

Aus der Abteilung Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
im Zentrum Neurologische Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Die Bedeutung von Aquaporin1- und Aquaporin4-Konzentrationen
im Liquor cerebrospinalis für Patienten mit
Normaldruckhydrozephalus und Pseudotumor cerebri**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Judith Lea Elster

aus

Cuxhaven

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: PD Dr. med. H. Schmidt

II. Berichterstatter: PD Dr. rer. nat. H. Dihazi

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. T. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Liquorzirkulation	1
1.2	Wasserkanäle (Aquaporine)	4
1.2.1	Überblick	4
1.2.2	AQP1	6
1.2.3	AQP4	7
1.3	Modellerkrankungen	10
1.3.1	Normaldruckhydrozephalus	10
1.3.1.1	Überblick	10
1.3.1.2	Symptome	11
1.3.1.3	Neuropsychologie	12
1.3.1.4	Diagnose	13
1.3.1.5	Pathophysiologie	15
1.3.2	Pseudotumor cerebri	16
1.3.2.1	Überblick	16
1.3.2.2	Symptome	17
1.3.2.3	Diagnose	18
1.3.2.4	Pathophysiologie	19
1.4	Fragestellung	20
2	Material und Methoden	22
2.1	Normaldruckhydrozephalus	22
2.1.1	Patienten	22
2.1.2	Patientenanamnese	24
2.1.3	Neuropsychologische Testung	25
2.1.4	Kontrollprobanden	27
2.1.5	AQP1/4-ELISA	27
2.2	Pseudotumor cerebri	29
2.2.1	Patienten	29
2.2.2	Kontrollen für die Liquorproben	30
2.2.3	AQP1/4-ELISA	30
2.3	Statistik	30

3	Ergebnisse	32
3.1	Normaldruckhydrozephalus (NPH).....	32
3.1.1	Deskriptive Statistik	32
3.1.2	Analytische Statistik.....	39
3.1.2.1	Gruppenvergleiche.....	39
3.1.2.2	Korrelationen.....	46
3.1.2.3	Inter-Assay-Variabilität	48
3.2	Pseudotumor cerebri.....	50
3.2.1	Deskriptive Statistik	50
3.2.2	Analytische Statistik.....	54
3.2.2.1	Gruppenvergleiche.....	54
3.2.2.2	Korrelationen.....	59
4	Diskussion	61
4.1	Einführung	61
4.2	Diskussion der Methoden	62
4.3	Diskussion der Ergebnisse	67
4.3.1	NPH-Patientenkollektiv.....	67
4.3.2	PTC-Patientenkollektiv	72
4.3.3	AQP1- und AQP4-Konzentrationen.....	74
5	Zusammenfassung	78
6	Anhang	80
6.1	Abkürzungsverzeichnis	80
6.2	Übersicht über die neuropsychologischen Tests	83
6.3	Ethik-Antrag	88
6.4	Abbildungsverzeichnis	89
7	Literaturverzeichnis	91

1 Einführung

1.1 Liquorzirkulation

Im zentralen Nervensystem (ZNS) befindet sich ein hintereinandergeschaltetes Liquorbildungs- und Transportsystem in Form von vier Hirnventrikeln: den zwei Seitenventrikeln, dem dritten Ventrikel und dem vierten Ventrikel. Über die Foramina interventricularia (Foramina Monroi) stehen die beiden Seitenventrikel mit dem dritten Ventrikel in Verbindung, dieser kommuniziert wiederum über das Aquädukt mit dem vierten Ventrikel, der sich in den Zentralkanal des Rückenmarks fortsetzt. Dieses System wird als „innerer Liquorraum“ bezeichnet. Der „äußere Liquorraum“, der sog. Subarachnoidalraum, befindet sich zwischen den beiden weichen Hirnhäuten, der Pia mater und der Arachnoidea. Der innere kommuniziert mit dem äußeren Liquorraum über zwei Aperturæ laterales (Foramina Luschkae) sowie eine Apertura mediana (Foramen Magendii), d.h. der Liquor fließt von den Ventrikeln durch die genannten Öffnungen in die basalen Zisternen und teilt sich in einen kortikalen und lumbalen Zweig des Subarachnoidalraumes (Reiber 2005).

Das Gesamtvolumen des Liquors beim erwachsenen Menschen beträgt ungefähr 140 ml. Davon liegt das Volumen der Ventrikel bei 12-23 ml, der spinale Subarachnoidalraum umfasst etwa 30 ml, wobei die Werte erheblichen alters- und geschlechtsspezifischen Schwankungen unterliegen (Reiber 2005). Der Liquor wird zum einen durch das Ependym, das die Ventrikel überzieht, von neuronalem Gewebe abgetrennt und zum anderen durch die Pia mater, die die äußerste Schicht des Hirngewebes bedeckt (Brown et al. 2004).

Der Liquor übernimmt mehrere wichtige Funktionen. Er dient dem Schutz des ZNS, indem er das Gewicht des im Liquor „schwebenden“ Hirns um effektiv mehr als 60% senkt. Des Weiteren fungiert der Liquor als drainierender Abfluss, der verschiedene Metaboliten verdünnt und anschließend entfernt (Segal 1993). Ferner erreichen Nährstoffe das ZNS über den Liquorweg. Eine weitere vermutete Aufgabe scheint in der Bereitstellung eines Kommunikationswegs für Hormone und Transmitter zwischen den verschiedenen Hirnarealen zu liegen (Johanson et al. 2008).

Im normalen Liquor finden sich eine niedrige Zellzahl (0-4 Zellen/ μ l) und ein niedriger Proteingehalt (0,2% der Gesamteiweißkonzentration des Blutes), der Wassergehalt beträgt ca. 99%. Die Salzkonzentrationen entsprechen in etwa denen des Blutes (Reiber 2005). 80% der Proteine im lumbalen Liquor stammen aus dem Blut, die Liquor-Serum-

Konzentrationsverhältnisse der Plasmaproteine sind molekülgrößenabhängig, zwischen 1:30 und 1:10000 (z.B. Albumin 1:200, IgM 1:3000) (Reiber 2005).

Die Liquorproduktion erfolgt überwiegend (zu etwa 80%) durch aktive Sezernierung durch den Plexus choroideus (Johanson et al. 2008); in einer Studie von Quencer et al. (1990) wird geschätzt, dass sogar 40% des Liquors extrachoroidal produziert werden, d.h. durch die parenchymalen Kapillaren oder durch das Ependym selbst. Die Produktion läuft kontinuierlich ab. Im menschlichen Körper wird das Gesamtvolumen ungefähr viermal am Tag erneuert. Da es dem Gehirn an lymphatischen Kapillaren fehlt, sind der Liquorumsatz und seine ständige Erneuerung äußerst wichtig, um das metabolische Gleichgewicht im ZNS zu erhalten. Bei einer Produktionsrate von 0,3-0,6 ml/min wird eine Gesamtproduktionsmenge von etwa 600 ml pro Tag erreicht (Wright 1978). Mit wachsendem Alter nimmt die Liquorproduktionsgeschwindigkeit ab (auf bis zu 0,1 ml/min) (Reiber 2005). Die Hauptmenge wird in den vier Plexus choroidei produziert, von denen sich je einer in jedem Ventrikel befindet. Deren Gesamtgewicht beläuft sich auf 2g, so dass man eine Sekretionsrate von ungefähr 0,2 ml/min pro Gramm Plexusgewebe vermutet (Brown et al. 2004).

Der Plexus choroideus besteht aus einer Einstülpung der Pia mater mit Überzug aus spezialisiertem Epithel, das von einer Basalmembran und der Lamina epithelialis choroidea gegen das Ventrikellumen abgegrenzt wird. Dieses einschichtige kubische Epithel besitzt an seiner Oberfläche Kinozilien und zahlreiche Mikrovilli. Darunter befindet sich die gefäßreiche Bindegewebsschicht der Pia mater, deren Blutfluss ungefähr zehnmal stärker ist als der zum zerebralen Kortex. Die Versorgung des arteriovenösen Gefäßkonvoluts erfolgt durch Äste der Arteria carotis interna bzw. cerebri posterior. Die Kapillaren sind fenestriert, dies bedingt eine erleichterte Bewegung kleiner Moleküle, von Ionen und Wasser aus dem Blut (Segal 1993). Eine Barriere bilden die „tight junctions“ der Epithelzellen, die eine freie Passage von Molekülen und Ionen in den Liquor verhindern. Die Epithelzellen des Plexus choroideus bilden die sog. Blut-Liquor-Schranke aus (Brown et al. 2004). Neben der Barrierefunktion verfügt das Epithel über Sekretionsmechanismen mit z.T. hochselektiven Transportsystemen. So wird sehr exakt die Osmolalität des Liquors eingestellt. Eine herausragende Bedeutung für den Wassertransport und die zerebrale Wasserhomöostase kommt einer Gruppe wasserkanalisierender Proteine zu, die als „Aquaporine“ bezeichnet werden. Neben diesem transmembranösen Wassertransport gibt es auch den parazellulären Weg durch die „tight junctions“. Ein aktiver Natriumtransport über die apikale Membran scheint die treibende Kraft für beide Wege zu sein (Wright 1978).

Goldstandard zur Bestimmung der Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke ist in Tierversuchen die sog. Evans-Blau-Methode. Nach Injektion des Farbstoffes wird untersucht, in welchem Umfang dieser die Blut-Liquor-Schranke passieren kann. Im klinischen Alltag dient der Albumin-Liquor/Serum-Quotient als guter Indikator für die Funktion der Blut-Liquor-Schranke und für die Liquorflussrate. Bei verlangsamtem Liquorfluss kommt es zu einer Verschiebung der Diffusionsgradienten und damit zu einer Steigerung der Geschwindigkeit, mit der die Makromoleküle die Schranke passieren (Reiber 2003). Da Albumin ausschließlich in der Leber produziert wird, erhöht sich im Fall einer Liquorflussverlangsamung der Quotient der Konzentrationen von Albumin im Liquor zu Albumin im Serum. Laut Seyfert und Faulstich (2003) gibt es drei Faktoren, die einen Einfluss auf die Albuminkonzentration im Liquor haben: die Konzentration von Albumin im Serum, die Liquorzirkulation und die individuelle Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke. In der Studie von Seyfert und Faulstich zeigte sich, dass die Flussgeschwindigkeit des Liquors den wichtigsten Einfluss auf die Albuminkonzentration im Liquor hat, ebenso wie das Alter. Bei Neugeborenen ist zunächst ein sehr hoher Albuminquotient messbar, der dann in den folgenden vier Monaten stark fällt. Danach steigt der Albuminquotient mit zunehmendem Alter wieder an. Der Grund hierfür ist eine verminderte Liquorproduktion am Plexus choroideus, aber wohl auch die Zunahme degenerativer Wirbelsäulenveränderungen (Kluge et al. 2002), beides vermindert die Liquorflussrate und erhöht den Albuminquotienten (Reiber 2003).

Der hydrostatische Liquordruck kann im Zuge einer Lumbalpunktion nach dem Steigrohrprinzip bestimmt werden. Er entspricht im Liegen dem intrakraniellen Druck, der wiederum von der Liquorproduktionsrate, dem Liquorabflusswiderstand und dem venösen Druck (Sinus sagittalis superior) determiniert wird (Marmarou et al. 1978). Aufgrund der respiratorischen und lageabhängigen Schwankungen des venösen Drucks treten erhebliche physiologische Schwankungen des intrakraniellen Drucks auf. Die Normalwerte in Höhe L₃/L₄ am liegenden Patienten werden mit 7-22 cm H₂O angegeben (Miller 1975). Ein persistierender Anstieg des Liquordrucks kann zu einer irreversiblen Schädigung des zentralen Nervensystems führen (Oshio et al. 2003).

Bereits 1875 veröffentlichten Key und Retzius ihre Theorie der Liquorresorption durch die Granulationes arachnoidales (Pacchioni'sche Granulationen). Dies sind Ausstülpungen des Subarachnoidalraumes in Form von Arachnoidalzotten, die in die Dura mater bzw. das Lumen der venösen Sinus und Diploevenen der Schädelkalotte hineinreichen. Es wird sowohl ein

trans- und interzellulärer Flüssigkeitsdurchtritt durch das Sinusendothel als auch die Möglichkeit direkter Öffnungen des Subrachnoidalraumes in den Sinusraum angenommen (Gomez et al. 1974). Allerdings geht man nicht mehr davon aus, dass die Resorption einzig über die Granulationen erfolgt; nach neueren Radionuklid-zisternographischen Untersuchungen wird der wesentliche Beitrag durch eine ubiquitär im interstitiellen Raum des Gehirns und Rückenmarkes stattfindende Resorption geleistet (Greitz und Hannerz 1996; Maillot 1991). Es wird zwar vermutet, dass Zellen und Proteine durch die Granulationen den Liquor verlassen, aber Wasser kann sich auch frei durch den Plexus choroideus, die Hirnkapillaren, das Ependym und die Pia mater bewegen. Dieser bidirektionale, transzelluläre Flüssigkeitsaustausch wird durch die bereits erwähnten Aquaporine ermöglicht.

In verschiedenen Tiermodellen zeigte man zudem, dass die Liquorresorption über den Nervus olfactorius und den Nervus opticus, die Lamina cribrosa, die nasale Submukosa, die zervikalen Lymphgefäße und entlang der Spinalnerven wichtige Passagewege darstellen (Koh et al. 2006; Johnston M et al. 2004). Obwohl somit die Arachnoidalzotten nicht mehr die Hauptabflussroute darstellen, bleibt ihnen jedoch bei erhöhtem Liquordruck die große Bedeutung, ihre Resorptionsleistung kompensatorisch steigern zu können. Inwiefern diese Ergebnisse auch für den Menschen zutreffen, konnte allerdings noch nicht geklärt werden.

1.2 Wasserkanäle (Aquaporine)

1.2.1 Überblick

Die molekulare Identifizierung sog.er Aquaporine (AQPs) erfolgte 1991 durch Gregory Preston und Peter Agre und eröffnete ein neues Forschungsgebiet. Sie fanden heraus, dass die Aquaporine den Transport von Wasser und kleinerer Moleküle wie Glycerol durch biologische Membranen hindurch erleichtern (King und Agre 1996; Agre 2004). Die AQPs repräsentieren eine verschiedenartige Familie von Membranproteinen, die sowohl in Prokaryoten als auch in Eukaryoten zu finden sind (Reizer et al. 1993).

Mit einem Gewicht von etwa 30 kDa sind die Wasserkanäle kleine hydrophobe Proteine, die sich als Tetramere in den Membranen aneinanderfügen. Jedes Monomer wird aus einem sechsfach transmembranösen Helixprotein gebildet, das eine für Wasser selektive Pore im Zentrum des Moleküls bildet (Cheng et al. 1997; Walz et al. 1997).

Bei Säugetieren gibt es mindestens 13 Klassen von Aquaporinen (AQP0 bis AQP12). Die Lage der Wasserkanäle weist auf eine Rolle bei der renalen Wasserresorption, der Liquordynamik, der Kammerwasserdynamik im Auge, der Drüsensekretion und bei anderen physiologischen Prozessen hin. Funktionell können die Aquaporine in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die hauptsächlich für Wasser permeablen Aquaporine sind AQP2, -4, -5 und -8. AQP3 und AQP9, die zwar auch wasserpermeabel sind, besitzen darüber hinaus als Glyzeropore eine zusätzliche Permeabilität für kleine gelöste Substanzen wie Glycerol. Dabei weist AQP9 eine Permeabilität für größere, neutrale gelöste Substanzen auf. AQP1 und AQP6 können zusätzlich unter bestimmten Umständen geladene Teilchen durch die Biomembran hindurchtreten lassen (Yool et al. 2004). Der Wassertransport erfolgt immer osmotisch durch den parallelen Transport von Salzen über Pumpen und Kanäle.

Das Hirn, das von der rigiden Schädelkalotte umschlossen ist, ist auf einen effizienten und ausbalancierten Mechanismus für Liquorproduktion und -resorption angewiesen (Strange 1992). Im zentralen Nervensystem wurden fünf verschiedene Aquaporine (AQP1, AQP4, AQP7, AQP9 und AQP11) nachgewiesen (Filippidis et al. 2010).

Zwei dieser Mitglieder der AQP-Familie, die im Säugetierhirn reichlich vorkommen, tragen am meisten zum Wassertransport und zur zerebralen Wasserhomöostase bei. Dies sind AQP1, welches sich dicht gepackt in den Zellen des Plexus choroideus befindet (Bondy et al. 1993), und AQP4, das zahlreich an den Astrozytenfüßchen vorkommt, die die Kapillaren im gesamten Hirngewebe umgeben. Aber auch die Glia-limitans-Strukturen und die osmosensorischen Areale des Nucleus supraopticus weisen ein Vorkommen von AQP4 auf (Nielsen et al. 1997; Venero et al. 2001). Neben AQP7 und AQP11 wird auch AQP9 im Hirngewebe exprimiert (Badaut et al. 2002), deren funktionelle Rolle im zentralen Nervensystem aber bisher kaum erforscht ist.

Der Grad der AQP-Expression erfährt merkbare Veränderungen während der Hirnentwicklung (Wen et al. 1999). Die AQP4-Expression steigt in den Gliazellen von Ratten während der zweiten postnatalen Woche an und erreicht den 20fachen Wert innerhalb von weiteren zwei Wochen. Der Anstieg der Expressionsrate scheint gleichzeitig mit der Verminderung des Extrazellulärvolumens aufzutreten, welche zwischen dem sechsten und siebten postnatalen Tag beginnt und zwischen dem zehnten und einundzwanzigsten Tag beschleunigt wird. Das Muster der AQP4-Expression weist also darauf hin, dass dieses Aquaporin einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung der Wasserhomöostase des Hirns haben könnte (Wen et al. 1999).

1.2.2 AQP1

Aquaporin1 wurde zum ersten Mal in den Erythrozyten und im Epithel des proximalen Tubulus in der Niere entdeckt (Preston und Agre 1991). Die AQP1-Expression in der apikalen Membran des Plexus choroideus der Ratte wurde durch immunhistochemische Methoden nachgewiesen (Nielsen et al. 1993; Wu et al. 1998; Speake et al. 2003). Des Weiteren konnten Mobasher und Marples (2004) durch Microarray-Methoden zeigen, dass der Plexus choroideus die höchste AQP1-Expression im gesamten menschlichen Gewebe aufweist. 2003 bestätigten Oshio et al. an AQP1-Null-Mäusen, dass der osmotisch induzierte Wassertransport im Plexus choroideus durch die AQP1-Deletion um das Fünffache reduziert war, während Größe und Struktur des Plexus choroideus sich nicht veränderten. Dennoch war die Liquorproduktion bei den AQP1-Null-Mäusen nur um 20-30% reduziert (Segal 1993). Eine Erklärung für die mäßige Reduktion könnten weitere, noch nicht beschriebene Kanäle sein, über die der Liquor produziert wird. Eine alternative Ursache könnte ein Überwiegen der extrachoroidalen Anteile im Hirnparenchym bei der Liquorproduktion sein. Dafür sprechen auch zwei andere Studien, die zeigten, dass der Plexus choroideus in vivo nur zu 30-50% zur Liquorproduktion beiträgt (Milhorat et al. 1971; Bering und Sato 1963).

Die vielleicht erstaunlichste Beobachtung der letztgenannten Experimente war die 50%ige, signifikante Reduktion des intrakraniellen Drucks bei den AQP1-Null-Mäusen. Den größten Anteil daran trug allerdings der systemische Effekt der AQP1-Deletion, die bei den Mäusen gleichzeitig einen Defekt der Harnkonzentrierung bewirkte. Dies brachte einen erniedrigten Druck im Sinus sagittalis mit sich, der über seine Liquor ableitende Funktion den intrakraniellen Druck beeinflusst. In einem anderen Experiment von Maseguin et al. (2005) wurde herausgefunden, dass ältere Ratten eine beachtlich geringere AQP1-Expression im Plexusepithel als die jüngeren erwachsenen Ratten aufweisen. Dies wirft den Aspekt einer AQP1-Defizienz im höheren Alter auf.

Darauf, dass einige der sich im Plexus choroideus befindlichen AQP1-Kanäle nicht nur als Wasser-, sondern auch als Kationenkanäle fungieren, und somit eine Rolle bei der Regulierung der Sekretionsrate im Plexus choroideus spielen könnten, wies eine Studie von Boassa et al. (2006) hin. Die Aktivierung der AQP1-Ionenkanäle ist intrazellulär an cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) gekoppelt (Anthony et al. 2000; Saparov et al. 2001), das Guanylatzyklase-vermittelt bei Bindung von ANP (atrial natriuretic peptide) an den

endogenen ANP-Rezeptor im Plexus-Epithel entsteht. ANP vermindert den normalen Liquortransport innerhalb einer Plexus-Epithelzelle von basal nach apikal, und umgekehrt stellt die Blockade der AQP1-Ionenleitfähigkeit mit Cd^{2+} (Cadmium) die Transportrate wieder her (Boassa et al. 2006).

1.2.3 AQP4

Der erste Beweis für ein Vorhandensein von AQP4, anfänglich MIWC (mercurial-insensitive water channel) genannt, wurde im Jahr 1994 erbracht (Jung et al.; Hasegawa et al.). Ähnlich wie die anderen AQPs hat AQP4 sechs transmembranöse Domänen, seine Wasserpermeabilität kann aber nicht durch Quecksilber gehemmt werden (Shi und Verkman 1996). Die AQP4-Tetramere organisieren sich in großen Clustern, den sog. OAPs (orthogonal array particles) (Rash et al. 1998).

AQP4 ist ein Mitglied einer Gruppe von bidirektionalen Wasserkanälen, die eine hohe Kapazität aufweisen und hauptsächlich in den Fußfortsätzen der Astrozyten im gesamten zentralen Nervensystem aufzufinden sind. Diese Fortsätze formen u.a. die Glia limitans, eine Struktur, die die Oberfläche der Pia mater und des Ependyms überzieht und so in direktem Kontakt zum Liquor im Subarachnoidalraum und im Ventrikelsystem steht (Frigeri et al. 1995; Nielsen et al. 1997). Eine hoch polarisierte AQP4-Expression wurde auch in Astrozytenfortsätzen gefunden, die sich in direktem Kontakt zu den Blutgefäßen in Gehirn und Rückenmark befinden (Frigeri et al. 1995; Nielsen et al. 1997). Des Weiteren wurde AQP4 in einigen osmoregulatorischen Arealen des Gehirns entdeckt (Jung et al. 1994; Nielsen et al. 1997). Die Verteilung von AQP4 deutet darauf hin, dass dieser Wasserkanal eine wichtige Rolle für den Wassertransport zwischen Blut und Gehirn bzw. zwischen Gehirn und Liquor spielt.

Um die physiologische Rolle des AQP4 im zentralen Nervensystem herauszufinden, wurden zahlreiche Versuche an Mäusen durchgeführt, die entweder durch Genmanipulation kein AQP4 exprimierten oder deren polarisierte subzelluläre Expression unterbrochen wurde. Da diese Mäuse sich in Anatomie, Entwicklung, Wachstum und Überleben von den Wildtypmäusen nicht unterschieden (Yang et al. 2000; Manley et al. 2000; Papadopoulos et al. 2004), bilden sie ein valides Modell.

AQP4 hält den größten Anteil am Wassertransport in Astrozyten (Hamann et al. 2002, Solenov et al. 2004). Anhand von Astrozytenkulturen konnte die Kinetik bezüglich des Anschwellens und des Schrumpfens verglichen werden, welche sich bei den AQP4-Null-Astrozyten deutlich verlangsamt zeigte. Die daraus folgende osmotische Wasserpermeabilität war in den Astrozyten der AQP4-Null-Mäuse um mehr als das 7Fache reduziert. Eine weitere wichtige Funktion des AQP4 ist der Anteil an der Entwicklung eines Hirnödems. So haben Manley et al. (2000) durch Wasserintoxikation bei den Mäusen ein zytotoxisches Ödem ohne Störung der Blut-Hirn-Schranke simuliert und herausgefunden, dass sich das Überleben bei den AQP4-Null-Mäusen deutlich verbesserte. Die Wasserakkumulation im Hirngewebe war vermutlich durch einen reduzierten Wassertransport aus den Blutgefäßen in den Interzellulärraum vermindert. Anhand einer Transmissionselektronenmikroskopie konnte außerdem gezeigt werden, dass Wildtypmäuse eine ausgedehntere Schwellung der perikapillären Astrozytenfortsätze aufwiesen. Einen weiteren protektiven Effekt zeigte die AQP4-Deletion im Schlaganfall-Modell, in dem hauptsächlich ein zytotoxisches Ödem mit vasogenem Anteil induziert wird. Manley et al. konnten zeigen, dass die Wildtypmäuse, verglichen mit den AQP4-Null-Mäusen, eine höhere Mortalitätsrate und ein deutlich stärkeres neurologisches Defizit aufwiesen. Anhand der Wildtypmäuse konnte eine signifikante hemisphärische Vergrößerung und eine Verschiebung der Mittellinie als Folge eines Hirnödems festgestellt werden, wohingegen dies bei den AQP4-Null-Mäusen in erheblich reduzierter Form vorlag; ihr Infarktareal war passend dazu kleiner.

Ein vasogenes Ödem, das z.B. durch einen Hirntumor oder einen Hirnabszess entsteht, beinhaltet die Störung der Blut-Hirn-Schranke und durch das Einströmen von Flüssigkeit und Serumproteinen eine Expansion des Interstitiums. In einer Studie von Papadopoulos et al. (2004) wurde gezeigt, dass AQP4 nicht nur den Wassereinfluss in das Hirn sichert, sondern auch für den Abfluss zuständig ist. Nach einer fokalen kortikalen Verletzung oder nach Implantation eines Hirntumors zeigten die AQP4-Null-Mäuse in den Versuchen ein schlechteres klinisches Ergebnis, einen erhöhten intrakraniellen Druck und eine stärkere Hirnschwellung. Außerdem wurde nach einer intrazerebralen Infusion direkt ins Hirnparenchym festgestellt, dass sich die Elimination bei den AQP4-Null-Mäusen langsamer vollzieht, was darauf hinweist, dass der Abfluss überschüssigen Wassers nach vasogenem Ödem von AQP4 maßgeblich beeinflusst wird.

Astrozyten haben vielfältige Aufgaben, z.B. die Umverteilung von K^+ während der neuronalen Aktivität. Es wird angenommen, dass das astrozytäre AQP4 während dieser

Aktivität entscheidend für die Wasser- und Ionenhomöostase ist (Manley et al. 2004). Grund hierfür ist das Vorhandensein von Kir4.1, einem nach innen gerichteten K^+ -Kanal, welcher die räumliche K^+ -Pufferung durch die Astrozyten übernimmt. Dieser K^+ -Kanal und AQP4 sind über Interaktionen miteinander verbunden. Man nimmt an, dass diese gemeinsame örtliche Aufstellung von Ionen- und Wasserkanal notwendig und die Flüsse von Kalium und Wasser durch die Gliazellmembran aufeinander abgestimmt sind (Connors und Kofuji 2006).

Auch am Menschen gibt es bereits Untersuchungen zur Funktion der AQP4-Expressionen. So fand man heraus, dass die AQP4-Expression auf Astrozyten bei Vorliegen eines ödematösen Hirntumors massiv hochreguliert wird. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und einer hochregulierten AQP4-Expression. Das vermehrte AQP4 sorgt demnach wahrscheinlich für einen kompensatorisch gesteigerten Abfluss der Flüssigkeit, die zuvor durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke zu der Ödembildung geführt hatte (Saadoun et al. 2002). Des Weiteren wurde ein gesteigertes Vorkommen von AQP4 in Astrozyten bei bakterieller Meningitis und nach dem Auftreten einer Contusio cerebri beim Menschen vorgefunden (Saadoun et al. 2003). Man geht davon aus, dass sowohl das zytotoxische als auch das vasogene Ödem im Falle einer Meningitis existieren, wobei nach Hu et al. (1994) das zytotoxische Ödem dominieren soll.

In der Studie von Bloch et al. (2006) wurde bei Mäusen durch Injektion von Kaolin in die Zisterna magna ein obstruktiver Hydrozephalus hervorgerufen. Im Verlauf zeigte sich, dass der Hydrozephalus bei den AQP4-Null-Mäusen im Vergleich zu den Wildtypmäusen weitaus ausgeprägter vorlag (2-3% erhöhter Hirnwassergehalt) und diese Mäuse ein schlechteres Überleben aufwiesen. Hier schien die Rolle von AQP4 eher eine neuroprotektive zu sein. Mao et al. (2006) nutzten ebenfalls die Kaolin-Injektion, um die AQP4-Expressionsrate bei Ratten mit Hydrozephalus zu untersuchen. AQP4 wurde hier nach drei bis vier Wochen nach Injektion hochreguliert. In einer anderen Studie an Ratten mit entzündlichem Hydrozephalus *communicans* zeigte sich ebenfalls eine erhöhte AQP4-Expression im Vergleich zu den Kontrollen periventrikulär an den Blut-Liquor- sowie Blut-Gehirn-Grenzflächen (Tourdias et al. 2009).

In eigenen Pilotversuchen innerhalb der Arbeitsgruppe konnten in einem (noch nicht quantifizierenden) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) mit kommerziellen Antikörpern im Liquor von Patienten mit Meningitis höhere Konzentrationen von AQP4 als bei gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden. Die Aquaporine, die eigentlich als integrierte Membranproteine vorkommen, werden demnach (vielleicht beim Zellzerfall,

vielleicht physiologischerweise nach Ablauf ihrer Funktionsfähigkeit) in das Liquorkompartiment freigesetzt.

Bislang wurde die AQP-Expression nur in Geweben mittels immunhistochemischer Verfahren gezeigt.

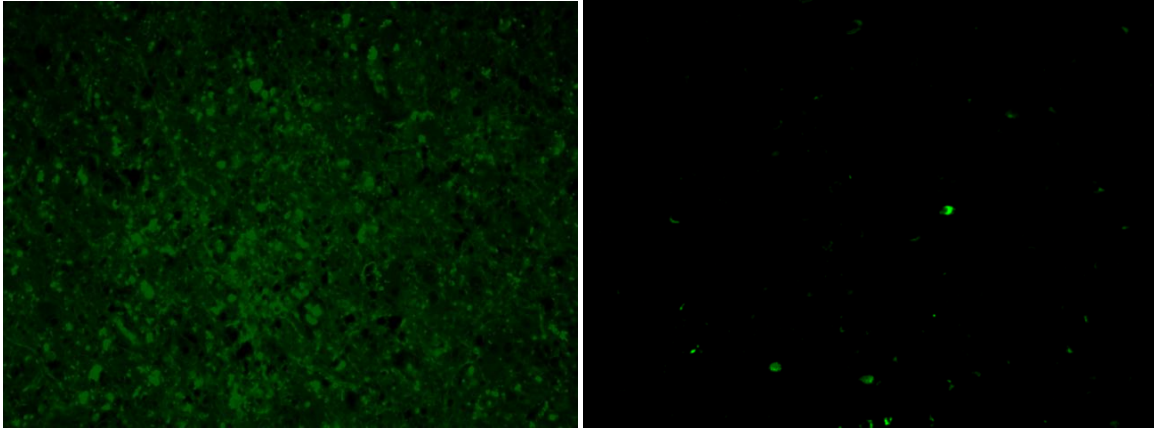


Abbildung 1: links: AQP4-Färbung der Substantia alba bei einem an einer bakteriellen Meningitis verstorbenen Patienten, rechts: Hirnschnitt mit AQP4-Färbung eines nicht an einer neurologischen Krankheit verstorbenen Patienten (mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. med. H. Schmidt/Herrn Prof. Dr. med. R. Nau)

1.3 Modellerkrankungen

Nachdem so festgestellt wurde, dass AQP1 und AQP4 im Liquor messbar vorliegen, wurde untersucht, ob die beiden Kanalproteine maßgeblich an Krankheiten beteiligt sein könnten, bei denen es zu einer vermehrten Liquorproduktion kommt, bzw. bei denen eine verminderte Rückresorption des Liquors stattfindet. Aus dem Formenkreis dieser Erkrankungen sind der Normaldruckhydrozephalus und die idiopatische intrakranielle Druckerhöhung, auch Pseudotumor cerebri genannt, die für den neurologischen Alltag wichtigsten Krankheitsbilder.

1.3.1 Normaldruckhydrozephalus

1.3.1.1 Überblick

Der Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist einer der wenigen Gründe für Demenz, der sich als potenziell reversibel bezeichnen lässt. Die Erstbeschreiber Hakim S und Adams charakterisierten 1965 die Erkrankung anhand einer Symptom-Trias aus Gangstörung,

Harninkontinenz und Demenz. Für die Diagnosestellung werden zwei der drei klinischen Kriterien verlangt (Hebb und Cusimano 2001), wobei die Gangstörung als obligat angesehen wird (Hakim CA et al. 2001). Ergänzend stellt sich in der Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRT) eine Erweiterung der Hirnventrikel dar. Die Kommunikation der Liquorräume miteinander ist eine Vorbedingung für die gewählte Bezeichnung „Normaldruckhydrozephalus“. Diese Benennung entstand, da sich bei den Patienten bei punktuellen Messungen des lumbalen Liquordrucks keine wesentlichen Drucksteigerungen zeigten. Der Name „idiopathic adult hydrocephalus“ mag aber treffender sein, da sich der intrakranielle Druck im Langzeitverlauf durchaus nicht durchgehend auf normalem Niveau befindet.

Es wird ein primärer oder idiopathischer (iNPH) und ein sekundärer Normaldruckhydrozephalus (sNPH) unterschieden. Der iNPH tritt typischerweise ab dem 60. Lebensjahr auf, der sNPH kann in jedem Lebensalter auftreten, meist nach Subarachnoidalblutung (23%), Schädel-Hirn-Trauma (12,5%) oder Meningitis (4,5%) (Meier et al. 1999). Die Pathophysiologie des iNPH ist bisher noch nicht endgültig geklärt, aber von vielen Autoren wird eine gestörte Liquorresorption als ursächlich angesehen (Borgeses et al. 1978; Tans 1979).

In einer Studie aus Norwegen haben Brean und Eide (2008) eine Inzidenz von 5,5/100.000 und eine Prävalenz von 21,9/100.000 an mutmaßlichen NPH-Patienten festgestellt. Die Prävalenz auf die verschiedenen Altersgruppen bezogen zeigte Werte von 3,3/100.000 für das Alter 50 bis 59, 49,3/100.000 für das Alter 60 bis 69 und 181,7/100.000 für das Alter 70 bis 79. Der Anteil des iNPH an den dementiellen Erkrankungen wird auf etwa 4% geschätzt (Vanneste 2000), unter den behandelbaren Demenzen nimmt er mit etwa 10% den vierten Platz ein (Freter et al. 1998).

1.3.1.2 Symptome

Die *Gangstörung* ist das klinisch häufigste Symptom (bis zu 92%) (Fisher 1982). Je nach Stadium der Erkrankung kann nur eine leichte Unsicherheit oder ein Schwindel vorliegen, später kann sich aber auch der typische „frontale Abasie-/Astasietyp“ entwickeln, der sich hauptsächlich durch Gleichgewichtstörungen, verkürzte Schrittlänge (Stolze et al. 2001), breitbasigen, „magnetischen“ Gang und Starthemmnungen mit Schwierigkeiten beim

Umdrehen bemerkbar macht. Motorische Reaktionen sind verlangsamt. Bei über der Hälfte der Patienten zeigen sich auch extrapyramidale (parkinsonoide) Symptome wie Hypomimie, Hypokinese und Bradykinese, seltener auch Ruhetremor und Rigor (Krauss et al. 1997 b), was die Abgrenzung von einem Parkinson-Syndrom manchmal schwierig macht.

Die *Harninkontinenz* wird durch eine Detrusor-Hyperaktivität verursacht, die nicht Ausdruck der beginnenden Demenz ist. In einer Studie von Sakakibara et al. (2008) fand man heraus, dass 95% der NPH-Patienten an einer urodynamisch gesicherten Überaktivität litten. Die Harninkontinenz wird als ein wenig spezifisches Symptom angesehen und ist nur bei 43% der Patienten zu beobachten (De Mol 1986).

Der Schweregrad der *Demenz* mit frontalen und subkortikalen Defiziten (Antriebsmangel, psychomotorische Verlangsamung, affektive Indifferenz, fehlende Störungsreflexion, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen) (Hakim CA et al. 2001) korreliert mit dem Auftreten vaskulärer Risikofaktoren (Hellström et al. 2007), die Ko-Morbidität mit einer zerebrovaskulären Erkrankung (Bech-Azeddine et al. 2007) liegt bei 60%. Viele intellektuelle Fähigkeiten der NPH-Patienten bleiben lange erhalten, dies bleibt jedoch oft durch den Verlust von Agilität, Spontaneität und Kommunikation verborgen (Hakim CA et al. 2001).

Eine gleichzeitig auftretende Demenz vom Alzheimer-Typ ist ebenfalls nicht ungewöhnlich, entsprechende pathologische Befunde waren in den kortikalen Biopsien im Rahmen von Shuntimplantation bei 75% der Patienten mit signifikanter Demenz zu sichern (Golomb et al. 2000).

1.3.1.3 Neuropsychologie

Anhand klinisch neuropsychologischer Untersuchungen lassen sich Hirnfunktionen messen und im Vergleich zu festgelegten Normen beurteilen. Neuropsychologische Studien haben gezeigt, dass die meisten Domänen durch den NPH betroffen sein können. Dazu gehört eine Beeinträchtigung der Wachsamkeit (Tullberg et al. 2004), der psychomotorischen Geschwindigkeit (Thomas et al. 2005), der Aufmerksamkeit, der Konzentration (Ogino et al. 2006), des Gedächtnisses und Lernens (De Mol 1977; Thomas et al. 2005), der visuell-räumlichen und visuo-konstruktiven Fertigkeiten (Gustafson und Hagberg 1978), des Rechnens, Lesens und Schreibens (De Mol 1977), logischen Denkens und der exekutiven Funktionen (Donnet et al. 2004; Iddon et al. 1999). Im klinischen Alltag wird meist der „Mini

Mental State Examination-Test“ (MMSE) benutzt, um eine Demenz festzustellen, wobei damit aber nicht qualitativ bewertet werden kann, welche kognitiven Domänen am meisten betroffen sind. Golomb et al. (1994) fanden heraus, dass der MMSE-Score bei Patienten mit wahrscheinlichem NPH und bei Patienten mit M. Alzheimer mit dem Grad der Hippokampus-Atrophie korreliert, diese Erkenntnis erbrachte jedoch keinen differenzialdiagnostischen Nutzen. Eine Alternative für die neuropsychologische Beurteilung bieten den kognitiven Domänen entsprechend zusammengestellte neuropsychologische Testbatterien, die in der klinischen Praxis aufgrund ihres Zeitaufwands bisher nicht fest etabliert sind.

1.3.1.4 Diagnose

Für die Diagnosestellung des iNPH bedarf es zwei der drei klinischen Symptome der Hakim-Trias (Hebb und Cusimano 2001), die Gangstörung wird dabei als obligat angesehen (Hakim CA et al. 2001). Sie wird anhand einer Gehstreckentestung überprüft. Zur Objektivierung des kognitiven Defizits dienen o.g. neuropsychologische Testverfahren. Für die kognitive Einschränkung beim NPH wird vorgegeben, dass mindestens zwei kognitive Bereiche gestört sein müssen (Shprecher et al. 2008).

NPH-Patienten werden in drei Kategorien eingeteilt: „wahrscheinlich“, „möglich“ und „fraglich“. Patienten mit wahrscheinlichem NPH müssen über 40 Jahre alt sein, eine subakute Progression der Symptome innerhalb der letzten drei Monate und einen Liquoreröffnungsdruck zwischen 7 und 24,5 cm H₂O aufweisen. Der Evans-Index (Relation des max. Durchmessers im Bereich der Ventrikelvorderhörner zum max. Gesamthirndurchmesser), muss mindestens 0,3 betragen (Normwert 0,20 bis 0,25 (Evans 1942)). Weitere Auffälligkeiten im CT sind häufig eine überproportionale Seitenventrikelvergrößerung bei fehlender kortikaler Atrophie, eine Ballonierung der Vorderhörner der Seitenventrikel, des dritten Ventrikels und eine Ausrundung des Temporalhornes mit fehlender oder nur geringer Hippokampus-Atrophie (Wikkelsso et al. 1989).

Das MRT kann zusätzliche Informationen liefern, wie z.B. eine Ausdünnung des Corpus callosum in der sagittalen Darstellung oder ein „Flow-void“-Zeichen im Aquädukt als Ausdruck eines „hyperdynamen“ Liquorflusses. Vielmehr als den Ausschluss einer Aquäduktstenose sichert dies aber nicht. Einen anderen Aspekt können MR-spektroskopische

Befunde liefern: Sie zeigten bei NPH-Patienten erhöhte Laktatwerte im periventrikulären Marklager und verminderte NAA/tCr-Werte im Kortex, welche auf ischämisch bedingte, aber reversible Störungen des neuronalen Metabolismus hinwiesen (Braun et al. 2000).

Anhand einer Metaanalyse mit 35 unabhängigen Studien kam man zu dem Ergebnis, dass keines der vorgenannten Symptome für sich allein ein sicherer Prädiktor für eine klinische Besserung nach einer therapeutischen Shunt-Anlage ist (Hebb und Cusimano 2001). So kann der Erfolg einer Shunttherapie bei Vorliegen typischer klinischer und radiologischer Kriterien nur mit einer Sicherheit von 65% vorhergesagt werden (Boon et al. 2000). Mit Hilfe weiterer diagnostischer Tests (probatorischer Liquorablassversuch („spinal Tap-Test“), invasive Verfahren im Liquorraum) kann diese Rate aber verbessert werden.

Der „Tap-Test“ hat aufgrund seiner Einfachheit und aufgrund des geringen Risikos bislang die größte klinische Bedeutung und Wertigkeit. Eine Liquorpunktion ist bei jedem NPH-Verdacht durchzuführen, um einen normalen Druck zu sichern und eine andere mögliche ZNS-Erkrankung als Ursache auszuschließen. Der „Tap-Test“ soll durch die Entnahme von hohen Liquorvolumina (30-50 ml) einen Shunt-Effekt im Vorfeld simulieren. Ein positiver Test mit rascher Besserung der klinischen Symptomatik, insbesondere der Gangstörung, gilt als wesentlichstes klinisches Kriterium (Hebb und Cusimano 2001; Malm et al. 1995). Die Shuntanlage wird noch besser mit einer Dauerableitung des Liquors über mehrere Tage simuliert und dies bis hin zu einem sowohl positiv als auch negativ prädiktiven Wert von 100% (Haan und Thomeer 1988). Die Komplikationsraten von 5-20% sind jedoch hoch.

Ein weiterer diagnostischer Test ist die Messung des Liquorabflusswiderstandes (Katzman und Hussey 1970). Das Prinzip beruht auf einer kontinuierlichen Volumenbelastung des Liquorraumes und einer gleichzeitige Messung des Druckverlaufes, womit sich letztendlich der Liquorabflusswiderstand berechnen lässt. Als hochpathologisch gelten Werte von $>18\text{mmHg/ml/min}$. Allerdings weist ein Großteil der iNPH-Patienten nur leicht erhöhte oder sogar normale Werte auf (Boon et al. 1998).

Eine andere Möglichkeit ist die von Raftopoulos et al. (1992) beschriebene intraventrikuläre Langzeitdruckmessung. Hier gilt ein hoher Anteil von sinusoidalen 0,5-2/min B-Wellen (Oszillationen des Liquordrucks) und das Auftreten von rampenförmigen B-Wellen als typisch für einen NPH. In einer Studie von Droste und Krauss (1997) wurden die sog. typischen B-Wellen jedoch auch bei nicht hydrozephalen Personen nachgewiesen, ihre Bedeutung ist also unklar, Normalwerte der Druckkurven gibt es nicht.

Auf die Isotopenzisternographie und die hämodynamischen Tests wird wegen ihres geringen und umstrittenen prädiktiven Vorhersagewerts hier nicht eingegangen.

1.3.1.5 Pathophysiologie

Die neurologischen Symptome des NPH werden wahrscheinlich zum Teil durch ein interstitielles Ödem in der periventrikulären weißen Substanz hervorgerufen. Dies führt dort zu einer verminderten Durchblutung mit gestörtem Metabolismus der zentralen präfrontalen Bahnen gefolgt von Läsionen der Capsula-interna-Fasern. Der ventrikelnaher Verlauf der Pyramidenbahnaxone zu unteren Extremitäten erklärt die betonte Beteiligung der Beine (Sasaki et al. 2007; Momjian et al. 2004). Die Ergebnisse einer Positronenemissionstomographie (PET)-Studie deuten darauf hin, dass die Beeinträchtigung der Bahnen zu den Basalganglien eine Rolle sowohl bei den Gehstörungen als auch bei den kognitiven Störungen spielen könnte (Nakayama et al. 2007).

Über die Pathophysiologie des iNPH wird noch spekuliert, viele Autoren sehen eine gestörte Liquorresorption als ursächlich an. Bateman (2000) vermutet, dass die geringe venöse Compliance, die im Sinus sagittalis superior von iNPH-Patienten nachgewiesen wurde, die Resorption über die arachnoidalen Granulationen vermindere.

Die hohe Komorbidität mit der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie, die zu einem ventrikelnahem Durchblutungsminimum führt, gilt für den iNPH inzwischen als wichtiger Einflussfaktor (Momjian et al. 2004). Die funktionelle Minderperfusion des periventrikulären Marklagers mit veränderter Gefäßpulsation arteriosklerotischer Hirngefäße soll zu der progredienten ventrikulären Erweiterung führen (Casmiro et al. 1989). Diese Überlegungen werden durch die relativ hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie und anderer vaskulärer Risikofaktoren gestützt. In einer Studie von Krauss et al. (1996) ist ein arterieller Hypertonus bei 83% der iNPH-Patienten zu finden. Ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und lakunären Infarkten des periventrikulären, tiefen Marklagers, den so genannten „Deep-white-matter-lesions“ (DWML's), ist bekannt (Bradley et al. 1991). So werden diese als Prädisposition für die Entwicklung eines NPH gesehen, indem sie die periventrikuläre Gewebefestigkeit reduzieren und die elastischen Eigenschaften verändern. Unter diesen Voraussetzungen dilatieren die Ventrikel unter dem Druck des pulsatilen Liquordrucks leichter. Dennoch ist nicht abschließend geklärt, ob die beschriebenen Infarkte

als Ursache oder als Folge der Erkrankung verstanden werden können (die Gliose versteift die weiße Substanz). Da eine arterielle Hypertonie sehr häufig gemeinsam mit zerebrovaskulären Erkrankungen oder dem M. Alzheimer auftritt, könnte der Hochdruck ein Verbindungsglied zwischen diesen drei Erkrankungen darstellen (Bech-Azeddine et al. 2007).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die AQP1-Expression bei Ratten mit dem Alter nachlässt (Masseguin et al. 2005) und das Plexusepithel zunehmend weniger Liquor produziert. Die Liquorbildungsrate des Liquors bei Ratten und Menschen sinkt in der Seneszenz sogar um $> 50\%$ (Silverberg et al. 2003). Als ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus wäre demnach zu diskutieren, ob dies vielleicht bei iNPH-Patienten nicht der Fall wäre und eine gleichbleibende Liquorproduktion einer verminderten Resorption entgegenstünde.

Eine veränderte Konzentration von Molekülen, die die Liquorproduktion und -resorption regulieren, könnte für den iNPH ebenfalls eine Rolle spielen (erhöhte $\text{TNF-}\alpha$ und $\text{TGF-}\beta$ Werte im Liquor der Erkrankten (Li et al. 2007)).

1.3.2 Pseudotumor cerebri

1.3.2.1 Überblick

Pseudotumor cerebri (PTC), auch Idiopathische Intrakranielle Hypertension (IIH) genannt, ist ein Syndrom, das durch einen gesteigerten intrakraniellen Druck unklarer Genese sowie den damit verbundenen klinischen Zeichen und Symptomen charakterisiert wird.

Die International Headache Society definiert die idiopathische intrakranielle Hypertension folgendermaßen (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society 2004, Seite 78):

- Normaler klinisch-neurologischer Untersuchungsbefund (ggf. mit Stauungspapille, vergrößertem blindem Fleck, Gesichtsfelddefekten oder N. abducens-Parese)
- Erhöhter Liquordruck (in Seitenlage $> 20 \text{ cm H}_2\text{O}$)
- Normaler biochemischer und zellulärer Liquorbefund
- Ausschluss eines Hydrozephalus internus, eines Tumors, einer Sinusthrombose oder einer anderen strukturellen oder vaskulären Läsion in MRT und MRA

- Keine andere identifizierbare endokrine oder metabolische Ursache (insbesondere keine relevante Medikation) außer Adipositas.

Die Erkrankung tritt überwiegend bei übergewichtigen Frauen im gebärfähigen Alter auf und die häufigsten Symptome sind Kopfschmerzen, Sehstörungen, Papillenödeme mit Gesichtsfeldverlusten, Übelkeit, Erbrechen, Doppelbilder und Tinnitus-artige Hörstörungen. Die Symptome treten meistens sehr heterogen und verschieden stark ausgeprägt auf (Wall und George 1991).

Der Pseudotumor cerebri ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz des PTC wird von verschiedenen Autoren mit nur geringen Abweichungen angegeben und liegt zwischen 1-2/100.000 pro Jahr in der Allgemeinbevölkerung (Wall et al. 1995, Radhakrishnan et al. 1994). Bei Frauen zwischen 15 und 44 Jahren liegt die Inzidenz bei 3.5/100.000 pro Jahr (Durcan et al. 1988).

Risikopersonen für einen PTC sind junge, übergewichtige Frauen im Alter von 20-44 Jahren (Radhakrishnan et al. 1993 b) mit einem Body Mass Index (BMI) > 26 kg/m². In dieser Risikogruppe steigt die Inzidenz auf 19-21/100.000 pro Jahr (Durcan et al. 1988, Radhakrishnan et al. 1994). In Weisbergs Studie (1975) waren 119 der 120 Patienten zwischen 17 und 44 Jahre alt.

Das Verhältnis von Frau zu Mann wird in der Literatur zwischen 4:1 bis zu 15:1 angegeben (Durcan et al. 1988, Radhakrishnan et al. 1994, Kesler und Gadoth 2001).

1.3.2.2 Symptome

Im Vordergrund der Erkrankung steht der *Kopfschmerz*, der in einer prospektiven Studie von Wall und George (1991) mit einem Vorkommen von 94% angegeben wird. Weitere häufige Beschwerden sind Verschwommensehen (68%), Tinnitus-artige Hörstörungen (58%), anhaltender Sehverlust (26%), Photopsie (54%), Doppelbilder (38%) und Retrobulbärschmerz (44%). Der Kopfschmerz kann fluktuierend, fortschreitend oder auch permanent auftreten und ähnelt oft dem Spannungskopfschmerz oder einer Migräne (Mathew et al. 1996). Gelegentlich werden die Kopfschmerzen von Übelkeit und Erbrechen begleitet.

Das zweithäufigste Symptom ist die Beeinträchtigung des Sehvermögens, die auch die gefährlichste Komplikation im Krankheitsverlauf darstellt (Corbett et al. 1982). Die *Sehstörungen* können zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten. Sie erscheinen plötzlich oder langsam progredient und in unterschiedlicher Ausprägung.

Schwere Sehfeldverluste sind bei rechtzeitiger Therapie und regelmäßiger Kontrolle des Sehvermögens meist vermeidbar. Sie bleiben subjektiv unentdeckt, solange sie sich nicht verschlimmern (Radhakrishnan et al. 1994). Ein beidseitiges Papillenödem ist im Zusammenhang mit IIH meist vorhanden, selten auch einseitig. Es besteht aber kein Zusammenhang zwischen Ausmaß des Sehfeldverlustes und Schwere des Papillenödems (Wall und George 1991). Die Doppelbilder entstehen meist durch eine Abduzensparese (Rush 1980). Andere seltenere Symptome sind Tinnitus oder auch Nacken-, Rücken- oder Schulterschmerzen. Anzeichen einer meningealen Reizung, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen und Photophobien, können auch vorkommen (Friedman und Jacobson 2002).

1.3.2.3 Diagnose

Das Krankheitsbild des Pseudotumor cerebri ist eine Ausschlussdiagnose. Es gibt einige andere Krankheiten, die dem PTC ähneln, und die man ausschließen muss, bevor ein primärer PTC diagnostiziert werden kann.

Zum Ausschluss einer intrakraniellen Raumforderung, eines Hydrozephalus, einer Sinus- oder zerebralen Venenthrombose (insbesondere des Sinus transversus) und zur Darstellung der Orbita dient das cMRT, welches nativ und mit Kontrastmittel sowie venöser MR-Angiographie durchgeführt wird. Kein MRT-Befund ist pathognomonisch für IIH, häufig findet man aber einen verdickten gewundenen N. opticus, eine „leere Sella“, eine posteriore Abflachung des Bulbus oculi und schlitzförmig enge Ventrikel.

Mittels einer Liquordiagnostik mit Druckmessung, der Untersuchung auf Leukozytenzahl und Eiweiß und der Reiber-Analyse werden symptomatische Formen einer Druckerhöhung ausgeschlossen. Im Einzelfall ist bei unklarem MRT-Befund im Hinblick auf eine Sinusthrombose und bei Kontraindikationen für ein MRT eine CT-Angiographie oder eine konventionelle Angiographie erforderlich.

Für die meisten Patienten bleibt IIH eine gutartige Erkrankung ohne persistierende Sehverschlechterung. Der einzige Faktor, der mit einem schlechten Visus-Verlauf zusammenzuhängen scheint, ist der Zeitraum vom Beginn der Hirndruckerhöhung bis zum Therapiebeginn. Währenddessen wird Druck auf den Sehnerven ausgeübt, der zu irreparablen Schäden führen kann (Radhakrishnan et al. 1994). Eine Erblindung zumindest eines Auges tritt bei 8-10% (bis zu 50% laut Rowe und Sarkies 1998) der Patienten auf (Wall und George 1991).

Rezidive Monate bis Jahre nach dem ersten Auftreten sind möglich (Corbett et al. 1982), hierfür sind aber bisher keine Prädiktoren bekannt.

1.3.2.4 Pathophysiologie

Mögliche Ursachen des Pseudotumor cerebri werden in vielen Veröffentlichungen diskutiert, aber einige Fragen bleiben nach wie vor offen. So werden mehrere Faktoren miteinander in Zusammenhang gebracht, z.B. weibliches Geschlecht, gebärfähiges Alter, Übergewicht, Unregelmäßigkeiten bei der Menstruation, die Menarche (Greer 1964), eine Schwangerschaft (Keltner et al. 1979), Einnahme oraler Kontrazeptiva (Bulens et al. 1979), verschiedene endogene Ursachen wie Hypothyreose (Prendes und McLean 1978), Hyperthyreose (Dickman et al. 1980), Hypervitaminose A und Therapie mit Tetracyclinen, Nitrofurantoin und Corticosteroiden (Fishman 1984; Radhakrishnan et al. 1986).

Die Aussage, dass es sich bei den Patienten meistens um junge, weibliche und übergewichtige Patientinnen handelt, ist in der Literatur im Gegensatz zu anderen Faktoren allgemein anerkannt (Radhakrishnan et al. 1993 a; Giuseffi et al. 1991).

Malm et al. (1992) untersuchten, ob die intrakranielle Druckerhöhung durch eine Hypersekretion des Liquors verursacht wird, es wurden aber keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Produktionsrate zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt. Auch der Ansatz, dass bei den Patienten ein diffuses Hirnödem vorläge, ließ sich bisher nicht bestätigen (Wall et al. 1995).

Die momentan favorisierte Ansicht ist, dass eine Verminderung der Reabsorption die wahrscheinlichste pathophysiologische Ursache darstellt (Ball und Clarke 2006). Martins zeigte 1973 bei vier von fünf PTC-Patienten eine verminderte Reabsorptionsrate. In einer

Studie mit 15 Patienten, die an einem PTC erkrankt waren, ermittelten Janny et al. (1981) 12 Patienten mit einem Resorptionsdefekt. Auch die Erhöhung der Abflussresistenz durch eine Erhöhung des Drucks in den Sinus und der dadurch bedingte Anstieg des Liquordrucks wurden mehrfach dargestellt (Janny et al. 1981; Johnston I et al. 1991; Rekate 1992). Der Druck des Liquors muss folglich ansteigen, um den Druckgradienten wieder herzustellen und um über die Arachnoidalzotten einen Abfluss in das venöse System zu ermöglichen (Karahalios et al. 1996). Über den Mechanismus des Liquorausflusses und dessen Regulation ist bisher wenig bekannt. Ob nun der erhöhte Liquordruck als primäre Ursache oder als Folge eines hohen Drucks in den venösen Sinus gesehen werden kann, wird ebenso debattiert. Fera et al. (2005) zeigten durch Venographie, dass eine Einengung der venösen Sinus zu einer funktionellen Abflussbehinderung in vielen Fällen des PTC führt. In einer anderen Studie konnten bei 27 von 29 PTC-Patienten beachtliche Sinus-Stenosen nachgewiesen werden (Farb et al. 2003). Bei Nachweis eines Sinusverschlusses soll der Patient nach den Dandy-Kriterien von der Diagnose PTC ausgeschlossen werden. 55% der Patienten mit einem PTC wiesen in einer intraoperativen Untersuchung Granulationen der Venenwand und intramurale thrombotische Veränderungen auf, teilweise unter Einbeziehung der Arachnoidalzotten (Foley 1955; Davidoff 1956).

Da man weiß, dass Übergewicht zu Hyperkoagulabilität und zu einem erhöhten Risiko venöser Thrombosen führt, ließe sich annehmen, dass man bei PTC-Patienten Anzeichen für eine Thrombophilie finden könnte (Glueck et al. 2005). Backhouse et al. (1998) konnten jedoch keinen epidemiologischen Beweis für diese Hypothese erbringen.

Das am meisten genutzte Medikament in der Therapie des PTC ist der Carboanhydrase- und reversible Hemmer von AQP4 Acetazolamid, der die Liquorproduktion vermindert (Tanimura et al. 2009). Die gute Wirkung von Acetazolamid bei der Behandlung des PTC legt einen Einfluss von AQP4 auf die Pathophysiologie des PTC nahe.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob zwischen den Liquorkonzentrationen von AQP1 und AQP4 und der klinischen Ausprägung von Normaldruckhydrozephalus bzw. Pseudotumor cerebri ein Zusammenhang besteht. Bei Menschen liegen weder Daten zum NPH noch zum PTC und der AQP4- und AQP1-Expression im Hirn bzw. Konzentration von

AQP4 und AQP1 im Liquor cerebrospinalis (CSF) vor. Ein solcher Zusammenhang könnte eine wertvolle Information für die Diagnostik darstellen.

Die NPH-Patienten wurden vor und nach Liquorablass ausführlich neuropsychologisch getestet, so dass zusätzlich die Frage beantwortet werden kann, ob für NPH-Patienten typische neuropsychologische Defizite herausgearbeitet werden können und welche neuropsychologischen Tests damit für die klinische Praxis sinnvoll sind, um die Bedeutung und Wertigkeit des Liquorablassversuches aufzuzeigen. Des Weiteren sollen die AQP-Konzentrationen im Liquor auf mögliche Zusammenhänge mit der Schwere der Erkrankung überprüft werden.

2 Material und Methoden

2.1 Normaldruckhydrozephalus

2.1.1 Patienten

Das untersuchte Kollektiv bestand aus Patienten mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose eines Normaldruckhydrozephalus, die monozentrisch in der Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie des Universitätsklinikums Göttingen behandelt wurden. Folgende Kriterien wurden im Vorfeld für die Patientensuche festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Klinischer Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus
 - Trias (mindestens 1 von 3)
 - Gangstörung
 - kognitive Einschränkung
 - Harninkontinenz
 - in Verbindung mit einem typischen NPH-Aspekt in der Schnittbildgebung
- Alter > 18 Jahre.

Ausschlusskriterien:

- Anderweitige Krankheiten, die den Hydrozephalus erklären können, insbesondere ein deutlich erhöhter Liquoraustrittsdruck (> 25 cm H₂O)
- Einwilligung weder vom Proband noch durch einen Betreuer erhältlich
- Suchterkrankungen (Alkoholkrankheit, Medikamentenabhängigkeit, Abhängigkeit von illegalen Drogen)
- Vorgehende andere neurologische Erkrankung.

Das Kollektiv umfasste 21 Patienten, die im Zeitraum von Januar 2009 bis April 2010 stationär aufgenommen wurden. Die Benachrichtigung über die jeweiligen Aufnahmen erfolgte durch die betreuenden Mitarbeiter der Normalstationen, die im Vorfeld über die

Studie informiert worden waren. Sofern die Patienten nach deren Aufklärung einwilligten, erfolgten Anamnese, eine neuropsychologische Testung vor der Liquorablasspunktion und eine neuropsychologische Folgeuntersuchung tags darauf. Die neuropsychologischen Untersuchungen wurden ausführlicher als im klinischen Alltag üblich durchgeführt (dort wird häufig nur der Mini Mental-Test (MMSE) vor und nach „Spinal Tap-Versuch“ verglichen).

Die Liquorpunktionen wurden im Rahmen der Liquorablassversuche („Spinal Tap“) mit 30-50 ml Ablassvolumen durchgeführt. So stand genügend Liquor zur Verfügung, und ein Teil davon konnte nach Aufbereitung im Liquorlabor des Universitätsklinikums Göttingen für die spätere ELISA-Messung bei -80°C eingefroren werden. Ein Teil der entsprechenden Serumproben wurde zusammen mit dem Liquor eingefroren.

Zusätzlich zu dem Kollektiv der 21 untersuchten Patienten wurde nach Durchsicht älterer Liquoranforderungsbögen eine Patientengruppe zusammengestellt, die vor dem Erhebungszeitraum aufgrund der Diagnose eines NPH stationär behandelt wurde. Diese Gruppe, die während des Erhebungszeitraumes somit nicht neuropsychologisch getestet werden konnte, bestand aus 38 Patienten. Die Patienten oder deren gesetzliche Betreuer wurden mit einem Informationsschreiben um die Teilnahme an der Studie gebeten. Nach Rücksendung einer unterschriebenen Einwilligungserklärung wurden deren klinische Daten ausgewertet und im Liquor-Serum-Pärchen die Zielparameter im Rahmen der Studie gemessen. Von allen 59 Patienten wurden, soweit vorhanden, folgende Daten erhoben: Alter, Geschlecht, Plasma-Natrium-Konzentration bei Aufnahme, Albumin-Liquor/Serum-Quotient, Ergebnis der Gehstreckentestung, Liquoreröffnungsdruck, Evans-Index, Vorhandensein von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie.

Der Albumin-Liquor/Serum-Quotient, der ein geeignetes quantitatives Maß einer Störung der Blut-Liquor-Schranke darstellt, wurde im Rahmen dieser Arbeit für jeden Patienten auf eine Erhöhung überprüft. Hierfür diente die Berechnung eines altersabhängigen Referenzbereiches nach Reiber anhand folgender Formel:

*Altersabhängiger Referenzbereich Q-Albumin: $(4 + \text{Lebensalter}/15) * 10^{-3}$*

2.1.2 Patientenanamnese

In einem Gespräch vor Beginn der ersten neuropsychologischen Testung wurden im Rahmen der Patientenanamnese die Symptome und der Verlauf der Erkrankung erfragt und dokumentiert. Der neurologische Status wurde anhand der Scripps Neurological Rating Scale erhoben (Sipe et al. 1984). Die Ergebnisse der bereits stationär durchgeführten Eingangsuntersuchung dienten dabei als Grundlage. Die weiteren diagnostischen Prozeduren entsprachen der normalen NPH-Diagnostik (Schnittbildgebung (cCT/cMRT), Liquordruckmessung mit Liquorablassversuch, Gehstreckentestung (vor und nach der Punktion), die auf den jeweiligen Stationen durchgeführt wurden. Die Gehstreckentestung wurde u.a. anhand des sog. „Timed up and go-Test“ durchgeführt, bei dem die benötigte Zeit für eine bestimmte Strecke (angelehnt auf einem Stuhl sitzend, aufstehen, 3m gehen, umdrehen, 3m zurückgehen, wieder hinsetzen und anlehnen) in Sekunden gemessen wird (Mobilitätseinschränkung bei > 20s). Weitere Tests sind der 7,62m-Test, die maximale Gehstrecke mit integriertem 3 Minuten-Gehstreckentest und der 30m-Gehstreckentest (benötigte Zeit, Anzahl der Schritte). Anhand der radiologischen Schnittbilduntersuchungen des Gehirns, die entweder im Routinebetrieb der UMG-Neurologie angefertigt wurden oder die von den Patienten mitgebracht wurden, konnte zur Abschätzung der Ventrikelvergrößerung der Evans-Index bestimmt werden. Die Untersuchungsdaten der Patientengruppe, die nicht neuropsychologisch untersucht werden konnte, wurden aus den vorliegenden Akten entnommen. Die Gehstreckentestung wurde bei 7 von den insgesamt 59 einbezogenen Patienten nicht durchgeführt, meist war hierfür Bettlägerigkeit die Ursache. Einige Liquorpunktionen gestalteten sich als zu schwierig, um eine Druckmessung durchzuführen, so dass für 25 Patienten die Angabe des Eröffnungsdrucks fehlte.

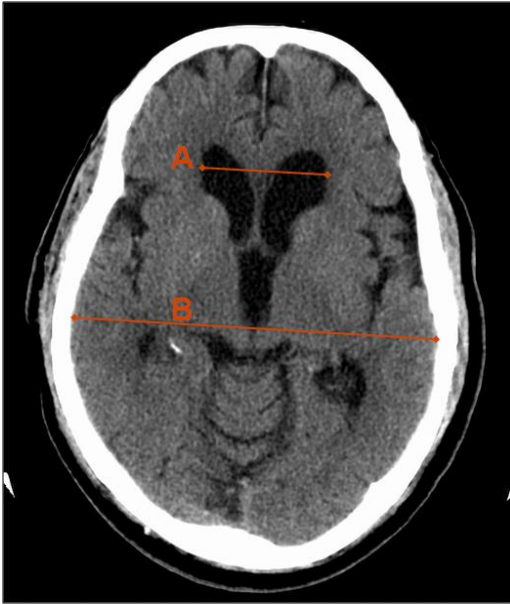


Abbildung 2: Bestimmung des Evans-Index (EI= max. Hirnkammerdurchmesser im Bereich der Ventrikelvorderhörner/max. Gesamthirndurchmesser= A/B)

2.1.3 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologischen Testungen wurden in einem eigens dafür vorgesehenen, schallisolierten und fensterlosen Testraum im Klinikumsgebäude durchgeführt, um Störreize zu minimieren. Die Dauer der Untersuchung betrug je nach Zustand des Patienten zwischen 70 und 90 Minuten. Die Testungen fanden jeweils vormittags statt.

Die kognitiven Leistungen des Menschen werden in sogenannte Domänen untergliedert, die in dieser Testreihe mit folgenden Tests untersucht wurden. Die einzelnen Tests sind im Anhang im Detail aufgelistet:

- Mini Mental State Examination (MMSE) als globales Screening-Werkzeug für das Vorliegen eines demenziellen Prozesses (< 25 Punkte, max. Score von 30) (Folstein et al. 1975)
- Verbales Lernen und Gedächtnis: Brief repeatable battery (BRB) Wortlistentest (Selective Reminding-Test = SRT) (Sechs Lern- und Frühabfrage-Durchgänge, eine Spätabfrage) (Scherer et al. 2004)
- Visuo-konstruktive Funktionen: zweidimensionaler Rotationstest aus dem Lern- und Gedächtnistest (LPS 7) (Horn 1983), Rey-Taylor-Figur (Kopie) (Osterrieth 1944)

- Non-verbales Lernen und Gedächtnis: BRB räumlicher Merkfähigkeitstest (Spatial Recall-Test = SPART) (Drei Lern- und Frühabfrage- Durchgänge, eine Spätabfrage) (Scherer et al. 2004), Rey-Taylor-Figur Spätabruf, Stadtplantest aus dem Lern- und Gedächtnistest (Lernen des Wegs zur Arbeitsstelle und Reproduktion nach 30 min) (Bäumler 1974)
- Frontale Exekutivfunktionen/psychomotorische Geschwindigkeit: Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) mit semantischem Wechsel (Nennung von so vielen Begriffen zu zwei sich abwechselnden Kategorien wie in einer Minute möglich, z.B. Blume-Kleidungsstück-Blume-...etc.) (Aschenbrenner et al. 2000)
- Arbeitsgedächtnis: Zahlen-Spanne vorwärts und rückwärts, Block-Spanne vorwärts und rückwärts (Untertests der Wechsler Memory Scale) (Härting et al. 2000)
- Aufmerksamkeit: TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung), Untertests „Alertness“ und „geteilte Aufmerksamkeit“ (Zimmermann und Fimm 1994)
- Motivation: TAP „Alertness“ und „geteilte Aufmerksamkeit“ (Standardabweichungen) (Zimmermann und Fimm 1994).

Außer für den TAP lagen für alle Tests Parallelversionen vor, so dass an dem Tag nach der Liquor-Entlastungspunktion eine Testung in gleicher Form mit neuen Aufgaben durchgeführt werden konnte, um Lerneffekte zu minimieren. Die Folge-Testung wurde durchgeführt, um das Maß der kognitiven Verbesserung nach Ablasspunktion zu erarbeiten. Zur Testbeurteilung wurden die altersangepassten z-Werte betrachtet, die sich für die einzelnen Tests bzw. deren Komponenten anhand der Handbücher berechnen ließen. Für den Vergleich, in welchen Tests bzw. Domänen sich die NPH-Patienten gegenüber den Kontrollen signifikant unterschieden, wurden die z-Werte der ersten neuropsychologischen Testung genutzt, d.h. auf Basis der Leistungsfähigkeit ohne den Einfluss des „Spinal Tap“ (bei den NPH-Patienten) oder der wiederholten Durchführung. Da es sowohl bei den Patienten als auch zum Vergleich bei den Kontrollprobanden (s. 2.1.4) um die Frage nach einer Verbesserung am zweiten Tag der Testung ging, wurden hierfür die Differenzen der z-Werte betrachtet (Bsp.: $\Delta\text{MMSE} = \text{MMSE Tag2} - \text{MMSE Tag1}$, $\Delta\text{VK} = \text{visuo-konstruktive Fähigkeiten Tag2} - \text{visuo-konstruktive Fähigkeiten Tag1}$). Die hier vorgestellte Testbatterie konnte nicht bei jedem der 21 Patienten vollständig durchgeführt werden, bei 6 Patienten musste z.B. gegen Ende aufgrund von vorzeitiger Erschöpfung oder mangelnder Compliance der zweite Teil des TAP weggelassen werden. Bezüglich des MMSE lagen insgesamt 29 Ergebnisse vor, da dieser bei 8 der nicht getesteten NPH-Patienten im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt und das Ergebnis berücksichtigt wurde.

2.1.4 Kontrollprobanden

Da die Normalwerte immer nur für den jeweiligen Test, nicht jedoch für eine ganze Testbatterie zur Verfügung standen, wurde die Testreihe mit einer neurologisch gesunden, geschlechts- und altersangepassten Kontrollgruppe (n = 18) verglichen. Des Weiteren wurden die Kontrollprobanden benötigt, um eine Kontrolle für den eventuellen Ermüdungseffekt durch die Dauer der neuropsychologischen Untersuchungsreihe zu erfassen. Für die Kontrollgruppe wurden Probanden aus dem GDA Wohnstift in Geismar und aus dem ASC Sportverein Göttingen rekrutiert. Alle Probanden wurden gemäß dem vorliegenden Ethikantrag (Nr. 10/6/08) über Sinn und Zweck ihrer Teilnahme aufgeklärt. So wurden die neuropsychologischen Tests mit den Probanden ebenfalls an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Aus ethischen Gründen ist eine separate Kontrollgruppe für die Liquorbefunde ausgesucht worden. Die Liquorbefunde der NPH-Patienten wurden mit Untersuchungsergebnissen aus Liquores von Patienten verglichen, die im Rahmen der Routinediagnostik zum Ausschluss intrazerebraler Blutungen, akut entzündlicher Prozesse oder aufgrund anderer Verdachtsdiagnosen punktiert wurden und deren Befunde sich im Verlauf als neurochemisch unauffällig darstellten. Auch von diesen 28 Patienten wurde eine Einwilligungserklärung eingeholt, dass der nach dem Routineprogramm verbliebene Liquor nicht verworfen, sondern für dieses Forschungsprojekt genutzt werden dürfe. Ergänzend wurden von diesen Normalliquor-Patienten die Parameter Geschlecht, Alter, Plasma-Natrium-Konzentration bei Aufnahme und Albumin-Liquor/Serum-Quotient erhoben.

2.1.5 AQP1/4-ELISA

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bezeichnet ein immunologisches Nachweisverfahren (Assay) für eine Zielsubstanz (in unserem Fall das Protein AQP1 bzw. AQP4). Hierbei werden monoklonale Antikörper genutzt, die an das nachzuweisenden Antigen binden. Die enzymatisch markierten polyklonalen Detektionsantikörper ermöglichen durch die Enzym-katalysierte Reaktion den Nachweis des Antigens. Das Substrat des Enzyms wird umgesetzt, und das daraus entstehende Reaktionsprodukt kann durch Farbumschlag, Fluoreszenz oder Chemolumineszenz nachgewiesen werden. Die Signalstärke (in unserem Fall die optische Dichte (OD)) ist eine Sigma-Funktion der Antigenkonzentration, so dass ELISAs, sofern für die Zielsubstanz eine Eichreihe erstellt werden kann, für quantitative Nachweise verwendbar sind.

Das Testprinzip des hier benutzten kommerziellen AQP1- bzw. AQP4-ELISAs basiert auf einer Mikrotiterplatte mit 96 Kavitäten, die mit AQP1- bzw. mit AQP4-spezifischen Antikörpern beschichtet ist. Standard- und Patientenproben werden in die einzelnen Kavitäten aufgetragen, danach folgt der mit Biotin konjugierte polyklonale Antikörper, der spezifisch an AQP1- bzw. AQP4 bindet. Als nächstes wird das mit einer Rettichperoxidase (Horseradish Peroxidase = HRP) konjugierte Avidin jeder Kavität hinzugefügt und inkubiert. Der nächste Schritt beinhaltet das Auftragen einer Tetramethylbenzidin (TMB)-Substratlösung, um im Falle der Bindung des Detektionsantikörpers einen Farbumschlag hervorzurufen. Das TMB dient als chromogenes Substrat für den Nachweis der Rettichperoxidase. Nur die Kavitäten, die AQP1 bzw. AQP4, den mit Biotin konjugierten Antikörper und das mit dem Enzym konjugierte Avidin enthalten, können einen Farbumschlag zeigen. Die Enzym-Substrat-Reaktion wird durch die Zugabe von Schwefelsäure gestoppt und die Farbänderung photometrisch bei einer Wellenlänge von 450 nm (+/- 2 nm) gemessen. Die Konzentration von AQP1 bzw. AQP4 in den Patientenproben wird bestimmt, indem die optische Dichte (OD) der Proben mit der Standardkurve verglichen wird. Zur Berechnung wurde die Software *GraphPad Prism* (*GraphPad Software, Inc., San Diego, Kalifornien, USA*) benutzt.

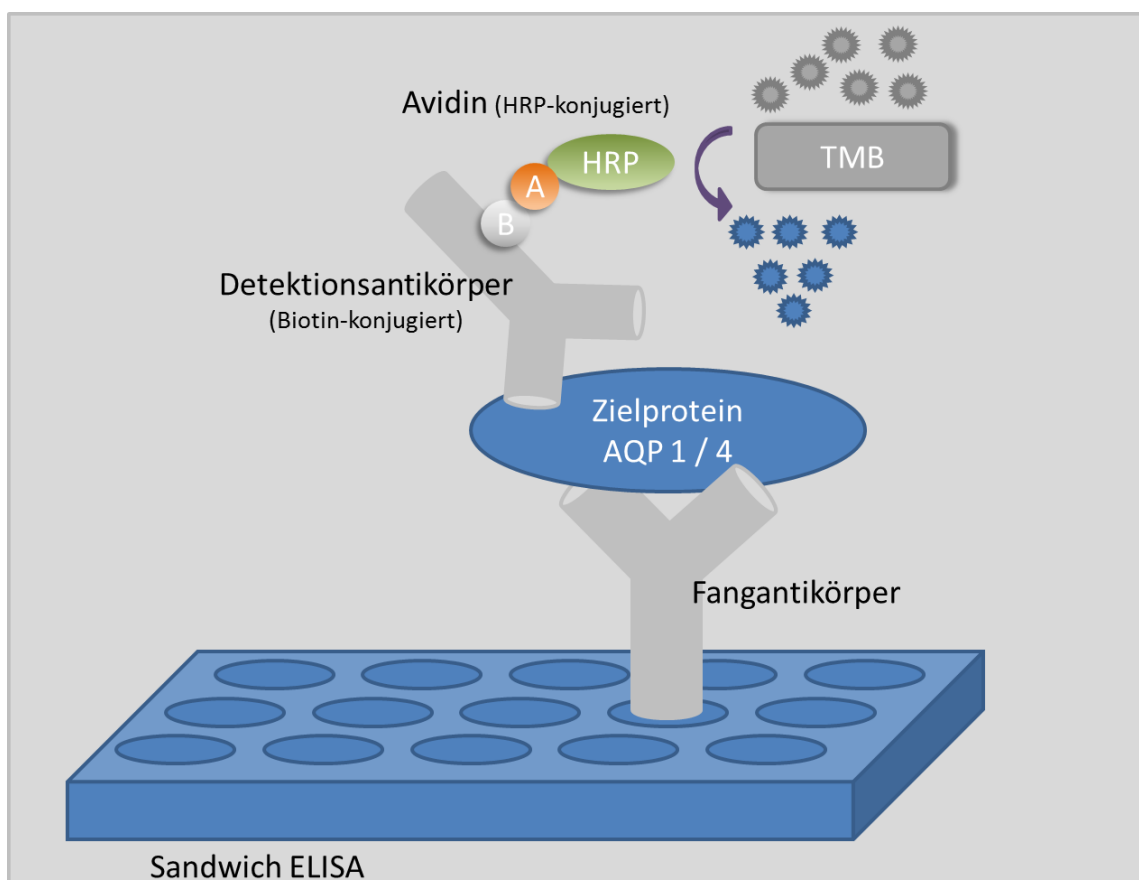


Abbildung 3: ELISA-Test

Die für die Studie verwendeten AQP1- und AQP4-ELISA-Test-Kits wurden bei *Uscn Life Science Inc.* käuflich erworben (www.uscnk.com). Die minimal nachzuweisenden Konzentrationen liegen für AQP1 laut Hersteller bei 0,042 ng/ml, für AQP4 bei 0,048 ng/ml.

Die Messungen wurden an vier verschiedenen Tagen durchgeführt. Zusätzlich zu den Liquorkonzentrationen wurden bei der ersten und vierten Messung auch die Serumkonzentrationen erfasst. Für 42 Patienten des NPH-Kollektivs wurde die AQP1-Konzentration im Serum und bei 24 Patienten die AQP4-Konzentration im Serum bestimmt. Für die PTC-Patienten lagen für 7 Patienten AQP1- und AQP4-Serumwerte vor.

Normalwerte im Liquor für AQP1 und AQP4 liegen nicht vor. Zur besseren Einordnung der Liquorkonzentrationen des NPH-Kollektivs wurden an die Normalliquorwerte angepasste z-Werte berechnet. Dafür wurden Mittelwert und Standardabweichung der Normalliquorproben berechnet, die somit als Referenzwerte für die Berechnung des z-Wertes dienen (s. Formel).

$$\text{AQP1/4-z-Wert} = (\text{AQP1/4-Konzentration} - M_{\text{Normalliquores}}) / SD_{\text{Normalliquores}}$$

2.2 Pseudotumor cerebri

2.2.1 Patienten

Das untersuchte Kollektiv bestand aus Patienten mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose eines Pseudotumor cerebri, die in der Klinik für Neurologie und Neurophysiologie des Universitätsklinikums Göttingen behandelt wurden. Das Kollektiv umfasste 25 Patienten, die im Zeitraum von August 2008 bis April 2010 stationär aufgenommen wurden. Da mit diesen Patienten keine neuropsychologische Testung durchgeführt wurde, bestand die Sichtung der Patienten aus einer ausführlichen Aufklärung zur Studienteilnahme und einem Gespräch, in dem die Symptome und der Verlauf der Erkrankung erfragt und dokumentiert wurden. Die weiteren diagnostischen Prozeduren entsprachen der normalen PTC-Diagnostik (neurologische und augenärztliche Untersuchung, Liquordruckmessung mit Ablassversuch und anschl. Diagnostik, ggf. MRT), die auf den jeweiligen Stationen durchgeführt wurden. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Stauungspapille wurde in jedem Fall augenärztlich verifiziert. Die Liquorpunktionen erbrachten stets genügend Liquor, so dass ein Teil davon

nach Aufbereitung im Liquorlabor des Universitätsklinikums Göttingen für die spätere ELISA-Messung abgeholt und eingefroren werden konnte.

Weitere 9 Patienten, die vor dem Erhebungszeitraum stationär aufgenommen worden waren, wurden darüber hinaus um die Teilnahme an der Studie gebeten, und die Informations- und Einwilligungsunterlagen wurden ihnen zugesandt. Im Fall der schriftlichen Einwilligung konnten die benötigten Daten sowie die Reste von Liquor und Serum, die zuvor während des stationären Aufenthaltes abgenommen wurden, auf die o.g. Wasserkanäle hin überprüft werden. Von allen insgesamt 34 PTC-Patienten wurden folgende Parameter erfasst: Alter, Gewicht, Größe, BMI, Acetazolamid-Einnahme bei Aufnahme und Entlassung, Plasma-Natrium-Konzentration bei Aufnahme, Albumin-Liquor/Serum-Quotient, Liquoreröffnungsdruck, Visus sowie Prävalenz von Kopfschmerzen und Stauungspapille.

2.2.2 Kontrollen für die Liquorproben

Es wurden die gleichen Liquorkontrollproben benutzt, die bereits im NPH-Teil beschrieben wurden (s. 2.1.4). Zusätzlich wurde die Probe einer Patientin verwendet, bei der die Diagnose PTC ausgeschlossen und stattdessen die einer Migräne gestellt wurde.

2.2.3 AQP1/4-ELISA

Siehe 2.1.5

2.3 Statistik

Die Datensammlung erfolgte mit dem Programm *Microsoft Office Excel 2007*. Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm *PASW Statistics* und für die Erstellung der Grafiken auch das Programm *STATISTICA* benutzt.

Alle Werte sind als Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD) oder prozentualer Anteil (%) aufgeführt. Bei der Angabe der AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum wurde zusätzlich der Median mit 25er und 75er Perzentil berechnet. Zur Prüfung auf eine

Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test (KST) durchgeführt. Ein p-Wert von $p < 0,05$ im KST zeigt an, dass die Hypothese, dass es sich um eine Normalverteilung handelt, zum gewählten Niveau verworfen werden kann. Vergleiche zwischen mehreren Gruppen wurden bei nicht normalverteilten Daten mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Lag eine Normalverteilung der Daten vor, wurde stattdessen die einfaktorielle ANOVA benutzt (Signifikanz, wenn $p < 0,05$). Bei dichotomer Verteilung wurden die Vergleiche über eine Kontingenztafel mit dem Chi-Quadrat nach Pearson durchgeführt (Signifikanz, wenn $p < 0,05$). Lag die dichotome Verteilung mit einer geringen Anzahl ($n < 20$) an Beobachtungen vor, wurde mit dem exakten Test von Fisher auf statistische Signifikanz geprüft. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz bei nicht normalverteilten Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, der auf Rangplatzsummen basiert. Als parametrischer Test zur Erkennung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen diente der t-Test für unabhängige Stichproben (jeweils signifikant, wenn $p < 0,05$). Bei Korrelationen mit normalverteilten Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, in allen anderen Fällen Spearmans Rangkorrelationskoeffizient benutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Normaldruckhydrozephalus (NPH)

3.1.1 Deskriptive Statistik

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 59 Männern und Frauen zusammen, von denen bei 49 ein Normaldruckhydrozephalus diagnostiziert wurde, davon 4 bereits mit einem Shunt behandelt worden waren, und bei 10 nach bestehendem Verdacht der NPH ausgeschlossen wurde. Von den 59 Patienten konnten 21 neuropsychologisch getestet werden. Zu deren Vergleich wurde eine Kontrollgruppe bestehend aus 18 Männern und Frauen getestet. Die letzte Gruppe bilden die 28 Patienten mit neurochemisch unauffälligen Liquorbefunden, die zum Vergleich im Rahmen der AQP1- und AQP4-Diagnostik analysiert wurden.

Die Geschlechterverteilung der mit NPH diagnostizierten Patienten lag bei 22 (44,9%) Männern und 27 (55,1%) Frauen.

		Gruppen					Gesamt	
		NPH	NPH mit Shunt	Ausschluss-NPH	Kontrollprobanden	Normalliquores		
Geschlecht	Weiblich	n	24	3	6	8	16	57
		%	53,3%	75,0%	60,0%	44,4%	57,1%	54,3%
	Männlich	n	21	1	4	10	12	48
		%	46,7%	25,0%	40,0%	55,6%	42,9%	45,7%
Gesamt	n	45	4	10	18	28	105	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 1: Gruppen- und Geschlechtsverteilung

In folgender Tabelle sind Mittelwerte (M) \pm Standardabweichungen (SD) der numerischen Variablen für die jeweiligen Gruppen aufgeführt.

Gruppen		Alter [Jahre]	[Na] ⁺ bei Aufnahme [mmol/l]	Q _{Albumin} [x 10 ⁻³]	Liquoreröffnungsdruck [cmH ₂ O]	Evans-Index
NPH	M ± SD	77,1* ± 6,8	138,0* ± 5,2	6,7* ± 2,6	18,1* ± 5,5	0,36* ± 0,04
	n	45	45	44	28	43
NPH mit Shunt	M ± SD	72,8* ± 3,4	136,5* ± 5,1	10,5* ± 6,2	15,0 ± 5,7	0,34* ± 0,03
	n	4	4	3	2	4
Ausschluss-NPH	M ± SD	75,4* ± 6,9	140,6* ± 4,0	8,3* ± 3,4	16,6* ± 3,2	0,37* ± 0,05
	n	10	10	9	4	9
Normal-liquores	M ± SD	51,5* ± 19,4	139,3* ± 2,9	5,9* ± 1,4	-	-
	n	28	12	27		
Kontrollprobanden	M ± SD	77,0* ± 6,5	-	-	-	-
	n	18				
Insgesamt	M ± SD	69,9 ± 15,9	138,5 ± 4,8	6,7 ± 2,7	17,8* ± 5,2	0,36* ± 0,04
	n	105	71	83	34	56

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 2: Erhobene numerische Parameter aller Gruppen

Das durchschnittliche Alter der NPH-Patienten inkl. der vier Shunt-Patienten betrug $76,8 \pm 6,7$ Jahre.

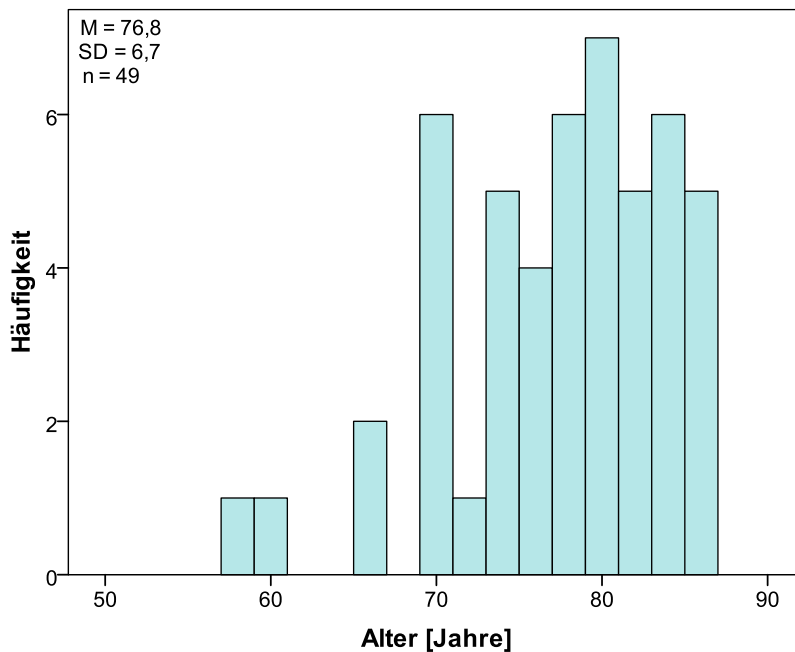


Abbildung 4: Altersverteilung der NPH-Patienten

Der Eröffnungsdruck, der bei 30 der Patienten vorlag, betrug im Mittel $17,9 \pm 5,4$ cm H₂O. NPH-Patienten müssen per Definition der Krankheit einen Liquoraustrittsdruck von < 25 cm H₂O aufweisen.

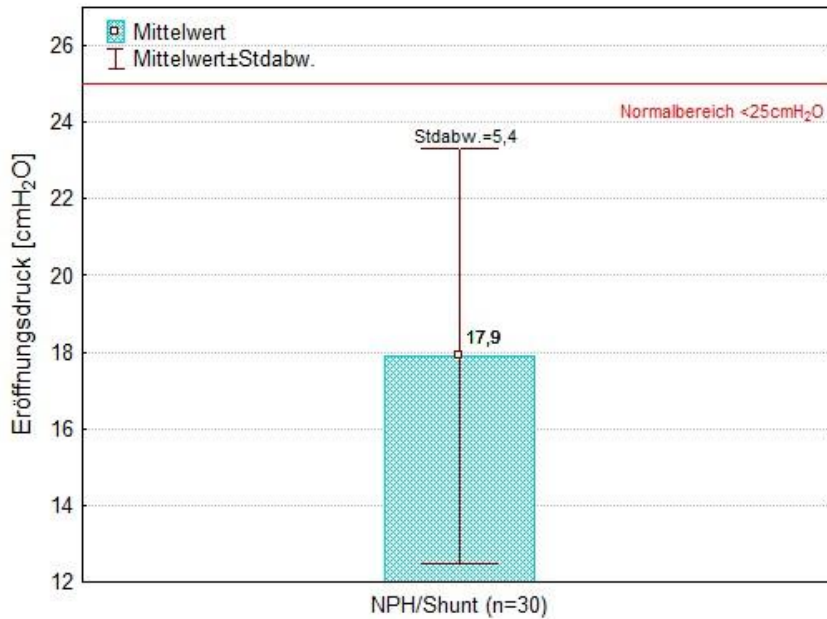


Abbildung 5: Eröffnungsdruck bei Liquor-Entlastungspunkt der NPH-Patienten

Für die Darstellung des Evans-Index als Maß für die Ventrikelweite wurden die vier Patienten mit bereits implantiertem Shunt nicht miteinbezogen. Die Weite der Ventrikelräume wurde mit einem durchschnittlichen Evans-Index von $0,36 \pm 0,04$ berechnet. Der Mittelwert einer zum Vergleich in der Literatur gefundenen Kontrollgruppe bestehend aus 46 Probanden im Alter von 71 ± 6 Jahren betrug $0,28 \pm 0,03$ ($p < 0,01$, t-Test) (Ambarki et al. 2010).

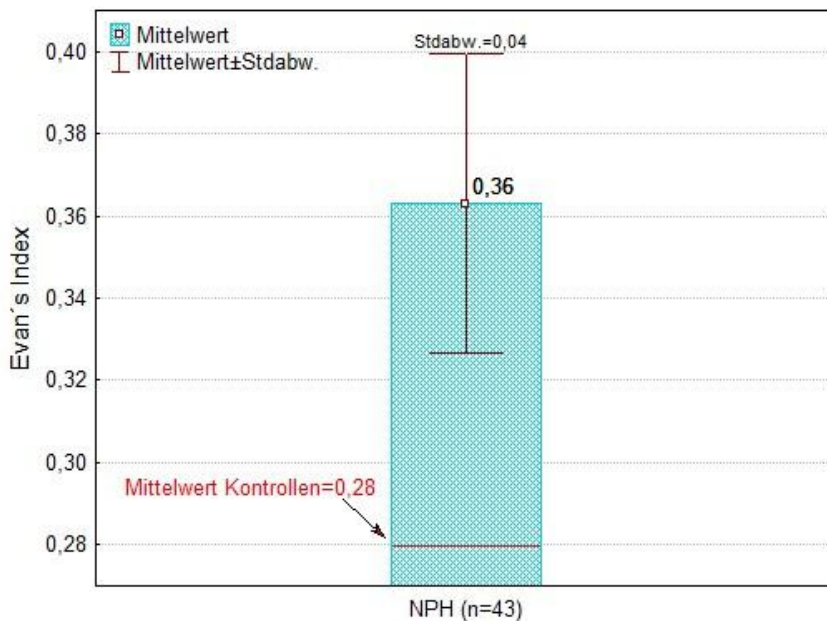


Abbildung 6: Evans-Index der NPH-Patienten (ohne Shunt)

Ergebnisse

Die durchschnittlichen Werte der AQP1- und AQP4-Konzentrationen im Liquor und Serum wurden getrennt nach den Gruppen des Patientenkollektivs und der Gruppe der Normalliquores berechnet. Alle Werte sind als Mittelwert (\pm SD) sowie Median mit 25er und 75er Perzentil aufgeführt.

Gruppierung	AQP4 _{CSF} [ng/ml]	AQP4 _S [ng/ml]	AQP1 _{CSF} [ng/ml]	AQP1 _S [ng/ml]	
NPH	M \pm SD Med [25er/75er Perz.] n	0,053 \pm 0,113 0,000 [0,000/0,028] 30	0,090 \pm 0,237 0,000 [0,000/0,087] 18	0,651* \pm 0,535 0,659 [0,221/1,031] 44	1,024* \pm 0,621 0,985 [0,570/1,296] 30
NPH mit Shunt	M \pm SD Med [25er/75er Perz.] n	0,043 \pm 0,061 0,043 [0,000/0,086] 2	0,622 \pm 0,880 0,622 [0,000/1,244] 2	0,887* \pm 0,577 0,755 [0,429/1,345] 4	0,557* \pm 0,411 0,628 [0,234/0,880] 4
Ausschluss-NPH	M \pm SD Med [25er/75er Perz.] n	0,138* \pm 0,116 0,156 [0,062/0,167] 5	0,000 \pm 0,000 0,000 [0,000/0,000] 4	0,747* \pm 0,703 0,948 [0,053/1,187] 9	0,843* \pm 0,275 0,877 [0,776/1,003] 8
Normalliquores	M \pm SD Med [25er/75er Perz.] n	0,100 \pm 0,171 0,000 [0,000/0,133] 28	0,452* \pm 0,924 0,000 [0,000/0,408] 12	0,811* \pm 0,553 0,800 [0,240/1,113] 28	0,729* \pm 0,613 0,668 [0,085/1,160] 12
Insgesamt	M \pm SD Med [25er/75er Perz.] n	0,079 \pm 0,141 0,000 [0,000/0,098] 65	0,231 \pm 0,600 0,000 [0,000/0,139] 36	0,725* \pm 0,557 0,705 [0,214/1,097] 85	0,897* \pm 0,577 0,884 [0,553/1,180] 54

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 3: AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum aller Gruppen

Zur Darstellung der AQP1- und AQP4-Konzentrationen [ng/ml] in Liquor und Serum der NPH-Patienten wurden die Shunt-Patienten nicht miteinbezogen. Eingetragen sind die Mittelwerte (\pm SD).

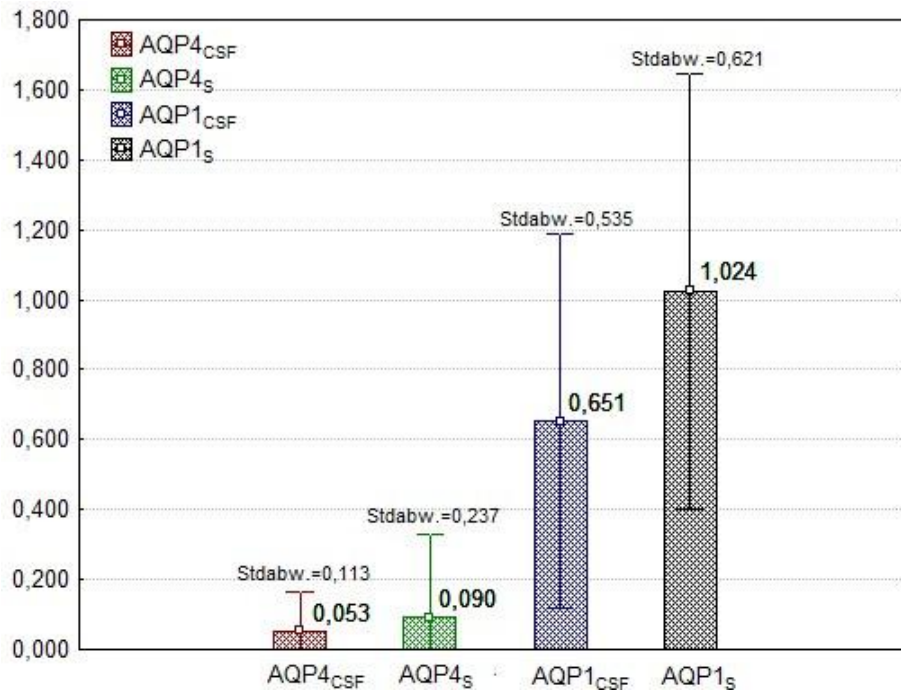


Abbildung 7: AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum der NPH-Patienten

Für die Zusammenschau mit der aktuellen Literatur ist es u.a. von Interesse, die Häufigkeiten der drei kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie bei Normaldruckhydrozephalus-Patienten darzustellen. Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs (n = 59) war ein arterieller Hypertonus in 72,9%, ein Diabetes mellitus in 28,8% und eine Hyperlipidämie in 27,1% der Fälle zu finden.

Hinsichtlich der klassischen Symptomtrias wurde innerhalb des Patientenkollektivs (n = 59) eine Gangstörung (n = 58) und ein Abbau kognitiver Fähigkeiten (n = 54) bei fast allen Patienten beobachtet, eine Harninkontinenz lag bei 67,8% der Patienten vor.

Um einen Überblick über die verschiedenen neuropsychologischen Tests zu verschaffen, sind in den folgenden Tabellen die Hauptdomänen, denen sich die verschiedenen Tests anhand ihrer Prüfungsbereiche zuordnen lassen, und die einzelnen Tests dargestellt. Enthalten sind die Ergebnisse des ersten Testtages in z-Werten. Zum Gruppenvergleich zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv erfolgte die Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede für die normalverteilten Daten anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben, für die nicht normalverteilten Daten anhand des Mann-Whitney-Tests. Auf die Ergebnisse wird im analytischen Teil eingegangen.

Ergebnisse

Gruppen		MMSE*	VK	RTF	LPS*	VG*	SRT_LZ*	SRT_SLZ	SRT_SA*	NVG*	SPART*
NPH	M ± SD	24,0 ± 4,7	-1,6 ± 1,7	-2,8 ± 2,8	-0,5 ± 0,9	-3,5 ± 0,9	-3,8 ± 1,2	-2,8 ± 0,4	-3,8 ± 1,6	-1,4 ± 0,5	-1,1 ± 0,6
	n	24	15	16	16	17	17	17	17	15	17
Kontroll- probanden	M ± SD	28,4 ± 1,7	0,5 ± 0,6	1,1 ± 1,0	-0,1 ± 0,6	-1,8 ± 1,8	-2,1 ± 2,1	-1,5 ± 1,6	-1,8 ± 2,1	-0,6 ± 0,6	-0,7 ± 0,9
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
p		< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,151	< 0,01	< 0,01	0,017	< 0,01	< 0,01	0,088

*Normalverteilung liegt vor

MMSE: Mini Mental State Examination; VK: Visuo-konstruktive Funktion; RTF: Rey-Taylor-Figur; LPS: Horn/LPS 7; VG: Verbales Gedächtnis; SRT_LZ: BRB SRT Langzeitgedächtnis; SRT_SLZ: BRB SRT stabiler Langzeitabruf; SRT_SA: BRB SRT Spätabruf; NVG: Nicht-verbales Gedächtnis; SPART: BRB SPART (Hauptdomänen unterstrichen)

Tabelle 4: Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen des 1.Testtages in z-Werten im Vergleich zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv

Gruppen		SPART_SA*	LGT*	RTF_SA*	EF*	RWT*	AG*	ZSP*	ZSPRÜ*	BSP*	BSPRÜ
NPH	M ± SD	-1,3 ± 0,6	-2,0 ± 0,9	-1,1 ± 0,7	-1,6 ± 0,5	-0,7 ± 0,9	-1,2 ± 0,8	0,0 ± 1,3	-1,4 ± 0,8	-1,3 ± 0,9	-2,1 ± 1,4
	n	17	16	16	12	17	17	17	17	17	17
Kontroll- probanden	M ± SD	-0,7 ± 1,0	-1,0 ± 0,7	0,1 ± 1,2	-0,5 ± 0,7	1,3 ± 0,9	-0,4 ± 0,6	0,8 ± 1,0	-0,3 ± 1,1	-0,9 ± 0,7	-1,0 ± 0,7
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
P		0,020	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,036	< 0,01	0,132	0,015

*Normalverteilung liegt vor

SPARTSA: BRB SPART Spätabruf; LGT: Stadtplantest; RTF_SA: Rey-Taylor-Figur Spätabruf; EF: Exekutive Funktion; RWT: Regensburger-Wortflüssigkeitstest, semantischer Kategorienwechsel; AG: Arbeitsgedächtnis; ZSP: Zahlenspanne vorwärts; ZSPRÜ: Zahlenspanne rückwärts; BSP: Blockspanne vorwärts; BSPRÜ: Blockspanne rückwärts (Hauptdomänen unterstrichen)

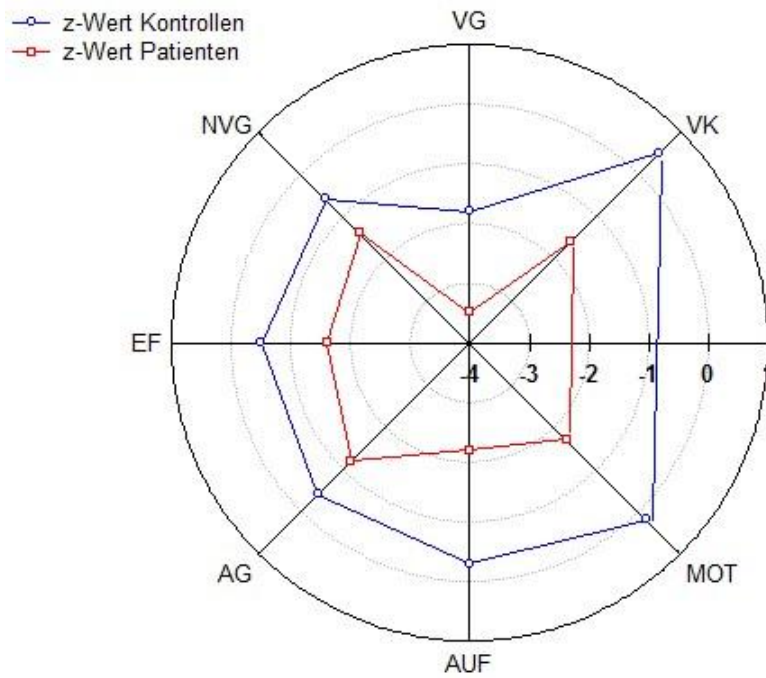
Tabelle 5: Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen des 1.Testtages in z-Werten im Vergleich zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv

Gruppen		AUF*	TAP_ORZ*	TAP OSD*	TAP_MRZ*	TAP_MSD*	TAP_GARZ*	TAP_GASD*	TAP_GAA	MOT*
NPH	M ± SD	-2,2 ± 0,8	-2,3 ± 0,6	-1,9 ± 1,2	-2,1 ± 1,1	-1,8 ± 1,0	-1,7 ± 1,5	-1,7 ± 0,8	-2,8 ± 0,5	-1,7 ± 0,9
	n	16	16	16	16	16	12	12	12	12
Kontroll- probanden	M ± SD	-0,3 ± 1,5	-0,2 ± 1,7	0,6 ± 1,5	-0,4 ± 1,5	0,4 ± 1,4	-1,3 ± 1,2	-0,6 ± 1,3	-1,7 ± 1,0	0,2 ± 1,1
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18
P		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,456	< 0,01	< 0,01	< 0,01

*Normalverteilung liegt vor

AUF: Aufmerksamkeit; TAP_ORZ: Alertness o. Warnton, Reaktionszeit; TAP OSD: Alertness o. Warnton, Std.abweichung; TAP_MRZ: Alertness mit Warnton, Reaktionszeit; TAP_MSD: Alertness mit Warnton, Std.abweichung; TAP_GARZ: geteilte Aufmerksamkeit, Reaktionszeit; TAP_GASD: geteilte Aufmerksamkeit, Std.abweichung; TAP_GAA: geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen; MOT: Motivation (Hauptdomänen unterstrichen)

Tabelle 6: Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen des 1.Testtages in z-Werten im Vergleich zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv



VG: Verbales Gedächtnis, VK: Visuo-konstruktive Funktion, MOT: Motivation, AUF: Aufmerksamkeit, AG: Arbeitsgedächtnis, EF: Exekutive Funktion, NVG: Nicht-verbales Gedächtnis

Abbildung 8: Neuropsychologisches Profil des NPH- und Kontrollkollektivs

Als nächstes werden die z-Wert-Differenzen der beiden Testtage (s. Methodik 2.1.3) dargestellt. Die Unterschiede wurden hinsichtlich ihrer Signifikanz mit dem t-Test für verbundene Stichproben analysiert. Im analytischen Teil sollen die Differenzwerte zwischen der NPH- und der Kontrollgruppe verglichen und beurteilt werden. Auch hier wurde zur Prüfung auf eine Normalverteilung der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Gruppen		Δ MMSE	Δ VK*	Δ RTF	Δ LPS	Δ VG*	Δ SRT_LZ*	Δ SRT_SLZ*	Δ SRT_SA*	Δ NVG*	Δ SPART*
NPH	M \pm SD	1,5 \pm 1,7	1,1 \pm 1,1	1,6 \pm 2,2	0,4 \pm 0,6	-0,4 \pm 0,8	-0,3 \pm 1,2	0,0 \pm 0,3	-0,7 \pm 1,2	0,0 \pm 0,4	0,3 \pm 0,7
	n	24	15	16	16	17	17	17	17	14	17
Kontroll- probanden	M \pm SD	0,0 \pm 1,1	0,3 \pm 0,6	0,3 \pm 1,0	0,3 \pm 0,5	-0,4 \pm 1,5	-0,3 \pm 1,8	-0,2 \pm 1,4	-0,7 \pm 1,7	0,1 \pm 0,6	0,5 \pm 1,3
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
P		< 0,01	0,011	0,065	0,942	0,909	0,926	0,591	0,994	0,868	0,647

*Normalverteilung liegt vor

MMSE: Mini Mental State Examination; VK: Visuo-konstruktive Funktion; RTF: Rey-Taylor-Figur; LPS: Horn/LPS 7; VG: Verbales Gedächtnis; SRT_LZ: BRB SRT Langzeitgedächtnis; SRT_SLZ: BRB SRT stabiler Langzeitabruf; SRT_SA: BRB SRT Spätabruf; NVG: Nicht-verbales Gedächtnis; SPART: BRB SPART

Tabelle 7: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung, z-Wert-Differenzen der beiden Testtage (Bsp.: Δ MMSE = MMSE Tag2 - MMSE Tag1)

Gruppen		Δ SPART SA*	Δ LGT*	Δ RTF-SA*	Δ EF*	Δ RWT*	Δ AG*	Δ ZSP*	Δ ZSPRÜ*	Δ BSP*	Δ BSPRÜ*
NPH	M \pm SD	0,4 \pm 0,8	-0,3 \pm 1,0	-0,1 \pm 0,6	0,0 \pm 0,6	0,1 \pm 0,8	-0,1 \pm 0,4	-0,4 \pm 0,8	0,0 \pm 0,9	-0,1 \pm 0,9	0,1 \pm 1,1
	n	17	15	16	12	17	17	17	17	17	17
Kontroll-probanden	M \pm SD	0,2 \pm 1,2	-0,3 \pm 1,1	-0,2 \pm 1,0	0,2 \pm 0,4	-0,3 \pm 0,6	0,2 \pm 0,5	0,1 \pm 0,9	0,2 \pm 1,0	0,0 \pm 1,3	0,6 \pm 1,2
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
P		0,522	0,859	0,893	0,388	0,088	0,051	0,065	0,609	0,879	0,202

*Normalverteilung liegt vor

SPARTSA: BRB SPART Spätabruf; LGT: Stadtplantest; RTF_SA: Rey-Taylor-Figur Spätabruf; EF: Exekutive Funktion; RWT: Regensburger-Wortflüssigkeitstest, semantischer Kategorienwechsel; AG: Arbeitsgedächtnis; ZSP: Zahlenspanne vorwärts; ZSPRÜ: Zahlenspanne rückwärts; BSP: Blockspanne vorwärts; BSPRÜ: Blockspanne rückwärts

Tabelle 8: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung, z-Wert-Differenzen der beiden Testtage (Bsp.: Δ EF = EF Tag2 - EF Tag1)

Gruppen		Δ AUF*	Δ TAP_ORZ*	Δ TAP_OSD*	Δ TAP_MRZ*	Δ TAP_MSD*	Δ TAP_GARZ*	Δ TAP_GASD*	Δ TAP_GAA*	Δ MOT*
NPH	M \pm SD	0,3 \pm 0,6	0,3 \pm 0,7	0,2 \pm 0,9	0,2 \pm 0,7	0,3 \pm 0,9	-0,4 \pm 1,9	0,4 \pm 0,9	0,3 \pm 0,8	0,3 \pm 0,5
	n	16	16	16	16	16	12	12	12	12
Kontroll-probanden	M \pm SD	0,1 \pm 0,6	0,0 \pm 0,8	-0,4 \pm 1,6	0,1 \pm 0,5	0,0 \pm 1,1	0,3 \pm 1,2	0,3 \pm 1,0	0,5 \pm 0,9	0,0 \pm 0,8
	n	18	18	18	18	18	18	18	18	18
P		0,424	0,350	0,238	0,673	0,356	0,227	0,620	0,534	0,214

*Normalverteilung liegt vor

AUF: Aufmerksamkeit; TAP_ORZ: Alertness o. Warnton, Reaktionszeit; TAP_OSD: Alertness o. Warnton, Std.abweichung; TAP_MRZ: Alertness mit Warnton, Reaktionszeit; TAP_MSD: Alertness mit Warnton, Std.abweichung; TAP_GARZ: geteilte Aufmerksamkeit, Reaktionszeit; TAP_GASD: geteilte Aufmerksamkeit, Std.abweichung; TAP_GAA: geteilte Aufmerksamkeit, Auslassungen; MOT: Motivation

Tabelle 9: Ergebnisse der neuropsychologischen Testung, z-Wert-Differenzen der beiden Testtage (Bsp.: Δ AUF = AUF Tag2 - AUF Tag1)

3.1.2 Analytische Statistik

3.1.2.1 Gruppenvergleiche

Bezüglich der Geschlechtsverteilung gab es keine Unterschiede ($p = 0,803$, χ^2).

Auch die anderen Parameter wurden auf signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich überprüft. Betrachtet wurden alle Gruppen (NPH, Shunt bzw. NPH/Shunt, Ausschluss-NPH, Normalliquores, Kontrollprobanden) bzw. die Gruppen, für die die jeweiligen Parameter vorlagen.

	Alter [Jahre]	[Na] ⁺ bei Aufnahme [mmol/l]	Q _{Albumin} [$\times 10^{-3}$]	Liquoreröffnungsdruck [cmH ₂ O]*	Evans-Index*
p (Kruskal-Wallis) p (ANOVA)	< 0,01	0,066	0,177	0,658	0,440

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 10: numerische Parameter im Gruppenvergleich

In Bezug auf die Altersverteilung ließ sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$, Kruskal-Wallis) wiederfinden. Die Kontrollgruppe für Normalliquores wies im Vergleich zu allen anderen Gruppen ein deutlich jüngeres Alter auf ($51,5 \pm 19,4$ Jahre).

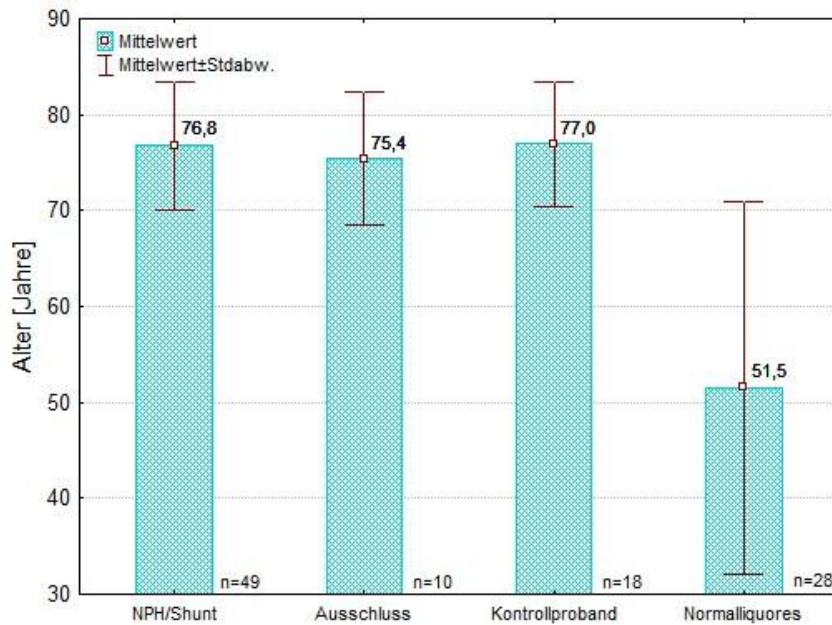


Abbildung 9: Altersverteilung im Gruppenvergleich

Die Plasma-Natrium-Konzentration ergab im Gruppenvergleichstest keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,066$, Kruskal-Wallis).

Da eine Altersabhängigkeit des Albumin-Liquor/Serum-Quotienten bekannt ist, wurde dieser für jeden Patienten der Gruppen NPH, Shunt, Ausschluss-NPH und Normalliquores mit dem alterskorrelierten Referenzwert verglichen, um so eine Erhöhung festzustellen (Formel s. 2.1.1). Der Vergleich zwischen den vier genannten Gruppen erbrachte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,027$, Fishers Exakt Test), bei Herausnahme der Shunt-Gruppe war dies nicht mehr der Fall. Im Geschlechtervergleich innerhalb des Gesamtkollektivs ($n = 83$) zeigte sich, dass bei 6,5% der Frauen und bei 24,3% der Männer der Albumin-Liquor/Serum-Quotient erhöht war ($p = 0,029$, Fishers Exakt Test).

Q _{Albumin} alterskorrigiert			Gruppierung				Gesamt
			NPH	Shunt	Ausschluss-NPH	Normal-liquores	
(p = 0,027 , Fishers Exakt Test)	normal	n	37	1	7	26	71
		%	84,1%	33,3%	77,8%	96,3%	85,5%
	erhöht	n	7	2	2	1	12
		%	15,9%	66,7%	22,2%	3,7%	14,5%
Gesamt		n	44	3	9	27	83
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11: Albumin-Liquor/Serum-Quotient alterskorrigiert im Gruppenvergleich

Für die Beurteilung des Eröffnungsdrucks im Vergleich (p = 0,658, ANOVA) lagen nur für die Gruppe der NPH-Patienten (18,1 ± 5,1 cm H₂O, n = 28) ausreichend viele Messwerte vor. Der mittlere Druck der Shunt-Patienten betrug 15,0 ± 5,7 cm H₂O (n = 2), der der NPH-Ausschluss-Patienten 16,6 ± 3,2 cm H₂O (n = 4).

Bei der Beurteilung des Evans-Index konnte im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied ermittelt werden (p = 0,440, ANOVA). Dem durchschnittlichen Evans-Index der NPH-Patienten von 0,36 ± 0,04 (n = 43) stehen die Werte der Shunt-Patienten mit 0,34 ± 0,03 (n = 4) und der Gruppe Ausschluss-NPH mit 0,37 ± 0,05 (n = 9) gegenüber.

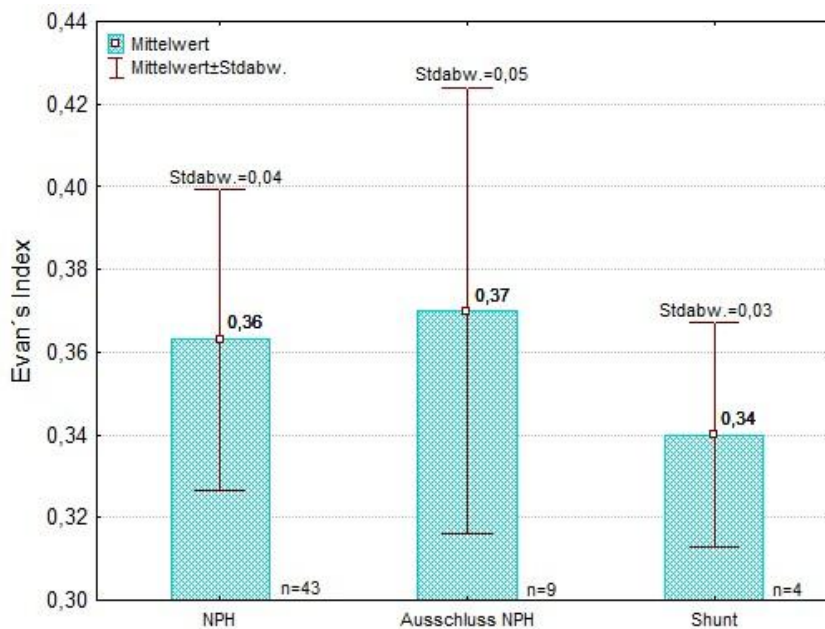


Abbildung 10: Evans-Index im Gruppenvergleich

Bei der Frage nach einer Verbesserung der Gehstrecke nach Entlastungspunktion ließ sich im Gruppenvergleich zwischen der NPH/Shunt-Gruppe und der Gruppe Ausschluss-NPH ein signifikanter Wert berechnen (p < **0,01**, Fishers Exakt Test). Während sich die NPH-Patienten

nach der Liquorpunktion im Durchschnitt leicht bis deutlich im Gehen verbesserten, wiesen die Patienten, bei denen ein NPH ausgeschlossen wurde, keine Verbesserung auf.

Gehstreckendifferenz	Gruppe
	NPH/Shunt
keine Verbesserung	5
leichte Verbesserung	13
deutliche Verbesserung	25
Gesamt	43

Tabelle 12: Gehstreckentestung im Gruppenvergleich

Die AQP1- und AQP4-Werte wurden im gleichen Verfahren im Gruppenvergleich auf signifikante Unterschiede überprüft.

	AQP4 _{CSF} [ng/ml]	AQP4 _s [ng/ml]	AQP1 _{CSF} * [ng/ml]	AQP1 _s * [ng/ml]
p(Kruskal-Wallis) p(ANOVA)	0,165	0,299	0,623	0,274

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 13: AQP1- und AQP4-Werte im Gruppenvergleich

In der graphischen Darstellung zeigte sich bei NPH-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen und Ausschluss-NPH-Patienten eine niedrigere AQP4-Konzentration im Liquor. Bei AQP4 im Serum ließen sich erniedrigte Konzentrationen in den Gruppen NPH ($0,090 \pm 0,237$ ng/ml, n = 18) und Ausschluss-NPH ($0,000 \pm 0,000$ ng/ml, n = 4) gegenüber dem Normalliquor-Kollektiv ($0,452 \pm 0,924$ ng/ml, n = 12) feststellen. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied aber nicht.

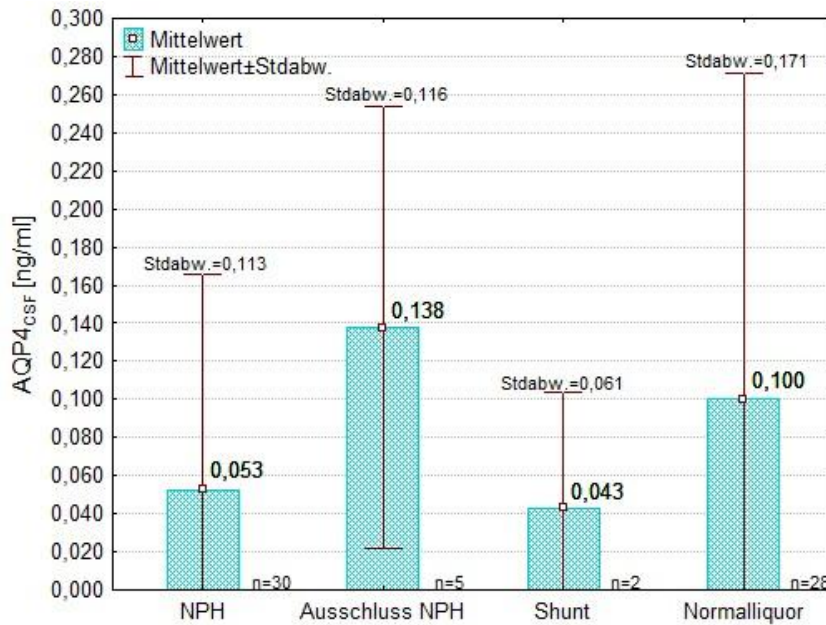


Abbildung 11: AQP4_{CSF}-Konzentration im Gruppenvergleich

Die AQP1-Konzentrationen im Liquor ließen im Gruppenvergleich ähnliche Werte erkennen. Die Serumwerte der Gruppe NPH ($1,024 \pm 0,621$ ng/ml, $n = 30$) waren gegenüber dem Kontrollkollektiv ($0,729 \pm 0,613$ ng/ml, $n = 12$) erhöht, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

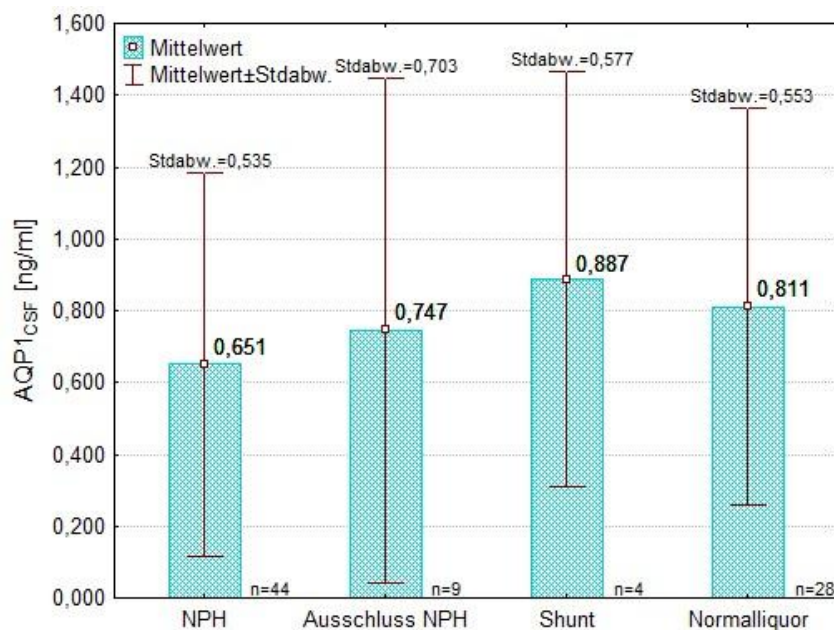


Abbildung 12: AQP1_{CSF}-Konzentration im Gruppenvergleich

Bei Untersuchung der AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum ergaben sich innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Geschlechtervergleich.

Ergebnisse

Bei Abklärung der drei NPH-typischen Symptome Gangstörung, dementielle Entwicklung und Harninkontinenz ließen sich für die beiden letztgenannten im Gruppenvergleich zwischen der NPH/Shunt- und der Ausschluss-NPH-Gruppe signifikante Unterschiede berechnen. Die Ergebnisse bestätigen, dass sich die Diagnose NPH bzw. deren Ausschluss an dem Vorhandensein der genannten Symptome orientiert. Eine Gangstörung wiesen alle NPH/Shunt-Patienten und 9 von 10 Ausschluss-Patienten auf. Eine dementielle Entwicklung lag bei 98% der NPH/Shunt-Patienten (n = 49) vor, bei den Ausschluss-Patienten (n = 10) in 50% (p < **0,01**, Fishers Exakt Test).

dementielle Entwicklung	Gruppen		Gesamt	
	NPH/Shunt	Ausschluss		
(p < 0,01 , Fishers Exakt Test)	nein n	1 2,0%	5 50,0%	6 10,2%
	ja n	48 98,0%	5 50,0%	53 89,8%
Gesamt	n	49 100,0%	10 100,0%	59 100,0%

Tabelle 14: Prävalenz der dementiellen Entwicklung im Gruppenvergleich

In der Gruppe der NPH/Shunt-Patienten (n = 49) betrug die Prävalenz einer Harninkontinenz 75,5%, in der Gruppe Ausschluss-NPH (n = 10) lag die Häufigkeit bei 30% (p < **0,01**, Fishers Exakt Test).

Inkontinenz	Gruppen		Gesamt	
	NPH/Shunt	Ausschluss		
(p < 0,01 , Fishers Exakt Test)	nein n	12 24,5%	7 70,0%	19 32,2%
	ja n	37 75,5%	3 30,0%	40 67,8%
Gesamt	n	49 100,0%	10 100,0%	59 100,0%

Tabelle 15: Prävalenz der Inkontinenz im Gruppenvergleich

Die Häufigkeiten der drei kardiovaskulären Risikofaktoren arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie wurden zwischen der Gruppe NPH/Shunt und der Gruppe Ausschluss-NPH verglichen. Ein signifikanter Unterschied fand sich in Bezug auf eine Hyperlipidämie. Sie lag bei 32,7% der NPH-Patienten vor, in der Gruppe ohne NPH bei keinem Patienten (p = **0,049**, Fishers Exakt Test).

In Bezug auf diese drei kardiovaskulären Risikofaktoren wurden die 59 Patienten jeweils je nach Vorliegen in zwei Gruppen eingeteilt und auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum untersucht. Hierbei fanden sich aber keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung wurden im Gruppenvergleich zwischen den NPH-Patienten und den dafür getesteten Kontrollprobanden überprüft. Hierfür wurden zunächst die z-Werte des ersten Testtages betrachtet (s. Tabelle 4-6). Die Gruppe der Kontrollprobanden zeigte in allen Domänen und in fast allen dazugehörigen Tests signifikant bessere Ergebnisse auf. In dem Tests LPS7 von Horn ($p = 0,151$, t-Test), dem BRB SPART ($p = 0,088$, t-Test), der Blockspanne vorwärts ($p = 0,132$, t-Test) und der Reaktionszeit des TAP „geteilte Aufmerksamkeit“ ($p = 0,456$, t-Test) war die Verbesserung statistisch nicht signifikant. Zudem wurden die Differenzwerte aller Hauptdomänen und Einzeltests zwischen beiden Gruppen verglichen (s. Tabelle 7-9). Die Berechnungen zeigten für den Mini Mental State-Test ($p < 0,01$, Mann-Whitney-Test) und für die Domäne der visuo-konstruktiven Funktionen ($p = 0,011$, t-Test) signifikant größere Verbesserungen bei NPH-Patienten. Die beiden den visuo-konstruktiven Funktionen zugehörigen Tests (Rey-Taylor-Figur und LPS7) waren jedoch statistisch nicht unterschiedlich.

Gruppen		Δ MMSE	Δ VK*	Δ RTF	Δ LPS
NPH	M \pm SD	1,5 \pm 1,7	1,1 \pm 1,1	1,6 \pm 2,2	0,4 \pm 0,6
	n	24	15	16	16
Kontrollprobanden	M \pm SD	0,0 \pm 1,1	0,3 \pm 0,6	0,3 \pm 1,0	0,3 \pm 0,5
	n	18	18	18	18
p		< 0,01	0,011	0,065	0,942

*Normalverteilung liegt vor

MMSE: Mini Mental State Examination; VK: Visuo-konstruktive Funktion; RTF: Rey-Taylor-Figur; LPS: Horn/LPS 7

Tabelle 16: Signifikante Differenzen der Domänen und Einzeltests im Vergleich NPH und Kontrollproband

Im Geschlechtervergleich innerhalb des NPH-Kollektivs zeigten sich in folgenden Bereichen signifikante Unterschiede:

Δ BRB SRT_{stabiler Langzeitabruf} ($M_{\text{♀}} = -0,2 \pm 0,4$, $M_{\text{♂}} = 0,1 \pm 0,2$; $p = 0,033$, M-W-Test),

Δ BRB SPART ($M_{\text{♀}} = -0,3 \pm 0,7$, $M_{\text{♂}} = 0,7 \pm 0,4$; $p < 0,01$, t-Test),

Δ BRB SPART_{Spätabruf} ($M_{\text{♀}} = -0,1 \pm 0,6$, $M_{\text{♂}} = 0,8 \pm 0,8$; $p = 0,022$, t-Test).

In all den genannten Bereichen zeigten die Männer im Gegensatz zu den Frauen eine stärkere Verbesserung auf.

3.1.2.2 Korrelationen

Um Unterschiede, insbesondere für die im Anschluss folgende Analyse des NPH-Kollektivs, herauszufinden, wurden zunächst die Laborparameter Plasma-Natrium, Albumin-Liquor/Serum-Quotient und AQP1 sowie AQP4 in Liquor und Serum des Normalliquor-Kollektivs betrachtet und auf mögliche Korrelationen überprüft. Dabei korrelierten AQP1_S sowie AQP4_S mit der Plasma-Natrium-Konzentration signifikant negativ miteinander ($r = -0,635$, $p = \mathbf{0,027}$, $n = 12$, Pearson; $r = -0,823$, $p < \mathbf{0,01}$, $n = 12$, Pearson), zwischen AQP1_S und AQP4_S ergab sich eine signifikant positive Korrelation ($r = 0,675$, $p = \mathbf{0,016}$, $n = 12$, Pearson).

Die gleichen Analysen wurden ebenfalls mit den Laborparametern der NPH-Patienten durchgeführt, die Shunt- und Ausschluss-Patienten wurden nicht berücksichtigt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Korrelationen.

In Bezug auf die Erkrankung wurde untersucht, ob die Höhe des Eröffnungsdrucks oder des Evans-Index mit den anderen Parametern in Verbindung standen, signifikante Werte ergaben sich aber nicht.

NPH-Patienten Korrelationen nach Pearson/Spearman	Evans- Index	Alter [Jahre]	[Na] ⁺ bei Aufnahme [mmol/l]	Q _{Albumin} [x 10 ⁻³]	AQP1 _{CSF} [ng/ml]	AQP1 _S [ng/ml]	AQP4 _{CSF} [ng/ml]	AQP4 _S [ng/ml]	
Liquor- eröffnungs- druck [cmH ₂ O]	r Sig. n	-0,302 0,126 27	-0,082 0,679 28	0,011 0,957 28	-0,04 0,844 27	-0,075 0,710 27	-0,041 0,882 16	0,353 0,126 20	-0,525 0,119 10
Evans- Index	r Sig. n	- 0,855 43	-0,029 0,813 43	-0,037 0,440 42	0,122 0,537 43	0,097 0,237 29	0,226 0,674 29	-0,082 0,753 17	

Tabelle 17: Korrelationen der NPH-Daten

Die Ergebnisse der Gehstreckentestung wurden ebenfalls auf mögliche Zusammenhänge und Abhängigkeiten überprüft. Statistisch signifikante Korrelationen, v.a. im Hinblick auf die AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum, ergaben sich nicht.

Im nächsten Teil wurden die Daten der neuropsychologischen Testungen auf mögliche signifikante Korrelationen überprüft. Als Maß für die Schwere der dementiellen Entwicklung

Ergebnisse

wurden die Testergebnisse der ersten Testung, also vor der Liquorablasspunktion, verwendet. Zunächst wurde auf signifikante Unterschiede im Geschlechtervergleich geprüft, die sich für den Test „Blockspanne rückwärts“ ($M_{\text{♀}} = -3,0 \pm 1,4$, $M_{\text{♂}} = -1,5 \pm 1,0$, $p = \mathbf{0,042}$, t-Test) und den „Stadtplantest“ ($M_{\text{♀}} = -2,5 \pm 0,8$, $M_{\text{♂}} = -1,6 \pm 0,8$, $p = \mathbf{0,043}$, t-Test) ergaben. In beiden Tests erzielten die Männer im Durchschnitt signifikant bessere Ergebnisse.

Für einige Tests ließ sich eine Altersabhängigkeit nachweisen, deren Korrelationen sich als negativ, d.h. zugunsten des jüngeren Alters, erwiesen, obwohl wir bereits alterskorrigierte z-Werte einsetzten. Innerhalb des NPH-Kollektivs hatte das Alter somit u.a. einen signifikanten Einfluss auf den späten Abruf des BRB SRT ($r = -0,707$, $p < \mathbf{0,01}$, Pearson) und auf den Test „Zahlenspanne vorwärts“ ($r = -0,679$, $p < \mathbf{0,01}$, Pearson).

Korrelation nach Pearson		Verbales Gedächtnis	BRB Wortlistentest (SRT) Spätabruf	RWT semant. Kategorienwechsel	Arbeitsgedächtnis	Zahlenspanne vorwärts	Aufmerksamkeit	TAP Reaktionszeit m. Warnton, RZ
Alter	r	-,550	-,707	-,534	-,598	-,679	-,567	-,561
	Sig.	,022	< ,01	,027	,011	< ,01	,022	,024
	n	17	17	17	17	17	16	16

Tabelle 18: Korrelationen zwischen Tests und dem Alter (NPH-Kollektiv)

Zum Vergleich wurden diese Berechnungen ebenfalls für das Kontrollkollektiv durchgeführt. Signifikante Korrelationen ergaben sich v.a. für den MMSE ($r = -0,596$, $p < \mathbf{0,01}$, Pearson) und für den Spätabruf der Rey-Taylor-Figur ($r = -0,590$, $p = \mathbf{0,010}$, Pearson).

Korrelation nach Pearson		MMSE	Verbales Gedächtnis	BRB Wortlistentest (SRT) stab. LZA	Nichtverbales Gedächtnis	Rey-Figur Spätabruf
Alter	r	-,596	-,475	-,489	-,484	-,590
	Sig.	< ,01	,047	,040	,042	,010
	n	18	18	18	18	18

Tabelle 19: Korrelationen zwischen Tests und dem Alter (Kontrollkollektiv)

Zwischen dem Liquoreröffnungsdruck und dem Evans-Index ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Weiterhin wurde überprüft, ob sich für die Differenzen der z-Werte der beiden Testtage (Bsp: $\Delta\text{SRT_SLZ} = \text{SRT_SLZ Tag2} - \text{SRT_SLZ Tag1}$) Korrelationen mit den restlichen Parametern ergaben.

In Bezug auf den Eröffnungsdruck konnte eine signifikante Korrelation mit dem Wert der Reaktionszeitdifferenz des TAP „Alertness“ ohne Warnton (Δ TAP_ORZ) berechnet werden ($r = -0,637$, $p = \mathbf{0,048}$, $n = 10$, Pearson).

Mittels einer multiplen Regressionsanalyse wurde der Einfluss einzelner Parameter wie Geschlecht, Alter, Evans-Index und Konzentrationen von AQP1_{CSF}, AQP1_S und AQP4_S auf die NPH-typische Messgröße des Liquoreröffnungsdrucks überprüft. In dieser Konstellation ließ sich für die AQP1_{CSF}-Konzentration ein signifikanter Einfluss berechnen ($p = \mathbf{0,039}$). Folgende Werte ergaben sich für das Modell: $r = 0,968$, korrigiertes $r^2 = 0,811$, $p < 0,064$.

3.1.2.3 Inter-Assay-Variabilität

Zwischen den durchgeführten ELISA-Messplatten zeigten die AQP1- und AQP4-Konzentrationen im Liquor Unterschiede auf. Da sich diese Unterschiede auch bei den gesunden Kontrollen zeigten, wird hier von einer erheblichen Platten-Interassay-Variabilität ausgegangen.

Gruppen		2.Messung AQP1 _{CSF} [ng/ml]	3. Messung AQP1 _{CSF} [ng/ml]	4. Messung AQP1 _{CSF} [ng/ml]	2.Messung AQP4 _{CSF} [ng/ml]	3. Messung AQP4 _{CSF} [ng/ml]	4. Messung AQP4 _{CSF} [ng/ml]
NPH	M ± SD	0,406 ± 0,150	1,578 ± 0,499	1,044 ± 0,364	0,015 ± 0,046	0,018 ± 0,033	0,080 ± 0,137
	n	10	12	18	10	12	18
Normalliquor	M ± SD	0,149 ± 0,077	1,290 ± 0,459	0,933 ± 0,334	0,012 ± 0,028	0,003 ± 0,007	0,224 ± 0,205
	n	8	8	12	8	8	12
p (t-Test bzw. <i>M-W-Test</i>) NPH vs. Normalliquor		< 0,01	0,203	0,398	0,696	0,384	0,039

Tabelle 20: Vergleich der AQP1_{CSF}- und AQP4_{CSF}-Konzentration zwischen den Messreihen

Um diesem Problem Rechnung zu tragen, wurden die Messwerte auf die jeweiligen Kontrollgruppen mittels z-Wert-Bildung normalisiert.

Gruppen		2.Messung z-Wert AQP1 _{CSF}	3. Messung z-Wert AQP1 _{CSF}	4. Messung z-Wert AQP1 _{CSF}	2.Messung z-Wert AQP4 _{CSF}	3. Messung z-Wert AQP4 _{CSF}	4. Messung z-Wert AQP4 _{CSF}
NPH	M ± SD	3,3 ± 2,0	0,6 ± 1,1	0,3 ± 1,1	0,1 ± 1,7	2,2 ± 4,6	-0,7 ± 0,7
	n	10	12	18	10	12	18
Normalliquor	M ± SD	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,0
	n	8	8	12	8	8	12
p (t-Test bzw. <i>M-W-Test</i>) NPH vs. Normalliquor		< 0,01	0,203	0,398	0,696	0,384	0,039

Tabelle 21: Vergleich der z-Werte der AQP1_{CSF}- und AQP4_{CSF}-Konzentrationen zwischen den Messreihen

Die AQP1_{CSF}-Werte aller Messungen des NPH-Kollektivs waren nach Normalisierung signifikant höher ($p < 0,01$, t-Test). Zum Vergleich: die ursprünglichen AQP1_{CSF}-Konzentrationen ergaben im Gruppenvergleich zwischen NPH- und Normalliquor-Kollektiv keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,096$, t-Test). Für die AQP4_{CSF}-Konzentration (Tab. 22 rechte Spalte) ließ sich durch die z-Wert-Bildung keine statistische Signifikanz aufzeigen ($p = 0,201$, Mann-Whitney-Test).

Gruppen		Alle Messungen z-Wert AQP1 _{CSF}	Alle Messungen z-Wert AQP4 _{CSF}
NPH	M ± SD	1,2 ± 1,8	0,4 ± 2,9
	n	40	40
Normalliquor	M ± SD	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,0
	n	28	28
p (t-Test bzw. M-W-Test) NPH vs. Normalliquor		< 0,01	0,201

Tabelle 22: z-Wert-Vergleich aller Messungen zwischen NPH- und Normalliquor-Kollektiv

Bei der Überprüfung der AQP1_{CSF}- und AQP4_{CSF}-z-Werte auf statistisch signifikante Korrelationen mit den numerischen Parametern ergab sich für das Kontrollkollektiv ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und der AQP1-Konzentration im Liquor der Probanden ($r = 0,604$, $p < 0,01$, $n = 28$, Pearson). Für das NPH-Kollektiv bestand dahingegen keine signifikante Korrelation.

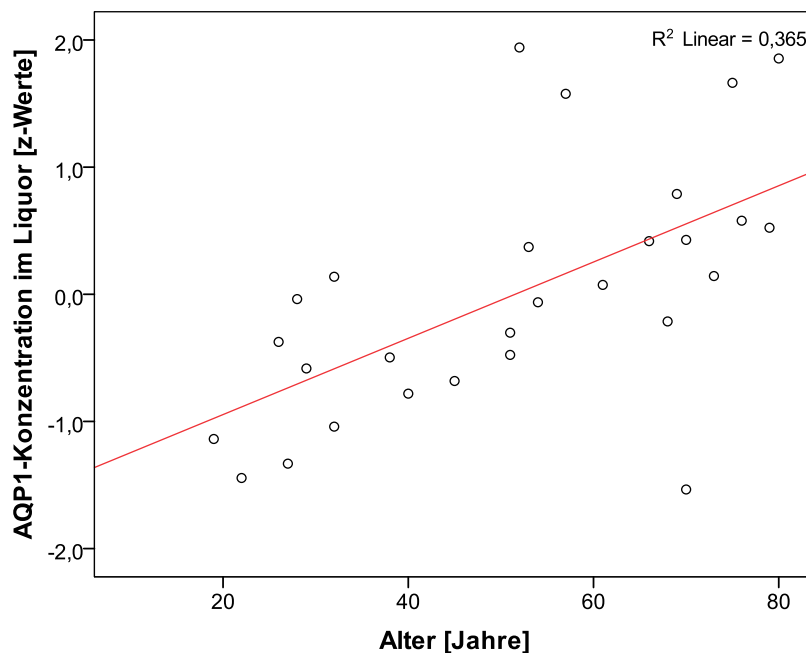


Abbildung 13: Korrelation zwischen dem Alter und der AQP1_{CSF}-Konzentration in der Gruppe Normalliquores

Des Weiteren zeigte sich für das Kontrollkollektiv ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Albumin-Liquor/Serum-Quotienten und der AQP1_{CSF}-Konzentration ($r = 0,513$, $p < 0,01$, $n = 27$, Pearson). Auch für das NPH-Kollektiv ließ sich eine solche signifikante Korrelation zeigen ($r = 0,449$, $p = 0,015$, $n = 29$, Spearman).

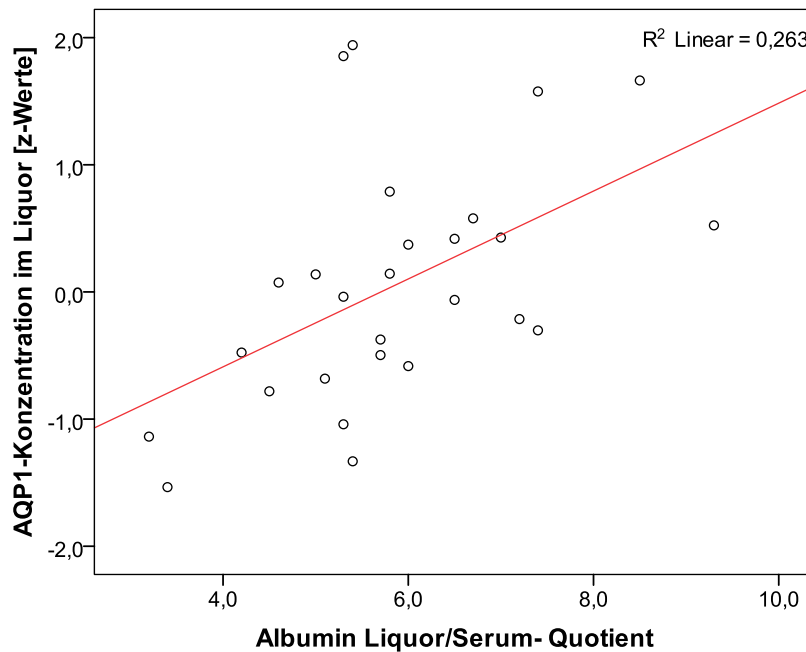


Abbildung 14: Korrelation zwischen dem Albumin-Liquor/Serum-Quotient und der AQP1_{CSF}-Konzentration in der Gruppe Normalliquores

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der AQP1_{CSF}-Konzentration im Geschlechtervergleich der NPH-Patienten. Für die Frauen ergab sich ein z-Wert von $0,6 \pm 1,4$, für die Männer ein z-Wert von $2,5 \pm 2,3$ ($p = 0,017$, t-Test). Dieser Unterschied lag im Kontrollkollektiv nicht vor. Im Hinblick auf die Rohwerte der NPH-Patienten bestand der Unterschied im Geschlechtervergleich nicht ($p = 0,369$, t-Test).

3.2 Pseudotumor cerebri

3.2.1 Deskriptive Statistik

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 34 Pseudotumor cerebri-Patienten, davon 27 Frauen und 7 Männer. Die Frauen waren im Durchschnitt 35 ± 15 Jahre und die Männer $36 \pm$

Ergebnisse

14 Jahre alt. Zum Vergleich diente die schon im NPH-Teil eingesetzte Kontrollgruppe. Dieses Kollektiv setzte sich aus 16 (55,2%) Frauen und 13 (44,8%) Männern zusammen. Das mittlere Alter der Frauen betrug 51 ± 19 Jahre, das der Männer 52 ± 20 Jahre.

		Gruppen		Gesamt	
		PTC	Normalliquores		
Geschlecht	weiblich	n	27	16	43
		%	79,4%	55,2%	68,3%
	männlich	n	7	13	20
		%	20,6%	44,8%	31,7%
Gesamt	n	34	29	63	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 23: Geschlechtsverteilung beider Kollektive

Von den PTC-Patienten wurden das Alter und Angaben wie Gewicht, Größe und BMI erhoben. Die Werte von Gewicht und Größe betragen im Mittel bei den Frauen $97,9 \pm 20,0$ kg bei $1,69 \pm 0,08$ m und bei den Männern $87,0 \pm 15,7$ kg bei $1,80 \pm 0,07$ m. Aus diesen Angaben ließ sich der Body Mass Index (BMI) berechnen, der bei den Frauen mit $34,0 \pm 6,3$ kg/m^2 und bei den Männern mit $26,8 \pm 4,4$ kg/m^2 angegeben werden konnte. 61,8% aller Patienten wiesen eine Adipositas (≥ 30 kg/m^2) auf, 23,5% waren noch nicht adipös, konnten aber als übergewichtig (≥ 25 kg/m^2) bezeichnet werden. Die restlichen 14,7% hatten Normalgewicht.

Geschlecht		Alter [Jahre]	Gewicht [kg]	Größe [m]	BMI [kg/m^2]
weiblich, n = 27	M \pm SD	34,78 \pm 15,04	97,87 \pm 20,01	1,69 \pm 0,08	34,03 \pm 6,30
männlich, n = 7	M \pm SD	35,57 \pm 13,85	87,00 \pm 15,74	1,80 \pm 0,07	26,79 \pm 4,44
Insgesamt, n = 34	M \pm SD	34,94* \pm 14,61	95,63* \pm 19,50	1,72* \pm 0,09	32,54* \pm 6,61

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 24: Mittelwerte Alter, Gewicht, Größe, BMI der PTC-Patienten

Es folgte die Auswertung anderer wichtiger Parameter, wie die therapeutische Azetazolamid-Einnahme bei Aufnahme und Entlassung, die Plasma-Natrium-Konzentration bei Aufnahme, der Albumin-Liquor/Serum-Quotient, der Eröffnungsdruck bei Liquorpunktion und der Visus des stärker betroffenen Auges.

Geschlecht		Azetazolamid b.Aufnahme [mg/d]	Azetazolamid b.Entlassung [mg/d]	[Na] ⁺ bei Aufnahme [mmol/l]	Q _{Albumin} [x 10 ⁻³]	Liquor- eröffnungs- druck [cmH ₂ O]	Visus
Weiblich	M ± SD n	435,2 ± 498,0 27	583,3 ± 454,7 27	139,9 ± 2,6 27	4,6 ± 1,9 27	25,5 ± 9,8 27	0,8 ± 0,3 27
männlich	M ± SD n	571,4 ± 553,7 7	750,0 ± 456,4 7	142,0 ± 2,0 7	8,0 ± 4,0 5	26,0 ± 14,8 7	0,9 ± 0,1 7
Insgesamt	M ± SD n	463,2 ± 504,3 34	617,6* ± 453,3 34	140,3* ± 2,6 34	5,1* ± 2,6 32	25,6* ± 10,7 34	0,8* ± 0,3 34

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 25: Mittelwerte der PTC-Patienten

So betrug die durchschnittliche Acetazolamid-Einnahme des Gesamtkollektivs bei Aufnahme $463,2 \pm 504,3$ mg/d und bei Entlassung $617,6 \pm 453,3$ mg/d. Ergänzend lässt sich anführen, dass 20,6% (n = 7) ein zusätzliches Diuretikum einnahmen. Die Plasma-Natrium-Konzentration lag im Mittel bei $140,3 \pm 2,6$ mmol/l, der Albumin-Liquor/Serum-Quotient bei $5,1 \pm 2,6$.

Der Liquoreröffnungsdruck der PTC-Patienten hatte einen durchschnittlichen Wert von $25,6 \pm 10,7$ cm H₂O. Der Normalbereich wird mit < 19 cm H₂O angegeben. 79,4% (n = 26) der Patienten wiesen erhöhte Druckwerte auf.

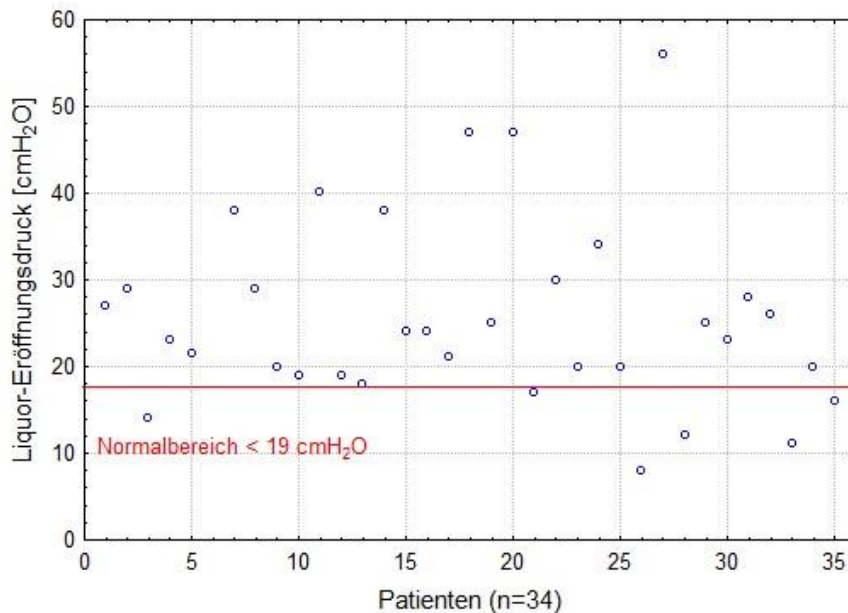


Abbildung 15: Eröffnungsdruck der PTC-Patienten

Ein Hauptsymptom des PTC ist die Visusverschlechterung. Für den Brechungsfehlerkorrigierten Visus wurde der Wert des schlechteren Auges gewählt, der im Mittel $0,8 \pm 0,3$ betrug. Bei 47,1% ($n = 16$) der Patienten lag der Visus bei $< 0,9$.

Als weiteres wichtiges Symptom wurde das Vorkommen von Kopfschmerzen erhoben, das bei 76,5% des PTC-Kollektivs vorhanden war. Des Weiteren wurde ermittelt, bei wie vielen Patienten eine Stauungspapille diagnostiziert wurde. Dies war nach Datenlage bei 38,2% der PTC-Patienten der Fall.

In den nächsten beiden Tabellen werden die Daten aufgeführt, die aus dem PTC-Kollektiv und der Gruppe der Normalliquores gleichermaßen erhoben wurden.

Gruppierung		Alter [Jahre]	[Na] ⁺ bei Aufnahme [mmol/l]	Q _{Albumin} [$\times 10^{-3}$]
PTC	M \pm SD	34,9* \pm 14,6	140,3* \pm 2,6	5,1* \pm 2,6
	n	34	34	32
Normalliquores	M \pm SD	51,1* \pm 19,1	139,3* \pm 2,8	5,8* \pm 1,4
	n	29	20	28

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 26: Mittelwerte Alter, Natrium, Q-Albumin im PTC- und Kontrollkollektiv

Gruppierung		AQP4 _{CSF} [ng/ml]	AQP4 _S [ng/ml]	AQP1 _{CSF} [ng/ml]	AQP1 _S [ng/ml]
PTC	M \pm SD	0,040 \pm 0,087	0,066* \pm 0,113	0,663* \pm 0,569	0,893* \pm 0,877
	Med [25er/75er Perz.]	0,000 [0,000/0,000]	0,000 [0,000/0,110]	0,545 [0,180/0,989]	0,793 [0,225/1,017]
	n	26	7	34	7
Normalliquores	M \pm SD	0,123 \pm 0,208	0,453* \pm 0,925	0,788* \pm 0,558	0,729* \pm 0,613
	Med [25er/75er Perz.]	0,000 [0,000/0,133]	0,000 [0,000/0,410]	0,767 [0,210/1,108]	0,668 [0,085/1,160]
	n	29	12	29	12

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 27: AQP1-/AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum im PTC- und Kontrollkollektiv

Das folgende Diagramm veranschaulicht die Werte der AQP1- und AQP4-Konzentrationen [ng/ml] in Liquor und Serum der PTC-Patienten. Eingetragen sind die Mittelwerte (\pm SD).

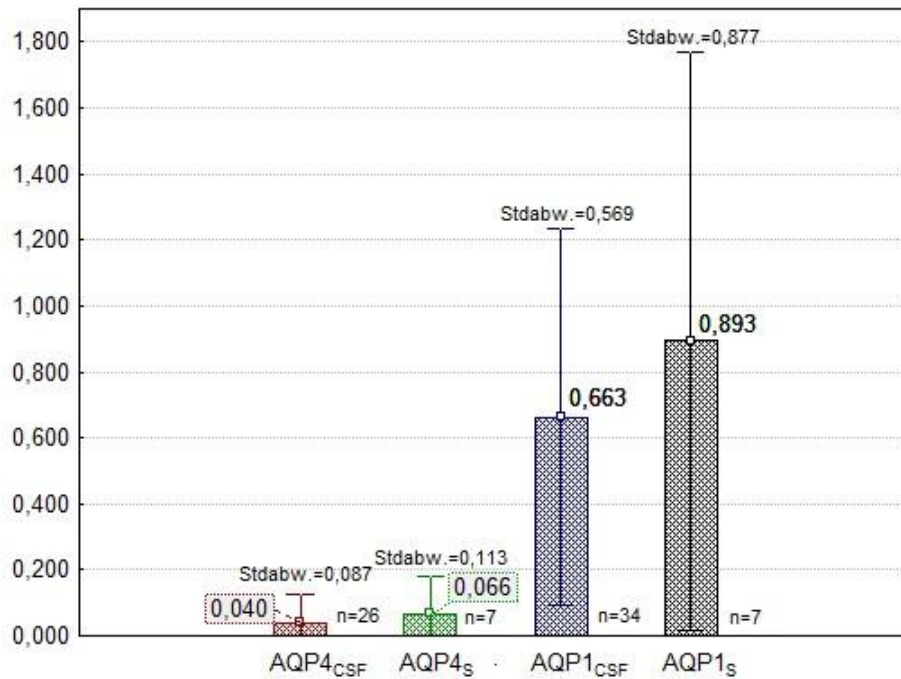


Abbildung 16: AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum der PTC-Patienten

3.2.2 Analytische Statistik

3.2.2.1 Gruppenvergleiche

Im Geschlechtervergleich innerhalb des PTC-Kollektivs ergaben sich für folgende Daten signifikante Unterschiede: Größe (♀: $1,69 \pm 0,08$ m, ♂: $1,80 \pm 0,07$ m; $p < 0,01$, t-Test), BMI (♀: $34,03 \pm 6,30$ kg/m², ♂: $26,79 \pm 4,44$ kg/m²; $p < 0,01$, t-Test), P-Natrium (♀: $139,9 \pm 2,6$ mmol/l, ♂: $142,0 \pm 2,0$ mmol/l; $p = 0,038$, t-Test), Albumin-Liquor/Serum-Quotient (♀: $4,6 \pm 1,9$, ♂: $8,0 \pm 4,0$; $p < 0,01$, t-Test) und AQP1-Konzentration im Liquor ($p < 0,01$, t-Test). So betrug die mittlere AQP1-Konzentration bei Frauen $0,506 \pm 0,403$ ng/ml und bei Männern $1,270 \pm 0,733$ ng/ml.

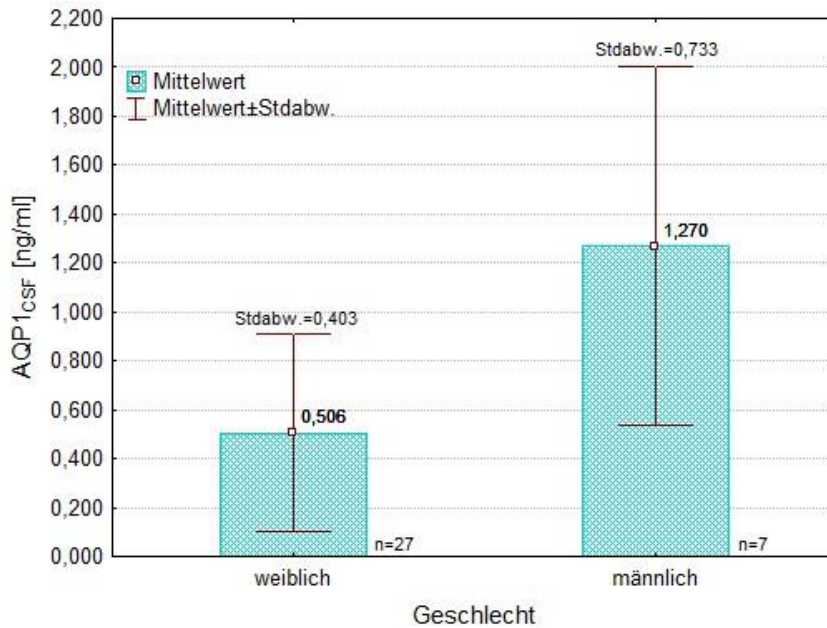


Abbildung 17: AQP1_{CSF}-Konzentration der PTC-Patienten im Geschlechtervergleich

Im weiteren Gruppenvergleich wurden die Daten des PTC-Gesamtkollektivs mit denen der Liquor-Kontrollgruppe verglichen. Bezüglich der Geschlechterverteilung im Vergleich zwischen den beiden Kollektiven bestand laut Fishers Exakt Test ein signifikanter Unterschied ($p = 0,037$, s. Tab. 23). So betrug der Frauenanteil im PTC-Kollektiv 79,4%, der Anteil im Kollektiv der Normalliquores 55,2%. Auch bei der Altersverteilung fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,01$, t-Test). Das durchschnittliche Alter des PTC-Kollektivs lag bei $34,9 \pm 14,6$ Jahren und das des Kontrollkollektivs bei $51,1 \pm 19,1$ Jahren.

Bezüglich der Plasma-Natrium-Konzentration ließ sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied berechnen ($p = 0,197$, t-Test). Die Natrium-Konzentration des PTC-Kollektivs lag im Mittel bei $140,3 \pm 2,6$ mmol/l und die Konzentration des Kontrollkollektivs bei $139,3 \pm 2,8$ mmol/l. Für das PTC-Kollektiv zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Na^+ -Konzentration in Abhängigkeit der Einnahme eines zusätzlichen Diuretikums: die mittlere Na^+ -Konzentration der Patienten ohne Diuretika-Einnahme ($n = 27$) betrug $140,8 \pm 2,1$ mmol/l, die Konzentration der PTC-Patienten mit ($n = 7$) lag bei $138,6 \pm 3,7$ mmol/l ($p = 0,045$, t-Test).

Die Beurteilung des Albumin-Liquor/Serum-Quotienten erfolgte altersangepasst im Vergleich zwischen den beiden Gruppen. So war dieser unter Berücksichtigung des altersspezifischen Referenzwertes in der Gruppe der PTC-Patienten bei 6 von 32 Patienten erhöht, in der Gruppe

der Normalliquores war dies bei einem von 27 Patienten der Fall ($p = 0,074$, Fishers Exakt Test).

Q _{Albumin} alterskorrigiert			Gruppierung		Gesamt
			PTC	Normalliquores	
(p = 0,074, Fishers Exakt Test)	normal	n	26	27	53
		%	81,3%	96,4%	88,3%
	erhöht	n	6	1	7
		%	18,8%	3,6%	11,7%
Gesamt	n	32	28	60	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 28: Albumin-Liquor/Serum-Quotient alterskorrigiert im Gruppenvergleich

Die AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum wurden ebenfalls zwischen PTC- und Kontrollkollektiv verglichen. Mittelwert, SD, Median mit 25er und 75er Perzentil sind in Tabelle 27 im deskriptiven Teil aufgelistet.

	AQP4 _{CSF} [ng/ml]	AQP4 _s [ng/ml]	AQP1 _{CSF} * [ng/ml]	AQP1 _s * [ng/ml]
p (Mann-Whitney-Test) p (t-Test)	0,077	0,711	0,385	0,672

*Normalverteilung liegt vor

Tabelle 29: AQP1- und 4-Konzentrationen in Liquor und Serum im Gruppenvergleich

Die Konzentration von AQP4 war sowohl im Serum als auch im Liquor der PTC-Patienten niedriger als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied war aber nicht signifikant. Eine z-Wert-Bildung, wie diese im NPH-Teil durchgeführt wurde, erbrachte keine Veränderung.

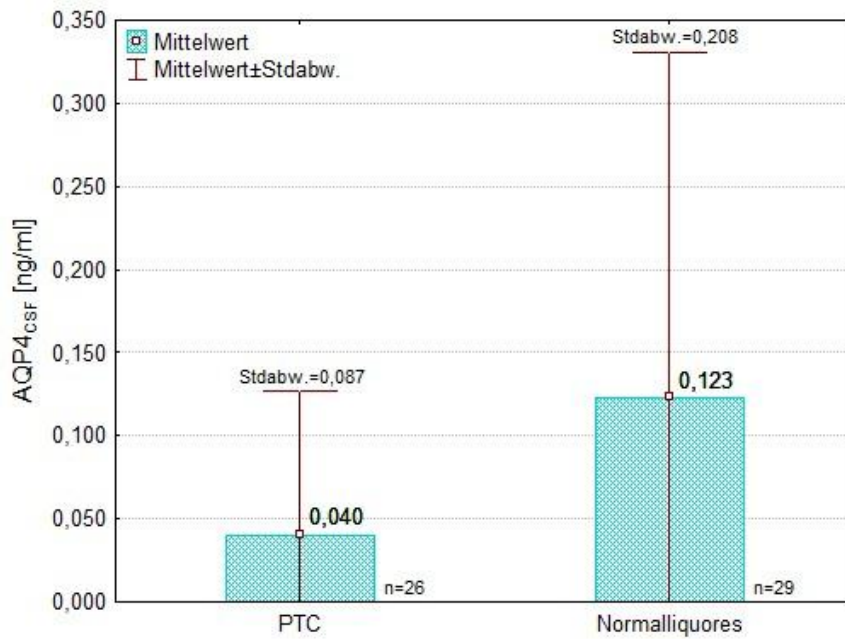


Abbildung 18: AQP4_{CSF}-Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv

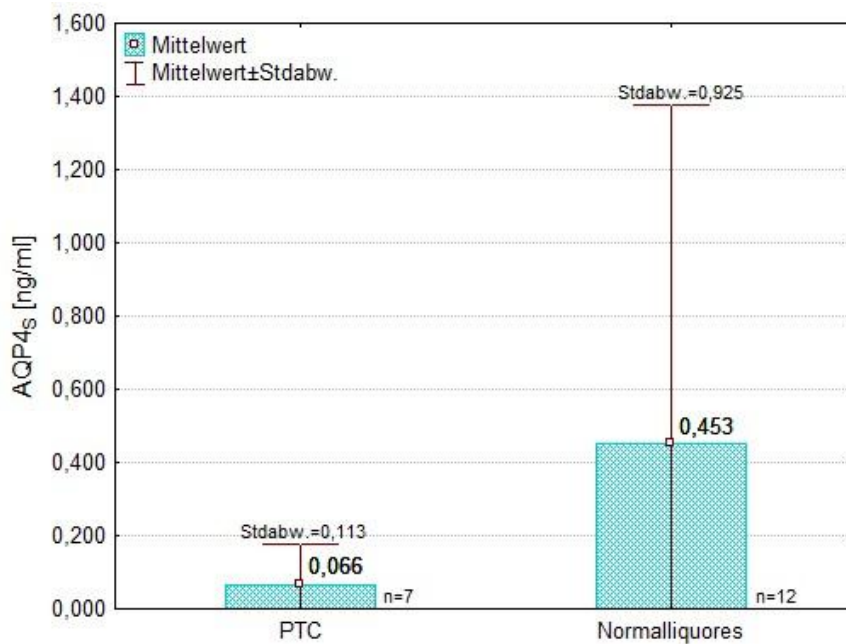


Abbildung 19: AQP4_S-Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv

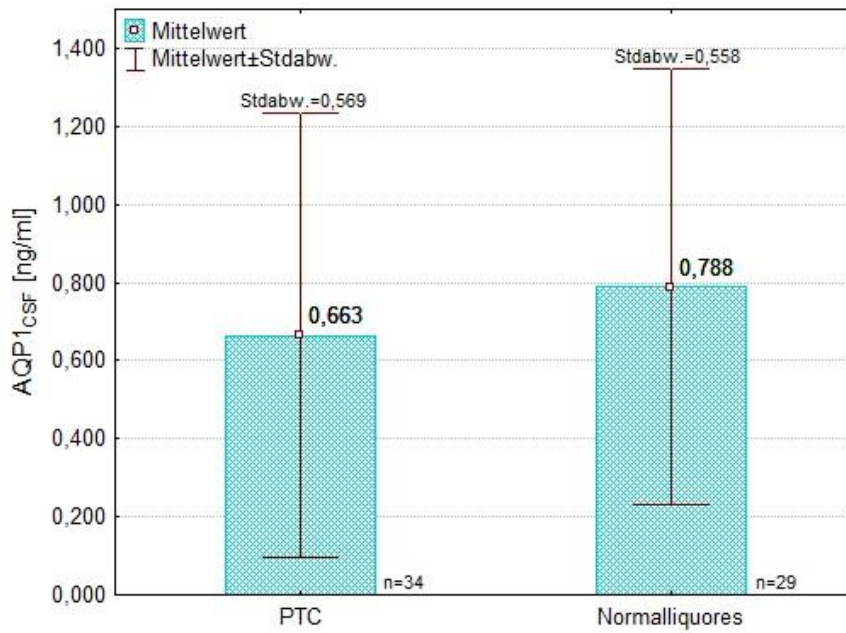


Abbildung 20: AQP1_{CSF}-Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv

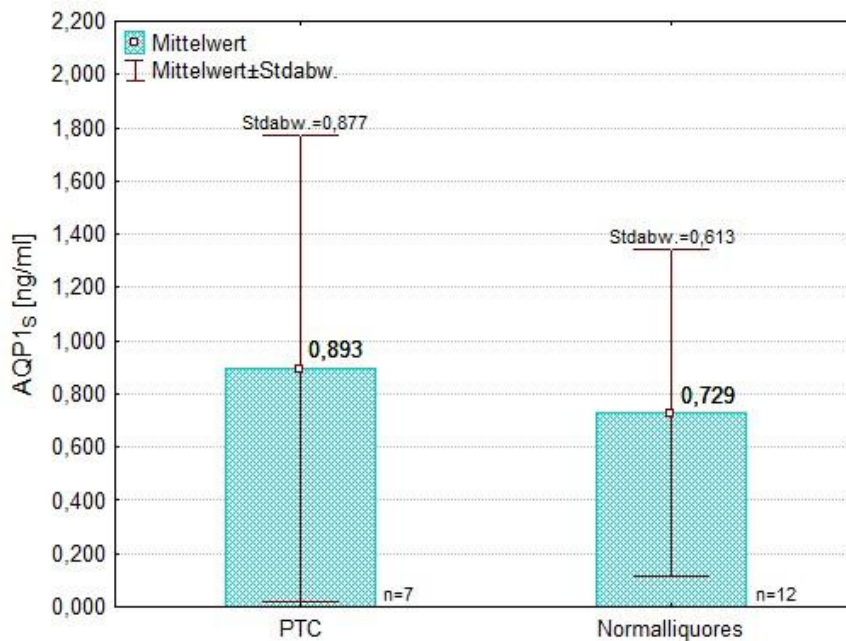


Abbildung 21: AQP1_S-Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv

Die PTC-Patienten ohne Kopfschmerzen waren im Durchschnitt älter (44 ± 15 Jahre), als diejenigen mit Kopfschmerzen (32 ± 14 Jahre). Der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant ($p = 0,072$, t-Test).

Der Liquoreröffnungsdruck der PTC-Patienten ohne Kopfschmerzen war im Durchschnitt erwartungsgemäß signifikant niedriger ($18,6 \pm 5,1$ cm H₂O) als bei Patienten mit Kopfschmerzen ($27,7 \pm 11,2$ cm H₂O; $p < 0,01$, t-Test).

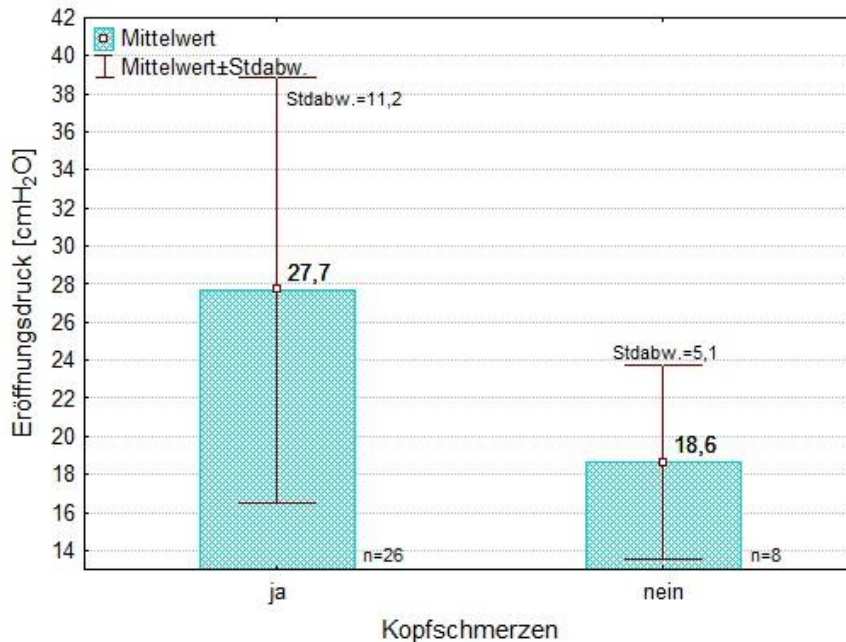


Abbildung 22: Vergleich zwischen dem Auftreten von Kopfschmerzen in Zusammenhang mit dem Liquoreröffnungsdruck

3.2.2.2 Korrelationen

Es wurden zunächst das Alter, die Laborparameter Plasma-Natrium, Albumin-Liquor/Serum-Quotient und AQP1 sowie AQP4 in Liquor und Serum der PTC-Patienten betrachtet und auf mögliche Korrelationen überprüft.

Da die Analyse des Normalliquor-Kollektives bereits im NPH-Teil erfolgt ist, werden die Korrelationen, die sich dort fanden, im Vergleich zu den PTC-Patienten nur kurz erwähnt. Eine Korrelation zwischen der Plasma-Natrium-Konzentration, der AQP1_S- und der AQP4_S-Konzentration ließ sich für das PTC-Kollektiv nur zwischen der AQP1_S- und der AQP4_S-Konzentration wiederfinden ($r = 0,779$, $p = 0,039$, $n = 7$, Pearson).

Der Albumin-Liquor/Serum-Quotienten wies einen signifikanten Zusammenhang mit der AQP1-Konzentration im Liquor der PTC-Patienten auf ($r = 0,564$, $p < 0,01$, $n = 32$, Pearson).

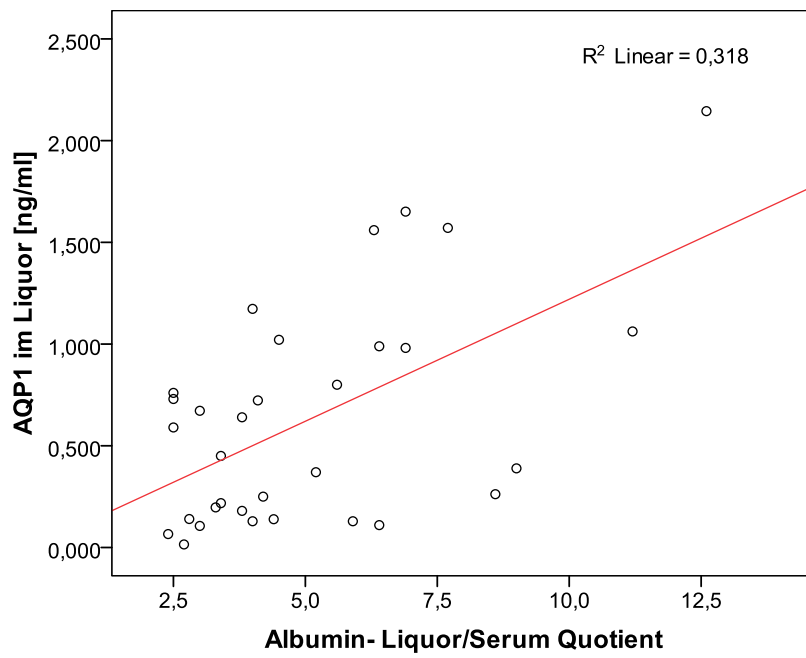


Abbildung 23: Korrelation zwischen der AQP1_{CSF}-Konzentration und dem Albumin-Liquor/Serum-Quotienten in der Gruppe der PTC-Patienten

Für den Eröffnungsdruck der PTC-Patienten bei Liquorpunktion fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge, der Visus zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Alter ($r = -0,724$, $p < 0,01$, $n = 34$, Pearson).

4 Diskussion

4.1 Einführung

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist ein behandelbarer Auslöser einer demenziellen Entwicklung. Aus bisher nicht geklärter Ursache kommt es zu einer Erweiterung der inneren Liquorräume. Als weiteres klinisches Symptom liegt bei den Patienten meist eine Gangstörung und bei vielen zusätzlich eine Harninkontinenz vor. Die Diagnose stützt sich auf die Schnittbildgebung und einen positiven Liquorablassversuch, einen objektiven und krankheitsspezifischen Messwert gibt es allerdings nicht. So besteht häufig die Gefahr, dass die Krankheit nicht erkannt oder bei dem Vorliegen ähnlicher Krankheitsbilder (demenzielle Entwicklung anderer Genese wie die vaskuläre Enzephalopathie (Leukoaraiosis) in Kombination mit altersbedingter Gangstörung und/oder Blasenschwäche) fälschlicherweise diagnostiziert wird. Vor allem in Hinblick auf eine operative Therapieentscheidung, welche zugleich insbesondere für den älteren Patienten immer auch ein Risiko darstellt, ergibt sich die Dringlichkeit validerer Diagnosemethoden.

Neben dem NPH ist der Pseudotumor cerebri (PTC) eine weitere Erkrankung, deren Diagnose sich nicht nach dem Vorliegen spezifischer Parameter stellen lässt. Mehr noch als der NPH ist das Krankheitsbild des PTC eine Ausschlussdiagnose, kein MRT- oder CT-Befund ist pathognomonisch. Aus bisher nicht genau geklärter Ursache kommt es zu einem intrakraniellen Druckanstieg, der zunächst zu Kopfschmerzen und im weiteren Verlauf zu Sehstörungen führt. Auch hier wird therapeutisch eine Liquorpunktion zur Druckentlastung durchgeführt. Daneben wird Acetazolamid erfolgreich eingesetzt.

Bei beiden Erkrankungen steht ein Missverhältnis zwischen Liquorproduktion und -resorption im Vordergrund, da der intrakranielle Druck von der Liquorproduktionsrate, dem Liquorabflusswiderstand (der Liquorresorption) und dem venösen Druck (Sinus sagittalis superior) determiniert wird (Marmarou et al. 1978). Im Hinblick auf die Pathophysiologie wurde bereits in vielen Studien eine Störung von Liquorproduktion und/oder Liquorresorption als mögliche Ursache diskutiert, die Ergebnisse sind bislang jedoch unzureichend validiert. Wie einführend bereits erläutert wird diese Liquordynamik maßgeblich von den Wasserkanälen AQP1 und AQP4 reguliert. Dies stellt einen neuen Ansatz für die Diagnoseforschung im Bereich NPH und PTC dar, der im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde. Für Erkrankungen wie bakterielle Meningitis, zerebrale Ischämie oder intrazerebrale

Blutung (ICB) wurden in Bezug auf AQP4 bereits zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Die beiden hier untersuchten Modellerkrankungen wurden jedoch, wie bereits erwähnt, nicht untersucht. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass bei hydrozephalen Ratten eine erhöhte AQP4-Expression im Hirngewebe vorlag (Shen et al. 2006; Bloch et al. 2006). Des Weiteren wurden in den hier im Vorfeld unternommenen Pilotversuchen in einem eigenen ELISA im Liquor von Patienten mit Meningitis signifikant höhere Konzentrationen von AQP4 als bei gesunden Kontrollpersonen festgestellt. Es galt die Hypothese zu prüfen, ob der Nachweis von AQP1 und AQP4 im Liquor eine wertvolle Errungenschaft für die Diagnostik darstellen könnte.

So sind der Stellenwert von AQP1 und AQP4 als potentielle biochemische Marker bei der Diagnosefindung des NPH und des PTC und ihre Rolle als möglicher therapeutischer Angriffspunkt bisher unklar. Zu diesem Zweck wurde mit der vorliegenden Arbeit vornehmlich der Liquor von NPH- und PTC-Patienten auf AQP1 und AQP4 untersucht. Die gefundenen Ergebnisse wurden dann den Konzentrationen eines Normalliquor-Kollektivs gegenübergestellt.

Da die NPH-Patienten im Rahmen dieser Arbeit sowohl vor als auch nach dem „Spinal Tap“ ausführlicher als in der Routine üblich mittels einer eigens zusammengestellten Testbatterie neuropsychologisch getestet wurden, stellen diese Ergebnisse einen wichtigen Teil der Untersuchung dar. Die Ergebnisse wurden dann mit alters- und geschlechtsadaptiert rekrutierten Kontrollprobanden verglichen, um so eine Aussage über das neuropsychologische Profil der NPH-Patienten und die wichtigsten Veränderungen nach dem „Spinal Tap“ treffen zu können. Zum anderen galt es herauszufinden, ob die Konzentrationen von AQP1 und AQP4 mit dem Ausmaß der neuropsychologischen Ausfälle korrelieren.

4.2 Diskussion der Methoden

Die Teilnahmebedingung an der NPH-Studie war durch Ein- und Ausschlusskriterien genau definiert, somit wurden auch Patienten mit einbezogen, bei denen zunächst nur der Verdacht auf einen NPH bestand. Wenn die *Verdachtsdiagnose* NPH nach Abschluss der Diagnostik ausgeschlossen, eine andere neurologische Diagnose gestellt wurde und dementsprechend die Kriterien im Nachhinein nicht mehr zutrafen, wurden die Ergebnisse dieser Patienten gesondert betrachtet. Für die Gruppe der neuropsychologisch getesteten Patienten bedeutete

dies, dass die Diagnose NPH bei 17 der insgesamt 21 getesteten Patienten bestehen blieb. Um repräsentative Ergebnisse zu erzielen, wurden die Daten dieser vier Patienten nicht berücksichtigt.

Methodenkritisch muss angemerkt werden, dass die *Diagnose* „NPH“ anhand der stationären Abklärung und der Beurteilung erfahrener Oberärzte in Zusammenschau mit allen Befunden dichotom gestellt wurde. Im klinischen Alltag wurde also nur eine Zweiteilung in „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ getroffen, eine Einteilung in die drei von Relkin et al. (2005) eingeführten Kategorien in „wahrscheinlichen“, „möglichen“ und „unwahrscheinlichen“ NPH wurde nicht vorgenommen.

Die *diagnostischen Prozeduren* entsprachen, abgesehen von der neuropsychologischen Testung, der normalen NPH-Diagnostik (Anfertigung und Beurteilung der Schnittbildgebung, Liquordruckmessung mit Liquorablassversuch, Gehstreckentestung), die auf den jeweiligen Stationen durchgeführt wurden. Andere diagnostische Tests, mit denen ergänzend eine OP-Indikation überprüft werden kann, wurden nicht durchgeführt. Zu diesen Tests gehört u.a. die sog. Langzeit-Liquordruckmessung, deren Sinnhaftigkeit in der Literatur aber auch als umstritten gilt: Auf der einen Seite liefert sie einen höheren positiven Aussagewert als der „Tap Test“ und wird als sichere und wertvolle Methode bezeichnet (Haan und Thomeer 1988), auf der anderen Seite stehen dem eine hohe Rate falsch negativer Ergebnisse, immense Kosten und die mit der Invasivität verbundene hohe Komplikationsrate entgegen (Walchenbach et al. 2002). Auch bezüglich des Liquorinfusionstests und anderer Verfahren ist die Datenlage widersprüchlich und nicht ausreichend (Hebb und Cusimano 2001).

Die im Zuge dieser Arbeit durchgeführte Beurteilung des Ventrikelvolumens anhand des *Evans-Index* wird in vielen Untersuchungen als valide Messmethode anerkannt (Keats und Siström 2002; Ng et al. 2009), in anderen Studien wird das Verfahren jedoch angezweifelt (Ambarki et al. 2010). Durch die eindimensionale Betrachtung könne danach nur eine einzelne lokale Information angegeben werden, ein Volumen erfordere jedoch vielmehr eine dreidimensionale Information. Dilatierte Ventrikel lägen laut Ambarki et al. ab einem Volumen von 77 ml vor, zum Vergleich wird ein durchschnittliches Volumen von 37 ml bei einer gesunden Kontrollgruppe genannt. Diese vielversprechenden Erkenntnisse sollten sicherlich weiterhin für wissenschaftliche Studien und mit Blick in die Zukunft auch in der klinischen Routine genutzt werden.

Da die Gangstörung meist das erste und gleichzeitig prägnanteste Symptom darstellt, erfordert sie neben der neuropsychologischen Beurteilung besondere Beachtung. Gerade im Vergleich vor und nach dem Liquorablassversuch („Tap Test“) bedarf es einer sorgfältigen *Ganganalyse*, denn ein positiver „Tap Test“ mit Verbesserung des Gangbildes ist ein prognostischer Indikator für ein positives Ansprechen auf eine Shunt-Implantation. Für die Beurteilung, ob der „Tap Test“ als positiv gewertet werden kann, gibt es bisher keinen Goldstandard. Eine vorangehende Differenzierung, wie sich die Gangstörung im Einzelfall äußert, hat als solches im Rahmen der Diagnostik nicht stattgefunden, sondern unterlag vielmehr der subjektiven Einschätzung der Ärzte. In den vorhandenen Dokumentationen fanden sich in einigen Fällen Beschreibungen des Gangbildes der NPH-Patienten als unsicher, breitbasig oder auch ataktisch. Diese Befunde ließen sich zwar gut in das NPH-typische Gangbild einordnen, für eine wissenschaftliche Auswertung waren diese Angaben aber nicht ausreichend. Eine objektivere Bewertung ließen die Ergebnisse der Gehstreckentests zu, da so zumindest ein verlangsamter Gang und eine erhöhte Anzahl an Schritten gemessen werden konnten. Dies deckt jedoch nur zwei Komponenten der Gangstörung bei NPH ab. Stolze et al. (2001) charakterisierten das Gangmuster durch eine reduzierte Schrittlänge, eine leicht verminderte Kadenz, vergrößerte und stark variable Schrittbreiten und Fußwinkel. Ebenso sei die Schritthöhe massiv reduziert, was auch als „magnetischer“ Gang bezeichnet wird (Sudarsky und Simon 1987). Als ein weiteres Merkmal wird eine ausgeprägte Haltungsinstabilität im Stoßtest beschrieben (Stolze et al. 2001). Diese Merkmale wurden bei den Patienten jedoch nicht in der klinischen Routineuntersuchung überprüft. Ein Gangscore, der all diese Charakteristika berücksichtigt, könnte eventuell einen objektiven Bewertungsmaßstab sowohl zur Differentialdiagnostik als auch zum Vergleich nach dem „Tap Test“ darstellen, wäre aber Gegenstand einer eigenständigen Forschungsarbeit. In der Studie von Ravdin et al. (2008) wurden die Komponenten Gehgeschwindigkeit, Umdrehen und Fallneigung als die Merkmale beschrieben, die sich bei Patienten, die auf eine Shunt-OP gut ansprechen, am ehesten verbesserten. Nach Meinung von Stolze nimmt die spontane Gehgeschwindigkeit durch eine vergrößerte Schrittlänge um mehr als 20% zu. Bisher gibt es keine Studie, die erforscht hätte, zu welchem Zeitpunkt nach „Tap Test“ ein Ansprechen zu erwarten wäre. Da von interindividuellen Unterschieden ausgegangen werden kann, besteht die Gefahr, dass einige Patienten fälschlicherweise als sog. Non-Responder eingestuft werden und ihre Verbesserung im klinischen Alltag unentdeckt bleibt. Hier empfiehlt es sich, sich von den Patienten oder deren Angehörigen nach einigen Tagen eine Rückmeldung geben zu lassen.

Neuropsychologische Studien haben gezeigt, dass die meisten Domänen durch den NPH betroffen sein können. Dazu gehört eine Beeinträchtigung der Wachsamkeit (Tullberg et al. 2004), der psychomotorischen Geschwindigkeit (Thomas et al. 2005), der Aufmerksamkeit, der Konzentration (Ogino et al. 2006), des Gedächtnisses und Lernens (De Mol 1977; Thomas et al. 2005), der visuell-räumlichen und visuo-konstruktiven Funktionen (Gustafson und Hagberg 1978), des Rechnens, Lesens und Schreibens (De Mol 1977), logischen Denkens und der exekutiven Funktionen (Donnet et al. 2004; Iddon et al. 1999). Allgemeine Screening-Methoden wie der MMSE werden häufig eingesetzt, um das Vorhandensein einer Demenz bei NPH-Patienten aufzudecken, eine qualitative Beurteilung, welche kognitiven Bereiche betroffen sind, erfolgt dadurch jedoch nicht. Außerdem lässt sich mit diesem Werkzeug eine NPH-assoziierte Demenz nicht von Demenzen anderer Genese unterscheiden, der MMSE allein ist daher nicht ausreichend. Um dieses *kognitive Profil* zu bestätigen, bedarf es detaillierterer Testbatterien, die umfassend all die genannten Domänen überprüfen. Die für diese Arbeit zusammengestellte Testbatterie deckt all diese Domänen ab und wurde zur Kontrolle des Ermüdungseffektes auch an neurologisch gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Es wurde davon ausgegangen, dass sich die Leistungen der NPH-Patienten merklich von denen der Kontrollprobanden unterscheiden. Wie der Literatur zu entnehmen ist, ist man sich in den zu überprüfenden Domänen einig, da aber keine für den NPH evaluierten standardisierten Testbatterien vorliegen, wurde auch in dieser Arbeit nach eigenem bestem Wissen die Testbatterie aufgestellt und die Untertests den jeweiligen Domänen zugeordnet. Damit sich solch ein Testverfahren im klinischen Alltag etabliert, sollten die Verlässlichkeit und Vergleichbarkeit der einzelnen Tests in weiteren Studien überprüft und deren optimale Abfolge evaluiert und standardisiert werden.

In welchen kognitiven Domänen sich die Patienten, die von einer Shunt-Operation profitieren, am deutlichsten verbessern, wurde in Studien bisher nur unzureichend untersucht (Marmarou et al. 2005). Allgemein wird angenommen, dass eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung am Tag vor dem „Spinal Tap“ und tags darauf einen Hinweis darauf geben könnte, welche kognitiven Bereiche sich nach Druckentlastung am schnellsten erholen. Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden daher auch die Kontrollprobanden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht.

Bei der Durchführung der *neuropsychologischen Testungen* ergaben sich erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Belastbarkeit der Patienten, in Abhängigkeit ihres Demenzstadiums mangelte es teilweise an Fähigkeit oder auch an dem Willen zur

Kooperation. Eine Lösung für dieses Problem wäre gewesen, die Patienten entsprechend ihres dementiellen Schweregrades in Gruppen einzuteilen und daran angepasste Testbatterien zu benutzen. Diese Herangehensweise wurde von Iddon et al. (1999) genutzt, der dadurch NPH-Patienten mit einem MMSE-Score > 23 ausführlicher testen konnte als Patienten mit einem niedrigeren Score. Dies war allerdings aufgrund des monozentrischen Designs in dieser Arbeit mit niedrigen Teilnehmerzahlen nicht möglich. Bezüglich des Kontrollkollektivs zum Vergleich der neuropsychologischen Testung muss kritisch bemerkt werden, dass dieses zwar geschlechts- und altersangepasst, jedoch nicht bildungsangepasst zusammengestellt wurde. Dies war aufgrund der begrenzten Möglichkeiten, gesunde Freiwillige im entsprechend höheren Alter zu rekrutieren, nicht anders durchzuführen. NPH- und Kontrollkollektiv unterschieden sich bezüglich der Bildung, da die Kontrollprobanden eine höhere Anzahl an Schuljahren aufwiesen. In einer Studie von Hellström et al. (2007) wurde genau dieser Faktor auf seinen möglichen Einfluss untersucht. Bei der Auswertung kam man zu dem Ergebnis, dass die Leistungen in den neuropsychologischen Testungen für beide Gruppen nicht mit dem Bildungsstand assoziiert waren. Zudem wird angenommen, dass dieser Unterschied über die in den Handbüchern gegebenen, nach Schuljahren gegliederten Normierungen zumindest teilweise korrigiert und kontrolliert wird.

Die *AQP-ELISA-Messungen*, die sowohl für den NPH- als auch für den PTC-Teil dieser Arbeit durchgeführt wurden, stellen das jüngste und damit auch das am wenigsten erprobte Verfahren dieser Studie dar. Aufgrund dessen finden sich zu dieser Testmethode keine Daten in der Literatur, das Ergebnis ist somit noch nicht repliziert. Des Weiteren wurden im Rahmen der Messungen erhebliche Interassay-Varianzen des ELISA-Tests vorgefunden. Die Frage nach dem Grund der Inter-Assay-Variabilität ist schwer zu beantworten, da sowohl die Durchführung des ELISA-Tests als auch das Material und der Hersteller stets gleich waren. Unterschiedliche optische Dichten der Eichreihen der einzelnen Platten sprachen für die Variabilität. Eine ungleich durchgeführte Beschichtung der Kavitäten der ELISA-Platten mit den Primär-Antikörpern dürfte die wahrscheinlichste Ursache sein. Deswegen ist es wichtig, unsere Befunde in folgenden Versuchen zu reevaluieren, um die vorliegenden Stör- und Einflussfaktoren zu ermitteln und zu beseitigen. Im Rahmen dieser Arbeit ist die Serumbestimmung nur an wenigen Proben erfolgt, somit bleibt die Aussage über die intrathekale AQP-Produktion mittels Antikörper-Index-Berechnung begrenzt. Die signifikante Korrelation mit dem Albumin-Quotienten legt allerdings den Schluss nahe, dass zumindest ein Teil der AQP-Moleküle im Liquor aus dem Serum stammt.

Die *Liquorproben der Kontrollen* konnten aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit nicht altersangepasst gesammelt werden. Dies birgt gerade in Hinblick auf den Abfall der AQP1-Produktion am Plexus choroideus im Alter die Gefahr, die gefundenen Anstiege zu unterschätzen. Auch in Bezug auf das Geschlecht unterschied sich das Kontrollkollektiv (57% Frauen) von den PTC-Patienten (80% Frauen), was reproduzierbare Ergebnisse erschweren dürfte.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 NPH-Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden 59 Patienten in die Studie einbezogen, davon wurden bei 49 Patienten ein NPH diagnostiziert, von denen sich wiederum vier nach bereits erfolgter Shunt-Implantation erneut mit einer NPH-Symptomatik vorstellten. Bei weiteren zehn Patienten wurde nach Verdacht die Diagnose NPH wieder ausgeschlossen. Bei 21 dieser 59 Patienten wurde eine neuropsychologische Testung durchgeführt. Im Hinblick auf die *Geschlechterverteilung* fanden sich in der NPH-Gruppe mehr Frauen ($n = 27$; 55,1%) als Männer ($n = 22$; 44,9%), in der Literatur gibt es diesbezüglich verschiedene Angaben. In einer Studie von Lemcke und Meier (2005) betrug der Männeranteil in einer NPH-Patientengruppe ($n = 63$) 55,6%, in einer aktuelleren Arbeit der gleichen Autoren wird ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2:1 angegeben. Demgegenüber steht eine andere Angabe, die Geschlechtsverteilung sei in den meisten Studien als annähernd gleich beschrieben (Krauss et al. 1997 a). Das durchschnittliche *Alter* der NPH-Patienten in der hier vorliegenden Studie betrug $76,8 \pm 6,7$ Jahre ($n = 49$). Dies deckt sich mit der Literaturangabe, der NPH manifestiere sich typischerweise ab der sechsten Lebensdekade (Klinge und Paulus 2004). Andere Studien gaben Altersdurchschnittswerte von 74 (50-85) Jahren (Boon et al. 1998) oder von 67 (28-83) Jahren (Lemcke und Meier 2005) an.

Die vorhandenen Werte zweier Shunt-Patienten wurden in die Berechnung des *Liquoreröffnungsdrucks* mit einbezogen, da in beiden Fällen eine Shunt-Dysfunktion vorlag, die Patienten also erneut NPH-Symptome aufwiesen. Von insgesamt 30 Patienten lag uns ein durchschnittlicher Eröffnungsdruck von $17,9 \pm 5,4$ cm H₂O vor, der somit den Diagnosekriterien von 7-24,5 cm H₂O gerecht wird (Shprecher et al. 2008).

Der *Evans-Index* ergab für die NPH-Patienten ($n = 43$) einen durchschnittlichen Wert von $0,36 \pm 0,04$. Die Werte der Shunt-Patienten wurden nicht mit einbezogen. In den 2005 veröffentlichten Leitlinien für die Diagnose eines idiopathischen NPHs wurde eine Ventrikelerweiterung mit einem Evans-Index von $> 0,3$ gefordert (Relkin et al. 2005), in der Arbeit von Klinge und Paulus (2004) findet sich ein Evans-Index von $> 0,33$ als Richtwert. In einer Studie von Lemcke und Meier (2005) wurden die Ventrikelweiten eines Patientenkollektivs ($n = 51$) anhand zerebraler Computertomographie vor und nach Shuntoperation mit der Weite im postoperativen Verlauf nach 3 Jahren verglichen. Von Ausreißern abgesehen, konnten trotz Entlastung insgesamt nur minimale postoperative Verringerungen des Ventrikelvolumens mittels der Evans-Index-Berechnung registriert werden. Die Gruppe „Ausschluss-NPH“ lag bei einem mittleren Evans-Index von $0,37 \pm 0,05$ ($n = 9$). Für Patienten ohne NPH erschien dies zunächst nicht plausibel, so wurde z.B. in einer Studie von Ambarki et al. (2010) für eine Kontrollgruppe ($n = 46$) im Alter von 71 ± 6 Jahren ein mittlerer Evans-Index von $0,28 \pm 0,03$ berechnet. Normalwerte wurden von Evans selber mit 0,20 bis 0,25 angegeben (Evans 1942). Diese Abweichung lässt sich dadurch erklären, dass auch andere Formen einer Demenz, wie z.B. eine Demenz vom Alzheimer-Typ, eine Ventrikelerweiterung induzieren. Alternativ dazu wäre natürlich auch möglich, dass die Diagnose „NPH“ vielleicht sogar fälschlicherweise nicht gestellt wurde.

Als Maß für die Integrität der Blut-Liquor-Schranke wurde der *Albumin-Liquor/Serum-Quotient* der Patienten erhoben und gemäß der Formel nach Reiber mit den alterskorrelierten Referenzwerten verglichen. Bei 15,9% ($n = 44$) der NPH-Patienten lag ein erhöhter Quotient vor, bei den Shunt-Patienten in 66,7% ($n = 3$). Dazu fanden sich in der Literatur Parallelen. In einer Studie von Tullberg et al. (2008) wurden Albumin und der Albumin-Liquor/Serum-Quotient bei Patienten mit idiopathischem NPH (iNPH) und sekundärem NPH (sNPH) im Vergleich vor und 3 Monate nach Shunt-Operation bestimmt. Beide Gruppen wiesen präoperativ erhöhte Liquor-Albuminwerte auf, die sNPH-Patienten zeigten auch einen erhöhten Albumin-Quotienten. Postoperativ änderte sich dies nicht. Tullberg et al. ziehen in Betracht, dass die bleibende postoperative Erhöhung durch die veränderte Liquordynamik nach Shunt-Implantation, wie z.B. durch einen erhöhten Liquorfluss aus den Ventrikeln, entstände. Ein weiterer Grund könnte auch das Einbringen von Plastikmaterial bei Shunt-Operationen in den Liquorraum sein. Bei Betrachtung aller vorliegenden Albumin-Liquor/Serum-Quotienten ($n = 83$) dieser Arbeit fiel ein statistisch signifikanter Unterschied im Geschlechtervergleich ($p < 0,01$) mit einem höheren mittleren Quotienten beim männlichen Geschlecht auf. Bei Berücksichtigung des Alters anhand des alterskorrelierten

Referenzwertes bestätigte sich die Annahme (Erhöhung bei 24,3% der Männer und bei 6,5% der Frauen; $p = 0,029$, Fishers Exakt Test). In der Literatur konnten keine passenden Angaben dazu gefunden werden. Außerdem ergab sich für alle drei Kollektive (NPH, PTC, Kontrollen) eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Albumin-Liquor/Serum-Quotienten und der *AQP1*-Konzentration im Liquor. Dass die Korrelation positiv war, sprach dafür, dass bei erhöhtem Quotienten, d.h. bei einer höheren Durchlässigkeit der Blut-Liquor-Schranke, vermehrt *AQP1* aus dem Blut in den Liquor übertreten kann und die Konzentration dort entsprechend ansteigt. Um dies eingehend zu beurteilen, bedarf es weiterer Versuche, um zu klären, in welchem Maß *AQP1* die Blut-Liquor-Schranke passiert. Der Ursprung des *AQP1* lässt sich anhand unserer Daten nicht eindeutig zuordnen. Untersuchungen einer größeren Anzahl von Liquor/Serum-Pärchen, wie schon in der Methoden-Diskussion erörtert, könnten hierüber Aufschluss geben. Allerdings gehen wir einerseits aufgrund des hydrodynamischen Durchmessers des *AQP1*-Moleküls als auch aufgrund der immunhistochemischen Nachweisbarkeit am Plexus choroideus von einer relevanten ortsständigen Entstehung im ZNS aus.

Die *Plasma-Natrium-Konzentration* hatte sich sowohl für das NPH- als auch für das Kontrollkollektiv im Durchschnitt als normwertig ergeben. Aufgefallen war jedoch, dass bei der statistischen Auswertung für das Kontrollkollektiv eine signifikante Korrelation zwischen dem Natrium und der *AQP4*-Konzentration im Serum vorlag ($p < 0,01$, $r = -0,823$, $r^2 = 0,677$, Pearson), für das NPH-Kollektiv war dies jedoch nicht der Fall ($p = 0,675$, Pearson). Eine mögliche Begründung wäre, dass bei Patienten mit NPH die *AQP4*-Expression in der Niere nicht in dem Maße an die Na^+ -Konzentration gekoppelt ist wie bei Gesunden. Weitere Untersuchungen zur Rolle von *AQP4* in der Niere bei Patienten mit NPH wären aber nötig, um diese Hypothese zu testen.

Eine relativ hohe Prävalenz der *arteriellen Hypertonie* und anderer vaskulärer Risikofaktoren wurde bereits in mehreren Studien mit dem Auftreten des NPHs in Verbindung gebracht. Krauss et al. (1996) beschrieben einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der NPH-Erkrankung und der arteriellen Hypertonie, die bei 83% der NPH-Patienten ($n = 65$) vorlag. Dem stand eine Prävalenz von 36% in der Kontrollgruppe ($n = 70$) gegenüber. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Graff-Radford und Godersky (1987), hier lag die Prävalenz bei den NPH-Patienten ($n = 19$) bei 74% und auf Seiten der Kontrollgruppe ($n = 142$) bei 27%. In unserem NPH-Kollektiv ($n = 49$) hatten 71% eine arterielle Hypertonie, vergleichbar zu den Angaben in der Literatur. In Bezug auf einen *Diabetes mellitus* zeigte

sich im NPH-Kollektiv (n = 63) der Studie von Krauss et al. (1996) eine Prävalenz von 49% und im Kontrollkollektiv (n = 70) von 29%, in einer anderen Studie fanden sich Häufigkeiten von 52% (n = 33) zu 12% (n = 33) (Jacobs 1977). In dieser Arbeit lag bei 33% der NPH-Patienten (n = 49) ein Diabetes mellitus vor. Als dritter potenzieller Risikofaktor wurde die Prävalenz der *Hyperlipidämie* untersucht. Sie konnte bei 33% der NPH-Patienten des gewählten Kollektives (n = 49) ermittelt werden. Bei Krauss et al. lag sie bei 44% der NPH-Patienten (n = 32) und bei 42% der Kontrollprobanden (n = 38) vor, es ergab sich kein relevanter Zusammenhang.

Auch wenn die *Hakim-Trias* von Gangstörung, Blasenstörung und Demenz charakteristisch ist für den idiopathischen NPH, ist sie jedoch keineswegs immer vorhanden. Die Prävalenzen der drei Symptome wurden im Rahmen dieser Arbeit ermittelt und mit Literaturangaben verglichen. So stellt die Gangstörung mit bis zu 92% das häufigste Symptom dar, bei manchen Definitionen ist das Vorhandensein obligat (Fisher 1982). In der Tat wiesen alle NPH-Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, eine Gangstörung auf. Auch in der Gruppe Ausschluss-NPH (n = 10) war die Prävalenz mit 90% hoch, es hatten sich jedoch für diese Patienten andere Ursachen für die Gangstörung finden lassen (z.B. Polyneuropathie, Radikulopathie bei Spinalkanalstenose, M. Parkinson, CIDP). Kognitive Defizite waren bei fast allen (98%) NPH-Patienten festzustellen, dies stand in einem deutlichen Gegensatz zur Gruppe Ausschluss-NPH mit einer Prävalenz von 50% ($p < \mathbf{0,01}$). Der Anteil der hier untersuchten Patienten mit Demenz entspricht den Angaben anderer Studien, die eine dementielle Entwicklung bei bis zu 100% beschreiben (De Mol 1986). Das dritte Symptom, die Harninkontinenz, war bei 75,5% der NPH-Patienten zu beobachten, in der Gruppe Ausschluss-NPH bei 30%. Klinge und Paulus (2004) beschreiben die Harninkontinenz aufgrund der zahlreichen Begleiterkrankungen in dieser Altersgruppe als wenig spezifisches Symptom, das nur bei 43% der Patienten vorhanden sei (De Mol 1986). Laut einer Studie von Sakakibara et al. (2008) hingegen konnten bei 95% einer NPH-Gruppe (n = 41) eine Überaktivität der Detrusorfunktion festgestellt werden.

Die Gehsteckentestung mittels der verschiedenen Tests konnte bei allen Patienten einen verlangsamten Gang nachweisen. Bei 38 der 43 NPH-Patienten wurde eine leichte bis deutliche Verbesserung in der Gehstreckentestung nach dem „Tap Test“ festgestellt, die restlichen 5 Patienten zeigten kein flüssigeres Gangbild im Vergleich zur Beobachtung vor dem „Tap Test“. Passend zur Diagnose verbesserte sich kein Patient aus der Gruppe

Ausschluss-NPH (n = 9). Nach Stolze et al. (2001) nimmt die spontane Gehgeschwindigkeit nach „Spinal Tap“ durch eine vergrößerte Schrittlänge um mehr als 20% zu.

Den Erwartungen entsprechend zeigten sich in fast allen *neuropsychologischen Tests* statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv. In einer Studie von Hellström et al. (2007) zeigten sich für alle durchgeführten Tests signifikante Unterschiede, geprüft wurden die Domänen Aufmerksamkeit, verbales Lernen und Gedächtnis, exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis, aber auch Fingerfertigkeit und motorische Geschwindigkeit. Auch in der Arbeit von Devito et al. (2005) wird eine Schwäche der verbalen Gedächtnisfunktion und des non-verbalen Gedächtnisses beschrieben. Gestört waren bei den untersuchten Patienten die visuo-konstruktive Funktion und die psychomotorische Geschwindigkeit, wohingegen die Ergebnisse für die frontalen Exekutivfunktionen widersprüchlich sind. Bei Untersuchung der hier vorliegenden Testergebnisse zeigte sich, dass die NPH-Patienten im Geschlechtervergleich in fast allen Tests ähnlich abschnitten, nur im „Stadtplantest“ (p = **0,04**, t-Test) und im „Blockspanne rückwärts“-Test (p = **0,04**, t-Test) wiesen die Männer signifikant bessere Ergebnisse auf. Dies würde zu dem allgemein angenommenen Phänomen passen, dass Männer bessere visuo-konstruktive Fähigkeiten besitzen als Frauen (Schoning et al. 2007). In der Studie von Hellström et al. (2007) schnitten die Frauen mit NPH im Bereich des verbalen Lernens und der Gedächtnisfunktion signifikant besser ab. Dies konnten wir nicht reproduzieren. Bei der Überprüfung auf eine Altersabhängigkeit ergaben sich bei einigen Tests negative Korrelationen, wie z.B. beim Spätabruf des „BRB SRT“ (p < **0,01**, $r^2 = 0,5$, Pearson) oder beim „Zahlenspanne vorwärts“-Test (p < **0,01**, $r^2 = 0,5$, Pearson). Innerhalb der Kontrollgruppe ergaben sich ähnliche Ergebnisse. Die Alterskorrekturen, die zur Berechnung der z-Werte in den Handbüchern Eingang gefunden haben, sind demnach als unzureichend einzustufen.

Die Berechnungen im Vergleich zwischen den beiden Testtagen ergaben, dass sich die NPH-Patienten gegenüber den Kontrollprobanden im MMSE und in der Domäne „visuo-konstruktive Funktion“ signifikant verbessert zeigten. Das gezielte Abprüfen des MMSE und der Domäne „visuo-konstruktive Funktion“ stellt demnach eine sinnvolle Ergänzung zur Ganganalyse dar. In der Literatur fanden sich keine Studien, die eine ähnliche Testbatterie zum Vergleich prä-/post-TT genutzt haben, der MMSE hingegen wird zu diesem Zweck in vielen neurologischen Abteilungen angewandt.

Nach Datenlage ist eine rasche Besserung der kognitiven Leistung und auch der Inkontinenzprobleme im Gegensatz zu einer Gangverbesserung seltener zu beobachten. Als ein möglicher Grund dafür wird angenommen, dass bei etwa 60% der Patienten eine Komorbidität mit anderen dementiellen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz (DAT) oder auch der vaskulären Demenz vorliegt. So zeigte sich in einer Studie von Golomb et al. (2000), dass 23 von 56 Hirnbiopsien bei NPH-Patienten den Verdacht auf eine DAT aufbrachten.

Die Reaktionszeitdifferenz des TAP „Alterness“ (ohne Warnton) zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Liquoreröffnungsdruck ($p = 0,048$, $r^2 = 0,41$, Pearson). Das würde bedeuten, dass je niedriger sich der Eröffnungsdruck bei Punktion darstellt, desto stärker verbessert sich der Patient im genannten Test. Eine Hypothese, dies zu erläutern, wäre, dass ein niedriger Druck in Bezug auf die Krankheitsschwere für einen leichteren Verlauf spräche, und es deswegen zu einer größeren Verbesserung kommen könnte.

4.3.2 PTC-Patientenkollektiv

In der Literatur fanden sich bezüglich der *Geschlechtsverteilung* von Frau zu Mann bei PTC ein Verhältnis von 8:1 (Durcan et al. 1988) oder auch Angaben zu einem Frauenanteil von 93% (Kesler und Gadoth 2001) und 94% (Radhakrishnan et al. 1993 a). Somit lag der Frauenanteil in der hier vorliegenden Studie (79%) signifikant unter den Erwartungen ($p < 0,01$, χ^2). Das durchschnittliche *Alter* des Gesamtkollektivs von $34,9 \pm 14,6$ Jahren (Frauen $34,8 \pm 15,0$ Jahre; Männer $35,6 \pm 13,9$ Jahre) entsprach den Angaben von Kesler und Gadoth (2001) (gesamt $32,3 \pm 11,0$ Jahre (Frauen $31,6 \pm 10,3$ Jahre; Männer $42,3 \pm 16,5$ Jahre)).

Der *Body Mass Index* ließ für 61,8% ($n = 21$) der PTC-Patienten die Diagnose einer Adipositas ($\geq 30\text{kg/m}^2$) zu, 23,5 % ($n = 8$) konnten als übergewichtig ($\geq 25\text{kg/m}^2$) bezeichnet werden. Dies war vergleichbar zu bereits veröffentlichte Adipositas-Prävalenzen bei PTC-Patienten (71%, Radhakrishnan et al. 1993 a; 88%, Galvin und Van Stavern 2004; 94%, Glueck et al. 2005).

Zur Definition des PTC gehört ein erhöhter *Liquordruck* von ≥ 19 cm H₂O bei Punktion. Bei den Patienten lag ein durchschnittlicher Eröffnungsdruck von $25,6 \pm 10,7$ cm H₂O (Frauen $25,5 \pm 9,8$ cm H₂O; Männer $26,0 \pm 14,8$ cm H₂O) vor, bei insgesamt 79,4% ($n = 26$) der

Patienten lagen die Drücke oberhalb des Normbereichs. In der Arbeit von Kesler und Gadoth (2001) fanden sich mit $34,0 \pm 9,4$ cm H₂O (Frauen $34,3 \pm 9,5$ cm H₂O; Männer $28,2 \pm 2,2$ cm H₂O) höhere Drücke. Dass sich die Drücke in dieser Arbeit niedriger bzw. bei einigen Patienten sogar im Normbereich zeigten, lag daran, dass sich die meisten der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten bereits in Behandlung befanden und ihre ehemals stark erhöhten Liquordrücke z.T. bereits erfolgreich medikamentös gesenkt worden waren. Größere Unterschiede auch im Bereich der AQP-Konzentrationen wären sicher gefunden worden, wenn nur Patienten in die Studie eingeschlossen worden wären, bei denen die Erstdiagnose PTC gestellt wurde. Dies war jedoch aufgrund der geringen Inzidenz des PTC nicht möglich.

Die *Natrium-Plasmakonzentration* der PTC-Patienten lag mit $140,3 \pm 2,6$ mmol/l im Normalbereich. Bei genauerer Betrachtung der Patienten, die zusätzlich zum Acetazolamid ein Diuretikum einnahmen, lag die Na⁺-Konzentration im Vergleich zu den Patienten ohne Diuretikum erniedrigt vor ($p = 0,045$). Dies entsprach der bekannten Tatsache, dass es bei Diuretikum-Einnahme zu einem Natriumverlust kommen kann, wobei die Abweichung als moderat bezeichnet werden muss.

Im Rahmen der Studie wurden drei mögliche Symptome des PTC erfragt. *Kopfschmerzen*, die das häufigste Symptom darstellen, fanden sich bei den Patienten mit einer Prävalenz von 76,5%. In der Studie von Wall und George (1991) war eine Prävalenz von 92% aufgeführt, in einer anderen Arbeit fanden sich Kopfschmerzen bei 94% der Patienten (Giuseffi et al. 1991). Die niedrigere Prävalenz lässt sich wiederum mit den bereits laufenden Behandlungen erklären. Der von uns gefundene Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Kopfschmerzen und der Höhe des Eröffnungsdrucks liegt nahe (mit Kopfschmerzen $27,7 \pm 11,2$ cm H₂O, ohne Kopfschmerzen $18,8 \pm 5,1$ cm H₂O; $p < 0,01$, t-Test), da Kopfschmerzen ein Symptom eines erhöhten intrakraniellen Drucks darstellen.

Der *Visus* der PTC-Patienten betrug $0,8 \pm 0,3$. 47,1% ($n = 16$) der Patienten wiesen einen Visus von $< 0,9$ auf. Ein kompletter Verlust des Sehvermögens lag bei keinem der Patienten vor. Sussman et al. (1998) zählten die Symptome Visusverlust und vorübergehende Sehstörung in ihrer Arbeit zusammen auf und kamen auf eine Prävalenz von 40-68%.

Bei 32,8% der PTC-Patienten lag bei Datenerhebung eine *Stauungspapille* vor. Im Vergleich zur Literatur erscheint dies wiederum niedriger. So heißt es in einer Arbeit von Ball und Clarke (2006), dass ein Papillödem bei fast allen Patienten aufträte, gewöhnlich sei es bilateral vorhanden, selten unilateral. Auch in einer Studie von Santos-Lasaosa et al. (2001)

war bei allen PTC-Patienten (n = 12) ein Papillödem nachzuweisen. Dieses Phänomen konnte bei den anbehandelten Patienten naturgemäß seltener gefunden werden.

4.3.3 AQP1- und AQP4-Konzentrationen

Ein Einfluss von *AQP4* bei Entstehung und Abbau des Hirnödems wurde im Mausmodell nachgewiesen (Manley et al. 2000, Papadopoulos et al. 2004). Auch beim Menschen ließen sich erhöhte AQP4-Expressionen in biopsiertem Gewebe ödematöser Hirntumoren oder bei bakterieller Meningitis feststellen (Saadoun et al. 2002, Saadoun et al. 2003).

Als bildmorphologisches Korrelat des NPH wurden lakunäre Infarkte des periventrikulären, tiefen Marklagers gefunden, die ein interstitielles Ödem in der periventrikulären weißen Substanz hervorrufen (Bradley et al. 1991). Dies lässt vermuten, dass AQP4 auch bei diesem „hydrozephalen Ödem“ (Tait et al. 2008) zumindest phasenweise eine Rolle spielt. In Versuchen von Mao et al. (2006) und Tourdias et al. (2009) konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte AQP4-Expression bei Ratten mit schwerwiegendem *Hydrozephalus* oder mit kommunizierendem entzündlichem Hydrozephalus vorlag. Kompensatorische Veränderungen der AQP4-Konzentration würden demnach bei der Anpassung an den intrakraniellen Druck eine Rolle spielen. Die Annahme ist, dass das hochregulierte AQP4 in einem hydrozephalen Gehirn die Liquorresorption in die Kapillaren fördert, mithin bei der Entstehung eines vasogenen Hirnödems eine wichtige Rolle spielen dürfte. Auf der anderen Seite sind AQP4-Null-Mäuse weniger anfällig für ein gemischtes Hirnödem, wie es bei einer bakteriellen Meningitis auftritt.

In allen genannten Studien wurde die AQP-Expression immer anhand der Anreicherung im Gewebe bestimmt. Eine Alternative bietet die Nachweismethode von AQP4 im Liquor, wie sie in eigenen Pilotversuchen im Vorfeld dieser Arbeit durchgeführt wurde. Es wird davon ausgegangen, dass die Aquaporine, die eigentlich als integrierte Membranproteine vorkommen, wahrscheinlich von Zeit zu Zeit nach Ablauf ihrer Funktionstüchtigkeit (oder der ihrer tragenden Zelle), erneuert und aus dem Gewebe in den Liquor abgeschilfert oder freigesetzt werden. Studien zum membranösen Umsatz gibt es bisher jedoch nicht (anders als bei anderen hirneigenen Proteinen, wie z.B. S100 oder NSE). Tatsächlich konnten mit Hilfe des ELISAs signifikant höhere Konzentrationen von AQP4 im Liquor von Patienten mit Meningitis als bei gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden (Blocher et al. 2010). Beim

Vergleich der AQP4_{CSF}-Konzentrationen aller ELISA-Messungen zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Unter Berücksichtigung der Inter-Assay-Variabilität wurden die Ergebnisse der verschiedenen Messdurchgänge betrachtet und miteinander verglichen. Normalwerte für AQP4 existieren noch nicht. Um einen Bezug zum Kontrollkollektiv herzustellen, normalisierten wir die Messwerte mittels z-Wert-Bildung. Der durchschnittliche z-Wert der NPH-Gruppe lag bei $0,4 \pm 2,9$ [z-Werte]. Ein mittlerer z-Wert von 0 entspräche dem Mittelwert der Kontrolle. Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor ($p = 0,201$). Der vermutete kompensatorische Anstieg der AQP4-Expression bei NPH-Patienten zeigt sich mit dieser Arbeit demnach allenfalls als Tendenz.

Der *Pseudotumor cerebri* ist eine Erkrankung, die zwar einen erhöhten intrakraniellen Druck, aber keinen Hydrozephalus hervorruft. Auch hier galt es die Hypothese, dass *AQP4* als Anpassung auf den gesteigerten Druck vermehrt exprimiert wird und damit so die Resorption des Liquors in die Kapillaren gefördert wird, zu überprüfen. Alternativ wäre allerdings auch denkbar gewesen, dass die AQP4-Konzentration und der Druck aufgrund eines vermehrten „shedding“ (durch Fehlfunktion der Astrozyten) ansteigen oder AQP4 vielleicht von vornherein zu niedrig exprimiert wird. Studien, in denen die AQP4-Expression bei PTC-Patienten untersucht wurde, hat es bisher nicht gegeben, ein möglicher Zusammenhang zwischen dem PTC und den Aquaporinen wurde aber bereits in der Literatur vermutet (Robert 2002). In Bezug auf die Frage, ob im Zuge der PTC-Erkrankung ein diffuses Hirnödem entsteht, hat es bisher sehr widersprüchliche Meinungen gegeben. In älteren MRT-Studien wurde angegeben, einen Nachweis für einen erhöhten Wassergehalt im Hirn von PTC-Patienten erbracht zu haben. So ermittelten Moser et al. (1988) einen sog. Wasserindex der weißen Substanz, der im Vergleich zu einer Kontrollgruppe erhöht war. Auch Sorensen et al. (1989) zeigten bei sieben PTC-Patienten mittels entsprechender Bildgebung, dass eine gesteigerte Diffusion von Wasser bei drei untersuchten Patienten in der periventrikulären Region, bei den anderen vier Patienten sogar im gesamten Hirn nachzuweisen war. Andere Autoren konnten diesen Nachweis hingegen nicht bestätigen. Bastin et al. (2003) gaben anhand ihrer MRT-Befunde an, dass ein diffuses Hirnödem kein Merkmal des PTC sei. Auch Wall et al. (1995) konnten in histologischen Schnitten der weißen Substanz kein Korrelat für ein Ödem entdecken. Die aktuelleren Untersuchungen erscheinen allein wegen des technischen Fortschritts der diffusionsgewichteten Sequenzen als verlässlicher. Aber auch ein Resorptionsdefizit, das als wahrscheinlichste Ursache des PTC angesehen wird, könnte in einem Zusammenhang zum AQP4 stehen. Die hier vorliegenden Ergebnisse konnten keine

der beiden Hypothesen bestätigen. Die AQP4-Konzentration im Liquor stellte in allen Messdurchgängen im Durchschnitt gegenüber dem Kontrollkollektiv einen Trend zu niedrigeren Konzentrationen dar, dieser war jedoch nicht signifikant ($p = 0,077$). Damit ergab sich mit den hier gewählten Methoden kein fassbarer Beweis für eine Beteiligung des AQP4 im Hinblick auf die Entstehung des PTC.

AQP1 wird in hohen Raten an der apikalen Seite des Plexusepithels exprimiert, was sowohl bei Ratten, Mäusen, Schafen als auch bei Menschen nachgewiesen wurde (Mobasheri und Marples 2004). Den Nachweis einer anteiligen Liquorproduktion erbrachten Oshio et al. (2003), die die Liquorproduktion von Wildtyp- und *AQP1*-Null-Mäusen verglichen. So war diese bei den *AQP1*-Null-Mäusen um 20-25% reduziert. Wie sich die Expressionsrate von *AQP1* bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus darstellt, ist als solches bisher nicht untersucht worden, jedoch gab es bereits Studien, die sich in dem Zusammenhang ähnlich wie bei *AQP4* mit anderen hydrozephalen Erkrankungen beschäftigt haben. So wurde in einer Kasuistik von Smith et al. (2007) von einem Säugling mit einer Plexushyperplasie berichtet, die eine Liquorhyperproduktion mit nicht-obstruktivem *Hydrozephalus* bewirkt hatte. Bei Untersuchung des Resektats ließ sich mittels Anti-*AQP1*-Immunohistochemie eine erheblich reduzierte Reaktivität im Vergleich zu Kontrollen nachweisen. Smith et al. gingen von einer adaptiven Antwort aus, d.h. die *AQP1*-Expression wird vermindert, um dadurch die Liquorproduktion am Plexus choroideus zu senken. In einer weiteren Studie wurden Patienten untersucht, bei denen ein Hydrozephalus in Zusammenhang mit einem Plexustumor vorlag. Die Expressionsraten erwiesen sich jedoch nicht als homogen, sondern zeigten sowohl erniedrigte als auch erhöhte Muster auf. In einem Fall eines nicht-obstruktiven Hydrozephalus, dem ein Plexuspapillom zur Ursache lag, ließ sich beispielsweise ein erhöhtes *AQP1*-Vorkommen nachweisen (Longatti et al. 2006). Paul et al. (2009) untersuchten die *AQP1*-Expression an Ratten mit kongenitalem Hydrozephalus. Mittels quantitativer Echtzeit-PCR (qRT-PCR) konnte eine um 44% erniedrigte *AQP1*-Rate im Plexus choroideus nachgewiesen werden. Die Konzentration von *AQP4* hingegen war im Westernblot und ELISA sowohl im gesamten Hirn als auch im Kortex erhöht. In einer Studie von Maseguin et al. (2000) wurde die Anpassungsfähigkeit der *AQP1*-Expression auf eine andere Weise bestätigt. Ratten wurden in Versuchen den Bedingungen der Schwerelosigkeit ausgesetzt und wiesen als Antwort auf veränderte Anziehungskräfte einen Abfall der *AQP1*-Expression auf, die sich nach Wiederanpassung an die gewohnte Erdanziehungskraft nach etwa 2 Tagen (abhängig von der Dauer der Schwerelosigkeit) wiederherstellte. Silverberg et al. (2002) untersuchten in einer anderen Studie die Liquorproduktionsrate mittels eines

Ventrikelkatheters von Patienten mit sowohl akutem als auch einem chronischen Hydrozephalus. Die Patienten mit akutem Hydrozephalus zeigten mit $0,4 \pm 0,13$ ml/min eine ähnliche Rate zu der des Kontrollkollektivs, die Rate der chronisch Erkrankten erschien mit $0,25 \pm 0,08$ ml/min deutlich vermindert.

Bei Vergleich der z-Werte von NPH- und Normalkollektiv ergaben sich erhöhte Werte für die NPH-Patienten ($p < 0,01$). Somit spräche dies für eine erhöhte AQP1-Expression im Plexusepithel der NPH-Patienten und einen daraus folgenden erhöhten Umsatz des transmembranösen Kanals mit vermehrter Abschilferung der Proteine in den Liquor cerebrospinalis. Im Normalfall scheint -zumindest bei Ratten- ein Rückgang der AQP1-Expression mit zunehmendem Alter in Verbindung zu stehen (Masseguin 2005). Das Kontrollkollektiv in dieser Studie wies ein weitaus jüngeres Durchschnittsalter (52 ± 19) auf, so dass der Unterschied in einer gleich alten Kontrollgruppe vielleicht sogar größer ausfallen würde: Innerhalb des Kontrollkollektivs zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der AQP1-Konzentration im Liquor [z-Werte] ($p < 0,01$, $r^2 = 0,365$, Pearson), für das NPH-Kollektiv bestand diese Signifikanz nicht. Vielleicht liegt also dem Krankheitsbild ein vermindertes Nachlassen der Liquorproduktion im Alter zugrunde. Inwiefern der NPH nun eine Sonderstellung unter den Hydrozephalus-Erkrankungen einnimmt ist schwer zu beurteilen. Nach der Studie von Logatti et al. (2006) am Beispiel des nicht-obstruktiven Hydrozephalus nach Plexuspapillom (s.o.) wäre der NPH jedoch nicht die erste und einzige Krankheit, bei der Erkrankte erhöhte AQP1-Werte aufgewiesen hätten.

Eine bedeutsame Rolle des *AQP1* bei der Erkrankung des *PTC* war nach der aktuellen Literatur am wenigsten zu erwarten, weil die Vermutung, dass dem Pseudotumor cerebri eine Liquorüberproduktion zugrunde läge, widerlegt werden konnte. Laut Malm et al. (1992) ließ sich in Bezug auf die Liquorproduktionsrate kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollgruppe feststellen. Johnston I und Paterson (1974) lagen Werte von *PTC*-Patienten vor, die sich sogar unterhalb eines zuvor festgelegten Normalbereiches befanden. Die einzige Erkrankung, bei der tatsächlich eine massiv erhöhte Liquorproduktion auftreten kann, sei die eines Choroidalplexuspapilloms, einem selten vorkommenden pädiatrischen Tumor (Walker 2001), in dessen Entwicklung es früh zu einem Hydrozephalus oclusus mit akuter Hirndrucksymptomatik kommt. Auch in dieser Studie ergab sich kein Unterschied zwischen den AQP1-Liquorkonzentrationen des *PTC*- und des Kontrollkollektivs. Somit ergibt sich ein weiteres Indiz dafür, dass einem *PTC* keine veränderte Liquorproduktionsrate zugrunde liegt.

5 Zusammenfassung

Sowohl bei der Erkrankung des NPH als auch der des Pseudotumor cerebri steht ein Missverhältnis zwischen Liquorproduktion und -resorption im Vordergrund. Im Hinblick auf die Pathophysiologie wurde bereits in vielen Studien eine Störung des einen und/oder des anderen als mögliche Ursache diskutiert, die Ergebnisse sind bislang jedoch unzureichend validiert. Da die Liquordynamik maßgeblich von den Wasserkanälen AQP1 und AQP4 reguliert wird, stellt deren Nachweis und Quantifizierung im Liquor einen neuen Ansatz für die Diagnoseforschung im Bereich NPH und PTC dar, der im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass bei hydrozephalen Ratten eine erhöhte AQP4-Expression im Hirngewebe vorlag (Shen et al. 2006; Bloch et al. 2006). Bei einer anderen neurologischen Erkrankung, bei der es regelhaft zu Druckerhöhungen im Liquorraum kommt, der bakteriellen Meningitis, konnten in der Arbeitsgruppe in Pilotversuchen in einem selbst aufgebauten ELISA im Liquor von Patienten mit bakterieller Meningitis signifikant höhere Konzentrationen von AQP4 als bei gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden.

Die Liquorkonzentrationen von AQP4 und AQP1 wurden in der vorliegenden Arbeit bei 49 NPH- und 34 PTC-Patienten und 28 Kontrollprobanden untersucht. Signifikante Unterschiede für die AQP4_{CSF}-Konzentrationen der NPH-Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv lagen nicht vor ($p = 0,201$). Der vermutete kompensatorische Anstieg der AQP4-Expression zeigt sich in der hier vorliegenden Arbeit demnach allenfalls als Tendenz, ein klarer Beweis für die Hypothese ließ sich nicht führen.

Bezogen auf die Konzentration von AQP1_{CSF} im Normalkollektiv lagen die Liquorkonzentrationen der NPH-Patientengruppe im Mittel eine Standardabweichung höher ($z = 1,2 \pm 1,8$ vs. $0,0 \pm 1,0$ (Normalkollektiv), $p < \mathbf{0,01}$). Dies könnte für eine erhöhte AQP1-Expression im Plexusepithel der NPH-Patienten und einen möglicherweise erhöhten Umsatz des transmembranösen Kanals mit vermehrter Abschilferung in den Liquor cerebrospinalis sprechen. Des Weiteren könnte dieser Befund anzeigen, dass eine adaptive Antwort, also eine kompensatorische Verminderung der AQP1-Expression, bei NPH-Patienten fehlt.

Die AQP4-Konzentration im Liquor von PTC-Patienten stellte in allen Messdurchgängen gegenüber dem Kontrollkollektiv einen Trend zu niedrigeren Konzentrationen dar, dieser war jedoch nicht signifikant ($p = 0,077$). Damit ergab sich mit den hier gewählten Methoden keine

fassbare Beteiligung des AQP4 im Hinblick auf die Entstehung des PTC. Eine bedeutsame Rolle des AQP1 bei der Erkrankung des PTC war nach der aktuellen Literatur am wenigsten zu erwarten, weil die Vermutung, dass dem Pseudotumor cerebri eine Liquorüberproduktion zugrunde läge, bereits radiologisch und neuropathologisch widerlegt werden konnte. Passend dazu zeigte sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen den AQP1-Liquorkonzentrationen im PTC- und Kontrollkollektiv.

Den Erwartungen entsprechend zeigten sich in fast allen neuropsychologischen Tests statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem NPH- und dem Kontrollkollektiv. Die NPH-Patienten verbesserten sich im Rahmen der Testungen vor und nach Liquorablassversuch im Vergleich zum Kontrollkollektiv (Testungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) im MMSE und in der Domäne „visuo-konstruktive Funktion“ am stärksten. Die gezielte Überprüfung des MMSE und der visuo-konstruktiven Fähigkeiten stellt sich demnach im Vergleich zu der angewandten ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie als ausreichend dar. Dies sollte als sinnvolle Ergänzung zur Ganganalyse bei keiner NPH-Diagnostik fehlen.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
ANP	atrial natriuretic peptide
AQP	Aquaporin
AQP1 _{CSF}	Aquaporin1 im Liquor
AQP1 _S	Aquaporin1 im Serum
AQP4 _{CSF}	Aquaporin4 im Liquor
AQP4 _S	Aquaporin4 im Serum
BMI	Body Mass Index
BRB	Brief repeatable battery
cCT	kraniale Computertomographie
Cd ²⁺	Cadmium
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CIDP	chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CSF	cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
d	Tag
DAT	Demenz vom Alzheimerstyp
DWML's	Deep-white-matter-lesions
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
g	Gramm
HRP	Horseradish Peroxidase
ICB	intrazerebrale Blutung
IgM	Immunglobulin M
IIH	Idiopathische Intrakranielle Hypertension

Anhang

iNPH	idiopathischer Normaldruckhydrozephalus
K ⁺	Kalium
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
Kir4.1	inwardly rectifying K ⁺ channel 4.1
KST	Kolmogorov-Smirnov-Test
l	Liter
LPS	Leistungsprüfungssystem
µl	Mikroliter
m	Meter
M	Mittelwert
m ²	Quadratmeter
Med	Median
mg	Milligramm
min	Minute
MIWC	mercurial-insensitive water channel
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMSE	Mini Mental State Examination
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT/MR	Magnetresonanztomographie
M-W-Test	Mann-Whitney-Test
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NAA/tCr	N-Acetylaspartat/Gesamt-Kreatin
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NPH	Normaldruckhydrozephalus

Anhang

NSE	neuronenspezifische Enolase
OAP	orthogonal array particle
OD	optische Dichte
PET	Positronenemissionstomographie
PTC	Pseudotumor cerebri
Q-Albumin	Albumin- Liquor/Serum-Quotient
qRT-PCR	real-time-quantitative polymerase chain reaction
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
sNPH	sekundärer Normaldruckhydrozephalus
SPART	Spatial Recall-Test
SRT	Selective Reminding-Test
Stdabw	Standardabweichung
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TGF-beta	Transforming Growth Factor beta
TMB	Tetramethylbenzidin
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TT	Tap Test
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
ZNS	zentrales Nervensystem

6.2 Übersicht über die neuropsychologischen Tests

Mini-Mental-State

Name: _____ Datum: _____

Bewusstseinslage: _____

1. Orientierung

<input type="checkbox"/> Jahreszeit	<input type="checkbox"/> Bundesland
<input type="checkbox"/> Wochentag	<input type="checkbox"/> Stadt
<input type="checkbox"/> Tag (Datum)	<input type="checkbox"/> Straße oder Stadtteil (oder eigener Wohnort)
<input type="checkbox"/> Monat	<input type="checkbox"/> Einrichtung
<input type="checkbox"/> Jahr	<input type="checkbox"/> Stockwerk oder Station

2. Sprache / Benennen

<input type="checkbox"/> Bleistift	<input type="checkbox"/> Armbanduhr
------------------------------------	-------------------------------------

3. Sprache / Nachsprechen
(Langsam und deutlich nur einmal vorsprechen: „Ich sage jetzt etwas und möchte, dass Sie es mir nachsprechen.“)

Die Katze sitzt auf dem Dach

4. Kurzzeitgedächtnis
(„Ich nenne Ihnen jetzt drei Gegenstände. Wenn ich alle drei genannt habe, möchte ich, dass Sie diese wiederholen. Versuchen Sie, sich alle drei genannten Gegenstände einzuprägen, weil ich Sie in einigen Minuten wieder danach fragen werde.“) Im Abstand von einigen Sekunden nennen:

<input type="checkbox"/> Uhr	<input type="checkbox"/> Pfennig	<input type="checkbox"/> Boot
------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

5. Aufmerksamkeit / Konzentration
100-7 ... 93 86 79 72 65

6. Gedächtnis / Erinnern

<input type="checkbox"/> Uhr	<input type="checkbox"/> Pfennig	<input type="checkbox"/> Boot
------------------------------	----------------------------------	-------------------------------

7. Lesen
(„Lesen Sie diese Seite und tun Sie, was darauf steht.“ Aufforderung zu lesen geben (Rückseite): „Schließen Sie die Augen.“)

8. Räumlich-konstruktive Praxis

Abzeichnen (Rückseite)

9. Schreiben
(„Schreiben Sie einen vollständigen Satz auf ein Blatt Papier.“ Der Satz muss ein Subjekt und ein Prädikat enthalten).

10. Mehrschrittige Aufforderung
(„Ich gebe Ihnen jetzt ein Blatt Papier. Bitte nehmen Sie es in die rechte Hand. Falten Sie das Papier in der Mitte und legen Sie es dann auf den Fußboden.“
Das Blatt muss dem Patienten in der Mittellinie übergeben werden. Es kann der Untersuchungsbogen benutzt werden.)

<input type="checkbox"/> rechte Hand	<input type="checkbox"/> falten	<input type="checkbox"/> Fußboden
--------------------------------------	---------------------------------	-----------------------------------

Punktzahl:	/ 30
-------------------	-------------

Abbildung 24: Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975)

Schließen Sie die Augen.

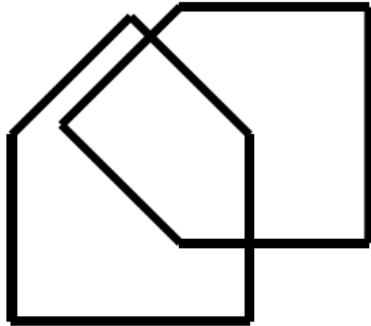


Abbildung 25: Mini Mental State Examination (MMSE), Rückseite (Folstein et al. 1975)

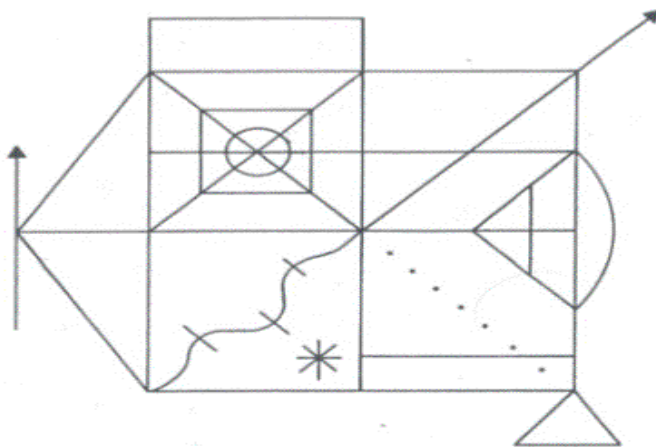


Abbildung 26: Rey-Taylor-Figur (Kopie und Spätabruf) (Osterrieth 1944)

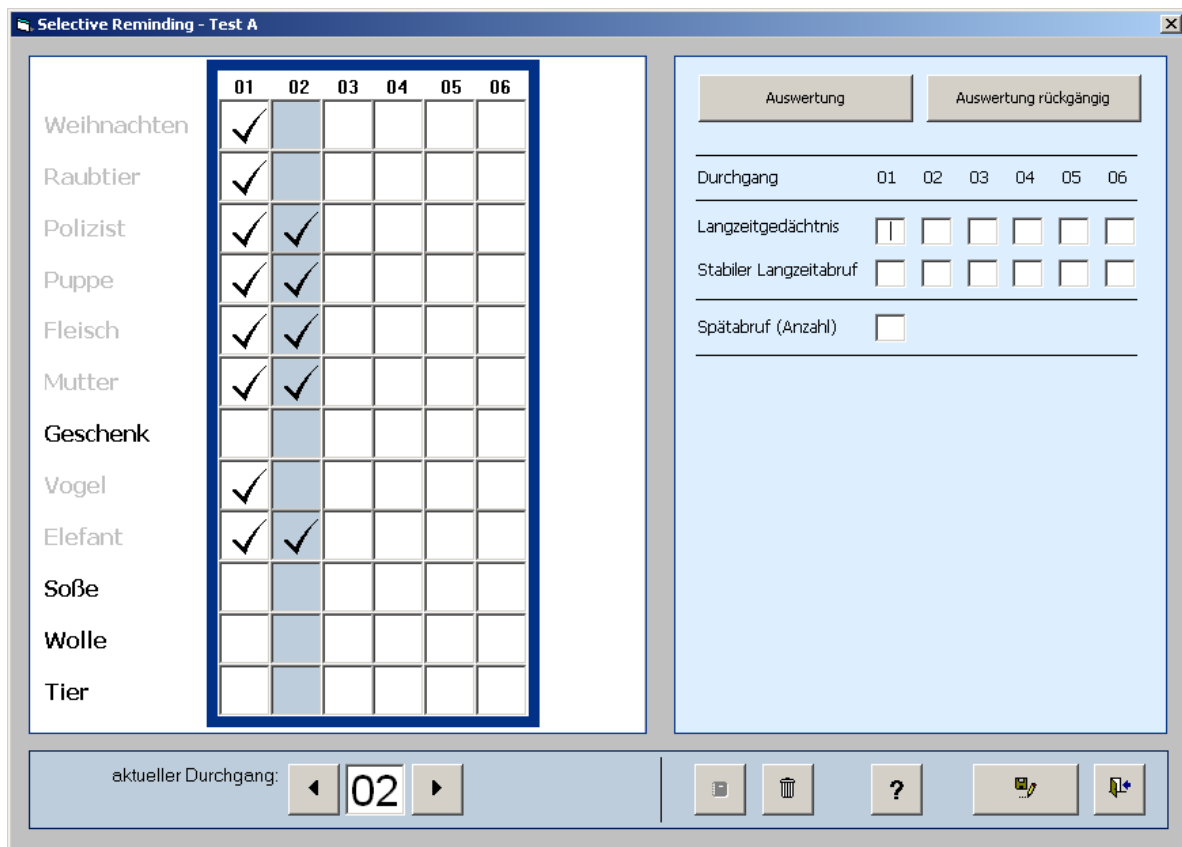


Abbildung 27: Brief repeatable battery (BRB), Wortlistentest (SRT), 6 Lern- und Frühabfrage-Durchgänge, eine Spätabfrage (Scherer et al. 2004, Screenshot aus NeuroScore MS © Schering Deutschland GmbH)

- Zweidimensionaler Rotationstest (LPS 7):

Der Test LPS7 des Leistungsprüfungssystems von W. Horn besteht aus jeweils 5 Buchstaben oder Ziffern pro Zeile, die zumeist gedreht wurden. Pro Zeile gibt es dabei ein Zeichen, das spiegelverkehrt liegt und markiert werden soll. Erfasst wird die Anzahl richtig markierter Zeichen. Die Zeit zur Erfüllung der Aufgabe ist auf zwei Minuten begrenzt (Horn 1983).

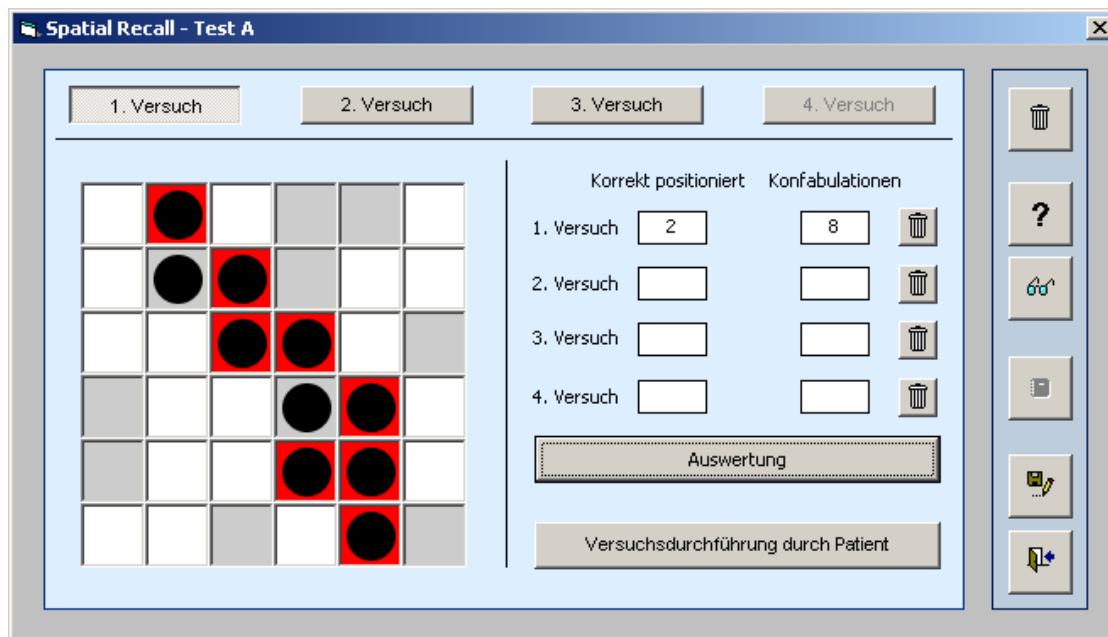


Abbildung 28: Brief repeatable battery (BRB), räumlicher Merkfähigkeitstest (SPART), 3 Lern- und Frühabfrage-Durchgänge, eine Spätabfrage (Scherer et al. 2004, Screenshot aus NeuroScore MS © Schering Deutschland GmbH)

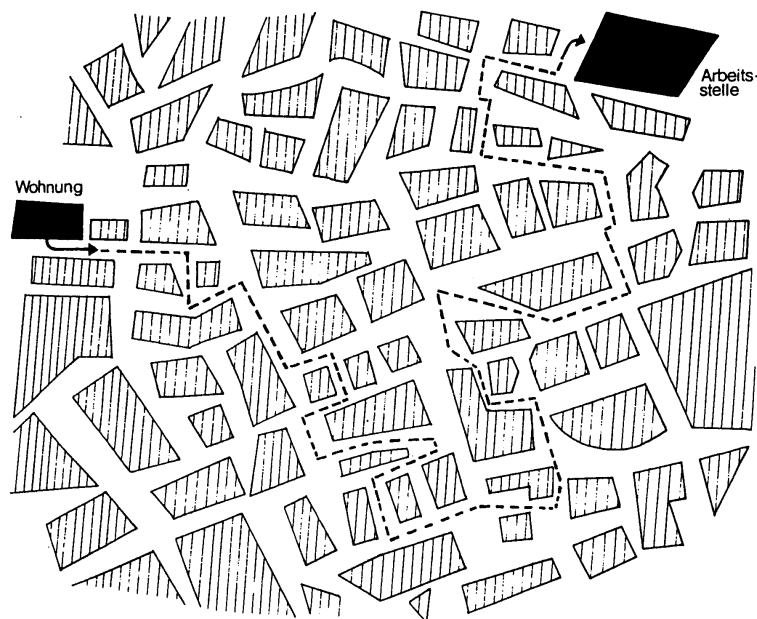


Abbildung 29: Stadtplantest aus dem Lern- und Gedächtnistest (Bäumler 1974)

- Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) mit semantischem Wechsel:

Nennung von so vielen Begriffen zu zwei sich abwechselnden Kategorien in einer Minute wie möglich, z.B. Blume-Kleidungsstück-Blume-...etc.).

- Zahlenspanne vorwärts und rückwärts/ Blockspanne vorwärts und rückwärts:

Bei der Zahlenspanne (Digit-Span) gibt man der Versuchsperson zunächst eine Zahlenreihe vor, angefangen aus zwei Zahlen, die diese wiederholen soll. Bei erfolgreicher Bewältigung steigert sich die Anzahl der Zahlen in einer solchen Reihe, bis die korrekte Reproduktion nicht mehr gelingt. Das gleiche erfolgt rückwärts, d.h. der Proband nennt die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge.

Bei der Blockspanne (Block-Span) werden Blöcke auf einem Holzbrett in vorher festgelegter Reihenfolge durch den Versuchsleiter angetippt, wonach die Testperson die gleichen Blöcke in gleicher Reihenfolge berühren soll. Wie auch bei der Zahlenspanne steigert sich die Anzahl der Blöcke in einem Durchgang, bis keine korrekte Lösung der Aufgabe mehr erfolgt. Auch hier erfolgt das gleiche im Anschluss rückwärts, d.h. die Testperson soll die Blöcke in umgekehrter Reihenfolge berühren.

- TAP „Alertness“/ „geteilte Aufmerksamkeit“ (www.pytest.net) :

Der TAP ist ein computergestütztes psychologisches Testsystem für den Bereich der Aufmerksamkeitsdiagnostik. In dem Untertest „Alertness“ wird die Reaktionszeit in vier Durchgängen unter zwei Bedingungen untersucht. Einmal als einfache Reaktionszeitmessung, bei der in zufällig variierenden Intervallen ein Kreuz auf dem Bildschirm erscheint, auf das so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagiert werden soll. Bei der zweiten Bedingung handelt es sich um eine Reaktionszeitmessung mit einem dem kritischen Reiz vorausgehenden Hinweisreiz, einem Warnton ("phasisches Arousal").

In dem Untertest „geteilte Aufmerksamkeit“ muss gleichzeitig ein visueller Reiz sowie ein akustischer Reiz beachtet werden. Hier sieht der Proband auf dem Bildschirm ein Feld (4x4 Matrix) in dem abwechselnd mehrere Kreuze gleichzeitig aufleuchten. Wenn vier dieser Kreuze ein kleines Quadrat bilden, soll mit Tastendruck reagiert werden. Gleichzeitig hört der Proband abwechselnd einen hohen und einen tiefen Ton. Wenn der gleiche Ton zweimal hintereinander zu hören ist, soll ebenfalls auf die Taste gedrückt werden.

6.3 Ethik-Antrag

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN



DER VORSITZENDE DER ETHIK-KOMMISSION

ETHIK-KOMMISSION DER MED. FAKULTÄT, ROBERT-KOCH-STR. 40, 37075 GÖTTINGEN

Herrn PD Dr. med. Holger Schmidt
Frau Dr. med. Marija Djukic
Abt. Neurologie

im Hause

Robert-Koch-Straße 40

D-37075 Göttingen

Telefon: Referent/in +49(0)5 51 39-86 44

Sekretariat +49(0)5 51 39-66 29

Telefax: +49(0)5 51 39-95 36

Internet: www.mi.med.uni-goettingen.de/ethik

E-Mail: ethik@med.uni-goettingen.de

Datum: 09.02.2009 we-fe

Korrektur: www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

Antragsnummer: 10/6/08 (bitte stets angeben)

Studientitel: Erfassung der Bedeutung von AQP4 für die Diagnose des Normaldruckhydrozephalus

Antragsteller/-in: PD Dr. med. H. Schmidt, Dr. med. M. Djukic, Abt. Neurologie und Abt. Med. Psychologie und Med. Soziologie

Zur Begutachtung legen vor:

Prüfplan

Patienten-/Probandeninformation u. -einverständniserklärung

Anhänge zur Methodik, Fragebögen, Testvorgänge

Geändertes Studienprotokoll vom 21.11.2008/ Rekrutierungsanzeige / Patientinformationen/ Information für den gerichtlich bestellten Betreuer Version 19.01.2009 (e-mail)

Sehr geehrter Herr Kollege Schmidt, sehr geehrte Frau Kollegin Djukic,

wir bestätigen den Eingang Ihrer Schreiben.

Nach Ergänzung der vorliegenden Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfärzten verbleibt. Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Prüfplanänderungen, entsprechende Zwischenfallereignisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind der Ethik-Kommission unverzüglich vorzulegen. Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Handwritten signature of Prof. Dr. med. J. Brockmüller in black ink.

Prof. Dr. med. J. Brockmüller
Vorsitzender der Ethik-Kommission

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: links: AQP4-Färbung der Substantia alba bei einem an einer bakteriellen Meningitis verstorbenen Patienten, rechts: Hirnschnitt mit AQP4-Färbung eines nicht an einer neurologischen Krankheit verstorbenen Patienten (mit freundlicher Genehmigung von Herrn PD Dr. med. H. Schmidt/Herrn Prof. Dr. med. R. Nau).....	10
Abbildung 2: Bestimmung des Evans-Index (EI = max. Hirnkammerdurchmesser im Bereich der Ventrikelvorderhörner/max. Gesamthirndurchmesser = A/B).....	25
Abbildung 3: ELISA-Test	28
Abbildung 4: Altersverteilung der NPH-Patienten	33
Abbildung 5: Eröffnungsdruck bei Liquor-Entlastungspunktion der NPH-Patienten	34
Abbildung 6: Evans-Index der NPH-Patienten (ohne Shunt).....	34
Abbildung 7: AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum der NPH-Patienten	36
Abbildung 8: Neuropsychologisches Profil des NPH- und Kontrollkollektivs.....	38
Abbildung 9: Altersverteilung im Gruppenvergleich	40
Abbildung 10: Evans-Index im Gruppenvergleich	41
Abbildung 11: AQP4 _{CSF} -Konzentration im Gruppenvergleich	43
Abbildung 12: AQP1 _{CSF} -Konzentration im Gruppenvergleich	43
Abbildung 13: Korrelation zwischen dem Alter und der AQP1 _{CSF} -Konzentration in der Gruppe Normalliquores	49
Abbildung 14: Korrelation zwischen dem Albumin-Liquor/Serum-Quotient und der AQP1 _{CSF} -Konzentration in der Gruppe Normalliquores	50
Abbildung 15: Eröffnungsdruck der PTC-Patienten.....	52
Abbildung 16: AQP1- und AQP4-Konzentrationen in Liquor und Serum der PTC-Patienten	54
Abbildung 17: AQP1 _{CSF} -Konzentration der PTC-Patienten im Geschlechtervergleich	55
Abbildung 18: AQP4 _{CSF} -Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv	57
Abbildung 19: AQP4 _S -Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv	57
Abbildung 20: AQP1 _{CSF} -Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv	58
Abbildung 21: AQP1 _S -Konzentration im Vergleich zwischen PTC- und Normalliquor-Kollektiv	58
Abbildung 22: Vergleich zwischen dem Auftreten von Kopfschmerzen in Zusammenhang mit dem Liquoreröffnungsdruck	59

Abbildung 23: Korrelation zwischen der AQP1 _{CSF} -Konzentration und dem Albumin-Liquor/Serum-Quotienten in der Gruppe der PTC-Patienten	60
Abbildung 24: Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al. 1975).....	83
Abbildung 25: Mini Mental State Examination (MMSE), Rückseite (Folstein et al. 1975)...	84
Abbildung 26: Rey-Taylor-Figur (Kopie und Spätabruf) (Osterrieth 1944).....	84
Abbildung 27: Brief repeatable battery (BRB), Wortlistentest (SRT), 6 Lern- und Frühabfrage-Durchgänge, eine Spätabfrage (Scherer et al. 2004).....	85
Abbildung 28: Brief repeatable battery (BRB), räumlicher Merkfähigkeitstest (SPART), 3 Lern- und Frühabfrage-Durchgänge, eine Spätabfrage (Scherer et al. 2004).....	86
Abbildung 29: Stadtplantest aus dem Lern- und Gedächtnistest (Bäumler 1974)	86

7 Literaturverzeichnis

Agre P (2004): Aquaporin water channels (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 43, 4278-4290

Ambarki K, Israelsson H, Wahlin A, Birgander R, Eklund A, Malm J (2010): Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. *Neurosurgery* 67, 94-99

Anthony TL, Brooks HL, Boassa D, Leonov S, Yanochko GM, Regan JW, Yool AJ (2000): Cloned human aquaporin-1 is a cyclic GMP-gated ion channel. *Mol Pharmacol* 57, 576-588

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW: Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT); Hogrefe, Göttingen 2000

Backhouse O, Metcalfe T, Goulding P, McEvoy M, Menage M (1998): Factor V Leiden mutation in association with idiopathic intracranial hypertension. *Br J Ophthalmol* 82, 844

Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L (2002): Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab* 22, 367-378

Ball AK, Clarke CE (2006): Idiopathic intracranial hypertension. *Lancet Neurol* 5, 433-442

Bastin ME, Sinha S, Farrall AJ, Wardlaw JM, Whittle IR (2003): Diffuse brain oedema in idiopathic intracranial hypertension: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 1693-1696

Bateman GA (2000): Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1574-1585

Bäumler G: Lern- und Gedächtnistest LGT-3; Hogrefe, Göttingen 1974

Bech-Azeddine R, Hogg P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G (2007): Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 157-161

Bering EA, Jr., Sato O (1963): Hydrocephalus: Changes in Formation and Absorption of Cerebrospinal Fluid within the Cerebral Ventricles. *J Neurosurg* 20, 1050-1063

Bloch O, Auguste KI, Manley GT, Verkman AS (2006): Accelerated progression of kaolin-induced hydrocephalus in aquaporin-4-deficient mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 26, 1527-1537

Blocher J, Eckert I, Elster J, Kallenberg K, Schmidt H: AQP 1 and 4 in the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis (gehalten am 24.09.2010). in: Neurowoche 2010, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Mannheim, 21. bis 25. September 2010.

- Boassa D, Stamer WD, Yool AJ (2006): Ion channel function of aquaporin-1 natively expressed in choroid plexus. *J Neurosci* 26, 7811-7819
- Bondy C, Chin E, Smith BL, Preston GM, Agre P (1993): Developmental gene expression and tissue distribution of the CHIP28 water-channel protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 4500-4504
- Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J (1998): Does CSF outflow resistance predict the response to shunting in patients with normal pressure hydrocephalus? *Acta Neurochir Suppl* 71, 331-333
- Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Hermans J (2000): The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol* 53, 201-207
- Borgesen SE, Gjerris F, Srensen SC (1978): The resistance to cerebrospinal fluid absorption in humans. A method of evaluation by lumbo-ventricular perfusion, with particular reference to normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 57, 88-96
- Bradley WG, Jr., Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M (1991): Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 12, 31-39
- Braun KP, Vandertop WP, Gooskens RH, Tulleken KA, Nicolay K (2000): NMR spectroscopic evaluation of cerebral metabolism in hydrocephalus: a review. *Neurol Res* 22, 51-64
- Brean A, Eide PK (2008): Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand* 118, 48-53
- Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID (2004): Molecular mechanisms of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience* 129, 957-970
- Bulens C, De Vries WA, Van Crevel H (1979): Benign intracranial hypertension. A retrospective and follow-up study. *J Neurol Sci* 40, 147-157
- Casmiro M, Cacciatore FM, D'Alessandro R (1989): The pathogenesis of idiopathic normal pressure hydrocephalus: an open problem. *Funct Neurol* 4, 403-410
- Cheng A, van Hoek AN, Yeager M, Verkman AS, Mitra AK (1997): Three-dimensional organization of a human water channel. *Nature* 387, 627-630
- Connors NC, Kofuji P (2006): Potassium channel Kir4.1 macromolecular complex in retinal glial cells. *Glia* 53, 124-131
- Corbett JJ, Savino PJ, Thompson HS, Kansu T, Schatz NJ, Orr LS, Hopson D (1982): Visual loss in pseudotumor cerebri. Follow-up of 57 patients from five to 41 years and a profile of 14 patients with permanent severe visual loss. *Arch Neurol* 39, 461-474

- Davidoff LM (1956): Pseudotumor cerebri; benign intracranial hypertension. *Neurology* 6, 605-615
- De Mol J (1977): [Neuropsychological study of mental troubles in normal pressure hydrocephaly and their short term evolution after spinal fluid derivation (author's transl)]. *Acta Psychiatr Belg* 77, 228-253
- De Mol J (1986): [Neuropsychological symptomatology in normal pressure hydrocephalus]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 137, 33-45
- Devito EE, Pickard JD, Salmond CH, Iddon JL, Loveday C, Sahakian BJ (2005): The neuropsychology of normal pressure hydrocephalus (NPH). *Br J Neurosurg* 19, 217-224
- Dickman MS, Somasundaram M, Brzozowski L (1980): Pseudotumor cerebri and hyperthyroidism. *N Y State J Med* 80, 1118-1120
- Donnet A, Schmitt A, Dufour H, Giorgi R, Grisoli F (2004): Differential patterns of cognitive impairment in patients with aqueductal stenosis and normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 146, 1301-1308
- Droste DW, Krauss JK (1997): Oscillations of cerebrospinal fluid pressure in nonhydrocephalic persons. *Neurol Res* 19, 135-138
- Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M (1988): The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol* 45, 875-877
- Evans WA, Jr. (1942): An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 47, 931-937
- Farb RI, Vanek I, Scott JN, Mikulis DJ, Willinsky RA, Tomlinson G, terBrugge KG (2003): Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 60, 1418-1424
- Fera F, Bono F, Messina D, Gallo O, Lanza PL, Auteri W, Nicoletti G, Santoro G, Quattrone A (2005): Comparison of different MR venography techniques for detecting transverse sinus stenosis in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* 252, 1021-1025
- Filippidis AS, Kalani MY, ReKate HL (2010): Hydrocephalus and aquaporins: lessons learned from the bench. *Childs Nerv Syst* 27, 27-33
- Fisher CM (1982): Hydrocephalus as a cause of disturbances of gait in the elderly. *Neurology* 32, 1358-1363
- Fishman RA (1984): The pathophysiology of pseudotumor cerebri. An unsolved puzzle. *Arch Neurol* 41, 257-258
- Foley J (1955): Benign forms of intracranial hypertension; toxic and otitic hydrocephalus. *Brain* 78, 1-41
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198

- Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM (1998): Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ* 159, 657-662
- Friedman DI, Jacobson DM (2002): Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 59, 1492-1495
- Frigeri A, Gropper MA, Turck CW, Verkman AS (1995): Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 4328-4331
- Galvin JA, Van Stavern GP (2004): Clinical characterization of idiopathic intracranial hypertension at the Detroit Medical Center. *J Neurol Sci* 223, 157-160
- Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB (1991): Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology* 41, 239-244
- Glueck CJ, Aregawi D, Goldenberg N, Golnik KC, Sieve L, Wang P (2005): Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *J Lab Clin Med* 145, 72-82
- Golomb J, de Leon MJ, George AE, Kluger A, Convit A, Rusinek H, de Santi S, Litt A, Foo SH, Ferris SH (1994): Hippocampal atrophy correlates with severe cognitive impairment in elderly patients with suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 590-593
- Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, Salton J, Graves W (2000): Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 778-781
- Gomez DG, Chambers AA, Di Benedetto AT, Potts DG (1974): The spinal cerebrospinal fluid absorptive pathways. *Neuroradiology* 8, 61-66
- Graff-Radford NR, Godersky JC (1987): Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology* 37, 868-871
- Greer M (1964): Benign Intracranial Hypertension. V. Menstrual Dysfunction. *Neurology* 14, 668-673
- Greitz D, Hannerz J (1996): A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol* 17, 431-438
- Gustafson L, Hagberg B (1978): Recovery in hydrocephalic dementia after shunt operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41, 940-947
- Haan J, Thomeer RT (1988): Predictive value of temporary external lumbar drainage in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 22, 388-391
- Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J: *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung*. Hans Huber Verlag, Bern 2000

Hakim CA, Hakim R, Hakim S (2001): Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurg Clin N Am* 12, 761-773, ix

Hakim S, Adams RD (1965): The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 2, 307-327

Hamann S, Kiilgaard JF, Litman T, Alvarez-Leefmans FG, Winther BR, Zeuthen T (2002): Measurement of cell volume changes by fluorescence self-quenching. *J Fluoresc* 12, 139-145

Hasegawa H, Ma T, Skach W, Matthay MA, Verkman AS (1994): Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *J Biol Chem* 269, 5497-5500

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004): The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 24, 9-160

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

Hellström P, Edsbacke M, Archer T, Tisell M, Tullberg M, Wikkelso C (2007): The neuropsychology of patients with clinically diagnosed idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 61, 1219-1228

Horn W: Leistungsprüfungssystem (L-P-S) (2., erweiterte Auflage); Hogrefe, Göttingen 1983

Hu S, Martella A, Anderson WR, Chao CC (1994): Role of cytokines in lipopolysaccharide-induced functional and structural abnormalities of astrocytes. *Glia* 10, 227-234

Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, Griffiths PD, Czosnyka M, Sahakian BJ (1999): Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 723-732

Jacobs L (1977): Diabetes mellitus in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 40, 331-335

Janny P, Chazal J, Colnet G, Irthum B, Georget AM (1981): Benign intracranial hypertension and disorders of CSF absorption. *Surg Neurol* 15, 168-174

Johanson CE, Duncan JA, 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD (2008): Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 5, 1-32

Johnston I, Paterson A (1974): Benign intracranial hypertension: II. CSF pressure and circulation. *Brain* 97, 301-312

Johnston I, Hawke S, Halmagyi M, Teo C (1991): The pseudotumor syndrome. Disorders of cerebrospinal fluid circulation causing intracranial hypertension without ventriculomegaly. *Arch Neurol* 48, 740-747

- Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D (2004): Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* 1, 1-13
- Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P (1994): Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 13052-13056
- Karahalios DG, ReKate HL, Khayata MH, Apostolides PJ (1996): Elevated intracranial venous pressure as a universal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. *Neurology* 46, 198-202
- Katzman R, Hussey F (1970): A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 20, 534-544
- Keats TE, Siström C (2002): Atlas of Radiologic Measurement. 7th ed. *Radiology* 223, 39-41
- Keltner JL, Miller NR, Gittinger JW, Burde RM (1979): Pseudotumor cerebri. *Surv Ophthalmol* 23, 315-322
- Kesler A, Gadoth N (2001): Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension in Israel. *J Neuroophthalmol* 21, 12-14
- Key A, Retzius G: Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Erste Hälfte; Samson & Wallin, Stockholm 1875
- King LS, Agre P (1996): Pathophysiology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Physiol* 58, 619-648
- Klinge PM, Paulus W (2004): Die Diagnose und Behandlung des Normaldruckhydrozephalus. *Akt Neurol* 31, 439-448
- Kluge WH, Kluge HH, König U, Venbrocks R, Bauer HI, Sölch O (2002): Blut-Liquor-Schrankenfunktion und Cholinesteraseaktivitäten im Liquor bei degenerativen Veränderungen der lumbalen Wirbelsäule. *Der Orthopäde* 31, 568-574
- Koh L, Zakharov A, Nagra G, Armstrong D, Friendship R, Johnston M (2006): Development of cerebrospinal fluid absorption sites in the pig and rat: connections between the subarachnoid space and lymphatic vessels in the olfactory turbinates. *Anat Embryol (Berl)* 211, 335-344
- Krauss JK, Regel JP, Vach W, Droste DW, Borremans JJ, Mergner T (1996): Vascular Risk Factors and Arteriosclerotic Disease in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus of the Elderly. *Stroke* 27, 24-29
- Krauss JK, Droste DW, Mergner T (1997 a): Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus. *Dtsch Arztebl* 94, 589-595
- Krauss JK, Regel JP, Droste DW, Orszagh M, Borremans JJ, Vach W (1997 b): Movement disorders in adult hydrocephalus. *Mov Disord* 12, 53-60

- Lemcke J, Meier U (2005): Zum Krankheitsverlauf von Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus durchschnittlich drei Jahre nach Shuntoperation. *Akt Neurol* 32, 394-401
- Li X, Miyajima M, Jiang C, Arai H (2007): Expression of TGF-betas and TGF-beta type II receptor in cerebrospinal fluid of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosci Lett* 413, 141-144
- Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, Dei Tos A, Martinuzzi A (2006): Aquaporin(s) expression in choroid plexus tumours. *Pediatr Neurosurg* 42, 228-233
- Maillot C (1991): The perispinal spaces. Constitution, organization and relations with the cerebrospinal fluid (CSF). *J Neuroradiol* 18, 18-31
- Malm J, Kristensen B, Markgren P, Ekstedt J (1992): CSF hydrodynamics in idiopathic intracranial hypertension: a long-term study. *Neurology* 42, 851-858
- Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J (1995): The Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Dynamic Tests in Patients With the Idiopathic Adult Hydrocephalus Syndrome. *Arch Neurol* 52, 783-789
- Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS (2000): Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 6, 159-163
- Manley GT, Binder DK, Papadopoulos MC, Verkman AS (2004): New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience* 129, 983-991
- Mao X, Enno TL, Del Bigio MR (2006): Aquaporin 4 changes in rat brain with severe hydrocephalus. *Eur J Neurosci* 23, 2929-2936
- Marmarou A, Shulman K, Rosende RM (1978): A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 48, 332-344
- Marmarou A, Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N (2005): Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir Suppl* 95, 237-240
- Martins AN (1973): Resistance to drainage of cerebrospinal fluid: clinical measurement and significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 36, 313-318
- Masseguin C, Corcoran M, Carcenac C, Daunton NG, Guell A, Verkman AS, Gabrion J (2000): Altered gravity downregulates aquaporin-1 protein expression in choroid plexus. *J Appl Physiol* 88, 843-850
- Masseguin C, LePanse S, Corman B, Verbavatz JM, Gabrion J (2005): Aging affects choroidal proteins involved in CSF production in Sprague-Dawley rats. *Neurobiol Aging* 26, 917-927

Mathew NT, Ravishankar K, Sanin LC (1996): Coexistence of migraine and idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Neurology* 46, 1226-1230

Meier U, Zeilinger FS, Kintzel D (1999): Signs, symptoms and course of normal pressure hydrocephalus in comparison with cerebral atrophy. *Acta Neurochir (Wien)* 141, 1039-1048

Milhorat TH, Hammock MK, Fenstermacher JD, Levin VA (1971): Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science* 173, 330-332

Miller JD (1975): Volume and pressure in the craniospinal axis. *Clin Neurosurg* 22, 76-105

Mobasher A, Marples D (2004): Expression of the AQP-1 water channel in normal human tissues: a semiquantitative study using tissue microarray technology. *Am J Physiol Cell Physiol* 286, C529-537

Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD (2004): Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 127, 965-972

Moser FG, Hilal SK, Abrams G, Bello JA, Schipper H, Silver AJ (1988): MR imaging of pseudotumor cerebri. *Am J Roentgenol* 150, 903-909

Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, Sugihara G, Torizuka T, Tanaka K (2007): Striatal D2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Nucl Med* 48, 1981-1986

Ng SE, Low AM, Tang KK, Chan YH, Kwok RK (2009): Value of quantitative MRI biomarkers (Evans' index, aqueductal flow rate, and apparent diffusion coefficient) in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Magn Reson Imaging* 30, 708-715

Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Agre P (1993): Distribution of the aquaporin CHIP in secretory and resorptive epithelia and capillary endothelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 7275-7279

Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP (1997): Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 17, 171-180

Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M (2006): Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21, 113-119

Oshio K, Song Y, Verkman AS, Manley GT (2003): Aquaporin-1 deletion reduces osmotic water permeability and cerebrospinal fluid production. *Acta Neurochir Suppl* 86, 525-528

Osterrieth P (1944): Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 30, 206-353

Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS (2004): Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 18, 1291-1293

- Paul L, Madan M, Rammling M, Behnam B, Pattisapu J (2009): The altered expression of aquaporin 1 and 4 in choroid plexus of congenital hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res* 6, 1
- Prendes JL, McLean WT, Jr. (1978): Pseudotumor cerebri during treatment for hypothyroidism. *South Med J* 71, 977
- Preston GM, Agre P (1991): Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 11110-11114
- Quencer RM, Post MJ, Hinks RS (1990): Cine MR in the evaluation of normal and abnormal CSF flow: intracranial and intraspinal studies. *Neuroradiology* 32, 371-391
- Radhakrishnan K, Sridharan R, Ashok PP, Mousa ME (1986): Pseudotumour cerebri: incidence and pattern in North-Eastern Libya. *Eur Neurol* 25, 117-124
- Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM (1993 a): Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol* 50, 78-80
- Radhakrishnan K, Thacker AK, Bohlaga NH, Maloo JC, Gerryo SE (1993 b): Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension: A prospective and case-control study. *J Neurol Sci* 116, 18-28
- Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Garrity JA, Kurland LT (1994): Idiopathic intracranial hypertension. *Mayo Clin Proc* 69, 169-180
- Raftopoulos C, Chaskis C, Delecluse F, Cantraine F, Bidaut L, Brotchi J (1992): Morphological quantitative analysis of intracranial pressure waves in normal pressure hydrocephalus. *Neurol Res* 14, 389-396
- Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S (1998): Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 11981-11986
- Ravdin LD, Katzen HL, Jackson AE, Tsakanikas D, Assuras S, Relkin NR (2008): Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 110, 455-461
- Reiber H (2003): Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci* 21, 79-96
- Reiber H: Liquordiagnostik; in: *Klinische Neurologie*, 2.Auflage; hrsg.v. Berlitz P; Springer-Verlag, Berlin 2005, 136-170
- Reizer J, Reizer A, Saier MH, Jr. (1993): The MIP family of integral membrane channel proteins: sequence comparisons, evolutionary relationships, reconstructed pathway of evolution, and proposed functional differentiation of the two repeated halves of the proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 28, 235-257

Rekate HL (1992): Brain turgor (Kb): intrinsic property of the brain to resist distortion. *Pediatr Neurosurg* 18, 257-262

Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM (2005): Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery* 57, S4-S16

Robert AF (2002): Polar bear liver, vitamin A, aquaporins, and pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 52, 531-533

Rowe FJ, Sarkies NJ (1998): Assessment of visual function in idiopathic intracranial hypertension: a prospective study. *Eye (Lond)* 12 (Pt 1), 111-118

Rush JA (1980): Pseudotumor cerebri: clinical profile and visual outcome in 63 patients. *Mayo Clin Proc* 55, 541-546

Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA (2002): Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 262-265

Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S (2003): Water transport becomes uncoupled from K⁺ siphoning in brain contusion, bacterial meningitis, and brain tumours: immunohistochemical case review. *J Clin Pathol* 56, 972-975

Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, et al. (2008): Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 27, 507-510

Santos-Lasaosa S, López del Val LJ, Pascual-Millán LF, Mostacero-Miguel E, Tejero-Juste C, Casadevall-Codina T, Morales F (2001): Pseudotumor cerebral: análisis de nuestra casuística y revisión de la literatura. *RevNeurol* 33, 1106-1111

Saparov SM, Kozono D, Rothe U, Agre P, Pohl P (2001): Water and ion permeation of aquaporin-1 in planar lipid bilayers. Major differences in structural determinants and stoichiometry. *J Biol Chem* 276, 31515-31520

Sasaki H, Ishii K, Kono AK, Miyamoto N, Fukuda T, Shimada K, Ohkawa S, Kawaguchi T, Mori E (2007): Cerebral perfusion pattern of idiopathic normal pressure hydrocephalus studied by SPECT and statistical brain mapping. *Ann Nucl Med* 21, 39-45

Scherer P, Baum K, Bauer H, Göhler H, Miltenburger C (2004): Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum. *Der Nervenarzt* 75, 984-990

Schoning S, Engelen A, Kugel H, Schafer S, Schiffbauer H, Zwitserlood P, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, et al. (2007): Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. *Neuropsychologia* 45, 3203-3214

Segal MB (1993): Extracellular and cerebrospinal fluids. *J Inher Metab Dis* 16, 617-638

- Seyfert S, Faulstich A (2003): Is the blood-CSF barrier altered in disease? *Acta Neurol Scand* 108, 252-256
- Shen XQ, Miyajima M, Ogino I, Arai H (2006): Expression of the water-channel protein aquaporin 4 in the H-Tx rat: possible compensatory role in spontaneously arrested hydrocephalus. *J Neurosurg* 105, 459-464
- Shi LB, Verkman AS (1996): Selected cysteine point mutations confer mercurial sensitivity to the mercurial-insensitive water channel MIWC/AQP-4. *Biochemistry* 35, 538-544
- Shprecher D, Schwalb J, Kurlan R (2008): Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 8, 371-376
- Silverberg GD, Huhn S, Jaffe RA, Chang SD, Saul T, Heit G, Von Essen A, Rubenstein E (2002): Downregulation of cerebrospinal fluid production in patients with chronic hydrocephalus. *J Neurosurg* 97, 1271-1275
- Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D (2003): Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2, 506-511
- Sipe JC, Knobler RL, Braheny SL, Rice GP, Panitch HS, Oldstone MB (1984): A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 34, 1368-1372
- Smith ZA, Moftakhar P, Malkasian D, Xiong Z, Vinters HV, Lazareff JA (2007): Choroid plexus hyperplasia: surgical treatment and immunohistochemical results. Case report. *J Neurosurg* 107, 255-262
- Solenov E, Watanabe H, Manley GT, Verkman AS (2004): Sevenfold-reduced osmotic water permeability in primary astrocyte cultures from AQP-4-deficient mice, measured by a fluorescence quenching method. *Am J Physiol Cell Physiol* 286, C426-432
- Sorensen PS, Thomsen C, Gjerris F, Schmidt J, Kjaer L, Henriksen O (1989): Increased brain water content in pseudotumour cerebri measured by magnetic resonance imaging of brain water self diffusion. *Neurol Res* 11, 160-164
- Speake T, Freeman LJ, Brown PD (2003): Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 water channels in rat choroid plexus. *Biochim Biophys Acta* 1609, 80-86
- Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drucke H, Johnk K, Illert M, Deuschl G (2001): Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 289-297
- Strange K (1992): Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 3, 12-27
- Sudarsky L, Simon S (1987): Gait disorder in late-life hydrocephalus. *Arch Neurol* 44, 263-267
- Sussman JD, Sarkies N, Pickard JD (1998): Benign intracranial hypertension. Pseudotumour cerebri: idiopathic intracranial hypertension. *Adv Tech Stand Neurosurg* 24, 261-305

- Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC (2008): Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci* 31, 37-43
- Tanimura Y, Hiroaki Y, Fujiyoshi Y (2009): Acetazolamide reversibly inhibits water conduction by aquaporin-4. *J Struct Biol* 166, 16-21
- Tans JT (1979): Differentiation of normal pressure hydrocephalus and cerebral atrophy by computed tomography and spinal infusion test. *J Neurol* 222, 109-118
- Thomas G, McGirt MJ, Woodworth G, Heidler J, Rigamonti D, Hillis AE, Williams MA (2005): Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20, 163-168
- Tourdias T, Dragonu I, Fushimi Y, Deloire MS, Boiziau C, Brochet B, Moonen C, Petry KG, Dousset V (2009): Aquaporin 4 correlates with apparent diffusion coefficient and hydrocephalus severity in the rat brain: a combined MRI-histological study. *Neuroimage* 47, 659-666
- Tullberg M, Hellstrom P, Piechnik SK, Starmark JE, Wikkelso C (2004): Impaired wakefulness is associated with reduced anterior cingulate CBF in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 110, 322-330
- Tullberg M, Blennow K, Mansson JE, Fredman P, Tisell M, Wikkelso C (2008): Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res* 5, 1-8
- Vanneste JA (2000): Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol* 247, 5-14
- Venero JL, Vizuete ML, Machado A, Cano J (2001): Aquaporins in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 63, 321-336
- Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA (2002): The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 503-506
- Walker RW (2001): Idiopathic intracranial hypertension: any light on the mechanism of the raised pressure? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 1-5
- Wall M, George D (1991): Idiopathic intracranial hypertension. A prospective study of 50 patients. *Brain* 114 (Pt 1A), 155-180
- Wall M, Dollar JD, Sadun AA, Kardon R (1995): Idiopathic intracranial hypertension. Lack of histologic evidence for cerebral edema. *Arch Neurol* 52, 141-145
- Walz T, Hirai T, Murata K, Heymann JB, Mitsuoka K, Fujiyoshi Y, Smith BL, Agre P, Engel A (1997): The three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature* 387, 624-627
- Weisberg LA (1975): Benign intracranial hypertension. *Medicine (Baltimore)* 54, 197-207

- Wen H, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Agre P, Ottersen OP, Nielsen S (1999): Ontogeny of water transport in rat brain: postnatal expression of the aquaporin-4 water channel. *Eur J Neurosci* 11, 935-945
- Wikkelseo C, Andersson H, Blomstrand C, Matousek M, Svendsen P (1989): Computed tomography of the brain in the diagnosis of and prognosis in normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 31, 160-165
- Wright EM (1978): Transport processes in the formation of the cerebrospinal fluid. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 83, 3-34
- Wu Q, Delpire E, Hebert SC, Strange K (1998): Functional demonstration of Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransporter activity in isolated, polarized choroid plexus cells. *Am J Physiol* 275, C1565-1572
- Yang B, Verbavatz JM, Song Y, Vetrivel L, Manley G, Kao WM, Ma T, Verkman AS (2000): Skeletal muscle function and water permeability in aquaporin-4 deficient mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 278, C1108-1115
- Yool AJ, Stamer WD, Robert AM: Novel roles for aquaporins as gated ion channels; in: *Advances in Molecular and Cell Biology*, Elsevier, Amsterdam 2004, 351-379
- Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP); Psytest, Herzogenrath 1994

Lebenslauf

Am 28.02.1985 wurde ich, Judith Lea Elster, als Tochter von Ulrich Elster und Brigitte Elster (geb. Reinhard) in Cuxhaven geboren. Nach der Einschulung im Jahr 1991 besuchte ich bis 1995 die Abendroth-Grundschule in Cuxhaven und von 1995 bis 1997 die Orientierungsstufe der Bleickenschule Cuxhaven. Danach wechselte ich auf das Amandus-Abendroth Gymnasium, an dem ich im Jahr 2004 die Allgemeine Hochschulreife erwarb.

Im Anschluss an die Schulzeit verbrachte ich vier Monate im Rahmen eines Sprach- und Arbeitsaufenthaltes in Südengland. Danach absolvierte ich drei Monate Pflegepraktikum auf der Intensivstation des Stadtkrankenhauses Cuxhaven. Zum Sommersemester 2005 nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen auf und schloss im März 2007 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich ab. Meine insgesamt viermonatige Famulatur absolvierte ich in den Fächern Chirurgie, Psychiatrie, Gynäkologie / Geburtshilfe und Anästhesie. Während einer Famulatur in Tansania im Sommer 2009 sammelte ich weitere Erfahrungen im Bereich Pädiatrie und Gynäkologie / Geburtshilfe. Mit dem Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung werde ich mein Studium voraussichtlich am Ende des Jahres 2011 abschließen.

Die hier vorliegende Dissertation begann ich im Oktober 2008 in der Abteilung Neurologie an der Universität Göttingen unter der Doktorvaterschaft von Herrn PD Dr. med. Holger Schmidt.