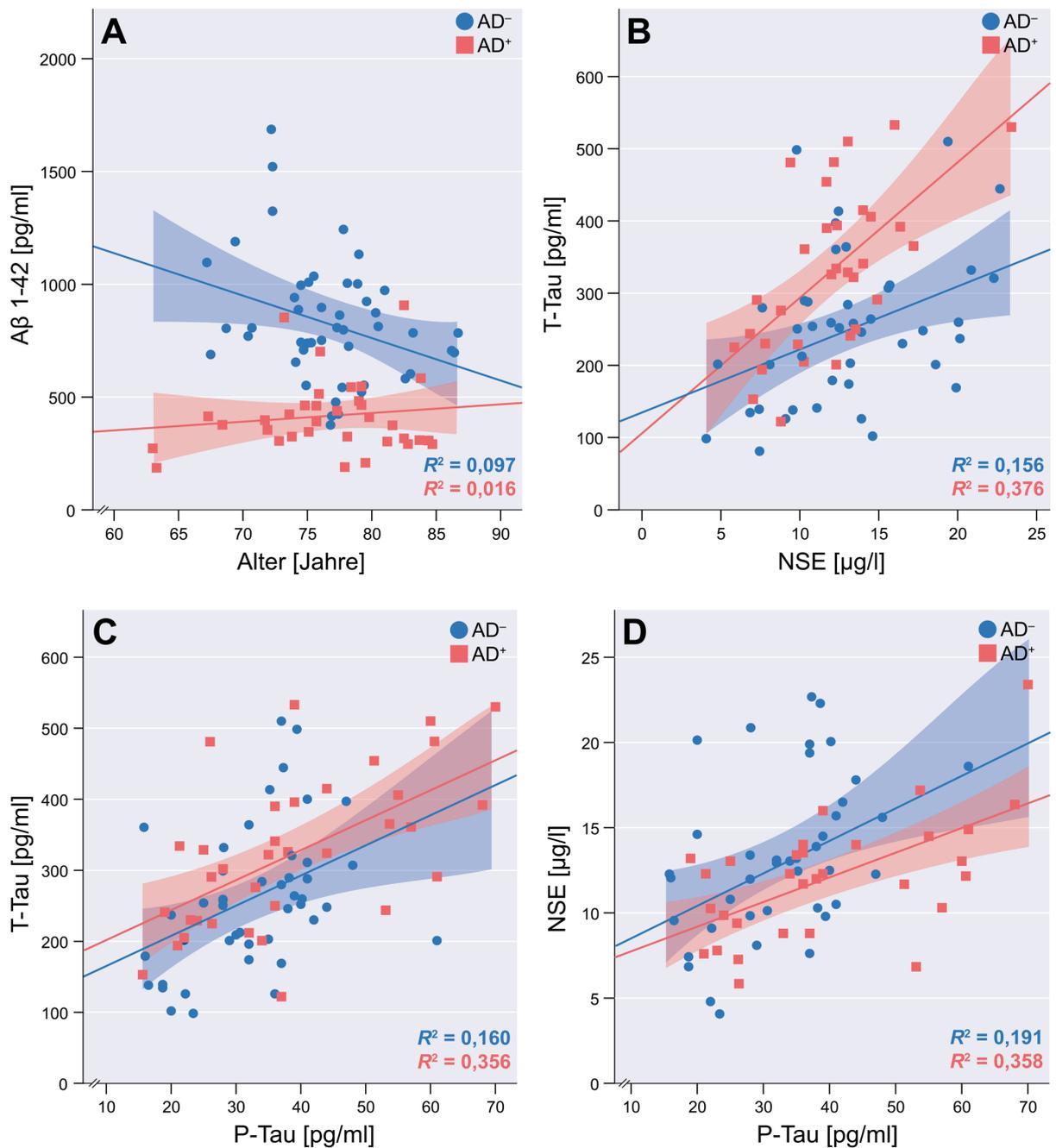
In der Alzheimer-positiven Gruppe zeigte sich eine positive Korrelation für die Liquorwerte S100 und NSE. Besonders hingewiesen werden soll auf die Zusammenhänge zwischen NSE und A $\beta$  1-42, P-Tau sowie T-Tau mit positiven Korrelationen in der Alzheimer-negativen Gruppe, die ebenfalls in der Alzheimer-positiven Gruppe für die Liquorwerte NSE und P-Tau sowie T-Tau nachweisbar waren.

In Abbildung 11 sind die Korrelationsgraphen mit den dazugehörigen Determinationskoeffizienten ( $R^2$ ) abgebildet. Neben den für beide Gruppen nachgewiesenen Korrelationen (s.u.; [B], [C], [D] und [E]) sind ebenfalls die Korrelationen zwischen Alter und A $\beta$  1-42 für die Alzheimer-negative Gruppe (Abbildung 11 [A]) sowie die Korrelation zwischen dem Liquordruck und A $\beta$  1-42 für die Alzheimer-positive Gruppe abgebildet.

**Tabelle 14: Korrelationen der Liquorparameter in der Subgruppe AD<sup>+</sup>.**

| Gruppe: AD <sup>+</sup>         |          |       |                     |              |              |                   |                   |                   |       |                   |                  |
|---------------------------------|----------|-------|---------------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|------------------|
|                                 |          | Alter | Wieder-<br>aufnahme | Beginn       | S100         | NSE               | A $\beta$<br>1-42 | P-Tau             | T-Tau | Liquor-<br>eiweiß | Liquor-<br>druck |
| <b>S100</b>                     | <i>r</i> | 0,004 | 0,324               | 0,047        | –            |                   |                   |                   |       |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,985 | 0,220               | 0,873        |              |                   |                   |                   |       |                   |                  |
| <b>NSE</b>                      | <i>r</i> | 0,147 | -0,163              | 0,224        | ,374*        | –                 |                   |                   |       |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,430 | 0,532               | 0,422        | <b>0,042</b> |                   |                   |                   |       |                   |                  |
| <b>A<math>\beta</math> 1-42</b> | <i>r</i> | 0,128 | -0,037              | -0,016       | -0,066       | 0,226             | --                |                   |       |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,471 | 0,880               | 0,953        | 0,729        | 0,213             |                   |                   |       |                   |                  |
| <b>P-Tau</b>                    | <i>r</i> | 0,157 | 0,132               | 0,186        | 0,189        | ,598***           | 0,046             | –                 |       |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,375 | 0,590               | 0,491        | 0,317        | <b>&lt; 0,001</b> | 0,792             |                   |       |                   |                  |
| <b>T-Tau</b>                    | <i>r</i> | 0,290 | -0,423              | 0,074        | 0,153        | ,613***           | 0,061             | ,596***           | –     |                   |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,096 | 0,071               | 0,784        | 0,418        | <b>&lt; 0,001</b> | 0,726             | <b>&lt; 0,001</b> |       |                   |                  |
| <b>Liquor-<br/>eiweiß</b>       | <i>r</i> | 0,184 | 0,157               | ,506*        | 0,174        | 0,056             | 0,137             | 0,094             | 0,018 | –                 |                  |
|                                 | <i>p</i> | 0,306 | 0,534               | <b>0,045</b> | 0,357        | 0,763             | 0,439             | 0,597             | 0,919 |                   |                  |
| <b>Liquordruck</b>              | <i>r</i> | 0,023 | 0,329               | 0,034        | 0,207        | ,491*             | ,505*             | ,482*             | 0,402 | 0,172             | –                |
|                                 | <i>p</i> | 0,927 | 0,388               | 0,925        | 0,424        | <b>0,039</b>      | <b>0,027</b>      | <b>0,037</b>      | 0,088 | 0,494             |                  |

Übersicht der Korrelationen untersuchter Parameter in der Subgruppe AD<sup>+</sup>. AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, S100 = Protein S100, NSE = Neuronen-spezifische Enolase, A $\beta$  1-42 =  $\beta$ -Amyloid 1-42, P-Tau = Phospho-Tau, T-Tau = Total-Tau, *r* = Korrelationskoeffizient nach Spearman. Statistische Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .



**Abbildung 11: Korrelationsgraphen der Liquorparameter.**

Einen statistischen Zusammenhang in der Korrelationsanalyse zeigten: [A]  $\beta$ -Amyloid 1-42 (A $\beta$  1-42) versus Alter, [B] Total Tau (T-Tau) versus Neuronen-spezifische Enolase (NSE), [C] T-Tau versus Phospho-Tau (P-Tau), [D] NSE versus P-Tau, [E] Liquoreiwei $\beta$  versus Beginn der Symptome, [F]  $\beta$ -Amyloid 1-42 (A $\beta$  1-42) versus Liquordruck. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv,  $R^2$  = Determinationskoeffizient.

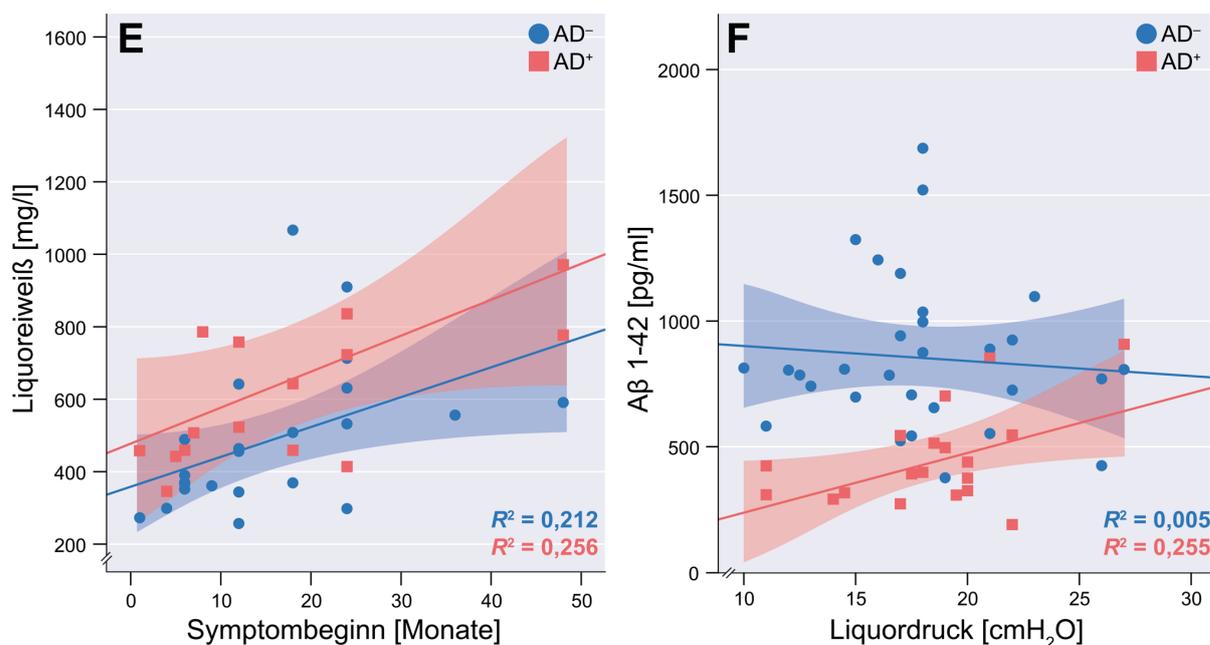


Abbildung 11: (fortgesetzt)

### 3.3 Inkontinenz

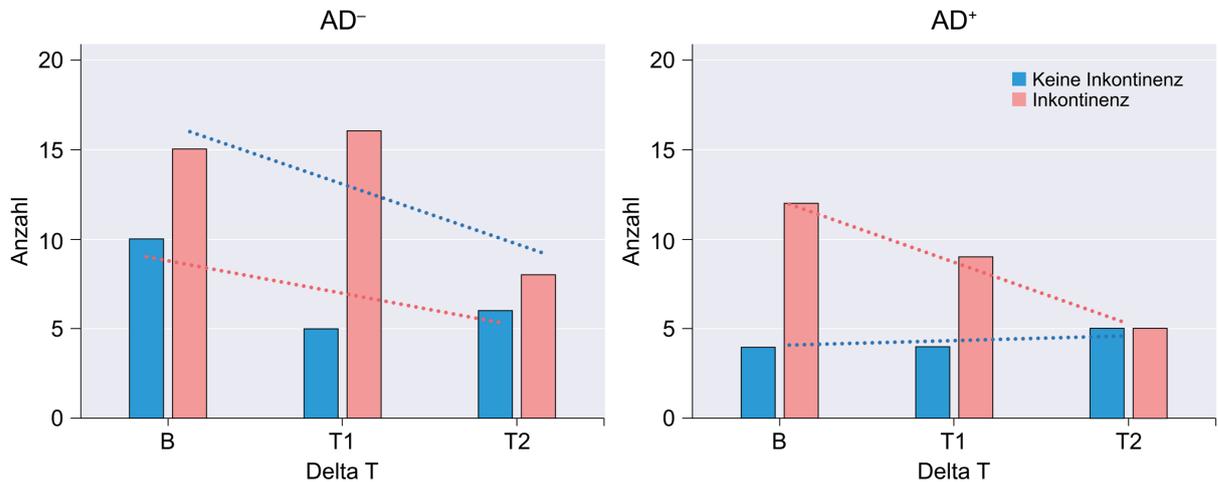
Zum Zeitpunkt Baseline (B) wiesen 60% der Patienten mit negativer Alzheimer-Konstellation im Liquor eine Inkontinenz auf. In der Gruppe der positiven Alzheimer-Patienten lag der Anteil bei 75%. Durch die Beeinträchtigung des *Tractus corticospinalis* kommt es zu einer dysregulierten Blasenfunktion [64]. Zu allen Zeitpunkten unterschieden sich die Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Inkontinenz nicht (vgl. Tabelle 15). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (exakter Mann-Whitney-U-Test zum Zeitpunkt B:  $U = 170,0$ ,  $Z = -0,976$ ,  $p = 0,329$ ; T1:  $U = 127,0$ ,  $Z = -0,440$ ,  $p = 0,660$ ; T2:  $U = 65,0$ ,  $Z = -0,339$ ,  $p = 0,735$ ) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Gruppenvergleich der Inkontinenzbeschwerden.

| Gruppe          | Delta T | Inkontinenz |                       |                 |      | p-Wert <sup>#</sup> (AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup> )                |
|-----------------|---------|-------------|-----------------------|-----------------|------|---|
|                 |         | n           | Keine Inkontinenz (n) | Inkontinenz (n) | %    |   |
| AD <sup>-</sup> | B       | 25          | 10                    | 15              | 60,0 | B: $p = 0,329$ (n.s.)<br>T1: $p = 0,660$ (n.s.)<br>T2: $p = 0,735$ (n.s.) |
|                 | T1      | 21          | 5                     | 16              | 76,2 |   |
|                 | T2      | 14          | 6                     | 8               | 57,1 |   |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16          | 4                     | 12              | 75,0 |   |
|                 | T1      | 13          | 4                     | 9               | 69,2 |   |
|                 | T2      | 10          | 5                     | 5               | 50,0 |   |

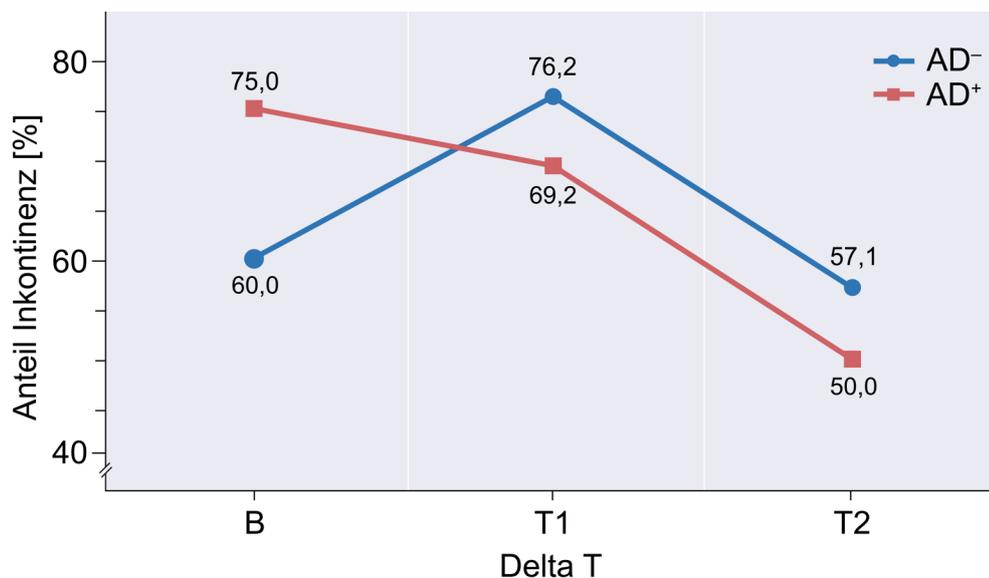
Gruppenvergleich der Inkontinenz bei Erst- und Wiederaufnahme. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl. <sup>#</sup>Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

Im Verlauf der Wiederaufnahmen zeigt sich in beiden Gruppen nach wiederholtem Tap-Test eine deutliche Abnahme der Inkontinenz. Initial lag der Anteil der Patienten mit einer Urininkontinenz in der Alzheimer-positivem Gruppe bei 75%. Hingegen gaben lediglich 60% der Alzheimer-negativen Patienten dieses Symptom an. Im Verlauf der Studie und der Wiederaufnahmen konnte in beiden Gruppen eine Abnahme auf die Hälfte der Patienten verzeichnet werden (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13).



**Abbildung 12: Säulendiagramm der Anteile der Inkontinenz.**

Abgebildet ist die subjektive Angabe einer Inkontinenz in den untersuchten Subgruppen zu den Zeitpunkten der Wiederaufnahmen mit überlagerter linearer Interpolationslinie. Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B), Zeitpunkt der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate) AD<sup>-</sup> = Alzheimer negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer positiv.



**Abbildung 13: Zeitliche Dynamik der Inkontinenz.**

Angegeben sind die prozentualen Veränderungen der Mittelwerte der Patienten mit Inkontinenzbeschwerden in [%]. Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B), Zeitpunkt der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate) AD<sup>-</sup> = Alzheimer negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer positiv,  $n$  = Anzahl.

### 3.4 Verbesserung der Gehfähigkeit nach Tap-Test

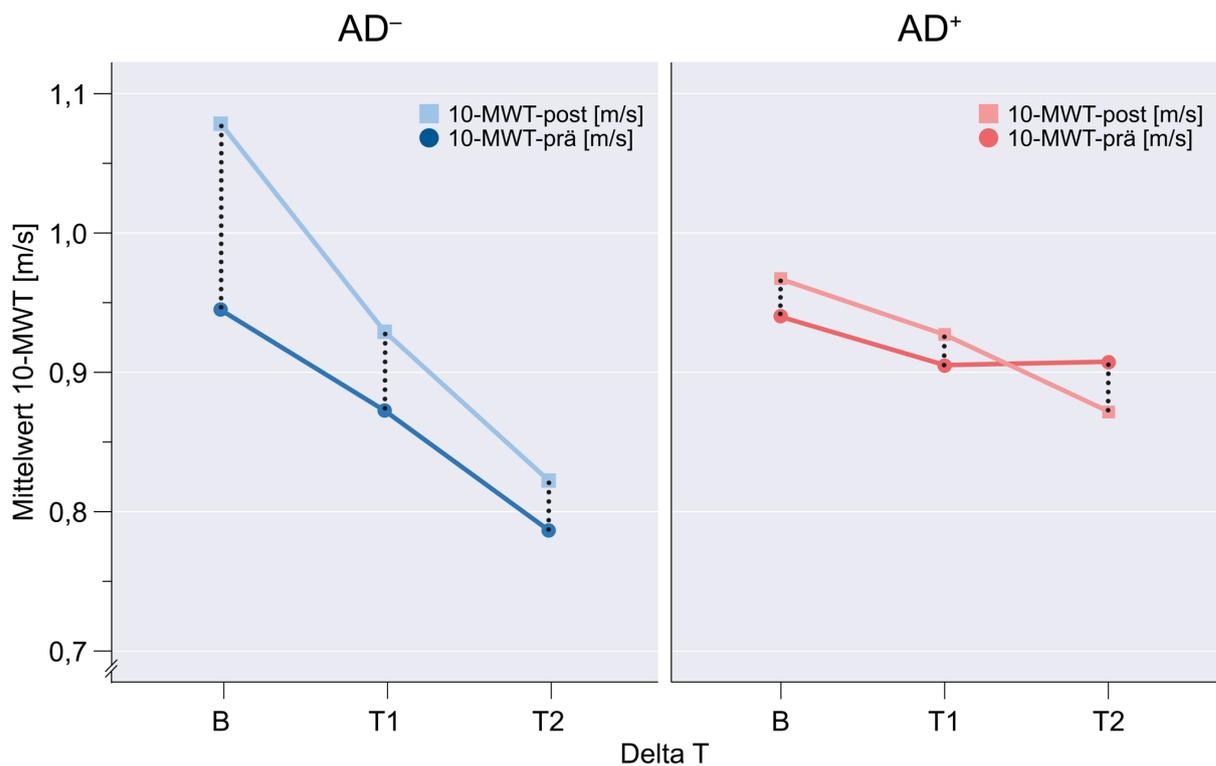
#### 3.4.1 10 Meter-walk-Test (10-MWT)

Die Patienten beider Gruppen zeigten im 10 Meter-walk-Test (10-MWT) eine im Vergleich zu den Normalwerten deutlich reduzierte Gehgeschwindigkeit (altersnormierte Gehgeschwindigkeit:  $2,1 \pm 0,35$  m/s) [127,152]. Im Gesamtvergleich über alle Zeitpunkte zeigte sich eine höhere Durchschnittsgeschwindigkeit in der Prä-Tap-Testung der AD<sup>+</sup>-Gruppe. Im gruppenstratifizierten Vergleich zeigten sich für den 10 Meter-walk-Test über den Zeitraum der Wiederaufnahmen in beiden Gruppen Veränderungen zwischen den Prä- und den Post-Tap-Werten (vgl. Tabelle 16, Abbildung 14). Dabei ergaben sich durchgängig Verbesserungen (angegeben als prozentuale Veränderung des Vor- zum Nachwert). Die prozentualen Veränderungen der Alzheimer-negativen Gruppe zeigten eine kontinuierlich absinkende Tendenz (B: 15,4%, T1: 11,6%, T2: 5,1%), wohingegen die Werte der Alzheimer-positiven Gruppe zunächst stiegen (B: 1,6%, T1: 12,8%), jedoch anschließend nicht unter das Ausgangsniveau zum Zeitpunkt B sanken (T2: 5,7%).

**Tabelle 16: Gruppenstratifizierter Vergleich des 10-MWT.**

| Gruppe          | Delta T | n  | 10-MWT prä [m/s] |       | 10-MWT post [m/s] |       | Änderung 10-MWT prä/post [%] | ANOVA<br>p-Wert <sup>¶</sup> |
|-----------------|---------|----|------------------|-------|-------------------|-------|------------------------------|------------------------------|
|                 |         |    | MW               | SD    | MW                | SD    |                              |                              |
| AD <sup>-</sup> | B       | 25 | 0,945            | 0,323 | 1,078             | 0,357 | 15,4                         | < 0,001***                   |
|                 | T1      | 21 | 0,873            | 0,426 | 0,929             | 0,396 | 11,6                         | n.s.                         |
|                 | T2      | 14 | 0,787            | 0,178 | 0,822             | 0,208 | 5,1                          | n.s.                         |
|                 | gesamt  | 60 | 0,883            | 0,339 | 0,966             | 0,354 | 11,6                         |                              |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16 | 0,940            | 0,364 | 0,967             | 0,494 | 1,6                          | n.s.                         |
|                 | T1      | 13 | 0,905            | 0,312 | 0,927             | 0,239 | 12,8                         | n.s.                         |
|                 | T2      | 10 | 0,907            | 0,442 | 0,872             | 0,319 | 5,7                          | n.s.                         |
|                 | gesamt  | 39 | 0,920            | 0,360 | 0,929             | 0,374 | 6,4                          |                              |

Vergleich der Prä- und Post-Tap-Werte für den 10 Meter-walk-Test (10-MWT) angegeben in [m/s] sowie die prozentuale Veränderung in [%]. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Test. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*\*\* p < 0,001.



**Abbildung 14: Verbundliniendiagramm der longitudinalen Analyse des 10-MWT.**

Angegeben ist die gemessene Zeit für das Zurücklegen von 10 Metern in [m/s] für den 10 Meter-walk-Test (10-MWT). Abgebildet sind die Mittelwerte sowie die linearen Interpolationslinien der Prä-/Post-Tab-Veränderungen. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate).

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für den 10-MWT berechnet. Eine signifikante Verbesserung in der Gehgeschwindigkeit konnte zum Zeitpunkt der Erstaufnahme (Delta T = Baseline) für die Alzheimer-negative Gruppe verzeichnet werden (B:  $F(1; 24) = 19,316$ ;  $\eta p^2 = 0,446$ ;  $p < 0,001$ ). Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tab-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 17.

Tabelle 17: ANOVA 10 Meter-walk-Test (10-MWT)

| Gruppe          | Delta T | n  | 10-MWT |           |                     |            |       | Diff. prä vs. post |       |
|-----------------|---------|----|--------|-----------|---------------------|------------|-------|--------------------|-------|
|                 |         |    | F      | F(d.f.)   | p-Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ |       |                    |       |
| AD <sup>-</sup> | B       | 25 | 19,316 | 1,0; 24,0 | < 0,001***          | 0,446      | 0,945 | vs.                | 1,078 |
|                 | T1      | 21 | 1,020  | 1,0; 20,0 | 0,324               | 0,049      | 0,873 | vs.                | 0,929 |
|                 | T2      | 14 | 1,403  | 1,0; 13,0 | 0,257               | 0,097      | 0,787 | vs.                | 0,822 |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16 | 0,209  | 1,0; 15,0 | 0,654               | 0,014      | 0,940 | vs.                | 0,967 |
|                 | T1      | 13 | 0,067  | 1,0; 12,0 | 0,800               | 0,006      | 0,905 | vs.                | 0,927 |
|                 | T2      | 10 | 0,116  | 1,0; 9,0  | 0,741               | 0,013      | 0,907 | vs.                | 0,872 |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für den 10 Meter-walk-Test (10-MWT). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl, F(d.f.) = Freiheitsgrade der F-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat. Statistische Signifikanz: \*\*\*  $p < 0,001$ .

### 3.4.2 Timed up-and-go Test (TUG)

Die Patienten beider Gruppen zeigten im Timed up-and-go Test (TUG) eine im Vergleich zu den Normwerten deutlich reduzierte Gehgeschwindigkeit (altersnormierte Spanne: 8,2–10,2 Sekunden) [127,144]. Im Gesamtvergleich über alle Zeitpunkte zeigte sich in der AD<sup>+</sup>-Gruppe eine höhere Durchschnittsgeschwindigkeit in der Prä-, als auch in der Post-Tap-Testung. Für den gruppenstratifizierten Vergleich im Timed up-and-go Test zeigten sich für beide Gruppen positive Veränderungen im Vergleich der Prä-/Post-Tap Werte. Den höchsten Änderungswert erzielte hierbei die Gruppe der Patienten mit einer Alzheimer-positiven Signatur zum Zeitpunkt T2 (prä vs. post: 22,198 ± 14,088 s vs. 16,760 ± 10,880 s; 24,50% Veränderung). Zu den Zeitpunkten B und T1 wies diese Gruppe jedoch lediglich geringe Veränderungen auf (B = 2,82%; T1 = 3,72%). Für die Alzheimer-negative Gruppe zeigte sich zunächst eine Zunahme der motorischen Funktion im TUG zwischen B (8,51%) und T1 (18,67%) und eine anschließende Abnahme der Veränderung (T2 = 7,31%). Im Durchschnitt war die Gruppe der Alzheimer-negativen Patienten über die Gesamtzeit im Timed up-and-go Test normal schneller, als die Alzheimer-positive Gruppe (AD<sup>-</sup>: MW prä = 15,742 vs. MW post = 14,001; AD<sup>+</sup>: MW prä = 18,670 vs. MW post = 16,027). Eine tabellarische Übersicht der motorischen Werte im TUG bietet Tabelle 18.

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-

transformierten Mittelwerte für den TUG berechnet. Für alle Zeiträume der Wiederaufnahmen konnten keine signifikanten Verbesserungen in der Zeit für den Test registriert werden (für alle Veränderungen gilt:  $p > 0,05$ ). Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tab-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 18.

**Tabelle 18: Gruppenstratifizierter Vergleich TUG.**

| Gruppe          | Delta T | n  | TUG prä [s] |        | TUG post [s] |        | Änderung TUG prä/post [%] | ANOVA <sup>‡</sup> |
|-----------------|---------|----|-------------|--------|--------------|--------|---------------------------|--------------------|
|                 |         |    | MW          | SD     | MW           | SD     |                           |                    |
| AD <sup>-</sup> | B       | 25 | MW          | SD     | MW           | SD     | 8,5                       | n.s.               |
|                 | T1      | 21 | 15,073      | 5,863  | 13,790       | 5,655  | 16,5                      | n.s.               |
|                 | T2      | 14 | 16,244      | 6,658  | 13,212       | 4,139  | 7,3                       | n.s.               |
|                 | gesamt  | 60 | 17,151      | 5,690  | 15,897       | 5,408  | 11,1                      |                    |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16 | 15,742      | 6,057  | 14,001       | 5,107  | -0,6                      | n.s.               |
|                 | T1      | 13 | 15,512      | 5,567  | 15,074       | 5,400  | 16,4                      | n.s.               |
|                 | T2      | 10 | 16,935      | 5,249  | 16,305       | 4,918  | 27,3                      | n.s.               |
|                 | gesamt  | 39 | 22,198      | 14,088 | 16,760       | 10,880 | 14,1                      |                    |

Vergleich der Prä- und Post-Tab-Werte für den Timed up-and-go Test normal (TUG) angegeben in Sekunden [s] sowie die prozentuale Veränderung in Prozent [%]. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. <sup>‡</sup>Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Test. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

### 3.4.3 Timed up-and-go Test dual task (TUG-DT)

Im Timed up-and-go Test dual task zeigten sich für die Alzheimer-negative Gruppe durchgehend positive Veränderungen im Vergleich der Prä-/Post-Tab Werte. Für die Alzheimer-positive Gruppe ergab sich nach einer initial positiven Veränderung (Delta T = B) eine Abnahme der prozentualen Veränderung als Ausdruck einer Verschlechterung der Werte. Anschließend zeigte sich jedoch eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse mit nun 19,61%. Dies entspricht dem höchsten Änderungswert im Gruppenvergleich für TUG-DT (prä vs. post:  $23,626 \pm 17,481$  s vs.  $18,994 \pm 12,349$  s; 19,61% Veränderung). Zu den Zeitpunkten B und T1 wies die Alzheimer-negative Gruppe zunächst deutliche positive Veränderungen auf (B = 17,66%; T1 = 16,95%). Zum Zeitpunkt T2 betrug die Veränderung lediglich 7,84%.

Im Durchschnitt war die Gruppe der Alzheimer-negativen Patienten über die Gesamtzeit im Timed up-and-go Test dual task schneller als die Alzheimer-positive Gruppe

(AD<sup>-</sup>: MW prä = 18,502 vs. MW post = 16,181; AD<sup>+</sup>: MW prä = 20,196 vs. MW post = 17,579). Eine tabellarische Übersicht der motorischen Werte im TUG-DT bietet Tabelle 19.

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für den TUG-DT berechnet. Für alle Zeiträume der Wiederaufnahmen konnten keine signifikanten Verbesserungen in der Zeit für den Test registriert werden (für alle Veränderungen gilt:  $p > 0,05$ ). Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tab-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich ebenfalls aus Tabelle 19.

**Tabelle 19: Gruppenstratifizierter Vergleich TUG-DT.**

| Gruppe          | Delta T | n  | TUG-DT prä [s] |        | TUG-DT post [s] |                     | Änderung TUG-DT prä/post [%] | ANOVA <sup>‡</sup> |
|-----------------|---------|----|----------------|--------|-----------------|---------------------|------------------------------|--------------------|
|                 |         |    | MW             | SD     | MW              | p-Wert <sup>¶</sup> |                              |                    |
| AD <sup>-</sup> | B       | 25 | 19,469         | 10,100 | 15,1            | n.s.                | 8,5                          | n.s.               |
|                 | T1      | 21 | 16,971         | 4,075  | 14,6            | n.s.                | 16,5                         | n.s.               |
|                 | T2      | 14 | 20,561         | 8,752  | 7,8             | n.s.                | 7,3                          | n.s.               |
|                 | gesamt  | 60 | 18,502         | 8,009  | 12,4            |                     | 11,1                         |                    |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16 | 19,996         | 13,458 | 19,9            | n.s.                | -0,6                         | n.s.               |
|                 | T1      | 13 | 18,645         | 4,157  | -0,6            | n.s.                | 16,4                         | n.s.               |
|                 | T2      | 10 | 23,626         | 17,481 | 11,6            | n.s.                | 27,3                         | n.s.               |
|                 | gesamt  | 39 | 20,196         | 12,182 | 12,9            |                     | 14,1                         |                    |

Vergleich der Prä- und Post-Tab-Werte für den Timed up-and-go Test dual task (TUG-DT), angegeben in Sekunden [s] sowie die prozentuale Veränderung in Prozent [%]. AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. <sup>‡</sup>Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Test. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

#### 3.4.4 Vergleich der Gehfähigkeit zwischen den Patientengruppen

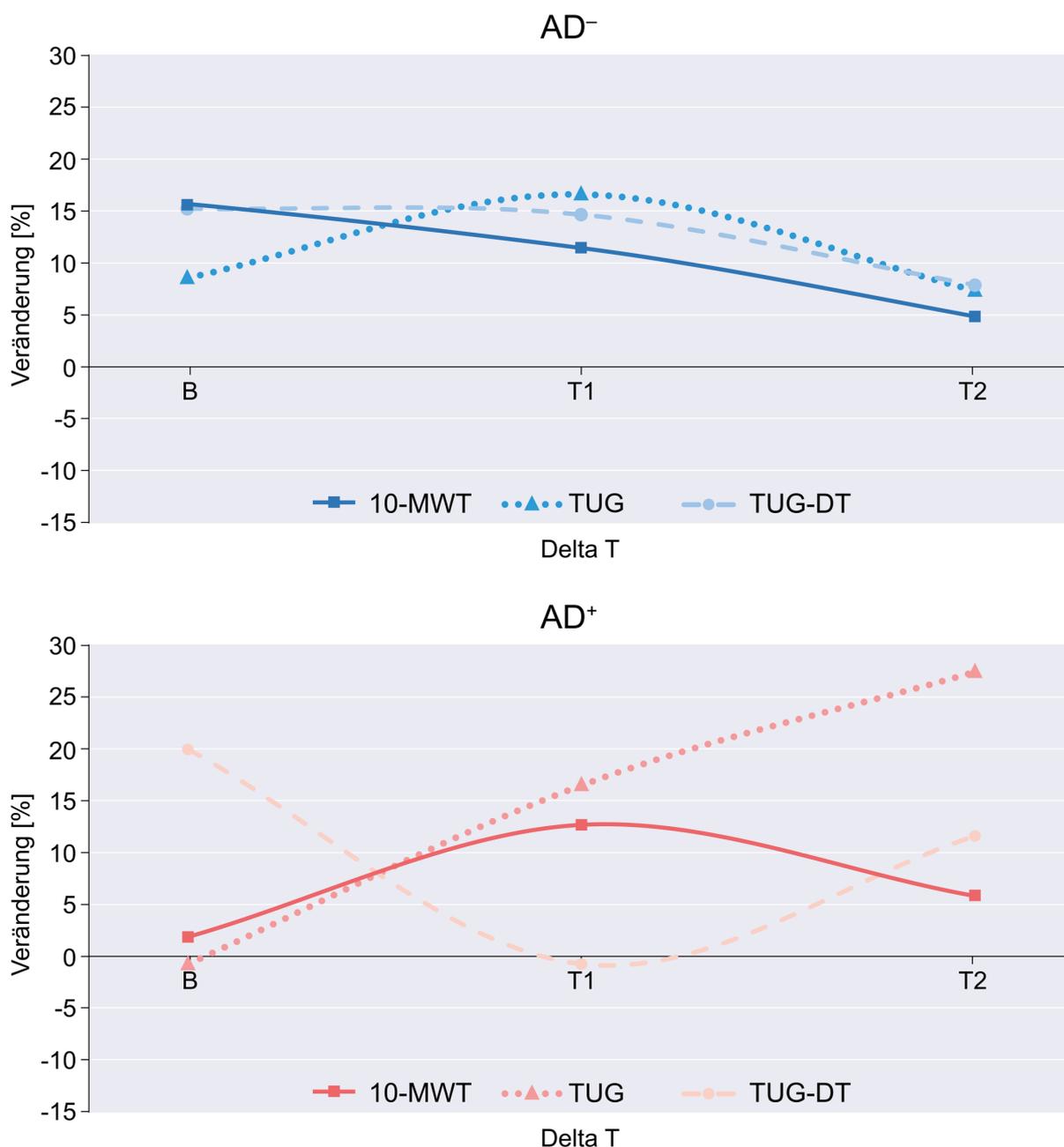
Der Vergleich der gruppenstratifizierten prozentualen Veränderungen über die Zeit für die beiden Gruppen zeigte, dass sich lediglich die Werte für den TUG zum Zeitpunkt Baseline (B) signifikant unterscheiden ( $p < 0,05$ ). Für alle anderen Werte gilt:  $p > 0,05$ . Eine zusammenfassende Darstellung der Werte ergibt sich aus Tabelle 20.

Tabelle 20: Vergleich der prozentualen Änderungen der motorischen Tests.

| Gruppe   | Delta T | Änderung 10-MWT [%] | Änderung TUG [%] | Änderung TUG-DT [%] |
|--|---------|---------------------|------------------|---------------------|
|  |         | MW                  | MW               | MW                  |
| AD <sup>-</sup>  | B       | 15,4                | 8,5              | 15,1                |
|  | T1      | 11,6                | 16,5             | 14,6                |
|  | T2      | 5,1                 | 7,3              | 7,8                 |
| AD <sup>+</sup>  | B       | 1,6                 | -0,6             | 19,9                |
|  | T1      | 12,8                | 16,4             | -0,6                |
|  | T2      | 5,7                 | 27,3             | 11,6                |
| AD <sup>-</sup> vs. AD <sup>+</sup><br>(p-Wert) <sup>#</sup> | B       | 0,989               | <b>*0,037</b>    | 0,79                |
|  | T1      | 0,441               | 0,264            | 0,14                |
|  | T2      | 0,625               | 0,776            | 0,78                |

Angegeben sind die Mittelwerte (MW) der prozentualen Veränderungen in [%] für den 10 Meter-walk-Test (10-MWT), den Timed up-and-go Test normal (TUG) und den Timed up-and-go Test dual task (TUG-DT). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate). <sup>#</sup>Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Subgruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup>. Statistische Signifikanz: \*  $p < 0,05$ .

Im grafischen Vergleich der prozentualen Veränderungswerte zeigte sich ein eindeutiger Trend zwischen den beiden Gruppen: Für alle drei motorischen Testdomänen in der Alzheimer-negativen Gruppe ergaben sich positive Änderungen im Prä-/Post-Tap-Vergleich, die jedoch im zeitlichen Verlauf deutlich abnahmen. Ebenso die durchschnittliche prozentuale Änderung nahm ab. In der Alzheimer-positiven Gruppe liegen die Werte nahe 0%. Für den TUG-DT sogar im negativen Bereich. Im zeitlichen Verlauf steigen die Werte aller Testvariablen und erreichen positive Änderungswerte. Alle Domänen übersteigen die prozentualen Werte der Vergleichsgruppe (AD<sup>-</sup>) (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15: Zeitliche Dynamik der Prä-/Post-Tap-Veränderungen.**

Zeitliche Dynamik der motorischen Messwerte. Die Diagramme werden mit lokaler polynomialer Interpolation der Mittelwerte in % als Veränderung zwischen dem Ergebnis vor und nach dem Tap-Test angegeben. 10 Meter-walk-Test (10-MWT), Timed up-and-go Test normal (TUG), Timed up-and-go Test dual task (TUG-DT), AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate).

## 3.5 Neuropsychologische Diagnostik

### 3.5.1 Gesamtauswertung

Die neuropsychologischen Testergebnisse wurden z-standardisiert, um sie statistisch weiter zu vergleichen. Dabei kam ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) mit post-hoc t-Test zur Anwendung. Die Ergebnisse werden im Folgenden für die einzelnen Tests beschrieben und sind graphisch in Abbildung 16 dargestellt.

### 3.5.2 Uhrentest

Für den Vergleich der erzielten Mittelwerte im Uhrentest wurden zudem die Rohwerte dieser Testdomäne herangezogen. Anhand dieser nicht z-standardisierten Werte zeigte sich, dass es für alle Zeitpunkte der Wiederaufnahmen in beiden Gruppen zu einer Verbesserung der visuokonstruktiven Fähigkeiten kam. Die größte Verbesserung zeigte sich für die Alzheimer-negative Gruppe zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie für die Alzheimer-positive Gruppe zum Zeitpunkt T2.

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für den Uhrentest berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen ( $p > 0,05$ ) (vgl. Tabelle 21).

**Tabelle 21: Uhrentest.**

| Gruppe                | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |            |
|-----------------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| <b>AD<sup>-</sup></b> | B       | 25       | 2,505    | 1,0; 20,0       | n.s.                        | 0,111      | 0,126                           | vs. -0,145 |
|                       | T1      | 21       | 1,144    | 1,0; 18,0       | n.s.                        | 0,060      | -0,051                          | vs. 0,074  |
|                       | T2      | 14       | 0,594    | 1,0; 11,0       | n.s.                        | 0,051      | -0,337                          | vs. -0,240 |
| <b>AD<sup>+</sup></b> | B       | 16       | 0,453    | 1,0; 12,0       | n.s.                        | 0,036      | 0,002                           | vs. 0,066  |
|                       | T1      | 13       | 0,003    | 1,0; 8,0        | n.s.                        | 0,000      | 0,016                           | vs. 0,026  |
|                       | T2      | 10       | 0,678    | 1,0; 7,0        | n.s.                        | 0,088      | 0,277                           | vs. 0,059  |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für den Uhrentest (UT). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

### 3.5.3 Kurzzeitgedächtnis

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für die Blockspanne Kurzzeitgedächtnis berechnet. Eine signifikante Verbesserung in dieser Testdomäne konnte für die Alzheimer-negative Gruppe zum Zeitpunkt T1 ( $F(16) = 4,557$ ,  $p < 0,05$ ,  $\eta p^2 = 0,222$ ) und für die Alzheimer-positive Gruppe zum Zeitpunkt T2 verzeichnet werden ( $F(7) = 20,479$ ,  $p < 0,01$ ,  $\eta p^2 = 0,745$ ). Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 22.

**Tabelle 22: Blockspanne Kurzzeitgedächtnis.**

| Gruppe          | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |            |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25       | 0,010    | 1,0; 18,0       | n.s.                        | 0,001      | -0,055                          | vs. -0,070 |
|                 | T1      | 21       | 4,557    | 1,0; 16,0       | <b>*0,049</b>               | 0,222      | 0,339                           | vs. 0,215  |
|                 | T2      | 14       | 2,881    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,224      | -0,373                          | vs. 0,087  |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16       | 0,063    | 1,0; 15,0       | n.s.                        | 0,004      | -0,162                          | vs. -0,127 |
|                 | T1      | 13       | 2,610    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,207      | 0,068                           | vs. -0,088 |
|                 | T2      | 10       | 20,479   | 1,0; 7,0        | <b>**0,003</b>              | 0,745      | 0,006                           | vs. -0,218 |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für die Blockspanne Kurzzeitgedächtnis (BS KG). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

### 3.5.4 Arbeitsgedächtnis

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für die Blockspanne Arbeitsgedächtnis berechnet. Eine signifikante Verbesserung in dieser Testdomäne konnte für die Alzheimer-positive Gruppe zu den Zeitpunkten B ( $F(10) = 16,324$ ;  $\eta p^2 = 0,620$ ;  $p < 0,01$ ) und für den Zeitpunkt T2 berechnet werden ( $F(7) = 7,734$ ;  $\eta p^2 = 0,525$ ;  $p < 0,05$ ). Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 23.

Tabelle 23: Blockspanne Arbeitsgedächtnis.

| Gruppe          | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |            |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25       | 1,106    | 1,0; 23,0       | n.s.                        | 0,046      | 0,238                           | vs. 0,019  |
|                 | T1      | 21       | 1,259    | 1,0; 16,0       | n.s.                        | 0,073      | -0,240                          | vs. 0,153  |
|                 | T2      | 14       | 0,001    | 1,0; 8,0        | n.s.                        | 0,000      | -0,047                          | vs. -0,053 |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16       | 16,324   | 1,0; 10,0       | <b>**0,002</b>              | 0,620      | 0,344                           | vs. 0,089  |
|                 | T1      | 13       | 1,129    | 1,0; 11,0       | n.s.                        | 0,093      | -0,299                          | vs. -0,071 |
|                 | T2      | 10       | 7,734    | 1,0; 7,0        | <b>*0,027</b>               | 0,525      | -0,178                          | vs. -0,337 |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für die Blockspanne Arbeitsgedächtnis (BS AG). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

### 3.5.5 Mosaiktest

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für den Mosaiktest berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen (für alle Veränderungen gilt:  $p > 0,05$ ). Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 24.

Tabelle 24: Mosaiktest.

| Gruppe          | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |            |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25       | 0,679    | 1,0; 23,0       | n.s.                        | 0,029      | -0,024                          | vs. -0,081 |
|                 | T1      | 21       | 0,182    | 1,0; 17,0       | n.s.                        | 0,011      | -0,261                          | vs. -0,214 |
|                 | T2      | 14       | 0,165    | 1,0; 8,0        | n.s.                        | 0,020      | 0,102                           | vs. 0,071  |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16       | 0,726    | 1,0; 8,0        | n.s.                        | 0,083      | 0,195                           | vs. 0,395  |
|                 | T1      | 13       | 0,533    | 1,0; 8,0        | n.s.                        | 0,062      | 0,358                           | vs. 0,269  |
|                 | T2      | 10       | 0,018    | 1,0; 6,0        | n.s.                        | 0,003      | -0,090                          | vs. -0,116 |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für den Mosaiktest (MT). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

### 3.5.6 Figuren abzeichnen

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für das Figuren abzeichnen (Fig. abz.) berechnet. Eine signifikante Verbesserung in dieser Testdomäne konnte für die Alzheimer-negative Gruppe zum Zeitpunkt B ( $F(23) = 8,640$ ;  $\eta p^2 = 0,273$ ;  $p < 0,01$ ) ermittelt werden. Für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme T2 der Alzheimer-positiven Gruppe standen für die Auswertung mittels ANOVA nicht genügend Daten zur Verfügung. Eine Berechnung war somit nicht möglich. Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 25.

**Tabelle 25: Figuren abzeichnen.**

| Gruppe          | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |            |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|------------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25       | 8,640    | 1,0; 23,0       | <b>**0,007</b>              | 0,273      | -0,768                          | vs. -0,376 |
|                 | T1      | 21       | 0,787    | 1,0; 18,0       | n.s.                        | 0,042      | -1,035                          | vs. -0,826 |
|                 | T2      | 14       | 0,577    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,055      | -0,805                          | vs. -0,950 |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16       | 1,000    | 1,0; 11,0       | n.s.                        | 0,083      | -0,853                          | vs. -0,709 |
|                 | T1      | 13       | 0,002    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,000      | -0,834                          | vs. -0,824 |
|                 | T2      | 10       | -        | -               | -                           | -          | -                               | -          |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für Figuren abzeichnen (Fig. abz.). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>*z*-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*\*  $p < 0,01$ .

### 3.5.7 Figurales Gedächtnis

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für das Figurales Gedächtnis (Fig. Ged.) berechnet. Eine signifikante Verbesserung in dieser Testdomäne konnte für die Alzheimer-negative Gruppe zu den Zeitpunkten B ( $F(22) = 5,853$ ,  $p < 0,05$ ,  $\eta p^2 = 0,210$ ) und T1 ( $F(18) = 6,517$ ,  $p < 0,05$ ,  $\eta p^2 = 0,266$ ) ermittelt werden. Für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme T2 der Alzheimer-positiven Gruppe standen für die Auswertung mittels ANOVA nicht genügend Daten zur Verfügung. Eine Berechnung war somit nicht möglich. Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 26.

Tabelle 26: Figurales Gedächtnis.

| Gruppe          | Delta T | n  | F     | F(d.f.)   | p-Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |            |
|-----------------|---------|----|-------|-----------|---------------------|------------|---------------------------------|------------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25 | 5,853 | 1,0; 22,0 | <b>*0,024</b>       | 0,210      | -1,290                          | vs. -0,669 |
|                 | T1      | 21 | 6,517 | 1,0; 18,0 | <b>*0,020</b>       | 0,266      | -1,856                          | vs. -1,205 |
|                 | T2      | 14 | 1,318 | 1,0; 9,0  | n.s.                | 0,128      | -1,317                          | vs. -1,029 |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16 | 0,657 | 1,0; 10,0 | n.s.                | 0,062      | -1,273                          | vs. -0,917 |
|                 | T1      | 13 | 0,843 | 1,0; 10,0 | n.s.                | 0,078      | -0,976                          | vs. -0,761 |
|                 | T2      | 10 | -     | -         | -                   | -          | -                               | -          |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für Figurales Gedächtnis (Fig. Ged.). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), n = Anzahl, F(d.f.) = Freiheitsgrade der F-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \*  $p < 0,05$ .

### 3.5.8 Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit und Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis

Sowohl im Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A), als auch im Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis (SKT-KG) zeigten sowohl in der Prä-, als auch in der Post-Tap-Testung durchschnittlich bessere Punktwerte in der Alzheimer-negativen Gruppe (normaler Referenzbereich: 0–2 Punkte). In fast allen Subgruppen konnten Verbesserungen in der Testung nach Liquorentnahme gemessen werden. Lediglich zu den Zeitpunkten T1 und T2 kam es in der AD<sup>-</sup>-Gruppe für den SKT-KG zu schlechteren Ergebnissen, die jedoch immer noch nahe am Normalwert lagen. Die statistische Analyse mittels ANOVA sind aus den Tabellen 27 und 28 ersichtlich.

### 3.5.9 SKT Aufmerksamkeit

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für den Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A) berechnet. Eine signifikante Verbesserung in dieser Testdomäne konnte für die Alzheimer-negative Gruppe zu den Zeitpunkten T1 ( $F(1; 7) = 5,645$ ;  $\eta p^2 = 0,446$ ;  $p < 0,05$ ) ermittelt werden. Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 27.

Tabelle 27: Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A).

| Gruppe          | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |           |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|-----------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25       | 3,771    | 1,0; 19,0       | n.s.                        | 0,166      | 5,300                           | vs. 4,350 |
|                 | T1      | 21       | 0,718    | 1,0; 14,0       | n.s.                        | 0,049      | 4,533                           | vs. 4,067 |
|                 | T2      | 14       | 5,645    | 1,0; 7,0        | <b>*0,049</b>               | 0,446      | 5,000                           | vs. 3,750 |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16       | 0,665    | 1,0; 21,0       | n.s.                        | 0,031      | 3,091                           | vs. 2,864 |
|                 | T1      | 13       | 0,242    | 1,0; 12,0       | n.s.                        | 0,020      | 2,846                           | vs. 3,077 |
|                 | T2      | 10       | 0,184    | 1,0; 9,0        | n.s.                        | 0,020      | 3,000                           | vs. 2,900 |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für den Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant; \* *p* < 0,05.

### 3.5.10 SKT Kurzzeitgedächtnis

Zum Gruppenvergleich zwischen Alzheimer-negativer und Alzheimer-positiver Gruppe wurde ein allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (ANOVA) der z-transformierten Mittelwerte für den Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis (SKT-KG) berechnet. Es zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen (für alle Veränderungen gilt: *p* > 0,05). Für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme T1 der Alzheimer-positiven Gruppe standen für die Auswertung mittels ANOVA nicht genügend Daten zur Verfügung. Eine Berechnung war somit nicht möglich. Die weiteren gruppenstratifizierten Prä-/Post-Tap-Vergleiche mittels ANOVA ergeben sich aus Tabelle 28.

Tabelle 28: Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis.

| Gruppe          | Delta T | <i>n</i> | <i>F</i> | <i>F</i> (d.f.) | <i>p</i> -Wert <sup>¶</sup> | $\eta p^2$ | Diff. prä vs. post <sup>§</sup> |
|-----------------|---------|----------|----------|-----------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|
| AD <sup>-</sup> | B       | 25       | 1,000    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,091      | 3,818 vs. 4,000                 |
|                 | T1      | 21       | 0,102    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,010      | 4,182 vs. 4,091                 |
|                 | T2      | 14       | 0,300    | 1,0; 6,0        | n.s.                        | 0,048      | 4,286 vs. 4,000                 |
| AD <sup>+</sup> | B       | 16       | 0,014    | 1,0; 10,0       | n.s.                        | 0,001      | 3,000 vs. 2,909                 |
|                 | T1      | 13       | -        | -               | -                           | -          | -                               |
|                 | T2      | 10       | 2,077    | 1,0; 6,0        | n.s.                        | 0,257      | 3,143 vs. 2,714                 |

Allgemeines lineares Modell mit Messwiederholungen (*analysis of variance* = ANOVA) mit Post-hoc <sup>¶</sup>Student-paired-t-Tests für den Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis (SKT-KG). AD<sup>-</sup> = Alzheimer-negativ, AD<sup>+</sup> = Alzheimer-positiv, Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), *n* = Anzahl, *F*(d.f.) = Freiheitsgrade der *F*-Verteilung,  $\eta p^2$  = partielles Eta-Quadrat, <sup>§</sup>z-Werte. Statistische Signifikanz: n.s. = nicht signifikant.

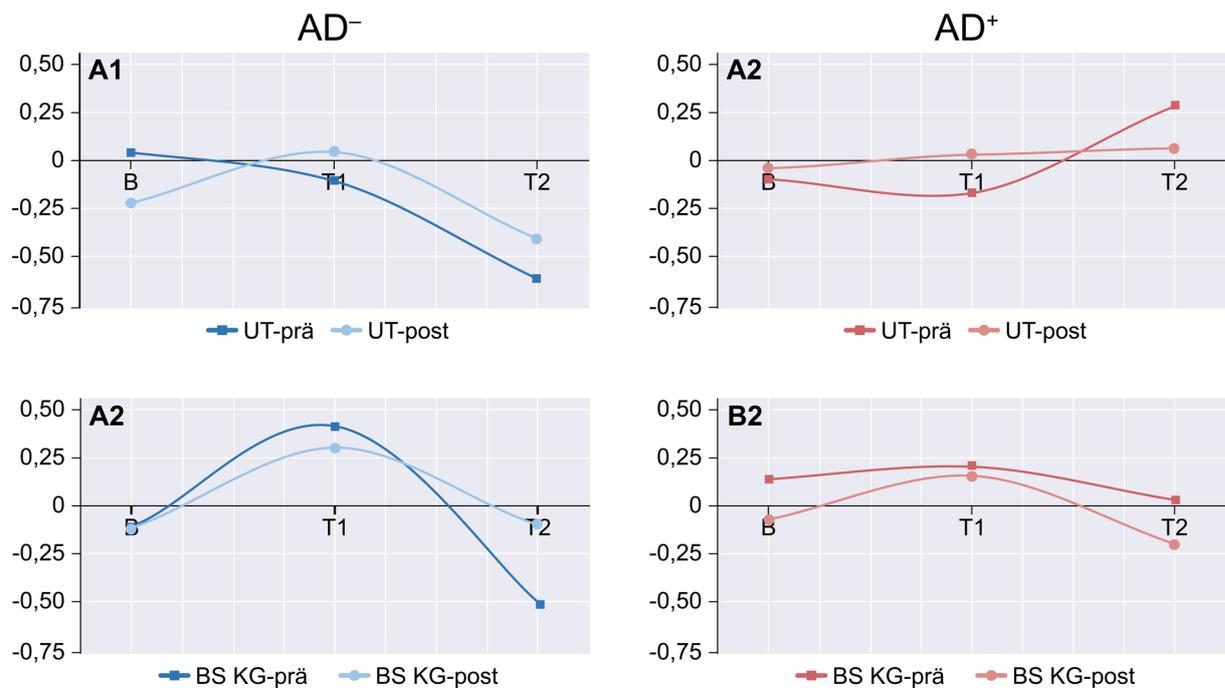


Abbildung 16: Verbundliniendiagramme der neuropsychologischen Testverfahren.

Abgebildet sind die z-transformierten Mittelwerte sowie die polynomische Interpolationslinie 2. Ordnung. (A1–A6) = Alzheimer-negativ (AD<sup>-</sup>), (B1–B6) = Alzheimer-positiv (AD<sup>+</sup>), Delta T = Zeitdifferenz zum Zeitpunkt Baseline (B) sowie den Zeiträumen der Wiederaufnahmen T1 (<6 Monate) und T2 (>6 Monate), Uhrentest (UT), Blockspanne Aufmerksamkeit (BS AG), Blockspanne Kurzzeitgedächtnis (BS KG), Mosaik-Test (MT), Figurenabzeichnen (Fig. abz.), Figurales Gedächtnis (Fig. Ged.).

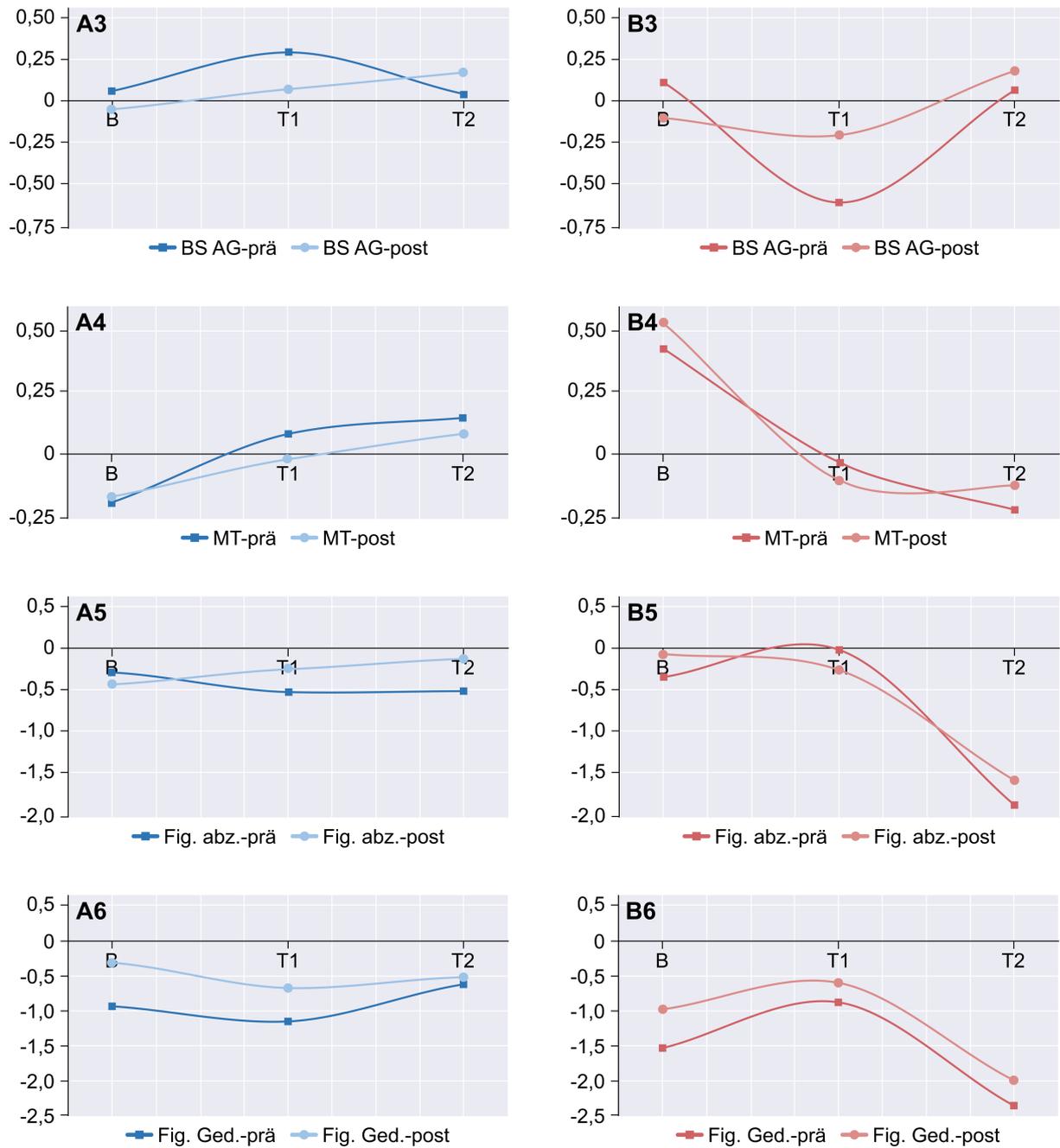


Abbildung 16: (fortgesetzt)

## 4. Diskussion

Beim idiopathischen Normaldruckhydrozephalus handelt es sich um eine seltene neurologische Erkrankung, deren Ätiologie und pathophysiologische Mechanismen auch heute noch nicht abschließend geklärt sind (vgl. Kapitel 1.4.1).

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass bei diesen Patienten eine überdurchschnittlich häufige Überschneidung mit einer Liquorpathologie im Sinne einer Alzheimer-Demenz vorliegt [153]. Daher wird eine Dichotomie eines neurodegenerativen NPH in Abgrenzung zu einem idiopathischen NPH diskutiert [158].

Die Mehrzahl der bisher vorliegenden Studien beschäftigt sich mit dem Outcome sowie dem Verlauf der Liquorparameter im Rahmen einer Shunt-Operation [114,120,154–156]. Klinische, prä-operative Studien zum Verlauf der o.g. Parameter sowie der Unterscheidung der beschriebenen Patientenkollektive liegen bisher nicht vor. Bei dieser Arbeit handelt es sich um die bisher größte vergleichende, prospektive Studie zum klinischen Verlauf und dem Ansprechen auf einen Tap-Test.

In der vorausgegangenen Studie von Müller-Schmitz et al. [127], die dieser Studie als Grundlage diente, zeigte sich ein insgesamt besseres und somit in wesentlichen Domänen der klinischen Testung positives Outcome der Patienten mit Alzheimer-positiven Liquorbefunden nach einem standardisierten Liquorablass im Tap-Test.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen:

1. wie sich die liquorchemischen Parameter zwischen den zuvor unterteilten Gruppen der Alzheimer-positiven und Alzheimer-negativen Patienten im langfristigen Verlauf verhalten,
2. ob sich ein Unterschied hinsichtlich der motorischen Fähigkeiten und somit des Outcomes zwischen den Gruppen der Alzheimer-positiven und Alzheimer-negativen Patienten im langfristigen Verlauf zeigt,
3. inwiefern sich die neuropsychologischen Werte und somit das langfristige Outcome der beiden Gruppen unterscheiden und
4. ob anhand der erhobenen Befunde aus Motorik und neuropsychologischer Testung die postulierte Dichotomie der Erkrankung NPH bestätigt werden kann.

Der bisher in Studien ermittelte Anteil der Alzheimer-positiven Patienten von ca. 40% an der Gesamtheit der untersuchten Verdachtsfälle eines NPH konnte in der

vorliegenden Studie bestätigt werden [20,21]. Ein unter der Norm erniedrigtes  $\beta$ -Amyloid 1-42 lag in 39% der Fälle vor.

Entgegen der in Studien nachgewiesenen Verteilung der Erkrankung zu Ungunsten des männlichen Geschlechts ergaben sich hinsichtlich der Altersverteilung der beiden ausgewerteten Patientenkollektive keine Unterschiede. Auch im Vergleich der geschlechtsstratifizierten Altersverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen. Die höchsten Alterswerte mit einem Höchstalter von knapp 87 Jahren konnten bei weiblichen Patientinnen in der Alzheimer-negativen Gruppe zum Zeitpunkt T2 registriert werden. Gründe hierfür können die erhöhte Anzahl der Begleiterkrankungen (vor allem kardiovaskulär) bei Männern sein, die zu einer erhöhten Mortalität führen. Ebenso ist das geringere maximale Alter der Alzheimer-positiven Gruppe möglicherweise durch eine erhöhte Mortalität und somit früheren Tod durch die Demenz vom Alzheimer-Typ zu erklären.

Hinsichtlich der zeitlichen Verläufe des Symptombeginns konnten keine signifikanten Unterschiede identifiziert werden. Die Beschwerden und die ersten subjektiven Symptome scheinen in beiden Gruppen einen ähnlichen zeitlichen Verlauf zu haben. Jedoch unterschied sich der Beginn der Symptome hinsichtlich der Geschlechter. Im weiblichen Studienkollektiv beider Gruppen war die Latenz zwischen Symptombeginn und der ersten stationären Aufnahme geringer ( $AD^-$ :  $14,2 \pm 12,4$  Monate;  $AD^+$ :  $15,7 \pm 9,5$  Monate) als bei männlichen Patienten ( $AD^-$ :  $17,8 \pm 9,7$  Monate;  $AD^+$ :  $18,9 \pm 16,8$  Monate). Gründe dafür könnten sein, dass Frauen eher dazu neigen, einen Arzt aufzusuchen, um die Symptome untersuchen zu lassen. Zum anderen erscheint es wahrscheinlich, dass die Selbstwahrnehmung von Symptomen bei Frauen stärker als bei Männern ausgeprägt ist.

Hinsichtlich der zeitlichen Differenz zwischen der Diagnose und der erneuten stationären Wiederaufnahme zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Aufgrund der zuvor definierten Gruppierung der Wiederaufnahmen für den Verlauf ( $T1 = <6$  Monate) ergaben sich die Grenzen der Wiederaufnahmen zwischen 1,1 und 6,0 Monate ( $AD^-$ ) sowie 1,4 und 4,4 Monate ( $AD^+$ ). Die Wiederaufnahmen  $>6$  Monate zeigten eine weitaus größere Streuung mit einem maximalen Wert von 49,4 Monaten ( $AD^-$ , T2). Die nicht signifikant unterschiedliche Verteilung der Wiederaufnahmen spiegelt die Empfehlung bei Entlassung zum Zeitpunkt B (Baseline) wider, dass eine erneute Testung und Reproduktion der erfolgreichen Punktion innerhalb der folgenden 4–6 Monate erfolgen sollte. Die erhöhten zeitlichen Latenzen zur

erneuten Wiederaufnahme lassen sich möglicherweise durch einen langfristigen Effekt der wiederholten Punktion und dem Rückgang der Symptome erklären. Es muss darauf hingewiesen werden, dass eine Wiedervorstellung erst nach erneuter Vorstellung und Einweisung durch den ambulant behandelnden Hausarzt oder Neurologen erfolgte.

Die Erhebung der Komorbiditäten in den verglichenen Gruppen betrafen insbesondere Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, einschließlich arterieller Hypertonie sowie Erkrankungen des Stoffwechsels. Beide Gruppen zeigten darüber hinaus einen hohen Anteil an Erkrankungen des Bewegungsapparates. Erklärt werden diese Häufigkeiten zum einen durch das hohe Patientenalter beider Gruppen und zum anderen durch den theoretischen pathophysiologischen Zusammenhang. Vaskuläre Erkrankungen führen im Sinne zerebrovaskulärer Störungen durch Arteriosklerose der großen aber vor allem auch der kleinen hirnversorgenden Arterien zu koinzidenten Durchblutungsstörungen, dies wiederum zu Leukenzephalopathie und dadurch vermutlich zu einer verminderten Clearance toxischer Metabolite und Volumenreduktion des Hirnparenchyms. Auf der anderen Seite ist durch den reduzierten Windkesseneffekt der Abflusswiderstand des Liquors erhöht und führt in der Folge ebenfalls zu einer periventriculären Parenchymschädigung (Leukenzephalopathie) und zu fokaler Hirnschädigung. Somit scheinen vaskuläre Risikofaktoren unmittelbar mit der Entstehung eines iNPH sowie einer Demenz vom Alzheimer-Typ vergesellschaftet zu sein.

Als weiterer relevanter Punkt ist anzumerken, dass in beiden Gruppen die Erkrankungen des Muskel- und Skelett-Systems häufig vorliegen. Hier ist auf die Beeinflussung der Diagnostik durch dadurch bedingte niedrige Werte, insbesondere in den motorischen Tests (Schmerzen etc.), hinzuweisen.

Hinsichtlich des Verlaufs der beiden zuvor unterteilten Gruppen in Alzheimer-negative und Alzheimer-positive Patienten zeigte sich in letzterer Gruppe eine signifikante Abnahme ( $p < 0,05$ ) von A $\beta$  der Gruppe AD<sup>+</sup> (insbesondere T1 vs. T2). Es bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied von A $\beta$  zwischen den Gruppen AD<sup>-</sup> vs. AD<sup>+</sup> über Delta T ( $p < 0,001$ ). Das Alter der Patienten und A $\beta$  in der AD<sup>-</sup>-Gruppe wiesen eine negative Korrelation auf. Darüber hinaus waren positive Korrelationen von P-Tau sowie T-Tau mit A $\beta$  nachweisbar. Eine Erklärung hierfür ist, dass es sich bei der Demenz vom Alzheimer-Typ um eine chronisch-progrediente neurodegenerative Erkrankung handelt und ein Übergang der AD<sup>-</sup>-Gruppe in eine Alzheimer-positive Liquorpathologie erscheint denkbar [157]. Möglichweise kommt es durch den NPH-Effekt in der AD<sup>+</sup>-

Gruppe zu einer weiteren Verschlechterung, so dass die Abnahme des A $\beta$  nachweisbar wird.

Im Vergleich der Zeitpunkte der Wiederaufnahmen zeigte sich jedoch, dass die Mittelwerte von A $\beta$  in beiden Gruppen im Zeitraum einer Wiederaufnahme von <6 Monaten kurzfristig anstiegen. Ob es sich dabei um einen Effekt der Liquorpunktion handelt, bleibt hingegen fraglich. Vor dem Hintergrund des oben diskutierten pathophysiologischen Erklärungsansatzes scheint es jedoch möglich, dass die Clearance-Funktion des Liquorsystems für toxische Metabolite, die bei Patienten mit primärem und neurodegenerativen NPH gestört ist, durch die Liquorpunktion teilweise kompensiert wird. Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich auch anhand der Mittelwerte für S100, NSE und im langfristigen Verlauf (einschließlich T2) auch für T-Tau und P-Tau in der Alzheimer-positiven Gruppe. Im Vergleich der Mittelwerte für T-Tau kam es in der Alzheimer-negativen Gruppe im zeitlichen Verlauf jedoch eher zu einem Anstieg.

Im weiteren Vergleich der Gruppen zeigten sich auch T-Tau (Delta T = B und T1) und das Liquoreiweiß (Delta T = B) in der Subgruppe AD<sup>+</sup> signifikant erhöht ( $p < 0,05$ ). Interessanterweise konnte in beiden Gruppen eine positive Korrelation zwischen Liquoreiweiß und der Erkrankungsdauer nachgewiesen werden.

In beiden Gruppen zeigten sich unterschiedliche Parameter über den standardisierten Referenzwert des jeweiligen Markers erhöht. Für die Alzheimer-negative Gruppe zeigten sich im Vergleich der Mittelwerte insbesondere S100, NSE und das Liquoreiweiß erhöht. Für die Alzheimer-positive Gruppe waren hingegen S100, T-Tau und das Liquoreiweiß erhöht. Somit ergaben sich in beiden Gruppen liquorchemische Hinweise auf das Vorliegen einer Neurodegeneration.

Auch die positiven Korrelationen in beiden Gruppen für P-Tau und NSE, T-Tau und NSE sowie T-Tau und P-Tau scheinen diese Vermutung zu stützen. Ein Zusammenhang zwischen T-Tau und  $\beta$ -Amyloid sowie P-Tau und  $\beta$ -Amyloid konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, obwohl sowohl T-Tau und dem hyperphosphorylierten Tau-Protein (P-Tau) eine pathogenetische Relevanz bei der Entstehung der Demenz vom Alzheimer-Typ zugeschrieben werden.

Von besonderer Bedeutung in der Erklärung der Erkrankung des NPH sowie der postulierten Dichotomie scheint der Liquordruck zu sein. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter Liquoröffnungsdruck mit steigenden Werten für NSE, A $\beta$  und P-Tau einhergeht. Auch dies ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die vermuteten pathophysiologischen Prozesse des NPH zurückzuführen.

In beiden Gruppen zeigte sich mit 18,6 cmH<sub>2</sub>O (AD<sup>-</sup>) und 18,7 cmH<sub>2</sub>O (AD<sup>+</sup>) ein ähnlicher durchschnittlicher Liquordruck, jedoch kam es in der AD<sup>+</sup>-Gruppe zu einem Anstieg des Drucks bei zeitgleich fallenden A $\beta$ -Werten. Es erscheint somit möglich, dass es sich dabei um eine dysregulierte Liquorproduktion handelt. Weiterhin ist zu vermuten, dass es aufgrund veränderter intrakranieller und intraventrikulärer Druckgradienten zu einem erhöhten Abflusswiderstand und konsekutiv zu einer verminderten Clearance toxischer Metabolite des Gehirns kommt. Die Folge ist die Entstehung einer Demenz vom Alzheimer-Typ.

Im Vergleich der motorischen Werte zeigten sich die Werte des 10-MWT in beiden Gruppen hochgradig reduziert. Im Tap-Test kam es zu keinen signifikanten Verbesserungen. Im Subgruppenvergleich der weiteren analysierten motorischen Tests zeigten sich keine relevanten signifikanten Unterschiede in den zwei von drei Testdomänen. Ein signifikant besseres Ergebnis konnte lediglich für die Alzheimer-negativen Gruppe im 10-MWT zum Zeitpunkt der Erstaufnahme gezeigt werden. Somit kann gesagt werden, dass die Gruppe AD<sup>-</sup> in der Initialphase der Untersuchung vom Tap-Test profitiert (u.a. 10-MWT). Über alle Zeitpunkte der Wiederaufnahmen änderte sich dieses Bild nicht. Es ergaben sich somit keine relevanten signifikanten Unterschiede der Motorik über Delta T zwischen den Gruppen.

Im Vergleich der prozentualen Veränderung als Ausdruck der zeitlichen Dynamik der Messwerte (Mittelwertvergleiche) sind jedoch zwei unterschiedliche Trends der Gruppen erkennbar. Kam es in der Initialphase (B und T1) in der Alzheimer-negativen Gruppe zu deutlich positiven Veränderung der Prä- und Post-Tap-Werte und in der Alzheimer-negativen Gruppe initial zu teilweise niedrigen oder negativen Veränderungen (entsprechend einer Verschlechterung im Prä-Post-Tap-Vergleich), so zeichnete sich im langfristigen Verlauf (Wiederaufnahmen >6 Monate) ein umgekehrtes Bild ab. Die durchschnittliche positive Veränderung in der Alzheimer-positiven Gruppe überstieg für alle motorischen Test zum Zeitpunkt T2 die Werte der Alzheimer-negativen Gruppe.

Zusammenfassend kam es also in der Alzheimer-positiven Gruppe erst nach einer gewissen zeitlichen Latenz bzw. einer erneuten Liquorpunktion zu einer gebesserten Motorik. Die Alzheimer-negativen Patienten schienen nach einem initial guten Ansprechen auf die Tap-Testung im Verlauf keine relevanten Verbesserungen nach der Liquorpunktion aufzuweisen und profitierten hinsichtlich der motorischen Fähigkeiten im Langzeitverlauf nicht.

Die Gründe für diesen langfristigen Unterschied der Gruppen verbleiben unklar. In Zusammenschau mit den liquorchemischen Ergebnissen muss jedoch ein Stabilisierungseffekt der Neurodegeneration in der Alzheimer-positiven Gruppe diskutiert werden, der mit dem Liquorablass zusammenhängen dürfte.

In der Gegenüberstellung der neuropsychologischen Ergebnisse zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse im Gruppenvergleich. Hinsichtlich der visuokonstruktiven Fähigkeiten zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Baseline-Vergleich für die Modalität Figuren abzeichnen zugunsten der Alzheimer-negativen Gruppe.

Hingegen zeigte die Dynamik der Mittelwerte ein positives Ansprechen über den Verlauf für den Uhrentest sowie der Blockspanne Arbeitsgedächtnis für die Alzheimer-positive Gruppe. Die Unterschiede in der Blockspanne Arbeitsgedächtnis zeigten sich zudem insbesondere zum Zeitpunkt T2 für die Alzheimer-positive Gruppe signifikant gebessert.

Im Mosaiktest sowie dem figuralen Gedächtnis profitierte die Alzheimer-negative Gruppe insbesondere im Baseline-Vergleich der Gruppen signifikant vom Tap-Test. Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich für die Blockspanne Kurzzeitgedächtnis. Zum Zeitpunkt T1 zeigte sich ein besseres Ansprechen auf den Tap-Test für die Alzheimer-negative Gruppe, wohingegen die Alzheimer-positive Gruppe zum Zeitpunkt T2 signifikant bessere Ergebnisse erzielen konnte.

Für den langfristigen Gruppenvergleich der Parameter Figuren abzeichnen und Figurales Gedächtnis können hingegen keine genauen Aussagen getätigt werden, da in beiden Testdomänen für die AD<sup>+</sup>-Gruppe aufgrund des *Lost to follow-up* sowie teilweise abgebrochener Untersuchungen seitens der Patienten keine ausreichende Datengrundlage bestand und somit zum Zeitpunkt T2 ein Vergleich nicht möglich war.

Die prozentualen Veränderungen der motorischen Werte in der AD<sup>-</sup>-Gruppe sanken im zeitlichen Verlauf, wohingegen sich die AD<sup>+</sup>-Gruppe im zeitlichen Verlauf (Prä vs. Post) verbesserte. Trotz fehlender statistischer Evidenz zeigte die Time-trend-Analyse sowohl eine deutliche Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, als auch eine verbesserte Motorik bei zeitgleicher Ausführung einer begleitenden Aufgabe.

Beide Gruppen profitierten hinsichtlich der kognitiven Leistungen. Die Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungen zeigten, dass die Alzheimer-positiven Patienten vom Tap-Test profitierten und mit zeitlicher Latenz in einzelnen Testvariablen signifikant bessere Ergebnisse erzielen konnten.

Somit bestätigte sich anhand der erhobenen Daten und der statistischen Analyse die starke Koinzidenz von Normaldruckhydrozephalus und der Demenz vom Alzheimer-Typ. Weiterhin konnte die postulierte Dichotomie zwischen neurodegenerativem und idiopathischem NPH im zeitlichen Verlauf ebenfalls bestätigt werden.

Zusammenfassend soll festgehalten werden, dass die als therapeutische Intervention verstandene Liquorpunktion von nachhaltigem Effekt auf Patienten mit Alzheimer-Befund zu sein scheint. Nicht auszuschließen ist, dass Patienten, die initial keine pathologischen Liquorbefunde aufweisen, im zeitlichen Verlauf eine Alzheimer-Signatur der Demenz-Parameter entwickeln. In jedem Fall sollten Patienten mit einem positiven Ansprechen auf die Liquorentlastung im klinischen Alltag mehrfach untersucht und punktiert werden. Dies gilt insbesondere für Alzheimer-positive Patienten. Eine wiederholte Liquorpunktion verbessert sowohl die motorischen, als auch die kognitiven Defizite, die nach einer Entnahme von Liquor regredient waren. Dies ist eine gute Grundlage um für diese Patienten eine Shunt-Operation zu empfehlen.

#### **4.1 Studienlimitationen und Studienstärke**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich aktuell um die – unseres Wissens nach – größte prospektive, vergleichende und klinische Studie der genannten zwei Kollektive im Langzeitvergleich. Als neuropsychiatrisches Schwerpunktzentrum konnte eine große Patientenanzahl mit der Verdachtsdiagnose und der klinischen Trias eines Normaldruckhydrozephalus akquiriert werden.

Insbesondere im Vergleich bisheriger Studien, liegt eine der wesentlichen Stärken dieser Arbeit in der Verwendung mehrerer objektiver Kriterien und Testverfahren zur Erfassung der klinischen Defizite in allen Bereichen der Symptome (insbesondere neuropsychologische Testverfahren). Somit wurde eine differenzierte und detaillierte Erfassung aller motorischen und kognitiven Defizite ermöglicht. Darüber hinaus wurde bei einer erneuten stationären Aufnahme zur Verlaufsuntersuchung darauf geachtet, dass die beteiligten Untersucher die Zugehörigkeit der Patienten zu den definierten Subgruppen (AD<sup>+</sup>, AD<sup>-</sup>) nicht kannten und eine Verzerrung der Ergebnisse somit ausgeschlossen werden konnte.

Nach Ausschluss aufgrund verschiedener Kriterien sowie der Seltenheit der Erkrankung (Prävalenz: 10–30/100.000) verblieben lediglich 41 Patienten im Gesamtkollektiv, die im zeitlichen Verlauf nachbeobachtet werden konnten. Daraus folgt unweigerlich

eine statistisch eingeschränkte Aussagekraft und Limitation der zur Anwendung kommenden Analyseverfahren. Insbesondere muss darauf hingewiesen werden, dass es sich beim NPH um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt. Aufgrund einer steigenden Anzahl insb. kardiovaskulärer Risikofaktoren und anderer Komorbiditäten kommt es zu einem hohen *Lost to follow-up* und somit zu Verlusten bei der Patientenzahl.

Im Rahmen der Prä-/post-Tap-Testung kommt es möglicherweise ebenfalls zu einer Verzerrung der Ergebnisse. So ist anzunehmen, dass für den Bereich der Motorik die Ergebnisse der Gang-/Gehtestung nicht immer *Observer-independent* erfolgte. Im klinischen Alltag kann es vorkommen, dass unterschiedliche Untersucher die Prä- und Post-Tap-Testung durchführen und somit die Reliabilität eingeschränkt war. Bei den Untersuchungen der neuropsychologischen und kognitiven Defizite kann es zu Lerneffekten kommen. Bei der ersten Testung sind die Testdomänen neu für die Patienten, hinzu kommen mangelndes Sprachverständnis aufgrund von Fremdsprachigkeit oder Unsicherheit und Verunsicherung. Bei bereits bekannten Testungen können somit Aufgaben möglicherweise routinierter erarbeitet werden.

Eine weitere Einschränkung zur Aussagekraft der Ergebnisse ist die Tatsache, dass es unterschiedliche Meinungen zum maximalen Ansprechen auf die Liquorentnahme gibt. In unserer Klinik wurden die Post-Tap-Testungen mit einem maximalen zeitlichen Abstand von 24 Stunden durchgeführt und die Diagnose daraufhin gestellt. Möglicherweise verbessern sich Motorik als auch Kognition jedoch erst mit mehreren Tagen oder Wochen Latenz.

## 4.2 Aussicht

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Normaldruckhydrocephalus sind limitiert – eine kausale Therapie existiert bisher nicht, insbesondere zeigten Bemühungen einer pharmakologischen Intervention, wie z.B. mit Acetazolamid, bisher wenig Erfolg [120]. Wie bereits ausgeführt, stellt die operative Shuntversorgung zum aktuellen Zeitpunkt, neben wiederholten Liquorentlastungspunktionen, die einzige langfristige und symptomatische Therapie zur Behandlung des NPH dar [121,122]. Aufgrund des durchschnittlichen Erkrankungsalters von 75 Jahren führen relevante Komorbiditäten sowie die Grundkonstitution der für einen VP-Shunt in Frage kommenden Patienten häufig zu Komplikationen. Dabei wird die Rate der Komplikationen

unterschiedlicher Shuntsysteme mit durchschnittlich 10% angegeben. Darüber hinaus stellt die Shunt-Operation bei Patienten mit relevanten kardiovaskulären Nebendiagnosen keine Therapieoption dar [123]. Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit verglichenen Subgruppen (Alzheimer-positiv vs. Alzheimer-negativ) belegen Daten keine relevanten klinischen Unterschiede des Outcomes nach einer Shunt-Operation [124].

Somit ergibt sich anhand der erhobenen Befunde und Ergebnisse dieser Arbeit für den klinisch-praktischen Alltag die mögliche Empfehlung, Patienten mit einem bildmorphologischen Verdacht eines NPH und einer zusätzlichen Alzheimer-positiven Liquorpathologie der Dement-Parameter dennoch einer Shunt-Operation zuzuführen und nicht von vornherein von dieser auszuschließen. Ob es nach einer Shunt-Anlage auch langfristig zu Veränderungen der Liquorpathologie oder der kognitiven Leistungen der Alzheimer-positiven Patienten kommt, untersuchte jüngst eine Studie von Lukkarinen et al. (2021) [125]. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass sich nach Anlage eines Shunts die Konzentrationen von  $\beta$ -Amyloid 1-42 in der Lumbalpunktion und Tau-Protein sowie Phospho-Tau im intraventriculären Liquor über den longitudinalen Verlauf stabilisierten.

Insbesondere Patienten mit einem erhöhten perioperativen Risiko, Kontraindikationen für eine Shunt-Operation oder Patienten, die sich aktiv gegen eine operative Therapie entscheiden, könnten von einer wiederholten Liquorpunktion profitieren. Ohne Unterscheidung zwischen idiopathischem und neurodegenerativem NPH konnten Isik et al. 2019 einen langfristigen Erfolg der mehrfachen Liquorentnahme hinsichtlich kognitiver und motorischer Einschränkungen nachweisen [121]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die bisherigen Studien und konnten zudem einen Vorteil für NPH-Patienten mit einer Alzheimer-Konstellation im Liquor nachweisen. Die wiederholte Liquor-Entnahme führte zusammenfassend zu einer Reduktion der klinisch relevanten Symptome und bietet somit langfristig eine Möglichkeit, die Lebensqualität beider Patientengruppen zu verbessern.

Wie in Kapitel 1.4.2 erläutert, konzentriert sich die aktuelle Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen auf die Rolle des glymphatischen Abflussweges des Liquor cerebrospinalis sowie die (Dys-)Funktionalität und Reduktion von Aquaporin-4, -5 und -9. Insbesondere die abnehmende *AQP-4*-Konzentration im Liquor und der damit positiv korrelierten reduzierten Amyloid-Konzentration scheinen ein relevanter pathophysiologischer Mechanismus hinsichtlich dem häufigen gemeinsamen Auftreten eines NPH und einer positivem Alzheimer-Pathologie zu sein [90,94,126,127].

Aus diesen Erkenntnissen folgt, dass die Hochregulation der Aquaporin-Kanäle ein möglicher therapeutischer und nicht-invasiver bzw. nicht-operativer Ansatz zur Behandlung des Normaldruckhydrocephalus darstellen könnte. Die medikamentöse Beeinflussung der AQP-Kanäle der epithelialen Zellen des Plexus choroideus würde demnach zu einer verstärkten Resorption des Liquors und einer verbesserten Liquor-Homöostase mit konsekutiv erhöhten Clearance toxischer Metabolite des cerebralen Stoffwechsels führen. Desai et al. (2016) beschrieben in ihrer Übersichtsarbeit zur Rolle der Aquaporine in der Pathophysiologie des NPH mögliche Ansätze der Therapie [69]. Die Autoren wiesen einschränkend darauf hin, dass die in Betracht kommenden Medikamente verschiedene Spezifika aufweisen müssen: Zum einen müssen die Therapeutika die Blut-Hirn-Schranke überwinden können und zum anderen minimale neurotoxische Nebenwirkungen aufweisen. Darüber hinaus müssen mögliche Nebenefekte des Wirkstoffs auf den Körper ausgeschlossen oder minimiert werden. Insbesondere Aquaporin-4-Kanäle werden neben dem Gehirn auch im skelletalen Muskel, dem männlichen Genitalsystem (u.a. in der Prostata, der Epididymis und den Vesicula seminalis) sowie dem respiratorischen System exprimiert [128]. Es bleibt daher offen, inwiefern sich die verminderte Expression von Aquaporinen in den in dieser Arbeit untersuchten Subgruppen im Langzeitverlauf verändern. Der 2011 durch Nakamura et al. erstmals beschriebene Aquaporin-4 Ligand [11C]TGN-020 (2-nicotinamido-1,3,4-thiadiazole) [129] könnte eine Möglichkeit darstellen, mittels *Positron Emission Tomography Imaging* (PET) die Quantität von AQP-4 in Patienten mit iNPH und NPH+AD zu ermitteln und im langfristigen Verlauf, auch unter Einbeziehung der klinischen Daten und Befunde, zu vergleichen.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. **SYMPTOMATIC OCCULT HYDROCEPHALUS WITH “NORMAL” CEREBROSPINAL-FLUID PRESSURE. A TREATABLE SYNDROME.** N Engl J Med 1965;273:117–26.
- [2] Gavrilov GV, Gaydar BV, Svistov DV, Korovin AE, Samarcev IN, Churilov LP, et al. **Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment.** Psychiatr Danub 2019;31:737–44.
- [3] 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 1998;19:1277–84.
- [4] Andrén K, Wikkelsö C, Sundström N, Agerskov S, Israelsson H, Laurell K, et al. **Long-term effects of complications and vascular comorbidity in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a quality registry study.** J Neurol 2018;265:178–86.
- [5] Pyykkö OT, Nerg O, Niskasaari H-M, Niskasaari T, Koivisto AM, Hiltunen M, et al. **Incidence, Comorbidities, and Mortality in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** World Neurosurg 2018;112:e624–31.
- [6] Santangelo R, Cecchetti G, Bernasconi MP, Cardamone R, Barbieri A, Pinto P, 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;60:183–200.
- [7] Bugalho P, Alves L, Miguel R, Ribeiro O. **Profile of cognitive dysfunction and relation with gait disturbance in Normal Pressure Hydrocephalus.** Clin Neurol Neurosurg 2014;118:83–8.
- [8] Ott BR, Cohen RA, Gongvatana A, Okonkwo OC, Johanson CE, Stopa EG, et al. **Brain Ventricular Volume and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer’s Disease.** J Alzheimers Dis 2010;20:647–57.
- [9] Kang MJ, Park YH, Kim S, Yi S. **Hydrocephalus in a Patient with Alzheimer’s Disease.** Dement Neurocognitive Disord 2018;17:32–6.
- [10] Williams MA, Relkin NR. **Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.** Neurol Clin Pract 2013;3:375–85.
- [11] Yamada S, Ishikawa M, Yamaguchi M, Yamamoto K. **Longitudinal morphological changes during recovery from brain deformation due to idiopathic normal pressure hydrocephalus after ventriculoperitoneal shunt surgery.** Sci Rep 2019;9:17318.
- [12] Saper CB. **Is there even such a thing as “Idiopathic normal pressure hydrocephalus”?** Ann Neurol 2017;82:514–5.

- [13] Weisenberg SH, TerMaath SC, Seaver CE, Killeffer JA. **Ventricular catheter development: past, present, and future.** J Neurosurg 2016;125:1504–12.
- [14] Kim MJ, Chung SJ, Sung YH, Lee MC, Im J-H. **Levodopa-responsive parkinsonism associated with hydrocephalus.** Mov Disord Off J Mov Disord Soc 2006;21:1279–81.
- [15] Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Månsson J-E, Fredman P, Wikkelsø C. **White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination.** Acta Neurol Scand 2002;105:417–26.
- [16] Hiraoka K, Meguro K, Mori E. **Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community.** Neurol Med Chir (Tokyo) 2008;48:197–9; discussion 199-200.
- [17] Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, Meguro K. **Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaki-Tajiri project.** Neuroepidemiology 2009;32:171–5.
- [18] Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, et al. **Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition.** Neurol Med Chir (Tokyo) 2012;52:775–809.
- [19] Zaccaria V, Bacigalupo I, Gervasi G, Canevelli M, Corbo M, Vanacore N, et al. **A systematic review on the epidemiology of normal pressure hydrocephalus.** Acta Neurol Scand 2020;141:101–14.
- [20] Savolainen S, Paljärvi L, Vapalahti M. **Prevalence of Alzheimer’s disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study.** Acta Neurochir (Wien) 1999;141:849–53.
- [21] Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, Pyykkö OT, Rummukainen J, von Und Zu Fraunberg M, et al. **Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus.** Neurodegener Dis 2012;10:166–9.
- [22] Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. **Incidence and Causes of Nondegenerative Nonvascular Dementia: A Population-Based Study.** Arch Neurol 2006;63:218.
- [23] Brean A, Fredø HL, Sollid S, Müller T, Sundstrøm T, Eide PK. **Five-year incidence of surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus in Norway.** Acta Neurol Scand 2009;120:314–6.
- [24] Krauss JK, Halve B. **Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice.** Acta Neurochir (Wien) 2004;146:379–88; discussion 388.
- [25] Tisell M, Höglund M, Wikkelsø C. **National and regional incidence of surgery for adult hydrocephalus in Sweden.** Acta Neurol Scand 2005;112:72–5.

- [26] Vanneste J, Augustijn P, Dirven C, Tan WF, Goedhart ZD. **Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? A multicenter study and literature review.** *Neurology* 1992;42:54–9.
- [27] Casmiro M, Benassi G, Cacciatore FM, D'Alessandro R. **Frequency of idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Arch Neurol* 1989;46:608.
- [28] Kumar R, Sachdev PS, Price JL, Rosenman S, Christensen H. **Incidental brain MRI abnormalities in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: data from the Personality and Total Health Through Life study.** *Acta Neuropsychiatr* 2008;20:87–90.
- [29] Hiraoka K, Meguro K, Mori E. **Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community.** *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008;48:197–9; discussion 199-200.
- [30] Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, Wada M, Koyama S, Kikuchi K, et al. **Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population.** *J Neurol Sci* 2009;277:54–7.
- [31] Iseki C, Takahashi Y, Wada M, Kawanami T, Adachi M, Kato T. **Incidence of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH): a 10-year follow-up study of a rural community in Japan.** *J Neurol Sci* 2014;339:108–12.
- [32] Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. **Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus.** *Neurology* 2014;82:1449–54.
- [33] Jaraj D, Wikkelsø C, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Östling S, et al. **Mortality and risk of dementia in normal-pressure hydrocephalus: A population study.** *Alzheimers Dement* 2017;13:850–7.
- [34] Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, Ruland D, Trenkwalder P, Hense HW, et al. **Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years.** *Arch Neurol* 1995;52:1017–22.
- [35] Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. **Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus.** *Neurosurgery* 2005;57:S4-16; discussion ii-v.
- [36] Paulus W, Krauss JK. **S1-Leitlinie Normaldruckhydrocephalus.** *Dtsch Ges Für Neurol Hrsg Leitlinien Für Diagn Ther Neurol* 2017.
- [37] Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. **Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus.** *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021;61:63–97.
- [38] Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G, Gloss D. **Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response: Report of the Guideline**

- Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology.** *Neurology* 2015;85:2063–71.
- [39] Picascia M, Zangaglia R, Bernini S, Minafra B, Sinforiani E, Pacchetti C. **A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Funct Neurol* 2015;30:217–28.
- [40] M Das J, Biagioni MC. **Normal Pressure Hydrocephalus. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.**
- [41] Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R. **Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment.** *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:371–6.
- [42] Lieb JM, Stippich C, Ahlhelm FJ. **Normaldruckhydrozephalus.** *Radiol* 2015;55:389–96.
- [43] Oliveira LM, Nitrini R, Román GC. **Normal-pressure hydrocephalus: A critical review.** *Dement Neuropsychol* 2019;13:133–43.
- [44] Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. **Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts.** *J Neurosurg* 1998;88:490–5.
- [45] Fisher CM. **Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly.** *Neurology* 1982;32:1358–63.
- [46] Schniepp R, Trabold R, Romagna A, Akrami F, Hesselbarth K, Wuehr M, et al. **Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days.** *J Neurosurg* 2017;126:148–57.
- [47] Selge C, Schoeberl F, Bergmann J, Kreuzpointner A, Bardins S, Schepermann A, et al. **Subjective body vertical: a promising diagnostic tool in idiopathic normal pressure hydrocephalus?.** *J Neurol* 2016;263:1819–27.
- [48] Yakovlev PI. **Paraplegias of hydrocephalics; a clinical note and interpretation.** *Am J Ment Defic* 1947;51:561–76.
- [49] Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, et al. **Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH.** *Fluids Barriers CNS* 2013;10:22.
- [50] Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, et al. **Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011;1:202–11.
- [51] Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, et al. **Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:113–9.

- [52] Hellström P, Edsbagge M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelsø C. **The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Neurosurgery* 2007;61:1219–26; discussion 1227–1228.
- [53] Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. **The neuropsychology of iNPH: findings and evaluation of tests in the European multicentre study.** *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:130–4.
- [54] Kiefer M, Unterberg A. **The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus.** *Dtsch Arzteblatt Int* 2012;109:15–25; quiz 26.
- [55] Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, Griffiths PD, Czosnyka M, Sahakian BJ. **Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer’s disease: a pilot study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:723–32.
- [56] Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RTWM, Vanneste J a. L. **The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:503–6.
- [57] Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, Ishikawa M, Miyake H, Tokunaga H, et al. **Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:71–6.
- [58] Tarnaris A, Toma AK, Pullen E, Chapman MD, Petzold A, Cipolotti L, et al. **Cognitive, biochemical, and imaging profile of patients suffering from idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Alzheimers Dement* 2011;7:501–8.
- [59] Missori P, Currà A. **Progressive cognitive impairment evolving to dementia parallels parieto-occipital and temporal enlargement in idiopathic chronic hydrocephalus: a retrospective cohort study.** *Front Neurol* 2015;6:15.
- [60] Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, et al. **Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Behav Neurol* 2009;21:165–74.
- [61] Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, et al. **Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Neurourol Urodyn* 2008;27:507–10.
- [62] Kuriyama N, Tokuda T, Kondo M, Miyamoto J, Yamada K, Ushijima Y, et al. **Evaluation of autonomic malfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc* 2008;18:213–20.
- [63] M Das J, Biagioni MC. **Normal Pressure Hydrocephalus. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.**

- [64] Gleason PL, Black PM, Matsumae M. **The neurobiology of normal pressure hydrocephalus**. *Neurosurg Clin N Am* 1993;4:667–75.
- [65] Sakakibara R, Uchiyama T, Kanda T, Uchida Y, Kishi M, Hattori T. **[Urinary dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus]**. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo* 2008;60:233–9.
- [66] Evans WA. **AN ENCEPHALOGRAPHIC RATIO FOR ESTIMATING VENTRICULAR ENLARGEMENT AND CEREBRAL ATROPHY**. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47:931.
- [67] Ng SES, Low AMS, Tang KK, Chan YH, Kwok RK. **Value of quantitative MRI biomarkers (Evans' index, aqueductal flow rate, and apparent diffusion coefficient) in idiopathic normal pressure hydrocephalus**. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2009;30:708–15.
- [68] Fattahi N, Arani A, Perry A, Meyer F, Manduca A, Glaser K, et al. **MR Elastography Demonstrates Increased Brain Stiffness in Normal Pressure Hydrocephalus**. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:462–7.
- [69] Capone PM, Bertelson JA, Ajtai B. **Neuroimaging of Normal Pressure Hydrocephalus and Hydrocephalus**. *Neurol Clin* 2020;38:171–83.
- [70] Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. **Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus**. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2021;61:63–97.
- [71] Morel E, Armand S, Assal F, Allali G. **Normal pressure hydrocephalus and CSF tap test response: the gait phenotype matters**. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2021;128:121–5.
- [72] Virhammar J, Cesarini KG, Laurell K. **The CSF tap test in normal pressure hydrocephalus: evaluation time, reliability and the influence of pain**. *Eur J Neurol* 2012;19:271–6.
- [73] Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. **The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus**. *Neurosurgery* 2005;57:S17-28; discussion ii-v.
- [74] Filis AK, Aghayev K, Vrionis FD. **Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus: Physiology, Diagnosis, and Treatment**. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent* 2017;24:6–8.
- [75] Sakka L, Coll G, Chazal J. **Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid**. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011;128:309–16.
- [76] Iloff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. **A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$** . *Sci Transl Med* 2012;4:147ra111.

- [77] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Schünke M. **Kopf, Hals und Neuroanatomie. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018.**
- [78] Schmitz F, Kahle W, Frotscher M, Spitzer G, Schmitz F. **Nervensystem und Sinnesorgane. 12., aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018.**
- [79] Schiebler TH, Arnold G, editors. **Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs ; mit 119 Tabellen. 8., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 1999.**
- [80] Adam P, Táborský L, Sobek O, Hildebrand T, Kelbich P, Průcha M, et al. **Cerebrospinal fluid.** Adv Clin Chem 2001;36:1–62.
- [81] Greitz D, Hannerz J, Rähn T, Bolander H, Ericsson A. **MR imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease. On the vascular pathogenesis of communicating hydrocephalus and benign intracranial hypertension.** Acta Radiol Stockh Swed 1987 1994;35:204–11.
- [82] Alperin NJ, Lee SH, Loth F, Raksin PB, Lichtor T. **MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study.** Radiology 2000;217:877–85.
- [83] Qvarlander S, Ambarki K, Wåhlin A, Jacobsson J, Birgander R, Malm J, et al. **Cerebrospinal fluid and blood flow patterns in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** Acta Neurol Scand 2017;135:576–84.
- [84] Bateman GA. **Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus.** AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:1574–85.
- [85] Greitz D. **Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy.** Neurosurg Rev 2004;27:145–65; discussion 166–167.
- [86] Bateman GA. **The pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus: cerebral ischemia or altered venous hemodynamics?.** AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:198–203.
- [87] Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. **Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge.** J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas 2019;61:10–3.
- [88] Skalický P, Mládek A, Vlasák A, De Lacy P, Beneš V, Bradáč O. **Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures.** Neurosurg Rev 2019.
- [89] Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, et al. **Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: the role of cerebrovascular disease.** J Neurosurg 1999;90:221–6.

- [90] Zaaroor M, Bleich N, Chistyakov A, Pratt H, Feinsod M. **Motor evoked potentials in the preoperative and postoperative assessment of normal pressure hydrocephalus.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:517–21.
- [91] Hattori T, Yuasa T, Aoki S, Sato R, Sawaura H, Mori T, et al. **Altered Microstructure in Corticospinal Tract in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Comparison with Alzheimer Disease and Parkinson Disease with Dementia.** Am J Neuroradiol 2011;32:1681–7.
- [92] Ades-Aron B, Yeager S, Miskin N, Fieremans E, George A, Golomb J. **Diffusional Kurtosis along the Corticospinal Tract in Adult Normal Pressure Hydrocephalus.** Am J Neuroradiol 2018;39:2218–23.
- [93] Sirkka J, Säisänen L, Julkunen P, Könönen M, Kallioniemi E, Leinonen V, et al. **Corticospinal excitability in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a transcranial magnetic stimulation study.** Fluids Barriers CNS 2020;17:6.
- [94] Hattingen E, Jurcoane A, Melber J, Blasel S, Zanella FE, Neumann-Haefelin T, et al. **Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus.** Neurosurgery 2010;66:917–24.
- [95] Owler BK, Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Péna A, Harris NG, et al. **Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a PET study of baseline values.** J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab 2004;24:17–23.
- [96] Kristensen B, Malm J, Fagerland M, Hietala SO, Johansson B, Ekstedt J, et al. **Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:282–8.
- [97] Zhou Y, Cai J, Zhang W, Gong X, Yan S, Zhang K, et al. **Impairment of the Glymphatic Pathway and Putative Meningeal Lymphatic Vessels in the Aging Human.** Ann Neurol 2020;87:357–69.
- [98] Desai B, Hsu Y, Schneller B, Hobbs JG, Mehta AI, Linninger A. **Hydrocephalus: the role of cerebral aquaporin-4 channels and computational modeling considerations of cerebrospinal fluid.** Neurosurg Focus 2016;41:E8.
- [99] Eide PK, Hansson H-A. **Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** Neuropathol Appl Neurobiol 2018;44:474–90.
- [100] Eide PK, Hansson H-A. **Blood-brain barrier leakage of blood proteins in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** Brain Res 2020;1727:146547.
- [101] Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson H-A, Nagelhus EA, Eide PK. **Loss of perivascular aquaporin-4 in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** Glia 2019;67:91–100.
- [102] Hasan-Olive MM, Enger R, Hansson H-A, Nagelhus EA, Eide PK. **Pathological mitochondria in neurons and perivascular astrocytic endfeet of**

- idiopathic normal pressure hydrocephalus patients.** *Fluids Barriers CNS* 2019;16:39.
- [103] Arighi A, Di Cristofori A, Fenoglio C, Borsa S, D'Anca M, Fumagalli GG, et al. **Cerebrospinal Fluid Level of Aquaporin4: A New Window on Glymphatic System Involvement in Neurodegenerative Disease?** *J Alzheimers Dis JAD* 2019;69:663–9.
- [104] Tan C, Wang X, Wang Y, Wang C, Tang Z, Zhang Z, et al. **The Pathogenesis Based on the Glymphatic System, Diagnosis, and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *Clin Interv Aging* 2021;16:139–53.
- [105] Spina S, Laws SM. **Insights into the pathogenesis of normal-pressure hydrocephalus.** *Neurology* 2019;92:933–4.
- [106] Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. **Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *CNS Neurosci Ther* 2020;26:1230–40.
- [107] Liew BS, Takagi K, Kato Y, Duvuru S, Thanapal S, Mangaleswaran B. **Current Updates on Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *Asian J Neurosurg* 2019;14:648–56.
- [108] Agren-Wilsson A, Lekman A, Sjöberg W, Rosengren L, Blennow K, Bergenheim AT, et al. **CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Acta Neurol Scand* 2007;116:333–9.
- [109] Kapaki EN, Paraskevas GP, Tzerakis NG, Sfagos C, Seretis A, Kararizou E, et al. **Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and beta-amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a discrimination from Alzheimer's disease.** *Eur J Neurol* 2007;14:168–73.
- [110] Ray B, Reyes PF, Lahiri DK. **Biochemical studies in Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) patients: change in CSF levels of amyloid precursor protein (APP), amyloid-beta (A $\beta$ ) peptide and phospho-tau.** *J Psychiatr Res* 2011;45:539–47.
- [111] Jeppsson A, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelso C. **Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: pathophysiology and diagnosis by CSF biomarkers.** *Neurology* 2013;80:1385–92.
- [112] Tsai A, Malek-Ahmadi M, Kahlon V, Sabbagh MN. **Differences in Cerebrospinal Fluid Biomarkers between Clinically Diagnosed Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease.** *J Alzheimers Dis Park* 2014;4:1000150.
- [113] Jingami N, Asada-Utsugi M, Uemura K, Noto R, Takahashi M, Ozaki A, et al. **Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis JAD* 2015;45:109–15.

- [114] Jeppsson A, Höltta M, Zetterberg H, Blennow K, Wikkelsø C, Tullberg M. **Amyloid mis-metabolism in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *Fluids Barriers CNS* 2016;13:13.
- [115] Jeppsson A, Wikkelsö C, Blennow K, Zetterberg H, Constantinescu R, Remes AM, et al. **CSF biomarkers distinguish idiopathic normal pressure hydrocephalus from its mimics.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1117–23.
- [116] Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. **The scientific history of hydrocephalus and its treatment.** *Neurosurg Rev* 1999;22:67–93; discussion 94–95.
- [117] 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)* 2019;59:281–6.
- [118] Kazui H, Mori E, Ohkawa S, Okada T, Kondo T, Sakakibara R, et al. **Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt surgery.** *J Neurol Sci* 2013;328:64–9.
- [119] Grasso G, Torregrossa F, Leone L, Frisella A, Landi A. **Long-Term Efficacy of Shunt Therapy in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *World Neurosurg* 2019;129:e458–63.
- [120] Akiba C, Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Motoi Y, Kawamura K, et al. **Change of Amyloid- $\beta$  1-42 Toxic Conformer Ratio After Cerebrospinal Fluid Diversion Predicts Long-Term Cognitive Outcome in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *J Alzheimers Dis* 2018;63:989–1002.
- [121] Andrén K, Wikkelsø C, Sundström N, Israelsson H, Agerskov S, Laurell K, et al. **Survival in treated idiopathic normal pressure hydrocephalus.** *J Neurol* 2020;267:640–8.
- [122] Schmidt H, Elster J, Eckert I, Wiefek J, Paulus W, von Steinbuechel N, et al. **Cognitive functions after spinal tap in patients with normal pressure hydrocephalus.** *J Neurol* 2014;261:2344–50.
- [123] Kazui H, Miyajima M, Mori E, Ishikawa M, SINPHONI-2 Investigators. **Lumbaroperitoneal shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus (SINPHONI-2): an open-label randomised trial.** *Lancet Neurol* 2015;14:585–94.
- [124] Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. **Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:157–61.

- [125] Kang K, Choi D, Lee H-W. **Unusual idiopathic normal pressure hydrocephalus patient with marked asymmetric and upper body parkinsonism.** Ann Indian Acad Neurol 2016;19:245–8.
- [126] Kim HJ, Lim TS, Lee SM, Kim T-S, Kim Y, An Y-S, et al. **Cerebrospinal Fluid Levels of  $\beta$ -Amyloid 40 and  $\beta$ -Amyloid 42 are Proportionately Decreased in Amyloid Positron-Emission Tomography Negative Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Patients.** J Clin Neurol 2019;15:353.
- [127] Müller-Schmitz K, Krasavina-Loka N, Yardimci T, Lipka T, Kolman AGJ, Robbers S, et al. **Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer's Disease.** Ann Neurol 2020;88:703–11.
- [128] Kobayashi Y, Hasegawa H, Moriya Y, Wachi A, Nakai R, Kozaki K, et al. **[Comparison of quantitative image indexes of brain MRI between differentiates idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer disease, predict positive response of the CSF drainage in possible idiopathic normal pressure hydrocephalus].** Nihon Ronen Igakkai Zasshi Jpn J Geriatr 2012;49:731–9.
- [129] Toma AK, Papadopoulos MC, Stapleton S, Kitchen ND, Watkins LD. **Systematic review of the outcome of shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus.** Acta Neurochir (Wien) 2013;155:1977–80.
- [130] World Medical Association. **World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects.** JAMA 2013;310:2191–4.
- [131] Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, Zeidler M, Lueck CJ. **CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index.** Neurology 2006;67:1690–1.
- [132] Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. **Role of S100 proteins in health and disease.** Biochim Biophys Acta Mol Cell Res 2020;1867:118677.
- [133] Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. **Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects.** Adv Exp Med Biol 2015;867:125–43.
- [134] Bloom GS. **Amyloid- $\beta$  and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis.** JAMA Neurol 2014;71:505–8.
- [135] Chen G-F, Xu T-H, Yan Y, Zhou Y-R, Jiang Y, Melcher K, et al. **Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development.** Acta Pharmacol Sin 2017;38:1205–35.
- [136] Blennow K, Zetterberg H. **Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future.** J Intern Med 2018;284:643–63.
- [137] Reiber H. **Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)--a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases.** J Neurol Sci 1994;122:189–203.

- [138] Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. **Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease.** Br Med J Clin Res Ed 1982;284:1607–8.
- [139] Wolf SL, Catlin PA, Gage K, Gurucharri K, Robertson R, Stephen K. **Establishing the reliability and validity of measurements of walking time using the Emory Functional Ambulation Profile.** Phys Ther 1999;79:1122–33.
- [140] Podsiadlo D, Richardson S. **The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons.** J Am Geriatr Soc 1991;39:142–8.
- [141] Bridenbaugh SA, Kressig RW. **Motor cognitive dual tasking: Early detection of gait impairment, fall risk and cognitive decline.** Z Für Gerontol Geriatr 2015;48:15–21.
- [142] Allali G, Laidet M, Armand S, Momjian S, Marques B, Saj A, et al. **A combined cognitive and gait quantification to identify normal pressure hydrocephalus from its mimics: The Geneva’s protocol.** Clin Neurol Neurosurg 2017;160:5–11.
- [143] Muhaidat J, Kerr A, Evans JJ, Skelton DA. **The test-retest reliability of gait-related dual task performance in community-dwelling fallers and non-fallers.** Gait Posture 2013;38:43–50.
- [144] Bohannon RW. **Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis.** J Geriatr Phys Ther 2001 2006;29:64–8.
- [145] Shulman KI. **Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?.** Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:548–61.
- [146] Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA, Zuccherro CA. **Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study.** Int J Geriatr Psychiatry 1993;8:487–96.
- [147] Petermann F, Wechsler D, editors. **Wechsler Adult Intelligence Scale - fourth edition (WAIS-IV): Grundlagen, Testauswertung und Interpretation. 2.,erw. Aufl. Frankfurt M: Pearson; 2014.**
- [148] Wechsler D. **Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition 2012.**
- [149] Ehrensperger MM, Berres M, Taylor KI, Monsch AU. **Early detection of Alzheimer’s disease with a total score of the German CERAD.** J Int Neuropsychol Soc JINS 2010;16:910–20.
- [150] Erzigkeit H. **Der Syndrom-Kurztest zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen: vorläufiges Manual. Vaterstetten: Vless; 1977.**
- [151] Royston P. **Estimating departure from normality.** Stat Med 1991;10:1283–93.

- [152] Tibaek S, Holmestad-Bechmann N, Pedersen TB, Bramming SM, Friis AK. **Reference values of maximum walking speed among independent community-dwelling Danish adults aged 60 to 79 years: a cross-sectional study.** *Physiotherapy* 2015;101:135–40.
- [153] Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, et al. **Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:778–81.
- [154] Nakajima M, Miyajima M, Ogino I, Akiba C, Kawamura K, Kamohara C, et al. **Preoperative Phosphorylated Tau Concentration in the Cerebrospinal Fluid Can Predict Cognitive Function Three Years after Shunt Surgery in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *J Alzheimers Dis JAD* 2018;66:319–31.
- [155] Jingami N, Uemura K, Asada-Utsugi M, Kuzuya A, Yamada S, Ishikawa M, et al. **Two-Point Dynamic Observation of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *J Alzheimers Dis JAD* 2019;72:271–7.
- [156] Lukkarinen H, Tesseur I, Pemberton D, Van Der Ark P, Timmers M, Slemmon R, et al. **Time Trends of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Neurodegeneration in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus.** *J Alzheimers Dis JAD* 2021.
- [157] De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. **Alzheimer's disease.** *Subcell Biochem* 2012;65:329–52.
- [158] Espay AJ, Da Prat GA, Dwivedi AK, Rodriguez-Porcel F, Vaughan JE, Rosso M, et al. **Deconstructing normal pressure hydrocephalus: Ventriculomegaly as early sign of neurodegeneration.** *Ann Neurol* 2017;82:503–13.

---

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Bildmorphologische Aspekte des NPH. ....                           | 11 |
| Abbildung 2: Liquorräume und physiologische Liquorzirkulation .....             | 14 |
| Abbildung 3: Synopse theoretischer Modelle der Pathophysiologie. ....           | 17 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm des Patientenkollektivs. ....                        | 23 |
| Abbildung 5: Flussdiagramm der statistischen Auswertung.....                    | 29 |
| Abbildung 6: Säulendiagramm der Altersverteilung.....                           | 33 |
| Abbildung 7: Boxplots der Altersverteilung nach Delta T und Gruppe. ....        | 36 |
| Abbildung 8: Boxplots der Zeit des Beginns der Symptome nach Subgruppen.....    | 37 |
| Abbildung 9: Balkendiagramm der Komorbiditäten der Subgruppen nach ICD-10. ...  | 41 |
| Abbildung 10: Boxplots der Liquorparameter im zeitlichen Verlauf. ....          | 44 |
| Abbildung 11: Korrelationsgraphen der Liquorparameter. ....                     | 47 |
| Abbildung 12: Säulendiagramm der Anteile der Inkontinenz.....                   | 49 |
| Abbildung 13: Zeitliche Dynamik der Inkontinenz.....                            | 49 |
| Abbildung 14: Verbundliniendiagramm der longitudinale Analyse des 10-MWT.....   | 51 |
| Abbildung 15: Zeitliche Dynamik der Prä-/Post-Tap-Veränderungen.....            | 56 |
| Abbildung 16: Verbundliniendiagramm der neuropsychologischen Testverfahren..... | 63 |

---

## Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Synopse der diagnostischen Kriterien beim NPH. ....                        | 4  |
| Tabelle 2: Zusammenfassung der kognitiven Beeinträchtigungen beim iNPH. ....          | 8  |
| Tabelle 3: Liquorparameter und Referenzwerte für Erwachsene. ....                     | 26 |
| Tabelle 4: Altersverteilung des Gesamtkollektivs. ....                                | 32 |
| Tabelle 5: Gruppenstratifizierte Alterswerte. ....                                    | 34 |
| Tabelle 6: Alters- und Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Geschlecht. ....      | 34 |
| Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung des Alters nach Subgruppen. ....                     | 35 |
| Tabelle 8: Vergleich der Zeit des Beginns der Symptome. ....                          | 37 |
| Tabelle 9: Zeitlicher Verlauf des Beginns der Symptome. ....                          | 38 |
| Tabelle 10: Zeitdifferenz der Wiederaufnahmen in Monaten. ....                        | 38 |
| Tabelle 11: Komorbiditäten der Subgruppen nach ICD-10-Gruppen. ....                   | 40 |
| Tabelle 12: Vergleich der Liquormesswerte. ....                                       | 43 |
| Tabelle 13: Korrelationen der Liquorparameter in der Subgruppe AD <sup>-</sup> . .... | 45 |
| Tabelle 14: Korrelationen der Liquorparameter in der Subgruppe AD <sup>+</sup> . .... | 46 |
| Tabelle 15: Gruppenvergleich der Inkontinenzbeschwerden. ....                         | 48 |
| Tabelle 16: Gruppenstratifizierter Vergleich des MWT. ....                            | 50 |
| Tabelle 17: ANOVA 10 Meter-walk-Test (10-MWT). ....                                   | 52 |
| Tabelle 18: Gruppenstratifizierter Vergleich TUG. ....                                | 53 |
| Tabelle 19: Gruppenstratifizierter Vergleich TUG-DT. ....                             | 54 |
| Tabelle 20: Vergleich der prozentualen Änderungen der motorischen Tests. ....         | 55 |
| Tabelle 21: Uhrentest. ....   | 57 |
| Tabelle 22: Blockspanne Kurzzeitgedächtnis. ....                                      | 58 |
| Tabelle 23: Blockspanne Arbeitsgedächtnis. ....                                       | 59 |
| Tabelle 24: Mosaiktest. ....  | 59 |
| Tabelle 25: Figuren abzeichnen. ....  | 60 |

Tabelle 26: Figurales Gedächtnis. .... 61

Tabelle 27: Syndrom-Kurz-Test Aufmerksamkeit (SKT-A).....62

Tabelle 28: Syndrom-Kurz-Test Kurzzeitgedächtnis.....63

---

## Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Rüdiger J. Seitz gebührt für seine unermüdliche und mannigfaltige Unterstützung bei der Realisation dieser Dissertation, seine aufbauende Kritik und wertvollen Ratschläge mein größter Dank. Seine Persönlichkeit und sein umfangreiches Wissen, weit über die fachlichen Kenntnisse hinaus, haben mich immer wieder beeindruckt und vom ersten Moment an für die Forschung begeistert. In vielen anregenden Gesprächen, für die er sich immer wieder Zeit nahm, zeigte er mir stets neue Möglichkeiten auf, die mich auf meinem Weg voranbrachten. Als Mentor meiner klinischen Tätigkeit war er mir stets ein großes Vorbild.

Herrn Prof. Dr. med. Tillmann Supprian danke ich für seine Bereitschaft der Co-Betreuung sowie der nachhaltigen und innovativen Gedankenanstöße, die maßgeblich zur Realisierung dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau Dr. Katharina Müller-Schmitz und Herrn Aschwin G. Kolman bin ich für ihre gedanklichen Anregungen und die stets offenen Worte zum Thema, sowie den unzähligen fachlichen Ratschlägen für den Bereich der Neuropsychologie und Physiotherapie sehr dankbar. Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Til Menge sowie Herrn PD Dr. med. Marius Ringelstein. Ihre Unterstützung beim Verfassen meiner ersten Forschungsartikel, die klinische Ausbildung, die sie mir zu Teil haben werden lassen und der stets rege Austausch waren für mich von sehr großem Wert.

Frau Dr. med. Iris Bruland, Frau Pauline Büchner, Herrn Steven Hill und Frau Sarah M. Weber danke ich sehr für die vielfältigen Anregungen und Diskussionen, durch die sie mir mit großer Geduld und Kompetenz bei der Umsetzung inhaltlicher, statistischer und methodischer Fragestellungen unter die Arme gegriffen haben. Weiterhin möchte ich mich bei meinen ärztlichen Kollegen des Zentrums für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN) am LVR-Klinikum bedanken. Ihre stete Rücksichtnahme und aufbauenden Worte und so manche geistreiche Diskussion waren für mich von unschätzbarem Wert.

Mein größter Dank gilt von ganzem Herzen meiner Familie, allen voran meinen Eltern Frau Dipl. Des. Brigitte Klemke, Frau G. Fengels und Herrn Dipl. Ing. Walter Klemke. Ihre liebevolle und unermüdliche Unterstützung ermöglichte mir mein Medizinstudium und die Umsetzung dieser Dissertationsarbeit. Ihnen, meinen Geschwistern und meinen Freunden bin ich für ihren fortwährenden Glauben an mich unendlich dankbar.