

Intrakranieller Druck, Teil 2*

Normaldruck-Hydrozephalus

Dr. med. Jens Fichtner^a, Dr. med. Levin Häni^a, Prof. Dr. med. Andreas Raabe^a, Prof. Dr. med. Werner J. Z'Graggen^{a, b}

^a Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Universitätsspital, Bern; ^b Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital, Bern



Gangstörung, kognitive Defizite und Harninkontinenz sind die typischen Symptome des idiopathischen Normaldruck-Hydrozephalus. Die Inzidenz der Erkrankung nimmt mit höherem Alter zu und mit der operativen Einlage einer Liquorab-
leitung besteht auch bei älteren Patienten eine effektive Therapieoption.

Einführung

Der Normaldruck-Hydrozephalus (NPH) ist ein aktuelles und zugleich altes Thema. Das Syndrom wurde erstmals 1957 von Salomón Hakim im Spital «San Juan de Dios» in Bogotá identifiziert [1]. Die erstmalige Beschreibung in der englischsprachigen Literatur erfolgte 1965 von Hakim und Adams (daher auch als Hakim-Adams-Syndrom beschrieben) [2, 3]. Es gibt allerdings auch Erkrankungen, in deren Folge der NPH als Folge resultieren kann (z.B. nach stattgehabter Subarachnoidalblutung, posttraumatisch, nach Meningitis, usw.). Typischerweise erfolgt daher in der Praxis eine Unterscheidung in den idiopathischen NPH (iNPH) und den NPH als sekundäre Folge einer Vorerkrankung ist [3]. In dieser Übersichtsarbeit fokussieren wir uns, sofern nicht anders beschrieben, auf den iNPH.

Die typische klinische Symptom-Triade (Hakim-Trias), bestehend aus einer Gangstörung, Demenz und Urininkontinenz, ist nur bei ca. 48% der Patienten vorhanden. Nahezu bei allen Patienten bestehen eine Gangstörung und kognitive Defizite [4]. Pathognomonisch ist eine Erweiterung der inneren Liquorräume. Für die Diagnosestellung eines wahrscheinlichen iNPH sind zwei Leitsymptome der Hakim-Trias, ein allmählicher Beginn mit einer Symptombdauer von mehr als 3 Monaten, die oben beschriebene Erweiterung der Hirnventrikel in der Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Bildgebung (MRI) und der Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen gefordert [4, 5].

Epidemiologie

Die Inzidenz des iNPH ist altersabhängig. In der Gesamtpopulation zeigte eine norwegische Studie eine Inzidenz von 0,01% (5,5/100 000) [6]. Eine populationsbasierte schwedische Untersuchung ergab Häufigkeiten von 0,2% (200/100 000) bei den 70- bis 79-Jährigen

und 5,9% (5900/100 000) bei den über 80-Jährigen [7]. Die Untersuchung legte den Schluss nahe, dass die Inzidenz bei älteren Patienten weitaus höher als die Rate der Behandlungen für einen iNPH ist.

Pathophysiologie

Die Ursachen des iNPH sind nicht restlos geklärt. Neuere Studien weisen darauf hin, dass es sich um eine Erkrankung des Hirnparenchyms und vermutlich nicht primär um eine Störung der Liquorresorption handelt [8]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit iNPH der zerebrale Blutfluss aufgrund einer verminderten venösen Compliance gestört und der Perfusionsdruck in der paraventriculären Wasserscheidenregion vermindert ist. Letzteres führt zu einer progredienten Schädigung der betroffenen Hirnareale [8]. Im Umkehrschluss stellen somit vaskuläre Erkrankungen, wie z.B. die arterielle Hypertonie, einen Risikofaktor für das Auftreten eines iNPH dar [9]. Die Liquorresorptionsstörung ist letztendlich nur das Resultat aller dieser Faktoren. Der Ausschluss anderer Differentialdiagnosen (z.B. vaskuläre Demenz) ist daher schwierig, die Grenzen sind fließend und eine klare Trennung der Ursachen ist oft nicht möglich.

Klinik

Die klassische klinische Triade bestehend aus Gangstörung, Demenz und Urininkontinenz ist typisch, aber nicht pathognomonisch für die Erkrankung [3]. Ähnliche Symptome können vor allem bei der vaskulären Demenz oder der Parkinson-Erkrankung auftreten. Koinzidente Erkrankungen können somit die Diagnose erheblich erschweren. In jedem Fall ist eine neurologische Abklärung der Differentialdiagnosen im Vorfeld einer Behandlung indiziert.

* «Intrakranieller Druck, Teil 1: Physiologie, Monitoring und therapeutische Implikationen» ist in Heft 27–28 des *Swiss Medical Forum* erschienen.



Jens Fichtner

Gangstörung und motorische Symptome

Gewöhnlich tritt die Gangstörung als eines der ersten Symptome auf. Typischerweise nehmen Schrittweite und Schritthöhe ab und die Gangspur wird schulterbreit. Der Gang wird somit breitbasig und kleinschrittig. Die Patienten scheinen wie auf dem Boden festgeklebt. Auch kommt es (ähnlich wie beim Morbus Parkinson) zu einer Anlaufstörung bis hin zum «Freezing». Typisch sind auch erhebliche Probleme bei der Drehung um die eigene Körperachse und eine posturale Instabilität mit Fallneigung meist nach hinten. Im Vordergrund steht bei allen motorischen Symptomen der Befall der unteren Extremitäten. Bei fortgeschrittener Erkrankung können in der klinischen Untersuchung eine Spastik, gesteigerte Reflexe sowie positive Pyramidenbahnzeichen nachweisbar sein. Zusätzlich können auch Zeichen der frontalen Desintegration (positiver Greif- und Saugreflex) nachweisbar sein. Die Gangstörung geht häufig als erstes Symptom der dementiellen Entwicklung voraus und ist bei ca. 88% aller Patienten mit iNPH nachweisbar.

Demenzielle Entwicklung

Typisch sind Symptome einer subkortikalen Demenz. Im Vordergrund steht eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Sinne einer Bradyphrenie (verlangsamte Denkabläufe). Oft finden sich auch Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen [4]. Im Verlauf können zusätzlich exekutive und visuospatiale Störungen auftreten. Die Ausprägung der kognitiven Defizite ist variabel [4]. Kognitive Störungen werden bei ca. 83% der Patienten mit iNPH beobachtet, wenngleich diese meist erst in einem späteren Stadium der Erkrankung auftreten. Für die Testung wird in erster Linie der MOCA-Test («Montreal Cognitive Assessment Test») empfohlen. Der Mini-Mental-Status-Test ist für die Erkrankung des NPH vor und nach Liquorablassversuch nur bedingt geeignet [4].

Urininkontinenz

Bei etwa jedem zweiten Patienten tritt im Verlauf eine Harninkontinenz aufgrund einer neurogenen Blasenentleerungsstörung auf [4]. Ursächlich zeigt die urodynamische Untersuchung eine Überaktivität des M. detrusor vesicae.

Diagnostik

Bildgebung

Im kraniellen CT oder MRI zeigt sich das Bild eines kommunizierenden Hydrozephalus mit überproportionaler Vergrößerung aller vier Hirnventrikel bei fehlender oder geringer kortikaler Atrophie. Falls sich bildgebend

vor allem eine Erweiterung des supratentoriellen Ventrikelsystems (1. bis 3. Ventrikel) zeigt, bei normal konfiguriertem 4. Ventrikel, deutet dies auf einen obstruktiven Hydrozephalus bei Aquäduktstenose hin. In dieser Situation sollte eine MR-Untersuchung mit flusssensitiven Sequenzen zur Darstellung des Liquorflusses, speziell im Bereich des Aquädukts, erfolgen.

An weiteren bildgebenden Kriterien werden quantitative und qualitative unterscheiden [4]. Zu den quantitativen Kriterien gehören:

- *Evans-Index* als einfachstes bildmorphologisches Kriterium (Abb. 1 und 2): Er berechnet das Verhältnis zwischen dem maximalen Innendurchmesser der Vorderhörner und dem maximalen inneren Durchmesser des Schädels auf dem gleichen axialen Schnittbild. Ein Wert $>0,3$ entspricht definitionsgemäss einer Erweiterung der inneren Liquorräume unabhängig der zugrundeliegenden Pathologie. Der Evans-Index ist demnach nicht spezifisch, sondern nur suggestiv für einen iNPH.

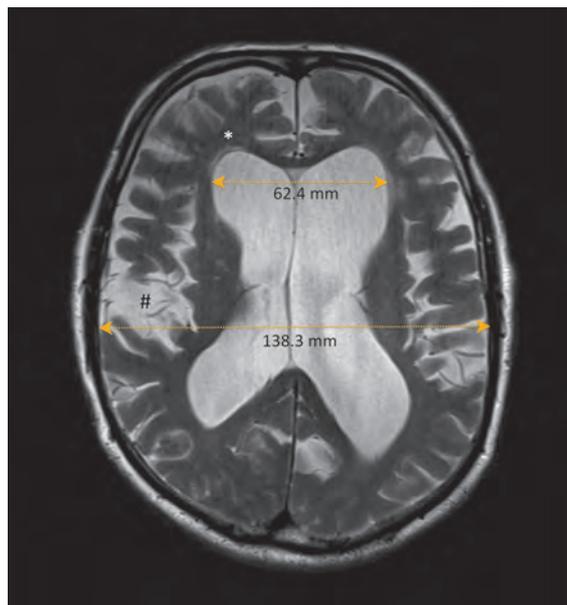


Abbildung 1: Typisches MRI eines Patienten mit iNPH. Der Evans-Index beträgt in diesem Fall 0,45 (62,4 mm / 138,3 mm). Die T2w-MR-Bildgebung zeigt Hyperintensitäten um die Frontalhörner als Zeichen der Liquordiapedese (*) und die sogenannten «Liquortaschen» (#).

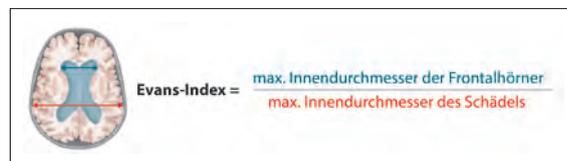


Abbildung 2: Zeichnung eines vergrößerten Ventrikelsystems. Wenn der Wert des Evans-Index $>0,3$ ist, handelt es sich um ein abnorm vergrößertes Ventrikelsystem. (© Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Bern.)

- *Corpus-callosum-Winkel*: Dieser Winkel wird in koronar reformatierten Schichten senkrecht zur Verbindungslinie zwischen der anterioren und posterioren Kommissur auf Höhe der hinteren Kommissur gemessen. Er ist wegen der notwendigen 3D-Reformatierung für den Alltagsgebrauch unpraktisch und wird selten für die Diagnosestellung herangezogen. Normalwerte liegen zwischen 50° und 80°, der Grenzwert liegt bei 90° [10].

Zu den wichtigsten qualitativen Kriterien gehören:

- Periventrikuläre Hypodensitäten in der CT-Bildgebung (sog. «Liquor Caps») bzw. Hyperintensitäten in der MR-T2w-Bildgebung (bevorzugt um die Ventrikelvorderhörner) als Zeichen der Liquordiapese.
- Disproportionale Erweiterung der äusseren Liquorräume im Bereich der Fissura sylvii (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus [DESH]) oder fokal erweiterte Sulci über der lateralen Konvexität, sogenannte «Liquortaschen» [11].

Weitere Diagnostische Tests: Lumbalpunktion mit Liquorablassversuch, Infusionstest, Lumbaldrainage sowie kontinuierliche ICP-Messung.

Eine Lumbalpunktion mit Liquorablassversuch («spinal tap test») sollte auch bei typischer Klinik und Bildgebung durchgeführt werden, um andere Ursachen zu evaluieren und den Shunt-Effekt zu simulieren. Bei Verdacht auf Aquäduktstenose soll keine Lumbalpunktion erfolgen. Der Eröffnungsdruck liegt meist unter 20 cm H₂O, kann jedoch in gewissen Fällen auch erhöht sein (Lundberg-B-Wellen), was die Diagnose eines iNPH nicht obligat ausschliesst. Im Liquor sollen die Routineparameter (Zellzahl, Protein, Glukose, Quotient Liquor/Serum-Glukose) sowie weitere Parameter (z.B. isoelektrische Fokussierung) je nach Fragestellung bestimmt werden.

Durch Ablassen von 30–50 ml Liquor wird der Effekt einer Shunt-Implantation simuliert. Ein positiver Test hat einen hohen prädiktiven Wert (73–100%), bei allerdings geringer Sensitivität (26–61%) [12]. Die Besserung beginnt Stunden nach der Punktion und kann 1–3 Tage anhalten. Typischerweise zeigt sich ein Ansprechen vor allem der Gangstörung, weshalb diese vor und nach Ablassversuch standardisiert getestet werden sollte. Dabei sollte eine Ganganalyse unmittelbar vor dem Liquorablassversuch sowie 24 und 48 Stunden danach durchgeführt werden. Der maximale Anstieg der Laufgeschwindigkeit kann 24–48 Stunden nach dem Liquorablass beobachtet werden [13]. Wenngleich die Details der Ganganalyse in verschiedenen Zentren variieren und kein Konsens besteht, sollten bei der Testung die normale und maximale Geschwindigkeit mit Zeit

und Schrittzahl bei einer definierten Gehstrecke quantifiziert werden. Zusätzlich können Parameter wie das Drehen um die eigene Achse mit Zeit und Schrittzahl protokolliert werden.

Beim Liquorinfusionstest wird im Rahmen einer Lumbalpunktion ein kontrolliertes Volumen intrathekal infundiert und gleichzeitig der intrakranielle Druck gemessen. Durch die Infusion steigt der intrakranielle Druck zuerst kontinuierlich an bis er einen Plateaudruck erreicht. Aus der Differenz zwischen dem Ausgangs- und dem Plateaudruck und der Infusionsgeschwindigkeit kann der Liquorabflusswiderstand («Rout» in mm Hg/ml/min) berechnet werden. Das Ergebnis spiegelt die Impedanz der Liquorabsorptionsmechanismen wider (Liquorvolumen, welches pro Zeiteinheit resorbiert werden kann). Der Liquorabflusswiderstand («Rout») ist bei Patienten mit iNPH typischerweise erhöht. Ein erhöhter Liquorabflusswiderstand ist ein Prädiktor für ein besseres Operationsergebnis [14]. Die Normwerte sind altersabhängig und in der Literatur sind verschiedene Test-Protokolle beschrieben.

Als zusätzliche Untersuchung ist noch die Anlage einer lumbalen Liquordrainage zu erwähnen. In Einzelfällen kann eine Ableitung von Liquor über mehrere Tage notwendig sein bei entsprechendem Verdacht und nicht eindeutigen Ergebnissen des Liquorablassversuchs und des Liquorinfusionstests. Ebenfalls möglich ist eine kontinuierliche Messung des intrakraniellen Drucks über die Lumbaldrainage, deren Praxisrelevanz ist jedoch eher klein.

Zusammenfassung der diagnostischen Kriterien

Ein klarer Standard mit strikten diagnostischen Kriterien existiert für den iNPH nicht. Dies beruht vor allem auf der Tatsache, dass die Pathophysiologie des iNPH im Detail nicht restlos geklärt ist. Empfohlen ist daher gemäss aktuellem Stand der Literatur eine Einteilung in einen «möglichen», «wahrscheinlichen» und «unwahrscheinlichen» iNPH. Diese Kriterien sind in Tabelle 1 enthalten [5].

Therapie

Die Therapie der Wahl ist die Anlage eines Liquor-Shunts. Dabei handelt es sich um eine interne Ableitung von Hirnnervenwasser. Bei Patienten mit typischen iNPH-Symptomen und einer Gangstörung kann diese Therapie angeboten werden (Evidenz: Level C) [14]. Eine effektive Pharmakotherapie ist derzeit nicht bekannt [4].

Operative Therapie

Die Shunt-Therapie hat eine 96%ige Wahrscheinlichkeit für eine «subjektive» Besserung der typischen iNPH-

Tabelle 1: Diagnosekriterien für den idiopathischen Normaldruck-Hydrozephalus (adaptiert in modifizierter Form nach [4]).**Wahrscheinlicher NPH**

<i>Anamnese muss folgendes beinhalten:</i>	Schleichender Beginn der Symptome	
	Alter >40 Jahre	
	Symptombdauer ≥3–6 Monate	
	Ausschluss anderer vorangegangener Komorbiditäten wie Schädeltrauma, Meningitis, intrazerebrale Blutungen	
	Progredienter Verlauf	
<i>Bildgebung CT oder MR nach Beginn der Symptome:</i>	Ausschluss anderer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen, welche bestehende Symptome erklären	
	Ventrikelvergrößerung, nicht vollständig auf Atrophie oder kongenitalen Hydrozephalus zurückzuführen (Evans-Index >0,3)	
	Keine Störung der Liquorabflusswege	
	Mindestens zusätzlich eines der folgenden Zeichen:	Vergrößerung der Temporalhörner Corpus-callosum-Winkel ≤90° (gemessen nach Ishii, et al. [9]) Periventrikuläre Signalveränderungen (aufgrund vermehrten Flüssigkeitsgehalts in den Ventrikeln) «Flow void» im IV. Ventrikel oder Aquädukt
	Andere Zeichen der Bildgebung wie prämorbid Bildgebungen mit normalen Ventrikeln, Radionuklid-Untersuchungen der SPECT und cine-MRI können die Diagnose unterstützen, sind aber nicht obligat notwendig.	
<i>Physiologisch (bei Lumbalpunktion)</i>	Der Liquoreröffnungsdruck sollte in liegender Position nicht grösser als 5–18 mm Hg (7–24,5 cm H ₂ O) sein	
<i>Klinik-Obligat ist das Vorliegen einer Gangstörung; und mindestens eine kognitive Störung und/oder Urininkontinenz</i>	Gangstörung mit ≥2 der folgenden Symptome:	Reduzierte Schritthöhe
		Reduzierte Schrittlänge
		Reduzierte Geschwindigkeit
		Breitbasiges Gangbild
		Verbreitertes Standbild
	Kognitives Defizit mit dokumentierter Einschränkung im Screening-Test (z.B. MOCA-Test) und/oder ≥2 der folgenden Symptome:	Füsse zeigen nach Auswärts beim Gehen
		Nach-hinten-Fallen beim Versuch, das Rückwärtsgehen plötzlich abzubrechen (Retropulsion)
		Wende-Schrittzahl ≥3
		Gangunsicherheit (≥2 Korrekturschritte bei 8 Schritten im Tandem-Gang)
		Psychomotorische Verlangsamung (z.B. verlangsamte Antworten)
Blasenfunktionsstörung mit Urininkontinenz oder ≥2 der folgenden Symptome:	Verlangsamte Feinmotorik	
	Gestörte Aufmerksamkeit (v.a. Teilen der Aufmerksamkeit oder sich auf etwas Fokussieren)	
	Exekutive Dysfunktionen (z.B. gestörtes Arbeitsgedächtnis oder gestörte Abläufe)	
	Persönlichkeits-/Verhaltensänderungen	
	Urge-Inkontinenz	
	Pollakisurie (>6-mal in 12 Stunden)	
	Nykturie (>2 mal pro Nacht)	

Möglicher NPH

<i>Anamnese muss folgendes beinhalten:</i>	Subakuter oder unklarer Beginn der Symptome	
	Jedliches Alter nach der Kindheit	
	Dauer >3 Monate	
	Kann mildem Schädel-Hirn-Trauma, intrazerebralen Blutungen oder Meningitis folgen (steht aber nicht damit in Zusammenhang)	
	Koexistente psychiatrische, medizinische oder neurologische Begleiterkrankungen, die nach Einschätzung des Arztes nicht unmittelbar mit der Erkrankung zu tun haben	
<i>Bildgebung CT oder MR</i>	Kein sicheres Fortschreiten der Symptome	
	Vergrößerung der Ventrikel aber assoziiert mit: Strukturellen Läsionen, welche die Ventrikelgrösse beeinflussen können	Zeichen der zerebralen Atrophie
		Strukturellen Läsionen welche die Ventrikelgrösse beeinflussen können
	Liquoreröffnungsdruck unbekannt oder ausserhalb des genannten Bereichs	
	Klinik (eines der Symptome)	
	Urininkontinenz und/oder kognitive Einschränkung in Abwesenheit einer beobachtbaren Gangstörung	
	Gangstörung oder Demenz ohne Begleitsymptome	

Unwahrscheinlicher NPH

Keine Zeichen einer Erweiterung der Ventrikel
Zeichen des erhöhten intrakraniellen Drucks (z.B. Papillenödem)
Keine Komponente der klinischen Triade des iNPH (Hakim-Trias)
Symptome durch andere Begleiterkrankung erklärt

NPH = Normaldruck-Hydrozephalus, iNPH = idiopathischer Normaldruck-Hydrozephalus.

Korrespondenz:
Dr. med. Jens Fichtner
Universitätsklinik für
Neurochirurgie
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern
jens.fichtner[at]insel.ch

Symptome. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich das Gangbild nach 6 Monaten «objektiv» bessert, beträgt 83% [15]. Unter allen gemessenen Parametern bzw. Symptomen hat sich in Studien nur das Gangbild signifikant verbessert. Das operative Risiko für ernsthafte Komplikationen betrug dabei 11% [14]. Ähnlich sind auch die Resultate von Langzeituntersuchungen 10 Jahre nach der Shunt-Implantation. Auch in diesen zeigt sich v.a. eine Verbesserung des Gangbildes (93%) und ca. halb so oft eine Verbesserung der kognitiven Einschränkungen und der Urininkontinenz [16]. Der Eingriff selbst gilt als Routine-Eingriff. Die Erfolgsrate hängt wesentlich von der sorgfältigen Selektion der Patienten ab.

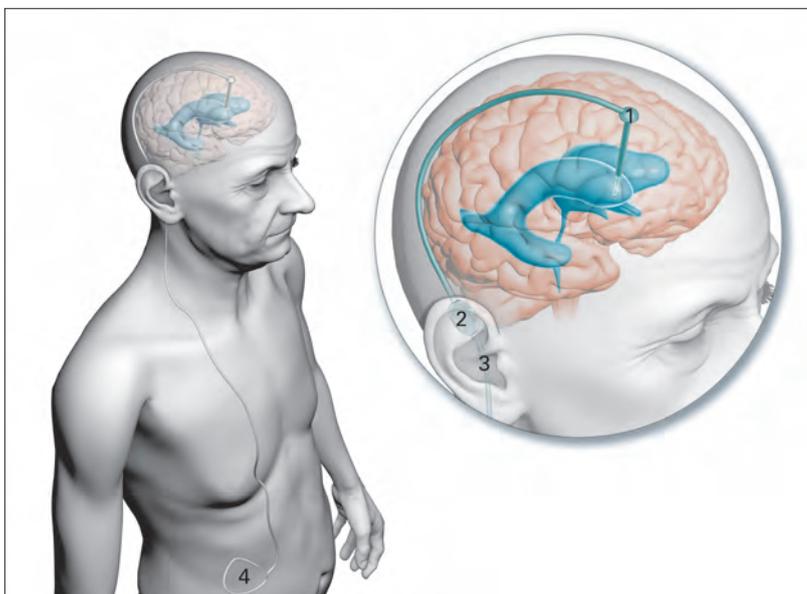


Abbildung 3: Schematisches Bild eines ventrikulo-peritonealen Shunts mit verstellbarem Ventil (VP-Shunt). Das System besteht üblicherweise aus einem Ventrikelkatheter mit Punktionsreservoir (1), dem in der Druckstufe verstellbarem Ventil (2), der Gravitationseinheit (3), auch «Anti-Siphon device» genannt, und dem Peritonealkatheter (4).
(© Universitätsklinik für Neurochirurgie, Inselspital, Bern.)

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Hauptsymptome des idiopathischen Normaldruck Hydrozephalus sind: Demenz; Gangstörung; Urininkontinenz (Hakim-Trias).
- In der CT oder der MR-Bildgebung sind die Ventrikel supra- und infratentoriell erweitert. Der Evans-Index (max. Innendurchmesser der Frontalhörner / max. Innendurchmesser des Schädels) ist $>0,3$.
- Der Eröffnungsdruck in der Lumbalpunktion ist normal. Es besteht ein positives Ansprechen auf einen Liquorablassversuch von 30–50 ml.
- Die Therapie besteht in der Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts mit verstellbarem Ventil und Gravitationseinheit.
- Von der Shunt-Implantation kann vor allem eine Verbesserung des Gangbildes erwartet werden ($>90\%$). Das Ansprechen der übrigen Symptome ist geringer.

Die dabei am häufigste angewandte Therapie des iNPH ist die Anlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts (VP-Shunt). Hierbei handelt es sich um eine permanente Ableitung des Liquors von den Vorderhörnern der Seitenventrikel in den Bauchraum (Abb. 3). Üblicherweise wird ein verstellbares Ventil hinter dem Ohr implantiert. Dieses erlaubt eine bedarfsweise Anpassung der Druckstufe für die Drainage von Liquor. Damit können Komplikationen einer Über- (z.B. subdurale Hygrome/Hämatome) oder Unterdrainage (fehlende Wirksamkeit) gesenkt werden. Zusätzlich kann im Shunt-Verlauf eine Gravitationseinheit implantiert werden. Dies ist ein zusätzliches Ventil, welches dem «Siphon-Effekt» (vermehrter Liquorfluss in stehender Position durch die Höhendifferenz zwischen den Hirnventrikeln und dem Bauchraum) und damit einer Überdrainage in stehender Position entgegen wirkt [17]. Bei der Implantation von Ventil und Gravitationseinheit ist auf Grund der lokalen anatomischen Verhältnisse darauf zu achten, dass das System nicht zu nahe an der Ohrmuschel zu liegen kommt. Dies ist insbesondere bei Brillenträgern relevant. Der üblicherweise abdominell eingebrachte distale Katheteranteil des Systems sollte intraperitoneal nicht zu kurz sein (min. 30 cm), um einer Dislokation entgegen zu wirken.

Ausblick

Bis heute gibt es keine randomisierten kontrollierten Studien, welche eine operative Shunt-Implantation mit einer konservativen Therapie vergleichen. Zwar konnte in den wesentlichen Arbeiten mit Klasse-III-Evidenz gezeigt werden, dass eine operative Behandlung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einer Besserung der Symptome führt. In älteren Arbeiten wurden allerdings auch teils enttäuschende Ansprechraten im Kurz- und Langzeitverlauf beschreiben [14–16]. Eine wirkungsvolle Alternative zur operativen Therapie ist derzeit nicht bekannt. Eine spannende Entwicklung gibt es im Bereich des Monitorings der Hirndrücke und Liquorflussraten bei VP-Shunt-Systemen durch Integration entsprechender Sensoren (Telemetrie-Systeme) zu beobachten. Diese Systeme haben das Potential, die etablierte Diagnostik und Therapie sinnvoll zu ergänzen und werden möglicherweise zu einer individuelleren Einstellung von VP-Shunt-Systemen führen.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2019.08304>.