

Aus dem Bereich Neurochirurgie  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar

# **Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirnparenchym während liquordynamischer Tests**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes**

**2016**

Vorgelegt von Laura Osterheld  
geboren am 11.10.1987 in Luxemburg

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	1
<b>Abkürzungen</b> .....	4
<b>Zusammenfassung</b> .....	5
<b>Summary</b> .....	9
<b>A. Einleitung</b> .....	13
<b>1. Hydrocephalus</b> .....	13
1.1. Geschichtlicher Überblick .....	13
1.2. Therapiegeschichte bis hin zur aktuellen Therapie des Hydrocephalus .....	14
1.3. Pathophysiologie des Hydrocephalus .....	15
1.4. Verschiedene Formen des Hydrocephalus .....	19
<b>2. Normaldruckhydrocephalus</b> .....	20
3.1. Epidemiologie .....	21
3.2. Klinische Merkmale .....	21
3.3. Radiologische Merkmale .....	26
3.4. Invasive Diagnostik und Indikation für eine operative Therapie .....	28
3.5. NPH und Komorbiditäten .....	30
<b>3. LOVA</b> .....	33
<b>4. Pseudotumor cerebri</b> .....	33
4.1. Epidemiologie .....	33
4.2. Pathophysiologie .....	34
4.3. Symptome .....	34
4.4. Diagnosestellung .....	34
4.5. Therapie .....	35
<b>5. Intrakranieller Druck (ICP)</b> .....	36
5.1. Zusammenhang zwischen Volumen, Druck und Durchblutung .....	36
5.2. Messung des intrakraniellen Drucks .....	38
<b>6. Liquordynamische Tests</b> .....	40
6.1. Allgemein .....	40
6.2. Wichtige Parameter .....	41
6.3. Verschiedene Formen liquordynamischer Tests .....	42
<b>7. Monitoring des Sauerstoffpartialdrucks im Hirnparenchym</b> .....	44
<b>B. Fragestellung</b> .....	46

---

<b>C. Material und Methode</b> .....	47
<b>1. Patientenkollektiv</b> .....	47
<b>2. Aufklärung der Patienten</b> .....	47
<b>3. Narkose</b> .....	47
3.1. Art der Anästhesie .....	47
3.2. Blutdruck .....	48
<b>4. Operation</b> .....	48
<b>5. Infusionstest</b> .....	49
<b>6. Sonden und Geräte</b> .....	50
6.1. Intraventrikuläre Sonde .....	50
6.2. Spiegelberg-Hirndruckmessgerät .....	50
6.3. Software.....	51
6.4. Intraparenchymatöse Sonde.....	52
6.5. RAUMEDIC® MPR2 logO .....	54
<b>7. Datenspeicherung</b> .....	55
<b>8. Ventrikelgröße</b> .....	56
<b>9. Auswertung der Ergebnisse</b> .....	57
9.1. Software.....	57
9.2. Statistische Auswertung .....	57
<b>D. Ergebnisse</b> .....	59
<b>1. Patientenkollektiv</b> .....	59
1.1. Rekrutierung .....	59
1.2. Alter und Geschlecht .....	59
1.3. Hauptdiagnose .....	59
1.4. Vaskuläres Risikoprofil .....	60
<b>2. Dauer der Messung,</b> .....	60
<b>3. Dauer der Infusion und Infusionsmenge</b> .....	60
<b>4. Intraparenchymatöser Sauerstoffpartialdruck (<math>P_{ti}O_2</math>)</b> .....	61
4.1. Absolute Werte zu verschiedenen Zeitpunkten .....	61
4.2. Absolute Werte und Zusammenhang mit der Hauptdiagnose .....	62
4.3. Verlaufsmuster des $P_{ti}O_2$ .....	62
4.4. Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Verlaufsmuster des $P_{ti}O_2$ .....	67
<b>5. Intraparenchymatöser Druck (<math>P_{ti}</math>)</b> .....	68
<b>6. Intraparenchymatöse Temperatur (<math>T_{ti}</math>)</b> .....	69
6.1. Verlauf der intraparenchymatösen Temperatur während des Infusionstests .....	69

6.2.	Maximaler Temperaturabfall.....	69
6.3.	Zusammenhang zwischen Temperaturabfall und Verlauf des $P_{ti}O_2$ .....	70
<b>7.</b>	<b>Ventrikelweite und Korrelation mit dem Temperaturabfall.....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Korrelationen zwischen <math>P_{ti}O_2</math> und <math>T_{ti}</math> sowie zwischen <math>P_{ti}O_2</math> und <math>P_{ti}</math>.....</b>	<b>71</b>
8.1.	Korrelationen zwischen $P_{ti}O_2$ und $T_{ti}$ .....	73
8.2.	Korrelation zwischen $P_{ti}O_2$ und $P_{ti}$ .....	76
<b>9.</b>	<b>Anästhesie.....</b>	<b>79</b>
9.1.	Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ).....	79
9.2.	Verwendetes Anästhetikum.....	79
9.3.	Patientencharakteristika und $F_iO_2$ in der Propofol- bzw. Desfluran- Gruppe.....	79
9.4.	Anästhetikum und $P_{ti}O_2$ .....	80
9.5.	Anästhetikum und ICP .....	80
<b>E.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>82</b>
<b>1.</b>	<b>Wahl der Sonde .....</b>	<b>82</b>
1.1.	Sicherheit intraparenchymatöser Sonden .....	82
1.2.	Mögliche Sonden zur Messung des $P_{ti}O_2$ .....	82
1.3.	Vergleich der „Neurovent PTO“-Sonde mit dem bisherigen Standard .....	83
<b>2.</b>	<b>Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym.....</b>	<b>87</b>
2.1.	Representativität des $P_{ti}O_2$ .....	87
2.2.	Absolute Werte.....	88
2.3.	Verlauf des $P_{ti}O_2$ .....	92
<b>3.</b>	<b>Blutdruck, zerebraler Perfusionsdruck und <math>P_{ti}O_2</math>.....</b>	<b>94</b>
<b>4.</b>	<b>Inspiratorische Sauerstofffraktion (<math>F_iO_2</math>) und <math>P_{ti}O_2</math> .....</b>	<b>96</b>
<b>5.</b>	<b>Anästhesikum und <math>P_{ti}O_2</math>.....</b>	<b>97</b>
<b>6.</b>	<b>Körpertemperatur, Hirntemperatur und <math>P_{ti}O_2</math>.....</b>	<b>99</b>
6.1.	Körper- und Hirntemperatur.....	99
6.2.	Temperatur und $P_{ti}O_2$ .....	101
<b>F.</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>103</b>
<b>G.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>104</b>
<b>H.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>118</b>
<b>I.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>119</b>

# Abkürzungen

AVDO <sub>2</sub>	Cerebral Arteriovenous Oxygen Difference / zerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
CBF	Cerebral Blood Flow / zerebraler Blutfluss
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)
CPP	Cerebral Perfusion Pressure / zerebraler Perfusionsdruck
CT	Computertomographie
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FOHR	Frontal Occipital Horn Ratio
FOWR	Frontal Occipital Horn Width Ratio
ICP	Intracranial Pressure/ intrakranieller Druck
IIH	Idiopathische Intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri)
iNPH	idiopathischer Normaldruckhydrocephalus
LOVA	Long Standing Overt Ventriculomegaly in Adults
MAP	Mean Arterial Pressure / mittlerer arterieller Druck
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)
NPH	Normal Pressure Hydrocephalus/Normaldruckhydrocephalus
ORx	Index of P <sub>ti</sub> O <sub>2</sub> Pressure Reactivity / Index für die Druckreaktivität des P <sub>ti</sub> O <sub>2</sub>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
P <sub>dia</sub>	diastolischer arterieller Druck
P <sub>sys</sub>	systolischer arterieller Druck
P <sub>ti</sub>	intraparenchymatöser Druck
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
P <sub>ti</sub> O <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym
PO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PVI	Pressure Volume Index
RF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
R <sub>out</sub>	Resistance to Cerebrospinal Fluid Outflow / Abflusswiderstand des Liquors
SAB	Subarachnoidalblutung
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SjvO <sub>2</sub>	jugular-venöse Sauerstoffsättigung
sNPH	sekundärer Normaldruckhydrocephalus
T	Temperatur
T <sub>ti</sub>	intraparenchymatöse Temperatur
°C	Grad Celsius

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Entsprechend den deutschen und internationalen Leitlinien wird der dynamische Infusionstest an der Universitätsklinik Homburg routinemäßig durchgeführt, um bei Verdacht auf eine Liquorzirkulations- bzw. Resorptionsstörung die Indikation für eine Shuntimplantation zu klären. Am häufigsten wird er bei Patienten mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus durchgeführt, seltener bei anderen Hydrozephalusformen oder bei idiopathischer intrakranieller Hypertension. Er wird ebenfalls bei Patienten angewandt, die bereits einen Shunt haben und bei denen eine Shunt-Dysfunktion vermutet wird.

Dabei wird durch die Infusion steriler 0,9-prozentiger NaCl-Lösung in einen Seitenventrikel unter kontrollierten Bedingungen und Narkose ein Anstieg des intrakraniellen Drucks auf bis zu maximal 40 mmHg provoziert. Nach Beenden der Infusion sinkt der intrakranielle Druck wieder auf den Anfangswert. Aus dem Verlauf der Druckkurve (An- und Abstieg) lassen sich die Resistance to outflow ( $R_{out}$ , Maß für den Abflusswiderstand) und der Pressure-Volume-Index (PVI, Maß für die Reserveräume) in ihrer Abhängigkeit vom Druck berechnen.

Die im 19. Jahrhundert in der aktuellen Form formulierte Monro-Kellie-Doktrin, auch Monro-Kellie-Hypothese genannt, besagt, dass die Summe der Volumen von Hirngewebe, Blut und Liquor innerhalb der Schädelhöhle gleich bleiben muss, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten.

Während des dynamischen Infusionstests wird das Liquorvolumen durch die intraventrikuläre Infusion von NaCl-Lösung erhöht. Da Hirngewebe kaum kompressibel ist, muss dies durch eine Reduktion des Volumens von Liquor (z.B. Ausweichen nach spinal) oder Blut kompensiert werden. Letzteres kann zum einen durch den vermehrten Abfluss venösen Blutes geschehen, zum anderen aber auch durch verminderte Zufuhr im arteriellen System.

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig, ob und wie sich gegebenenfalls der durch den dynamischen Infusionstest hervorgerufene Druckanstieg auf den zerebralen Sauerstoffpartialdruck auswirkt. Insbesondere soll erkannt werden, ob es Patienten gibt, bei denen der zerebrale Sauerstoffpartialdruck während des dynamischen Infusionstests abfällt, und wenn ja, welche Charakteristika diese Patienten aufweisen. Auf diese Weise sollen die

Patienten in Zukunft besser vor Hirnischämien geschützt werden können, indem etwa die Infusion früher gestoppt wird.

## **Methode**

Zwischen März 2009 und August 2010 wurden an der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik Homburg bei 34 entsprechend aufgeklärten Patienten während eines dynamischen Infusionstests der Sauerstoffpartialdruck sowie der Druck und die Temperatur im Hirnparenchym mithilfe einer „Neurovent PTO“ –Sonde der Firma Raumedic gemessen. Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet.

## **Ergebnisse**

### 1. Absolute Werte des intraparenchymatösen Sauerstoffpartialdrucks

Die erhobenen Ruhewerte des intraparenchymatösen Sauerstoffpartialdrucks lagen in vielen Fällen deutlich niedriger als bisher in anderen Studien beschrieben; dies gilt insbesondere für Patienten mit Hydrocephalus.

Zudem zeigen die vorliegenden Daten, dass der Sauerstoffpartialdruck durch das verwendete Anästhetikum beeinflusst wird.

### 2. Änderungen des intraparenchymatösen Sauerstoffpartialdrucks ( $P_{ti}O_2$ ) während des Infusionstests

Es wurden die folgenden drei Muster identifiziert:

*Muster A:* Es kommt initial zu einem Abfall des  $P_{ti}O_2$ , gefolgt von einem Anstieg. Dies ist bei 11 Patienten der Fall.

*Muster B:* Der  $P_{ti}O_2$  steigt während der gesamten Messdauer. Dies ist bei 13 Patienten der Fall.

*Muster C:* Der  $P_{ti}O_2$  sinkt während der gesamten Messdauer. Dies ist bei 3 Patienten der Fall.

Insgesamt liegt der  $P_{ti}O_2$  bei 24 von 27 Patienten (88,9%) am Ende des Infusionstests höher als am Anfang.

Sowohl die Temperatur als auch der intraparenchymatöse Druck korrelieren bei fast allen Patienten signifikant mit dem  $P_{ti}O_2$ , wobei die Richtung der Korrelation je nach Patient

unterschiedlich ist. Patienten mit positiver bzw. negativer Korrelation unterscheiden sich durch die Hauptdiagnose und das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren.

### 3. Temperatur

Die intraparenchymatöse Temperatur nahm während des Infusionstests bei allen Patienten ab. Der Temperaturabfall betrug zwischen 0,11 und 4,45 Grad Celcius, im Durchschnitt  $1,01 \pm 0,97$  Grad Celcius.

## **Diskussion**

### a. Absolute Werte

Die Tatsache, dass die hier gemessenen absoluten Werte des Sauerstoffpartialdrucks insbesondere bei Patienten mit Hydrocephalus deutlich niedriger sind als bisher beschrieben, unterstützt die von mehreren Autoren formulierte Hypothese einer chronischen Hirnischämie bei Patienten mit Hydrocephalus.

Die Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, dass die Normwerte für den Sauerstoffpartialdruck im gesunden Hirn bisher überschätzt wurden. Da die meisten Studien an Patienten mit Traumata durchgeführt wurden, ist es denkbar, dass die Werte infolge überschießender Vasodilatation erhöht waren, und dass der Sauerstoffpartialdruck im gesunden Hirn deutlich niedriger ist als bisher angenommen.

### b. Änderungen des intraparenchymatösen Sauerstoffpartialdrucks während des Infusionstests

Bei 88,9% der Patienten ist der zerebrale Sauerstoffpartialdruck am Ende des Infusionstests höher als davor. Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine reaktive (überschießende) Vasodilatation oder eine Art Luxusperfusion, also eine paradoxe Steigerung der Durchblutung bei vermindertem Stoffwechsel, wie sie zum Beispiel nach ischämischen Insulten zu beobachten ist.

Möglicherweise liegt der Unterschied zwischen den Patienten, die mit einem Abfall des  $P_{ti}O_2$  reagieren (Gruppe C) und denen, die mit einem Anstieg des  $P_{ti}O_2$  reagieren (Gruppe A und B), in der mehr oder weniger bestehenden Intaktheit der Autoregulationsmechanismen.

Dies würde zu dem Ergebnis passen, dass die Patienten mit negativer Korrelation zwischen  $P_{ti}$  und  $P_{ti}O_2$ , d.h. bei denen der  $P_{ti}O_2$  bei steigendem Druck abnimmt, überwiegend (67%) keine kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen. Umgekehrt handelt es sich bei den Patienten mit

positiver Korrelation zwischen  $P_{ti}$  und  $P_{ti}O_2$  überwiegend (58%) um solche mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

#### c. Temperatur

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine Senkung der Temperatur im Hirnparenchym durch Infusion von NaCl-Lösung mit einer Temperatur von 20°C in das Ventrikelsystem erreicht wird: In der vorliegenden Untersuchung nimmt die intraparenchymatöse Temperatur während des Infusionstests bei sämtlichen Patienten ab. Dies stellt neue therapeutische Möglichkeiten in Aussicht, um den neuroprotektiven Effekt einer lokalen Hypothermie zu nutzen, ohne die Komplikationen einer systemischen Hypothermie zu haben.

### **Schlussfolgerung**

Diese Untersuchung zeigt, dass der zerebrale Sauerstoffpartialdruck bei allen Patienten durch den Infusionstest beeinflusst wird. Es gibt jedoch kein einheitliches Reaktionsmuster. Die Art und Weise, wie sich der zerebrale Sauerstoffpartialdruck eines Patienten während des Infusionstests ändert, hängt von verschiedenen Faktoren ab. In dieser Untersuchung wird gezeigt, dass die Ventrikelgröße, die Temperaturänderung, die Grunderkrankung und das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren von Bedeutung sind.

Das Monitoring des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks wird heute bereits bei anderen Pathologien eingesetzt und es wurde gezeigt, dass es z.B. dazu beitragen kann, das Outcome nach Schädel-Hirn-Trauma zu verbessern. Im Rahmen des Infusionstests kann das routinemäßige Monitoring des  $P_{ti}O_2$  sicherstellen, dass durch die Druckerhöhung keine Hirnischämie hervorgerufen wird und somit die Prozedur für die Patienten sicherer machen, zum Beispiel indem die Infusion bei Abfall des  $P_{ti}O_2$  frühzeitig abgebrochen wird. Dies ist in einer weiteren prospektiven multizentrischen Studie anzudenken.

Zudem kann das Monitoring zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen erhöhtem ICP und Hirnischämie sowie der Autoregulationsmechanismen bei Patienten mit Hydrozephalus oder Idiopathischer Intrakranieller Hypertension beitragen.

# Summary

## Introduction

In accordance with German and International Guidelines, Dynamic Infusion Tests are performed routinely at the University Hospital of Homburg in order to determine if there is an indication for shunt surgery.

Infusion tests are performed on patients suspected of having impaired reabsorption or circulation of cerebrospinal fluid (CSF), i.e. mostly patients suspected of having Normal Pressure Hydrocephalus (NPH), but also other forms of hydrocephalus or Idiopathic Intracranial Hypertension (IIH). It is also used on patients who already have a shunt, when a malfunction of a shunt is suspected.

During the test, sterile 0.9% NaCl-solution is administered at a constant rate of 3 ml/min into a side ventricle of an anesthetized patient. This leads to an increase of the Intracranial Pressure (ICP) up to a maximum of 40 mmHg. After the infusion is stopped, the ICP drops back to the initial pressure level. The rise and descent of the pressure curve allow the calculation of the Resistance to outflow ( $R_{out}$ ) and the Pressure-Volume-Index (PVI) at different pressure levels.

The Monro-Kellie-Hypothesis, which was expressed in its current form in the 19<sup>th</sup> century, indicates that the sum of the volumes of the brain tissue, blood and CSF inside the skull must stay constant in order to keep the ICP stable. During the infusion test, the infusion of isotonic solution leads to an increase in CSF volume. Since brain tissue can hardly be compressed, the increase in CSF volume has to be compensated by a decrease in the volume of either CSF (into the spinal canal) or blood. The latter can either be achieved through an increased outflow of venous blood or through a reduced inflow of arterial blood.

This work examines for the first time if and how the pressure rise induced by the dynamic infusion test influences the oxygen partial pressure in the brain tissue ( $P_{tO_2}$ ). In particular we wanted to determine if it leads to a decrease in brain tissue oxygen in some patients and if so, identify the characteristics of those patients in order to protect them better in future.

## Method

Between March 2009 and August 2010, 34 patients who were meant to undergo an infusion test gave their informed consent to a simultaneous measurement of brain tissue oxygen through a second probe inserted into the brain tissue. The data were analysed retrospectively.

## Results

### 1. Absolute values of the brain tissue oxygen

In the present study, the absolute  $P_{ti}O_2$  values were considerably lower than in studies published so far, especially in patients with hydrocephalus. The data also show that the oxygen concentration is influenced by the anesthetic agent used.

### 2. Changes of brain tissue oxygen during the infusion test

Three patterns were identified :

Pattern A : initially, there is an increase in  $P_{ti}O_2$ , followed by a decrease. This is the case in 11 patients.

Pattern B : the  $P_{ti}O_2$  increases during the entire duration of the infusion test. This is the case in 13 patients

Pattern C : the  $P_{ti}O_2$  decreases during the entire duration of the infusion test. This is the case in 3 patients.

Altogether, in 24 of 27 patients (88.9%), the  $P_{ti}O_2$  level is higher at the end of the infusion test compared to the level at the start.

Both brain temperature and brain pressure correlate significantly with the  $P_{ti}O_2$  in almost all patients, although there are differences in the direction of the correlation. Patients with positive and negative correlation differ through their main diagnosis and the occurrence of cardiovascular risk factors.

### 3. Temperature

The brain temperature decreased during the infusion test in 100% of the patients. The temperature decrease was between 0.11 and 4.45 °C, on average  $1.01 \pm 0.97$  °C.

## Discussion

### a. Absolute values

The fact that the measured values of  $P_{ti}O_2$ , in particular those of patients with hydrocephalus, lie notably under the values published so far by other authors supports the hypothesis of chronic brain ischemia in patients with hydrocephalus.

The results also suggest that current standard values have been overestimated. Since most studies on brain tissue oxygen levels have been conducted on patients suffering from head trauma, it is possible that oxygen levels were increased due to reactive vasodilation, and hence that normal values are significantly lower in healthy persons.

### b. Evolution of $P_{ti}O_2$ during the infusion test

In 88.9% of the patients, the level of  $P_{ti}O_2$  is higher at the end of the test than at its beginning. A possible explanation for this is a reactive and excessive vasodilation similar to the luxury perfusion seen in acute stroke, i.e. a paradox increase of blood circulation despite decreased metabolism.

The difference between the patients who react with an increase of  $P_{ti}O_2$  and those who react with a decrease possibly lies in the more or less functioning autoregulation mechanisms.

This would match the fact that a majority (67%) of patients where the correlation between  $P_{ti}$  and  $P_{ti}O_2$  was negative, i.e. where the  $P_{ti}O_2$  decreased while the  $P_{ti}$  increased, didn't show any cardiovascular risk factors. Reciprocally, most people (58%) of the patients with a positive correlation between  $P_{ti}$  and  $P_{ti}O_2$  were presenting cardiovascular risk factors.

### c. Temperature

This study shows that a decrease in brain temperature can be achieved through infusion of NaCl solution with a temperature of 20 °C in the brain ventricles. In the present study the temperature decreased in 100% of the patients. This might lead to new therapeutic possibilities, taking advantage of the neuroprotective effect of local hypothermia without the complications of generalized hypothermia.

## Conclusion

This study shows that the infusion test influences  $P_{ti}O_2$  in every patient. However, there is no consistent pattern as the way in which a patient's  $P_{ti}O_2$  reacts to the infusion test depends on

many different factors. This study shows that the ventricle size, the temperature change, the main diagnosis and the presence or absence of cardiovascular risk factors play a role.

The monitoring of  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  is already routinely used in other pathologies and it has been shown that it can, for example, improve the outcome after severe head injury. If done during the infusion test, it could help make the procedure safer for the patient by preventing brain ischemia, i.e. through earlier stopping of the infusion. This should be investigated in a prospective multicentre study.

Furthermore, monitoring  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  can help to better understand the interactions between raised ICP and brain ischemia as well as autoregulation mechanisms in patients with hydrocephalus or IHH.

# A. Einleitung

## 1. Hydrocephalus

### 1.1. Geschichtlicher Überblick

Der Begriff Hydrocephalus leitet sich aus den griechischen Begriffen „kephalí“, d.h. Kopf, und „hýdor“, d.h. Wasser, her. Dabei entspricht „Wasser“ dem medizinischen Begriff des Liquor cerebrospinalis. Beim Hydrocephalus handelt es sich also um eine pathologische Erweiterung der Liquorräume. Die verschiedenen Formen und Entstehungsmechanismen werden unter Punkt 1.3. und 1.4. erläutert.

Bereits in der Antike beschreiben die griechischen Ärzte Hippokrates (5. bis 4. Jahrhundert v. Chr.) und Galenos von Pergamon (2. Jahrhundert n. Chr.) Fälle von Patienten mit Hydrocephalus. Im Mittelalter finden sich ebenfalls Beschreibungen von Patienten mit Hydrocephalus, z.B. durch die arabischen Chirurgen Albucasis (richtigerweise Abu Al-Qasim) und Avicenna (richtigerweise Ibn Sina). Damals wird jedoch eine extraaxiale Akkumulation von Liquor vermutet und noch kein Zusammenhang mit dem Ventrikelsystem hergestellt (Milojevic et al., 2012).

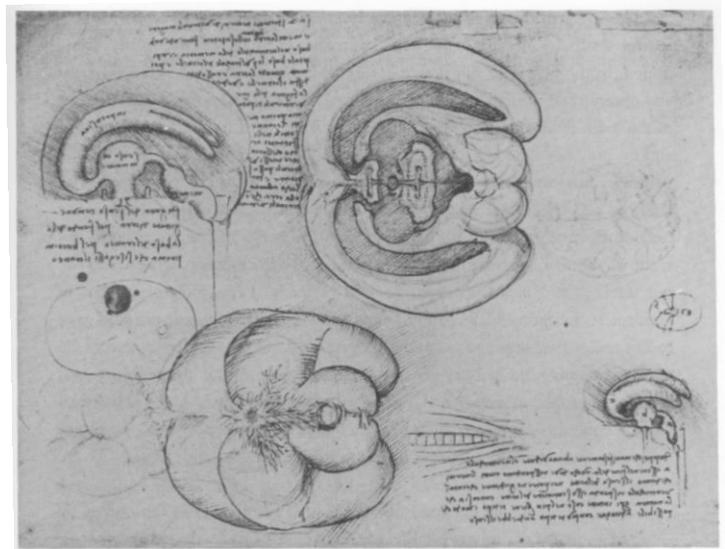
Erst mit Leonardo da Vinci (1452-1519) werden Dissektionen menschlicher Körper durchgeführt und die anatomischen Kenntnisse über das Gehirn weiterentwickelt. Während Da Vinci in frühen Zeichnungen das Ventrikelsystem in Form dreier hintereinander gereihter runder Strukturen darstellt, denen er bestimmte Funktionen wie Verstand und Gedächtnis zuschreibt, führt er später genaue anatomische Studien durch und zeichnet als Erster das menschliche Ventrikelsystem akkurat (siehe Abbildung. 1 und 2).

Obwohl die Strukturen zunehmend genauer beschrieben werden, wird lange angenommen, dass die Ventrikel nicht mit Flüssigkeit, sondern mit Gas gefüllt sind. So hält zum Beispiel Andreas Vesalius (1514-1564) den Liquor für eine Art dampfförmigen Geist, „spiritus animalis“, der erst nach dem Tod kondensiert. Der englische Arzt Thomas Willis (1621-1675) vermutet 1664 erstmals eine Liquorproduktion im Plexus choroideus. Der französische Physiologe François Magendie (1783-1855) ist der Erste, der seine Zeitgenossen von der Existenz einer Flüssigkeit im Ventrikelsystem überzeugen kann und erste Analysen durchführt (Mokri, 2001). Anfang des 20. Jahrhunderts zeigt der amerikanische Neurochirurg

Walter Edward Dandy (1886-1946), dass eine Resektion des Plexus Choroideus zu einer Reduktion der Liquorproduktion führt.



**Abb. 1.** Zeichnung von Leonardo Da Vinci, ca. 1490. Frühe Darstellung des Ventrikelsystems als Sitz der Seele. Quelle: London Royal Academy of Arts: *Leonardo da Vinci - Anatomische Zeichnungen aus der Königlichen Bibliothek auf Schloss Windsor*, Prisma Verlag, Leipzig 1979.



**Abb. 2.** Zeichnung von Leonardo Da Vinci, ca. 1504-1507. Darstellung des Ventrikelsystems, basierend auf einer anatomischen Studie mit Injektion von Wachs. Quelle : London Royal Academy of Arts: *Leonardo da Vinci - Anatomische Zeichnungen aus der Königlichen Bibliothek auf Schloss Windsor*, Prisma Verlag, Leipzig 1979.

## 1.2. Therapiegeschichte bis hin zur aktuellen Therapie des Hydrocephalus

Bedingt durch den geringen Kenntnisstand beschränkten sich die Therapieversuche jahrhundertlang hauptsächlich auf Bandagen und Gipsverbände des Kopfes.

Gleichlaufend mit den Entdeckungen auf den Gebieten der Anatomie und Physiologie erfolgten im Laufe des 20. Jahrhunderts die unterschiedlichsten Versuche, den Liquor in andere Körperteile abzuleiten. So wurde Liquor unter anderem in die Harnleiter, die Jugularvenen, den ductus thoracicus, den Pleuraspalt, die Gallenblase, den Darm, das Herz oder die Eileiter abgeleitet (Lifshutz et al., 2001). Während die meisten Verfahren in den Hintergrund getreten sind und lediglich noch in spezifischen Ausnahmefällen angewandt

werden, gelten die ventrikulo-peritoneale oder ventrikulo-atriale Ableitung heute als Standard.

Von der Antike bis zum 20. Jahrhundert wurden lediglich akute, weil lebensbedrohliche Formen des Hydrocephalus therapiert.

Erst ab den 1960er Jahren und der Entdeckung des Normaldruckhydrocephalus durch Hakim und Adams (Hakim, 1965) wurde klar, dass der chronische Hydrocephalus ebenfalls eine behandlungsbedürftige Krankheit darstellt. Die Entwicklung der Computertomographie ab den 1970er Jahren ermöglichte zudem eine differenziertere Diagnosestellung (Kiefer, 2005).

Die Entdeckung des Silikons während des zweiten Weltkriegs und die Entwicklung des ersten Silikon-Schlitz-Ventils im Jahr 1956 durch J.D. Holter im Kampf um das Überleben seines eigenen Sohnes bildeten die Grundlage für die weitere Entwicklung der Shuntsysteme. Insbesondere die Ventile wurden immer weiter entwickelt, um Über- und Unterdrainage möglichst zu vermeiden. Ein Meilenstein setzten die Schwerkraft-Ventile, bei denen der Liquorfluss der jeweiligen Körperposition angepasst wird. Durch die Entwicklung verstellbarer Ventile wurden die Möglichkeiten der Feineinstellung noch erweitert und können so den Liquorabflussbedürfnissen des Patienten noch besser angepasst werden.

Als Alternative zur Shunt-Implantation kommt bei definierter Indikationsstellung die Ventrikulozisternostomie in Frage. Dabei wird endoskopisch eine Verbindung zwischen dem dritten Ventrikel und dem präpontinen Subarachnoidalraum hergestellt.

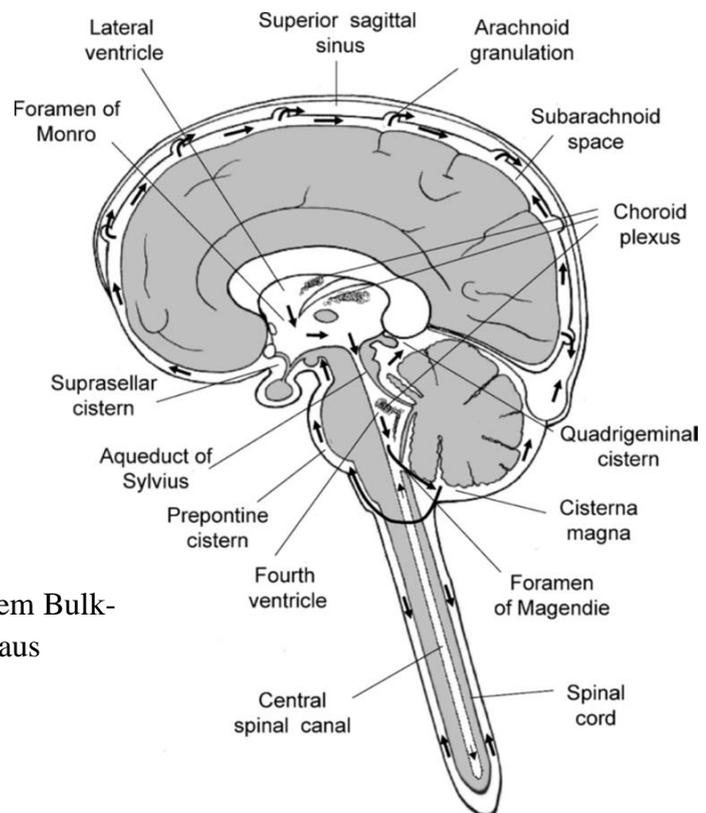
Die Hauptindikation hierfür ist der okklusive Hydrocephalus, z.B. bei Aquäduktstenose. In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass diese Methode ebenfalls bei kommunizierendem (z.B. Normaldruck-) Hydrocephalus erfolgreich eingesetzt werden kann. Die pathophysiologischen Vorgänge, die hierbei eine Rolle spielen, werden unter Punkt 1.3. erläutert.

### 1.3. Pathophysiologie des Hydrocephalus

Das bisher am meisten verbreitete pathophysiologische Modell ist das sogenannte *Bulk-Flow-Modell*. Demnach entsteht der Hydrocephalus als Folge eines Ungleichgewichts zwischen Liquorproduktion und -resorption.

Dabei wird von einer Produktion des Liquors im Plexus choroideus sowie einem gerichteten Liquorfluss von den Seitenventrikeln in den dritten und vierten Ventrikel und anschließend in den Subarachnoidalraum ausgegangen. Dort soll der Liquor zur Konvexität steigen und durch die Paccionischen Granulationen resorbiert werden.

Liegt eine Obstruktion innerhalb des Ventrikelsystems vor, führt dies zum okklusiven Hydrocephalus, während eine Obstruktion ausserhalb des Ventrikelsystems, also zum Beispiel im Bereich der Paccionischen Granulationen, zum kommunizierenden Hydrocephalus führt.



**Abb. 3.** Liquorzirkulation nach dem Bulk-Flow-Modell. Originalabbildung aus Orešković et al., 2011.

Diese Theorie geht auf Dandy et al. zurück, die 1913 bei Hunden zeigten, dass die Blockierung des Aquädukts zu einer Dilatation der proximalen Ventrikel führt. Sie vertraten jedoch die Meinung, dass eine gestörte Resorption im Bereich der Granulationen nicht zu einer Erweiterung der Ventrikel führen dürfte, sondern zu der des Subarachnoidalraums, und stellten die Paccionischen Granulationen als Ort der Liquorresorption in Frage (Dandy et al., 1913). Sie zeigten ebenfalls, dass die Liquorresorption im gesamten Hirn durch die Kapillare erfolgt (Dandy et al., 1913), was später von Greitz (1993) bestätigt wurde.

Inzwischen haben zahlreiche Studien belegt, dass die Pachionischen Granulationen nur unwesentlich zur Liquorresorption beitragen. Neben der Liquorresorption im Hirnparenchym selbst (im postkapillären Bereich) spielen die Resorption über die nasale Mukosa und über die spinalen Wurzeln ebenfalls eine wichtige Rolle (Kiefer, 2005).

Zudem ist gut belegt, dass der Liquorfluss hauptsächlich aus einem pulssynchronen Pendelfluss besteht. Ein gerichteter Nettofluss konnte nur im Bereich des dritten Ventrikels und im Aquädukt nachgewiesen werden und ist extrem gering (pro Herzschlag ca. 7  $\mu$ l Nettofluss und 0,02 ml Pendelfluss) (Greitz et al., 1993, Greitz et al., 1996, Greitz et al., 1997, Kiefer, 2005).

Der „klassischen“ Bulk Flow-Theorie zufolge führt die Resorptionsstörung im Bereich der pachionischen Granulationen zum Aufbau eines Druckgradienten zwischen dem Ventrikelsystem und dem kraniellen Subarachnoidalraum, was eine Ventrikelerweiterung zur Folge hat. Ein solcher Gradient konnte jedoch nie nachgewiesen werden, weder im Tiermodell (Penn et al., 2005) noch beim Menschen (Stephensen et al., 2002).

Hingegen konnte nachgewiesen werden, dass ein Gradient der intrakraniellen Pulsationen zwischen Ventrikel und Hirnparenchym besteht, wobei die Amplitude der Pulsationen in den Seitenventrikeln deutlich höher als im Hirnparenchym ist (Eide, 2008).

Dementsprechend hat sich in den letzten Jahren ein neues pathophysiologisches Modell zur Entstehung des Hydrocephalus herauskristallisiert, das sogenannte *hydrostatische Modell*, dem zufolge der Hydrocephalus durch die erhöhte Pulsatilität des arteriellen intrakraniellen Blutflusses hervorgerufen wird.

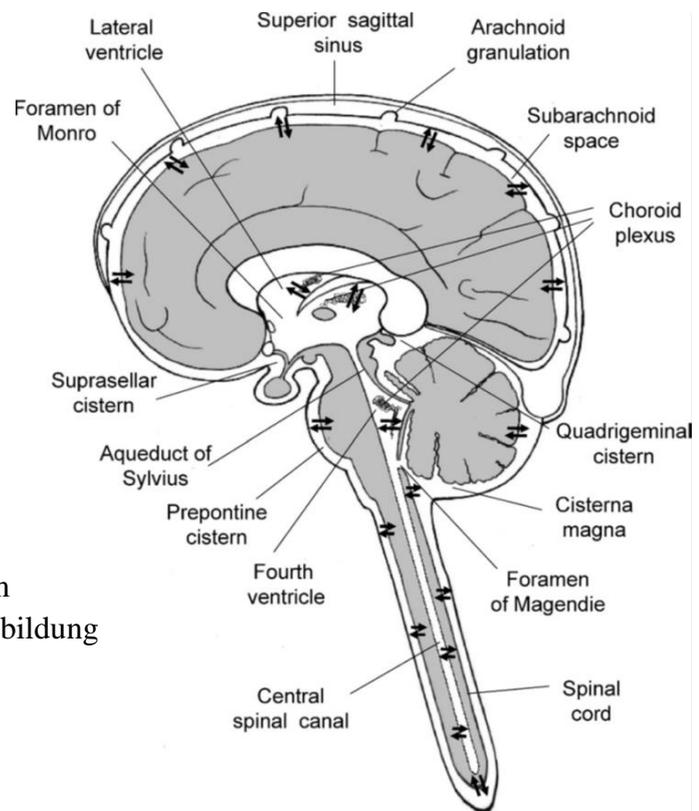
In einer experimentellen Studie an Lämmern erhöhten Di Rocco et al. (1978) die intraventrikuläre Pulsamplitude mithilfe eines in einem Seitenventrikel platzierten und im Herzfrequenztakt dilatierenden Ballons. Obwohl der mittlere intrakranielle Druck unverändert blieb, kam es zu einer Erweiterung des Ventrikels, in dem der Ballon platziert war. Ein aufgepumpter aber nicht pulsierender Ballon beeinflusste die Ventrikelweite nicht. Dies war der erste experimentelle Nachweis dafür, dass erhöhte Pulsatilität des arteriellen intrakraniellen Blutes imstande ist, die Ventrikel zu erweitern.

Dem „neuen“ *hydrostatischen Modell* zufolge ist die intrakranielle Compliance beim Hydrocephalus erniedrigt, was zu einer Einschränkung der Pulsation der Arterien (also deren Ausweitung während der Systole) führt. Dies wiederum führt zu einem Zusammenbruch des Windkessel-Mechanismus und zu einer erhöhten Pulsatilität, die eine Erweiterung der Ventrikel zur Folge hat. Zudem werden die Hirnkapillare komprimiert,

mit der Konsequenz, dass die Compliance weiter sinkt. So entsteht ein circulus vitiosus (Egnor et al., 2002; Greitz, 2004).

Zudem führt die verminderte Compliance zu einer Zunahme des Widerstands für den arteriellen Blutfluss, sodass der zerebrale Blutfluss (CBF) abnimmt.

Der verminderte zerebrale Blutfluss kann die mehrfach festgestellte Abnahme des Liquorumsatzes (Johanson et al., 2008) erklären, was wiederum mit einer geringeren Clearance toxischer Metabolite in Verbindung stehen könnte.



**Abb. 4.** Liquorzirkulation nach dem hydrostatischen Modell. Originalabbildung aus Orešković et al., 2011

Dieser hydrodynamischen Theorie zufolge führt die operative Therapie, sei es mittels ventrikuloperitonealem Shunt oder mittels Ventrikulozisternostomie, zu einer Zunahme der Compliance, einer Dilatierung der bisher komprimierten Venen und hierdurch zu einer Verbesserung des Blutflusses, was die postoperative klinische Besserung erklären könnte. Tatsächlich wurde gezeigt, dass der zerebrale Blutfluss bei Patienten mit Hydrocephalus (sowohl im Vergleich zu gesunden Probanden als auch zu Patienten mit Alzheimer-Demenz oder zerebraler Atrophie) vermindert ist (Greitz et al., 1969; Waldemar et al., 1993; Kristensen et al., 1996; Owler und Picard, 2001; Takaya et al., 2010). Nach Entlastungspunktion oder Shuntimplantation nimmt der CBF wieder zu (Greitz, 1969;

Waldemar et al., 1993; Mori et al., 2002; Klinge et al., 2002; Mataró et al., 2003 ; Hertel et al., 2003; Momjian et al., 2004).

Im Gegensatz zum klassischen pathophysiologischen Modell bietet das neue hydrostatische Modell eine Erklärung für die auffällig hohe Koinzidenz von Normaldruckhydrocephalus und kardiovaskulären Risikofaktoren, subkortikaler arteriosklerotischer Encephalopathie (SAE) sowie vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz.

#### 1.4. Verschiedene Formen des Hydrocephalus

Grobe Unterscheidungsmerkmale des Hydrocephalus sind :

- a) Funktionell : okklusiv versus malresorptiv
- b) Klinisch : akut versus chronisch

##### **a) Okklusiv versus malresorptiv**

Beim *okklusiven* Hydrocephalus führt eine *Abflussstörung*, zum Beispiel infolge einer Aquäduktstenose, einer Chiari-Malformation oder eines Tumors im Ventrikelsystem, zu einem „Stau“ des Liquors mit konsekutiver Druckerhöhung und Dilatierung der vorgeschalteten Ventrikel.

Beim *malresorptiven* oder „kommunizierenden“ Hydrocephalus dagegen zirkuliert der Liquor frei im Ventrikelsystem. Klassischerweise geht man von einer *Resorptionsstörung* aus. Diese kann „sekundär“ auftreten - zum Beispiel als Folge einer Subarachnoidalblutung oder Meningitis -, oder „primär“ bzw. „idiopathisch“, d.h. ohne erkennbaren Grund, z.B. beim idiopathischen Normaldruckhydrocephalus (iNPH). Wie bereits erwähnt, kann die Entstehung des kommunizierenden Hydrocephalus durch erhöhte Pulsatilität erklärt werden.

Beim okklusiven Hydrocephalus besteht die Möglichkeit einer operativen Beseitigung des Hindernisses und der Wiederherstellung der „Kommunikation“ zwischen den verschiedenen Liquorkompartimenten, z.B. durch Resektion eines Tumors oder durch Ventrikulozisternostomie bei Aquäduktstenose.

Beim kommunizierenden Hydrocephalus dagegen besteht die operative Therapie in der Regel in der Implantation eines Shunts (ventrikulo-atrial oder ventrikulo-peritoneal). Der

„klassischen“ Theorie zufolge wird die Resorptionsstörung dadurch kompensiert, dass der Liquor abgeleitet wird. Im „neuen“ Modell wird der Effekt der Erhöhung der Compliance (Maß für die Dehnbarkeit des Gesamtsystems) zugeschrieben.

In der Literatur wird ebenfalls von erfolgreicher Therapie mittels Ventrikulozisternostomie bei kommunizierendem Hydrocephalus berichtet. Dies ist mit dem „klassischen“ Modell nicht erklärbar, kann aber durch die Wiederherstellung einer ursprünglich zu niedrigen Compliance erklärt werden.

### **b) Akut versus chronisch**

Entwickelt sich die Störung innerhalb weniger Stunden oder Tage, spricht man von *akutem* Hydrocephalus. In diesem Fall prägen Zeichen akut erhöhten Hirndrucks das klinische Bild: Kopfschmerzen, Erbrechen, Bewusstseinstörung. Es handelt sich hierbei um eine lebensbedrohliche Situation, da zum einen der zerebrale Blutfluss und hiermit die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung des Hirnparenchyms vermindert sind, und zum anderen in schweren Fällen eine Herniation droht.

Entwickeln sich die Symptome dagegen schleichend über Monate oder Jahre, spricht man von *chronischem* Hydrocephalus. Klinisch findet man bei Erwachsenen typischerweise die aus Gangstörung, kognitiver Störung und Inkontinenz bestehende sog. Hakim-Trias.

Diese Symptome sind vermutlich multifaktoriell bedingt : mechanische Dehnung langer Bahnen, Reduktion des zerebralen Blutflusses (*cerebral blood flow, CBF*) mit periventrikulärer Ischämie, Stau des Liquors mit Akkumulation toxischer Metabolite (Chrysikopoulos , 2009; Silverberg, 2004; Momjian et al., 2004; Johanson, 2009).

## **2. Normaldruckhydrocephalus**

Der sog. Normaldruckhydrocephalus ist eine der häufigsten Hydrocephalus-Formen bei Erwachsenen und seit der ersten Beschreibung 1965 im *New England Journal of Medicine* (Adams et al., 1965; Hakim und Adams, 1965) kontinuierlich Gegenstand intensiver Forschung.

Die Diagnosestellung erfolgt durch die Kombination klinischer und radiologischer Merkmale.

### 3.1. Epidemiologie

Zur Epidemiologie des Normaldruckhydrocephalus sind wenig Daten verfügbar. In einer retrospektiven Studie schätzen Marmarou et al., dass die Prävalenz des NPH bei Pflege- und Altersheimbewohnern zwischen 9 und 14 % liegt (Marmarou et al., 2007).

Obwohl dieses Syndrom zunehmend bekannt ist, legen epidemiologische Studien nahe, dass es weiterhin bei vielen Patienten nicht erkannt wird (Brean und Eide, 2008; Jaraj et al., 2014). Insbesondere die Tatsache, dass der Normaldruckhydrocephalus häufig in Verbindung mit anderen Pathologien wie dem Morbus Alzheimer oder vaskulären Demenzen auftritt (Bech-Azedine et al., 2001; Savoleinen et al., 1999), erschwert den Zugang zur Diagnostik.

Dauch und Zimmermann berichten über einen Häufigkeitsgipfel des idiopathischen Normaldruckhydrocephalus im 7. Lebensjahrzehnt, jedoch mit einem Viertel der Patienten unter 50 Jahren (Dauch und Zimmermann, 1990). In einer norwegischen Population fanden Brean und Eide eine Zunahme der Prävalenz mit zunehmendem Alter und die höchste Prävalenz bei Patienten im 8. Lebensjahrzehnt (Brean und Eide, 2008). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Jaraj et al. (2014): In einer retrospektiven Studie, die auf einem schwedischen Patientenregister basierte, erfüllten 0,2% der Patienten unter 80 Jahren die Kriterien eines „wahrscheinlichen NPH“ (*probable NPH*, nach Relkin et al., 2005), gegenüber 5,9% der über 80-jährigen Patienten.

Einige Autoren berichten auch von iNPH-ähnlichen Fällen bei Kindern (Bret und Chazal, 1995; Bret et al., 2002; Torkelsson et al., 1985).

Beim sekundären NPH befindet sich der Häufigkeitsgipfel in der 4. Lebensdekade. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

### 3.2. Klinische Merkmale

Typisch ist die aus Gangstörung, kognitiver Störung und Urininkontinenz bestehende sogenannte *Hakim-Trias*, wobei nicht zwingend alle Symptome gleichzeitig vorhanden sein müssen und diese Symptome an sich nicht spezifisch für den NPH sind.

Am häufigsten findet man Gangstörungen, während Inkontinenz oft schon ein Spätsymptom darstellt. Ebenfalls häufig sind Kopfschmerzen und Schwindel, die deshalb auch im Kiefer-Index berücksichtigt werden (Kiefer et al., 2003) (siehe Tabelle 1, Seite 21).

Die **Gangstörung** ist vermutlich deshalb das am häufigsten berichtete Symptom, weil sie am ehesten sozial akzeptiert wird, während Inkontinenz oder Demenz häufig mit einem Schamgefühl verbunden sind und erst auf gezielte Nachfrage berichtet werden. Zudem ist es häufig das Symptom, das die Patienten im Alltag am meisten beeinträchtigt. Im Gegensatz zu einer beginnenden Demenz oder Inkontinenz kann die Gangstörung darüber hinaus kaum verborgen werden und fällt den Angehörigen meist als Erstes auf.

Das Gangbild wird als langsam, breitbasig und „magnetisch“ beschrieben, d.h. es scheint, als würden die Füße am Boden festkleben. Die Verlangsamung der Gehgeschwindigkeit beruht hauptsächlich auf der Verkürzung der Schrittlänge, weniger auf einer Verlangsamung der Kadenz (Stolze et al., 2000). Die Kniestreckung ist unzureichend, was zu einer verminderten Schritthöhe führt. Der Vorfuß ist typischerweise außenrotiert (Stolze et al., 2000).

In vieler Hinsicht ähnelt die Gangstörung derjenigen, die man bei Patienten mit Morbus Parkinson findet. Zwei Studien widmen sich dem Vergleich der Gangstörungen im Rahmen eines Normaldruckhydrocephalus und eines M.Parkinson und kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Bugalho et al., 2013; Stolze et al., 2001): Bei beiden Erkrankungen findet man im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine Verlangsamung der Ganggeschwindigkeit, eine Verkürzung der Schrittlänge und der Schritthöhe sowie gestörte posturale Reflexe. Während die Gangstörung bei Patienten mit Hydrocephalus häufig eines der ersten Symptome darstellt und bei der Diagnosestellung relativ ausgeprägt ist, konsultieren Patienten mit einem Parkinson-Syndrom dagegen meist zuerst aufgrund anderer Symptome. Bei Patienten mit M.Parkinson tritt die Gangstörung meist in einem Stadium auf, in dem andere Symptome bzw. Zeichen, wie z.B. Rigor und Hypokinesie schon deutlich ausgeprägt sind (Bugalho et al., 2013). Im Gegensatz zu M.Parkinson wird bei Patienten mit Hydrocephalus keine Camptocormie beobachtet (Stolze et al., 2000), sondern eher eine Fallneigung nach hinten (Blomsterwall et al., 2000). Zudem ist die Mitbewegung der Arme bei Patienten mit Hydrocephalus nicht gestört (Stolze et al., 2001).

Geeignete Tests zur Erfassung der Gangstörung sowie einer eventuellen Besserung nach Entlastungspunktion oder Shuntimplantation sind zum Beispiel der „*timed up-and-go test*“, bei dem die Zeit gemessen wird, die ein Patient braucht, um von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, zum Stuhl zurückzukehren und sich wieder hinzusetzen. Alternativ

kann man auch die Zeit und die Schrittzahl erfassen, die der Patient mit selbst gewählter Gehgeschwindigkeit für eine Strecke von zehn Metern braucht.

Noch sensitiver ist jedoch eine „doppelte Aufgabe“ („*dual task*“), die zum Beispiel im Gehen und gleichzeitigem Rückwärtszählen bestehen kann (Armand et al., 2011). Mithilfe dieser doppelten Aufgabe können diskrete Gangstörungen bzw. Besserungen der Gangstörung nach Entlastungspunktion erfasst werden, die bei einer einfachen Ganganalyse nicht in Erscheinung treten.

Durch derartige Tests kann also die Aussagekraft von Entlastungspunktionen verbessert werden.

Neben der Gangstörung treten häufig auch eine Gleichgewichtsstörung oder posturale Instabilität auf, die zu einem erhöhten Sturzrisiko führt (Blomsterwall et al., 1995; Blomsterwall et al., 2000). Von manchen Patienten wird dies auch als Schwindel empfunden. Passend hierzu konnten Lundin et al. (2013) zeigen, dass die posturale Instabilität beim Hydrocephalus zu einem großen Teil auf einer Störung der vestibulären Funktion beruht. Die posturale Instabilität bzw. der Schwindel werden neben der Hakim-Trias ebenfalls in verschiedenen Graduierungssystemen berücksichtigt, z.B. im Kiefer-Index oder in der Graduierung nach Hellström (Kiefer et al., 2003; Hellström et al., 2012).

Nach Entlastungs-Lumbalpunktion oder nach Shuntimplantation erhöht sich die Gehgeschwindigkeit bei Patienten mit NPH um ca. 20 %. (Stolze et al., 2001).

Von der aus Gangstörung, kognitiver Verschlechterung und Inkontinenz bestehende Trias ist die Gangstörung das Symptom mit der höchsten Besserungsrate nach Shuntimplantation: In einer amerikanischen Studie über das subjektive Empfinden nach erfolgter Shuntimplantation berichteten 81,1 % der Patienten (bzw. deren Angehörige) über eine Besserung der Gangstörung, 64,4 % über eine Besserung der Demenz und 55,9 % über eine Besserung der Inkontinenz (Cage et al., 2011).

Die Besserung der Gangstörung nach externer lumbaler Drainage, die in manchen Kliniken gegenüber der Entlastungs-Lumbalpunktion bevorzugt wird, gilt als der beste Prädiktor für ein gutes Outcome nach Shuntimplantation (Marmarou et al., 2005a).

Die **Harninkontinenz** ist Folge einer Detrusor-Überaktivität (Sakakibara et al., 2008) und entwickelt sich in der Regel schleichend. Erst tritt nur eine erhöhte Miktionsfrequenz auf,

später ein imperativer Harndrang. Dabei wird die Situation für den Patienten häufig dadurch erschwert, dass die Gangstörung ein rechtzeitiges Aufsuchen der Toilette unmöglich macht. Im Verlauf treten eine Dranginkontinenz, später eine permanente Harninkontinenz auf.

In seltenen Fällen kann ebenfalls eine Stuhlinkontinenz hinzukommen; sie weist auf eine schwere, subkortikale Frontalhirnstörung als Folge des Hydrocephalus hin (Kiefer und Unterberg, 2012).

Die **kognitiven Störungen** ähneln auf den ersten Blick denen, die man bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ beobachten kann. Bei beginnender Demenz stellt der Normaldruckhydrocephalus als eine der wichtigsten behandelbaren Demenz-Formen (neben Vitamin B-12-Mangel, Hypothyreose, medikamenteninduzierten Formen oder kognitiven Defiziten im Rahmen einer Depression) eine wichtige Differentialdiagnose dar (Freter et al. 1998).

Typisch ist eine psychomotorische Verlangsamung bis hin zur Apathie. Lindqvist et al. beschreiben ein „*somnolens-sopor-coma disorder*“ (*SSCD*), das sich je nach Ausprägung in Form von verminderter Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung, schlaffer Körperhaltung, psychomotorischer Dämpfung oder Tendenz zum Einschlafen manifestieren kann (Lindqvist et al., 1993). Das Profil zeichnet sich ebenfalls durch eine Störung bestimmter Frontalhirnfunktionen wie der des Arbeitsgedächtnisses, der kognitiven Flexibilität und der Exekutivfunktionen aus.

Wie bei der Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) sind sofortiger und verzögerter Abruf (verbales Gedächtnis) gestört, wobei die Wiedererkennungslleistung bei Patienten mit Normaldruckhydrocephalus besser erhalten bleibt (Iddon et al., 1999). Die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sowie die Rechenschwierigkeiten sind dagegen bei Patienten mit iNPH stärker ausgeprägt als bei Patienten mit AD (Ogino et al., 2006).

Im Frühstadium eines Normaldruckhydrocephalus sind vor allem die exekutiven Funktionen gestört. Der in der klinischen Praxis häufig benutzte *Mini-Mental-Status-Test* (*MMST*) (Folstein et al., 1975) zeigt in diesem Stadium noch normale Ergebnisse. Erst wenn eine Progression in eine globalere Demenz stattfindet, die zu einer Störung weiterer Funktionen führt, wird der MMST pathologisch. Auch wenn sich der MMST in dieser Phase nach Shunt-Implantation noch verbessern kann, sind die frontalen Störungen mittlerweile irreversibel (Iddon et al., 1999).

Auch psychiatrische Symptome sind bei Patienten mit Hydrocephalus eher die Regel als die Ausnahme: In einer Studie von Kito et al. (2009) hatten fast drei Viertel (73,4%) der Patienten mit iNPH mindestens eines der zehn untersuchten psychiatrischen Symptome (Wahnsymptome, Halluzinationen, Agitiertheit, Depression, Angst, Euphorie, Apathie, Reizbarkeit, motorische Stereotypien, Enthemmung). Am häufigsten waren dabei Apathie (70,3 %), Angst (25,0 %), Agitiertheit (17,2 %), Depression und motorische Stereotypien (jeweils 14,1%). Oliveira et al. (2014) kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Ein geeigneter und zugleich leicht im klinischen Alltag durchzuführender Test zur Erfassung der kognitiven Störung bei NPH besteht darin, rückwärts zählen zu lassen, z.B. von 20 bis Null („*Counting-Backward Test*“). Dabei werden der erste Fehler sowie die Differenz zwischen der Zeit zum Rückwärtszählen und der Zeit zum Vorwärtszählen erfasst (Kanno et al., 2012).

Ebenfalls sehr sensitiv in Bezug auf postoperative Änderungen ist der sogenannte „*Grooved Pegboard Test*“ (*GPT*). Es handelt sich dabei um ein Steckbrett mit 25 Löchern und den zugehörigen Pins, die über eine runde und eine angeschrägte Seite verfügen und zu Beginn in einer Sammelmulde liegen. Die Patienten sollen so schnell wie möglich die Pins in die Vertiefungen einfügen, was nur möglich ist, wenn die Pins richtig gedreht werden. Die Zeit wird für beide Hände in Sekunden gemessen und addiert. Hiermit wird sowohl die Geschwindigkeit als auch die Genauigkeit der Hand-Auge-Koordination erfasst (Hellström et al., 2012).

Die Diagnosestellung wird dadurch erschwert, dass die einzelnen Symptome des Normaldruckhydrocephalus sehr unspezifisch sind und bei einer Reihe neurologischer sowie nicht-neurologischer Erkrankungen auftreten können (z.B. Spinalkanalstenose, rheumatische Erkrankungen, M.Parkinson, periphere Neuropathien, Harnwegsinfekte, Vitamin B12-Mangel, degenerative oder vaskuläre Demenzen) (Malm et al., 2013).

Zudem kann ein Hydrocephalus auch zusätzlich zu anderen neurologischen Erkrankungen auftreten. So wurde zum Beispiel eine hohe Koinzidenz mit dem Morbus Alzheimer nachgewiesen (Savolainen et al., 1999).

Zur standardisierten Erfassung der klinischen Symptomatik wurde eine Vielzahl an Skalen entwickelt. An der Universitätsklinik Homburg wird routinemäßig der Kiefer-Index

benutzt. Dieser berücksichtigt neben der Hakim-Trias zusätzlich Kopfschmerzen und Schwindel (siehe Tabelle 1).

Symptome	Punkte
<b>Kognitiv</b>	
keine klinisch apparente Beeinträchtigung	0
Vergesslichkeit, Konzentrationsstörungen	1
Apathie, teilorientiert und vergesslich mit Konzentrationsstörungen	3
Werkzeugstörung oder völlig desorientiert	5
<b>Gangstörung</b>	
keine Gangstörung oder nur in speziellen Tests nachweisbar (z.B. Blindgang)	0
breitbeinig, ataktisches, in sich aber sicheres Gangbild (ohne Gehhilfe)	2
beschwerliches Gehen, nur mit Gehhilfe möglich (Rollator, Stock)	4
nur wenige Schritte mit Unterstützung einer Person möglich	5
gehunfähig	6
<b>Inkontinenz</b>	
keine Inkontinenz	0
zeitweilige Inkontinenz (z.B. nachts)	3
ständige Urininkontinenz	4
Stuhl- und Urininkontinenz	6
<b>Kopfschmerz</b>	
kein Kopfschmerz	0
intermittierender Kopfschmerz (z.B. nach Nachtruhe) oder dauerhafter geringer Kopfschmerz	1
dauerhafter, heftiger Kopfschmerz	4
<b>Schwindel</b>	
kein Schwindel	0
unter Belastung (z.B. Treppenlaufen) oder intermittierender spontaner Schwindel	1
dauerhafter Schwindel	2

**Tab. 1:** Kiefer-Index. Quelle : Kiefer et al., 2003.

### 3.3. Radiologische Merkmale

Zur Erhärtung der klinischen Verdachtsdiagnose eines Normaldruckhydrocephalus ist die kraniale Bildgebung indiziert. Hier kommen entweder die Computertomographie oder die Kernspintomographie zum Einsatz.

Typisch für den Normaldruckhydrocephalus sind erweiterte innere Liquorräume ohne wesentliche Erweiterung der äußeren Liquorräume.

Bezüglich der inneren Liquorräume ist vor allem die Erweiterung der Seitenventrikel von Bedeutung, während die Weite des dritten und vierten Ventrikels für die Diagnosestellung unerheblich ist, da diese sowohl erweitert als auch von normaler Größe sein können.

Zur Erfassung der Ventrikelweite wurde in früheren Studien häufig der Evans-Index verwendet. Allerdings zeigen neuere Studien, dass dieser Index schlecht mit dem Ventrikelvolumen korreliert. Als Alternative haben O'Hayon et al. (1998) den *Frontal and Occipital Horn Ratio (FOHR)* vorgeschlagen, der die Weite sowohl der Vorder- als auch der Hinterhörner berücksichtigt. Sie zeigten, dass er im Gegensatz zum Evans-Index gut mit dem Ventrikelvolumen korreliert ( $r=0,852$ ) und altersunabhängig ist, sich also sowohl für Kinder als auch für Erwachsene eignet. Außerdem zeigten Kulkarni et al. (1999), dass er der subjektiven Einschätzung überlegen ist und eine sehr gute „*interobserver reliability*“ zeigt (Übereinstimmung zwischen mehreren Beobachtern/Begutachtern).

Allerdings haben Jamous et al. (2003) darauf hingewiesen, dass das Volumen von sehr engen Ventrikeln mit dem FOHR überschätzt wird. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, haben sie den *Frontal and Occipital Horn Width Ratio (FOHWR)* entwickelt und gezeigt, dass dieser noch besser mit dem Ventrikelvolumen korreliert als der FOHR, insbesondere bei Vorliegen schmaler oder asymmetrischer Ventrikel.

Die Berechnung dieser Indices wird in dem Abschnitt „Material und Methode“ (C.8.) dargelegt.

Im Gegensatz zu den Ventrikeln sind die vertexnahen Subarachnoidalräume beim Normaldruckhydrozephalus eng; dies erkennt man am besten auf koronaren Schnitten.

Dieses Missverhältnis zwischen der Weite innerer und äußerer Liquorräume stellt ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu den degenerativen Demenzen dar, bei denen durch generalisierte Hirnatrophie nicht nur die inneren, sondern auch die äußeren Liquorräume erheblich erweitert sind.

Eine Erweiterung der basalen und insbesondere der sylvischen Zisternen dagegen stellt kein Gegenargument dar, sondern unterstützt die Diagnose eines Normaldruckhydrozephalus. Dieses Phänomen wurde erstmals 1998 von Kitagaki et al. beschrieben und wird heute als *Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus (DESH)* bezeichnet (Akiguchi et al., 2014; Hashimoto et al., 2010; Kitagaki et al., 1998; Nishida et al., 2014; Yamashita et al., 2010).

Als Zusatzkriterium bietet die Kernspintomographie im Gegensatz zur Computertomographie die Möglichkeit, mithilfe des „*Flow Void-Phänomens*“ den Fluss im Aquädukt zu beurteilen. Dieses Phänomen beruht darauf, dass fließende Flüssigkeiten (z.B. Blut oder Liquor) auf T2- gewichteten Sequenzen zu einer Aufhebung des Signals führen. Bei Patienten mit NPH führt die verstärkte Pulsation des Liquors zu einem beschleunigten Liquorfluss im Aquädukt, sodass dieser signalarm erscheint, während er bei geringem Fluss signalreich erscheinen würde.

Dieses Flow Void-Phänomen kann mithilfe eines Scores quantifiziert werden. Dieser ist bei Patienten mit iNPH signifikant höher als bei gleichaltrigen gesunden Probanden oder Patienten mit degenerativer Demenz (Algin et al., 2009). Ob dieser Score zudem ein guter Prädiktor für das Outcome nach Shuntimplantation ist, bleibt umstritten (Algin et al., 2009; Virhammar et al, 2014).

### 3.4. Invasive Diagnostik und Indikation für eine operative Therapie

Ergibt sich klinisch und radiologisch der Verdacht auf ein Normaldruckhydrocephalus, ist die Indikation für eine operative Therapie (Standard ist hier die Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts) zu prüfen.

Nur durch eine genaue Indikationsstellung für eine Operation können gute postoperative Ergebnisse erzielt werden. In den 1960er Jahren führte die Begeisterung über die Entdeckung einer „heilbaren Demenz“ zu einer sehr großzügigen Indikationsstellung für Shuntimplantationen bei Demenz. Es überrascht nicht, dass der erwartete Therapieerfolg in vielen Fällen ausblieb. Heute wird die Indikation für eine operative Therapie viel differenzierter gestellt; dementsprechend ist die Erfolgsrate heute deutlich gestiegen. Rezente Studien berichten von Besserungsraten von über 80% (Klinge et al. 2012; Cage et al., 2011). Dabei führt die Besserung oder das Verschwinden der Symptome ebenfalls zu einer Verbesserung der Selbstständigkeit, wie in der *Europäischen Multizentrischen Studie* aus dem Jahr 2012 gezeigt: Präoperativ waren 53% der Patienten in der Lage, sich selbstständig zu versorgen; postoperativ waren es 82% (Klinge et al., 2012). Auch nach sechs Jahren profitieren noch 74% der Patienten von der Implantation eines ventrikuloperitonealen Shunts (Gölz et al., 2014).

Trotz der erzielten riesigen Fortschritte besteht heute immer noch kein Konsens darüber, mit welcher Methode die Patienten am besten identifiziert werden können, die von einer Operation profitieren werden.

Eine aufgrund der Einfachheit ihrer Durchführung weit verbreitete Methode ist die sogenannte Entlastungspunktion, auch „*CSF Tap-Test*“ genannt : bei einer Lumbalpunktion werden 30 bis 50 ml Liquor entnommen, um den Effekt einer Liquordrainage mittels Shunt kurzfristig zu simulieren (Wikkelse et al., 1982). Wird dadurch eine klinische Besserung erzielt, gilt der Test als positiv. In diesem Fall profitieren die Patienten von einer Shuntimplantation.

Ist der Test hingegen negativ (d.h. ist keine klinische Besserung feststellbar), bedeutet dies jedoch nicht, dass der Patient nicht von einer Operation profitieren würde. Es wurde mehrfach gezeigt, dass selbst bei negativem Tap-Test eine Besserung nach Shuntimplantation möglich ist (Fischer, 1982; Malm et al., 1995; Hebb und Cusimano, 2001). Dementsprechend ist der Nutzen dieses Tests umstritten, da er im positiven Fall zwar die Diagnose unterstützt, im negativen Fall jedoch nicht weiter verwertbar ist. Je nach Studie beträgt der positive prädiktive Wert 73-100%, der negativ prädiktive Wert 23-42% (Marmarou et al., 2005c). Zudem können die Ergebnisse durch einen Placebo-Effekt beeinflusst werden (Gupta und Lang, 2011).

Eine einmalige Messung des intrakraniellen Drucks (ICP) ist ebenfalls nicht wegweisend, da der ICP sich in der Regel im Normbereich befindet bzw. Erhöhungen nur phasenweise auftreten. Alternativ können lumbale Liquordrainagen über mehrere Tage, Langzeit-Messungen des intrakraniellen Drucks (z.B. über 48 Stunden) oder liquordynamische Tests durchgeführt werden.

Diese Zusatzdiagnostik ist bei klinischem Verdacht auf einen NPH und negativem Tap-Test unerlässlich, da man sonst vielen Patienten eine effektive Therapie vorenthalten würde. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird betont, dass ein konservatives Vorgehen erst dann gerechtfertigt ist, „wenn *trotz Zusatzdiagnostik* keine eindeutige Indikation für die Shunt-Operation zu stellen ist“. Der aktuellen Studienlage könne jedoch nicht entnommen werden, welcher Test überlegen ist, sodass der Test eingesetzt werden solle, „für den in der jeweiligen Klinik die größere Erfahrung vorliegt“ (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie 2012).

An der Universitätsklinik Homburg werden in erster Linie liquordynamische Tests durchgeführt. Hiermit wird untersucht, wie der Liquorraum auf Druck- und Volumenänderungen reagiert. Verschiedene Formen liquordynamischer Tests werden unter Punkt sechs erläutert.

Neben einer genauen Indikationsstellung spielt auch der Zeitpunkt der Therapie eine wichtige Rolle. In einer Studie über den „natürlichen Verlauf“ des iNPH bei Patienten, die zwischen drei Monaten und zwei Jahren auf eine Operation warten mussten, zeigen André et al. (2013), dass die Patienten zwar auch im fortgeschrittenen Stadium noch von einer Shuntimplantation profitieren, die Symptome jedoch mit der Zeit immer gravierender werden und zum Teil irreversibel sind.

### 3.5. NPH und Komorbiditäten

Mehrere Autoren haben auf die häufige Koinzidenz von NPH und Hypertonie hingewiesen (Earnest et al., 1974; Koto et al., 1977; Haidri et al., 1977; Shukla et al., 1980).

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie ist bei Patienten mit NPH sowohl im Vergleich zu Patienten mit Alzheimer-Demenz (Graff-Radford und Godersky, 1987) als auch im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Probanden (Krauss et al., 1996; Casmiro et al., 1989) signifikant erhöht.

Dem hydrodynamischen Modell zufolge könnte hier ein ursächlicher Zusammenhang bestehen, da die arterielle Hypertonie sowohl per se als auch über die Entwicklung von Arteriosklerose und den Zusammenbruch des Windkessel-Mechanismus zu einer erhöhten Pulsatilität führt (Greitz, 2004).

Einige Studien haben sich auch mit dem Zusammenhang zwischen NPH und Diabetes mellitus befasst. Jacobs et al. (1977) fanden eine deutlich höhere Prävalenz des diabetes mellitus bei Patienten mit NPH als in einer gleichaltrigen Kontrollgruppe (51,5% vs.12,1%).

Neben der arteriellen Hypertonie und dem Diabetes mellitus finden sich bei Patienten mit Hydrocephalus ebenfalls sehr häufig Zeichen einer zerebralen Mikroangiopathie, was

bereits in den 70er Jahren histologisch (DeLand et al., 1972; Koto et al., 1977; Earnest et al., 1974) und später mit Hilfe computertomographischer und magnettomographischer Bildgebung gezeigt wurde (Bradley et al., 1991; Kristensen et al., 1996; Godersky et al., 1990).

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine zerebrale Mikroangiopathie an der Pathogenese des idiopathischen Normaldruckhydrocephalus ursächlich beteiligt ist. Multiple kleine Infarkte können die Elastizität des Gewebes reduzieren, was eine Erweiterung der Ventrikel durch die ohnehin bei arterieller Hypertonie verstärkte Hirnpulsation begünstigen würde (Earnest et al., 1974; Koto et al., 1977). Andererseits ist es denkbar, dass die durch den NPH bedingte Kompression des Parenchyms zu lakunären Infarkten führt (Fischer, 1982), sodass auch hier ein *circulus vitiosus* entsteht.

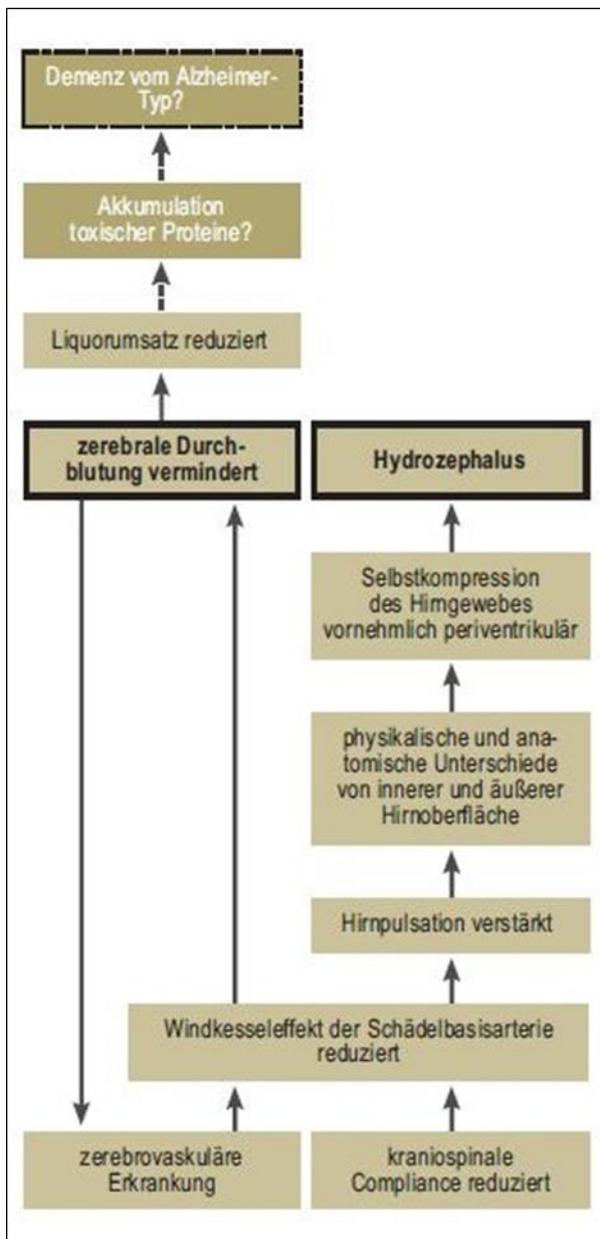
Ebenfalls sehr häufig festzustellen sind flächige Demyelinisierungsherde periventrikulär oder im tiefen Marklager, wie sie für den M.Binswanger typisch sind. Sowohl aus klinischer als auch aus radiologischer Sicht können sich der Normaldruckhydrocephalus und der Morbus Binswanger sehr ähneln, sodass eine gemeinsame Pathogenese nicht auszuschließen ist (Tullberg et al., 2002). Gallasi et al. (1991) vertreten sogar die Meinung, dass es sich um zwei Erscheinungsformen derselben Entität handelt, die sich im Laufe der Jahre immer weiter annähern.

Auch der Morbus Alzheimer, der sich teilweise durch ähnliche klinische Symptome äußert wie der NPH, ist überzufällig häufig damit assoziiert (Savolainen et al., 1999). Je nach Studie werden bei 30-70% der Patienten mit NPH histologisch Alzheimer-typische Läsionen gefunden (Leinonen et al., 2012; Bech-Azeddine et al., 2007; Golomb et al., 2000).

Bei Patienten mit einer positiven Biopsie glich das Outcome nach Shuntimplantation jedoch dem der Patienten mit negativer Biopsie (Golomb et al., 2000).

Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und NPH besteht darin, dass der verminderte zerebrale Blutfluss (Owler und Pickard, 2001) und der damit einhergehende verminderte Liquorumsatz (Johanson et al., 2008) zu einer Akkumulation toxischer Proteine (z.B. Beta-Amyloid) und damit zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz führt (Silverberg et al., 2003; Chakravarty et al., 2004; Bateman et al., 2004; Kiefer und Unterberg, 2012). Diese Modellvorstellung wird in Abbildung 5 illustriert.

Hingegen erbrachte der Versuch, bei Patienten mit reiner Alzheimer-Demenz ohne Hinweise auf einen Normaldruckhydrozephalus die Clearance toxischer Proteine mithilfe eines Shunts zu verbessern, keine klinische Besserung (Silverberg et al., 2008).



**Abb. 5.** Pathophysiologische Modellvorstellung des Normaldruckhydrozephalus. Originalabbildung aus Kiefer und Unterberg, 2012.

### 3. LOVA

Eine Sonderform des chronischen bzw. Normaldruck-Hydrocephalus stellt der *LOVA (Longstanding Overt Ventriculomegaly in Adults)* dar, der erstmals 2000 von Oi et al. beschrieben wurde (Oi et al., 2000). Typisch für diese Form ist eine starke Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Ventrikelweite und der vergleichsweise milde ausgeprägten klinischen Symptomatik. Wahrscheinlich leiden die betroffenen Patienten seit vielen Jahren - meistens seit der Kindheit - unter erhöhtem Hirndruck, entwickeln aber erst im Erwachsenenalter Symptome. Klinisch auffällig und für den LOVA-Hydrocephalus typisch ist eine Makrocephalie. Trotz der jahrelang geringen Ausprägung der Symptome handelt es sich um ein progredientes und hiermit behandlungsbedürftiges Krankheitsbild. Wird die Therapie zu lange hinausgezögert, kommt es zu irreversiblen Schäden der Hirnsubstanz. Als Therapie kommen sowohl die Ventrikulozisternostomie als auch die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts in Frage (Kiefer et al., 2002a).

### 4. Pseudotumor cerebri

Es handelt sich hierbei um einen chronisch erhöhten intrakraniellen Druck, wie er bei einem Tumor vorkommen kann, jedoch ohne intrakranielle Raumforderung (deshalb die Bezeichnung „Pseudo“-Tumor).

Der Pseudotumor cerebri wird auch *Idiopathische Intrakranielle Hypertension (IIH)* oder *Benigne Intrakranielle Hypertension (BIH)* genannt, wobei das Krankheitsbild im Hinblick auf die Erblindungsgefahr sicher nicht als benigne einzustufen ist.

#### 4.1. Epidemiologie

Über 90% der Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) sind adipös ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) und bei über 90% handelt es sich um Frauen in gebärfähigem Alter. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt ca. 30 Jahre (Wall, 2010).

In einer amerikanischen Studie betrug die Inzidenz in der Bevölkerung von Iowa und Louisiana 0,9/100 000 Einwohner. Bei Frauen zwischen 20 und 44 Jahren, deren Körpergewicht 20% über dem Idealgewicht lag, war die Inzidenz über 20 mal höher (19,3/100 000) (Durcan et al., 1988).

#### 4.2. Pathophysiologie

Die genauen Mechanismen, die zur Entstehung eines Pseudotumor cerebri führen, sind bis heute nicht völlig geklärt. Wahrscheinlich führt eine Erhöhung des venösen Abflusswiderstands, zum Beispiel durch klinisch inapparente Sinusthrombosen bzw. –stenosen, aber auch durch eine rasche Gewichtszunahme, zu einer verminderten Liquorresorption und hiermit zu einem erhöhten intrakraniellen Druck. Der erhöhte intrakranielle Druck wiederum führt zu einer Erhöhung des venösen Abflusswiderstands, sodass ein circulus vitiosus entsteht.

#### 4.3. Symptome

Leitsymptome sind Kopfschmerzen und visuelle Symptome.

Kopfschmerzen kommen bei ca. 94% der Patienten vor (Giuseffi et al., 1991) und sind typischerweise stärker im Liegen als im Stehen bzw. morgens am stärksten mit Besserung im Lauf des Tages. Sie sind häufig holozephal oder frontal betont und in der Regel beidseitig. Sie werden meistens als drückend oder pochend beschrieben und sind häufig von Übelkeit begleitet, jedoch selten von Erbrechen (Wall, 2010).

Visuelle Symptome beinhalten intermittierendes Verschwommensehen auf einem oder beiden Augen, horizontale Doppelbilder (meistens als Folge einer Kompression des Nervus abducens), Gesichtsfelddefekte (meist unten nasal) und eine Verschlechterung des Visus bis hin zur Erblindung. Gesichtsfelddefekte können bei 96% der Patienten mit Pseudotumor cerebri nachgewiesen werden (Wall, 2010). Da geringe Gesichtsfelddefekte jedoch von den meisten Patienten nicht bewusst wahrgenommen werden, sollte bei Verdacht auf Pseudotumor cerebri immer eine Perimetrie durchgeführt werden.

Zudem berichten 58% der Patienten über einen (meist pulssynchronen) Tinnitus (Giuseffi et al., 1991).

#### 4.4. Diagnosestellung

Besteht klinisch ein Verdacht auf Pseudotumor cerebri, sollten eine zerebrale Raumforderung sowie bekannte Auslöser oder begünstigende Faktoren ausgeschlossen werden. Hierzu zählen unter anderem die Einnahme von anabolischen Steroiden, Lithium oder Tetracyclinen, das Vorliegen einer Hypervitaminose A, einer Eisenmangelanämie,

einer Hypoparathyreose oder eines Cortison-Entzugs, zum Beispiel bei zu schnellem Ausschleichen einer Cortison-Therapie.

Radiologisch gesehen findet man bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension im Gegensatz zum Hydrocephalus normal weite oder sogar enge Ventrikel vor.

Im Rahmen einer ophthalmologischen Untersuchung sollten der Visus, das Gesichtsfeld und der Augenhintergrund untersucht werden, denn häufig führt der erhöhte intrakranielle Druck zu beidseitigen Stauungspapillen.

Eine Messung des intrakraniellen Drucks ist ebenfalls unabdingbar. Sie erfolgt meistens im Rahmen einer Lumbalpunktion, wobei diese im Liegen durchgeführt werden sollte, damit der gemessene Druck dem intrakraniellen Druck entspricht. Dabei gilt ein Liquoreröffnungsdruck bis 20 cm H<sub>2</sub>O als normal; übersteigt er 25 cm H<sub>2</sub>O, gilt er als sicher pathologisch. Der Bereich zwischen 20 und 25 cm H<sub>2</sub>O gilt als Grauzone, wobei die Grenze bei adipösen Patienten vermutlich höher liegt als bei normalgewichtigen Patienten. Es sollte allerdings beachtet werden, dass der intrakranielle Druck physiologischen Schwankungen ausgesetzt ist und die einmalige Messung eines normalen Drucks das Vorliegen eines Pseudotumor cerebri nicht ausschließt.

Die Lumbalpunktion ermöglicht ebenfalls die Untersuchung von Liquor, um so entzündliche Prozesse ausschließen zu können, sowie eine Senkung des Drucks durch Entnahme von 30-50 ml Liquor („Entlastungspunktion“ oder „Tap-Test“). Führt die Entlastungspunktion zu einer Besserung der Symptome, ist dies ein wichtiges diagnostisches Kriterium.

#### 4.5. Therapie

Bei adipösen Patienten ist eine konsequente Gewichtsreduktion die Therapie erster Wahl. Sie führt zu einer Besserung der Kopfschmerzen, der Sehstörungen, der Stauungspapillen und des intrakraniellen Drucks (Sinclair et al., 2010).

Wenn dies nicht ausreichend ist oder kein Übergewicht besteht, sollte eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Hier kommen der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid oder Topiramamat in Frage.

Wiederholte Entlastungs-Lumbalpunktionen können ebenfalls zu einer befriedigenden Symptomkontrolle führen, werden jedoch vom Patienten meist schlecht akzeptiert.

Wird durch die konservative Therapie keine ausreichende Besserung erzielt, erfolgt die chirurgische Therapie. Die am meisten verbreitete Therapie besteht in der Implantation eines lumbo- oder ventrikulo-peritonealen Shunts. Bezüglich der Besserung der Kopfschmerzen und visuellen Symptome sind beide Techniken ebenbürtig. Ventrikuloperitoneale Shunts führen jedoch seltener zu Komplikationen und müssen seltener revidiert werden als lumboperitoneale Shunts (Mc Girt et al., 2004; Tarnaris et al., 2011).

Prädominieren ophthalmologische Symptome, kommt ebenfalls eine Optikusscheidenfensterung in Frage (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie 2012; Feldon, 2007; Nithyanandam et al., 2008; Sencer et al., 2014; Soler et al., 1998). Diese wird jedoch nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt.

Im Fall einer nachweisbaren Stenose eines venösen Sinus kommt ebenfalls eine Stentimplantation in Betracht, wie sie erstmals 2002 von Higgins et al. beschrieben wurde. Obwohl nicht klar ist, ob die Sinusstenose die Ursache oder die Konsequenz des erhöhten intrakraniellen Drucks ist, scheint die Stentimplantation den bereits beschriebenen circulus vitiosus (s. Abschnitt 4.2. Pathophysiologie) zu durchbrechen und bei vielen Patienten erfolgreich zu sein: In einer Studie mit 52 Patienten waren die Symptome bei 49 Patienten (94,2 %) nach Stentimplantation vollständig rückläufig (Ahmed et al., 2011). Diese Prozedur kann jedoch auch zu schweren Komplikationen führen (Sinusperforation, Stentmigration, Subduralhämatom, Thrombosebildung im Stent, Bildung einer neuen Stenose neben dem Stent), sodass sie aktuell in Anbetracht der unzureichenden Datenlage bezüglich der Sicherheit und des Langzeit-Outcomes nicht ohne weiteres empfohlen werden kann (Biousse et al., 2012). Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie sollte sich jedoch auch nach der lokalen Erfahrung und Kompetenz richten (Lai et al., 2014).

## **5. Intrakranieller Druck (ICP)**

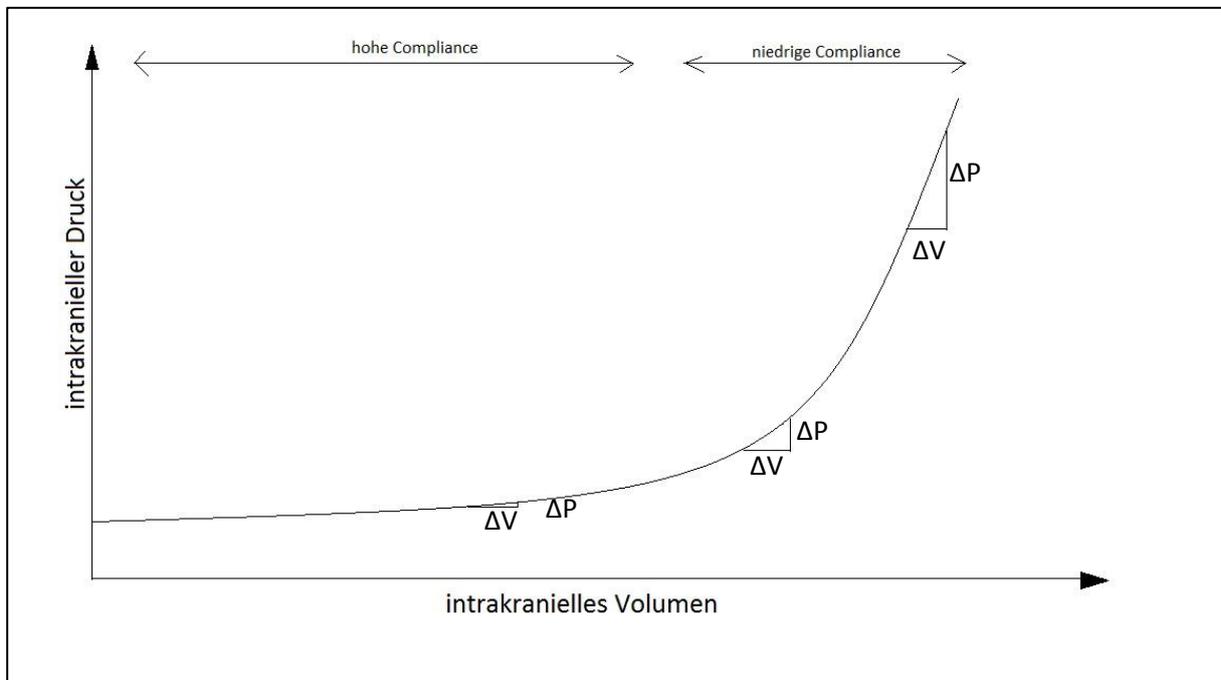
### 5.1. Zusammenhang zwischen Volumen, Druck und Durchblutung

Im Gegensatz zu Kindern, bei denen bis zum Schluss der Fontanellen ein erhöhter Hirndruck zu einem übermäßigen Schädelwachstum führt, bleibt das Schädelvolumen bei Erwachsenen konstant. Unter der Annahme, dass sowohl Flüssigkeit als auch Hirngewebe

kaum maximal komprimiert werden können, folgerten die Schotten Alexander Monro secundus und George Kellie im 18. Jahrhundert, dass das Blutvolumen innerhalb des Schädels konstant bleiben müsse, um den Druck konstant zu halten.

Damals war das Vorhandensein des Liquors jedoch noch nicht bekannt, sodass die sogenannte Monro-Kellie-Doktrin im 19. Jahrhundert neu formuliert wurde. Heute versteht man darunter, dass die Summe der Volumen von Gehirn, Blut und Liquor gleich bleiben muss, um den intrakraniellen Druck konstant halten zu können. Nimmt das Volumen einer der Komponenten zu, muss entweder das Volumen der anderen Komponenten abnehmen oder der intrakranielle Druck steigen.

Der Zusammenhang zwischen Druck und Volumen wird in der Druck-Volumen-Kurve dargestellt (siehe Abbildung 6). Initial ist die kompensatorische Reserve noch ausreichend; ein hinzugefügtes Volumen kann zum Beispiel durch eine Reduktion des Volumens von Blut oder Liquor kompensiert werden, sodass der intrakranielle Druck (ICP) weitgehend stabil bleibt. Kommt es zur Ausschöpfung der Kompensationsmechanismen, führt jede weitere Volumenzunahme zu einem exponentiellen Anstieg des ICP.



**Abb. 6.** Intrakranielle Druck-Volumen-Kurve.

Aus dem intrakraniellen Druck (ICP) und dem arteriellen Blutdruck kann der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) berechnet werden :

zerebraler Perfusionsdruck = arterieller Mitteldruck (MAP) - intrakranieller Druck (ICP)

wobei der MAP aus dem systolischen ( $P_{\text{sys}}$ ) und dem diastolischen ( $P_{\text{dia}}$ ) arteriellen Blutdruck berechnet wird :

$$\text{MAP} = P_{\text{dia}} + \frac{1}{3} (P_{\text{sys}} - P_{\text{dia}})$$

Der CPP wiederum beeinflusst den zerebralen Blutfluss (CBF), von dem die Sauerstoffversorgung des Hirns wesentlich abhängt. Deshalb wird z.B. nach einem Schädelhirntrauma darauf geachtet, dass der intrakranielle Druck bestimmte Werte nicht übersteigt. Ziel ist dabei, den zerebralen Perfusionsdruck über 70 mmHg zu halten (Chan et al., 1992; Kiefer und Steudel, 2002). Es wurde mehrfach gezeigt, dass erhöhte ICP-Werte mit einem schlechten Outcome korrelieren.

Allerdings reichen normale ICP- und CPP-Werte allein nicht aus, um eine ausreichende Hirndurchblutung zu gewährleisten. So können z.B. Hirninfarkte trotz normalem ICP und CPP auftreten (Le Roux et al., 1997; Van Santbrink et al., 2003).

## 5.2. Messung des intrakraniellen Drucks

Die kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Drucks wurde vor über vierzig Jahren eingeführt (Lundberg et al., 1965) und ist heute eine Standardmaßnahme in der Neurochirurgie geworden. Sie wird zum Beispiel als Hilfe bei der Therapiesteuerung bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, epiduralem oder subduralem Hämatom, intrazerebraler Blutung, Intoxikation, Meningitis oder raumforderndem ischämischem Schlaganfall eingesetzt, da diese zu einer lebensbedrohlichen Erhöhung des intrakraniellen Drucks führen können. Zudem wird sie diagnostisch bei Patienten mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus eingesetzt.

Derzeit werden verschiedene Methoden erforscht, um den intrakraniellen Druck auf nicht-invasive Weise zu messen (zum Beispiel mittels kernspintomographischer Daten, transkranieller Dopplersonographie, Registrierung von Infraschallemissionen des Trommelfells (*Tympanic Membrane Displacement, TMD*)). Trotz vielversprechender

Ansätze konnte sich bisher keines dieser Verfahren gegen die invasiven Methoden durchsetzen (Raboel et al., 2012).

Die invasive ICP-Messung kann epidural, intraparenchymatös oder intraventrikulär erfolgen, wobei die intraventrikuläre Messung mittels Tipsensor den Goldstandard darstellt (Kiefer und Steudel, 2002b; Steiner und Andrews, 2006).

Da der intrakranielle Druck durch den hydrostatischen Druck beeinflusst wird, muss ein Referenzpunkt bestimmt werden, auf den sich die Druckangaben beziehen. In der Regel wird die Höhe des Foramen Monroi gewählt. Bei Erwachsenen gilt ein ICP von unter 15 mmHg als normal (Kiefer und Steudel, 2002b; Czosnyka und Pickard, 2004; Steiner und Andrews, 2006).

Neben dem Mitteldruck sind auch die Morphologie der Hirnpulskurve, die atem- und pulssynchronen Schwankungen sowie das Auftreten pathologischer Wellen von Bedeutung. Unter physiologischen Bedingungen ist die Hirnpulskurve mehrgipfelig (bei sehr gutem Hirndrucksignal können fünf Gipfel registriert werden, ansonsten drei). Bei normalem ICP ist der erste Gipfel am höchsten, bei zunehmendem Druck und abnehmender Compliance übersteigt der zweite Gipfel den ersten, schließlich verliert die Kurve ihre Mehrgipfeligkeit (Kiefer und Steudel, 2002b).

Neben einer veränderten Hirnpulskurve weist das Auftreten pathologischer Wellen ebenfalls auf eine reduzierte Compliance (als Maß für die Reservekapazität) hin. Man unterscheidet nach Lundberg A-, B- und C-Wellen, wobei vor allem A- und B-Wellen klinisch relevant sind. Man erkennt sie am besten auf komprimierten Darstellungen des Druckverlaufs über 30 bis 60 Minuten.

Bei A-Wellen handelt es sich um „einen Anstieg des Hirndrucks innerhalb von ca. 1 Minute. Der ICP geht dann für 5 Minuten bis zu einer Stunde in ein deutlich erhöhtes Plateau über, um dann ebenso rasch wie beim Anstieg auf den Ausgangshirndruck abzufallen“ (Kiefer und Steudel, 2002b). A-Wellen gelten stets als pathologisch, unabhängig von Dauer, Amplitude oder Häufigkeit (Kiefer, 2005).

Bei B-Wellen handelt es sich um ICP-Erhöhungen für eine Dauer von 20 Sekunden bis zwei Minuten, die vermutlich auch bei gesunden Menschen vorkommen, im Rahmen eines

Hydrocephalus jedoch vermehrt auftreten (Stephensen et al., 2005). Es gibt aktuell keinen Konsens darüber, in welcher Häufigkeit das Auftreten von B-Wellen als pathologisch zu werten ist. Je nach Studie wird eine Shuntoperation empfohlen, wenn - neben anderen Kriterien wie einem erhöhten Abflusswiderstand - B-Wellen in mehr als 50 % (Kiefer et al., 2002a) oder 80% (Børgesen, 1982) der Messzeit auftreten.

## **6. Liquordynamische Tests**

### **6.1. Allgemein**

Liquordynamische Tests ermöglichen es, die Pathophysiologie der Liquorproduktion und -resorption zu erfassen. Allen Tests ist gemeinsam, dass ein bestimmtes Volumen steriler isotoner Lösung (z.B. physiologische Kochsalzlösung oder Ringer-Lactat) in den Liquorraum eingeführt und dabei beobachtet wird, wie sich der intrakranielle Druck ändert. Daraus können Aussagen über die Reserveräume und den Abflusswiderstand abgeleitet werden.

Neben dem klinischen und radiologischen Bild helfen diese Parameter bei der Indikationsstellung für eine Shuntimplantation z.B. bei Normaldruckhydrocephalus oder Pseudotumor cerebri. Sie werden ebenfalls eingesetzt, um bei Verdacht auf Shunt Dysfunktion die Funktion eines liegenden Shunts zu überprüfen.

Diese Tests können sowohl lumbal als auch intrakraniell durchgeführt werden. Lumbale Tests liefern allerdings nur dann zuverlässige Ergebnisse, wenn der Liquorraum komplett durchgängig ist, was häufig nicht der Fall ist (zum Beispiel bei lumbaler Spinalkanalstenose). Deshalb werden an der Universitätsklinik Homburg die intrakraniellen Tests bevorzugt, um fehlerhafte Messungen z.B. bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen ausschließen zu können. Zudem können Liquorleckagen, die die Ergebnisse verfälschen würden, bei einem ventrikulären Zugangsweg besser vermieden bzw. festgestellt werden (Kiefer, 2005).

## 6.2. Wichtige Parameter

Resistance to outflow ( $R_{out}$ ) : beschreibt den Abflusswiderstand des Liquors. Dieser Wert besagt „wie viel Liquor pro Zeiteinheit bei einem bestimmten Hirndruckniveau resorbiert wird“ (Kiefer, 2005).

Beim Normaldruckhydrocephalus ist die Resistance to outflow pathologisch erhöht, sodass sie neben den oben erwähnten klinischen und radiologischen Kriterien zur Indikationsstellung für eine Shuntimplantation beiträgt. Der positive prädiktive Wert für eine postoperative Besserung ist von 80% bei einer  $R_{out}$  von 15 mmHg/ml/min, 92% bei einer  $R_{out}$  von 18 mmHg/ml/min und 100% bei einer  $R_{out}$  von 24 mmHg/ml/min, sodass generell eine Shuntimplantation ab einem Wert von 18 mmHg/ml/min empfohlen wird; jedoch ist dieser Wert immer in Zusammenhang mit anderen Kriterien zu interpretieren (Boon et al., 1997).

Bei gesunden älteren Menschen (zwischen 60 und 82 Jahren) wurde ein Mittelwert von 11,1 mmHg/ml/min ermittelt; die 90. Percentile lag bei 17,4 mmHg/ml/min (Malm et al., 2011).

Bei Hirnatrophie ist die  $R_{out}$  in der Regel bei normalem ICP im Normbereich (Meier, 1997).

Im Alter nimmt die Resistance to outflow sowohl bei Patienten mit NPH (Czosnyka et al., 2001) als auch bei gesunden Probanden (Albeck et al., 1998) zu.

Compliance : Sie ist „ein Maß der akut verfügbaren kraniospinalen Reserveräume und wird durch die Dehnbarkeit des spinalen Duralsacks, die Komprimierbarkeit und den Abflusswiderstand der spinalen und intrakraniellen Venen sowie der Elastizität des Gehirns definiert“ (Kiefer, 2005).

Bei hoher Compliance führt die Zufuhr eines großen Volumens nur zu einer geringen Druckzunahme. Ist die Compliance dagegen erniedrigt, führt jede geringfügige Zunahme des intrakraniellen Volumens zu einer starken Erhöhung des intrakraniellen Drucks.

Sie wird in ml/mmHg ausgedrückt und ist im Frühstadium des Normaldruckhydrocephalus meist erniedrigt (Greitz 2004; Kiefer und Unterberg 2012). Bei Hirnatrophie ist sie dagegen erhöht (im Frühstadium leicht, im Spätstadium stark) (Meier, 1997).

Pressure-Volume-Index (PVI): Der PVI repräsentiert „das theoretische Läsionsvolumen, das, würde man es dem intrakraniellen Volumen akut hinzufügen, den aktuellen Hirndruck

verzehnfachen würde“ (Kiefer, 2005) und reflektiert ebenfalls die Compliance. Als Normalwert des PVI wurden  $26 \pm 4$  ml ermittelt. Bei PVI-Werten von  $< 13$  ml muss davon ausgegangen werden, dass die gesamten kraniospinalen Reserveräume ausgeschöpft sind und jede weitere intrakranielle Volumenzufuhr zu einer drastischen Hirndrucksteigerung führt (Kiefer, 2005).

### 6.3. Verschiedene Formen liquordynamischer Tests

Der einfachste liquordynamische Test ist der *Bolus-Test*, bei dem ein kleines Flüssigkeitsvolumen (meist 1 bis 5 ml) innerhalb kurzer Zeit gespritzt wird und die darauffolgende Druckerhöhung unmittelbar danach erfasst wird.

Nach Marmarou et al. (Marmarou et al., 1975) wird dann die Druck-Volumen-Kurve halblogarithmisch dargestellt. Die Steigung der Gerade bezeichnet Marmarou als *Pressure Volume Index (PVI)*. Der PVI ist ein heute noch gebräuchliches Maß für die Compliance.

Allerdings ermöglicht dieses Modell eine Ermittlung der Resistance to outflow ( $R_{out}$ ) nur unter der Annahme, dass diese unabhängig vom Hirndruck ist. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass dies nicht der Fall ist (Kiefer, 2005).

Eine Alternative zum Bolus-Test, die es ermöglicht, die Resistance to outflow ( $R_{out}$ ) in ihrer Abhängigkeit vom Druck zu erfassen, stellt der *Infusionstest* dar, den es in verschiedenen Formen gibt.

Beim sogenannten *Constant Pressure-Infusionstest* wird vorab ein Plateaudruck definiert, der durch Anpassung des Infusionsvolumens erreicht werden soll. Dadurch kann zwar der Abflusswiderstand des Liquors (Resistance to Outflow -  $R_{out}$ ) ermittelt werden, allerdings nur für den Plateaudruck. Die Compliance kann damit nicht berechnet werden.

Beim *Constant Rate-Infusionstest nach Katzmann* (Katzmann und Hussey, 1970) wird die Infusionsrate festgelegt und gewartet, bis sich ein Plateaudruck einstellt.

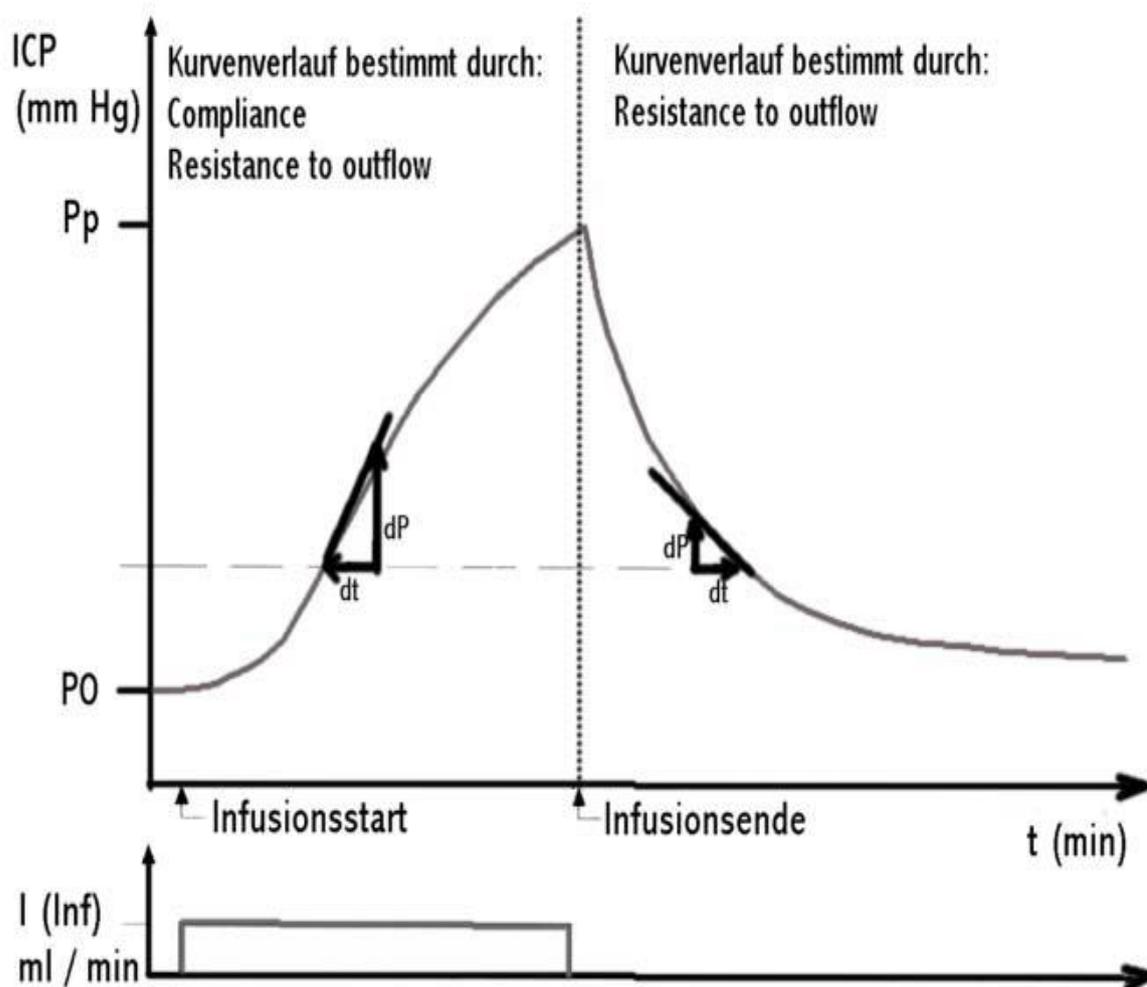
Wie beim Bolus-Test kann man die Resistance to Outflow ( $R_{out}$ ) auch hier nur berechnen, wenn man von der Annahme ausgeht, dass sie unabhängig vom Hirndruck ist, was aber nicht der Fall ist (Meier und Kiefer, 2003). Außerdem stellt sich manchmal kein Plateaudruck ein, was die Berechnung unmöglich macht.

Aus diesem Grund wurden Modelle entwickelt, die das Erreichen eines Plateau-Drucks nicht mehr zur Voraussetzung haben.

Eins dieser Verfahren ist der sogenannte *dynamische Infusionstest*, der von Meier et al. entwickelt wurde (Meier et al., 1999) und in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt wurde. Wie beim Constant Rate-Infusionstest wird die Infusionsrate im vorhinein festgelegt. Allerdings erfordert dieser Test nicht unbedingt das Erreichen eines Plateaudrucks, sodass die Infusion abgebrochen werden kann, wenn sich der Druck Werten nähert, die aus klinischen Gründen nicht überschritten werden dürfen (in der Regel ca. 40 mmHg).

Man nimmt dabei an, dass die Steilheit des Druckanstiegs hauptsächlich durch zwei Parameter beeinflusst wird, nämlich das Ausmaß der vorhandenen Reserveräume (Compliance) und den Abflusswiderstand des Liquors (Resistance to outflow). Die Steilheit des Druckabfalls dagegen wird nur vom Abflusswiderstand des Liquors beeinflusst.

Daraus lassen sich also sowohl die Resistance to outflow als auch die Compliance in ihrer Abhängigkeit vom Druck berechnen. Der typische Kurvenverlauf ist in Abbildung 7 dargestellt.



**Abb. 7** : Schematische Darstellung des Dynamischen Infusionstests (nach Meier, 1997; Abbildung aus der Habilitationsschrift von Michael Kiefer (2005)).

## 7. Monitoring des Sauerstoffpartialdrucks im Hirnparenchym

Seit über fünfzig Jahren ist die Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Liquor und im Cortex des Gehirns mittels sauerstoffempfindlicher Platinelektroden möglich, und diese Methode wurde in zahlreichen Studien verwendet (Bardt, 2001; Grote et al., 1984; Skinhoj, 1965). Zur kontinuierlichen Messung im klinischen Alltag war sie jedoch aufgrund der kleinen Messfläche und der kurzen Halbwertszeit der Elektrolyten in den Messsonden nicht geeignet. Zudem konnten die damaligen Elektroden beim Menschen aufgrund ihrer Dicke und Steifheit lediglich an der Oberfläche des Cortex eingesetzt werden (Bardt, 2001).

Seit den 1990er Jahren ist eine Messung des lokalen  $pO_2$  im Hirnparenchym mittels Mikrokatheter möglich und eröffnet neue Einsichten in die zerebrale Physiologie und Pathophysiologie; in der klinischen Routine kann sie zum Beispiel dazu beitragen, die Therapie nach Hirnverletzungen zu optimieren und individuell anzupassen.

So wurde mehrfach gezeigt, dass die Anzahl und Dauer ischämischer Episoden nach Schädel-Hirn-Trauma mit einem schlechten Outcome korrelieren (Bardt et al., 1998; Dings et al., 1998b, Valadka et al., 1998, Van den Brink et al., 2000). Umgekehrt deuten die Ergebnisse anderer Studien darauf hin, dass durch das Monitoring des Sauerstoffpartialdrucks bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma die Mortalität gesenkt und das Outcome verbessert werden kann (Stiefel et al., 2005; Narotam et al., 2009; Spitotta et al., 2010).

Dementsprechend wird seit 2007 die Messung der Sauerstoffsättigung im Hirnparenchym in den „Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury“ (herausgegeben von der *American Association of Neurological Surgeons* und *Brain Trauma Foundation*) empfohlen (Evidenzklasse III) (Bratton et al., 2007).

Beim Menschen wurden Messungen des cerebralen  $P_{ti}O_2$  bisher vor allem bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (Carmona Suazo et al., 2000; Dings et al., 1998a; Dings et al., 1998b; Doppenberg et al., 1998; Gupta et al., 1999; Gupta et al., 2002; Hlatky et al., 2008; Jaeger et al., 2005; Ng et al., 2005; Nortje und Gupta, 2006; Reinert et al., 2003; Soehle et al., 2003; Zhi et al., 1999) oder Subarachnoidalblutung (SAB) durchgeführt (Carvi y Nieves et al., 2005; Dengl et al., 2012; Jaeger et al., 2005; Meixensberger et al., 2003b; Soehle et al., 2003). In einigen Studien wurden die Messungen auch bei Tumorresektion, Operation zerebraler Aneurysmen (Cerejo et al., 2011; Gelabert-Gonzalez et al., 2002; Jodicke et al., 2003), zerebraler Angiographie (Carvi y Nieves et al., 2005), kardiopulmonaler Reanimation (Imberti et al., 2003) oder in Studien über die Effekte von Anästhetika (Hoffman et al., 1997; Hoffmann et al., 2000; Johnston et al., 2003) durchgeführt.

Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Messung des Sauerstoffpartialdrucks während des dynamischen Infusionstests bei Patienten mit Hydrocephalus oder Idiopathischer Intrakranieller Hypertension.

## **B. Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig, ob und wie sich gegebenenfalls der durch den Infusionstest hervorgerufene Druckanstieg auf den zerebralen Sauerstoffpartialdruck auswirkt, um den Patienten während des dynamischen Infusionstests vor der Gefahr einer zerebralen Ischämie zu schützen. Durch die miterfassten Parameter Temperatur und Druck ergibt sich die Möglichkeit weiterer Analysen und Erkenntnisse.

Insbesondere soll erkannt werden, ob und inwieweit der zerebrale Sauerstoffpartialdruck bei bestimmten Patienten während des dynamischen Infusionstests abfällt, und wie die betroffenen Patienten zu charakterisieren sind. Die erarbeiteten Kriterien könnten es ermöglichen, Patienten in Zukunft besser vor Hirnischämien zu schützen, z.B. indem der Infusionstest bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck abgebrochen wird.

## C. Material und Methode

### 1. Patientenkollektiv

Zwischen März 2009 und August 2010 wurde bei 34 Patienten, bei denen ein Infusionstest zur Klärung der Indikation für eine Shuntimplantation durchgeführt werden sollte, zusätzlich zur hierfür nötigen intraventrikulären Sonde eine intraparenchymatöse Sonde („Neurovent PTO“ von Raumedic) zur Messung von Sauerstoffpartialdruck, Temperatur und Druck parallel zur intraventrikulären Sonde („Sonde 3“ von Spiegelberg) implantiert.

Jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer (ID) zugeordnet.

Alter, Geschlecht, Haupt- und Nebendiagnosen wurden den Patientenakten entnommen.

Es wurde zwischen Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Risikoprofil unterschieden. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren galten z.B. eine arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder ein Schlaganfall oder Herzinfarkt in der Vorgeschichte.

### 2. Aufklärung der Patienten

Es wurden PICS-Aufklärungsbögen benutzt, auf denen während der Aufklärung handschriftlich hinzugefügt wurde, dass zusätzlich zur intraventrikulären Sonde zur Durchführung des Infusionstests eine zweite Sonde parallel im Hirnparenchym zur Überwachung des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks eingeführt wird. Die Patienten wurden ausführlich über die Indikation, den Ablauf der Operation und den Risiken aufgeklärt und stimmten nach ausreichender Bedenkzeit zu.

### 3. Narkose

#### 3.1. Art der Anästhesie

Die Operation sowie der dynamische Infusionstest erfolgten in Vollnarkose. Die Patienten erhielten entweder eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl, oder Desfluran und Remifentanyl.

### 3.2. Blutdruck

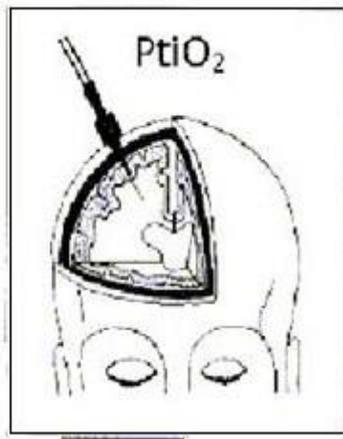
Der Blutdruck wurde während des Infusionstests jede Minute gemessen (nicht-invasiv) und der mittlere arterielle Druck (MAP) um ca. 90 (zwischen 80 und 110) gehalten, um einen ausreichenden zerebralen Perfusionsdruck (CPP) zu gewährleisten.

## 4. Operation

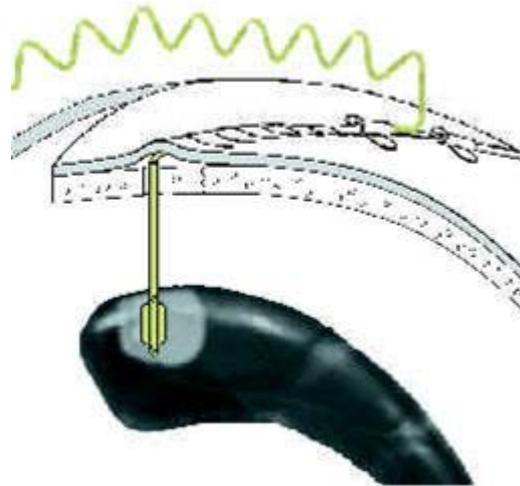
Der Patient wird in Rückenlage gelagert und der Kopf in Körperhöhe und in der Körperachse auf einem Gummiringkissen gelagert. Die Haare werden rasiert. Der geplante Hautschnitt wird ab 11 cm hinter dem Nasion, 2,5cm parasagittal (Kocher'scher Punkt) markiert. Das Operationsgebiet wird steril abgewaschen und abgedeckt. Der Hautschnitt erfolgt präkoronar, ca. 2,5 cm parasagittal (meist links). Die Galea wird mit einem Raspatorium abpräpariert, dann wird ein Hautsperrer eingesetzt und die Kalotte durch Bohrlochtrepantion eröffnet. Die Blutstillung erfolgt in der Kalotte mit Wachs, an der Hirnhaut mittels bipolarer Koagulation. Frontal der Bohrlochtrepantionsstelle wird eine Stichinzision in die Haut angebracht und durch die Inzision eine Spiegelberg III-Sonde (Spiegelberg®, Hamburg, Deutschland) subkutan galeal bis zum Bohrloch tunneliert. Dann erfolgt die Kreuzinzision der Dura, die Koagulation der Duraränder und punktförmige Koagulation der Kortexoberfläche. Das Vorderhorn des ipsilateralen Seitenventrikels wird mittels Cushing-Kanüle punktiert. Über den Stichkanal wird die Spiegelberg III – Sonde eingeführt. Die intraventrikuläre Lage ist sicher, wenn sich Liquor durch den Drainagekanal der Sonde entleert. Dann wird die Sonde verschlossen und durch Einzelnähte auf der Haut fixiert.

Parallel zur intraventrikulären Sonde wird nun die Raumedic-PTO-Sonde intraparenchymatös in 2 bis 4 cm Tiefe implantiert und fixiert. Dann wird sie über ein Verbindungskabel an das Registriergerät (Datalogger von Raumedic, siehe unten) verbunden.

Das Bohrloch wird durch ein Gelitaschwämmchen ausgefüllt. Die Galea und das Subkutangewebe werden genäht. Die Haut wird genäht oder geklammert und desinfiziert, es wird ein steriler Wundverband angelegt. Im Anschluss wird ein dynamischer Infusionstest durchgeführt.



**Abb. 8** : Schematische Darstellung der Lokalisation der intraparenchymatösen Sonde. Bildquelle : T. Bardt, 2001.



**Abb. 9** : Schematische Darstellung der Lokalisation der intraventrikulären Sonde. Bildquelle : Informationsbroschüre, Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg.

## 5. Infusionstest

Zunächst wird über die Spiegelberg-Sonde der intraventrikuläre Druck einige Minuten in Ruhe gemessen. Über die PTO-Sonde werden parallel die intraparenchymatöse Sauerstoffkonzentration ( $pO_2$ ), die intraparenchymatöse Temperatur (T) und der intrakranielle Druck (ICP) gemessen. Dann erfolgt die intraoperative Durchführung des Dynamischen Infusionstests. Dabei wird isotone, 0,9-prozentige NaCl-Lösung mit einer Rate von 3ml/min mit Hilfe eines Perfusors in den Seitenventrikel infundiert. Die NaCl-Lösung hat dabei eine Temperatur von ca. 20°C (Raumtemperatur). Hierdurch steigt der intraventrikuläre und intrakranielle Druck kontrolliert.

Die Infusion wird abgebrochen, wenn sich der intraventrikuläre Druck 40mm Hg nähert (dies ist der maximale Hirndruck, der provoziert wird) oder nachdem ein Plateau erreicht wird und der Druck nicht weiter ansteigt (auch dann, wenn 40 mmHg nicht erreicht wurden).

In der zweiten Phase wird nach Abstellen der Infusion der spontane Abfall des intraventrikulären Drucks (durch Reabsorption) abgewartet, bis der Ausgangswert erreicht ist.

Bei drei Patienten wurde zusätzlich Flüssigkeit aktiv entnommen, nachdem der Druck nach Abstellen der intraventrikulären Infusion ein Plateau erreicht hatte und nicht auf den Ausgangswert sank. In diesem Fall wurde bei der Auswertung der Wert vor der Liquorentnahme als „Endwert“ genommen.

## 6. Sonden und Geräte

### 6.1. Intraventrikuläre Sonde

Bei der intraventrikulären Sonde handelt es sich um die „Sonde 3“ der Firma Spiegelberg (REF Sonde 3 SND 13.1.13/FV532, Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland).

Die Sonde besteht aus Polyurethan und hat ein Füllvolumen von 0,05 bis 0,1 ml. Der Außendurchmesser beträgt 2,3 mm und der Innendurchmesser 1mm.

Es handelt sich um eine doppellumige Sonde, sodass zwei Funktionen in einer Sonde genutzt werden können : Das erste Lumen hat eine Drainagefunktion, kann aber auch für nach intraventrikulär führende Infusionen genutzt werden. Das zweite Lumen dient der Druckmessung und überträgt den Druck von der an der Katheterspitze angebrachten (und hiermit im Ventrikel liegenden) Luftkammer zu dem Druckaufnehmer. Im Gegensatz zu Druckmessungen, die über die Flüssigkeitssäule des Liquors in einem Steigrohr oder Katheter erfolgen, wird hier der Druck durch die Kompression der Luftkammer am Ende des Katheters gemessen und somit auch bei Schlitzzentrikeln noch übertragen, sodass diese Sonde z.B. auch zum Einsatz bei Patienten mit Idiopathischer Intrakranieller Hypertension geeignet ist. Es handelt sich um ein Sterilprodukt zum einmaligen Gebrauch.



**Abb. 10.** Spitze der Spiegelberg Sonde 3. Bildquelle: Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg.

### 6.2. Spiegelberg-Hirndruckmessgerät

Der Messbereich erstreckt sich von -50 bis +100 mmHg. Der ICP-Monitor misst den ICP mit der Luftkammermethode. Das Luftkammersystem ist ein Hohlkörper aus Kunststoff, der über einen Schlauch mit einem Druckaufnehmer verbunden ist. Der Druckaufnehmer befindet sich

zusammen mit der Messelektronik und einer Vorrichtung zur Füllung der Luftkammer in dem ICP-Monitor.

Auf der Digitalanzeige des Gerätes werden der diastolische und der systolische intrakranielle Druck sowie der Mitteldruck angezeigt. Am Monitorausgang steht das pulsatile Signal zur Verfügung. Der ICP-Monitor kann mit allen handelsüblichen Patientenmonitoren über deren Druckeingang verbunden werden. Über das RS 232-Interface kann ein Computer zum Auslesen des Drucksignales angeschlossen werden, sodass ein online-Monitoring des intrakraniellen Drucks (zum Beispiel während des Infusionstests) erfolgen kann. Das Gerät eicht den Nullpunkt nach Anschluss des Katheters an den Monitor über einen luftdichten Drehverschluss über die Luftinsufflation selbst.



**Abb. 11.** ICP-Monitor. Bildquelle: Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg.

### 6.3. Software

Zur Datenerfassung und -analyse wurde die von Prof. Dr. Michael Kiefer entwickelte Software „PC-ICP“ benutzt. Die folgenden Informationen sind der Habilitationsschrift von Prof. Dr. Kiefer entnommen (Kiefer, 2005). Im On-line Modul werden die Daten direkt vom Spiegelberg-Hirndruckmessgerät übernommen. Der Rapid Moving Average (RAP) – eine Korrelationsanalyse von mittlerem Hirndruck und Hirnpulsamplitude – wird alle drei Minuten neu berechnet und graphisch dargestellt. Das Programm ist so konzipiert, dass es unter keinen Umständen (auch nicht bei Stromausfall usw.) zum vollständigen Datenverlust kommen kann.

In das Programm WinPC-ICP wurde der Algorithmus zur Berechnung des dynamischen Infusionstests integriert. Neben der Möglichkeit der Darstellung aller gemessener und errechneter Werte bietet das Programm umfangreiche Analysemöglichkeiten: deskriptive Statistik, Histogrammfunktion und RAP-Analysen.

#### 6.4. Intraparenchymatöse Sonde

Bei der intraparenchymatösen Sonde handelt es sich um den Präzisionsdruckkatheter „Neurovent PTO“ von Raumedic (Raumedic AG, Helmbrechts, Deutschland), der eine gleichzeitige Messung von ICP, Sauerstoffpartialdruck und Temperatur ermöglicht. Der Katheter hat einen (Außen-) Durchmesser von 1,67 mm und besteht aus Polyurethan (PU); das Gehäuse des Messfühlers besteht aus Titanium. Es handelt sich dabei um ein Sterilprodukt zum einmaligen Gebrauch.

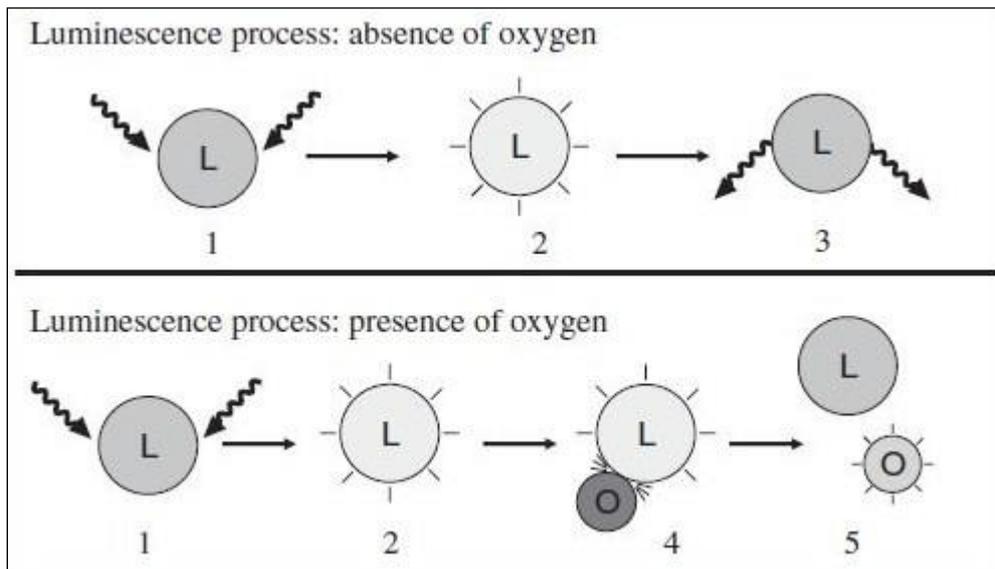
Es werden drei Parameter gemessen : Druck ( $P_{ti}$ ), Temperatur ( $T_{ti}$ ) und Sauerstoffpartialdruck ( $P_{ti}O_2$ ).

Der Druckmessbereich erstreckt sich von -40 bis +400 mmHg. Die Empfindlichkeit beträgt 5  $\mu V/V/mm\ Hg \pm 1\%$  (37.5  $\mu V/V/kPa$ ). Der Arbeitstemperaturbereich reicht von 20°C bis 50°C.

Der Temperaturmessbereich erstreckt sich von 25°C bis 45°C, die Genauigkeit in diesem Bereich beträgt 0,1°C. Die Zeitkonstante bei Temperaturänderung (Zeit, die benötigt wird, um 63% eines Temperatursprunges im umgebenden Medium zu erreichen) beträgt maximal 30 Sekunden.

Die Messung des Sauerstoffpartialdrucks erfolgt mittels Optode (Sauerstoff-Mikrosensor) auf Basis des Sauerstoff-Quenching des Fluoreszenzlichtes (auch Fluoreszenzlöschung genannt). Unter Quenching versteht man Vorgänge, die zu einer Abnahme der Intensität der Fluoreszenz eines Fluorophors führen, bei denen jedoch der Fluorophor nicht zerstört wird. Abbildung 12 zeigt das Prinzip des dynamischen Quenching (auch dynamische Fluoreszenzlöschung oder Stoßlöschung genannt) durch Sauerstoff. Beim Zusammenstoß des angeregten, Ruthenium enthaltenden Fluorophores mit einem Sauerstoffmolekül wird die Energie des Fluorophores auf das Sauerstoffmolekül übertragen. Das Fluorophor geht aus

dem angeregten Zustand in seinen Grundzustand zurück, ohne dabei Photonen zu emittieren. Dadurch verringert sich die Fluoreszenz.



**Abb. 12.** Prinzip der dynamischen Fluoreszenzlöschung durch Sauerstoff. Obere Bildhälfte : Fluoreszenz bei Abwesenheit von Sauerstoff. Untere Bildhälfte : Fluoreszenzlöschung bei Anwesenheit von Sauerstoff. L: Luminophor; O: Sauerstoff; 1: Lichtabsorption; 2:angeregter Zustand ; 3: Abstrahlung von Licht; 4 : Zusammenstoß des Luminophors mit Sauerstoff; 5: keine Abstrahlung von Licht. Bildquelle : Huschak et al., 2009.

Der Zusammenhang zwischen der Sauerstoffkonzentration und der Intensität des Fluoreszenz-Signales sowie der Lebensdauer des angeregten Zustandes wird durch die Stern-Volmer-Gleichung beschrieben, genannt nach den Erstbeschreibern Otto Stern und Max Volmer :

$$\frac{I_0}{I} = \frac{\tau_0}{\tau} = 1 + K_{SV} * [O_2]$$

$I_0$  : Intensität der Lumineszenz ohne Sauerstoff

$I$  : Intensität der Lumineszenz in Anwesenheit des Sauerstoffs

$\tau_0$  : Abfallzeit der Lumineszenz ohne Sauerstoff

$\tau$  : Abfallzeit der Lumineszenz in Anwesenheit des Sauerstoffs

$K_{SV}$  : Stern-Volmer-Konstante

$[O_2]$  : Sauerstoffgehalt

Die  $ptO_2$ - Messfläche beträgt  $22\text{mm}^2$ .

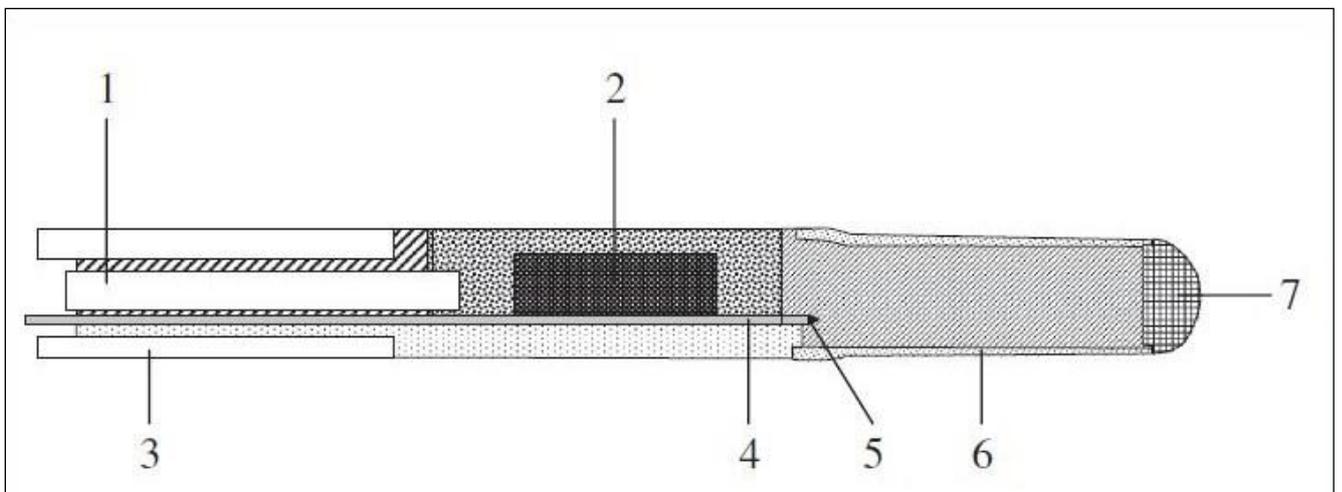
Der Messbereich erstreckt sich von 0 bis 200 mmHg. Die Messgenauigkeit beträgt  $\pm 3\%$  des Messwertes oder  $\pm 2,50$  mm Hg (es gilt der jeweils größere Wert) im Bereich von 0 bis 120 mmHg (hier relevant).

Die Ansprechzeit T90 (Zeit in der 90% des Sollwertes erreicht wird) beträgt  $< 200$ s bei Änderungen von  $150 \pm 15$ mmHg auf 0 mmHg und umgekehrt.

Der zeitliche Drift beträgt 1,5 mmHg in 5 Tagen bei einem  $p_{tO_2}$  Werte von 10 mmHg.

Die Sonde wird an das Messgerät MPR2logO von Raumedic angeschlossen. Die Auflösung in Verbindung mit dem Messgerät beträgt  $\pm 0,30$  mm Hg bei 10,0 mm Hg Sauerstoffpartialdruck,  $\pm 0,44$  mm Hg bei 35,0 mm Hg Sauerstoffpartialdruck,  $\pm 1,50$  mm Hg bei 150,0 mm Hg Sauerstoffpartialdruck.

Ein wesentlicher Vorteil dieser Sonde besteht darin, dass sie im Gegensatz zu anderen Sonden (z.B. „Licox“, Firma GMS, Kiel) bereits vorkalibriert.



**Abb. 13.** Schematische Darstellung der Spitze der Neurovent PTO-Sonde. 1: Thermistor (T); 2: Druckfühler (ICP) ; 3: Polyurethan; 4: Glasfaser; 5:  $P_iO_2$ -Messfühler; 6: Gehäuse aus Silikon; 7: Spitze aus Silikon. Bildquelle: Huschak et al., 2009.

### 6.5. RAUMEDIC® MPR2 logO

Der MPR2 ist ein batteriebetriebenes Gerät zur Registrierung, Darstellung und Speicherung von Sauerstoffpartialdruck, intrakraniellm Druck, Temperatur und EKG.

An die USB-Schnittstelle kann über das USB-Kabel (Raumedic-Art.-Nr. 283949) ein Laptop bzw. PC angeschlossen werden. Mittels der Software DATALOG (Raumedic-Art.-Nr. 283962) können die gemessenen Werte dargestellt und gespeichert werden sowie an andere Programme, z.B. Excel, exportiert werden. Eine Langzeitspeicherung der gemessenen Parameter ist über einen integrierten 64 MB-Speicher ebenfalls möglich.

Die Software DATALOG ermöglicht die Livedarstellung der Signale, die Datenarchivierung, die Datenauswertung und deren Export sowie das Ausdrucken der gespeicherten Messreihen.



**Abb. 14.** RAUMEDIC® MPR2 logO. Bildquelle: [www.raumedic.de](http://www.raumedic.de).

## 7. Datenspeicherung

Während des Infusionstests werden die von der Raumedic-Sonde gemessenen Daten (intraparenchymatöser Druck, intraparenchymatöse Temperatur und intraparenchymatöser Sauerstoffpartialdruck) online auf dem Datalogger (RAUMEDIC® MPR2 logO) gespeichert.

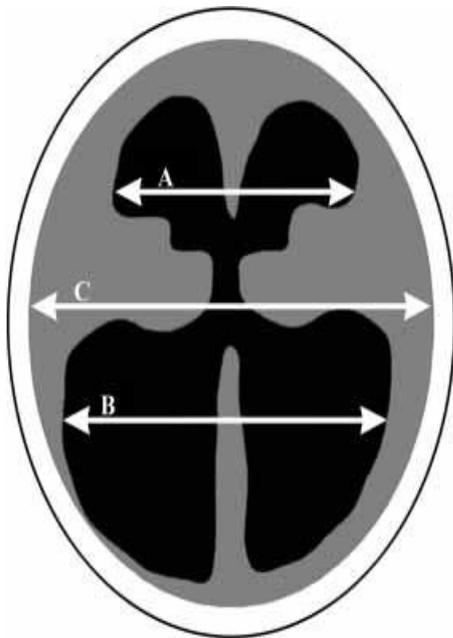
Die von der intraventrikulären Spiegelberg III-Sonde gemessenen Druckwerte werden auf einen PC übertragen und mit der von Prof. Dr. Michael Kiefer entwickelten Software PC-ICP® gespeichert und analysiert. Es werden die Resistance to outflow ( $R_{out}$ ), die Compliance (C) und der Pressure Volume Index (PVI) in ihrer Abhängigkeit vom Druck erfasst. Dies ist entscheidend bei der Indikationsstellung für eine Shunttherapie (siehe Einleitung).

## 8. Ventrikelgröße

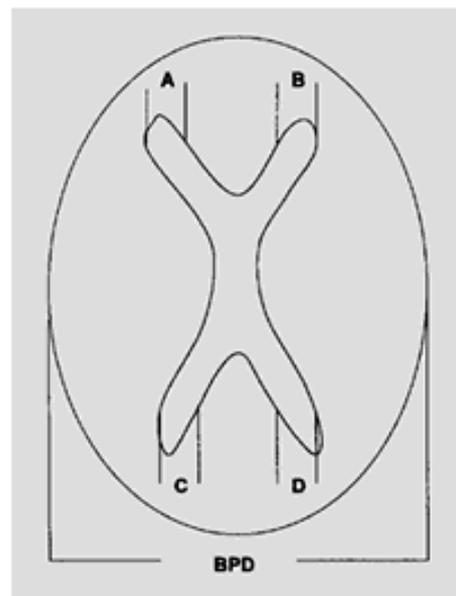
Als Maß für die Ventrikelgröße wurden für jeden Patienten der Frontal Occipital Horn Ratio (FOHR) (Kulkarni et al., 1999) und der Frontal Occipital Horn Width Ratio (FOHWR) (Jamous et al., 2003) berechnet.

Dazu wurden die präoperativen CT- oder MRT-Bilder benutzt, die bei jedem Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose durchgeführt werden.

Abbildungen 15 und 16 zeigen schematisch, wie sie berechnet werden.



**Abb. 15.** Berechnung des Frontal and Occipital Horn Ratio (FOHR).  $FOHR = (A+B)/2C$ . Originalabbildung aus Kulkarni et al, 1999.



**Abb. 16.** Berechnung des Frontal and Occipital Horn Width Ratio (FOHWR).  $FOHWR = [(A+B) + (C+D)] / (2 \times BPD)$ . Originalabbildung aus Jamous et al., 2003.

## 9. Auswertung der Ergebnisse

### 9.1. Software

Die gespeicherten Daten wurden an Excel exportiert. Für jeden Patienten wurde der Verlauf der intraparenchymatösen Sauerstoffsättigung, der intraparenchymatösen Temperatur und des intraparenchymatösen Drucks des Gehirns mithilfe von Excel graphisch dargestellt (siehe Anhang). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Version 19).

### 9.2. Statistische Auswertung

Falls nicht anders bezeichnet, werden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Als Signifikanzniveau wurde  $\alpha \leq 0,05$  angenommen. Bei Mittelwertvergleichen wurden ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren verwendet, d.h. der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, der Mann-Whitney-U-Test oder der Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben.

Ausgewertet wurden

- die Daten bezüglich des Patientenkollektivs: Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren;
- die Dauer der Messung sowie die Dauer der Infusion und die Infusionsmenge;
- der zerebrale intraparenchymatöse Sauerstoffpartialdruck ( $P_{ti}O_2$ ), und hierbei
  - die absoluten  $P_{ti}O_2$ -Werte, insbesondere zu den Zeitpunkten T1 (Anfang der Messung, Ruhewerte vor dem Infusionstest), T2 (Ende der Infusion, Druck am höchsten) und T3 (Ende der Messung, Druck wieder zu den Basalwerten zurückgekehrt). Die Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests verglichen.
  - der Verlauf des  $P_{ti}O_2$ . Es wurden drei verschiedene Muster erkannt und als A, B und C benannt. Zum Vergleich der Werte zwischen den drei Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet;

- der zerebrale intraparenchymatöse Druck ( $P_{ti}$ ), insbesondere zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Die Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests verglichen;
- die zerebrale intraparenchymatöse Temperatur ( $T_{ti}$ ), und hierbei
  - die Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3. Die Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests verglichen.
  - der Verlauf während des Infusionstests
  - der maximale Temperaturabfall
  - der Zusammenhang zwischen dem Temperaturabfall und dem Verlauf des  $P_{ti}O_2$ ;
- Die Ventrikelweite wurde mithilfe etablierter Indices berechnet
  - Der Zusammenhang zwischen Ventrikelweite und Temperaturänderung während der Infusion wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.
- Der Zusammenhang zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  sowie zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  wurde bei jedem Patienten mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht. Zudem wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der Richtung der Korrelation einerseits und der Hauptdiagnose oder dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren andererseits gibt.
- Das verwendete Anästhetikum und die inspiratorische Sauerstofffraktion während des Infusionstests. Die  $P_{ti}O_2$ - und  $P_{ti}$ -Werte in der Desfluran- und in der Propofol-Gruppe wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

## D. Ergebnisse

Die Daten werden, wenn nicht anders spezifiziert, als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angenommen.

### 1. Patientenkollektiv

#### 1.1. Rekrutierung

Von den 34 Patienten, bei denen im Rahmen eines Infusionstests eine intraparenchymatöse Sonde implantiert wurde, wurden vier aus der Auswertung ausgeschlossen : Ein Patient wurde ausgeschlossen, weil der Infusionstest mit 2ml/min erfolgte statt mit 3 ml/min ; ein weiterer Patient wurde ausgeschlossen, weil der Infusionstest letztendlich nicht erfolgte und nur die Ruhewerte auf Station gemessen wurden; zwei Patienten wurden ausgeschlossen, weil eine Identifikation im nachhinein nicht mehr möglich war. Es wurden somit die Daten von 30 Patienten ausgewertet.

#### 1.2. Alter und Geschlecht

Die Patienten waren zwischen 11 und 79 Jahre alt (Median 65,0; Durchschnitt  $58,4 \pm 20,1$  Jahre). Vierzehn Patienten waren männlich (46,7%) und sechzehn waren weiblich (53,3%).

Die männlichen Patienten waren zwischen 11 und 79 Jahre alt (Median 67,0; Durchschnitt  $58,2 \pm 21,6$  Jahre).

Die weiblichen Patienten waren zwischen 21 und 79 Jahre alt (Median 64,5; Durchschnitt  $58,6 \pm 19,4$  Jahre).

#### 1.3. Hauptdiagnose

Die Patienten wurden nach der Hauptdiagnose in vier Gruppen eingeteilt.

Die Hauptdiagnose lautete „Idiopathische intrakranielle Hypertension“ (IIH) bei 4 Patienten, „LOVA-Hydrocephalus“ (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults) bei 3 Patienten, „idiopathisches Normaldruckhydrocephalus“ (iNPH) bei 16 Patienten, „sekundärer

Hydrocephalus“ bei 7 Patienten. Tabelle 2 zeigt die Häufigkeit der jeweiligen Diagnose sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung in den jeweiligen Gruppen.

Bei 5 Patienten war bereits ein Shunt implantiert worden und es bestand der Verdacht auf Shundysfunktion. Bei den übrigen 25 Patienten handelte es sich um die erste neurochirurgische Operation.

Diagnose	Zahl	Alter	weiblich	männlich
IIH	4	31,25 ± 17,21	3	1
LOVA	3	58,33 ± 16,26	0	3
iNPH	16	71,13 ± 8,75	8	8
Sekundärer Hydrocephalus	7	45,00 ± 19,76	5	2

**Tab.2.** Diagnosen und Patientencharakteristika

#### 1.4. Vaskuläres Risikoprofil

Vierzehn von dreißig Patienten (46,7 %) hatten mindestens einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Zustand nach Schlaganfall oder Herzinfarkt).

Bei sechzehn von dreißig Patienten (53,3 %) waren keine Risikofaktoren bekannt.

Am häufigsten waren kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit iNPH zu finden (61,5%), gefolgt von Patienten mit sNPH (57,1%), LOVA (33,3%) und IIH (0%).

## 2. Dauer der Messung,

Die Messung dauerte zwischen 16 und 56 Minuten (Durchschnitt 30,6 ± 8,62 Minuten).

## 3. Dauer der Infusion und Infusionsmenge

Die Dauer der Infusion betrug zwischen 3,7 und 29,57 Minuten (Durchschnitt 14,37 ± 6,59 Minuten). Da die Infusionsrate bei diesen Patienten immer 3 ml/min betrug, entspricht dies einer Infusionsmenge zwischen 11,10 und 88,71 ml (Durchschnitt 43,11 ± 19,77 ml).

## 4. Intraparenchymatöser Sauerstoffpartialdruck ( $P_{ti}O_2$ )

### 4.1. Absolute Werte zu verschiedenen Zeitpunkten

Bei Berücksichtigung sämtlicher Patienten ergeben sich in Ruhe (vor Beginn des Infusionstests) Messwerte zwischen 0 und 134,40 mmHg (Durchschnitt  $23,79 \pm 26,65$ ).

Bei drei Patienten wurden Ruhewerte zwischen 0 und 1 mmHg (ID 7, 20, 32) gemessen, sodass diese aus Plausibilitätsgründen unter Annahme einer defekten Sonde sekundär von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

Die Werte wurden unter anderem zu drei Zeitpunkten ausgewertet :

**T1** : Anfang der Messung/Ruhewerte (vor dem Infusionstest)

**T2** : Ende der Infusion (Druck am höchsten)

**T3** : Ende der Messung (Druck wieder zu den Basalwerten zurückgekehrt)

Die  $P_{ti}O_2$ -Werte in Ruhe (zu Beginn der Messung, vor dem Infusionstest) betragen  $26,50 \pm 26,93$  mmHg (1,20 bis 134,40 mmHg).

Am Ende der Infusion (zum Zeitpunkt des höchsten ICP) betragen die  $P_{ti}O_2$  Werte  $32,08 \pm 33,85$  mmHg (0,0 bis 165,70).

Am Ende der Messung (nach Druckabfall) betragen die Werte  $42,35 \pm 41,39$  mmHg (0,80 bis 200,00).

Diese Unterschiede sind signifikant (Wilcoxon-Test,  $p=0,026$  zwischen T1 und T2,  $p=0,000$  zwischen T2 und T3 sowie zwischen T1 und T3).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
PtiO2_T1	1,20	134,40	26,50	26,93
PtiO2_T2	0,02	165,70	32,08	33,85
PtiO2_T3	0,80	200,00	42,35	41,39

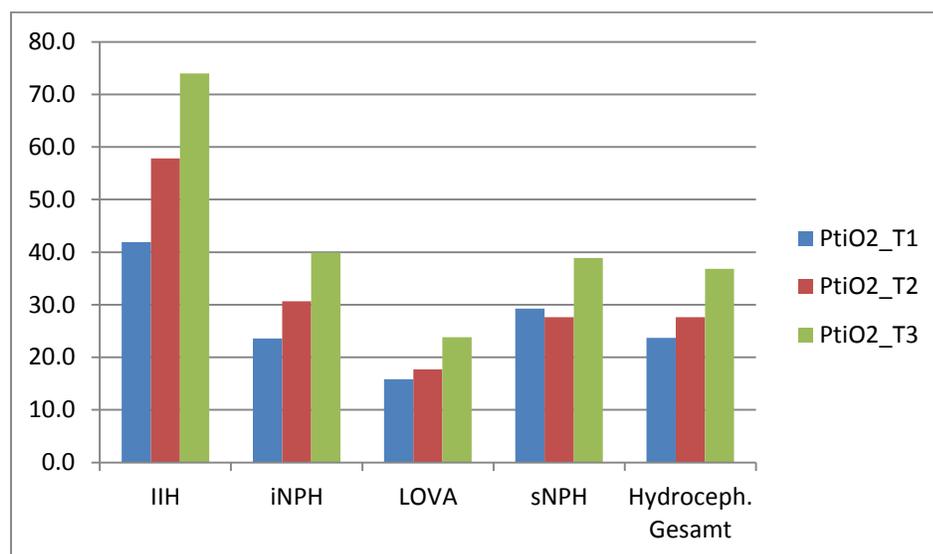
**Tab. 3.** Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym, in mmHg.

## 1.2. Absolute Werte und Zusammenhang mit der Hauptdiagnose

Tabelle 4 und Abbildung 17 zeigen die  $P_{ti}O_2$ -Werte zu verschiedenen Zeitpunkten, aufgeteilt nach der Hauptdiagnose der Patienten. Bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (IIH) beträgt der  $P_{ti}O_2$  zum Zeitpunkt T1; T2 und T3 jeweils 41,9; 57,8 und 74,0 mmHg. Bei allen Hydrocephalus-Formen sind die Werte deutlich niedriger, durchschnittlich 23,7; 27,6 und 36,8 mmHg bei T1; T2 und T3.

Diagnose	IIH	Alle Hydrocephalus-Formen	iNPH	LOVA	sNPH
$P_{ti}O_2$ _T1	41,9	23,7	23,6	15,9	29,2
$P_{ti}O_2$ _T2	57,8	27,6	30,6	17,7	27,6
$P_{ti}O_2$ _T3	74,0	36,8	39,9	23,8	38,9

**Tab. 4.** Mittlerer  $P_{ti}O_2$  (in mmHg) zu verschiedenen Zeitpunkten bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen.



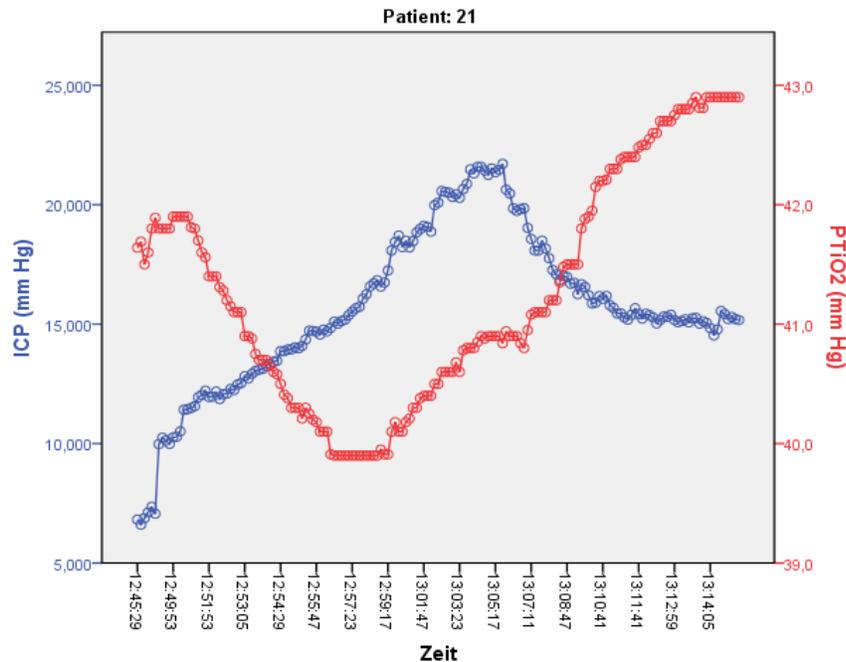
**Abb. 17.** PtiO2 in mmHg zu dem Zeitpunkt T1 (blau), T2 (rot) und T3 (grün), aufgeteilt nach Hauptdiagnose der Patienten

## 4.3. Verlaufsmuster des $P_{ti}O_2$

Bezüglich des Kurvenverlaufs des  $P_{ti}O_2$  während des Infusionstests können verschiedene Muster unterschieden werden :

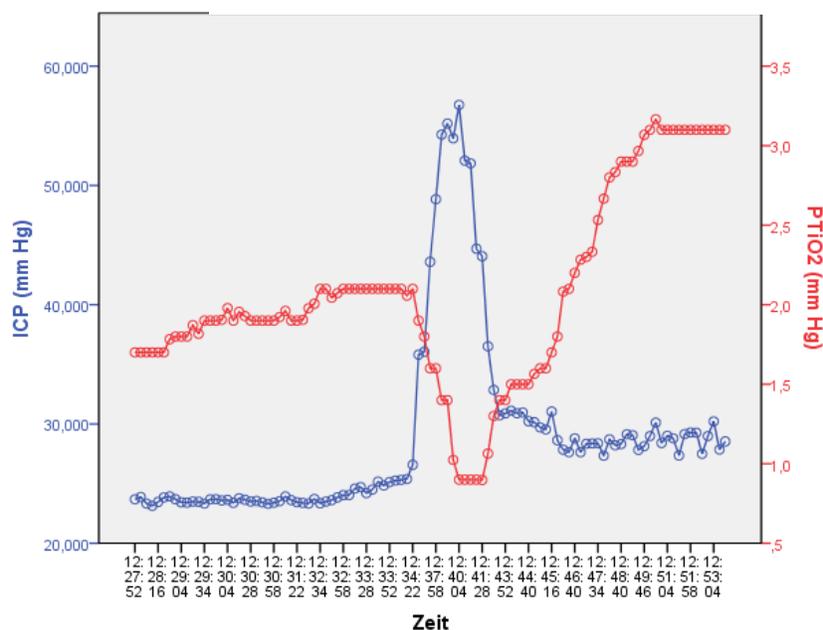
**Muster A** : Bei Druckanstieg fällt der  $P_{ti}O_2$  initial ab, erholt sich dann aber und übersteigt die Ruhewerte.

**A1** : nach dem initialen Abfall des  $P_{ti}O_2$  folgt die Erhöhung noch während der Infusion (siehe Abbildung 18).



**Abb. 18.** Graphische Darstellung von ICP (blau) und  $P_{ti}O_2$  (rot) gegen die Zeit. Beispiel für das Muster A1 (Patient 21).

**A2** : nach dem initialen Abfall des  $P_{ti}O_2$  folgt die Erhöhung erst nach Beendigung der Infusion, wenn der ICP abfällt (siehe Abbildung 19).

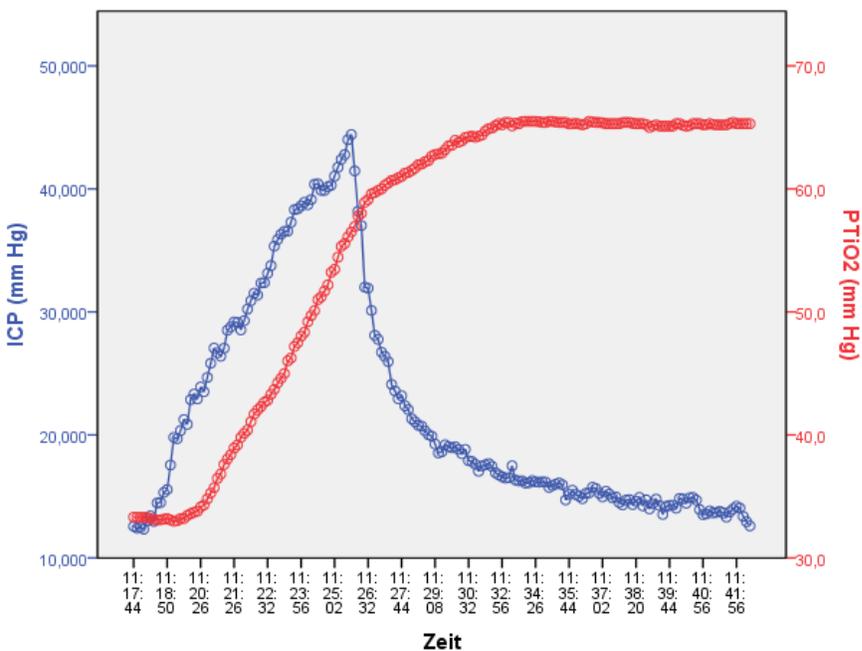


**Abb. 19.** Graphische Darstellung von ICP (blau) und  $P_{ti}O_2$  (rot) gegen die Zeit. Beispiel für das Muster A2 (Patient 11).

Bei fünf Patienten war auch eine initiale kurzzeitige Erhöhung des  $P_{ti}O_2$  zu beobachten, gefolgt von einem Absinken bis zum Ende der Infusion, und dann eine erneute Erhöhung während des Druckabfalls (Beispiel : Patient 14). Diese Patienten wurden zur Gruppe A2 gezählt.

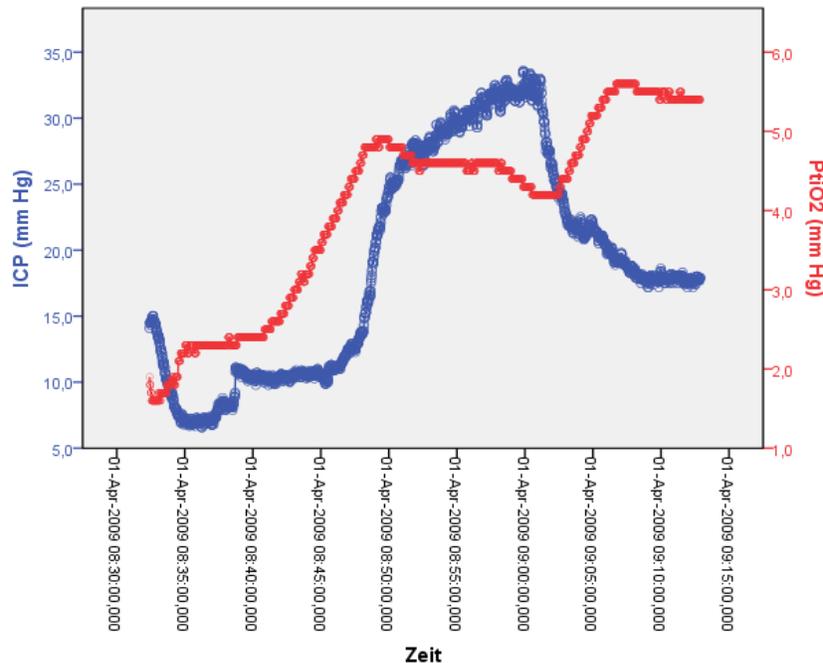
**Muster B** : der  $P_{ti}O_2$  steigt an, sobald die Infusion beginnt und steigt auch nach Beendigung der Infusion weiter an.

**B1** : der  $P_{ti}O_2$  steigt stetig an (siehe Abb. 20).



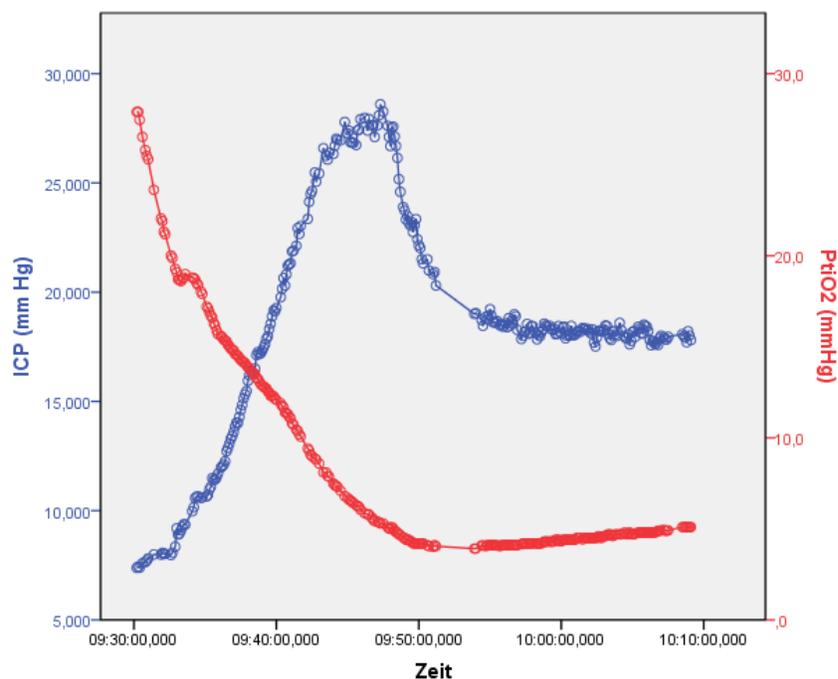
**Abb. 20.** Graphische Darstellung von ICP (blau) und  $P_{ti}O_2$  (rot) gegen die Zeit. Beispiel für das Muster B1 (Patient 12) .

**B2** : nach initialem Anstieg des  $P_{ti}O_2$  bildet sich ein Plateau bis zum Infusionende. Beim Abfall des ICP steigt der  $P_{ti}O_2$  weiter an (siehe Abb. 21).



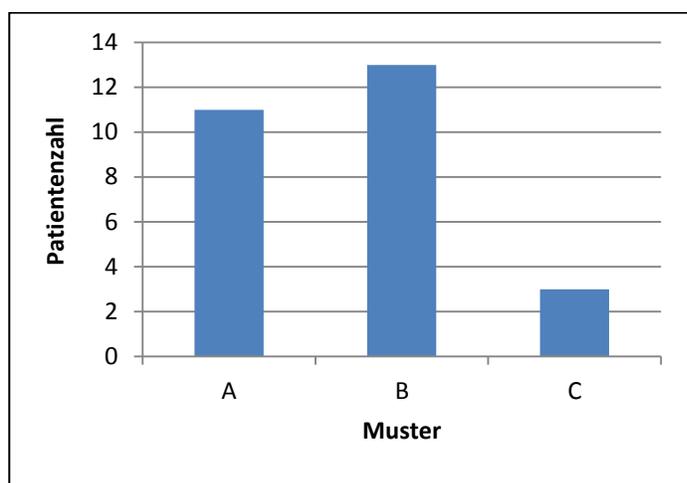
**Abb. 21.** Graphische Darstellung von ICP (blau) und  $P_{ti}O_2$  (rot) gegen die Zeit. Beispiel für das Muster B2 (Patient 24).

**Muster C** : der  $P_{ti}O_2$  fällt während der gesamten Messung ab und erholt sich bis ans Ende des dynamischen Infusionstests nicht, steigt lediglich gering an, nachdem die intraventrikuläre Infusion abgestellt ist (siehe Abb. 22).



**Abb. 22.** Graphische Darstellung von ICP (blau) und  $P_{ti}O_2$  (rot) gegen die Zeit. Beispiel für das Muster C (Patient 1).

Am häufigsten waren Muster B mit 13 Patienten (48,15%), gefolgt von Muster A mit 11 Patienten (40,74%) und Muster C mit 3 Patienten (11,11%).



**Abb. 23.** Häufigkeit von Muster A, B und C

Dabei ist zu beachten, dass bei Muster A und B der  $P_{iO_2}$  nach dem Infusionstest höher ist als davor. Damit ist der  $P_{iO_2}$  bei 24 von 27 Patienten (88,89%) nach dem Infusionstest höher als davor. Der Anstieg des  $P_{iO_2}$  in den Gruppen A und B (zwischen T1 und T3) beträgt im Mittel  $19,36 \pm 19,86$  mm Hg (1,26 bis 65,60 mmHg). Dieser Unterschied ist signifikant (Wilcoxon,  $p = 0,000$ ).

Die Patienten aus Gruppe C sind die einzigen, bei denen der  $P_{iO_2}$  nach dem Infusionstest niedriger ist als davor.

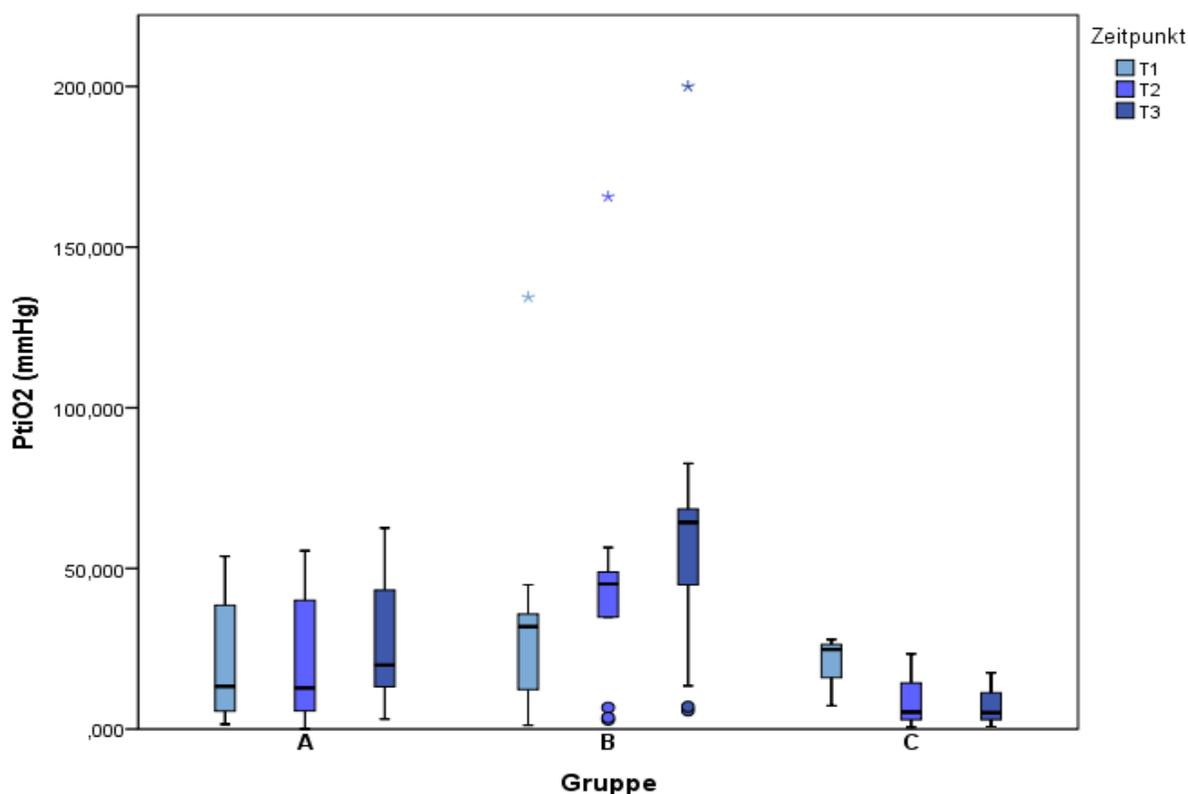
Das Absinken des  $P_{iO_2}$  in der Gruppe C (zwischen T1 und T3) beträgt im Mittel  $12,20 \pm 9,19$  mmHg (6,50 bis 22,80 mmHg). Dieser Unterschied ist nicht signifikant (Wilcoxon,  $p = 0,109$ ), wahrscheinlich aufgrund der zu kleinen Stichprobe ( $N = 3$ ).

Tabelle 5 zeigt die  $P_{iO_2}$  Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 in den jeweiligen Gruppen.

Diese sind ebenfalls in Abbildung 24 graphisch dargestellt.

	A	B	C
T1	$21,79 \pm 19,92$	$31,99 \pm 34,01$	$20,00 \pm 11,11$
T2	$21,27 \pm 20,42$	$46,37 \pm 40,72$	$9,77 \pm 12,04$
T3	$28,06 \pm 21,50$	$62,42 \pm 48,91$	$7,80 \pm 8,67$

**Tab. 5.**  $P_{iO_2}$ -Werte (in mmHg) in Abhängigkeit von der Gruppe



**Abb. 24.**  $P_{ti}O_2$  zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 in Abhängigkeit von der Gruppe

#### 4.4. Patientencharakteristika in Abhängigkeit vom Verlaufsmuster des $P_{ti}O_2$

Von den elf Patienten mit *Muster A* waren sieben weiblich und vier männlich. Die Hauptdiagnose lautete idiopathischer Normaldruckhydrozephalus bei sechs, sekundärer Hydrozephalus bei drei und idiopathische intrakranielle Hypertension bei zwei Patienten.

Von den Patienten der Gruppe A wiesen vier Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren auf; bei sieben Patienten waren keine Risikofaktoren bekannt.

Von den dreizehn Patienten mit *Muster B* waren sechs weiblich und sieben männlich. Die Hauptdiagnose lautete idiopathischer Normaldruckhydrozephalus bei sieben, sekundärer Hydrozephalus bei einem, idiopathische intrakranielle Hypertension bei zwei und LOVA bei drei Patienten. Alle Patienten mit LOVA befinden sich in der Gruppe mit *Muster B*.

In der Gruppe B wiesen sieben Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren auf; bei sechs Patienten waren keine Risikofaktoren bekannt.

Von den drei Patienten mit *Muster C* waren zwei weiblich und einer männlich. In dieser Gruppe befand sich kein Patient mit idiopathischer intrakranieller Hypertension oder LOVA. Die Hauptdiagnose lautete idiopathischer Normaldruckhydrocephalus bei einem und sekundärer Hydrocephalus bei zwei Patienten. Von den drei Patienten der Gruppe C hatte ein Patient kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei den anderen zwei Patienten waren keine Risikofaktoren bekannt.

Die Verteilung nach Geschlecht, Alter und Hauptdiagnose in den jeweiligen Gruppen ist ebenfalls in Tabelle 6 dargestellt.

Muster	Alter	weiblich	männlich	IIH	LOVA	iNPH	Sek. Hydroc.	Mit RF	Ohne RF
A	58,09 ± 19,93	7	4	2	0	6	3	4	7
B	59,38 ± 20,58	6	7	2	3	7	1	7	6
C	45,33 ± 29,40	2	1	0	0	1	2	1	2

**Tab.6.** Patientencharakteristika in den jeweiligen Gruppen

## 5. Intraparenchymatöser Druck ( $P_{ti}$ )

Die Ruhewerte (T1) betragen  $12,51 \pm 4,77$  mmHg (4,90 bis 23,68 mmHg). Die Werte am Ende der Infusion (T2) betragen  $38,67 \pm 8,36$  mmHg (19,7 bis 56,75 mmHg). Der mittlere Anstieg des Druckes beträgt damit  $26,63 \pm 7,30$  mmHg. Am Ende der Messung (T3) betragen die Werte im Mittel  $17,49 \pm 5,78$  mmHg (9,03 bis 33,10 mmHg). Diese Unterschiede sind signifikant (Wilcoxon-Test,  $p = 0,000$ ).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
$P_{ti\_T1}$	4,90	23,68	12,51	4,77
$P_{ti\_T2}$	19,70	56,75	38,67	8,36
$P_{ti\_T3}$	9,03	33,10	17,49	5,78

**Tab. 7.** Intraparenchymatöser Druck ( $P_{ti}$ ) in mmHg zu den Zeitpunkten T1, T2, T3.

## 6. Intraparenchymatöse Temperatur ( $T_{ti}$ )

### 6.1. Verlauf der intraparenchymatösen Temperatur während des Infusionstests

Während die NaCl-Lösung (Raumtemperatur, ca. 20°C) in den Ventrikel infundiert wurde, sank die Temperatur im Hirnparenchym. Dies erfolgte in unterschiedlichem Ausmaß und mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, jedoch ausnahmslos bei allen Patienten.

Die Temperatur zu Beginn der Messung ( $T_1$ ) beträgt  $36,44 \pm 0,43$  °C (35,42 bis 37,14). Am Ende der Infusion ( $T_2$ ) beträgt die Temperatur  $35,50 \pm 1,07$  (32,14 bis 36,60). Am Ende der Messung ( $T_3$ ) beträgt die Temperatur  $36,23 \pm 0,49$  °C. Diese Unterschiede sind signifikant (Wilcoxon,  $p = 0,000$ )

### 6.2. Maximaler Temperaturabfall

Bei 26 von 27 Patienten war eine Verzögerung des infusionsbedingten Temperaturabfalls sowie des Temperaturanstiegs nach Ende der Infusion festzustellen, sodass die Werte noch nach  $T_2$  weiter sanken. In diesem Fall sind die Werte zum Zeitpunkt  $T_2$  nicht die niedrigsten. Die niedrigsten Temperaturwerte betragen  $35,43 \pm 1,06$  °C (32,12 bis 36,58). Damit beträgt der infusionsbedingte Temperaturabfall  $1,01 \pm 0,97$  Grad Celsius. Dieser Unterschied ist signifikant (Wilcoxon,  $p = 0,000$ ).

Der geringste Temperaturunterschied zwischen  $T_{ti\_T1}$  und  $T_{ti\_minimum}$  beträgt 0,11°C (ID 5), der größte 4,45°C (ID 22).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
$T_{ti\_T1}$	35,42	37,14	36,44	0,43
$T_{ti\_T2}$	32,14	36,60	35,50	1,07
$T_{ti\_minimum}$	32,12	36,58	35,43	1,06
$T_{ti\_T3}$	35,11	37,03	36,23	0,49

**Tab. 8.** Zerebrale intraparenchymatöse Temperatur zu verschiedenen Zeitpunkten, in Grad Celsius.

### 6.3. Zusammenhang zwischen Temperaturabfall und Verlauf des $P_{ti}O_2$

Verglichen wurde ferner der Temperaturabfall zwischen den Patienten, bei denen der  $P_{ti}O_2$  initial abfiel (Gruppe A und C), und den Patienten, bei denen der  $P_{ti}O_2$  initial anstieg (Gruppe B). In Gruppe A und C kam es zu einem stärkeren Temperaturabfall als in Gruppe B; die Unterschiede sind nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $p = 0,220$ ) (siehe Tabelle 9).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gruppe A und C	0,3	4,5	1,30	1,23
Gruppe B	0,1	1,3	0,69	0,43

**Tab. 9.** Temperaturabfall im Hirnparenchym während des Infusionstests.

## 7. Ventrikelweite und Korrelation mit dem Temperaturabfall.

Die Werte des FOHR (Frontal Occipital Horn Ratio) reichen von 0,25 bis 0,61 (Durchschnitt  $0,46 \pm 0,08$ ).

Die Werte des FOHWR (Frontal Occipital Horn Width Ratio) reichen von 0,09 bis 0,32 (Durchschnitt  $0,21 \pm 0,06$ ).

Der Korrelationskoeffizient zwischen FOHR und FOHWR beträgt 0,74 ( $p = 0,000$ )

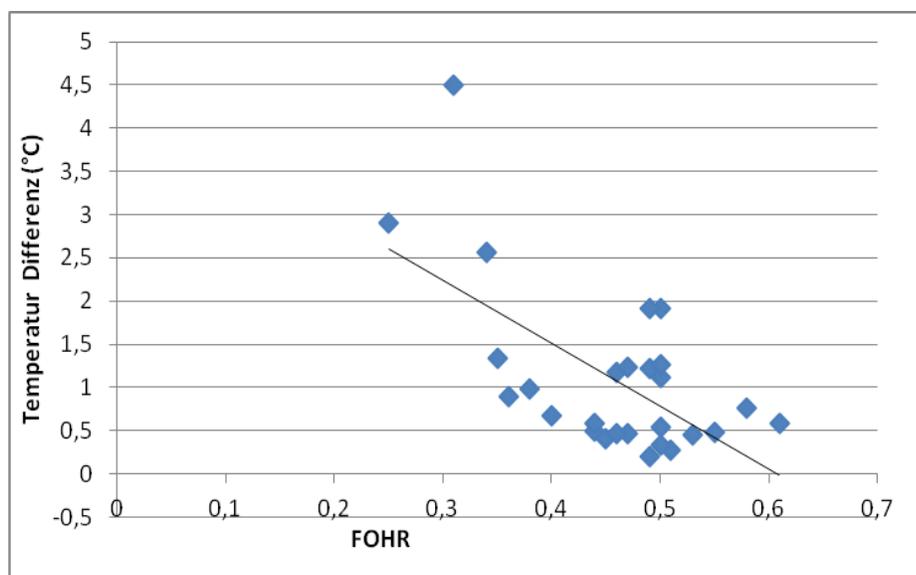
Diese Werte wurden mit dem Betrag des Temperaturabfalls während der Infusion (Anfangswert - niedrigster Wert) korreliert (Korrelationskoeffizient nach Spearman).

Der Korrelationskoeffizient zwischen Temperaturabfall und FOHR beträgt -0,48 ( $p = 0,012$ ).

Der Korrelationskoeffizient zwischen Temperaturabfall und FOHWR beträgt -0,43 ( $p = 0,029$ ).

Dementsprechend ist der Temperaturabfall desto größer, je enger die Ventrikel sind.

Zwischen Infusionsmenge und Ventrikelgröße sowie zwischen Infusionsmenge und Temperaturabfall bestand dagegen keine signifikante Korrelation.



**Abb. 25.** Zusammenhang zwischen FOHR und Temperaturabfall. Jeder Punkt repräsentiert die Werte eines Patienten. Je größer die Ventrikel sind, desto kleiner ist der Temperaturabfall während des Infusionstests.

## 8. Korrelationen zwischen $P_{ti}O_2$ und $T_{ti}$ sowie zwischen $P_{ti}O_2$ und $P_{ti}$

Tabelle 10 zeigt den Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Sauerstoffpartialdruck und Temperatur sowie Sauerstoffpartialdruck und intraparenchymatösem Druck für jeden einzelnen Patienten.

Patient ID	Gruppe		$P_{ti}O_2$ und $T_{ti}$	$P_{ti}O_2$ und $P_{ti}$
2	A	r	,744**	-,772**
		p	0,000	0,000
9	A	r	,648**	-,562**
		p	0,000	0,000
11	A	r	0,160	-0,147
		p	0,106	0,139
14	A	r	,835**	-,748**
		p	0,000	0,000
18	A	r	,497**	-,518**
		p	0,000	0,000
21	A	r	,828**	-,264**
		p	0,000	0,001
22	A	r	,160**	-,347**
		p	0,000	0,000
24	A	r	-,548**	,534**
		p	0,000	0,000

25	A	r	-,934**	-,456**
		p	0,000	0,000
30	A	r	-,873**	,120**
		p	0,000	0,000
3	B	r	-,643**	,574**
		p	0,000	0,000
5	B	r	,594**	-,285**
		p	0,000	0,000
6	B	r	-,627**	-,184**
		p	0,000	0,002
8	B	r	-,361**	0,100
		p	0,000	0,189
10	B	r	-,232**	0,027
		p	0,003	0,730
12	B	r	,249**	-,521**
		p	0,001	0,000
13	B	r	-0,017	0,115
		p	0,838	0,170
17	B	r	-,348**	-,774**
		p	0,001	0,000
23	B	r	,044*	,697**
		p	0,010	0,000
26	B	r	-,064**	-,078**
		p	0,006	0,001
27	B	r	-,785**	,532**
		p	0,000	0,000
29	B	r	,357**	,336**
		p	0,000	0,000
31	B	r	-,410**	,253**
		p	0,000	0,000
33	B	r	0,011	,563**
		p	0,734	0,000
1	C	r	-,233**	-,453**
		p	0,000	0,000
4	C	r	-,341**	,718**
		p	0,000	0,000
16	C	r	,536**	-,534**
		p	0,000	0,000

**Tab. 10.** Korrelationskoeffizient nach Spearman. \* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig). \*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

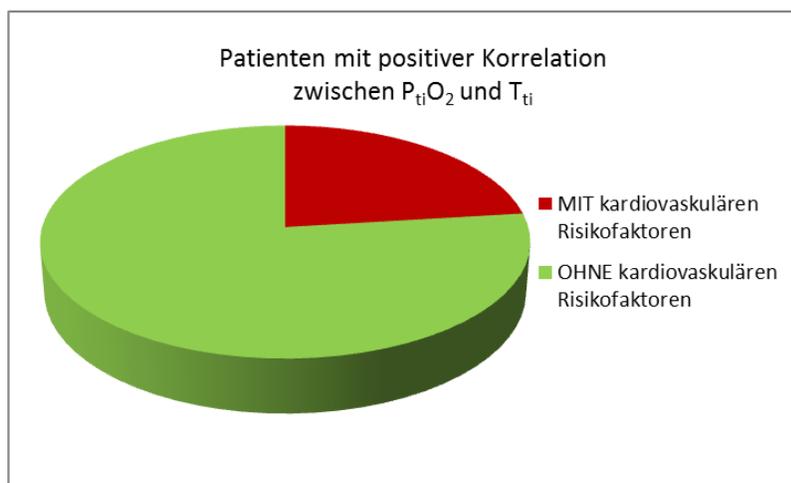
### 8.1. Korrelationen zwischen $P_{ti}O_2$ und $T_{ti}$

Die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  ist bei sämtlichen Patienten hoch signifikant ( $p < 0,01$ ).

Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) ist positiv bei 14 Patienten und negativ bei 13 Patienten.

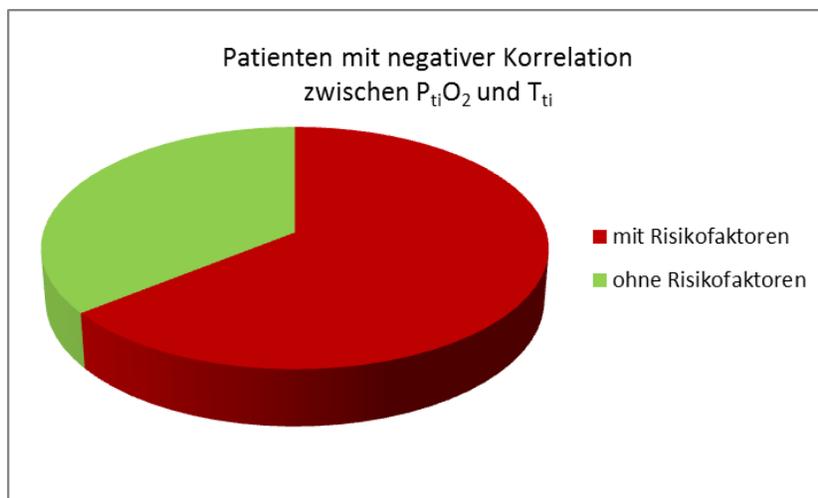
#### 8.1.1. *Zusammenhang zwischen Richtung der Korrelation und Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren*

Von den 13 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  **positiv** ist, wiesen 3 Patienten (23,1%) kardiovaskuläre Risikofaktoren auf; bei 10 Patienten bestanden keine kardiovaskulären Risikofaktoren (76,9 %).



**Abb. 26.** Darstellung des Anteils an Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  positiv ist.

Von den 14 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  **negativ** ist, wiesen 9 Patienten (64,3%) kardiovaskuläre Risikofaktoren auf; bei 5 Patienten bestanden keine kardiovaskulären Risikofaktoren (35,7%).



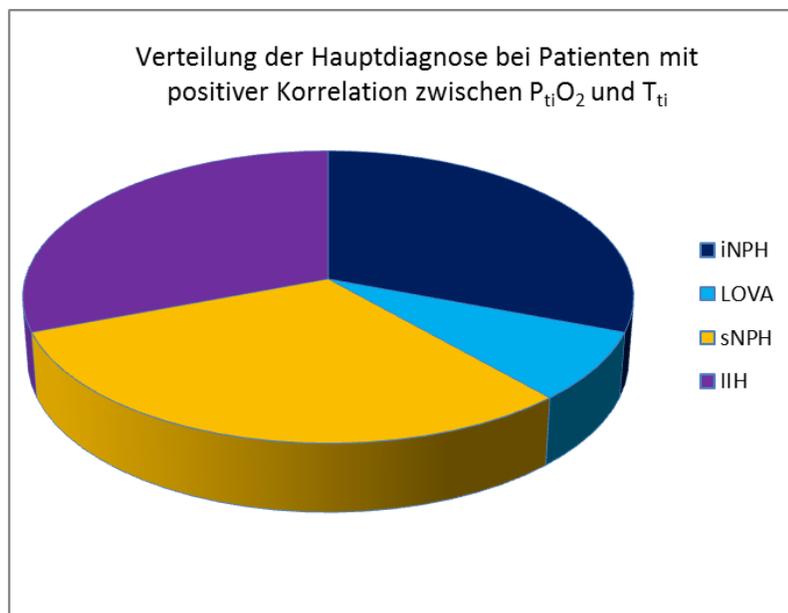
**Abb. 27.** Darstellung des Anteils an Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  negativ ist.

Unter den Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  bei 3 Patienten (25,0%) positiv, bei 9 Patienten (75,0%) negativ.

Unter den Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ist die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  bei 10 Patienten (66,7) positiv, bei 5 Patienten (33,3) negativ.

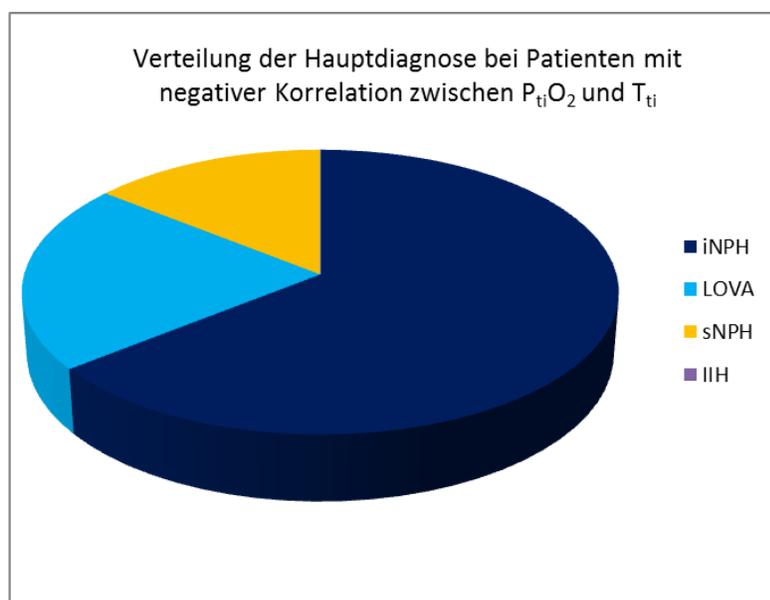
### 8.1.2. Zusammenhang zwischen Richtung der Korrelation und Hauptdiagnose

Unter den 14 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  **positiv** ist, befanden sich 4 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (30,8%), 1 Patient mit LOVA (7,7%), 4 Patienten mit sekundärem Normaldruckhydrozephalus (30,8%) und 4 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (30,8%).



**Abb. 28.** Darstellung des Anteils an Patienten mit der Diagnose iNPH (idiopathischer Normaldruckhydrocephalus), LOVA (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults), sNPH (sekundärer Normaldruckhydrocephalus) und IIH (Idiopathische Intrakranielle Hypertension) unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  positiv ist.

Unter den 14 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  **negativ** ist, befanden sich 9 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrocephalus (64,3%), 3 Patienten mit LOVA (21,4%), 2 Patienten mit sekundärem Normaldruckhydrocephalus (14,3%) und keiner mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (0,0%).



**Abb. 29.** Darstellung des Anteils an Patienten mit der Diagnose iNPH (idiopathischer Normaldruckhydrocephalus), LOVA (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults), sNPH (sekundärer Normaldruckhydrocephalus) und IIH (Idiopathische Intrakranielle Hypertension) unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  negativ ist.

### 8.1.3. Zusammenhang zwischen Richtung der Korrelation und Ventrikelweite

Bei Patienten mit positiver Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  beträgt der FOHR im Durchschnitt  $0,43 \pm 0,08$ .

Bei Patienten mit negativer Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $T_{ti}$  beträgt der FOHR im Durchschnitt  $0,48 \pm 0,08$ .

Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,098$ ).

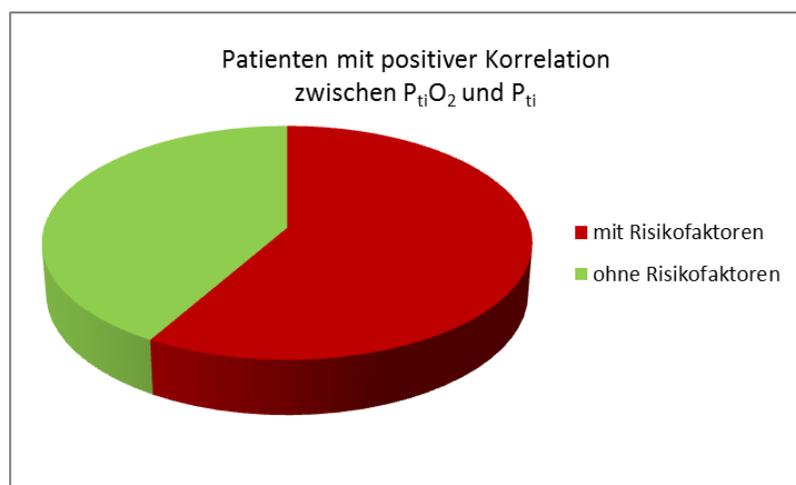
## 8.2. Korrelation zwischen $P_{ti}O_2$ und $P_{ti}$

Die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  ist bei 24 von 27 Patienten (88,9%) signifikant ( $p<0,05$ ), und bei 23 von 27 Patienten (85,2%) hoch signifikant ( $p<0,01$ ).

Der Korrelationskoeffizient ist negativ bei 15 (55,6%) und positiv bei 12 (44,4%) Patienten.

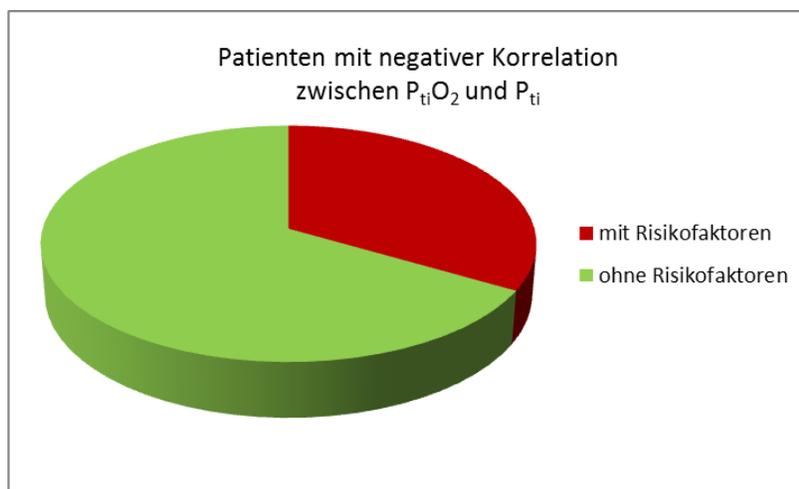
### 8.2.1. Zusammenhang zwischen Richtung der Korrelation und Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren

Von den 12 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  positiv ist, wiesen 7 Patienten (58,3%) kardiovaskuläre Risikofaktoren auf; bei 5 Patienten bestanden keine kardiovaskulären Risikofaktoren (41,7 %).



**Abb. 30.** Darstellung des Anteils an Patienten mit bzw. ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  positiv ist.

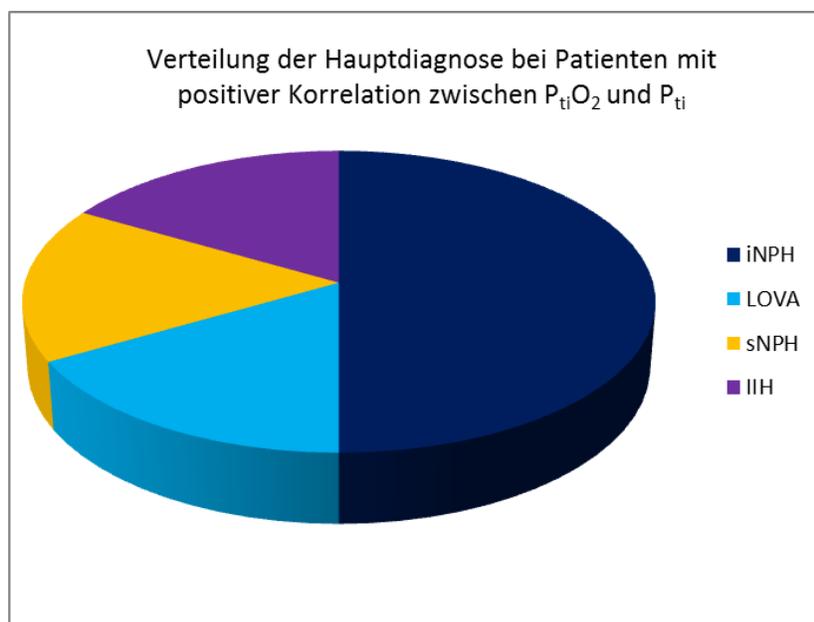
Von den 15 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  negativ ist, wiesen 5 Patienten (33,3%) kardiovaskuläre Risikofaktoren auf; bei 10 Patienten bestanden keine kardiovaskulären Risikofaktoren (66,7 %).



**Abb. 31.** Darstellung des Anteils an Patienten mit bzw. ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  negativ ist.

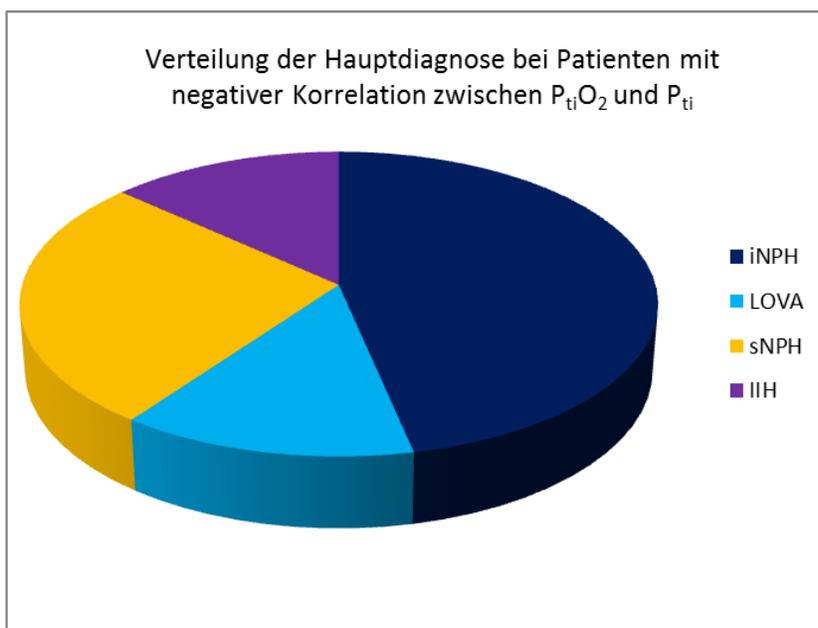
### 8.2.2. Zusammenhang zwischen Richtung der Korrelation und Hauptdiagnose

Von den 12 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  **positiv** ist, befanden sich 6 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus (50,0%), 2 Patienten mit LOVA (16,7%), 2 Patienten mit sekundärem Normaldruckhydrozephalus (16,7%) und 2 Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (16,7%).



**Abb. 32.** Darstellung des Anteils an Patienten mit der Diagnose iNPH (idiopathischer Normaldruckhydrozephalus), LOVA (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults), sNPH (sekundärer Normaldruckhydrozephalus) und IIH (Idiopathische Intrakranielle Hypertension) unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  positiv ist.

Von den 15 Patienten, bei denen der Korrelationskoeffizient zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  **negativ** ist, befanden sich 7 Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrocephalus (46,7%), 2 Patienten mit LOVA (13,3%), 4 Patienten mit sekundärem Normaldruckhydrocephalus (26,7%) und 2 mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (13,3%).



**Abb. 33.** Darstellung des Anteils an Patienten mit der Diagnose iNPH (idiopathischer Normaldruckhydrocephalus), LOVA (Long-standing Overt Ventriculomegaly in Adults), sNPH (sekundärer Normaldruckhydrocephalus) und IIH (Idiopathische Intrakranielle Hypertension) unter den Patienten, bei denen die Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  negativ ist.

### 8.2.3. Zusammenhang zwischen Richtung der Korrelation und Ventrikelweite

Bei Patienten mit positiver Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  beträgt der FOHR im Durchschnitt  $0,47 \pm 0,08$ .

Bei Patienten mit negativer Korrelation zwischen  $P_{ti}O_2$  und  $P_{ti}$  beträgt der FOHR im Durchschnitt  $0,45 \pm 0,08$ .

Der Unterschied ist nicht signifikant ( $p=0,291$ ).

## 9. Anästhesie

### 9.1. Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ )

Bei 19 Patienten betrug der  $F_iO_2$  während des Infusionstests 1,0. Dabei betrug er bei 14 von 19 Patienten 1,0 während der gesamten Operation, also auch vor dem Infusionstest. Bei 5 von 19 Patienten betrug er vor dem Infusionstest zwischen 0,6 und 0,9.

Bei 5 Patienten betrug der  $F_iO_2$  während des Infusionstests zwischen 0,9 und 0,98.

Bei 4 Patienten betrug er zwischen 0,6 und 0,86.

Bei 2 Patienten standen die entsprechenden Daten nicht zur Verfügung.

### 9.2. Verwendetes Anästhetikum

Bei 2 von 27 Patienten konnten die Anästhesieprotokolle nicht ausgewertet werden. Von den restlichen 25 Patienten erhielten 16 eine TIVA (totale intravenöse Anästhesie) mit Remifentanyl und Propofol. Neun Patienten erhielten Remifentanyl und Desfluran.

### 9.3. Patientencharakteristika und $F_iO_2$ in der Propofol- bzw. Desfluran- Gruppe

Unter den 16 Patienten, die Propofol erhielten, waren 11 weiblich und 5 männlich. Das Alter betrug zwischen 29 und 79 Jahre, im Durchschnitt  $64 \pm 16$  Jahre. Es befanden sich 9 Patienten (56,25%) mit und 7 Patienten (43,75%) ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Die  $F_iO_2$  vor dem Infusionstest betrug 1,0 bei 12 von 16 Patienten (75,0%). Bei den restlichen vier Patienten betrug die  $F_iO_2$  jeweils 0,57; 0,7; 0,8 sowie zwischen 0,62 und 1,0. Während des Infusionstests betrug die  $F_iO_2$  1,0 bei 14 Patienten (87,5%) und jeweils 0,90 bzw. 0,98 bei den restlichen beiden Patienten.

Unter den 9 Patienten, die Desfluran erhielten, waren 4 weiblich und 5 männlich. Das Alter betrug zwischen 21 und 78 Jahren und lag im Durchschnitt bei  $48 \pm 21$  Jahren. Es befanden sich 2 Patienten (22,2%) mit und 7 Patienten (77,8%) ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Die  $F_iO_2$  vor dem Infusionstest betrug 1,0 bei 3 von 9 Patienten (33,3%); 0,6 bei zwei Patienten. Bei jeweils einem Patienten fanden sich folgende Werte : 0,8; 0,9; zwischen 0,77 und 0,90; zwischen 0,45 und 1,0. Während des Infusionstests betrug die  $F_iO_2$  1,0 bei 4 Patienten (44,4%); bei jeweils einem Patienten betrug sie 0,76; 0,86; 0,90; 0,95; zwischen 0,6 und 0,88.

#### 9.4. Anästhetikum und $P_{ti}O_2$

Tabelle 11 zeigt die  $P_{ti}O_2$ -Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 in Abhängigkeit vom verwendeten Anästhetikum. Die Werte werden auch als Boxplot in Abbildung 34 dargestellt. Bei den Patienten, die Propofol erhielten, sind die  $P_{ti}O_2$ -Werte zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 höher als bei den Patienten, die Desfluran erhielten. Diese Unterschiede sind für T2 und T3 signifikant (Mann-Whitney-U-Test, T1 :  $p = 0,095$  ; T2:  $p = 0,012$ ; T3 :  $p = 0,037$ ).

	Desfluran	Propofol
PtiO2_T1	15,36 ± 17,52	25,50 ± 15,32
PtiO2_T2	13,24 ± 19,10	34,15 ± 19,57
PtiO2_T3	21,92 ± 28,23	43,84 ± 25,19

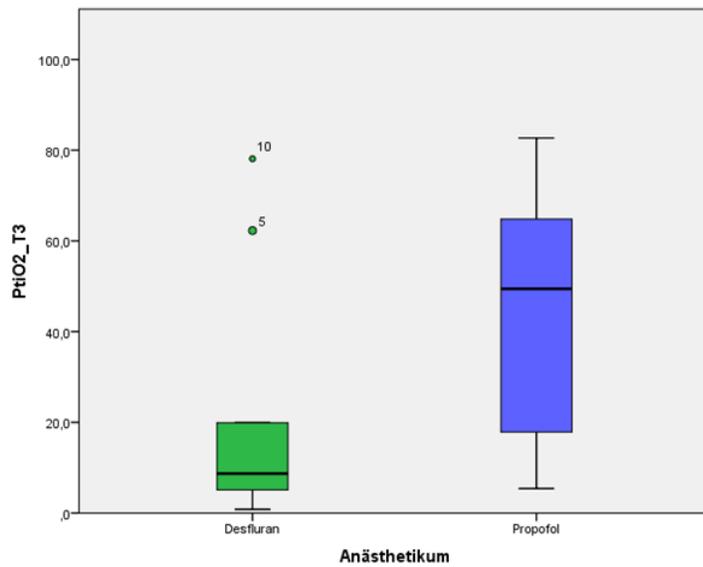
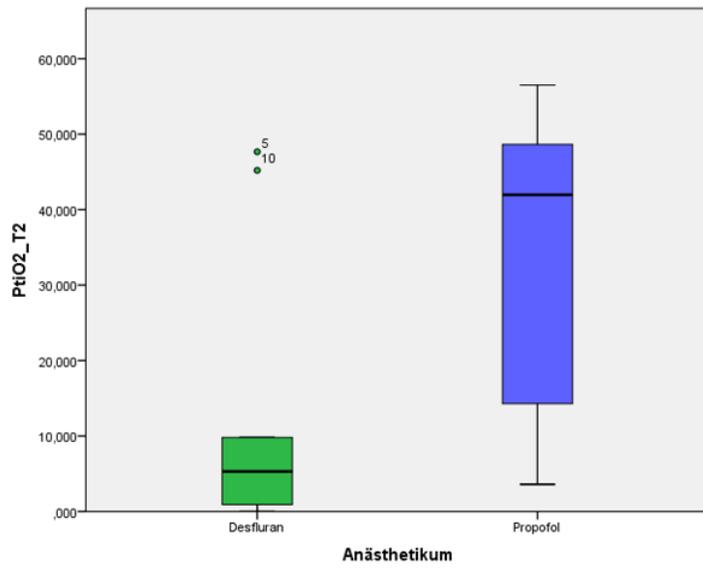
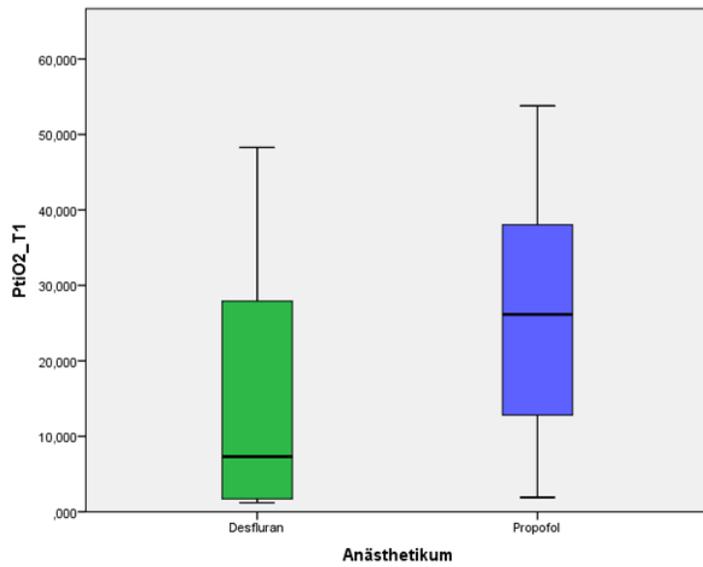
**Tab. 11.**  $P_{ti}O_2$ -Werte in Abhängigkeit vom Anästhetikum

#### 9.5. Anästhetikum und ICP

Tabelle 12 zeigt die ICP Werte in Abhängigkeit vom Anästhetikum. Die Unterschiede zwischen der Desfluran- und der Propofol-Gruppe sind nicht signifikant (T1 :  $p = 0,815$  ; T2 :  $p = 0,419$  ; T3 :  $p = 0,803$ ).

	Desfluran	Propofol
ICP_T1	13,55 ± 5,35	12,47 ± 4,44
ICP_T2	41,52 ± 8,60	37,72 ± 8,45
ICP_T3	17,38 ± 5,58	17,37 ± 6,30

**Tab. 12.** ICP Werte in Abhängigkeit vom Anästhetikum



**Abb. 34.**  $P_{ti}O_2$ -Werte bei T1, T2 und T3 in Abhängigkeit vom Anästhetikum.

---

## E. Diskussion

### 1. Wahl der Sonde

#### 1.1. Sicherheit intraparenchymatöser Sonden

Es wurde bewiesen, dass die Infektionsrate bei intraparenchymatösen Sonden geringer als bei intraventrikulären Sonden ist. Nortje und Gupta (2006) berichten von elf Studien (Carmona Suazo et al., 2000; Clausen et al., 2005; Dings et al., 1998a; Meixensberger et al., 2001; Sarrafzadeh et al., 2003; Strege et al., 2003; Valadka et al., 1998, Van den Brink et al., 2000; Van Santbrink et al., 1996; Zauner et al., 1997, Zhi et al., 1999) mit 552 Patienten, bei denen keine einzige Infektion und lediglich drei iatrogene Hämatomate auftraten, von denen nur eins eine chirurgische Ausräumung erforderlich machte.

Insgesamt herrscht in der Literatur Übereinstimmung darüber, dass die direkte Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirnparenchym eine zuverlässige und sichere Methode ist (Carmona Suazo et al., 2000; Dings et al., 1997; Dings et al., 1998a; Gopinath et al., 1999; Gracias et al., 2004; Gupta et al., 1999; Hoffmann et al., 1999; Keening et al., 1997; Maas et al., 1993; Soehle et al., 2003; Valadka et al., 1998; Van Santbrink et al., 1996; Van Santbrink et al., 2003).

#### 1.2. Mögliche Sonden zur Messung des $P_{i}O_2$

Bisher standen folgende Messsonden zur Verfügung

- a) die Sonde „**Paratrend 7**“ (Biomedical Sensors, High Wycombe, Großbritannien), die ursprünglich zur arteriellen Blutgasanalyse entwickelt und im Verlauf adaptiert wurde, um Messungen im Hirnparenchym zu ermöglichen. Diese wurde als „**Neurotrend**“-Sonde vermarktet. Mit dieser Sonde konnten der  $pO_2$ , der  $pCO_2$ , der pH-Wert und die Temperatur gemessen werden. Sie befindet sich aktuell nicht mehr auf dem Markt.

b) die „**Licox**“-Sonde (Integra Neuroscience, Saint-Priest, Frankreich), die für intraparenchymatöse Messungen am häufigsten benutzt wurde und bisher als Standard galt. Bei der Licox-Sonde basiert die Messung auf dem Clark-Prinzip. Die Sauerstoffmoleküle diffundieren in eine elektrolytgefüllte Kammer und werden an der Goldkathode reduziert. An der Silberanode wird Silber oxidiert. Der dadurch entstehende Stromfluss ist proportional zum Sauerstoffpartialdruck.

Seit 2007 ist eine neue Messsonde verfügbar, die es hingegen ermöglicht, gleichzeitig die Temperatur und den Druck im Hirnparenchym zu messen. Es handelt sich um die Sonde „**Neurovent PTO**“ von Raumedic (Raumedic AG, Helmbrechts, Deutschland, im folgenden auch NV-Sonde genannt), die vorliegend benutzt wurde. Hier basiert die Messung auf dem Prinzip der Fluoreszenzlöschung, wie in „Material und Methode“ unter 6.4. erläutert.

Die Raumedic-Sonde ist in mehrerer Hinsicht von Vorteil: Sie ist die einzige verfügbare Sonde, die alle drei Parameter ( $P_{ti}O_2$ ,  $T_{ti}$  und  $P_{ti}$ ) misst und benötigt keine spezielle Lagerung. Außerdem ist sie im Gegensatz zu den Licox- und Paratrend-Sonden bereits vorkalibriert, sodass sich eine Kalibrierung vor der jeweiligen Messung erübrigt.

### 1.3. Vergleich der „Neurovent PTO“-Sonde mit dem bisherigen Standard

Obwohl sie erst seit 2007 verfügbar ist, wurden bereits sieben Studien publiziert, die diese Sonde (NV) mit dem bisherigen Standard Licox (LX) vergleichen. Es handelt sich hierbei um eine in vitro-Studie (Purins et al., 2010), zwei interventionelle Studien am Schwein (Orakcioglu et al., 2010; Morgalla et al., 2012), ferner um drei Beobachtungsstudien (Huschak et al., 2009; Wolf et al., 2012; Dengl et al., 2012), sowie um eine interventionelle Studie bei Patienten mit SAB oder SHT (Dengler et al., 2011). Verglichen wurden die absoluten Werte, die Langzeitstabilität über zehn Tage und die Reaktionszeit bei Änderungen der Sauerstoffkonzentration.

Orakcioglu et al. verglichen die LX- und die NV- Sonde an Schweinen bei Änderungen der MAP- und  $F_iO_2$ -Werte. Die mittleren Werte in Ruhe unterschieden sich nicht signifikant. Allerdings ergaben sich Unterschiede bei der Hyper- bzw. Hypoxygenation: NV reagierte schneller und zeigte höhere Werte als LX bei der Hyperoxygenation, dagegen niedrigere Werte bei der Hypoxygenation. Sie folgerten daraus, dass beide Sonden in den meisten Situationen

ebenbürtig sind, dass jedoch im Falle rapider Änderungen der  $F_iO_2$  die NV-Sonde eine bessere Dynamik beim Erfassen der  $P_{iO_2}$ -Werte aufweist.

Damit ist diese Sonde für die Betrachtung des  $p_{iO_2}$  während des simultan durchgeführten Infusionstest besonders geeignet, da es hier zu provoziert raschen Veränderungen des Hirndrucks kommt (im Durchschnitt kam es innerhalb von 14 Minuten zu einem Anstieg um 27 mmHg).

An Patienten fanden Huschak et al. (2009) ebenfalls keine relevanten Unterschiede in den durchschnittlichen  $P_{iO_2}$ -Werten beider Sonden. Als Nachteil der NV-Sonden führen sie vor allem technische Probleme an wie z.B. beschädigte Sonden, defekte Kabel oder Verbindungsstücke, sodass sie verschiedene Maßnahmen empfehlen, um die Sonde zu optimieren und eventuelle Störfälle so weit wie möglich auszuschließen. Ansonsten kommen sie aber zu dem Schluss, dass die neue NV-Sonde - von den erwähnten technischen Problemen abgesehen - für die Messung des Sauerstoffpartialdrucks mit den Licox-Sonden (dem bisherigen Standard) vergleichbar ist und aufgrund der gleichzeitigen Messung dreier verschiedener Parameter eine interessante Alternative darstellt. Die Tatsache, dass alle drei Parameter durch eine einzige Sonde gemessen werden konnten, war in der vorliegenden Arbeit von großer Bedeutung. Zwar ging es primär um den Verlauf des Sauerstoffpartialdrucks; retrospektiv ergab sich aber durch die miterfassten Parameter (Druck und Temperatur) die Möglichkeit weiterer Analysen und Erkenntnisse.

In der in vitro- Untersuchung von Purins et al. (2010) dagegen lagen die gemessenen Werte bei der NV-Sonde etwas höher als bei der LX-Sonde. Für beide Sonden ergab sich insgesamt eine große Messgenauigkeit; die mittlere Differenz zwischen errechnetem und gemessenem Wert lag für die NV-Sonde zwischen 0,76 und 1,6 mmHg. Die Streuung war bei der NV-Sonde geringer als bei der LX-Sonde, was zu einer besseren Vergleichbarkeit der Messungen führt und für die vorliegende Arbeit von Bedeutung ist. Die Genauigkeit der Messungen wurde ebenfalls unter verschiedenen Temperaturbedingungen ermittelt, wobei die NV-Sonde bei Temperaturänderungen eine bessere Wertestabilität als die LX-Sonde aufzeigte. Auch im Langzeitversuch über 10 Tage zeigte die NV-Sonde stabilere Werte als die LX-Sonde (was für die vorliegende Untersuchung allerdings nicht relevant ist, da die Messungen nicht länger als eine Stunde dauerten). Was die Ansprechzeit auf Änderungen der Sauerstoffkonzentration angeht (d.h. die benötigte Zeit, bis die Sonde 90% der errechneten Konzentration anzeigt), so war diese für

beide Sonden bei einer Zunahme der Sauerstoffkonzentration deutlich kürzer (für NV  $56 \pm 22$ s) als bei deren Abnahme (für NV  $131 \pm 42$ s). In beiden Fällen zeigten jedoch die NV-Sonden eine signifikant schnellere Ansprechzeit als die LX-Sonden. Dies entspricht den Ergebnissen von Orakcioglu et al. und ist wie bereits erwähnt ein wichtiger Vorteil der Neurovent-Sonden, da damit die Messergebnisse in kürzeren Zeitabständen genauer sind als bei der Messung mit Licox-Sonden.

Bezüglich der absoluten Werte finden sich vergleichbare Ergebnisse bei Dengl. et al. (2012), die bei Patienten mit SAB höhere Werte mit der NV- als mit der LX-Sonde maßen.

In einer experimentellen Studie an Schweinen fanden Morgalla et al. (2012) ebenfalls, dass die Neurovent PTO-Sonde höhere Werte misst als die Licox-Sonde. Die NV-Sonde zeigte außerdem eine größere Amplitude der Änderung nach Erhöhung des  $F_iO_2$ .

Wolf et al. (2012) kamen beim Menschen ebenfalls zu einem ähnlichen, jedoch differenzierteren Ergebnis: Bei hohen Werten zeigte die Neurovent PTO-Sonde höhere Werte an als die Licox-Sonde, während bei niedrigen Werten die Licox-Sonde höhere Werte maß.

Dengler et al. (2011) maßen mit beiden Sonden den Sauerstoffpartialdruck bei komatösen Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung und variierten dabei die inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) und den mittleren arteriellen Druck (MAP). Auch hier lagen die gemessenen Werte bei der NV-Sonde höher als bei der Licox-Sonde.

In dieser Studie reagierte die LX-Sonde schneller auf Änderungen der MAP- und  $F_iO_2$ -Werte als die NV-Sonde. Dies steht im Widerspruch zu den drei weiteren Studien, die die Reaktionszeit beider Sonden auf Änderungen der Sauerstoffkonzentration hin verglichen und bei denen die NV-Sonde schneller reagierte (Orakcioglu et al., 2010; Purins et al., 2010; Wolf et al., 2012).

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Studie	Art der Studie	Absolute Werte	Reaktionszeit bei Änderungen der Sauerstoffkonzentration
<b>Purins et al., 2010</b>	in vitro	Werte mit NV höher, Streuung mit NV geringer	<b>NV</b> schneller
<b>Morgalla et al., 2012</b>	interventionelle Studie; 8 Schweine nach Hepatectomie; Messungen in vitro, in vivo, ex vivo	in vitro kein signifikanter Unterschied zwischen den 2 Sonden; in vivo höhere Werte bei der NV-Sonde als bei der LX-Sonde (+6,3 mmHg, $p < 0,0001$ ); ex vivo erneut kein signifikanter Unterschied	keine Angaben
<b>Orakcioglu et al., 2010</b>	interventionelle Studie; 9 Schweine. Messung in Ruhe, bei Hyper-/Hypooxygenation, Hyperventilation, Hyper-/Hypotonie.	für Basalwerte kein signifikanter Unterschied; bei Hyperoxygenierung höhere Werte mit NV, bei Hypooxygenierung niedrigere Werte mit NV	<b>NV</b> schneller
<b>Huschak et al., 2009</b>	Beobachtungsstudie; 18 Patienten auf Intensivstation. Messungen in vivo und ex vivo.	in vivo kein signifikanter Unterschied; ex vivo für 0 mmHg kein Unterschied, für 150 mmHg größere Genauigkeit der NV Sonde	keine Angaben
<b>Wolf et al., 2012</b>	Beobachtungsstudie; 18 komatöse Patienten mit SHT oder SAB.	bei hohen Sauerstoffkonzentrationen: Werte mit NV höher; bei niedrigen Sauerstoffkonzentrationen: Werte mit NV niedriger	<b>NV</b> schneller
<b>Dengl et al., 2012</b>	Beobachtungsstudie. Patienten mit SAB	durch NV gemessene Werte höher ( $+2,73 \pm 10,1$ mmHg)	keine Angaben
<b>Dengler et al., 2011</b>	interventionelle Studie; 11 Patienten mit SHT oder SAB. Änderung von MAP und $F_iO_2$	durch NV gemessene Werte höher	<b>LX</b> schneller

**Tab. 13.** Ergebnisse der Studien, die die LX- und die NV-Sonde vergleichen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Neurovent PTO-Sonde genaue Ergebnisse liefert und den Studienergebnissen von Purins et al. (2010), Orakcioglu et al. (2010) und Wolf et al. (2012) zufolge schneller auf Konzentrationsänderungen reagiert als die Licox-Sonde.

Sie ist hiermit besser geeignet, die Änderungen des intraparenchymatösen Sauerstoffpartialdrucks ( $P_{ti}O_2$ ) während des Infusionstests (beim dem hier im Durchschnitt der Druck innerhalb von 14 Minuten um 27 mmHg ansteigt) zu messen.

Geht es zusätzlich zu den Änderungen des  $P_{ti}O_2$  auch um die Interpretation der absoluten Werte, so ist zu beachten, dass die mit unterschiedlichen Sonden gemessenen absoluten Werte nicht unmittelbar miteinander vergleichbar sind.

## 2. Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym

### 2.1. Repräsentativität des $P_{ti}O_2$

Da es sich um eine lokale Messung handelt, die nur ein kleines Hirnvolumen erfasst, sind die Werte nicht unbedingt repräsentativ für den globalen Sauerstoffpartialdruck im Hirn.

Es gibt Konzentrationsgradienten zwischen der arteriellen und der venösen Seite des Blutkreislaufs: je weiter man von der arteriellen Seite entfernt ist, desto niedriger ist die Sauerstoffkonzentration. Umso wichtiger ist es, diese Heterogenität durch eine ausreichend große Messfläche zu kompensieren. Lang et al. (2007) beschreiben den sog. „Random Position Error“, der umso kleiner wird, je größer die Messfläche ist. In diesem Sinne ist die Neurovent-Sonde mit einer Messfläche von 22 mm der Licox-Sonde überlegen, die über eine Messfläche von nur 5 mm verfügt.

Auch die Lokalisation der Sonde ist nicht unerheblich. In einer Studie an 101 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung oder Hirntumor zeigten Dings et al., dass der  $P_{ti}O_2$  erheblich von der Implantationstiefe der Sonde abhängt, wobei der  $P_{ti}O_2$  mit zunehmender Tiefe abnimmt (von  $33,3 \pm 13,3$  mmHg bei einer Tiefe von 7 bis 12 mm unter der Dura bis  $23,8 \pm 8,1$  bei einer Tiefe von 22 bis 27 unter der Dura, gemessen mit einer Licox-Sonde) (Dings et al., 1998a).

Besonders wichtig ist jedoch die Frage, ob die lokale  $P_{ti}O_2$ -Messung für die globale Oxygenierung repräsentativ ist. Zur Beantwortung dieser Frage haben sich mehrere Studien dem Vergleich des  $P_{ti}O_2$  mit der jugularvenösen Sauerstoffsättigung ( $S_{jv}O_2$ ) gewidmet (Fandino et al., 1991; Gopinath et al., 1999; Kiening et al., 1996; Van Santbrink et al., 1999). Wenn die  $P_{ti}O_2$ -Sonde in der Penumbra einer Läsion eingelegt wird, misst sie den lokalen  $P_{ti}O_2$  und korreliert nicht mit der  $S_{jv}O_2$ . Wenn sie dagegen in „normales“ bzw. gesund aussehendes Parenchym eingelegt wird, korrelieren die Messungen eng mit dem  $S_{jv}O_2$  und hiermit mit der globalen Oxygenierung des Hirns. In diesem Fall ist es zulässig, die für ein kleines Volumen erhobenen Daten auf die Gesamtheit zu projizieren.

Bei den hier untersuchten Patienten lag keine fokale Hirnläsion vor, sodass es gerechtfertigt ist, den lokalen  $P_{ti}O_2$  als Maß für die globale Oxygenierung zu betrachten.

Einige Studien haben sogar belegt, dass lokale  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Messungen mehr ischämische Episoden erfassen als die „globale“ Messung über die jugularvenöse Sauerstoffsättigung (Kiening et al., 1996; Rossi et al., 2000, Rossi et al., 2001a).

## 2.2. Absolute Werte

In der vorliegenden Arbeit ging es vorrangig um die *Änderungen* des  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  während des Infusionstests. Da wenig Daten über die  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$ -Werte bei Patienten mit Hydrocephalus oder Idiopathischer Intrakranieller Hypertension vorliegen, ist es jedoch auch von Interesse, sich kurz mit den *absoluten* Werte zu befassen.

### 2.2.1. *Vorläufige Überlegungen*

Nach der Vorstellung von Johnston et al. (2003) erfassen die Messungen des Sauerstoffpartialdrucks im Hirnparenchym den extrazellulären Sauerstoffpartialdruck. Dieser kann als Maß für das Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf angesehen werden. Nach dieser Hypothese fällt der  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  entweder, wenn das Angebot fällt (Abfall des arteriellen  $\text{PO}_2$  oder niedriger zerebraler Blutfluss) oder wenn der Bedarf steigt (erhöhter Stoffwechsel).

Während des Infusionstests sorgt die stabile  $F_{\text{i}}\text{O}_2$  für stabile  $P_{\text{a}}\text{O}_2$ -Werte; Es ist jedoch denkbar, dass infolge der Erniedrigung der Temperatur der Sauerstoffbedarf im Hirnparenchym sinkt. Zudem können Änderungen des  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  auf Änderungen des zerebralen Blutflusses zurückgeführt werden.

Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Anzahl und Dauer ischämischer Episoden nach Schädel-Hirn-Trauma mit einem schlechten Outcome korrelieren (Bardt et al., 1998; Dings et al., 1998b; Valadka et al., 1998; Van den Brink et al., 2000). Umgekehrt konnten in anderen Studien mithilfe des Monitorings des Sauerstoffpartialdrucks bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma die Interventionen besser gesteuert und eine Senkung der Mortalität sowie eine Besserung des Outcomes erreicht werden (Stiefel et al., 2005; Narotam et al., 2009; Spitotta et al., 2010).

Im Rahmen des Infusionstests könnte das routinemäßige Monitoring des  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  sicherstellen, dass durch die Druckerhöhung keine Hirnischämie hervorgerufen wird und somit die Prozedur für die

Patienten sicherer machen, zum Beispiel indem die Infusion bei Abfall des  $P_{iO_2}$  frühzeitig abgebrochen wird.

Zudem würde ein derartiges Monitoring zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen erhöhtem ICP und Hirnischämie bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus beitragen; dies könnte wiederum eine differenziertere Steuerung der Therapie ermöglichen und somit die Therapieergebnisse verbessern. Es könnte als Zusatzkriterium dazu beitragen, im Hinblick auf die angestrebte ideale Responder-Rate von 100% diejenigen Patienten noch besser zu identifizieren, die von einer Shunt-Implantation profitieren würden.

Es ist jedoch insofern Vorsicht geboten, als ein hohes  $P_{iO_2}$  an sich noch kein gutes Outcome garantiert, da es lediglich das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch widerspiegelt. Es sind also Situationen denkbar, bei denen das Sauerstoffangebot adäquat, die Extraktion jedoch gestört ist, sodass der gemessene  $P_{iO_2}$  sich trotz zerebraler Ischämie als normal erweist.

Dieses Phänomen wird auch als Luxusperfusion bezeichnet und kann zum Beispiel im Rahmen eines ischämischen Schlaganfalls vorkommen: Innerhalb des ischämischen Gefäßterritoriums kommt es zu einer Laktatazidose, die zu einer Vasodilatation und hiermit zu einer Steigerung der Durchblutung führt. Das Gewebe ist jedoch bereits durch die Ischämie pathologisch verändert, sodass die Substratnutzung (Glukose, Sauerstoff) gestört ist.

Beim Normaldruckhydrozephalus deuten zahlreiche Studienergebnisse auf eine chronische Ischämie hin. Diese könnte ebenfalls zu einer gestörten Substratnutzung führen, sodass hohe  $P_{iO_2}$ -Werte eine Ischämie maskieren könnten.

### 2.2.2 Normwerte

Offizielle Normwerte für den basalen Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym gibt es bis heute nicht. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt zwar auf dem Verlauf der Werte, aber es ist von Interesse, sich ebenfalls mit den wenigen vorhandenen Daten für absolute Werte zu befassen.

Die Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen Arbeitsgruppen liegen unter anderem in den verwendeten unterschiedlichen Messsystemen : Wie oben erläutert messen die hier verwendeten Neurovent PTO-Sonden höhere Werte als die Licox-Sonden (Dengler et al., 2011; Dengl et al., 2012; Morgalla et al., 2012; Purins et al., 2010; Wolf et al., 2012). Eine Ausnahme

gilt bei sehr niedrigen  $P_{\text{tiO}_2}$  –Werten; in diesem Fall maßen Wolf et al. niedrigere Werte mit den Neurovent- als mit den Licox-Sonden (ab welchen Werten dies der Fall ist, wird in ihrer Studie leider nicht präzisiert).

Ausserdem ist zu bedenken, dass die verfügbaren Werte sehr heterogener Herkunft sind. Sie stammen entweder aus Tierstudien oder aus Studien an neurochirurgischen Patienten mit schweren intrakraniellen Blutungen oder Hirnverletzungen

In mehreren *Tierstudien* wurden Normwerte für die weiße Substanz des Frontalhirns bestimmt: Maas et al. fanden Werte von *25 bis 30 mmHg* bei gesunden Hunden, gemessen mit dem Licox-System (Maas et al., 1993). Zauner et al. fanden Werte von *42 mmHg* bei Katzen, gemessen mit dem Paratrend-System (Zauner et al., 1995). Bei Schweinen lagen die Werte zwischen *34.4 und 41,9 mmHg*, gemessen mit dem Licox-System (Manley et al., 1999; Manley et al., 2000; Hemphill et al., 2001).

*Beim Menschen* ermittelten Meixensberger et al. (Meixensberger et al., 1993) einen Durchschnitt von *47,9 mmHg*, gemessen mit Licox-Sonden in gesund aussehender Hirnrinde. Kiening et al. (1996) und Dings et al. (1998a) berichten von Werten zwischen *25 und 30 mmHg* in gesund aussehender frontaler weißer Substanz bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma bei normalem ICP und CPP. Van Santbrink et al. (2003) berichten von Werten zwischen *4 und 50 mmHg* bei Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma. Charbel et al. (1997) kommen mit dem Paratrend-System auf Werte von *33±11mmHg*.

Bei Patienten, die wegen einer Bewegungsstörung stereotaktisch operiert wurden und ansonsten gesund waren, fanden Pennings et al. (Pennings et al., 2008) Werte von *22,6 ± 7,2 mmHg*. Diese Studie ist insofern interessant, als sie bei wachen Patienten durchgeführt wurde, sodass eine eventuelle Beeinflussung des  $P_{\text{tiO}_2}$  durch die Narkose auszuschließen ist.

Im „*gesunden*“ bzw. unverletzten Gehirn von Patienten mit zufällig diagnostiziertem Aneurysma fanden Cerejo et al. (2011) Ruhewerte von *2,3 bis 27,3 mmHg*, gemessen mit Licox-Sonden (die wie bereits erwähnt tendenziell höhere Werte messen als die vorliegend verwendeten Neurovent-Sonden). Diese Werte sind also deutlich niedriger als die bisher beschriebenen Werte und stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen verschiedener Studien, die sich mit der Bestimmung der

Ischämie-Grenze befassen (deren Unterschreiten zu einem schlechten Outcome führen soll) und Werte von 5 bis 10 mmHg ermittelten (Bardt et al., 1998; Dings et al., 1998a; Gopinath et al., 1999; Kiening et al., 1996; Meixensberger et al., 2003a und b; Valadka et al., 1998; Van den Brink et al., 2000; Van Santbrink et al., 1996; Väh et al., 2001). Zhi et al. (1999) berichten von einer Korrelation zwischen Werten unter 5 mmHg und einem schlechten Outcome sowie einem signifikanten Unterschied zum Outcome von Patienten mit PtiO<sub>2</sub>-Werten über 10 mmHg.

Cerejo et al. bieten keine Erklärung für die Tatsache, dass die Ruhewerte in ihrem aus gesunden Patienten bestehenden Kollektiv teilweise Werten entsprechen, die man in Anbetracht anderer Studien als Zeichen einer Hirnischämie interpretieren würde.

Dieser Umstand könnte allerdings darauf hindeuten, dass die Werte im gesunden Hirn tatsächlich niedriger sind als bisher angenommen, und dass sie nach einem Schädel-Hirn-Trauma im Sinne einer Luxusperfusion kompensatorisch erhöht sind.

Dies würde auch zu *unseren Ergebnissen* passen, da wir bei vielen Patienten sehr niedrige Werte fanden: Bei acht Patienten lagen die Ruhewerte unter 10 mmHg.

Ein Defekt der Messsonden (wie von Huschak et al. (2009) beschrieben) kann zwar nicht völlig ausgeschlossen werden, ist aber unwahrscheinlich, da der weitere Verlauf und die Entwicklung der P<sub>ti</sub>O<sub>2</sub>-Werte nicht gestört sind und sich insbesondere der P<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> ändert, sobald sich Druck und Temperatur ändern (siehe auch Kurven im Anhang : Patienten ID 2, 8, 9, 11, 16, 24). Bei den Patienten 9 und 11 verhält sich die Kurve des P<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> fast spiegelbildlich zu der des intraparenchymatösen Drucks.

Interessanterweise ist dies sogar der Fall bei einem der drei Patienten, die aufgrund von Werten unter 1 mmHg unter Annahme einer defekten Sonde von der Auswertung ausgeschlossen wurden (Patient ID 7).

Diese Grenze von 1mmHg wurde willkürlich festgelegt, da aber für die Neurovent PTO-Sonde noch keine allgemein anerkannten Normwerte etabliert wurden, war dies unumgänglich. Bei zwei der drei von der Auswertung ausgeschlossenen Patienten wurden mehrere Minuten lang anhaltende Werte von 0,0 mmHg gemessen. Dies erschien nicht plausibel, da anhaltende Werte von 0,0 mmHg als Hinweise auf Hirntod gelten (Smith et al., 2007). Bei diesen beiden Patienten steigt der P<sub>ti</sub>O<sub>2</sub> aber nach einigen Minuten.

Wie von Kiening et al. postuliert, ist es denkbar, dass die Sonde selber zu einer mikrovaskulären Kompression führt und dadurch falsch niedrige Werte misst. So notierten z.B. Van Santbrink et al. (1996) unmittelbar im Anschluss an die Sondenimplantation sehr niedrige Werte.

Auch Stiefel et al. (2006) beschreiben eine kurze Phase nach der Implantation einer Licox-Sonde, in der die Werte noch schwanken („Insertion Effect“), sodass sie die Messungen der ersten Stunde (bei einer gesamten Messdauer von mehreren Tagen) sicherheitshalber nicht auswerteten. Ein ähnlicher Effekt kann hier bei Patient 21 beobachtet werden, dessen  $P_{ti}O_2$ -Werte innerhalb der ersten Minute der Messung rapide ansteigen, um sich dann zu stabilisieren. In diesem Fall wurde deshalb als Basalwert der Wert nach Ablauf einer Minute genommen. Im Rahmen der vorliegenden Studie war es unmöglich, eine Stunde zu warten, da dies eine bedeutende Verlängerung der Anästhesie-Zeit erfordert hätte.

Bei einem der Patienten (ID 23) wurden dagegen erstaunlich hohe Werte gemessen (134,4 bei T1; 165,7 bei T2; 200 mmHg bei T3). Es handelt sich dabei um einen elfjährigen Jungen mit Idiopathischer Intrakranieller Hypertension. Dies könnte durch die Lokalisation der Sonde, z.B. im Cortex (Erecinska und Silver zeigten 2001 dass der  $P_{ti}O_2$  im Cortex wesentlich höher ist als in der weißen Substanz) oder in der Nähe eines arteriellen Gefäßes, erklärt werden. Es ist jedoch auch denkbar, dass dies an der intakten Autoregulation und an der Absenkung des Sauerstoffverbrauchs durch die Abkühlung liegt.

In dieser retrospektiven Auswertung sollten nicht Absolutwerte betrachtet werden, sondern die Änderung des  $P_{ti}O_2$  unter den Bedingungen eines dynamischen Infusionstests.

### 2.3. Verlauf des $P_{ti}O_2$

In der vorliegenden Untersuchung kam es im Rahmen des Infusionstests zu einer Abnahme des  $P_{ti}O_2$  bei drei Patienten und zu einer Zunahme bei den restlichen 27 Patienten.

In einer Studie von Momjian et al. (2004) führte die Zunahme des ICP während eines Infusionstests zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses (CBF) in der weißen Substanz. Es wäre also zu erwarten, dass dies auch zu einem Abfall des  $P_{ti}O_2$  führt. Auch Erecinska und Silver

(2001) beschreiben, dass es bei erhöhtem ICP, z.B. im Rahmen eines Hirnödems, zu einer Abnahme des  $P_{ti}O_2$  kommt. Sie beschreiben auch eine reaktive Hyperämie während der Reperfusionphase.

In dieser Studie kam es bei 14 Patienten (51,85%) tatsächlich zu einem initialen Abfall des  $P_{ti}O_2$  während des Druckanstieges (Muster A und C). Allerdings erholte sich der  $P_{ti}O_2$  bei elf Patienten und überstieg sogar die Ruhewerte (Muster A). Insgesamt war der  $P_{ti}O_2$  bei 24 von 27 Patienten am Ende des Infusionstests höher als davor (Muster A und B).

Dies entspricht den Ergebnissen der einzigen bisher verfügbaren Studie, die sich mit dem Verlauf des zerebralen  $P_{ti}O_2$  bei Patienten mit Hydrocephalus während eines (hier allerdings lumbal durchgeführten) Infusionstests beschäftigt (Agren-Wilsson et al., 2005). Wie in der vorliegenden Untersuchung sind die einzelnen Verläufe des  $P_{ti}O_2$  in der Studie von Agren-Wilsson und al. sehr unterschiedlich; und wie hier sind die  $P_{ti}O_2$ -Werte am Ende des Infusionstests im Durchschnitt höher als am Anfang.

Es ist denkbar, dass es bei diesen Patienten zu einer reaktiven (überschießenden) Vasodilatation gekommen ist. Möglicherweise handelt es sich dabei um eine Art Luxusperfusion, also eine paradoxe Steigerung der Durchblutung bei vermindertem Stoffwechsel, wie sie zum Beispiel nach ischämischen Insulten beobachtet wird (Lassen, 1966).

Möglicherweise liegt der Unterschied zwischen den Patienten, die mit einem Abfall des  $P_{ti}O_2$  reagierten (Gruppe C) und denen, die mit einem Anstieg des  $P_{ti}O_2$  reagierten (Gruppe A und B), in der mehr oder weniger bestehenden Intaktheit der Autoregulationsmechanismen.

Bei intakter Autoregulation würde man einen Abfall des  $P_{ti}O_2$  bei zunehmendem Druck erwarten, bei gestörter Autoregulation dagegen einen Anstieg des  $P_{ti}O_2$  aufgrund überschießender Vasodilatation. In der vorliegenden Untersuchung liegen Daten bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils vor. Es wurde mehrfach gezeigt, dass das Vorhandensein von Läsionen der weißen Substanz („white matter lesions“) mit dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren assoziiert ist und mit einer Störung der Autoregulation korreliert (Purkayastha et al., 2014 ; Birns et al., 2009; Poels et al., 2012). Dies würde zu dem Ergebnis passen, dass die Patienten mit negativer Korrelation zwischen  $P_{ti}$  und  $P_{ti}O_2$ , d.h. bei denen der  $P_{ti}O_2$  bei steigendem Druck abnahm, überwiegend (67%) keine kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Umgekehrt handelt es sich bei den Patienten mit positiver Korrelation zwischen  $P_{ti}$  und  $P_{ti}O_2$  überwiegend (58%) um solche mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Es ist ebenfalls zu bedenken, dass die

Autoregulationsmechanismen sich während des Tests verändern können. So zeigten Momjian et al. 2004, dass die Autoregulation während des von ihnen durchgeführten Infusionstests gestört war.

### 3. Blutdruck, zerebraler Perfusionsdruck und $P_{ti}O_2$

Trotz zahlreicher Studien sind die genauen Mechanismen der Regulation der Sauerstoffversorgung und die Zusammenhänge zwischen  $P_{ti}O_2$ , ICP, CPP und CBF noch nicht schlüssig geklärt.

Zwar wurde mehrfach gezeigt, dass niedrige  $P_{ti}O_2$ -Werte mit einem schlechten Outcome nach SHT korrelieren (Dings et al., 1998b; Valadka et al., 1998), jedoch herrscht noch keine Übereinstimmung darüber, wie eine Verbesserung des  $P_{ti}O_2$  am Besten zu erzielen ist. So zeigten z.B. Stiefel et al. (2006), dass selbst bei Patienten, die optimale ICP- (<25mmHg) und CPP-Werte (>60mmHg) hatten, 47% der Patienten  $P_{ti}O_2$ -Werte von unter 20 mmHg und 21% sogar  $P_{ti}O_2$ -Werte von unter 10 mmHg aufwiesen.

In der vorliegenden Studie wurde der MAP während der gesamten Messdauer immer zwischen 80 und 100mm Hg gehalten. Allerdings können schon Unterschiede von 20 mmHg den  $P_{ti}O_2$  deutlich beeinflussen. In einer Studie von Dengler et al. (2011) führte eine Erhöhung des MAP von  $91,5 \pm 17,9$  auf  $109,9 \pm 8,7$  mmHg zu einer Erhöhung des  $P_{ti}O_2$  um 2,9 mmHg, gemessen mit der Neurovent PTO-Sonde (bzw. um 3,5mmHg gemessen mit der Licox-Sonde). Allerdings ist zu beachten, dass die Sonden nicht in gesundes Hirnparenchym platziert waren, sondern in Ischämie-gefährdeten Arealen bei Patienten nach SHT oder SAB, bei denen die Autoregulationsmechanismen möglicherweise gestört waren.

Beim gesunden Menschen gibt es verschiedene Regulationsmechanismen, die das Hirn vor einer Ischämie bewahren. Darunter zählen z.B. die  $CO_2$ -Reaktivität (Änderungen des Gefäßtonus als Antwort auf Änderungen des  $P_aCO_2$ ), Mechanismen zur Kompensation von Druckänderungen sowie die Autoregulation des zerebralen Blutflusses (Van Santbrink et al., 2003).

Im gesunden Hirn wird der  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  bei Schwankungen des CPP weitgehend konstant gehalten, solange der CPP sich im Normalbereich befindet (Lang et al., 2003; Kiening et al., 1996). Folgt dagegen der  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  dem CPP passiv, kann die Autoregulation als gestört betrachtet werden. Dies kann z.B. nach SHT oder SAB der Fall sein (Stocchetti et al., 1998; Bruzzone et al., 1998, Doppenberg et al., 1998; Soehle et al., 2003; Jaeger et al., 2006, Jaeger et al., 2007) und ist mit einem schlechten Outcome assoziiert (Czosnyka et al., 1998).

Dieser Zusammenhang zwischen  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  und CPP bildet die Grundlage für die Berechnung des Indexes für die Druckreaktivität des  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  (Index of  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  Pressure Reactivity, ORx), der zur Erfassung des Zustandes der Autoregulation benutzt wird (Jaeger et al., 2006). Dabei folgt die Autoregulation nicht dem „Alles-oder-Nichts“-Gesetz, sondern stellt ein kontinuierliches Spektrum dar. Außerdem ist die Antwort der zerebralen Blutgefäße nicht homogen, sondern variiert von Region zu Region (White und Venkatesh, 2008).

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die Autoregulationsmechanismen bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus überwiegend erhalten bleiben: In einer Studie von Schmidt et al. war die Autoregulation des CBF bei 13 von 14 Patienten mit NPH erhalten geblieben (Schmidt et al., 1990). Czosnyka et al. (2002) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Resistance to outflow ( $R_{\text{out}}$ ) und dem ORx und fanden, dass die Autoregulation bei Patienten mit hoher  $R_{\text{out}}$  (die zum Beispiel typisch für den NPH ist) erhalten geblieben war, im Gegensatz zu den Patienten mit niedriger  $R_{\text{out}}$  (die eher bei Hirnatrophie zu finden ist).

Es ist jedoch denkbar, dass in der vorliegenden Studie die Autoregulation während des Infusionstests gestört war: dies würde den Ergebnissen von Momjian et al. entsprechen (2004), die zeigten, dass die Autoregulation während des von ihnen durchgeführten Infusionstests gestört war.

Diese Störung der Autoregulationsmechanismen durch die Druckzunahme während des Infusionstests könnte die bei 24 von 27 Patienten beobachtete Zunahme des  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  erklären.

Die Zunahme des intrakraniellen Drucks (ICP) führt bei konstantem arteriellem Mitteldruck (MAP) zu einer Abnahme des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP). Bei gestörten Autoregulationsmechanismen könnte dies zu einer Abnahme des  $P_{\text{ti}}\text{O}_2$  führen. Intakte Autoregulationsmechanismen dagegen wirken der Abnahme entgegen.

Eine weitere Hypothese besteht darin, dass es in bestimmten Fällen zu einer überschießenden Antwort im Sinne einer Luxusperfusion kommt. Dies könnte erklären, dass der  $P_{ti}O_2$  am Ende der Messung bei 88,9% (24 von 27 Patienten) höher war als vor dem Infusionstest.

#### 4. Inspiratorische Sauerstofffraktion ( $F_iO_2$ ) und $P_{ti}O_2$

Eine Erhöhung der  $F_iO_2$  führt zu einer Erhöhung des arteriellen  $PO_2$  und, wie zahlreiche Studien belegen, auch zu einer Erhöhung des intraparenchymatösen  $PO_2$  im Gehirn (Fandino et al., 1999; Dengler et al., 2011; McLeod et al., 2003; Menzel et al., 1999; Reinert et al., 2003; Tolia et al., 2004). Allerdings wurden diese Studien bei Patienten mit SHT oder SAB durchgeführt. Im gesunden Hirn dagegen bestehen vermutlich Autoregulationsmechanismen, die es ermöglichen, bei Schwankungen des arteriellen  $PO_2$  den intraparenchymatösen  $PO_2$  im Normalbereich zu halten (Cohen et al., 1967; Kety und Schmidt, 1948; Lambertsen et al., 1953; Meixensberger et al., 1993; Rossi et al., 2001a; Van Santbrink et al., 2003). So zeigen Kety und Schmidt (1948), dass die Inhalation von hohen Sauerstoffkonzentrationen ( $F_iO_2$  von 85 bis 100%) bei gesunden Probanden zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses führt. Meixensberger et al. (1993) zeigen, dass die Erhöhung der  $F_iO_2$  in pathologisch verändertem Cortex stark mit der Erhöhung des  $P_{ti}O_2$  korreliert ( $r = 0.754$ ,  $p = 0.0015$ ), während in gesundem Cortex keine signifikante Korrelation vorzufinden ist ( $r = 0.1541$ ,  $p = 0.3076$ ). Sie erklären dies damit, dass im gesunden Hirn Autoregulationsmechanismen für weitgehend stabile  $P_{ti}O_2$ -Werte sorgen, während eine Schädigung des Gehirns zu einer Störung dieser Mechanismen führt.

Passend zu dieser Hypothese konnten Van Santbrink et al. in einer Studie an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma zeigen, dass die Patienten, die auf eine Erhöhung des  $F_iO_2$  mit einem starken Anstieg des  $P_{ti}O_2$  reagierten, ein schlechteres Outcome hatten als die Patienten, bei denen der  $P_{ti}O_2$  ein Plateau erreichte (Van Santbrink et al., 2003). In einer Studie an Kindern mit SHT kamen Figaji et al. (2010) zu ähnlichen Ergebnissen. Van Santbrink et al. postulieren, dass der starke Anstieg des  $P_{ti}O_2$  eine Störung der Autoregulationsmechanismen widerspiegelt.

In der vorliegenden Untersuchung unterscheidet sich das Patientenkollektiv insofern deutlich von den anderen Untersuchungen, als hier die Patienten nicht an akuten Pathologien oder

Verletzungen leiden, aber auch nicht „gesund“ sind. Vielmehr handelt es sich um chronische Prozesse, die sich teilweise über Jahre entwickelt haben, sodass die Werte möglicherweise nuancierter interpretiert werden müssen. Eine chronische Hypoxie, an die sich das Hirn möglicherweise teilweise anpassen kann, ist nicht auszuschließen. Dies würde auch zu dem von Kiefer und Unterberg (2012) vorgeschlagenen pathophysiologischen Modell passen (siehe auch Abbildung 5 Seite 27). In der einzigen weiteren Studie, in der die intraparenchymatöse Sauerstoffkonzentration bei Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus gemessen wurde, wurden ebenfalls niedrigere Werte gemessen als bisher publiziert (Agren-Wilsson et al., 2005). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer Tierstudie, in der der  $P_{ti}O_2$  bei Hunden mit Hydrozephalus deutlich niedriger war als bei gesunden Kontrollen. Nach Shunt-Implantation kam es zu einer Erhöhung des  $P_{ti}O_2$  (Fukuhara et al., 2001).

Dies würde weiterhin zu der Tatsache passen, dass der zerebrale Blutfluss bei Patienten mit Hydrozephalus im Vergleich zu gesunden Menschen reduziert ist (Owler und Pickard, 2001; Takaya, 2010).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unterstützen ebenfalls die Hypothese einer chronischen Hypoxie bei Patienten mit Hydrozephalus: Diese hatten deutlich niedrigere  $P_{ti}O_2$ -Werte als Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension (41,9 vs 23,7 bei T1; 57,8 vs. 27,6 bei T2; 74,0 vs 36,8 bei T3).

## 5. Anästhesikum und $P_{ti}O_2$

Die genauen Mechanismen der Auswirkung von Anästhetika auf den zerebralen Blutfluss und Stoffwechsel sind komplex und die bisher gewonnenen Erkenntnisse teilweise widersprüchlich.

### a) Beeinflussung von ICP und CBF

Experimentelle Studien an Hunden haben gezeigt, dass *Propofol* den zerebralen Blutfluss und den intrakraniellen Druck senkt (Artru et al., 1992; Werner et al., 1992). Auch beim Menschen wurde ein vasokonstriktiver Effekt mit Senkung des ICP sowie des zerebralen Blutflusses festgestellt (Ravussin et al., 1991; Pinaud et al., 1990; Van Hemelrijck et al., 1991; Bazin et al., 1997).

Volatile Anästhetika wie *Desfluran* und *Isofluran* dagegen scheinen eher eine vasodilatatorische Wirkung zu haben und dadurch zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses zu führen, wobei diese Effekte dosisabhängig sind (Eintrei et al., 1985; Ornstein et al., 1993; Muzzi et al., 1992).

b) Effekt auf den  $P_{iO_2}$

Wie sich diese Effekte auf den intraparenchymatösen Sauerstoffpartialdruck auswirken, ist noch ungeklärt. Einerseits wäre zu erwarten, dass die Reduktion des ICP durch **Propofol** zu einer besseren Sauerstoffversorgung führt, andererseits könnte die Reduzierung des CBF zu dem entgegengesetzten Effekt führen. In einer Studie an zehn Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma kommen Johnston et al. zu dem Ergebnis, dass Propofol den Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym nicht beeinflusst (Johnston et al., 2003).

In Bezug auf Desfluran konnten Hoffmann et al. (1997) zeigen, dass hohe Dosen (9%) Desfluran zu einer signifikanten Erhöhung des  $P_{iO_2}$  sowie zur Senkung des  $PCO_2$  führen können. Bei niedrigeren Dosen ist dieser Effekt nicht nachweisbar. Auch für Isofluran wurde eine Erhöhung des  $P_{iO_2}$  bei hohen Dosen nachgewiesen (Hoffmann et al., 2000).

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Anästhesie entweder mit Propofol und Remifentail (bei 19 von 27 Patienten) oder mit Desfluran und Remifentanil (bei 8 von 27 Patienten). Bezüglich des intrakraniellen Drucks gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der  $P_{iO_2}$  dagegen ist zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3 signifikant höher in der Propofol- als in der Desfluran-Gruppe.

Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Johnston et al. (2003), die keinen Einfluss von Propofol auf den  $P_{iO_2}$  nachweisen konnten, sowie von Hoffmann et al. (1997), die eine Erhöhung des  $P_{iO_2}$  infolge der Verabreichung hoher Dosen Desfluran feststellen.

In der vorliegenden Studie ist der Sauerstoffpartialdruck im Hirnparenchym bei Patienten, die Propofol erhielten, sowohl vor, als auch während und nach dem Infusionstest höher als bei denen, die Desfluran erhielten. Ob dies jedoch wirklich eine bessere Oxygenierung des Gehirns widerspiegelt oder auf einen verminderten Verbrauch von Sauerstoff durch die Zellen zurückzuführen ist, kann durch die vorliegende Untersuchung nicht beantwortet werden. Zudem ist zu beachten, dass die uneinheitlichen  $F_iO_2$ -Werte ein Bias darstellen.

Insgesamt geht aus den oben zitierten Studien sowie aus der vorliegenden Untersuchung hervor, dass der Einfluss des Anästhetikums bei der Interpretation jeglicher  $P_{iO_2}$ -Werte immer mit berücksichtigt werden sollte. Leider wird in früheren Studien, die Normwerte für den  $P_{iO_2}$  vorgeschlagen haben, der Einfluss des Anästhetikums auf den  $P_{iO_2}$  meistens nicht diskutiert.

## **6. Körpertemperatur, Hirntemperatur und $P_{iO_2}$**

### **6.1. Körper- und Hirntemperatur**

Obwohl die Masse des menschlichen Gehirns nur 2% der Körpermasse ausmacht, ist das Gehirn für ca. 25% des Glucose- und 20% des gesamten Sauerstoffverbrauchs verantwortlich.

Während neuronale Aktivität selbst Wärme produziert, werden auch fast alle zerebralen Prozesse durch die Hirntemperatur bzw. deren Änderungen beeinflusst (Kiyatkin et al., 2002; Kiyatkin, 2010; Wang et al., 2014).

Erhöhte Temperaturen sind für das vorgeschädigte Gehirn (z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma oder Hirninfarkt) schädlich: Sie führen zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks, zu Störungen der Blut-Hirn-Schranke und zu einem schlechteren Outcome (Hajat et al., 2000; Kiyatkin und Sharma, 2009; Rossi et al., 2001b; Sharma und Hoopes, 2003).

Hypothermie dagegen scheint in gewisser Weise neuroprotektiv zu wirken. Nach einem Schädel-Hirn-Trauma kann die Hypothermie zum Beispiel zur Senkung des intrakraniellen Drucks, zur Reduzierung des Ödems und zur Vorbeugung einer sekundären Ischämie eingesetzt werden. Trotz vielversprechender experimenteller Ergebnisse (Clifton et al., 1991) ist deren Nutzen für Patienten jedoch aufgrund systemischer Nebenwirkungen wie z.B. Pneumonien, Arrhythmien und Gerinnungsstörungen umstritten (Henderson et al., 2003; McIntyre et al., 2003; Gründe et al., 2009; Waibel et al., 2009; De Deyne, 2010; Fox et al., 2010; Lampe und Becker, 2011; Clifton et al., 2001; Karnatovskaia et al., 2014).

Die meisten Studien, die sich bisher mit den Effekten von Hypo- oder Hyperthermie beschäftigten, beziehen sich nicht auf die Hirntemperatur, sondern auf die Körpertemperatur.

Es wurde jedoch mehrfach gezeigt, dass Körper- und Hirntemperatur zwar stark korrelieren, die Hirntemperatur aber etwas höher als die Körpertemperatur ist, und zwar sowohl im gesunden

Hirn (Wang et al., 2014) als auch nach Schädel-Hirn-Trauma (Gupta et al., 2002; Rumana et al., 1998; Soukup et al., 2002) oder ischämischem Hirninfarkt (Schwab et al., 1998). Die Unterschiede zwischen Körper- und Hirntemperatur betragen bis zu 1,0° bei gesundem Hirn und bis zu 2,1 ° nach ischämischem Hirninfarkt.

Bei Fieber vergrößert sich der Unterschied zwischen Hirn- und Körpertemperatur: In einer Studie an Patienten einer neurochirurgischen Intensivstation (mit Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung oder Hirntumor) fanden Rosssi et al. (2001b) einen Temperaturunterschied von  $0,16 \pm 0,41^\circ\text{C}$  bei Normothermie und von  $0,41 \pm 0,38^\circ\text{C}$  bei Fieber ( $p < 0,05$ ). In dieser Studie wurde ein nahezu komplettes Verschwinden des Temperaturunterschiedes nur bei Hirntod beobachtet.

Der Unterschied vergrößert sich jedoch nicht nur bei Fieber, sondern auch bei Hypothermie: Durch die Senkung der Körpertemperatur wird die Hirntemperatur zwar ebenfalls gesenkt, jedoch in geringerem Maß (Jia et al., 2005; Zhi et al., 1999; Zhang et al., 2002).

Dies weist darauf hin, dass es vorteilhaft wäre, die Temperatur lokal zu messen und ggf. lokal zu beeinflussen: Zum einen könnte man dadurch vermeiden, dass die Hirntemperatur bei Fieber oder Hypothermie unterschätzt wird; zum anderen könnten dadurch systemische Komplikationen einer therapeutischen Hypothermie vermieden werden.

Schon in den achtziger Jahren wurde anhand von Tierexperimenten (Busto et al., 1987; Busto et al., 1989) postuliert, dass es von Vorteil wäre, die Hirntemperatur lokal zu messen und zu beeinflussen; dies wurde durch neuere experimentelle (King et al., 2010; Szczygielski et al., 2010) und klinische Studien (Gupta et al., 2002; Jia et al., 2005; Schmitt et al., 2012; Soukup et al., 2002; Wang et al., 2004) bestätigt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass eine Senkung der Temperatur im Hirnparenchym durch Infusion kalter NaCl-Lösung in das Ventrikelsystem schnell und effektiv erreicht werden kann: In der vorliegenden Untersuchung nahm die intraparenchymatöse Temperatur während des Infusionstests bei sämtlichen Patienten ab. Dies erfolgte jedoch unterschiedlich stark (0,20 bis  $4,50^\circ\text{C}$  Unterschied zwischen  $T_1$  und  $T_{\min}$ ).

Da sowohl die Temperatur der Infusionslösung als auch die Infusionsrate (3ml/min) bei allen Patienten gleich war, beeinflussen hauptsächlich zwei weitere Faktoren die Stärke des Temperaturabfalls, nämlich die Implantationstiefe der Sonde sowie die Größe der Ventrikel.

In einer Studie an Hydrocephalus-Patienten konnten Hirashima et al. (Hirashima et al., 1998) zeigen, dass tiefer gelegene Hirnareale wärmer sind als oberflächliche Areale und dass die Ventrikel am wärmsten sind. Man könnte also erwarten, dass tiefer gelegene Sonden höhere Temperaturen messen. Andererseits befinden sich diese bei Infusionstests näher an dem Ort der (im Ventrikel stattfindenden) Temperatursenkung.

Bei stark dilatierten Ventrikeln liegt die Sonde näher an der Ventrikelwand als bei eng gestellten Ventrikeln. Allerdings ist bei großen Ventrikeln auch das Verteilungsvolumen für die infundierte NaCl Lösung größer, so dass man erwarten kann, dass der Temperaturabfall geringer ausfällt. Dies wurde durch die vorliegende Untersuchung bestätigt: Der Frontal and Occipital Horn Ratio, als Maß für die Ventrikelweite, korreliert signifikant mit dem Temperaturabfall ( $r = -0,477$ ,  $p = 0,012$ ). Je kleiner der Ventrikel, desto größer ist also der Temperaturabfall. Auch der Frontal and Occipital Horn Width Ratio korreliert signifikant mit dem Temperaturabfall ( $r = -0,429$ ;  $p = 0,029$ ).

## 6.2. Temperatur und $P_{ti}O_2$

Bezüglich der Beeinflussung des  $P_{ti}O_2$  durch die Temperatur sind die Ergebnisse der bisherigen Studien widersprüchlich.

Es wurde lange angenommen, dass eine Senkung der Temperatur über eine Reduzierung des Stoffwechsels zu einer Senkung des zerebralen Sauerstoffverbrauchs führt und deshalb neuroprotektiv wirkt. In der Tat haben einige Studien belegt, dass eine moderate Hypothermie den  $P_{ti}O_2$  erhöhen kann (Jia et al., 2005; Zhi et al., 1999; Zhang et al., 2002).

In einer experimentellen Studie an Kaninchen, bei denen Hirnischämie-Phasen durch Halskompression hervorgerufen wurden, fanden Bacher et al. (1998) jedoch keinen Unterschied im  $P_{ti}O_2$  zwischen den Kaninchen in Normothermie und denen in Hypothermie.

In der Studie von Gupta et al. (2002) führte die Hypothermie bis zu 35°C zu keiner signifikanten Änderung des  $P_{ti}O_2$ . Unter 35°C führte sie sogar zu einem signifikanten Abfall des intraparenchymatösen  $PO_2$ , obwohl der arterielle  $PO_2$  anstieg. Dies könnte unter anderem

dadurch bedingt sein, dass die Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins durch die Hypothermie nach links verschoben wird. Dadurch steigt die Affinität des Sauerstoffs zum Hämoglobin, und die Diffusion in die Zellen wird erschwert.

Es ist also möglich, dass eine moderate Hypothermie (bis 35°C) sich günstig auf den  $P_{iO_2}$  auswirkt, dass bei einer stärkeren Hypothermie (unter 35°C) dagegen die negativen Effekte überwiegen.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Korrelation zwischen Temperatur und Sauerstoffpartialdruck für sämtliche Patienten hoch signifikant ( $p < 0,01$ ). Allerdings ist die Richtung der Korrelation nicht bei allen Patienten identisch: Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) ist positiv bei 14 Patienten und negativ bei 13 Patienten. Bei 14 Patienten kommt es also bei einer Abnahme der Temperatur zu einer Abnahme des  $P_{iO_2}$ , während es bei 13 Patienten zu einer Zunahme des  $P_{iO_2}$  kommt.

Dies könnte sich insofern durch die Stärke des Temperaturabfalls erklären, als es bei den Patienten der Gruppe B (sofortiger Anstieg des  $P_{iO_2}$ ) zu einem nur leichten Temperaturabfall kam ( $0,69 \pm 0,43$  °C), während es bei den Patienten der Gruppen A und C (initialer Abfall des  $P_{iO_2}$ ) ein deutlich stärkerer Temperaturabfall zu verzeichnen war ( $1,30 \pm 1,23$  °C). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist allerdings nicht signifikant (Mann-Whitney,  $p = 0,220$ ).

Die Ergebnisse zeigen, dass der zerebrale Sauerstoffpartialdruck durch die Temperatur beeinflusst wird; ein Fakt, der in den meisten Studien leider keine Berücksichtigung findet.

Umgekehrt ergeben sich hierdurch auch therapeutische Möglichkeiten, den Sauerstoffpartialdruck durch Temperaturänderungen (z.B. durch Infusion einer kalten Lösung in ein Ventrikel bei liegender Ventrikeldrainage) zu beeinflussen.

## F. Schlussfolgerung

Diese Untersuchung zeigt, dass der zerebrale Sauerstoffpartialdruck bei allen Patienten durch den Infusionstest beeinflusst wird. Es gibt jedoch kein einheitliches Reaktionsmuster. Die Art und Weise, wie sich der zerebrale Sauerstoffpartialdruck eines Patienten während des Infusionstests ändert, hängt von verschiedenen Faktoren ab. In dieser Untersuchung wird gezeigt, dass die Ventrikelgröße, die Temperaturänderung, die Grunderkrankung und das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren von Bedeutung sind.

Das Monitoring des zerebralen Sauerstoffpartialdrucks wird heute bereits bei anderen Pathologien eingesetzt und es wurde gezeigt, dass es z.B. dazu beitragen kann, das Outcome nach Schädel-Hirn-Trauma zu verbessern. Im Rahmen des Infusionstests kann das routinemäßige Monitoring des  $P_{iO_2}$  sicherstellen, dass durch die Druckerhöhung keine Hirnischämie hervorgerufen wird und somit die Prozedur für die Patienten sicherer machen, zum Beispiel indem die Infusion bei Abfall des  $P_{iO_2}$  frühzeitig abgebrochen wird. Dies ist in einer weiteren prospektiven multizentrischen Studie anzudenken.

Zudem kann das Monitoring zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen erhöhtem ICP und Hirnischämie sowie der Autoregulationsmechanismen bei Patienten mit Hydrocephalus oder Idiopathischer Intrakranieller Hypertension beitragen.

## G. Literaturverzeichnis

1. Adams RD, Fischer CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with “normal” cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 1965; 273:117-126
2. Agren-Wilsson A, Eklund A, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J. Brain energy metabolism and intracranial pressure in idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1088-93.
3. Ahmed RM1, Wilkinson M, Parker GD, Thurtell MJ, Macdonald J, McCluskey PJ, Allan R, Dunne V, Hanlon M, Owler BK, Halmagyi GM. Transverse sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a review of 52 patients and of model predictions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(8):1408-14.
4. Akiguchi I, Shirakashi Y, Budka H, Watanabe Y, Watanabe T, Shiino A, Ogita M, Kawamoto Y, Jungwirth S, Krampla W, Fischer P. Disproportionate subarachnoid space hydrocephalus-outcome and perivascular space. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(8):562-9.
5. Albeck MJ, Skak C, Nielsen PR, Olsen KS, Børgesen SE, Gjerris F. Age dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow. *J Neurosurg*. 1998;89(2):275-8.
6. Algin O, Hakyemez B, Taskapilioglu O, Ocakoglu G, Bekar A, Parlak M. Morphologic features and flow void phenomenon in normal pressure hydrocephalus and other dementias: are they really significant? *Acad Radiol*. 2009;16(11):1373-80.
7. Andrén K, Wikkelsø C, Tisell M, Hellström P. Natural course of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov 29.
8. Armand S, Allet L, Landis T, Beauchet O, Assal F, Allali G. Interest of dual-task-related gait changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol*. 2011;18(8):1081-4.
9. Artru AA, Shapira Y, Bowdle TA. Electroencephalogram, cerebral metabolic, and vascular responses to propofol anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1992;4(2):99-109.
10. Bacher A, Kwon JY, Zornow MH. Effects of temperature on cerebral tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, and pH during transient global ischaemia in rabbits. *Anesthesiology* 1998;88:403-9
11. Bardt TF, Unterberg AW, Hartl R, Kiening KL, Schneider GH, Lanksch WR: Monitoring of brain tissue PO<sub>2</sub> in traumatic brain injury: effect of cerebral hypoxia on outcome. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1998; 71:153–156
12. Bardt T. Multimodales zerebrales Monitoring bei Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma. Dissertation, medizinische Fakultät Charité, Humboldt-Universität Berlin, 2001.
13. Bateman GA. Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer’s disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 2004; 62:182–187
14. Bazin JE. Effets des agents anesthésiques sur la pression intracrânienne. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1997;16(4):445-52.
15. Bech-Azeddine R, Waldemar G, Knudsen GM, Høgh P, Bruhn P, Wildschjodtz G, et al: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: evaluation and findings in a multidisciplinary memory clinic. *Eur J Neurol* 2001 ; 8: 601–611
16. Bech-Azeddine R, Høgh P, Juhler M, Gjerris F, Waldemar G. Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78(2): 157–161
17. Birns J, Jarosz J, Markus HS, et al. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1093–1098.
18. Blomsterwall E, Bilting M, Stephensen H, Wikkelsø C. Gait abnormality is not the only motor disturbance in normal pressure hydrocephalus. *Scand J Rehabil Med*. 1995 ;27(4):205-9.

19. Blomsterwall E, Svantesson U, Carlsson U, Tullberg M, Wikkelsö C. Postural disturbance in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2000 ;102(5):284-91.
20. Boon AJW, Tans JTJ, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HAL, Avezaat CJJ, De Jong DA, Gooskens RHJM, Hermans J. Dutch normal pressure Hydrocephalus study. Prediction of outcome after shunting with the resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 1997 ; 87:687-93.
21. Børgeesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain.* 1982;105(Pt 1):65-86.
22. Bradley WG, Whittemore AR, Watanabe AS, Davis SJ, Teresi LM, Homyak M. Association of deep white matter infarction with chronic communicating hydrocephalus: implications regarding the possible origin of normal-pressure hydrocephalus. *Am J Neuroradiol.* 1991; 12:31-39.
23. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. X. Brain oxygen monitoring and thresholds. *J Neurotrauma* 2007 ; 24 (Suppl 1):S65–S70
24. Brean A, Eide PK. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurol Scand.* 2008 ;118(1):48-53.
25. Bret P, Chazal J. Chronic (“normal pressure”) hydrocephalus in childhood and adolescence. A review of 16 cases and reappraisal of the syndrome. *Childs Nerv Syst* 1995;11:687–91.
26. Bret P, Guyotat J, Chazal J. Is normal pressure hydrocephalus a valid concept in 2002 ? A reappraisal in five questions and proposal for a new designation of the syndrome as “chronic hydrocephalus”. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:9-12
27. Bruzzone P, Dionigi R, Bellinzona G, Imberti R, Stocchetti N: Effects of cerebral perfusion pressure on brain tissue PO<sub>2</sub> in patients with severe head injury. *Acta Neurochir Suppl* 1998 ; 71: 111–113
28. Bugalho P, Alves L, Miguel R. Gait dysfunction in Parkinson's disease and normal pressure hydrocephalus: a comparative study. *J Neural Transm.* 2013; 120(8):1201-7.
29. Busto R, Dietrich WD, Globus MY-T, et al. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:729–38.
30. Busto R, Dietrich WD, Globus MY-T, et al. The importance of brain temperature in cerebral ischemic damage. *Stroke* 1989;20:1113–14.
31. Cage TA, Auguste KI, Wrensch M, Wu YW, Gupta N. Self-reported functional outcome after surgical intervention in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Clin Neurosci.* 2011;18(5):649-54.
32. Carmona Suazo JA, Maas AI, van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ. CO<sub>2</sub> reactivity and brain oxygen pressure monitoring in severe head injury. *Crit Care Med* 2000; 28: 3268–74
33. Carvi y Nievas M, Toktamis S, Hollerhage HG, Haas E. Hyperacute measurement of brain-tissue oxygen, carbon dioxide, pH, and intracranial pressure before, during, and after cerebral angiography in patients with aneurysmatic subarachnoid hemorrhage in poor condition. *Surg Neurol* 2005 ; 64:362–367; discussion 367
34. Casmiro M, D'Alessandro R, Cacciatore FM, Daidone R, Calbucci F, Lugaresi E. Risk factors for the syndrome of ventricular enlargement with gait apraxia (idiopathic normal pressure hydrocephalus): a case±control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 847±52.
35. Cerejo A, Silva PA, Dias C, Vaz R. Monitoring of brain tissue oxygenation in surgery of middle cerebral artery incidental aneurysms, *Surg Neurol Int* 2011, 2:37
36. Chakravarty A. Unifying concept for Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal pressure hydrocephalus: a hypothesis. *Med Hypotheses* 2004;63:827–833
37. Charbel FT, Hoffman WE, Misra M, Hannigan K, Ausman JI. Cerebral interstitial tissue oxygen tension, pH, HCO<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>. *Surg Neurol* 1997; 48: 414–417

38. Chrysikopoulos H. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: thoughts on etiology and pathophysiology. *Med Hypotheses*. 2009; 73(5):718-24.
39. Clausen T, Khaldi A, Zauner A, et al. Cerebral acid–base homeostasis after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2005; 103: 597–607
40. Clifton GL, Lyeth BG, Jenkins LW, et al. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:114–21.
41. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556–63
42. Cohen PJ, Alexander SC, Smith TC, Reivich M, Wollman H. Effects of hypoxia and normocarbina on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J Applied Physiology* 1967; 23: 183–189
43. Czosnyka M, Smielewski P, Kirkpatrick P, Piechnik S, Laing R, Pickard JD. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure-reactivity in head injury. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:74-7.
44. Czosnyka M, Czosnyka ZH, Whitfield PC, Donovan T, Pickard JD. Age dependence of cerebrospinal pressure-volume compensation in patients with hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2001;94(3):482-6.
45. Czosnyka ZH, Czosnyka M, Whitfield PC, Donovan T, Pickard JD. Cerebral autoregulation among patients with symptoms of hydrocephalus. *Neurosurgery* 2002; 50: 526±32.
46. Czosnyka M, Pickard JD: Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 813–21
47. Dandy WE, Kenneth D, Blackfan KD. An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. *JAMA*. 1913;61(25):2216-2217
48. Dauch WA, Zimmermann R. Der Normaldruck-Hydrocephalus. Eine Bilanz 25 Jahre nach der Erstbeschreibung. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1990; 58(5):178-90.
49. De Deyne CS. Therapeutic hypothermia and traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 ;23(2):258-62.
50. DeLand FH, James AE Jr, Ladd DJ, Konigsmark BW. Normal pressure hydrocephalus: a histologic study. *Am J Clin Pathol* 1972;58:58-63.
51. Dengl M, Jaeger M, Renner C, Meixensberger J. Comparing brain tissue oxygen measurements and derived autoregulation parameters from different probes (Licox vs. Raumedic). *Acta Neurochir Suppl*. 2012;114:165-8.
52. Dengler J, Frenzel C, Vajkoczy P, Wolf S, Horn P. Cerebral tissue oxygenation measured by two different probes : challenges and interpretation, *Intensive Care Med* 2011; 37; 1809-1815
53. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie : Idiopathische intrakranielle Hypertension. Stand September 2012, gültig bis 2014. AWMF-Registernummer: 030/093. URL : <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2289-11-60-2012-idiopathische-intrakranielle-hypertension.html>
54. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie : Normaldruckhydrocephalus. Stand September 2012. AWMF-Registernummer: 030/063. URL : <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2343-11-16-2012-normaldruckhydrocephalus.html>
55. Dings J, Meixensberger J, Roosen K. Brain tissue pO<sub>2</sub>- monitoring: catheter stability and complications. *Neurol Res* 1997; 19:241–245
56. Dings J, Meixensberger J, Jäger A, Roosen K. Clinical experience with 118 brain tissue oxygen partial pressure catheter probes. *Neurosurgery* 1998a; 43 : 1082-95
57. Dings J, Jäger A, Meixensberger J, Roosen K. Brain tissue pO<sub>2</sub> and outcome after severe head injury. *Neurol Res*. 1998b;20 Suppl 1:S71-5.

58. Di Rocco C, Pettorossi VE, Caldarelli M, Mancinelli R, Velardi F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. *Exp Neurol.* 1978;59(1):40-52.
59. Doppenberg EM, Zauner A, Bullock R, et al. Correlations between brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, pH, and cerebral blood flow – a better way of monitoring the severely injured brain? *Surg Neurol* 1998a; 49:650–4.
60. Durcan FJ1, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol.* 1988 Aug;45(8):875-7.
61. Earnest MP, Fahn S, Karp JH, Rowland LP. Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease. *Arch Neurol.* 1974;31:262-266.
62. Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36(6):281-303.
63. Eide PK. Demonstration of uneven distribution of intracranial pulsatility in hydrocephalus patients. *J Neurosurg.* 2008;109(5):912-7.
64. Eintrei C, Leszniewski W, Carlsson C. Local application of 133Xenon for measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) during halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1985; 63(4):391-4.
65. Erecinska M, Silver IA. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respiration Physiology* 2001;128:263–276
66. Fandino J, Stocker R, Prokop S, Imhof HG. Correlation between jugular bulb oxygen saturation and partial pressure of brain tissue oxygen during CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> reactivity tests in severely head-injured patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:825–834.
67. Feldon SE. Visual outcomes comparing surgical techniques for management of severe idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurg Focus.* 2007;23(5):E6.
68. Figaji AA, Zwane E, Fieggen AG, Argent AC, Le Roux PD, Peter JC. The effect of increased inspired fraction of oxygen on brain tissue oxygen tension in children with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010; 12:430–437
69. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3):189-98.
70. Fox JL, Vu EN, Doyle-Waters M, Brubacher JR, Abu-Laban R, Hu Z. Prophylactic hypothermia for traumatic brain injury: a quantitative systematic review. *CJEM.* 2010;12(4):355-64.
71. Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ.* 1998 ; 159(6):657-62.
72. Fukuhara T, Luciano MG, Brant CL, Klausie J. Effects of ventriculoperitoneal shunt removal on cerebral oxygenation and brain compliance in chronic obstructive hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2001; 94(4):573-81.
73. Gallasi R, Morreale A, Montagna P, et al. Binswanger's disease and normal-pressure hydrocephalus. Clinical and neuro-psychological comparison. *Arch Neurol* 1991; 48 : 1156-59
74. Gelabert-Gonzalez M, Fernandez-Villa JM, Ginesta-Galan V. Intra-operative monitoring of brain tissue O<sub>2</sub> (PtiO<sub>2</sub>) during aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2002 ; 144:863–866; discussion 866–867
75. Giuseffi V, Wall M, Siegel PZ, Rojas PB. Symptoms and disease associations in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): a case-control study. *Neurology.* 1991 Feb;41(2 ( Pt 1)):239-44.
76. Godersky JC, Graff-Radford NR, Yuh WT. Magnetic resonance imaging of patients with normal pressure hydrocephalus. *Adv Neurol.* 1990; 52:554.
77. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, et al.: Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 778–81.

78. Gözl L, Ruppert FH, Meier U, Lemcke J. Outcome of modern shunt therapy in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus 6 years postoperatively. *J Neurosurg.* 2014;121(4):771-5.
79. Gopinath SP, Valadka AB, Uzura M, Robertson CS. Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue pO<sub>2</sub> as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2337–2345
80. Gracias VH, Guillamondegui OD, Stiefel MF, Wilensky EM, Bloom S, Gupta R, et al: Cerebral cortical oxygenation: a pilot study. *J Trauma* 2004; 56:469–474.
81. Graff-Radford NR, Godersky JC. Idiopathic normal pressure hydrocephalus and systemic hypertension. *Neurology.* 1987;37:868-871.
82. Greitz TV, Grepe AO, Kalmér MS, Lopez J. Pre- and postoperative evaluation of cerebral blood flow in low-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 1969;31(6):644-51.
83. Greitz D, Franck A, Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. *Acta Radiol.* 1993;34(4):321-8.
84. Greitz D, Hannerz J. A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996 ;17(3):431-8.
85. Greitz D, Greitz T, Hindmarsh T. A new view on the CSF-circulation with the potential for pharmacological treatment of childhood hydrocephalus. *Acta Paediatr.* 1997;86(2):125-32.
86. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev.* 2004;27(3):145-65; discussion 166-7.
87. Grote J, Zimmer K, Schubert R. Tissue oxygenation in normal and edematous brain cortex during arterial hypocapnia. *Adv Exp Med Biol.* 1984;180:179-84.
88. Gupta AK, Hutchinson PJ, Al-Rawi P, Gupta S, Swart M, Kirkpatrick PJ, et al: Measuring brain tissue oxygenation compared with jugular venous oxygen saturation for monitoring cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *Anesth Analg* 1999 ; 88: 549–553
89. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 2002; 88: 188–92
90. Gupta A, Lang AE. Potential placebo effect in assessing idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2011;114(5):1428-31.
91. Haidri NH, Modri SM. Normal pressure hydrocephalus and hypertensive cerebrovascular disease. *Dis Nerv Syst.* 1977; 38:918-921
92. Hakim S, Adams RD : The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics *J Neurol Sci* 1965 ; 2: 307-327
93. Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Study of INPH on neurological improvement (SINPHONI). Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010 Oct 31;7:18.
94. Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus : a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001; 49(5) :1166-84
95. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelsø C. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(4):229-37.
96. Hemphill JC III, Knudson MM, Derugin N, et al: Carbon dioxide reactivity and pressure autoregulation of brain tissue oxygen. *Neurosurgery* 2001 ; 48:377-383
97. Henderson WR. Hypothermia in the management of traumatic brain injury — a systematic review. *Intensive Care Med* 2003;29:1637-44.

98. Hertel F, Walter C, Schmitt M, Morsdorf M, Jammers W, Busch HP, et al. Is a combination of Tc-SPECT or perfusion weighted magnetic resonance imaging with spinal tap test helpful in the diagnosis of normal pressure hydrocephalus? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 479±84.
99. Higgins JN, Oowler BK, Cousins C, Pickard JD. Venous sinus stenting for refractory benign intracranial hypertension. *Lancet*. 2002;359(9302):228-30.
100. Hirashima Y, Takaba M, Endo S, et al. Intracerebral temperature in patients with hydrocephalus of varying aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:792-4
101. Hlatky R, Valadka AB, Gopinath SP, Robertson CS. Brain tissue oxygen tension response to induced hyperoxia reduced in hypoperfused brain. *J Neurosurg* 2008 ; 108:53-58
102. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Desflurane increases brain tissue oxygenation and pH. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1162-6
103. Hoffman WE, Charbel FT, Gonzalez-Portillo G, Ausman JI: Measurement of ischemia by changes in tissue oxygen, carbon dioxide, and pH. *Surg Neurol* 1999; 51:654-658
104. Hoffman WE, Edelman G. Enhancement of brain tissue oxygenation during high dose isoflurane anesthesia in the dog. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000; 12: 95-8
105. Huschak G, Hoell T, Hohaus C, Kern C, Minkus Y, Meisel HJ. Clinical evaluation of a new multiparameter neuromonitoring device : measurement of brain tissue oxygen, brain temperature, and intracranial pressure. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21:155-160
106. Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, Griffiths PD, Czosnyka M, Sahakian BJ. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(6):723-32.
107. Imberti R, Bellinzona G, Riccardi F, Pagani M, Langer M. Cerebral perfusion pressure and cerebral tissue oxygen tension in a patient during cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2003 ; 29:1016-1019
108. Jacobs L. Diabetes mellitus in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40:331-335
109. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU. Correlation of continuously monitored regional cerebral blood flow and brain tissue oxygen. *Acta Neurochir (Wien)* 2005 ; 147: 51-56
110. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Meixensberger J. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity. *Crit Care Med* 2006 ; 34:1783-1788
111. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehl M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke*. 2007; 38:981-6.
112. Jamous M, Sood S, Kumar R, Ham S. Frontal and occipital horn width ratio for the evaluation of small and asymmetrical ventricles. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39(1):17-21.
113. Jaraj D1, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;82(16):1449-54.
114. Jia J, Lin YQ, Liu WF, Zhong TA, Zhang J, Ye Y, Xu YQ. Study of the effects of mild hypothermia on cerebral PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> and pH and body temperature in patients with acute severe head injury. *Chin J Traumatol* 2005 ; 8:138-141
115. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedurerelated ischemic events. *J Neurosurg* 2003 ; 98:515-523
116. Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008; 14:5:10.
117. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, et al. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br J Anaesth* 2003; 91: 781-6

118. Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(4):279-86.
119. Katzmann R., Hussey F.: A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. II. Rationals and methods. *Neurology* 1970 ; 20: 534 – 544
120. Kety SS, Schmidt CF. Effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1948 ; 27: 484–492
121. Kiefer M, Eymann R, Steudel WI. LOVA-Hydrocephalus. Eine neue Entität des chronischen Hydrocephalus. *Nervenarzt* 2002 a; 73:972-981
122. Kiefer M, Steudel WI. Moderne Hirndruckmessung. Grundlagen und Praxis. *Der Unfallchirurg* 2002 b; 105: 578-586.
123. Kiefer M, Eymann R, Komenda Y, Steudel WI. Ein Graduierungssystem für den chronischen Hydrozephalus. *Zentralbl Neurochir* 2003; 64(3): 109-115
124. Kiefer M. Chronischer Hydrocephalus des Erwachsenen : Computer gestützte Ermittlung der Liquordynamik und Therapie mittels Schwerkraftventilen. Habilitationsschrift, Universität des Saarlandes, 2005.
125. Kiefer M, Unterberg A. Differentialdiagnose und Therapie des Normaldruckhydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(1-2): 15-26.
126. Kiening KL, Unterberg AW, Bardt TF, Schneider GH, Lanksch WR. Monitoring of cerebral oxygenation in patients with severe head injuries: brain tissue PO<sub>2</sub> versus jugular vein oxygen saturation. *J Neurosurg* 1996 ; 85:751–757
127. King C, Robinson T, Dixon CE, Rao GR, Larnard D, Nemoto CE. Brain temperature profiles during epidural cooling with the ChillerPad in a monkey model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2010 Oct;27(10):1895-903.
128. Kito Y, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Takaya M, Wada T, Nomura K, Hashimoto M, Ohkawa S, Miyake H, Ishikawa M, Takeda M. Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol.* 2009;21(3):165-74.
129. Klinge P, Berding G, Brinker T, Schuhmann M, Weckesser E, Knapp WH, Samii M. The role of cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity in the diagnosis of chronic hydrocephalus--a PET-study on 60 patients. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;81:39-41.
130. Klinge P, Hellström P, Tans J, Wikkelsø C; European iNPH Multicentre Study Group. One-year outcome in the European multicentre study on iNPH. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(3):145-53.
131. Koto A, Rosenberg G, Zingesser LH, Horoupian D, Katzman R. Syndrome of normal pressure hydrocephalus: possible relation to hypertensive and arteriosclerotic vasculopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40:73-79.
132. Krauss JK, Regel JP, Vach W, et al. Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke* 1996; 27: 24-29.
133. Kristensen B, Malm J, Fagerlund M, Hietala SO, Johansson B, Ekstedt J, Karlsson T. Regional cerebral blood flow, white matter abnormalities, and cerebrospinal fluid hydrodynamics in patients with idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 282-288
134. Kulkarni AV, Drake JM, Armstrong DC, Dirks PB. Measurement of ventricular size: reliability of the frontal and occipital horn ratio compared to subjective assessment. *Pediatr Neurosurg.* 1999; 31(2):65-70.
135. Lai LT, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Visual outcomes and headache following interventions for idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci.* 2014;21(10):1670-8.
136. Lambertsen CJ, Kough RH, Cooper DY et al. Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J Applied Physiology* 1953; 5: 471–486
137. Lampe JW, Becker LB. State of the art in therapeutic hypothermia. *Annu Rev Med.* 2011;62:79-93.

138. Lang EW, Czosnyka M, Mehdorn HM. Tissue oxygen reactivity and cerebral autoregulation after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2003 ; 31:267–271
139. Lang EW, Mulvey JM, Mudaliar Y, Dorsch NW. Direct cerebral oxygenation monitoring—a systematic review of recent publications. *Neurosurg Rev* 2007; 30:99–106 discussion 106–107
140. Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* 1966; 2: 1113 – 1115.
141. Leal-Noval S, Cayuela A, Arellano V, Padilla V, Corcia Y, Marin A, Garcia-Alfaro C, Amaya R, Murillo-Cabezas F. Invasive and non-invasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 2010; 36(8):1309-17.
142. Lee EJ, Hung YC, Chang CH, Pai MC, Chen HH. Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity before and after shunting surgery in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; 140: 599–604.
143. Leinonen V, Koivisto AM, Alafuzoff I, Pyykkö OT, Rummukainen J, von Und Zu Fraunberg M, Jääskeläinen JE, Soininen H, Rinne J, Savolainen S. Cortical brain biopsy in long-term prognostication of 468 patients with possible normal pressure hydrocephalus. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):166-9.
144. Le Roux PD, Newell DW, Lam AM, Grady MS, Winn HR: Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 1997; 87:1–8
145. Lindqvist G, Andersson H, Bilting M, Blomstrand C, Malmgren H, Wikkelsø C. Normal pressure hydrocephalus: psychiatric findings before and after shunt operation classified in a new diagnostic system for organic psychiatry. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1993;373:18-32.
146. Liu KJ, Bacic G, Hoopes PJ, Jiang J, Du H, Ou LC, Dunn JF, Swartz HM. Assessment of cerebral pO<sub>2</sub> by EPR oximetry in rodents: effects of anesthesia, ischemia, and breathing gas. *Brain Res.* 1995;685(1-2):91-8.
147. London Royal Academy of Arts: Leonardo da Vinci - Anatomische Zeichnungen aus der Königlichen Bibliothek auf Schloss Windsor. Prisma Verlag, Leipzig 1979.
148. Lundberg N, Troupp H, Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *J Neurosurg.* 1965;22(6):581-90.
149. Lundin F, Ledin T, Wikkelsø C, Leijon G. Postural function in idiopathic normal pressure hydrocephalus before and after shunt surgery: a controlled study using computerized dynamic posturography (EquiTest). *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1626-31.
150. Maas AI, Fleckenstein W, de Jong DA, van Santbrink H. Monitoring cerebral oxygenation: experimental studies and preliminary clinical results of continuous monitoring of cerebrospinal fluid and brain tissue oxygen tension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993 ; 59:50–57
151. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol.* 1995;52(8):783-9.
152. Malm J, Graff-Radford NR, Ishikawa M, Kristensen B, Leinonen V, Mori E, Oowler BK, Tullberg M, Williams MA, Relkin NR. Influence of comorbidities in idiopathic normal pressure hydrocephalus - research and clinical care. A report of the ISHCSF task force on comorbidities in INPH. *Fluids Barriers CNS.* 2013;10(1):22.
153. Manley GT, Pitts LH, Morabito D, et al: Brain tissue oxygenation during hemorrhagic shock, resuscitation, and alterations in ventilation. *J Trauma* 1999 ; 46:261-267
154. Manley GT, Hemphill JC, Morabito D, et al: Cerebral oxygenation during hemorrhagic shock: Perils of hyperventilation and the therapeutic potential of hypoventilation. *J Trauma* 2000 ; 48:1025-1032
155. Marmarou A., Shulman K., LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J.Neurosurg.* 1975 ; 43:523 - 534
156. Marmarou A, Young HF, Aygok GA, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 2005a;102:987–997

157. Marmarou A, Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N; International NPH Consultant Group. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to date. *Acta Neurochir Suppl* 2005b; 95: 237–40.
158. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005c; 57(3 Suppl):S17-28; discussion ii-v.
159. Marmarou A, Young HF, Aygok GA: Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* 2007; 22(4): E1.
160. Mataró M, Poca MA, Salgado-Pineda P, Castell-Conesa J, Sahuquillo J, Díez-Castro MJ, Aguadé-Bruix S, Vendrell P, del Mar Matarín M, Junqué C. Postsurgical cerebral perfusion changes in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a statistical parametric mapping study of SPECT images. *J Nucl Med*. 2003;44(12):1884-9.
161. McGirt MJ1, Woodworth G, Thomas G, Miller N, Williams M, Rigamonti D. Cerebrospinal fluid shunt placement for pseudotumor cerebri-associated intractable headache: predictors of treatment response and an analysis of long-term outcomes. *J Neurosurg*. 2004 Oct;101(4):627-32.
162. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003;289:2992-9.
163. McLeod AD, Igielman F, Elwell C, Cope M, Smith M. Measuring cerebral oxygenation during normobaric hyperoxia: a comparison of tissue microprobes, near-infrared spectroscopy, and jugular venous oximetry in head injury. *Anesth Analg* 2003 ; 97:851–856
164. Meier U. Der intrathekale Infusionstest als Entscheidungshilfe zur Shunt-Operation beim Normaldruckhydrozephalus. *Akt Neurol* 1997; 24(1): 24-35.
165. Meier U, Zeilinger FS, Küntzel D. Diagnostic in normal pressure hydrocephalus : a mathematical model for determination of the ICP-dependent resistance and compliance. *Acta Neurochir* 1999; 141 : 941-948
166. Meier U, Kiefer M. The ICP-dependency of resistance to cerebrospinal fluid outflow : a new mathematical method for CSF-parameter calculation in a model with H-Tx rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2003 ; 86:539-43
167. Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, Roosen K. Studies of tissue PO<sub>2</sub> in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1993;59:58-63.
168. Meixensberger J, Kunze E, Barcsay E, Vaeth A, Roosen K. Clinical cerebral microdialysis: brain metabolism and brain tissue oxygenation after acute brain injury. *Neurol Res* 2001; 23: 801–6
169. Meixensberger J, Jaeger M, Vaeth A, Dings J, Kunze E, Roosen K. Brain tissue oxygen guided treatment supplementing ICP/ CPP therapy after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003a; 74:760–764
170. Meixensberger J, Vath A, Jaeger M, Kunze E, Dings J, Roosen K. Monitoring of brain tissue oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2003b; 25(5):445-50.
171. Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al: Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. *J Neurosurg* 1999; 91:1–10
172. Milojevic AJ, Radojic BS, Meljnicov ID. Hydrocephalus- history of surgical treatment over the centuries. *Istorija medicine*. 2012; 7 (2): 119-125.
173. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001 Jun 26;56(12):1746-8.
174. Momjian S, Oowler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD. Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 2004;127:965–972
175. Morgalla MH, Haas R, Grözinger G, Thiel C, Thiel K, Schuhmann MU, Schenk M. Experimental comparison of the measurement accuracy of the Licox(®) and Raumedic (®) Neurovent-PTO brain tissue oxygen monitors. *Acta Neurochir Suppl*. 2012; 114:169-72.

176. Mori K, Maeda M, Asegawa S, Iwata J. Quantitative local cerebral blood flow change after cerebrospinal fluid removal in patients with normal pressure hydrocephalus measured by a double injection method with Nisopropyl-p-[123I] iodoamphetamine. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144:255±63.
177. Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, Faust RJ, Cucchiara RF, Milde LN. The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology*. 1992;76(5):720-4.
178. Narotam PK, Morrison JF, Nathoo N. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury and major trauma: outcome analysis of a brain tissue oxygen-directed therapy. *J Neurosurg* 2009 ;111(4):672–682
179. Ng I, Lee K.K, Wong J. Brain tissue oxygenation monitoring in acute brain injury. *Acta Neurochir* 2005; [Suppl] 95: 447–451
180. Nishida N, Nagata N, Toda H, Jingami N, Uemura K, Ozaki A, Mase M, Urade Y, Matsumoto S, Iwasaki K, Ishikawa M. Association of lipocalin-type prostaglandin D synthase with disproportionately enlarged subarachnoid-space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS*. 2014 Apr 15;11(1):9.
181. Nithyanandam S, Manayath GJ, Battu RR. Optic nerve sheath decompression for visual loss in intracranial hypertension: report from a tertiary care center in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(2):115-20.
182. Nortje J, Gupta AK. The role of tissue oxygen monitoring in patients with acute brain injury. *Brit J Anaesthesia* 2006; 97(1) : 95-106
183. Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, Hashimoto M, Ohkawa S, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M. Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(2):113-9.
184. O'Hayon BB, Drake JM, Ossip MG, Tuli S, Clarke M. Frontal and occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*. 1998 ;29(5):245-9.
185. Oi S, Shimoda M, Shibata M et al. Pathophysiology of long-standing overt ventriculomegaly in adults. *J Neurosurg* 2000 ; 92(6): 933-40
186. Oliveira MF, Oliveira JR, Rotta JM, Pinto FC. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 ;72(6):435-8.
187. Orakcioglu B, Sakowitz OW, Neumann JO, Kentar MM, Unterberg A, Kiening KL. Evaluation of a novel brain tissue oxygenation probe in an experimental swine model. *Neurosurgery* 2010; 67:1716-1722
188. Orešković D, Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: facts and illusions. *Prog Neurobiol*. 2011 Aug;94(3):238-58.
189. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapovich N. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology*. 1993; 79:498-502.
- 190.owler BK, Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow : a review. *Acta Neurol Scand* 2001;104: 325-42
191. Penn RD, Lee MC, Linninger AA, Miesel K, Lu SN, Stylos L. Pressure gradients in the brain in an experimental model of hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1069-75.
192. Pennings FA, Schuurman PR, van den Munckhof P, Bouma GJ. Brain tissue oxygen pressure monitoring in awake patients during functional neurosurgery : The assessment of normal values. *J Neurotrauma* 2008;25:1173-7.
193. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D, Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology*. 1990 Sep;73(3):404-9.
194. Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, Witteman JC, Breteler MM, Mattace-Raso FU, Ikram MA. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2637-42.
195. Purins K, Enblad P, Sandhagen B, Lewen A. Brain tissue oxygen monitoring : a study of in vitro accuracy and stability of Neurovent-PTO and Licox sensors. *Acta Neurochir* 2010 ; 152:681-688

196. Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, et al. Impaired cerebrovascular hemodynamics are associated with cerebral white matter damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):228-34.
197. Raboel PH, Bartek J Jr, Andresen M, Bellander BM, Romner B. Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods-A Review. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:950393.
198. Ravussin P, Tempelhoff R, Modica PA, Bayer-Berger MM. Propofol vs. thiopental-isoflurane for neurosurgical anesthesia: comparison of hemodynamics, CSF pressure, and recovery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1991;3(2):85-95.
199. Reinert M, Barth A, Rothen HU, Schaller B, Takala J, Seiler RW. Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145:341–349 discussion 349-350
200. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM: Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005 ; 57 (3 Suppl): S4-S16
201. Rossi S, Balestreri M, Spagnoli D, Bellinzona G, Valeriani V, Bruzzone P, Maestri M, Stocchetti N. Oxygen delivery and oxygen tension in cerebral tissue during global cerebral ischaemia: a swine model. *Acta Neurochir Suppl* 2000;76:199–202
202. Rossi S, Stocchetti N, Longhi L, Balestreri M, Spagnoli D, Zanier ER, Bellinzona G. Brain oxygen tension, oxygen supply, and oxygen consumption during arterial hyperoxia in a model of progressive cerebral ischemia. *J Neurotrauma* 2001a ; 18:163–174
203. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001b;71:448–54.
204. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, Valadka AB, Robertson CS. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Crit Care Med.* 1998;26(3):562-7.
205. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, Uchiyama T, Awa Y, Ito T, Liu Z, Yamamoto T, Yamanishi T, Yuasa T, Shirai K, Hattori T. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn.* 2008;27(6):507-10.
206. Sarrafzadeh AS, Kiening KL, Unterberg AW. Neuromonitoring : Brain Oxygenation and Microdialysis, *Current Neurology and Neurosciences Reports* 2003, 3:517-523
207. Savolainen S, Paljarvi L, Vapalahti M. Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and neuropathological study. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:849–853
208. Schmidt JF, Andersen AR, Paulson OB, Gjerris F. Angiotensin converting enzyme inhibition, CBF autoregulation, and ICP in patients with normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 106: 9–12.
209. Schmitt M, Eymann R, Antes S, Kiefer M. Intraventricular cooling during CSF infusion studies. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:231-4.
210. Schwab S, Schwarz S, Aschoff A, Keller E, Hacke W. Moderate hypothermia and brain temperature in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:131-4.
211. Sencer A, Akcakaya MO, Basaran B, Yorukoglu AG, Aydoseli A, Aras Y, Sencan F, Satana B, Aslan I, Unal OF, Izgi N, Canbolat A. Unilateral Endoscopic Optic Nerve Decompression for Idiopathic Intracranial Hypertension: A Series of 10 Patients. *World Neurosurg.* 2014; 82:745-50.
212. Shukla D, Singh BM, Strobos RJ. Hypertensive cerebrovascular disease and normal pressure hydrocephalus. *Neurology.* 1980; 30:998-1000.
213. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2003;2:506–511
214. Silverberg GD. Normal pressure hydrocephalus (NPH): ischaemia, CSF stagnation or both. *Brain* 2004;127:947–948
215. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Fellmann J, Carvalho J, McGuire D. Continuous CSF drainage in AD: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2008 Jul 15;71(3):202-9

216. Sinclair AJ1, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, Clarke CE, Stewart PM, Walker EA, Tomlinson JW, Rauz S. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ*. 2010 Jul 7;341:c2701.
217. Skinhoj E. Cisternal fluid oxygen tension in man. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1965;13 Pt 1:313-7.
218. Smith ML, Counelis GJ, Maloney-Wilensky E, Stiefel MF, Donley K, LeRoux PD. Brain tissue oxygen tension in clinical brain death: a case series. *Neurol Res*. 2007 Oct;29(7):755-9.
219. Soehle M, Jaeger M, Meixensberger J: Online assessment of brain tissue oxygen autoregulation in traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2003;25:411–417
220. Soler D, Cox T, Bullock P, Calver D, Robinson R. Diagnosis and management of benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child*. 1998; 78(1): 89–94.
221. Soukup J, Zauner A, Doppenberg EM, Menzel M, Gilman C, Young HF, Bullock R. The importance of brain temperature in patients after severe head injury: relationship to intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow, and outcome. *J Neurotrauma*. 2002;19(5):559-71.
222. Steiner LA, Andrews PJD. Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *Br J Anaesth* 2006; 97(1): 26–38.
223. Stephensen H, Tisell M, Wikkelsö C. There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2002 Apr;50(4):763-71; discussion 771-3.
224. Stephensen H, Andersson N, Eklund A, Malm J, Tisell M, Wikkelsö C. Objective B wave analysis in 55 patients with non-communicating and communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):965-70.
225. Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, Garuffe AM, Guillaumondegui O, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Grady MS, LeRoux PD. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring. *J Neurosurg* 2005; 103: 805-811.
226. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, Gracias VH, Goldberg A, Maloney-Wilensky E, Bloom S, Le Roux PD. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2006;105(4):568-75.
227. Stocchetti N, Chiergato A, De Marchi M, Croci M, Benti R, Grimoldi N: High cerebral perfusion pressure improves low values of local brain tissue O<sub>2</sub> tension (PtiO<sub>2</sub>) in focal lesions. *Acta Neurochir Suppl* 1998; 71:162–165.
228. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Diercks C, Palmié S, Mehdorn HM, Illert M, Deuschl G. Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus--which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol*. 2000;111(9):1678-86.
229. Stolze H, Kuhtz-Buschbeck JP, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(3):289-97.
230. Strega RJ, Lang EW, Stark AM, Scheffner H, Fritsch MJ, Barth H, Mehdorn HM. Cerebral edema leading to decompressive craniectomy: an assessment of the preceding clinical and neuromonitoring trends. *Neurol Res* 2003; 25: 510–15
231. Szczygielski J, Mautes AE, Schwerdtfeger K, Steudel WI. The effects of selective brain hypothermia and decompressive craniectomy on brain edema after closed head injury in mice. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;106:225-9.
232. Takaya M, Kazui H, Tokunaga H, Yoshida T, Kito Y, Wada T, Nomura K, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takeda M. Global cerebral hypoperfusion in preclinical stage of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2010 Nov 15;298(1-2):35-41.
233. Tarnaris A, Toma AK, Watkins LD, Kitchen ND. Is there a difference in outcomes of patients with idiopathic intracranial hypertension with the choice of cerebrospinal fluid diversion site: a single centre experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(6):477-9.

234. Toliaas CM, Reinert M, Seiler R, Gilman C, Scharf A, Bullock MR: Normobaric hyperoxia—induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study. *J Neurosurg* 2004; 101:435–444
235. Torkelson RD, Leibrock LG, Gustavson JL, Sundell RR. Neurological and neuropsychological effects of cerebrospinal fluid shunting in children with assumed arrested (“normal pressure”) hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 799–806
236. Tullberg M, Hultin L, Ekholm S, Månsson JE, Fredman P, Wikkelsø C. White matter changes in normal pressure hydrocephalus and Binswanger disease: specificity, predictive value and correlations to axonal degeneration and demyelination. *Acta Neurol Scand.* 2002;105(6):417-26.
237. Valadka AB, Gopinath SP, Contant CF, et al. Relationship of brain tissue PO<sub>2</sub> to outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 1998;26:1576–81.
238. Van den Brink WA, van Santbrink H, Steyerberg EW, Avezaat CJ, Suazo JA, Hogesteegeer C, Jansen WJ, Kloos LM, Vermeulen J, Maas AI. Brain oxygen tension in severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46: 868-876, discussion 876-868.
239. Van Hemelrijck J, Van Aken H, Merckx L, Mulier J. Anesthesia for craniotomy: total intravenous anesthesia with propofol and alfentanil compared to anesthesia with thiopental sodium, isoflurane, fentanyl, and nitrous oxide. *J Clin Anesth.* 1991;3(2):131-6.
240. van Santbrink H, Maas AI, Avezaat CJ: Continuous monitoring of partial pressure of brain tissue oxygen in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1996; 38:21–31
241. van Santbrink H, van den Brink WA, Steyerberg EW, Carmona Suazo JA, Avezaat CJ, Maas AI: Brain tissue oxygen response in severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2003 ; 145: 429–438
242. Våth A, Meixensberger J, Dings J, Roosen K. Advanced neuromonitoring including cerebral tissue oxygenation and outcome after traumatic brain injury. *Neurol Res.* 2001;23(4):315-20.
243. Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, Larsson EM. Preoperative Prognostic Value of MRI Findings in 108 Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(12):2311-8.
244. Waibel BH, Schlitzkus LL, Newell MA, Durham CA, Sagraves SG, Rotondo MF. Impact of hypothermia (below 36 degrees C) in the rural trauma patient. *J Am Coll Surg.* 2009;209(5):580-8.
245. Waldemar G, Schmidt JF, Delecluse F, Andersen AR, Gjerris F, Paulson OB. High resolution SPECT with [99mTc]-d,l-HMPAO in normal pressure hydrocephalus before and after shunt operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(6):655-64.
246. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2010;28(3):593-617.
247. Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, Rodde M, Burnham J, Wang D. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg.* 2004;100(2):272-7.
248. Wang H, Wang B, Normoyle KP, Jackson K, Spitler K, Sharrock MF, Miller CM, Best C, Llano D, Du R. Brain temperature and its fundamental properties: a review for clinical neuroscientists. *Front Neurosci.* 2014;8:307.
249. Wikkelsø C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G. The clinical effect of lumbar puncture in normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45(1):64-9.
250. Werner C, Hoffman WE, Kochs E, Albrecht RF, Am Esch JS. The effects of propofol on cerebral blood flow in correlation to cerebral blood flow velocity in dogs. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1992;4(1):41-6.
251. White H, Venkatesh B. Cerebral perfusion pressure in neurotrauma: a review. *Anesth Analg.* 2008;107(3):979-88.
252. Wolf S, Horn P, Frenzel C, Schürer L, Vajkoczy P, Dengler J. Comparison of a new brain tissue oxygenation probe with the established standard. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:161-4.

253. Yamashita F, Sasaki M, Takahashi S, Matsuda H, Kudo K, Narumi S, Terayama Y, Asada T. Detection of changes in cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus using voxel-based morphometry. *Neuroradiology*. 2010;52(5):381-6.
254. Zauner A, Bullock R, Di X, Young HF. Brain oxygen, CO<sub>2</sub>, pH, and temperature monitoring: evaluation in the feline brain. *Neurosurgery* 1995;37:1168–77.
255. Zauner A, Dopperberg EMR, Woodward JJ, Choi SC, Young HF, Bullock R. Continuous multiparameter monitoring of substrate delivery and brain metabolism: initial experience in 24 patients with severe acute brain injury. *Neurosurgery* 1997;41:1082–91.
256. Zhang S, Zhi D, Lin X, Shang Y, Niu Y. Effect of mild hypothermia on partial pressure of oxygen in brain tissue and brain temperature in patients with severe head injury. *Chin J Traumatol*. 2002 Feb;5(1):43-5.
257. Zhi DS, Zhang S, Zhou LG. Continuous monitoring of brain tissue oxygen pressure in patients with severe head injury during moderate hypothermia. *Surg Neurol* 1999; 52: 393–6
258. [www.spiegelberg.de](http://www.spiegelberg.de) (26.02.2012)
259. [www.raumedic.de](http://www.raumedic.de) (26.02.2012)

## H. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Michael Kiefer für die Überlassung dieses spannenden Themas sowie für seine Erläuterungen zur Pathophysiologie des Hydrocephalus, zur OP-Technik und zum Einsatz der verschiedenen danken.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau PD Dr. Regina Eymann für die jahrelange Betreuung der Dissertation, für ihre Erklärungen und Anregungen sowie die zahlreichen Verbesserungsvorschläge der Dissertation.

Ich möchte mich ebenfalls ganz herzlich bei den Krankenpflegern und –schwestern der neurochirurgischen Stationen bedanken, die mir zwei Jahre lang fast täglich Auskunft über den OP-Plan und dessen kurzfristige Änderungen gegeben haben.

Zudem bedanke ich mich beim OP-Personal, das mich freundlich aufnahm, sowie bei den Anästhesisten, die für diese Untersuchung den Blutdruck und die FiO<sub>2</sub> anpassten.

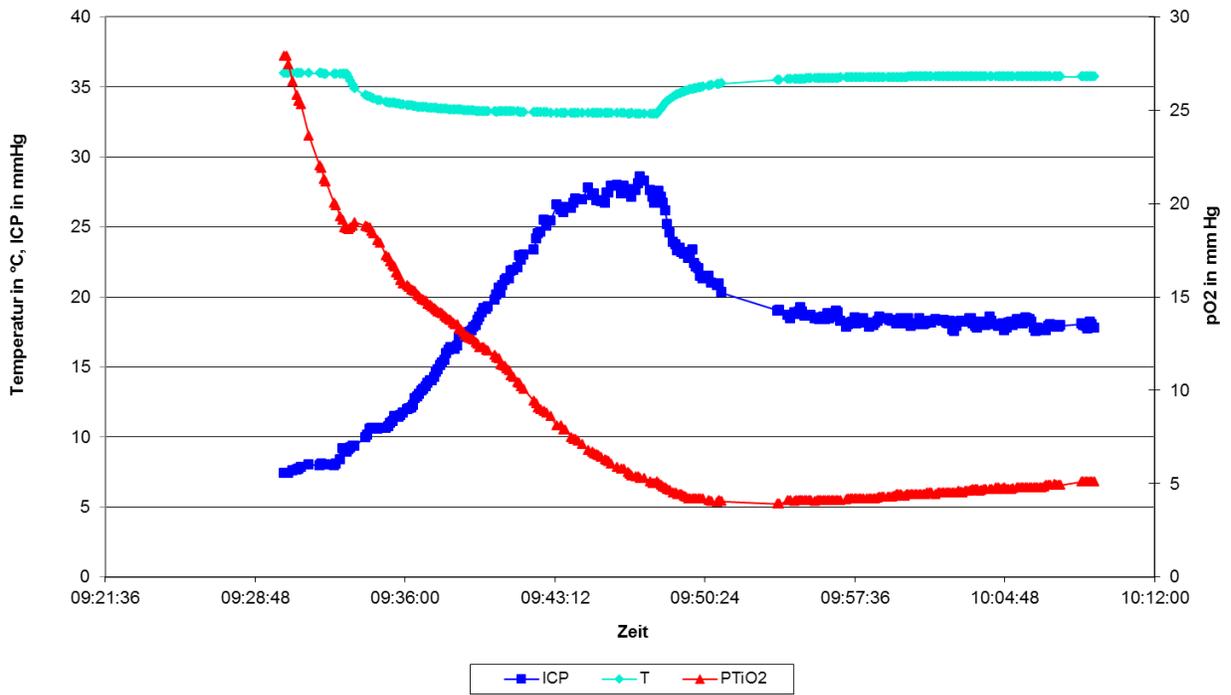
Ich danke ferner allen Patientinnen und Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Untersuchung bereit erklärt haben.

Frau Dipl.-Math. Dr. Mei Fang Ong, Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik sowie Herrn PD Dr.med. Stefan Gräber, Leiter des Instituts von 2006 bis 2013, danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und für die Hilfe beim Bedienen des Programms „SPSS“.

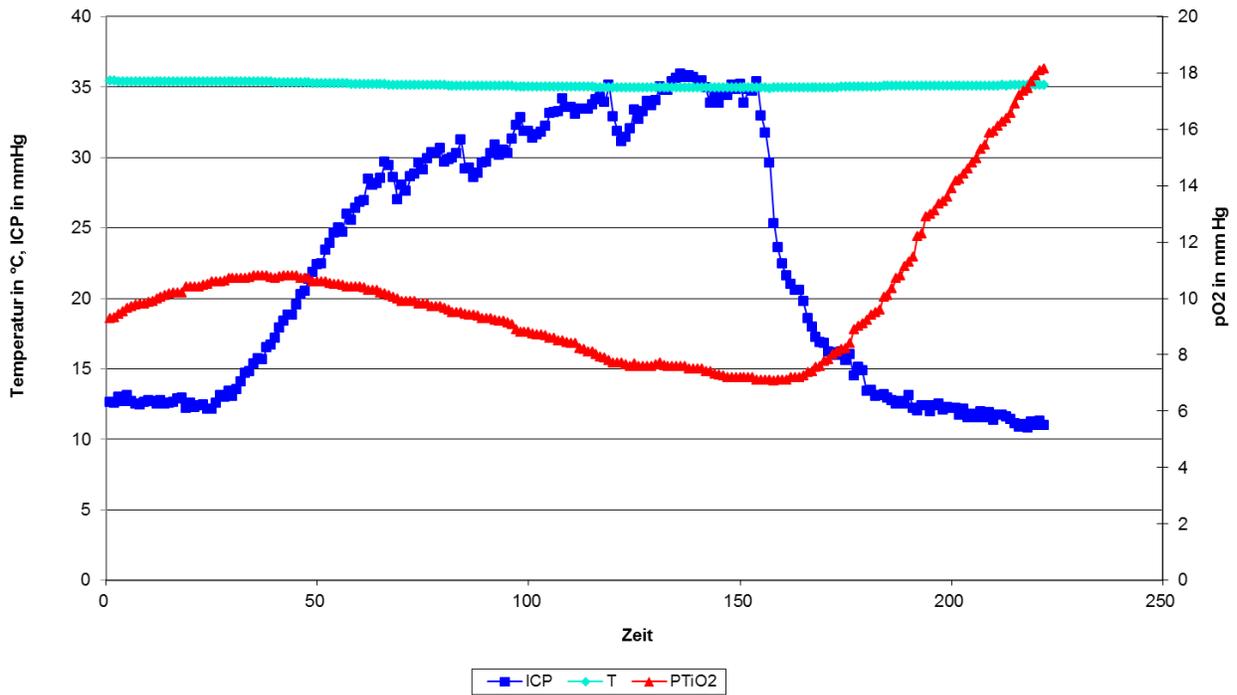
Abschliessend möchte ich mich bei meiner Familie, meinen alten und neuen Freunden, meinen Musiklehrern und meinen Mitbewohnern des Wohnheims „W“ bedanken, die mich pausenlos unterstützt haben, viel Flexibilität gezeigt haben und für die nötige Abwechslung gesorgt haben.

# I. Anhang

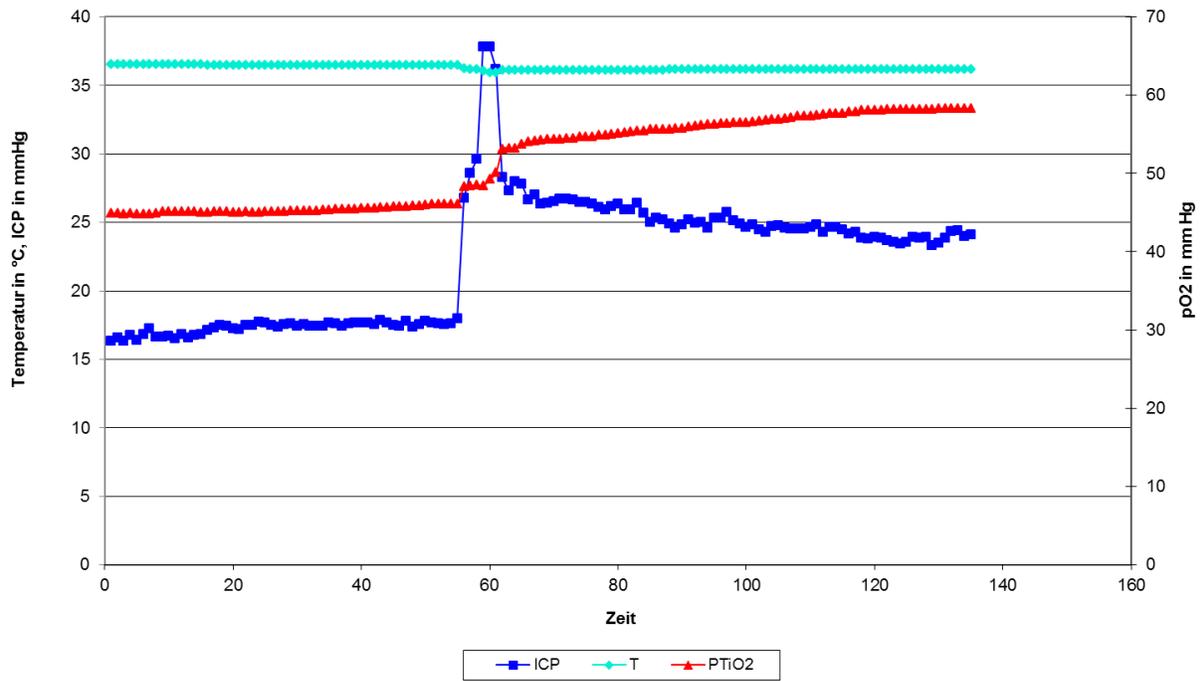
Patient ID 1



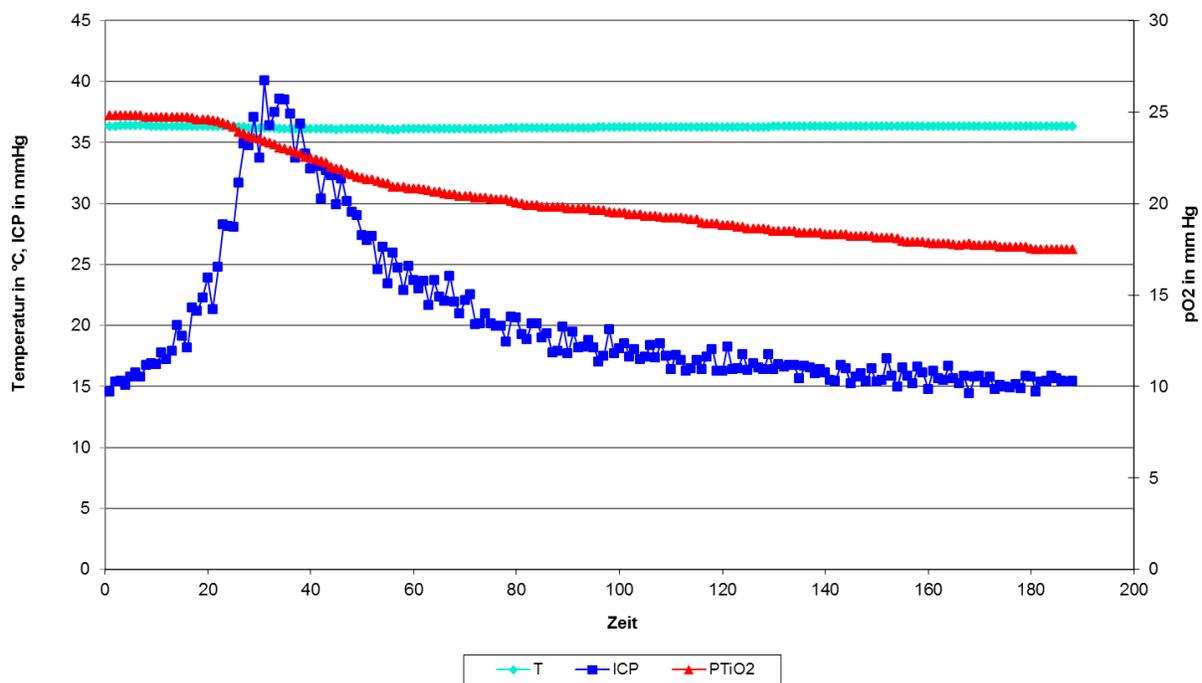
Patient ID 2



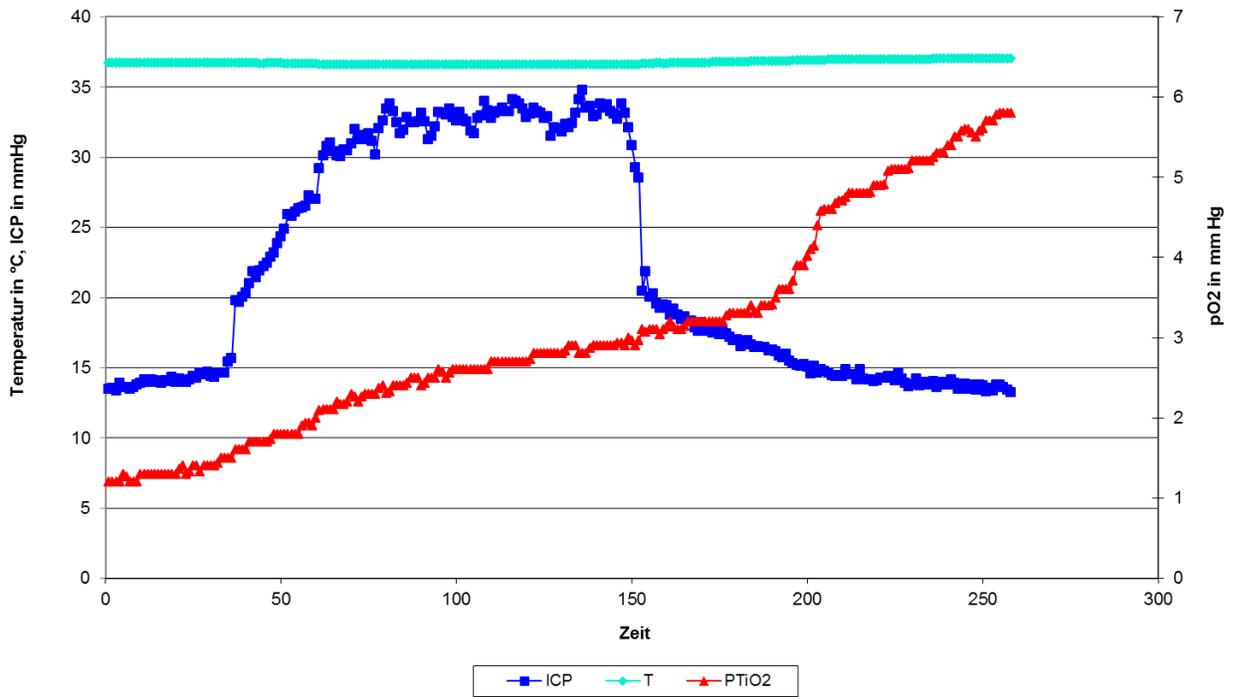
Patient ID 3



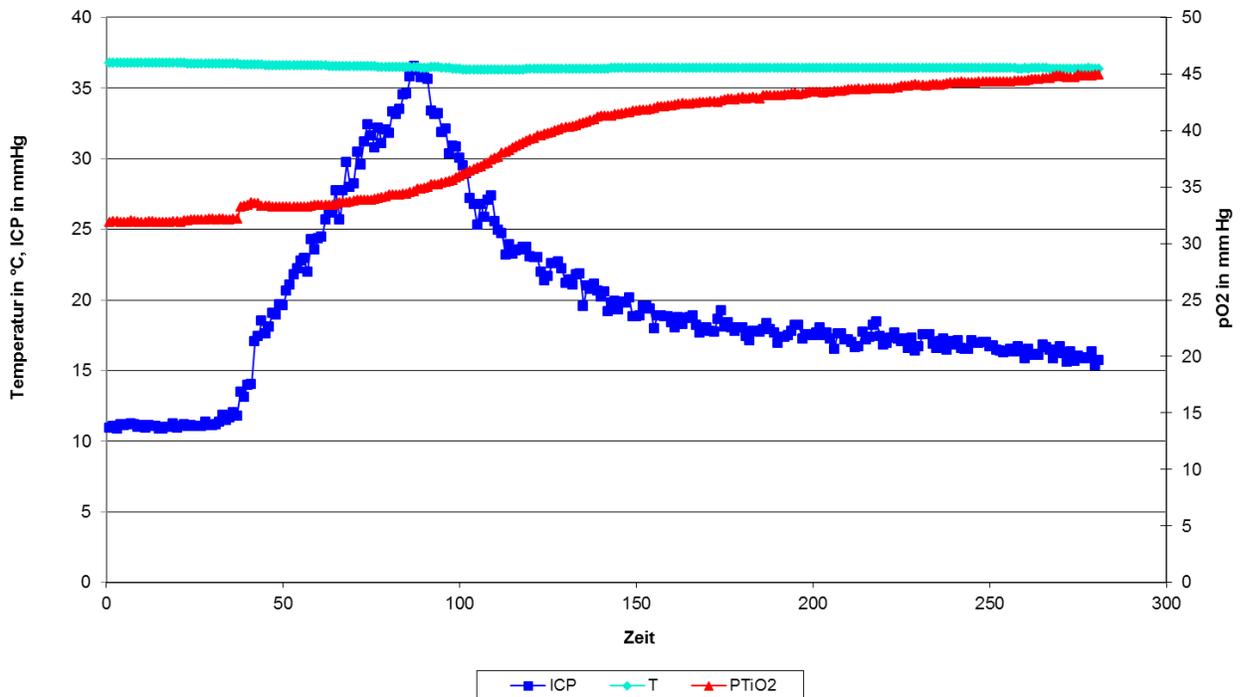
Patient ID 4



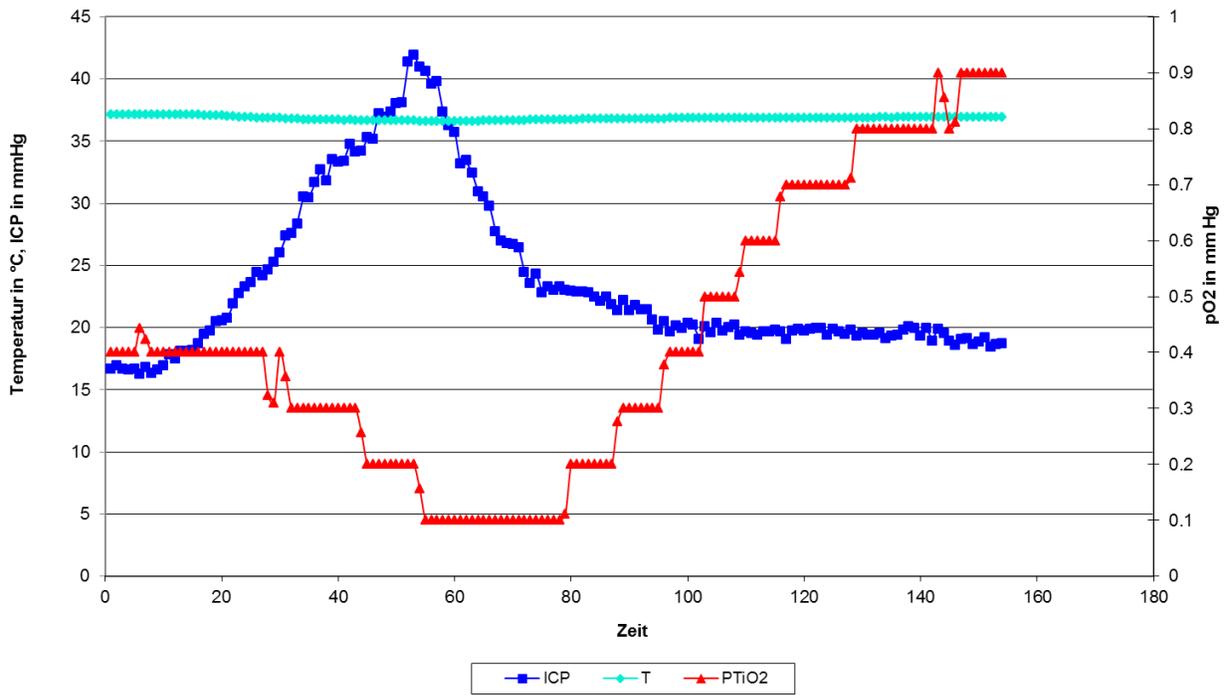
Patient ID 5



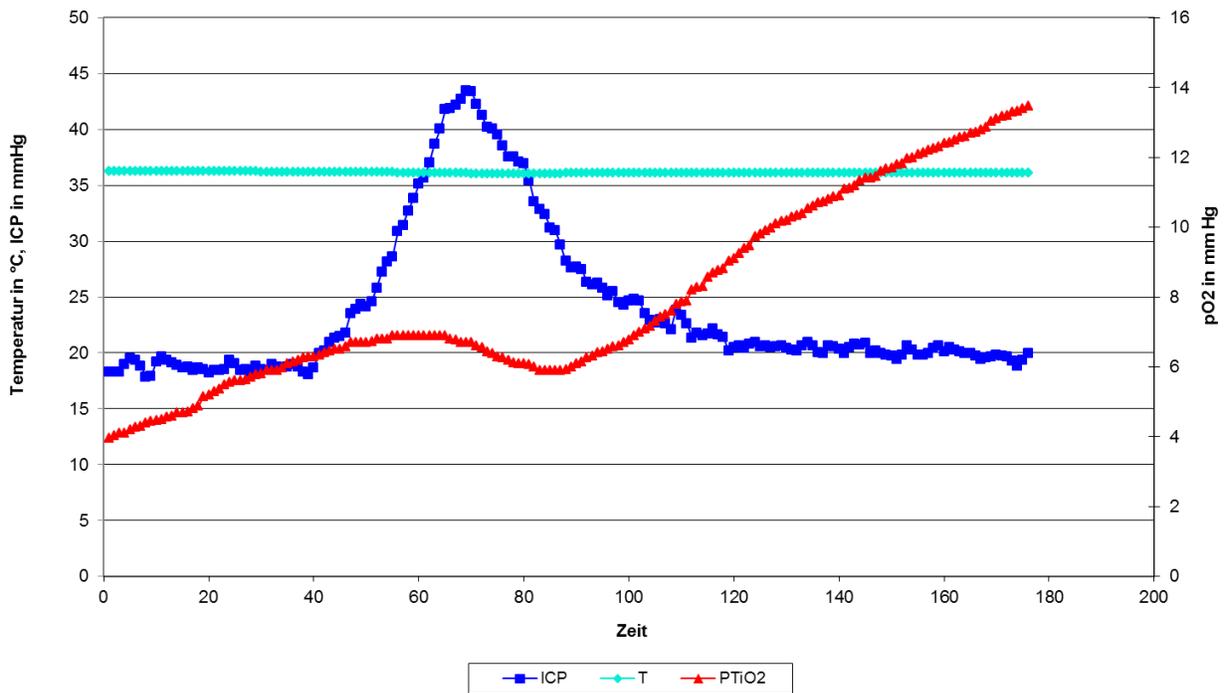
Patient ID 6



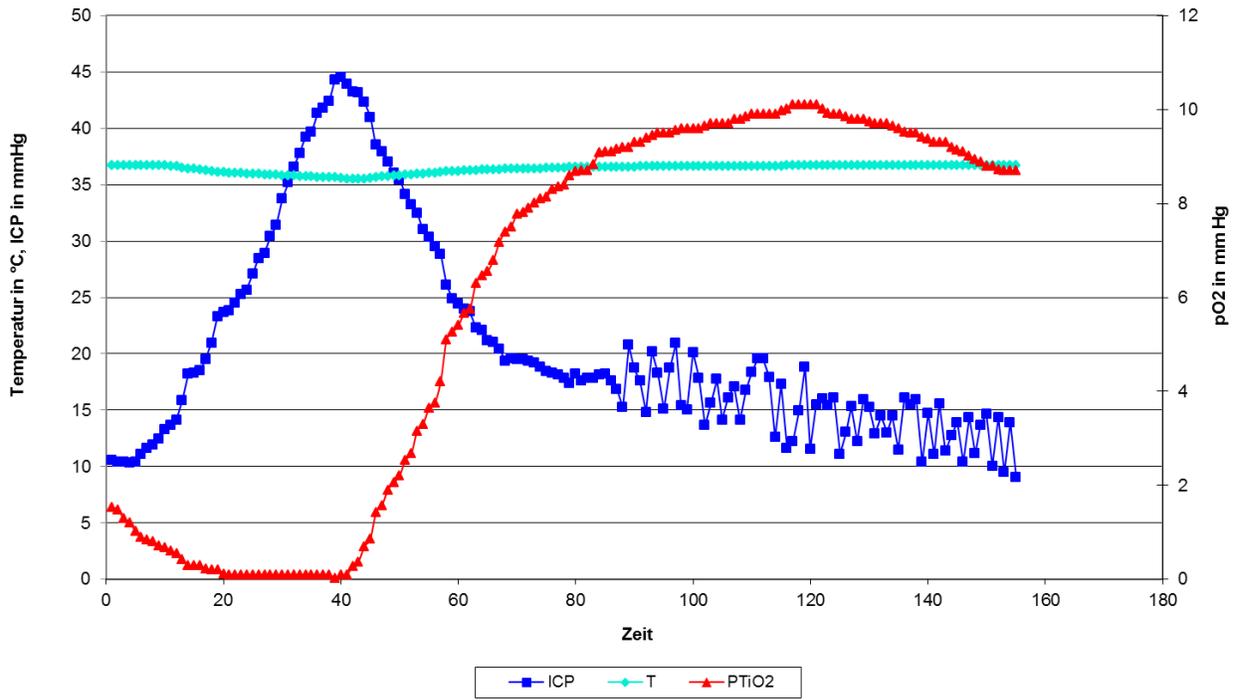
Patient ID 7



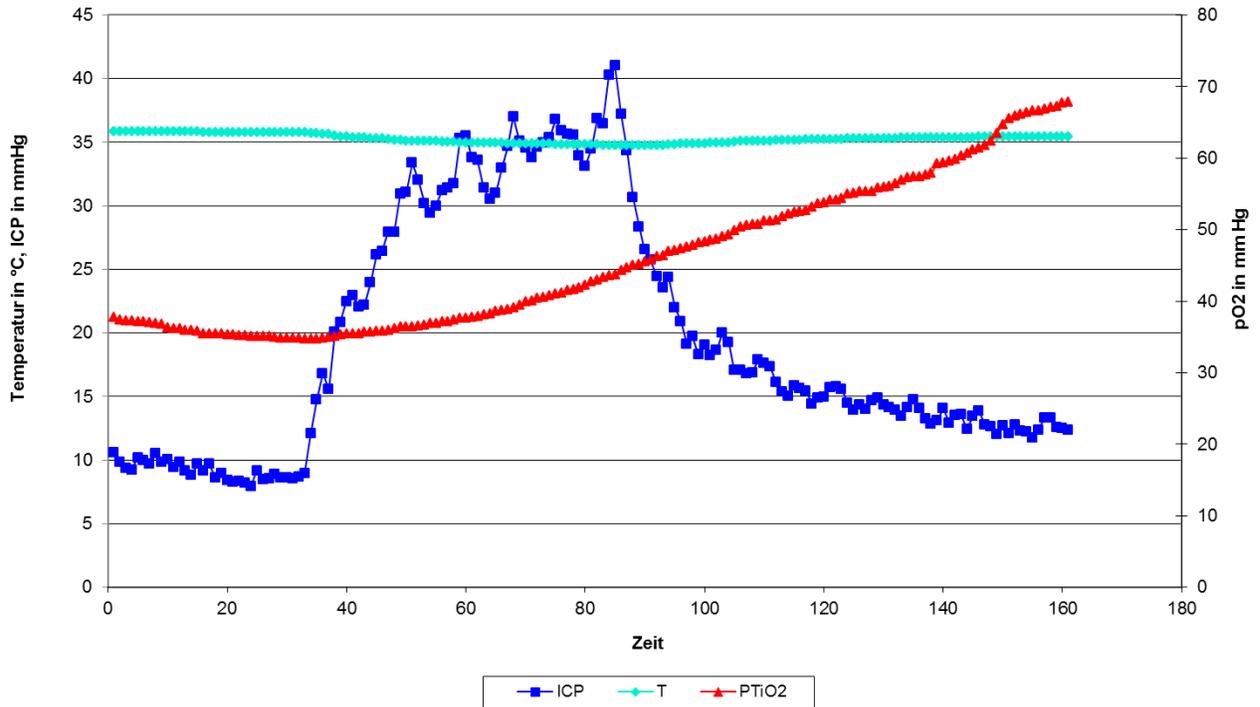
Patient ID 8



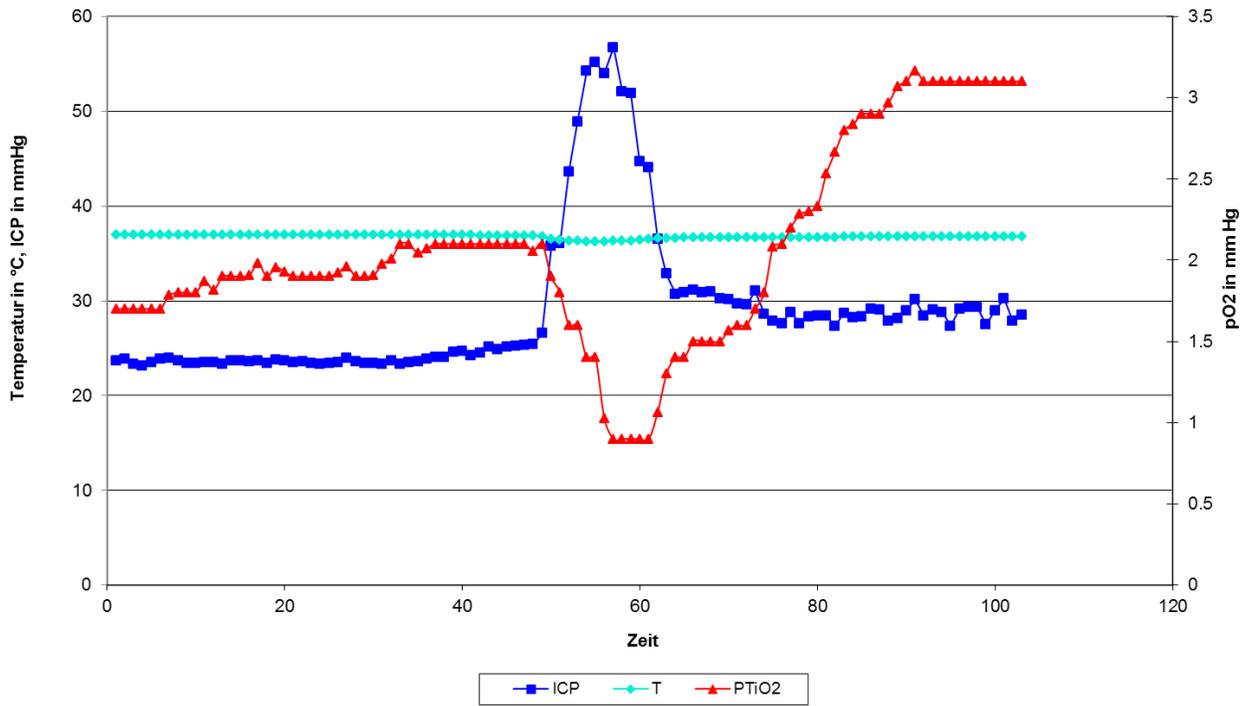
Patient ID 9



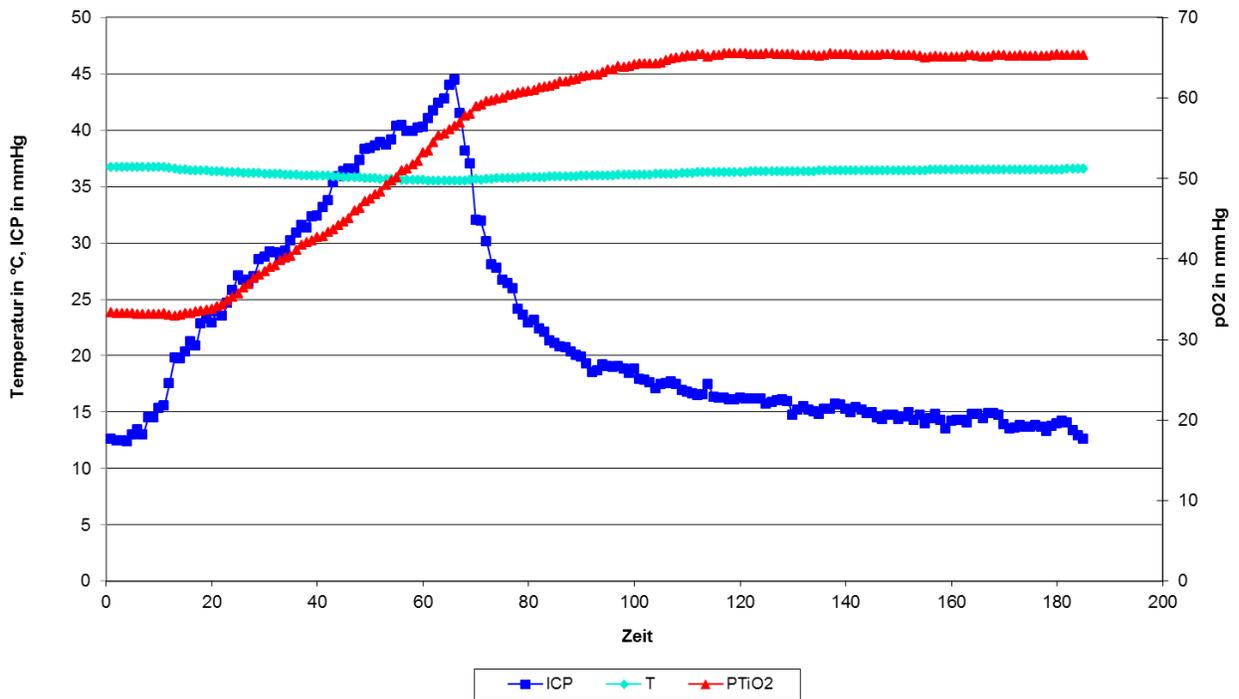
Patient ID 10



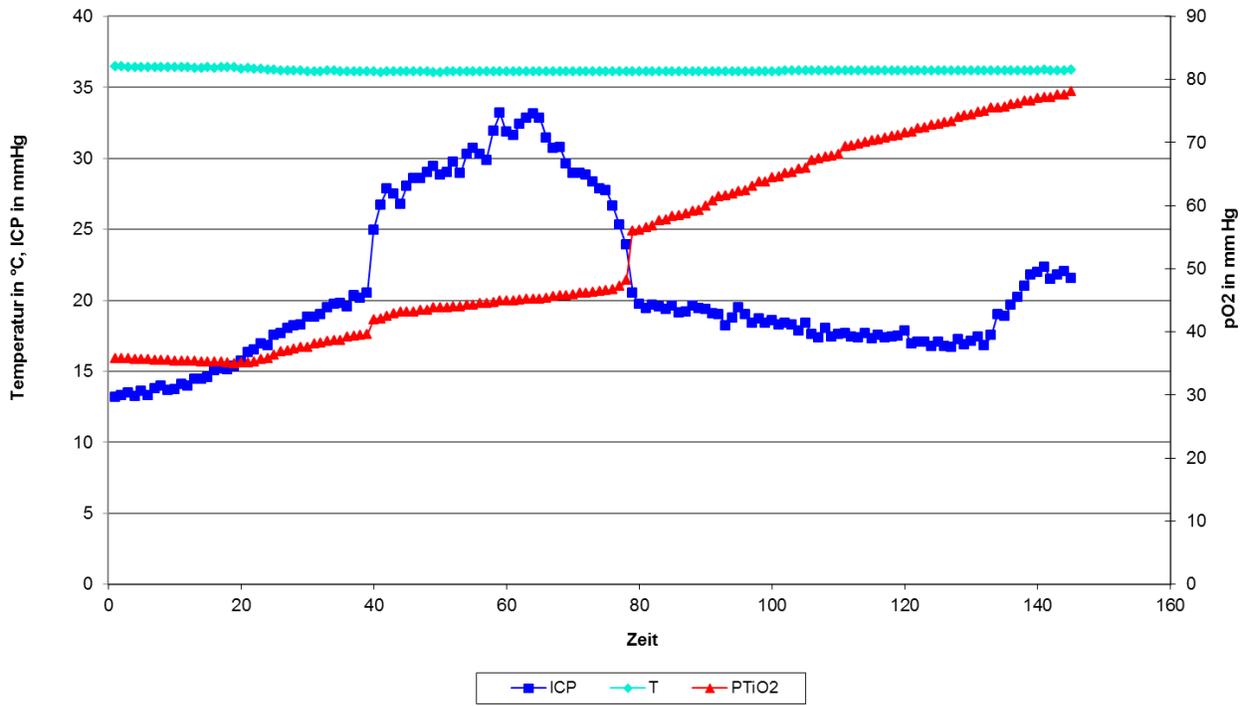
Patient ID 11



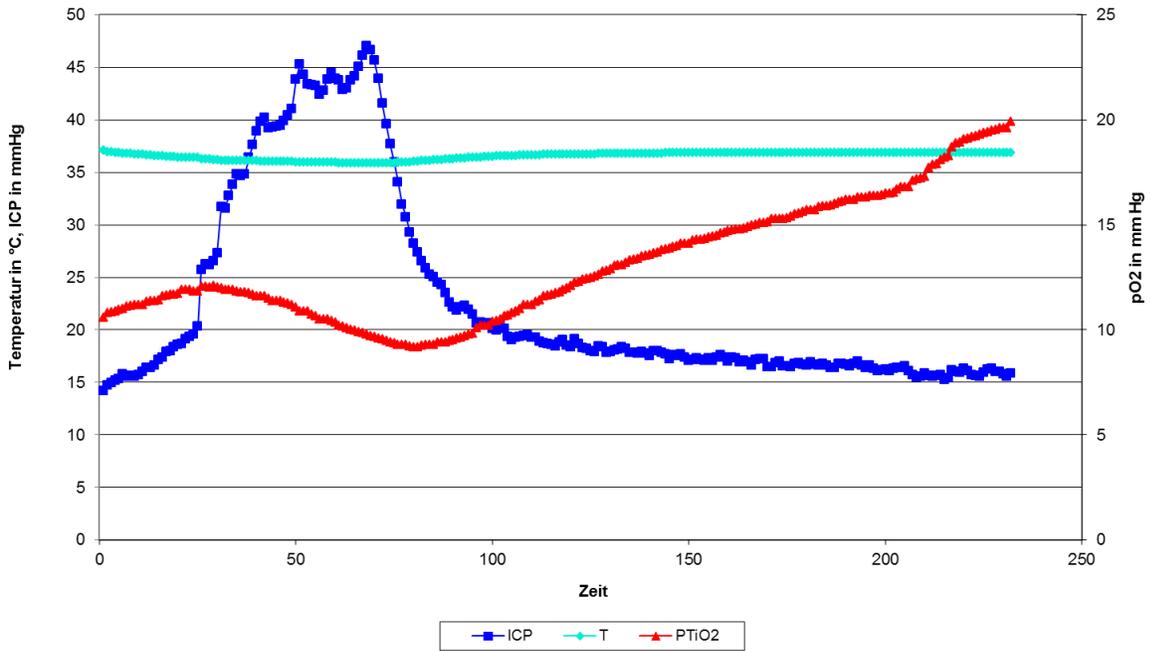
Patient ID 12



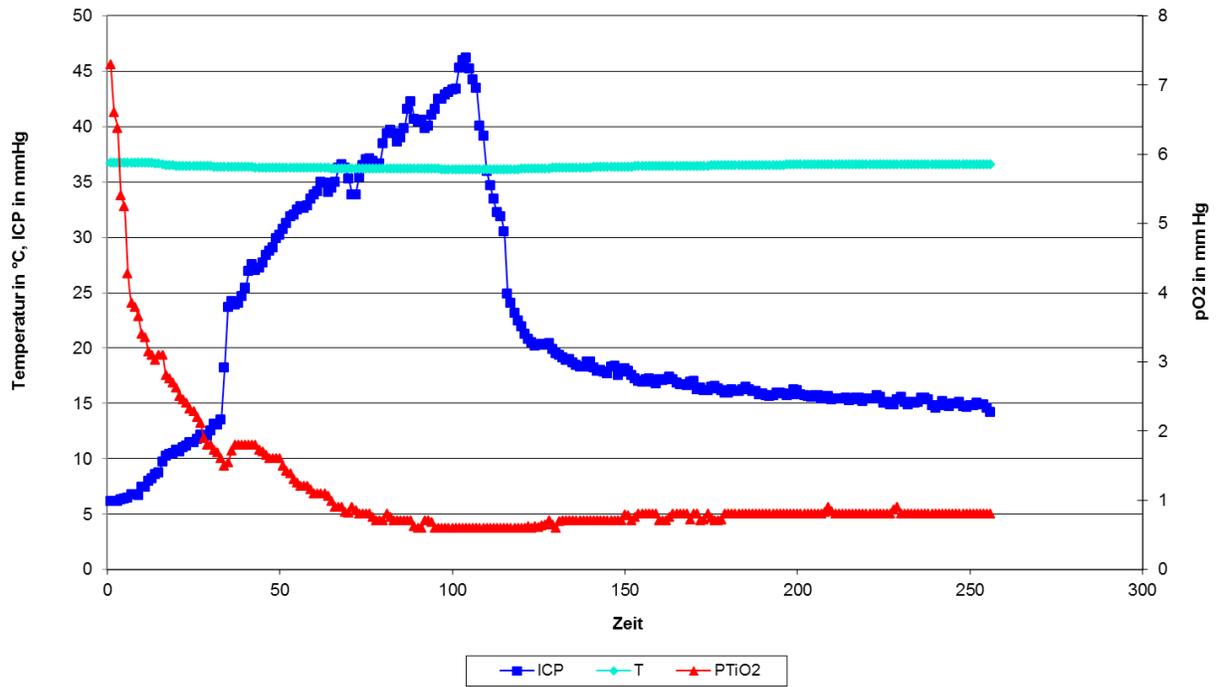
Patient ID 13



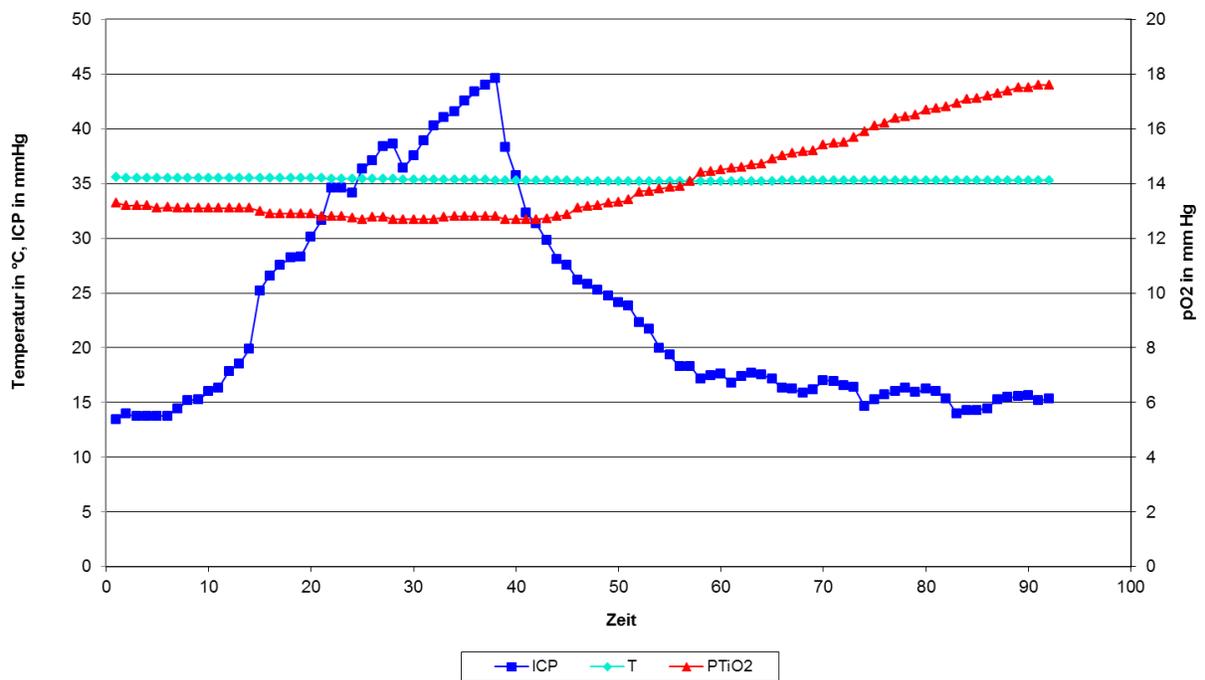
Patient ID 14



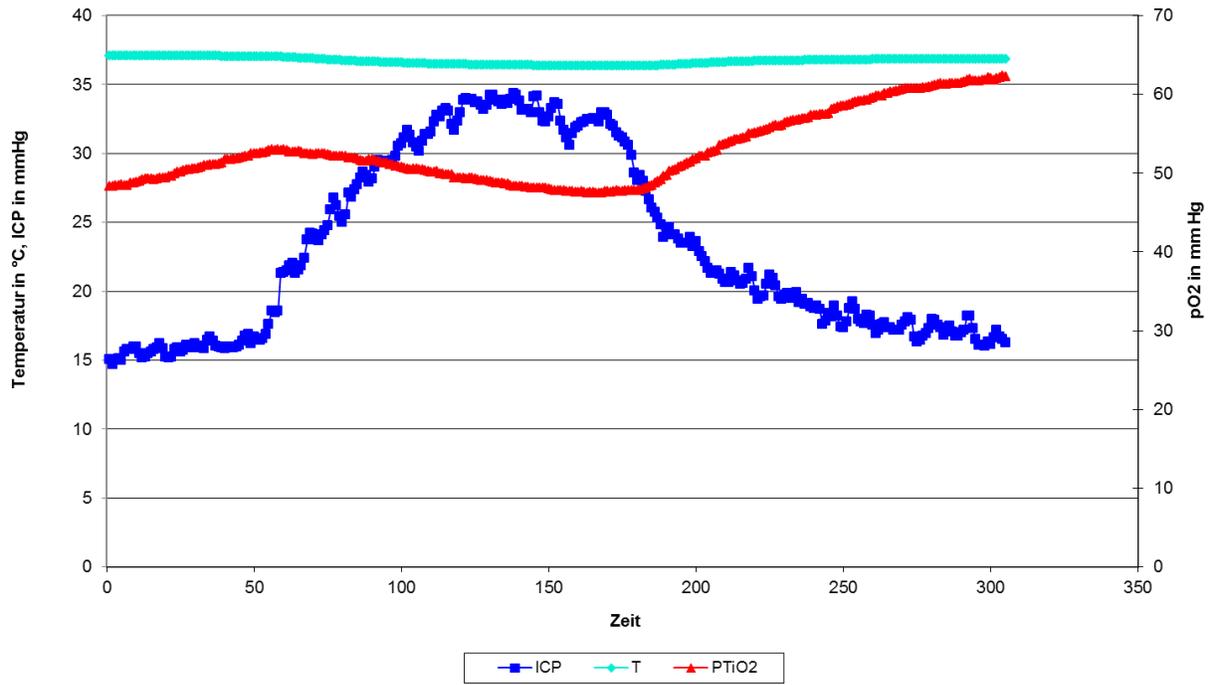
Patient ID 16



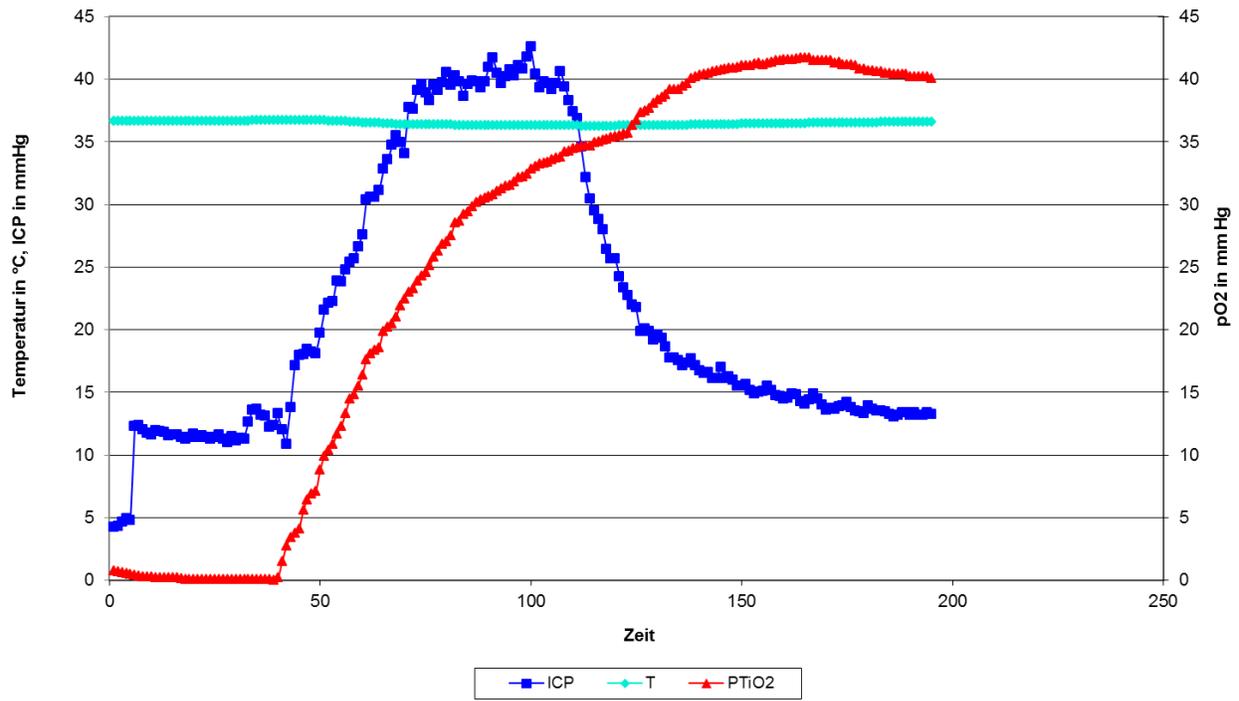
Patient ID 17



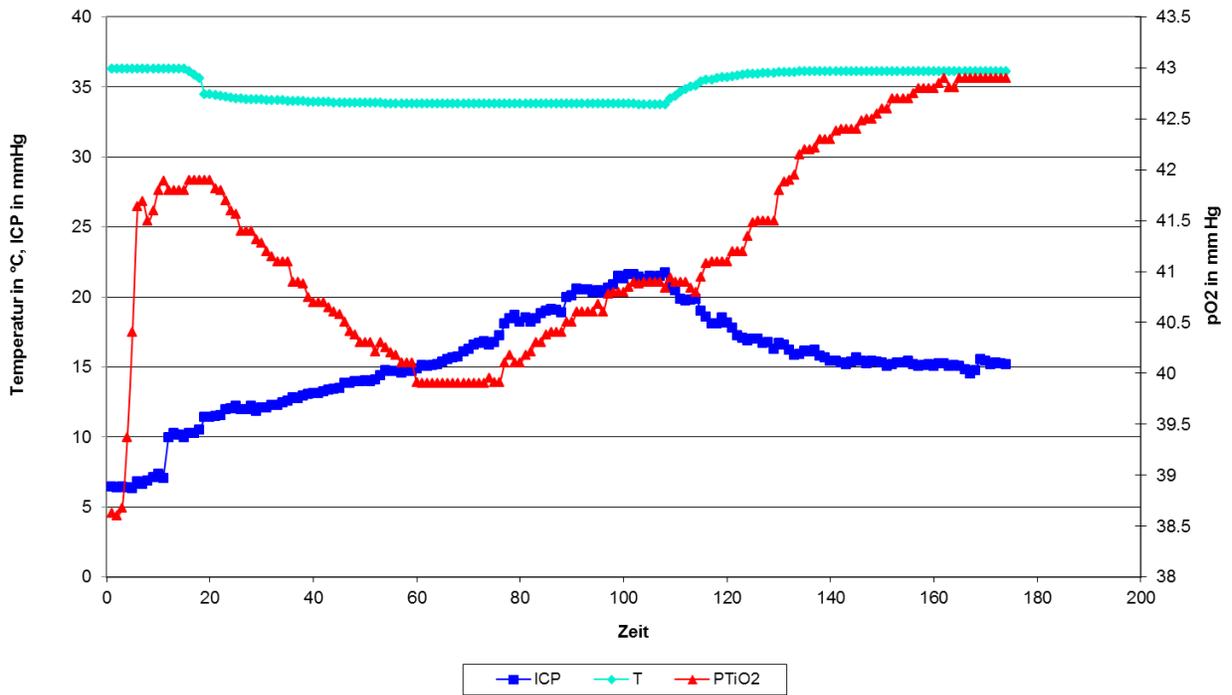
Patient ID 18



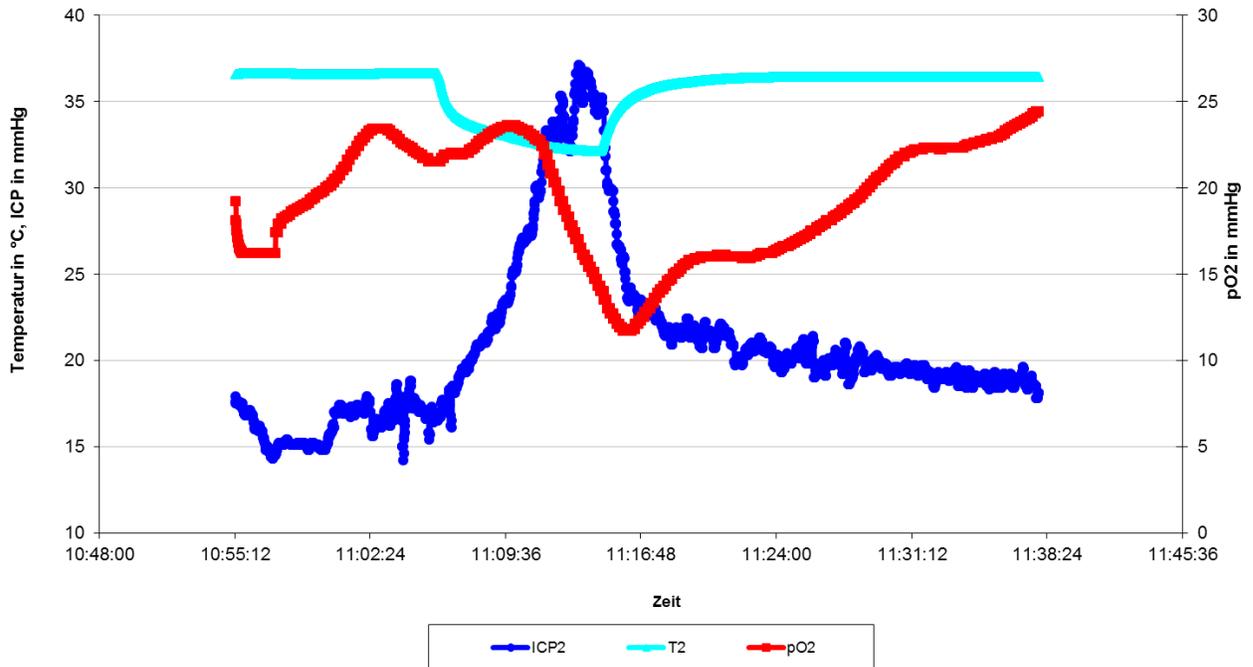
Patient ID 20



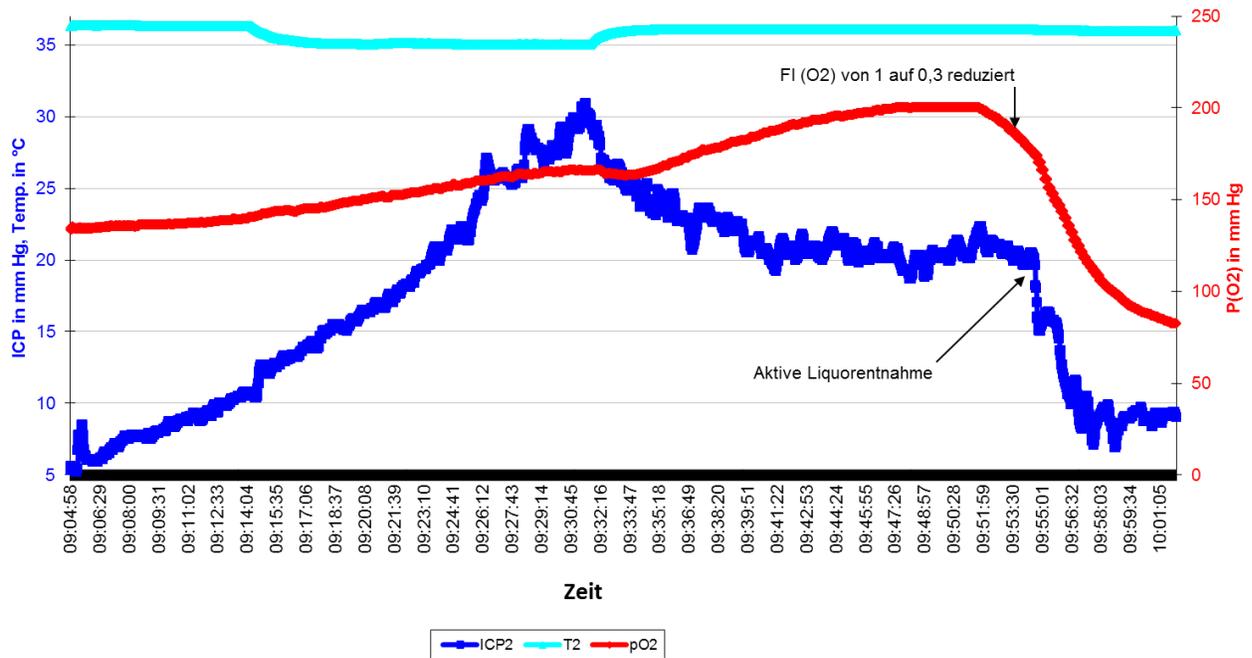
Patient ID 21



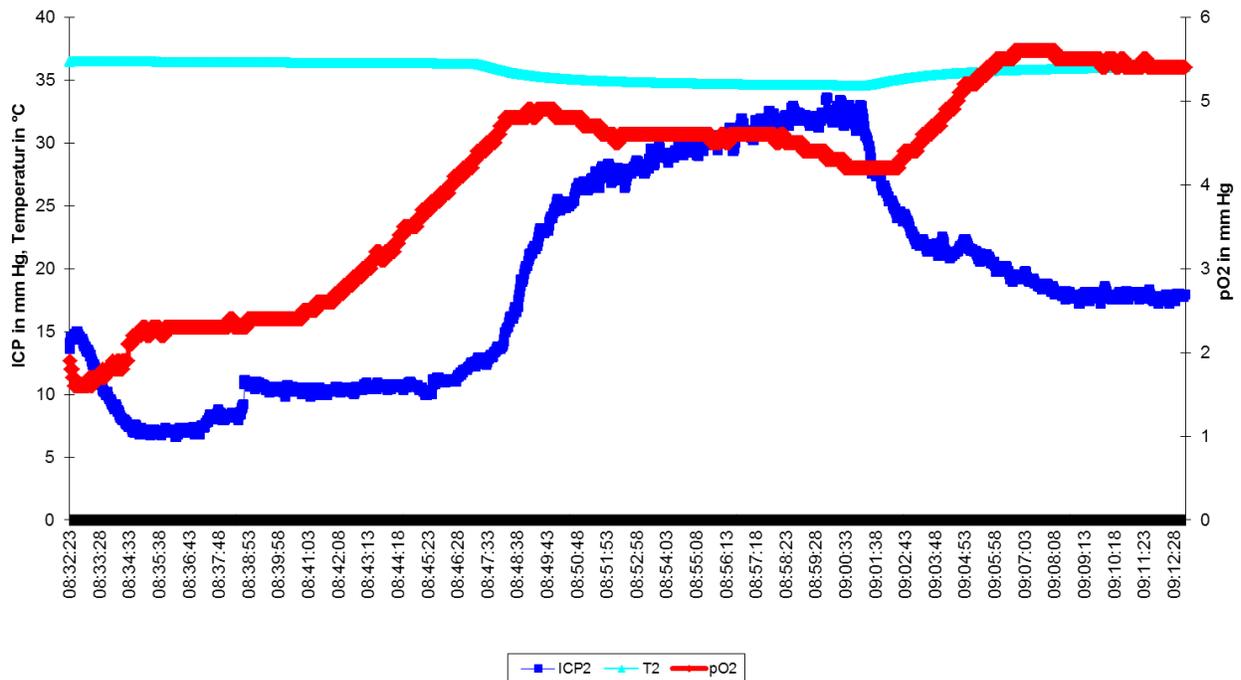
Patient ID 22



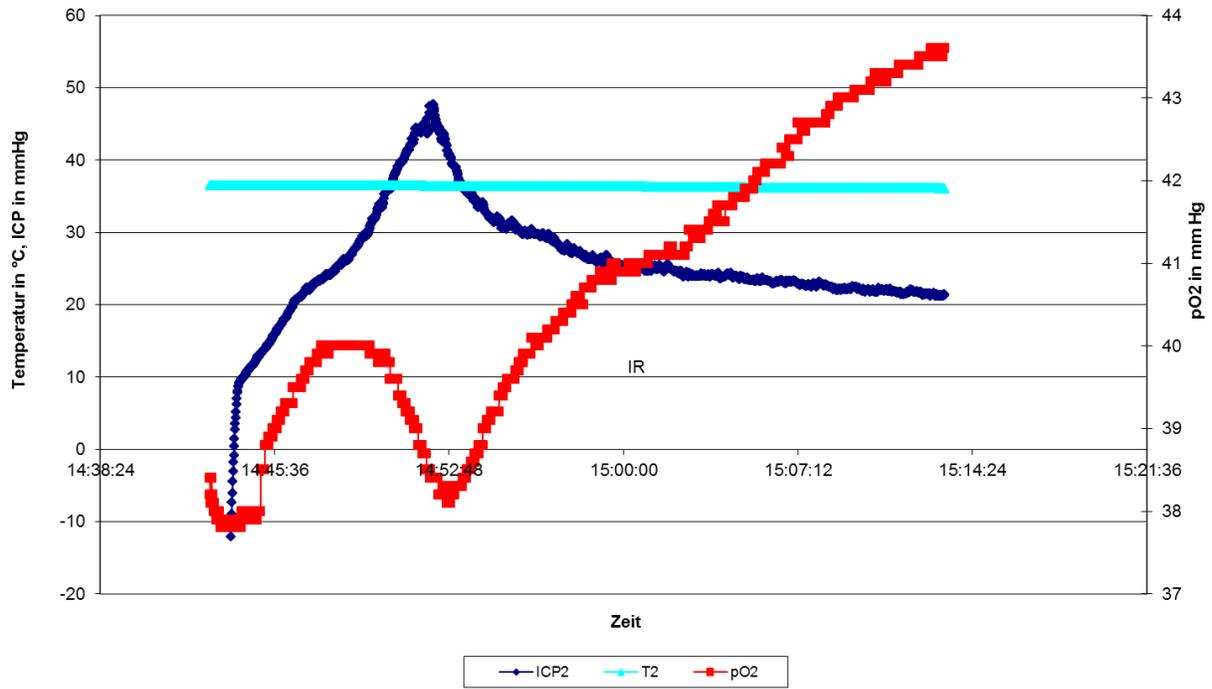
Patient ID 23



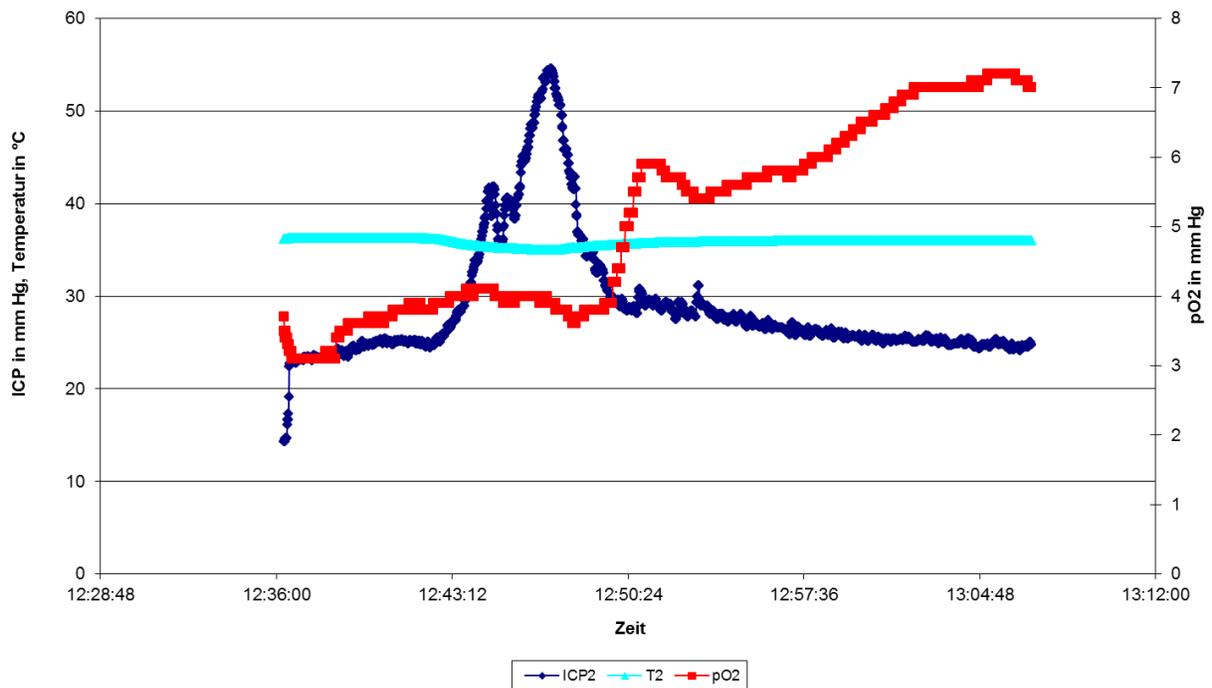
Patient ID 24



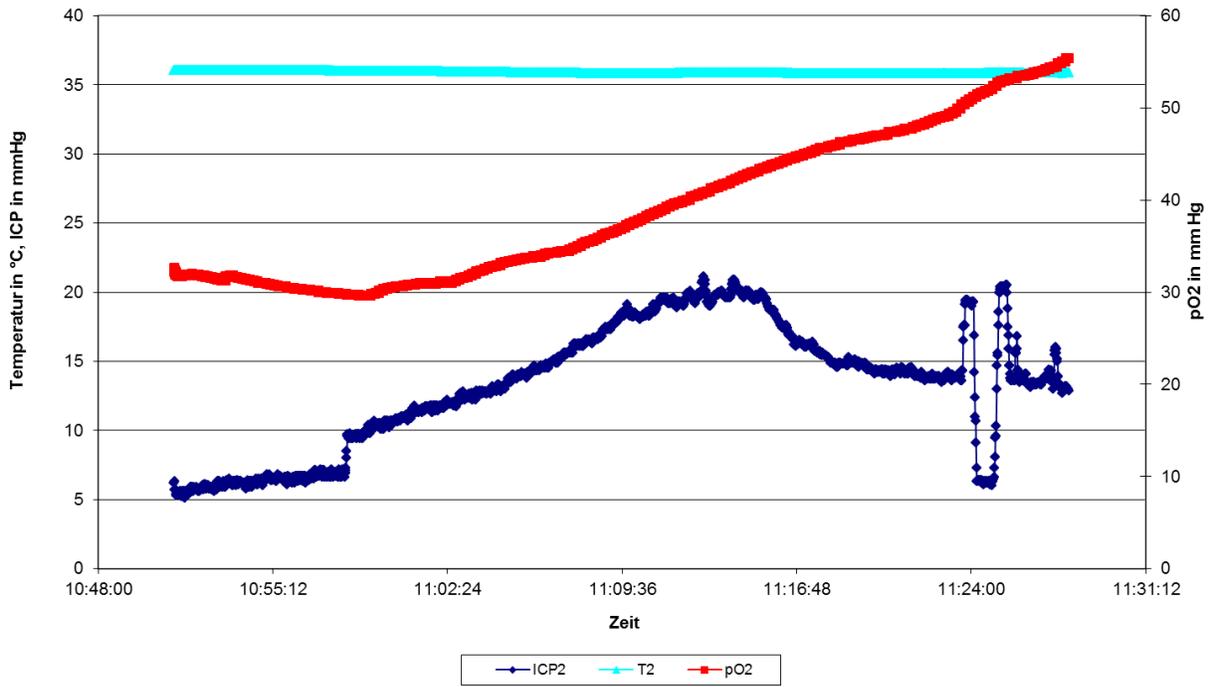
Patient ID 25



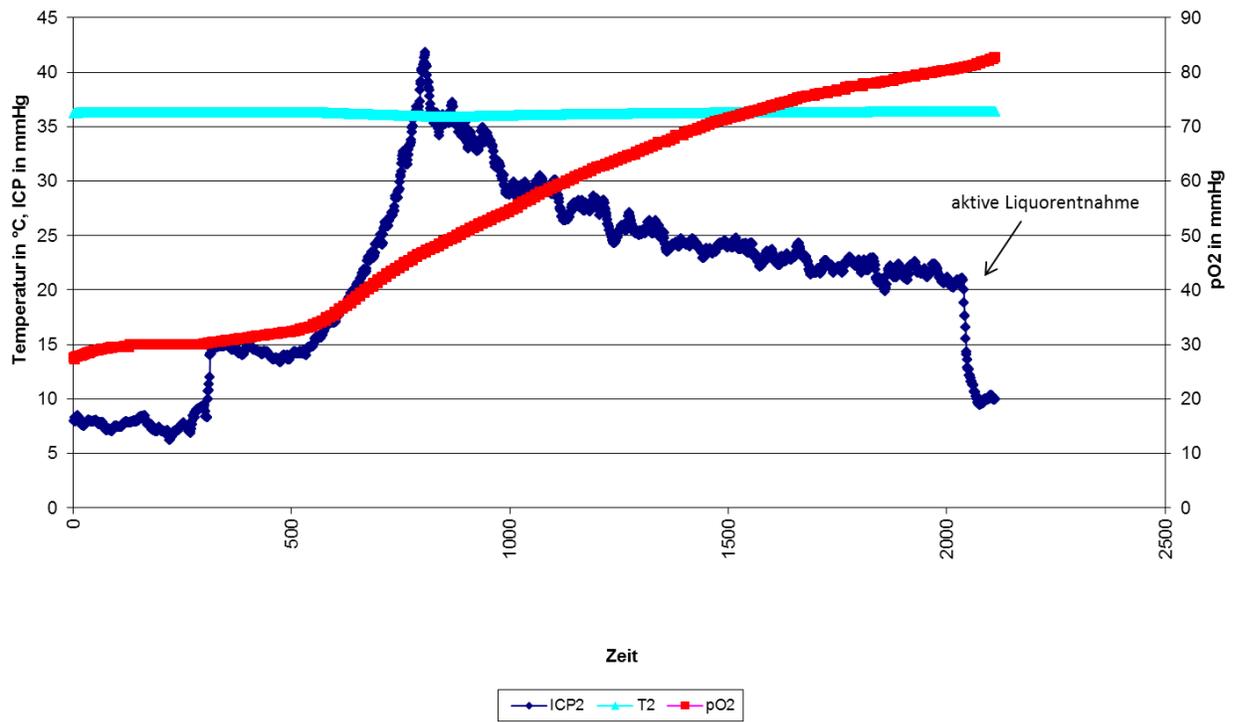
Patient ID 26



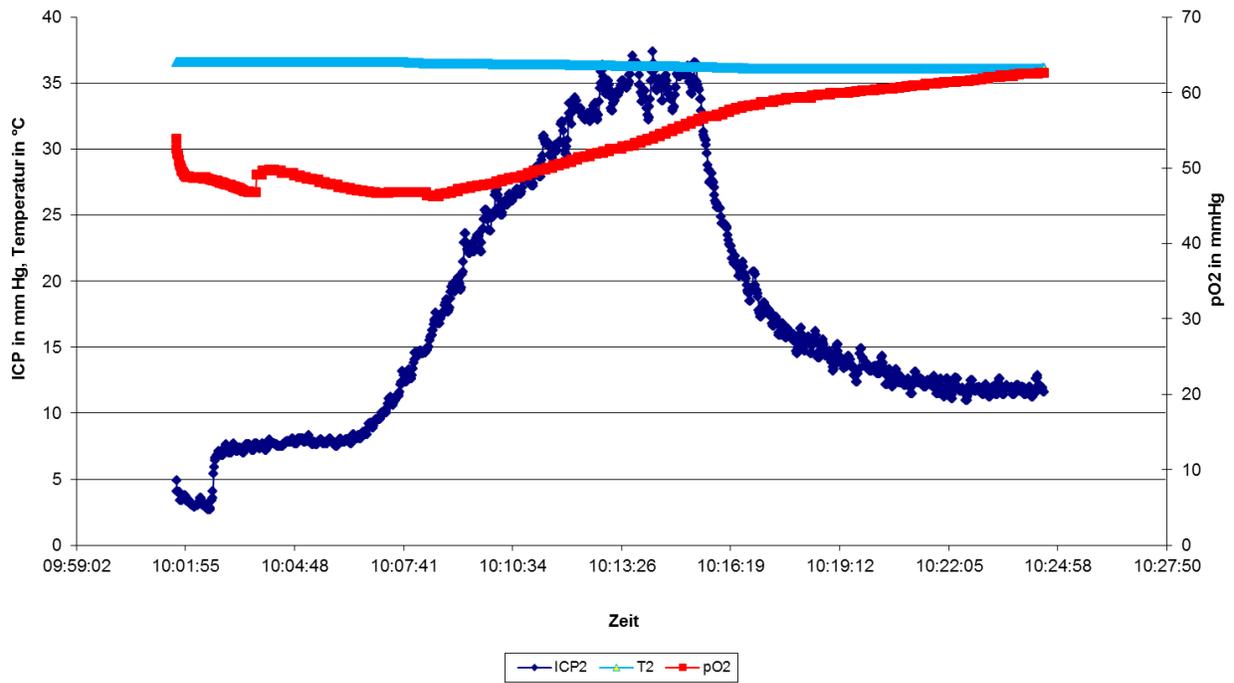
Patient ID 27



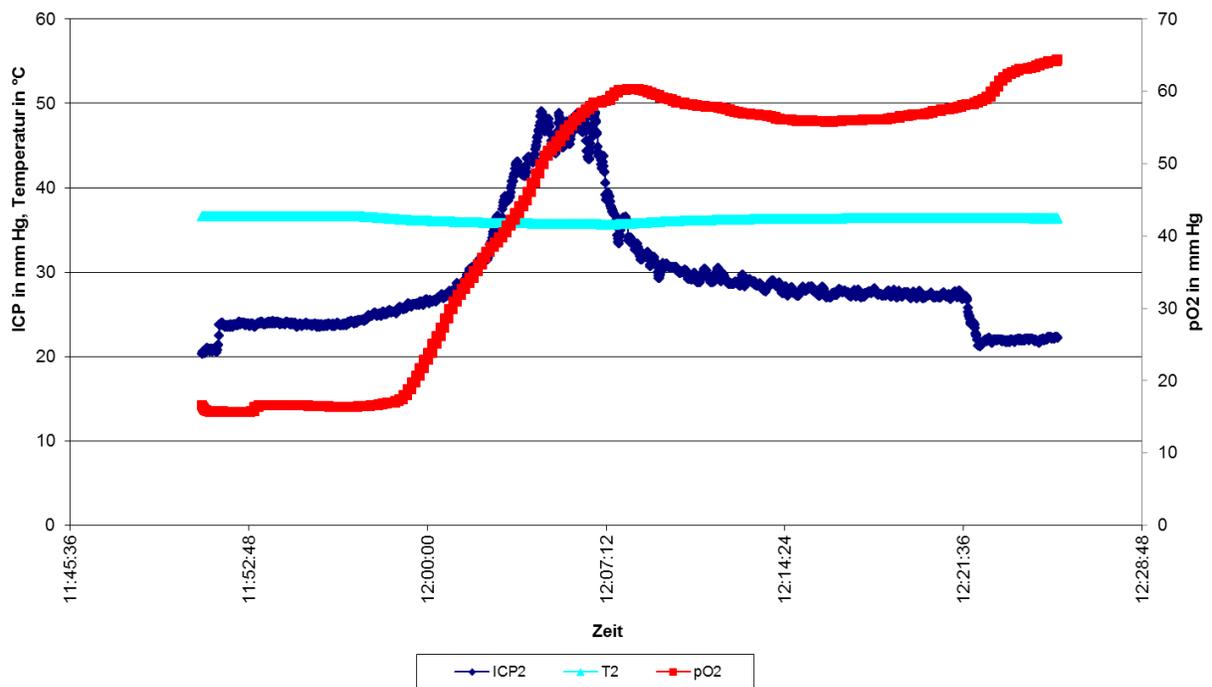
Patient ID 29



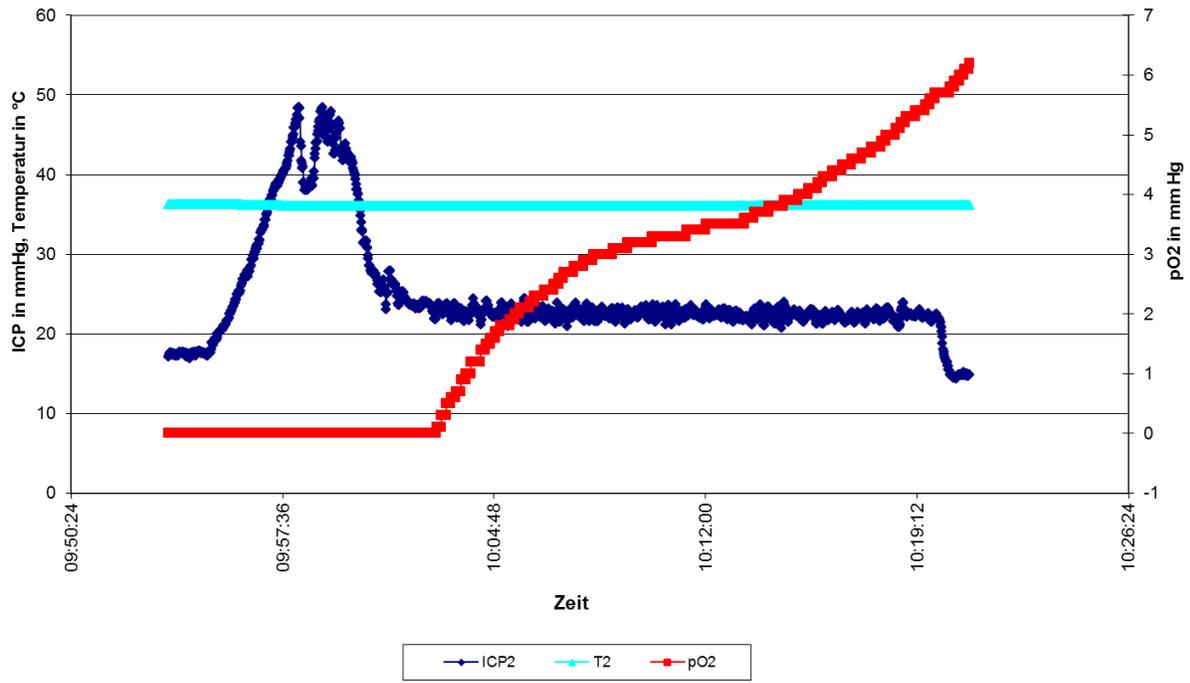
Patient ID 30



Patient ID 31



Patient ID 32



Patient ID 33

