

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian –Albrechts-Universität zu Kiel

**UNTERSUCHUNG ALTERSABHÄNGIGER UNTERSCHIEDE BEI DER VOLUMENREGULATION
DES GEHIRNS UNTER ANSTIEGENDER PLASMAOSMOLALITÄT MITTELS
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE VOLUMETRIE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JAN MALTE KATZUR

aus Berlin

Kiel (2018)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Olav Jansen, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Ulf Lützen, Klinik für Nuklearmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 28.10.2018

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Glossar	I
Synopsis	1
1 Einleitung	2
1.1 Flüssigkeitskompartimente und Diffusion im menschlichen Körper	2
1.2 Bekannte Regulationsmechanismen der Flüssigkeitsverteilung im menschlichen Körper	2
1.2.1 Zelluläre Mechanismen der Volumenregulation	2
1.2.2 Systemische Regulation des Flüssigkeitshaushaltes und der Blutplasmaosmolarität	3
1.2.3 Veränderungen und Störungen in der Regulation der ρOsm	4
1.2.3.1 Altersabhängige Veränderungen	4
1.2.3.2 Krankhafte Störungen des Wasserhaushaltes.....	4
1.3 Intracranielle Volumina (Monro-Kellie-Doktrin)	5
1.4 Spezifische Volumenregulation des Gehirns und Liquor cerebrospinalis	6
1.4.1 Physiologische Mechanismen	6
1.4.2 Therapeutische Beeinflussung	6
1.4.2.1 Intracranieller Druckanstieg.....	6
1.4.2.2 Intracranieller Druckabfall.....	7
1.4.3 Altersbedingte Veränderungen	7
1.5 In vivo Beobachtung von Volumenveränderungen intracraniell	8
1.5.1 Druckmessverfahren	8
1.5.2 Bildgestützte Volumetrie	8
1.5.2.1 Magnetresonanztomographie	9
1.5.2.2 Voxel based morphometry.....	10
1.5.2.3 SIENA.....	10
1.6 Gegenstand dieser Untersuchung	11
1.6.1 Vorarbeiten.....	11
1.6.2 Offene Fragen	12
1.6.3 Fragestellung.....	12
2 Probanden und Methoden	13
2.1 Probanden	13
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.3 Studienablauf	15
2.4 Klinische Chemie	16
2.4.1 Bestimmung der ρOsm	16

2.4.2	Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen.....	16
2.4.3	Ermittlung des ‚kleinen Blutbildes‘	17
2.4.4	Bestimmung des humanen Choriongonadotropins.....	17
2.5	Meteorologische Daten	18
2.6	Magnetresonanztomographie	18
2.7	Datenarchivierung und -verarbeitung	18
2.8	Volumetrie	19
2.9	Statistik.....	19
2.9.1	Fallzahlschätzung.....	20
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Epidemiologische Daten und Gruppenunterschiede	21
3.2	Auswirkungen des Durstens auf die p_{Osm}.....	21
3.3	Exemplarische Ergebnisse der Bildnachverarbeitung	22
3.4	Gruppeneffekte	22
3.4.1	Gruppenvergleich mittels statistischer parametrischer Kartierung (SIENAr)	22
3.4.2	PBVC über die Durstphase.....	22
3.4.3	Einfluss von Δp_{Osm} und Altersklasse auf PBVC.....	22
3.4.4	PVVC über die Durstphase.	23
3.4.5	Einfluss von Δp_{Osm} und Altersklasse auf PVVC.....	23
4	Diskussion.....	24
4.1	Einordnung der Ergebnisse in den Kontext vorheriger Arbeiten	24
4.2	Limitationen.....	24
4.3	Offene Fragen	26
5	Zusammenfassung	27
6	Literaturverzeichnis	28
7	Anhänge.....	32
7.1	Ergebnisse, Abbildungen und Tabellen	32
7.1.1	Tabelle 3.1 individuelle Daten.....	32
7.1.2	Abbildung 3.1 Streudiagramm Außentemperatur $\sim \Delta p_{\text{Osm}}$	34
7.1.3	Abbildung 3.2 Streudiagramm relative Luftfeuchtigkeit $\sim \Delta p_{\text{Osm}}$	34
7.1.4	Abbildung 3.3 Boxplot: Δp_{Osm} nach Gruppe [“jung“/“alt“]	35
7.1.5	Abbildung 3.4 Bildbeispiel der brain extraction a) vor und b) nach Segmentierung.....	35
7.1.6	Abbildung 3.5 Oberflächenänderungen: Bildbeispiel (rote/blau e Grenzflächen).....	36

7.1.7	Abbildung 3.6 Boxplot: PBVC im Gruppenvergleich	37
7.1.8	Abbildung 3.7 Streudiagramm $\Delta_p\text{Osm} \sim \text{PBVC}$	37
7.1.9	Abbildung 3.8 Boxplot: PVVC im Gruppenvergleich	38
7.1.10	Abbildung 3.9 Regression $\Delta_p\text{Osm} \sim \text{PVVC}$	38
7.1.11	Abbildung 3.10 Gruppeneffekt $\Delta_p\text{Osm} * \text{Gruppe} \sim \text{PVVC}$	39
7.2	Informationsbogen für Interessenten	40
7.3	Fragebogen zur standardisierten Anamneseerhebung	42
8	Danksagung	44

Glossar

ADH	Antidiuretisches Hormon
BET	Brain Extraction Tool
FLIRT	FMRIB's Linear Image Registration Tool
MRT	Magnetresonanztomographie
PBVC	Percentage Brain Volume Change
$p\text{Osm}$	Plasmaosmolalität
$\Delta p\text{Osm}$	Änderung der Plasmaosmolalität
PVVC	Percentage Ventricular Volume Change
SIENA	Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy
SIENAr	Extention of SIENA to allow voxelwise statistical analysis of atrophy across subjects
VBM	Voxel-Based Morphometry
VIENA	Ventricular extension of SIENA
VOXEL	Volumetric picture element

Synopsis

In dieser Arbeit wird untersucht, ob die Regulation des Hirnvolumens als Antwort auf rasche Änderungen der Blutplasmaosmolalität in höherem Lebensalter genauso effektiv ist wie bei jungen Menschen.

Kurzfristige Änderungen der Blutplasmaosmolalität führen zu Volumenverschiebungen zwischen intravasalem, extravasalem, extrazellulärem und intrazellulärem Kompartiment. Es kann dadurch zur Schwellung oder Schrumpfung von Organen kommen. Derartige Schwankungen sind für das menschliche Gehirn besonders kritisch, weil im knöchernen Schädel nur begrenzter Raum zur Verfügung steht.

Es gibt Publikationen in denen Mechanismen postuliert und tierexperimentell nachgewiesen wurden, über die das Hirnvolumen kontrolliert und dem veränderten osmotischen Druck angepasst wird.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht es, das Hirnvolumen in vivo zu quantifizieren. Einzelne Arbeiten konnten zeigen, dass nach Dehydratation durch Dursten – allein oder in Kombination mit sportlicher Betätigung – MRT-volumetrisch nur marginale Änderungen des Hirnvolumens zu verzeichnen sind.

Eine Limitation früherer MRT-volumetrischer Studien besteht darin, dass ausschließlich junge gesunde Probanden untersucht wurden. Es ist daher denkbar, dass das Hirnvolumen im Alter stärker von der Plasmaosmolarität beeinflusst wird als bei jungen Erwachsenen.

In der vorliegenden Studie wurde dies anhand einer prospektiven kontrollierten Untersuchung gesunder Probanden zweier Altersklassen geprüft. Dazu dursten alle Teilnehmer über einen einheitlichen Zeitraum von 16 h und unterziehen sich unmittelbar vor- und hinterher einer craniellen MRT. Intraindividuelle Volumenänderungen werden mithilfe eines etablierten Algorithmus (SIENA) quantifiziert und interindividuelle Schwankungen auf Altersklassen-Effekte analysiert.

Das Ergebnis der Studie ist, dass durch Dursten induzierte Veränderungen am Ventrikelvolumen im Alter stärker ausfallen als bei jungen Normalpersonen.

1 Einleitung

1.1 Flüssigkeitskompartimente und Diffusion im menschlichen Körper

Der menschliche Körper besteht zu 50-70% aus Wasser (Thornton, 2010). Der Anteil des Wassers ist von verschiedenen Parametern wie dem Geschlecht, dem Alter und dem Fettgehalt des Körpers abhängig.

Das Wasser im menschlichen Körper verteilt sich über verschiedene Flüssigkeitsräume. Diese teilt man in ein intrazelluläres und extrazelluläres Kompartiment auf. Das extrazelluläre Kompartiment besteht aus dem intravasalen und extravasalen Flüssigkeitskompartiment.

Der menschliche Körper strebt stets ein Gleichgewicht zwischen diesen Flüssigkeitskompartimenten an (Pasantes-Morales et al., 2006; Sterns and Silver, 2006). Um dieses Gleichgewicht permanent aufrecht zu erhalten bestehen verschiedene Regulationsmechanismen, welche sich gegenseitig ergänzen (Lang et al., 1998).

1.2 Bekannte Regulationsmechanismen der Flüssigkeitsverteilung im menschlichen Körper

1.2.1 Zelluläre Mechanismen der Volumenregulation

Auf zellulärer Ebene beruht diese Regulation auf dem hydrostatischen Druckgradient und dem effektiven osmotischen Druckgradient, welche durch die Diffusion und den aktiven Transport von Substanzen beeinflusst werden. Die Zellmembranen sind bis auf wenige Ausnahmen permeabel für Wasser. Dieses folgt dem osmotischen Gradienten entlang der Zellmembran. Um das Zellvolumen konstant zu halten, müssen die Zellen eine Vielzahl osmotisch aktiver Substanzen akkumulieren, wie zum Beispiel Elektrolyte und Aminosäuren. Dies geschieht unter anderem mit Hilfe der Natrium/Kalium-Pumpe, welche Natrium im Austausch gegen Kalium aus der Zelle heraus pumpt. Durch diesen energieaufwendigen Austausch diffundiert Chlorid aus der Zelle, bis ein Zellmembranpotential von -90 mV erreicht ist (Lang et al., 1998; Mongin and Orlov, 2001; Thornton, 2010).

Es existieren noch weitere Ionen-Transporter, wie zum Beispiel die Kalium- und Chloridkanäle sowie Kalium- und Chlorid- Kotransporter die eine schnelle Zu- oder Abnahme des Volumens ausgleichen können. Diese Ionentransporter werden durch verschiedene Signale reguliert. Zu diesen Signalen gehören unter anderem mechanische Veränderungen

der Zelle bei Volumenschwankungen, die eine Signalkaskade über das Zytoskelett der Zelle auslösen (Lang et al., 1998; Mongin and Orlov, 2001).

Eine langfristige Adaption an Volumenschwankungen besteht in der Regulierung von Genen, welche an der Entstehung von organischen Osmolyten beteiligt sind. (Burg et al., 1996; Lang et al., 1998).

1.2.2 Systemische Regulation des Flüssigkeitshaushaltes und der Blutplasmaosmolarität

Ein Bestandteil des extrazellulären Flüssigkeitskompartiments ist der intravasale Raum. Dieser enthält zelluläre Bestandteile wie Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten und das Blutplasma, eine proteinreiche Extrazellulärflüssigkeit. Das Blutplasma erfüllt mehrere essentielle Aufgaben im menschlichen Körper, wie z.B. die Wärmeregulation und den Transport von Atemgasen, Stoffwechselprodukten und Hormonen (Lang and Lang, 2007).

Eine wichtige Messgröße zur Beurteilung der Wasserbilanz des Körpers ist die Plasmaosmolalität (ρOsm), sie gibt Auskunft über die Konzentration der osmotisch aktiven Teilchen im Blutplasma. Um die ρOsm konstant zu halten und somit auch einen konstanten Anteil des Wassers im Körper zu gewährleisten, existieren verschiedene Regulationsmechanismen, welche die Aufnahme und Ausscheidung von Wasser steuern.

Das Durstgefühl ist einer dieser Mechanismen (Pedersen et al., 2011). Durst entsteht durch eine Abnahme des Plasmavolumens und einer damit einhergehenden Abnahme des intrazellulären Volumens. Die Abnahme des Plasmavolumens wird durch Dehnungsrezeptoren (Volumenrezeptoren) in herznahen Gefäßen und im rechten Vorhof registriert, es entsteht ein hypovolämischer Durst, welcher durch die Bildung von Angiotensin II in der Niere noch verstärkt wird. Der osmotische Durst entsteht durch die ansteigende ρOsm der extrazellulären Flüssigkeit. Dieser Anstieg bewirkt eine Aktivierung osmorezeptiver Neurone in der lateralen präoptischen Region des Hypothalamus und der Wand des 3. Ventrikels (Ramsay, 1989).

Einen entscheidenden Anteil an der Regulation des Wasserhaushaltes haben außerdem die Nieren und deren hormonelle Steuerung. Antidiuretisches Hormon (ADH) wird im Hypothalamus gebildet und bei einer erhöhten ρOsm aus dem Hypophysenhinterlappen ausgeschieden. ADH bewirkt durch einen Einbau von Aquaporin 2 die aktive Rückresorption des Wassers im distalen Tubulus der Niere. Des Weiteren fördert ADH den Einbau von

Harnstofftransportern im medullären Sammelrohr und die Rückresorption von Natrium in der Henle-Schleife (Boone and Deen, 2008; Thornton, 2010). Ein weiteres wichtiges Hormon zur Regulation des Wasserhaushaltes ist Aldosteron, welches über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System entsteht. Renin wird bei einem Abfall des Blutdrucks und bei sinkender Natrium-Konzentration in der Niere gebildet und somit das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert (Thornton, 2010). Aldosteron wird in der Nebennierenrinde gebildet und steigert die Rückresorption von Natrium im Austausch gegen Kalium und Wasserstoff und bewirkt somit auch eine verminderte Ausscheidung von Wasser (Hackenthal et al., 1990; Persson et al., 2004; Thornton, 2010).

1.2.3 Veränderungen und Störungen in der Regulation der $pOsm$

1.2.3.1 Altersabhängige Veränderungen

Verschiedene Veränderungen im Alter stehen mit der Volumenregulation direkt oder indirekt in Zusammenhang. Der Energiebedarf des Körpers sinkt im Alter und außerdem besteht ein verringertes Hunger- und Durstgefühl, wodurch es häufiger zu Malnutritionen und Exsikkose kommt. Zudem können Krankheiten wie Demenz oder verminderte Mobilität zu einer verminderten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme führen. Des Weiteren können chronische Schmerzen, Polypharmazie mit multiplen Nebenwirkungen und stete körperliche Erschöpfung zur verminderten Aufnahme von Elektrolyten und Flüssigkeit führen. Insgesamt resultieren eine Abnahme des Wasseranteils am Körpergewicht, ein Anstieg des ADH, eine Abnahme von Aldosteron, eine Abnahme des Durstgefühls, sowie eine stetige Abnahme der Nierenfunktion.

Diese Veränderungen sind individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und beeinflussen den Wasserhaushalt bei älteren Menschen somit auch in unterschiedlichem Maße (Luckey and Parsa, 2003).

1.2.3.2 Krankhafte Störungen des Wasserhaushaltes

Schwankungen der $pOsm$ sind in Situationen extremer De-, Re- und Hyperhydratation unvermeidbar (Hooper et al., 2015). Zudem können die Regulationsmechanismen der $pOsm$ krankhaft gestört sein, wie beispielsweise bei Diabetes insipidus, Nierenversagen oder Leberinsuffizienz.

Beim Diabetes insipidus kommt es durch eine verminderte Wirkung des ADH (renaler Diabetes insipidus) oder durch eine verminderte ADH-Sekretion (zentraler Diabetes insipidus) zu einer vermehrten Ausscheidung des Wassers. Dies hat eine Hyponatriämie und einen Anstieg der $pOsm$ mit einhergehender Hypertonie und Dehydratation zur Folge. Um die Polyurie auszugleichen entsteht, über die oben genannten Mechanismen, eine Polydipsie (Majzoub and Srivatsa, 2006).

Ein Nierenversagen hat in der Regel eine verminderte Diurese mit einer Überwässerung des Körpers zur Folge. Es entstehen unter anderem eine zentrale Zyanose, Dys/Orthopnoe und periphere Ödeme (Thornton, 2010).

1.3 Intracranielle Volumina (Monro-Kellie-Doktrin)

Innerhalb des knöchernen Schädels lassen sich drei Kompartimente unterscheiden: Hirngewebe, Liquor cerebrospinalis und Blut. Volumenänderungen dieser Kompartimente sind besonders kritisch, weil im knöchernen Schädel nur begrenzter Raum zur Verfügung steht. Nach der Monro-Kellie-Hypothese muss die Summe aller intrakranieller Kompartimente (Hirngewebe, Liquor und Blut) konstant sein, weil innerhalb des starren knöchernen Schädels keine Änderungen des Gesamtvolumens möglich sind (Alexander Monro, 1823; George Kellie, 1824). Die Volumenzunahme eines intrakraniellen Kompartiments muss daher durch Abnahme eines oder mehrerer anderer Kompartimente ausgeglichen werden, sonst steigt der intrakranielle Druck an. Homöostatische Mechanismen halten normalerweise das intrakranielle Volumen konstant (siehe 1.5). Kommt es zu einer Störung dieser Regulation, zum Beispiel durch osmotische Störungen, kann ein Circulus vitiosus entstehen. Cerebrale Volumenzunahme durch Ödem, Blutung oder Tumor führt zu einer Hirndrucksteigerung mit Abfall des cerebralen Perfusionsdrucks und venöser Abflussstörung, was wiederum zu Hypoxie, Infarzierung und weiterer Schwellung des Gehirns führt. Dies kann zu Einklemmungssyndromen, wie der cingulären Herniation, lateralisierten transtentoriellen Herniation, zentralen transtentoriellen Herniation und der foraminale Herniation führen. Es resultiert die Einklemmung von Hirngewebe mit druckbedingter Schädigung des Gewebes. Außerdem wird die physiologische Zirkulation des Liquor cerebrospinalis beeinträchtigt, was die intracranielle Drucksteigerung noch verstärkt. Durch Einklemmung von Blutgefäßen kann es zu neuerlichen Infarkten und schließlich zum Hirntod kommen (Stocchetti and Maas, 2014).

1.4 Spezifische Volumenregulation des Gehirns und Liquor cerebrospinalis

1.4.1 Physiologische Mechanismen

Der Intrazellulärraum nimmt mit 70-80% den größten Teil des intracraniellen Volumens ein. Ihm folgen mit 15% der interstitielle Raum, mit weniger als 10% der Liquorraum und weniger als 5% der intravaskuläre Raum (Lang and Lang, 2007). Dem Liquorraum kommt dabei als Volumenpuffer eine besondere Bedeutung zu. Durch die Verbindung des intracraniellen Liquorraums über das Foramen Magnum zum Liquorraum des Rückenmarks können kurzfristige Volumenschwankungen anderer Kompartimente schnell ausgeglichen werden (Dunn, 2002).

Einen weiteren wichtigen Mechanismus zum Schutz des Gehirns stellt die Blut-Hirn-Schranke dar. Die Endothelzellen der Hirnkapillaren bilden untereinander Zonulae occludentes (tight junctions) aus, welche den Übertritt von im Blut gelösten Substanzen verhindern und somit auch bei der Volumenregulation eine Rolle spielen. Die notwendige Versorgung des Gehirns mit Elektrolyten, Proteinen und weiteren wichtigen Substanzen wird durch aktive Transportprozesse reguliert (Abbott et al., 2010).

Da die Blut-Hirn-Schranke für Wasser generell permeabler ist als für Elektrolyte und andere gelöste Substanzen, muss es bei einer Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts, wie zum Beispiel bei einer Hyperosmolalität, zu Anpassungsreaktionen des Gehirns kommen, um Volumenänderungen zu vermeiden. Bei einer Hyperosmolalität verliert das Gehirn Wasser entlang des osmotischen Gradienten. Das Gehirn reagiert auf diese Veränderung sofort mit einer Akkumulation von gelösten Substanzen, um den osmotischen Gradienten abzuschwächen. Diese umfasst eine schnelle Akkumulation von anorganischen Ionen und eine langsamere Akkumulation von organischen Ionen (Verbalis, 2010).

1.4.2 Therapeutische Beeinflussung

1.4.2.1 Intracranieller Druckanstieg

Von pathologischer Relevanz sind primär Veränderungen, bei denen ein oder mehrere intracranielle Kompartimente zunehmen, ohne dass die anderen Kompartimente dies ausgleichen können. Diese führen zum intracraniellen Druckanstieg. Zunahmen des Hirngewebes können durch Ödem (z.B. Hypoxie, Infarzierung, Trauma, Entzündung), durch

Einblutungen oder Neoplasien zustande kommen (Stocchetti and Maas, 2014). Das Liquorkompartiment kann durch vermehrte Liquorbildung, gestörten Liquorabfluss oder verminderte Liquorresorption an Volumen zunehmen. Extraaxiale Raumforderungen können neue Kompartimente darstellen; eine Subarachnoidalblutung kann den Liquorraum ausdehnen.

Therapeutische Interventionen richten sich nach Ursache und Schwere der Pathologie. Hochlagern des Oberkörpers verbessert den venösen Abfluss. Corticosteroide, Diuretika und Barbiturate können auf pharmakologischem Wege den Hirndruck senken (Dunn, 2002).

Bei Elektrolytverlusten mit einhergehender Veränderung der $pOsm$ können die fehlenden Elektrolyte substituiert werden. Im Falle einer Hyperosmolalität des Blutplasmas kann eine Volumensubstitution erfolgen.

Tritt ein Hydrocephalus auf, stehen chirurgische Verfahren zur Ableitung zur Verfügung.

In schweren Fällen des intracraniellen Druckanstiegs bleiben nur die Entlastungscraniektomie oder die direkte Entlastung bzw. Resektion des raumfordernden Prozesses (Dunn, 2002; Hutchinson et al., 2016; Stocchetti and Maas, 2014) als therapeutische Maßnahmen übrig.

1.4.2.2 Intracranieller Druckabfall

Verminderter intracranieller Druck kann nicht nur im direkten Zusammenhang mit craniellen Operationen auftreten, sondern auch im Rahmen von sogenannten Liquorverlustsyndromen vorkommen. Ursächliche Duraverletzungen können traumatisch (spinal oder Schädelbasis), posttherapeutisch (Lumbalpunktion oder Operationen) oder spontan entstehen (Schwedt and Dodick, 2007).

Der resultierende Rückgang des Liquorkompartiments führt zu einer Erweiterung meningialer Gefäße und der venösen Sinus. Es kann zur Ausbildung von Hygromen oder Subdurahlhämatomen kommen, so dass ein neues Volumen-Kompartiment entsteht.

1.4.3 Altersbedingte Veränderungen

Über altersbedingte Änderungen der Volumenregulation des Gehirns ist derzeit wenig bekannt. Regelmäßig beobachtet wird eine Volumenabnahme des Gehirns ab dem 45-50 Lebensjahr (Hirninvolution) (Dekaban, 1978). Frühzeitige oder übermäßige chronische

Volumenminderungen werden als Atrophie bezeichnet. Die Grenzen zwischen Involution und Atrophie sind allerdings unscharf.

Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Viskoelastizität des Gehirns. Neben verschiedenen Krankheiten, welche die Morphologie des Gehirns und somit auch die Elastizität verändern, nimmt die Viskoelastizität mit zunehmendem Alter ab. Diese Zusammenhänge lassen sich nicht-invasiv mittels der Magnetresonanztomographie darstellen (Sack et al., 2009) sind aber nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Häufig, aber nicht regelhaft, werden chronische Einschränkungen der Liquorresorption im Alter beobachtet. Die damit einhergehende Größenzunahme der Ventrikel führt zumindest unter Ruhebedingungen zu keinem erhöhten intracraniellen Druck (Normaldruckhydrozephalus).

Inwieweit Resistenzmechanismen des Gehirns altersbedingten Veränderungen unterliegen ist unklar und Gegenstand dieser Arbeit.

1.5 In vivo Beobachtung von Volumenveränderungen intracraniell

1.5.1 Druckmessverfahren

Zur Überwachung des Hirndrucks haben sich verschiedene Maßnahmen etabliert, die in invasive und nicht-invasive Maßnahmen unterteilt werden können. Zu den nicht-invasiven Maßnahmen gehören die Fundoskopie, eine Doppler- Untersuchung der cerebralen Perfusion und die Bildgebung. Zu den invasiven Maßnahmen gehören die Messung des Hirndrucks über einen Ventrikelkatheter, eine intraparenchymal gelegte Hirndrucksonde und eine epidural gelegte Hirndrucksonde (Lundberg, 1960; Stocchetti and Maas, 2014).

1.5.2 Bildgestützte Volumetrie

Moderne bildgebende Verfahren ermöglichen es, das Hirnvolumen in vivo zu quantifizieren. Direkte Druckmessungen sind hingegen nicht möglich. Eine besondere Bedeutung hat, vor allem in der Notfalldiagnostik, die Computertomographie. Mit Hilfe der Computertomographie lassen sich schnell morphologische Veränderungen, wie eine Ventrikelerweiterung und eine Volumenzunahme des Gehirns, darstellen (Potapov et al., 2015).

1.5.2.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Neurocranium erlaubt einerseits die Erfassung von indirekten Druckzeichen (Füllung der venösen Sinus, ‚empty sella‘-Zeichen, Weite der Sehnervenscheiden) (Rohr et al., 2010). Auch die Beurteilung der Ventrikelweite und äußeren Liquorräume profitiert vom guten Kontrast der Methode. Andererseits erlaubt der hohe Weichteilkontrast in Verbindung mit hoher dreidimensionaler Ortsauflösung die Quantifizierung des Hirnvolumens in vivo (Blatter et al., 1995; Keller and Roberts, 2009; Klauschen et al., 2009; Steen et al., 2007).

Die Funktionsweise der MRT beruht auf der Tatsache, dass bestimmte Atome – in der Regel benutzt man die Wasserstoffprotonen – unter Einwirkung eines starken statischen Magnetfeldes zur Resonanz angeregt werden können, wenn ein Radiofrequenzimpuls geeigneter Frequenz eingestrahlt wird. Die Larmor-Gleichung beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen der Magnetfeldstärke und der spezifischen Anregungsfrequenz. Durch exakt definierte Abfolgen aus Anregungspulsen und orts- und zeitabhängiger Manipulationen des Magnetfeldes (Gradienten) kann ein MRT- Signal herbeigeführt werden (Pulssequenzen). Auch dessen Frequenz ist – entsprechend der Larmor-Funktion – proportional zum Magnetfeld am Aufenthaltsort der jeweiligen Protonen. Durch Variation der Gradienten gelingt es, die Position von Gruppen von Protonen dreidimensional räumlich zuzuordnen und somit dreidimensionale Bilder zu generieren. Die kleinsten Bildelemente einer Messung werden als ‚volumetric picture element‘ (VOXEL) bezeichnet.

Die Intensität des MRT- Signals aus einem Voxel ist von physikalischen Eigenschaften des untersuchten Materials oder Gewebes, aber auch von der verwendeten Pulssequenz abhängig. Kontraste zwischen Geweben können somit angepasst und für bestimmte Fragestellungen optimiert werden. Das MRT-Signal ist aber dennoch nie für ein Gewebe spezifisch.

Zudem kann die Ortskodierung fehleranfällig sein. Zum einen ist das Magnetfeld innerhalb eines MRT-Gerätes nicht homogen; zum anderen führen physikalische Eigenschaften des Körpers zu weiteren Inhomogenitäten (magnetische Suszeptibilität). Auch ist die Zuordnung zwischen Frequenz und Herkunftsort eines MRT- Signals gelegentlich mehrdeutig (Aliasing-Phänomen).

1.5.2.2 Voxel based morphometry

Um das Gehirn basierend auf MRT-Bildern zu volumetrieren, wurden verschiedene Verfahren entwickelt. Eines davon ist die ‚voxel-based morphometry‘ (VBM). Bei diesem Verfahren werden zunächst Gewebeklassen festgelegt (z.B. weiße Hirnsubstanz, graue Hirnsubstanz, Liquor cerebrospinalis). Für jedes Voxel eines individuellen MRT-Volumendatensatzes wird die Zusammensetzung aus diesen Gewebeklassen geschätzt. Dazu werden die Signalintensität des Voxels selbst, die Umgebung des Voxels, aber auch die a priori Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen bestimmter Gewebeklassen am jeweiligen Ort berücksichtigt. Letztere werden aus Vergleichsdatensätzen (voxel-weise Auftretenswahrscheinlichkeit einzelner Gewebeklassen, ermittelt aus MRT-Bildern von Kollektiven gesunder Probanden) entnommen. Dazu müssen räumliche Registrierungsalgorithmen und Filter benutzt werden, welche die unterschiedliche Orientierung des individuellen Volumendatensatzes und der Vergleichsdaten kompensieren.

Ein Vorteil dieser Methode ist die automatisierte objektive Auswertung der Bilder. Die Komplexität der Methode birgt jedoch –neben den o.g. Limitationen der MRT selbst - auch eigene Fehlerquellen.

Es wurde jedoch gezeigt, dass Messwertschwankungen des Hirnvolumens anhand von MRT-basierter Volumetrie bei gesunden Probanden und über einen festgesetzten Zeitraum minimal sind (Steen et al., 2007).

1.5.2.3 SIENA

Eine andere Möglichkeit longitudinale intraindividuelle Volumenunterschiede zu detektieren und quantifizieren bietet das Programm SIENA aus der Methodendatenbank fsl (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) (Smith, Zhang, et al., 2002; Smith et al., 2004; Woolrich et al., 2009). SIENA berechnet automatisiert den prozentualen Unterschied des Gehirnvolumens anhand zweier Bilder derselben Person, aufgenommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Dazu werden Anteile der 3D Bilder, die nicht dem Gehirn zugehören, zuerst mittels des sog. ‚brain extraction tool‘ (BET) eliminiert. Dazu wird eine Art virtuelles Netz mosaikartig grob über die Gehirnoberfläche gelegt und anhand der Voxel-Signalintensitäten an die individuelle Anatomie angepasst.

Um eventuelle Lagerungsunterschiede zwischen seriell aufgenommenen Bildern desselben

Probanden zu ermitteln, orientiert sich das Programm am knöchernen Schädel, da dieser als formstabil angesehen werden kann. Das Programm ‚fsl linear registration tool‘ (FLIRT) ermittelt die Verschiebung (Translation) und Rotation zwischen den seriell akquirierten 3D-Bildern, indem die Voxel-Signalintensitäten beider Datensätze möglichst gut zur Deckung gebracht werden. Auf halber Strecke der Verschiebung und Rotation wird ein virtuelles Zwischenstadium generiert und beide originäre Datensätze werden auf dieses Zwischenstadium ausgerichtet.

Analog werden die mit BET ermittelten Gehirn-Masken transformiert (Co-Registrierung) und zu einer einheitlichen Maske kombiniert.

Im letzten Schritt werden in beiden transformierten Bildern des Gehirns die Grenzen zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz sowie zum Liquorraum – wiederum anhand von Intensitätsunterschieden – ermittelt und zwischen den zwei Zeitpunkten verglichen. Zentripetale Verschiebungen dieser Grenzen werden als regionale Schrumpfung, zentrifugale als Volumenzunahme gewertet (Smith, De Stefano, et al., 2002).

1.6 Gegenstand dieser Untersuchung

1.6.1 Vorarbeiten

Es liegen derzeit nur wenige Studien vor, in denen die Auswirkungen der Dehydratation auf das MRT-volumetrisch bestimmte Hirnvolumen untersucht wurden (Dickson et al., 2005; Duning et al., 2005; Kempton et al., 2009; Watson et al., 2010).

Während in den meisten dieser Arbeiten ein Anstieg der p_{Osm} durch Flüssigkeitskarenz und sportliche Betätigung erzielt wurde (Dickson et al., 2005; Kempton et al., 2009; Watson et al., 2010), beobachtete bisher nur eine Studie die Änderung der Hirnvolumens nach alleinigem Dursten über 16 Stunden (Duning et al., 2005). Auch wenn eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeiten nicht gesichert ist, so scheinen doch die Volumenänderungen nach alleinigem Dursten (durchschnittliche Abnahme des Hirnvolumens um 0,55% (Duning et al., 2005)) deutlicher auszufallen als nach sportlicher Betätigung und Flüssigkeitskarenz (Abnahme des Hirnvolumens um 0,2% (Dickson et al., 2005) bzw. 0,23% (Kempton et al., 2009)). Insgesamt lagen die Volumenänderungen jedoch in allen Arbeiten nahe an der methodisch bedingten Nachweisgrenze (0,2% (S.M. Smith et al. 2002)).

Eine weitere Limitation der bereits erwähnten MRT-volumetrischen Studien besteht darin, dass durchweg junge gesunde Probanden, überwiegend Sportler, untersucht wurden.

1.6.2 Offene Fragen

Zwar nimmt das Hirnvolumen im Alter physiologisch (Hirninvolution) oder pathologisch (Atrophie) ab und das Liquorkompartiment zu, so dass rasche Volumenänderungen, insbesondere Volumenzunahmen bzw. raumfordernde Prozesse potentiell besser kompensiert werden können. Jedoch kommt es auch zu stärkeren Schwankungen der p_{Osm} , insbesondere durch Phasen der Dehydratation. Unklar ist, ob es unter diesen Bedingungen auch zu stärkeren kurzfristigen Volumenschwankungen des Gehirns kommt und ob diese beispielsweise die Entstehung von Subduralhämatomen oder Hygromen begünstigen.

Es gibt sogar Empfehlungen zur Behandlung von chronischen Subduralhämatomen (Moufid Mahfoud, 2008) wonach eine intravenöse Hydratation förderlich sein soll, um eine Ausdehnung des Hirnvolumens zu erreichen und somit einem intracraniellen Subduralhämatom entgegen zu wirken. Ein Beleg dieser Hypothese steht aus.

Vorarbeiten ergaben Hinweise darauf, dass das Hirnvolumen bei passiver Dehydratation stärker abnimmt als bei Entwässerung durch sportliche Betätigung. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Volumenregulation des Gehirns unter höherer neuronaler Kontrolle steht und möglicherweise antizipatorische Mechanismen wirksam werden.

Schließlich ist unklar, ob Mechanismen der cerebralen Volumenregulation medikamentös, nutritiv oder durch Sport günstig beeinflusst und somit die Auftretenswahrscheinlichkeit bestimmter Erkrankungen (zum Beispiel chronische Subduralhämatome) prophylaktisch angegangen werden kann.

1.6.3 Fragestellung

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann eine signifikante Volumenabnahme des MRT-volumetrisch bestimmten Hirnvolumens nach einer Dehydratation durch Flüssigkeitskarenz über einen Zeitraum von 16 Stunden reproduziert werden?

2. Unterscheiden sich die MRT- volumetrisch bestimmten Schwankungen des Hirnvolumens zwischen zwei Altersklassen?
3. Gibt es eine Korrelation zwischen laborchemisch gemessener $pOsm$ und den MRT- volumetrisch bestimmten Schwankungen des Hirnvolumens?

2 Probanden und Methoden

2.1 Probanden

Die Studie wurde an gesunden Normalprobanden zweier Altersgruppen durchgeführt. Die erste Altersklasse umfasste Versuchspersonen zwischen 18 und 30 Jahren, die zweite Altersklasse Versuchspersonen zwischen 55 und 70 Jahren. Zur Probandenrekrutierung wurde eine Annonce auf einer entsprechenden Seite der Internetpräsenz der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geschaltet. Interessenten wurden anhand von Informationsbögen (siehe 7.3) und im persönlichen Gespräch über Inhalt und Ablauf der Studie informiert. Eine Vergütung erfolgte nicht.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Probanden unter 18 Jahren, schwangere oder stillende Probandinnen wurden ausgeschlossen. Bei weiblichen Probanden im gebärfähigen Alter erfolgte ein Schwangerschaftstest. In der Krankengeschichte der Probanden durften sich keine malignen Erkrankungen, Epilepsien, Hirntumore, Bewegungsstörungen, frühkindliche Hirnschäden, Entwicklungsanomalien des ZNS, ausgeprägte Schädel-Hirn-Traumata, langwierige Depressionen oder Psychosen finden. Ausgeschlossen wurden zudem Probanden, die Medikamente einnahmen oder -nehmen, die bekanntermaßen durch Atrophie zu Änderungen der Morphologie des Gehirns führen können (z.B. Phenytoin, Valproinsäure). Weiterhin wurden keine Versuchspersonen eingeschlossen, die unter Krankheiten litten, bei denen ein längeres Dursten gesundheitsgefährdend sein kann. Hierzu wurden eine akute oder chronische Niereninsuffizienz, Diabetes insipidus, Störungen des Elektrolythaushalts, Herzinsuffizienz, autonome Dysregulation und zerebrale Durchblutungsstörungen gerechnet. Eine Übersicht über alle festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zeigt Tabelle 2.1

Tab. 2.1 Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Allgemeine Ausschlusskriterien	Neurologische und psychiatrische Erkrankungen	Krankheiten mit Gesundheitsgefahr beim Dürsten
<ul style="list-style-type: none"> • Alter in Jahren: <ul style="list-style-type: none"> ○ <18 ○ 31-54 ○ >70 • Schwangerschaft • magnetisierbare Implantate/ Fremdkörper • Klaustrophobie • $pOsm$ über 290 mosmol/kg • Medikamente mit Einfluss auf das ZNS 	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Schädel-Hirn- Traumata • Depressionen • Schizophrenien • Epilepsien • Hirntumore • Bewegungsstörungen • frühkindliche Hirnschäden • Entwicklungsanomalien des ZNS 	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Niereninsuffizienz • Diabetes insipidus • Störungen des Elektrolythaushalts • Herzinsuffizienz • autonome Dysregulation • zerebrale Durchblutungsstöru- ngen • malignen Systemerkrankungen • metastasierte solide Malignome

Zur standardisierten Anamneseerhebung wurde ein Fragebogen verwendet (siehe 7.3). Es erfolgte eine Aufklärung über die craniellen MRT-Untersuchungen anhand eines für die Patientenversorgung vorgesehenen Aufklärungsbogens (Diomed-Aufklärungssystem, Diomed in Thieme Compliance GmbH, Erlangen, Deutschland), in dem auch alle Kontraindikationen der Methode abgefragt wurden. Ein Informationsblatt erklärte Gegenstand und Ablauf der Studie (Anhang). Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ablauf und Risiken der Studie dokumentierten die Teilnehmer schriftlich ihr Einverständnis.

Das Studienprotokoll wurde vor Beginn der Studie von der Ethik-Kommission der Medizinische Fakultät der Universität zu Kiel genehmigt.

2.3 Studienablauf

Alle Teilnehmer wurden an je drei unterschiedlichen Tagen untersucht.

Tag 1: Vorbereitung

Am ersten Tag erfolgten Aufklärung, Prüfung der anamnestischen Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine erste venöse Blutabnahme zur Prüfung laborchemischer Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 2.1) – erforderlichenfalls einschließlich eines Schwangerschaftstestes.

Tag 2: erste Messung

Am zweiten Tag – frühestens 24 Stunden nach und spätestens 14 Tage nach Einwilligung – erfolgten eine erneute Venenblutentnahme zur Bestimmung des „kleinen Blutbildes“, der Natrium-, Kalium- und Chloridkonzentrationen und zur Bestimmung der ρ Osm sowie eine erste Untersuchung des Gehirns in der MRT.

Durstphase

Nach Prüfung der Laborwerte auf Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Probanden instruiert für 16 Stunden keine Getränke und keine flüssigkeitsreichen Speisen zu sich zu nehmen. Für diesen Zeitraum und die Stunden danach war ein Studienarzt durchgehend telefonisch für die Probanden erreichbar. Alle Teilnehmer mussten außerdem versichern, dass sie in dem fraglichen Zeitraum nicht allein sind.

Tag 3: zweite Messung

16 Stunden nach der ersten Messung wurden Venenblutentnahme und MRT-Untersuchung wiederholt. Die Teilnehmer erhielten anschließend auf Wunsch ein Getränk und wurden nach ihrem Wohlbefinden gefragt.

Es wurde dann eine zweite MRT- Untersuchung nach demselben Protokoll durchgeführt.

2.4 Klinische Chemie

Die Venenblutentnahmen erfolgten durch einen Arzt oder unter Aufsicht eines Arztes durch einen Studierenden der Medizin im letzten Studienjahr. Unter üblichen hygienischen Kautelen wurde eine Vene antekubital punktiert und das Blut über einen geeigneten Adapter in kommerziell verfügbare Probenröhrchen (S-Monovette® 4.9 ml, Sarstedt AG, Nümbrecht, Deutschland) abgefüllt. Pro Untersuchung wurden je eine Probe (max. 4,9 ml) als „Serumröhrchen“ und eine mit Ethylendiaminotetraacetat (EDTA)- Zusatz mit einem Pseudonym deklariert in das Zentrallabor des Instituts für klinische Chemie des Univeristätsklinikum Schleswig-Holsten, Campus Kiel, gebracht.

2.4.1 Bestimmung der p_{Osm}

Die Bestimmung der p_{Osm} [mOsmol/kg] des Serums erfolgte nach der Gefrierpunktniedrigungsmethode (Advanced® Osmometer Modell 2020; Kreienbaum Neoscience, Langenfeld, Deutschland). Bei dieser indirekten Messmethode wird ausgenutzt, dass die Molalität einer Lösung deren Gefrier- und Siedepunkt beeinflusst. Vorteil gegenüber anderen Messverfahren ist, dass alle gelösten Bestandteile einer Probe erfasst werden.

2.4.2 Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen

Die Bestimmung des Natrium, Kalium und Chlorid (mmol/l) erfolgte Anhand der indirekten Potentiometrie mit dem Gerät ISE/Cobas 8000 von Roche. Dabei wird die Probe im Verdünnungsgefäß 1:31 mit ISE-Diluent verdünnt. Das verdünnte Probenmaterial wird je nach Probe durch die Natriumelektrode, Kaliumelektrode oder Chlorid-Elektrode gezogen. Die Natrium-Ionen lagern sich in die PVC-Membran ein, die einen neutralen Träger enthält, der die Ionen bindet. Die Kalium-Ionen lagern sich in die PVC-Membran ein, die durch einen Valinomycin-Zusatz kalium- spezifisch ist. Die Chlorid-Ionen binden sich an ein in der

Membran der Elektrode enthaltenes Salz. Zwischen den in Agarosegel gebetteten Ionen der Elektrode und den Natrium-Kalium- oder Chlorid- Ionen in der Membran baut sich eine Spannung auf. Diese wird gemessen. Als Bezugspunkt der Spannungsmessung dient die Referenzelektrode in der gleichzeitig eine 1-molare Kaliumchloridlösung gemessen wird.

2.4.3 Ermittlung des ‚kleinen Blutbildes‘

Das „kleine Blutbild“ wurde automatisch mit dem Sysmex XN-9000 der Firma Sysmex ermittelt. Das „kleine Blutbild“ umfasst die Analyten: Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC neutrophile, eosinophile & basophile Granulozyten, Lymphocyten, Monozyten, Erythroblasten, Retikulozyten, unreife Granulozyten, unreife Thrombozyten.

2.4.4 Bestimmung des humanen Choriongonadotropins

Die Bestimmung des humanen Choriongonadotropins erfolgte mittels Sandwichprinzip in folgenden Schritten:

- 1 ▪ 1. Inkubation: 10 µL Probe, biotinylierte monoklonale hCG-spezifische Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex^{a)} markierter monoklonaler hCG-spezifischer Antikörper bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2 ▪ 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- 3 ▪ Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- 4 ▪ Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

2.5 Meteorologische Daten

Für die jeweiligen Untersuchungstage wurden durchschnittliche Lufttemperatur und Luftfeuchtigkeit für Kiel von der Internetseite www.wetter.com (wetter.com GmbH, Konstanz, Deutschland) ermittelt.

2.6 Magnetresonanztomographie

Die Probanden wurden in einem für die klinische Anwendung am Patienten zugelassenen MRT Scanner der magnetischen Feldstärke 3 Tesla (Modell Achieva 3T, Philips Medical Care, Best, Niederlande) untersucht. Dazu wurden die Probanden auf dem MRT-Untersuchungstisch in Rückenlage positioniert. Der Kopf wurde in eine 32-Kanal- Kopf-Empfangsspule (Philips, Best, Niederlande) gelagert. Die Empfangsspule wurde in das Zentrum des Hauptmagneten gefahren.

Alle Probanden wurden mit einem Gehörschutz ausgestattet. Sie erhielten In-Ohr-Stöpsel aus Polyurethan (Ohropax, Wehrheim, Deutschland) sowie einen Schallschutz-Ohrhörer (Philips, Best, Niederlande).

Das Untersuchungsprotokoll umfasste folgende Sequenzen:

- Kalibrierungsmessung für die parallele Bildgebung (Sense®, Philips, Best, Niederlande)
- T1 gewichtete Planungssequenz zur automatisierten Planung der Bildakquisition (SmartBrain®, Philips, Best, Niederlande)
- T1-gewichtete Gradientenecho-Sequenz (Echozeit (TE): 3,7 ms; Repititionszeit (TR): 8,1 ms; 1*1*1 mm isotrope Ortsauflösung)
- T2 gewichtete Turbospinecho- Sequenz (TE₁: 80 ms; Echozug: 15 Echos; TR ca. 5000 ms, Matrix: 512*512 Voxel; Schichtdicke 2 mm)
- ‚Fluid attenuated inversion recovery‘ (FLAIR) (TE: 160 ms; TR: 1200 ms; Matrix: 512*512 Voxel; Schichtdicke: 3mm)

2.7 Datenarchivierung und -verarbeitung

Die Bilddaten wurden durch einen Neuroradiologen auf Artefakte, abklärungs- oder therapiebedürftige Nebenbefunde oder die automatisierende Auswertung störende Befunde untersucht. Anschließend erfolgte eine Archivierung in pseudonymisierter Form auf einem

handelsüblichen Computer (MacBook, Apple Computer, Cupertino, Kalifornien, USA) unter dem Bildbetrachtungs- und Archivierungsprogramm OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz). Auch epidemiologische Daten und Laborergebnisse wurden in einer Tabelle pseudonymisiert gespeichert.

Zur Vorbereitung der automatisierten Volumetrie wurden die Bilddaten mithilfe des Programmes dcm2nii (Chris Rorden, www.mricro.com) in das Nifti-Format überführt.

2.8 Volumetrie

Als Vorverarbeitung der Bilddaten erfolgte eine Reformatierung in axiale Schichten parallel zu einer Linie durch den harten Gaumen und tangential zum Unterrand des Os occipitale (McGregor-Linie) mithilfe von OsiriX. Schichten caudal der McGregor-Linie wurden verworfen, um eine intraindividuell einheitliche Begrenzung des Volumens zwischen Medulla oblongata und Medulla spinalis zu erreichen. Die longitudinale intraindividuelle Volumetrie wurde anhand der T1-gewichteten Gradientenecho-Sequenz (Echozeit (TE): 3,7 ms; Repetitionszeit (TR): 8,1 ms; 1*1*1 mm isotrope Ortsauflösung) mit dem SIENA –Algorithmus automatisiert ausgeführt. Die individuellen Segmentierungsergebnisse wurden visuell überprüft. Die prozentuale Volumenänderung von erster zu zweiter Messung (percentage brain volume change, PBVC) wurde tabellarisch festgehalten.

Eine auf die Ventrikel fokussierte Analyse erfolgte über die Option ‚-v‘ des SIENA-Skripts (VIENA). Als Ergebnis wurde die individuelle prozentuale Ventrikel-Volumenänderung (percentage ventricular volume change, PVVC) gespeichert.

Für einen voxel-weisen Gruppenvergleich diente das Skript SIENA statistics. Die in der SIENA -Analyse individuell ermittelten Flusskarten (Verschiebung der Grenzen zwischen Hirngewebe und Liquorraum zwischen erster und zweiter Messung) wurden räumlich normalisiert und mittels fsl-randomise (Winkler et al., 2014) (Open Access) statistisch ausgewertet.

2.9 Statistik

Zur statistischen Auswertung der prozentualen Volumenänderungen wurden die Ergebnisse der Volumetrie zusammen mit den epidemiologischen Daten, Laborergebnissen und meteorologischen Daten in die Programmierumgebung Matlab (The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA) geladen und unter Zuhilfenahme der ‚statistics toolbox‘ ausgewertet.

Zur Untersuchung von Zusammenhängen wurden die Funktion ‚fitlm‘ und ‚stepwiselm‘ zur Anpassung linearer Modelle verwendet.

2.9.1 Fallzahlschätzung

Zur Abschätzung der Stichprobengröße stützen wir uns auf die veröffentlichten Messwerte aus der Studie von (Duning et al., 2005). Bei vergleichbarem Studiendesign und selber Volumetriemethode wurde in dieser Arbeit an jungen gesunden Normalpersonen eine Abnahme des Hirnvolumens nach 16 stündiger Flüssigkeitskarenz um 0,55% (Standardabweichung 0,69) gemessen. Für den zu prüfenden altersbedingten Effekt auf die Resistenz des Hirnvolumens gegen osmotischen Stress gingen wir von einer Effektgröße von $\Delta=1,0$ aus. Unter Annahme eines einseitigen t-Tests zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben ergibt sich für einen α -Fehler von 0,05 und β -Fehler von 0,95 eine Gruppengröße von 28 Probanden je Gruppe. Unter der Annahme von 10% Ausfallsquote wurden 32 Probanden je Gruppe rekrutiert.

3 Ergebnisse

Zunächst werden epidemiologische Daten der Probanden und Merkmale der beiden Altersklassen dargestellt. Es folgt eine Betrachtung der Auswirkungen des Durstversuchs auf die $p\text{Osm}$.

Anhand des Beispiels eines einzelnen Probanden werden die Ergebnisse der individuellen Bildverarbeitungsschritte vorgestellt.

Anschließend betrachten wir die Ergebnisse der Volumetrie aller Teilnehmer, bevor gruppenspezifische Effekte adressiert werden.

3.1 Epidemiologische Daten und Gruppenunterschiede

Die Untersuchung wurde bei insgesamt 62 Probanden, davon 32 Probanden der „jungen“ und 30 Probanden der „alten“ Altersgruppe, erfolgreich durchgeführt. Bei zwei Probanden der „alten“ Altersgruppe wurde die Untersuchung aufgrund von Klaustrophobie vorzeitig abgebrochen. Die weiteren Teilnehmer konnten die Untersuchung nach Protokoll durchführen und alle Messdaten wurden in die Analyse aufgenommen.

Individuelle epidemiologische Daten und Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Die Probandengruppe „jung“ bestand aus 17 weiblichen und 15 männlichen Probanden, die Probandengruppe „alt“ bestand aus 14 weiblichen und 16 männlichen Probanden. Die Geschlechterverteilung zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant verschieden (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,611$). Das Durchschnittsalter der Probandengruppe „jung“ betrug $25,00 \pm 2,86$ Jahre, das der Probandengruppe „alt“ $60,53 \pm 4,70$ Jahre ($p < 0,001$).

3.2 Auswirkungen des Durstens auf die $p\text{Osm}$

Die Änderung der Plasmaosmolalität ($\Delta p\text{Osm}$) über die Durstphase betrug im arithmetischen Mittel über alle Probanden $2,73 \pm 9,72$ mosmol/kg (Einzelergebnisse siehe Tabelle 1). Somit konnte durch das Dursten ein tendenzieller Anstieg der Osmolalität erreicht werden, wenn auch bei einzelnen Probanden die molare Masse im Blutplasma rückläufig war.

$\Delta p\text{Osm}$ korrelierte nicht signifikant mit der mittleren Außentemperatur ($p = 0,05$) und mittleren relativen Luftfeuchtigkeit im Untersuchungszeitraum ($p = 0,811$) (siehe Abbildung 3.1 und 3.2).

$\Delta_p\text{Osm}$ in der Gruppe „alt“ war in der Tendenz höher und wies eine größere Streuung auf (siehe Abbildung 3.3). Der Gruppenunterschied war nicht signifikant ($p=0,527$).

3.3 Exemplarische Ergebnisse der Bildnachverarbeitung

Das Ergebnis der Segmentierung und Elimination nicht zum Gehirn zugehöriger Bildelemente mittels BET zeigt Abbildung 3.4.

Im nächsten Schritt folgte eine Segmentierung in Liquor, graue und weiße Hirnsubstanz (Abbildung 3.5) im Rahmen des SIENA Algorithmus. Nach Registrierung der beiden Datensätze des Probanden wurden regionale Verschiebungen der Hirnoberfläche bzw. Grenzfläche zum Liquorraum ermittelt. Eine Visualisierung dieses Schrittes zeigt Abbildung 3.5.

3.4 Gruppeneffekte

3.4.1 Gruppenvergleich mittels statistischer parametrischer Kartierung (SIENAr)

Bei einem Gruppenvergleich mittels statistischer parametrischer Kartierung (SIENAr) konnten keine signifikanten regionalen Volumenänderungen nachgewiesen werden.

3.4.2 PBVC über die Durstphase.

Die mittlere PBVC über alle Probanden betrug $-0,09\%$ ($\pm 0,53\%$) (Einzelwerte siehe Tabelle 1).

Einen Gruppenvergleich zeigt Abbildung 3.6. Der Mittelwert für die Probandengruppe „jung“ betrug $-0,01\%$ ($\pm 0,44\%$) und für die Probandengruppe „alt“ $-0,17\%$ ($\pm 0,61\%$). Der Gruppenunterschied war nicht signifikant ($p=0,258$).

3.4.3 Einfluss von $\Delta_p\text{Osm}$ und Altersklasse auf PBVC

Die Korrelation zwischen PBVC und $\Delta_p\text{Osm}$ zeigt Abbildung 3.7. Die Anpassung eines einfachen linearen Regressionsmodells ergab folgenden Zusammenhang: $\text{PBVC} = -0,02 * \Delta_p\text{Osm} - 0,06$. Die mittlere quadratische Abweichung des linearen Regressionsmodells

hatte einen Wert von 0,472. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) betrug 0,162 und das korrigierte Bestimmtheitsmaß (\overline{R}^2) 0,148.

Die F-Statistik für die Regressionsfunktion ergab einen signifikanten Vorhersagewert des Modells ($p=0,001$).

Eine Erweiterung des linearen Regressionsmodells um den kategoriellen Faktor „Gruppe“ ergab, dass die Altersklasse keinen signifikanten Regressor darstellt ($p=0,714$).

3.4.4 PVVC über die Durstphase.

In der fokussierten Untersuchung der Ventrikelregion (VIENA) betrug die mittlere PVVC über alle Probanden 0,03% ($\pm 2,8\%$) (Einzelwerte siehe Tabelle 1).

Einen Gruppenvergleich zeigt Abbildung 3.8. Der Mittelwert für die Probandengruppe „jung“ betrug -0,23% ($\pm 2,5\%$) und für die Probandengruppe „alt“ 0,3% ($\pm 3,1\%$). Der Gruppenunterschied war nicht signifikant ($p=0,464$).

3.4.5 Einfluss von $\Delta_p\text{Osm}$ und Altersklasse auf PVVC

Die Korrelation zwischen PVVC und $\Delta_p\text{Osm}$ zeigt Abbildung 3.9. Ein einfaches lineares Regressionsmodell ($\text{PVVC}=0,09*\Delta_p\text{Osm} - 0,07$) wurde angepasst ($R^2=0,109$; $\overline{R}^2=0,094$; $p=0,002$).

Die Erweiterung des Modells um den Faktor „Gruppe“ konnte das Modell verbessern ($R^2=0,238$; $\overline{R}^2=0,197$; $p=0,002$), d.h. das multivariante Modell konnte 20%, das einfache 9% der Gesamtvarianz erklären. Der Prädiktor „Gruppe“ war in diesem Modell signifikant ($p=0,003$). Das multivariante Modell hat gegenüber dem einfachen eine mittlere Effektstärke (Cohens $f^2=0,17$). Abbildung 3.10 veranschaulicht die Interaktion des variablen Faktors $\Delta_p\text{Osm}$ und des attributiven Faktors „Gruppe“ bei der Vorhersage von PVVC im Modell.

4 Diskussion

Wir haben die Auswirkungen von 16-stündigem Dursten auf das Hirnvolumen in Abhängigkeit vom Lebensalter untersucht. Das Hirnvolumen wurde mittels cranieller MRT-Untersuchungen und automatisierter Volumetrie bestimmt. Das Protokoll zur Durstphase haben wir aus einer Vorarbeit übernommen (Duning et al., 2005) um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Neu war die Untersuchung von Probanden zweier Altersklassen.

Wir konnten zeigen, dass das Hirnvolumen über die Durstphase abnahm. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Schrumpfung des Gehirns mit der Zunahme der p_{Osm} korrelierte. Dieser Zusammenhang wurde nicht signifikant durch das Lebensalter der Probanden beeinflusst.

Eine fokussierte Analyse des Ventrikelvolumens ergab, dass die Ventrikelweite über die Durstphase zunahm und dass dieser Effekt wiederum mit Δp_{Osm} korrelierte. Ein Regressionsmodell konnte zeigen, dass dieser Effekt von der Altersklasse der Probanden beeinflusst wurde.

4.1 Einordnung der Ergebnisse in den Kontext vorheriger Arbeiten

Es liegen nur vereinzelte Vorarbeiten zum Vergleich vor (Dickson et al., 2005; Duning et al., 2005; Kempton et al., 2009; Watson et al., 2010). (Duning et al., 2005) hatten die stärksten Volumenänderungen des Gehirns beschrieben. Nach einer 16-stündigen Durstphase ohne vermehrte körperliche Aktivität war eine durchschnittliche Volumenminderung des Gehirns von 0,55% gemessen worden. In unserem Versuch mit vergleichbarem Durst-Protokoll ermittelten wir eine Volumenreduktion um durchschnittlich 0,09%. Zwar lagen die Effekte in einer ähnlichen Größenordnung, dennoch waren sie in unserem Experiment geringer ausgeprägt. Unklar bleibt der Einfluss der durchschnittlichen Temperatur und Luftfeuchtigkeit, welche in der Arbeit von (Duning et al., 2005) nicht erfasst wurden.

4.2 Limitationen

Kritisch anzumerken ist, dass die mittlere PBVC von -0,09% an der Grenze der Auflösung der SIENA-Methode liegt (Smith, Zhang, et al., 2002). Die deutlicheren Effekte in der Ventrikel-

fokussierten Analyse mittels VIENA können dadurch bedingt sein, dass die Grenze zwischen Hirnparenchym und Ventrikeln geometrisch einfacher und interindividuell weniger variabel ist als die Grenze zwischen Cortex und Subarachnoidalraum. Dadurch treten systematische Effekte deutlicher gegenüber stochastischen Effekten hervor. Wir gehen davon aus, dass die VIENA-Methode daher sensitiver und spezifischer ist als SIENA. Obwohl die Effekte nur gering ausfallen, halten wir den Alterseffekt in den VIENA-Ergebnissen daher für valide.

Es existieren verschiedene Softwarelösungen für die Volumetrie des Gehirns, u.a. FSL, SPM, freesurfer (Heinen et al., 2016), die alle verbreitet und akzeptiert sind. Wir haben uns für die SIENA-Methode aus dem FSL-Paket entschieden, weil diese explizit für intraindividuelle longitudinale Messungen ausgelegt ist und zudem bereits in Vorarbeiten erfolgreich eingesetzt wurde. Ein Vergleich verschiedener Methoden anhand der vorliegenden Daten wäre erstrebenswert, war aber im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgesehen.

Weitere Limitationen ergeben sich aus den Bedingungen des Durst-Experiments. Zwar wurde zu einheitlichen Tageszeiten untersucht, es wurden auch detaillierte Anweisungen zur Ernährung („keine flüssigkeitsreichen Speisen“, „keine Getränke“) und zum Verhalten („kein Sport“) während der Durstphase gegeben, jedoch konnten nicht alle Bedingungen kontrolliert oder standardisiert werden. Eine Verlaufsbeobachtung von Laborparametern, insbesondere der Hydratation / $pOsm$, vor dem Experiment wäre erstrebenswert, aber nicht praktikabel gewesen. Auf eine vollständige Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz während des Experiments wurde verzichtet, um das Risiko metabolischer Komplikationen, beispielsweise einer Hypoglykämie, zu vermeiden. Umgebungsbedingungen wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit wurden zwar erfasst, hatten aber keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse; die meteorologischen Bedingungen waren jedoch bei den jeweiligen Einzelexperimenten verschieden und können dennoch die Varianz der Ergebnisse beeinflusst haben.

Die $pOsm$ stieg im Mittel durch das Durstexperiment an. Jedoch war der mittlere Anstieg von 2,73 mosmol/kg gering gegenüber der breiten Streuung von $\pm 9,72$ mosmol/kg. Daraus ist ersichtlich, dass bei einem Teil der Probanden sogar ein Abfall der Osmolalität stattfand. Ob diese paradoxe Änderung auf interindividuelle Unterschiede in der Regulation, unterschiedliche Gewohnheiten der Trinkmenge, pathologische Veränderungen des Flüssigkeitshaushalts oder auch durch Unterschiede in der Ernährung bzw. variable Compliance der Teilnehmer zustande kamen, bleibt unklar.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der Betrachtung der Altersklasse als ordinalskalierte Variable. Das Lebensalter als kontinuierliche Variable zu untersuchen, hätte aufgrund der geringen Effektstärke eine wesentlich größere Stichprobe und höhere Standardisierung der Untersuchungsbedingungen erfordert. Die Art des Zusammenhangs zwischen Lebensalter und Volumenregulation (zum Beispiel linear, quadratisch oder exponentiell) des Gehirns bleibt daher unbekannt.

Rückschlüsse auf die klinische Relevanz unserer Daten werden durch die strenge Selektion der Probanden limitiert. Um eine Homogenität des Probandenkollektivs zu erreichen und außerdem eine hohe Sicherheit der Probanden zu gewährleisten, wurden nur gesunde Teilnehmer rekrutiert. Die Altersklassen wurden zudem willkürlich festgelegt.

Es ist bekannt, dass die Viskoelastizität des Gehirns in höherem Lebensalter abnimmt (Sack et al., 2009). Ginge man davon aus, dass die Antwortmechanismen auf veränderte osmotische Bedingungen altersunabhängig wären (Nullhypothese), so wären geringere Volumenänderungen des Gehirns bei älteren Probanden als bei jüngeren zu erwarten gewesen. Unser Experiment zeigte jedoch stärkere Volumenschwankungen in der älteren Probandengruppe. Die Elastizität des Gehirns wurde nicht erfasst. Wir folgern, dass die Resistenz des Gehirns gegenüber Änderungen des osmotischen Drucks im Alter noch stärker abnimmt als es unsere Daten zeigen.

4.3 Offene Fragen

Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Arbeit, die *in vivo* gezeigt hat, dass das Hirnvolumen bei Anstieg der p_{Osm} bei älteren Normalpersonen stärker schrumpft als bei jüngeren. Welche Mechanismen der Volumenregulation zugrunde liegen und wie genau sich diese altersabhängig verändern, bleibt unbekannt. Es bleibt zu klären, ob dieser Alterseffekt das Auftreten bestimmter Erkrankungen, zum Beispiel chronischer Subduralhämatome, begünstigt. Es ist weiterhin nicht bekannt, ob die beobachteten Volumenschwankungen unter pathologischen Bedingungen noch stärker ausgeprägt sein können als bei unserem Kollektiv gesunder Probanden. Letztlich wäre es erstrebenswert zu wissen, ob sich prophylaktische oder therapeutische Konsequenzen aus unseren Beobachtungen ableiten lassen. Dazu sind weitere Experimente und klinische Beobachtungen erforderlich.

5 Zusammenfassung

Volumenänderungen des Gehirns sind aufgrund der limitierten Raumverhältnisse im starren knöchernen Schädel besonders kritisch. Änderungen des osmotischen und hydrostatischen Drucks werden zwar im menschlichen Körper kontrolliert, Schwankungen treten aber trotzdem auf. Wie genau das Gehirn veränderten osmotischen Bedingungen begegnet, ist nicht abschließend untersucht. Es konnte allerdings in Vorarbeiten gezeigt werden, dass geringe Volumenänderungen in vivo durch MRT-Volumetrie nachweisbar sind. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die Regulation des Hirnvolumens als Antwort auf rasche Änderungen der Blutplasmaosmolalität in höherem Lebensalter genauso effektiv ist wie bei jungen Menschen.

Die Studie wurde an insgesamt 62 gesunden Probanden zweier Altersgruppen durchgeführt. Die erste Altersklasse umfasste 32 Versuchspersonen zwischen 18 und 30 Jahren, die zweite Altersklasse 30 Versuchspersonen zwischen 55 und 70 Jahren. Die Versuchspersonen dursteten 16 Stunden lang. Vorher und nachher erfolgte eine cranielle MRT des Gehirns und eine Bestimmung der Plasmaosmolalität im venösen Blut.

Cerebrale Volumenänderungen wurden quantifiziert. Eine auf die Ventrikel fokussierte Analyse erfolgte ebenfalls.

Prozentuale Hirnvolumenänderung (PBVC) und prozentuale Ventrikel-Volumenänderung (PVVC) wurden auf Gruppenunterschiede untersucht. Dazu wurde ein lineares Modell angepasst und die einzelnen potentiell prädiktiven Variablen in einer ‚schrittweisen Regression‘ bewertet.

Als wesentliches Ergebnis der Studie konnte gezeigt werden, dass durch Dursten induzierte Veränderungen am Hirnvolumen und am Ventrikelvolumen im Alter stärker ausfallen als bei jungen Normalpersonen. Das Hirnvolumen schrumpft bei Anstieg der p_{Osm} bei älteren Normalpersonen also stärker als bei jüngeren Normalpersonen.

Wir folgern daraus, dass die Mechanismen der Volumenregulation im Alter weniger effizient sind. Wie genau sich diese Mechanismen verändern und mögliche Konsequenzen für Prophylaxe oder Therapie bestimmter Erkrankungen bedürfen weiterer Studien.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott, N.J., Patabendige, A.A.K., Dolman, D.E.M., Yusof, S.R. and Begley, D.J. (2010)**, “Structure and function of the blood–brain barrier”, *Neurobiology of Disease*, Vol. 37 No. 1, pp. 13–25.
- Alexander Monro. (1823)**, “Observations on the structure and function of the nervous system”, *Edinburgh: Creech & Johnson*, p. S.5.
- Blatter, D.D., Bigler, E.D., Gale, S.D., Johnson, S.C., Anderson, C.V., Burnett, B.M., Parker, N., et al. (1995)**, “Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life”, *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, Vol. 16 No. 2, pp. 241–251.
- Boone, M. and Deen, P.M.T. (2008)**, “Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption”, *Pflugers Archiv*, Vol. 456 No. 6, pp. 1005–1024.
- Burg, M.B., Kwon, E.D. and Kültz, D. (1996)**, “Osmotic regulation of gene expression”, *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, Vol. 10 No. 14, pp. 1598–1606.
- Dekaban, A.S. (1978)**, “Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights”, *Annals of Neurology*, Vol. 4 No. 4, pp. 345–356.
- Dickson, J.M., Weavers, H.M., Mitchell, N., Winter, E.M., Wilkinson, I.D., Van Beek, E.J.R., Wild, J.M., et al. (2005)**, “The effects of dehydration on brain volume -- preliminary results”, *International Journal of Sports Medicine*, Vol. 26 No. 6, pp. 481–485.
- Duning, T., Kloska, S., Steinsträter, O., Kugel, H., Heindel, W. and Knecht, S. (2005)**, “Dehydration confounds the assessment of brain atrophy”, *Neurology*, Vol. 64 No. 3, pp. 548–550.
- Dunn, L. (2002)**, “RAISED INTRACRANIAL PRESSURE”, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Vol. 73 No. Suppl 1, pp. i23–i27.
- George Kellie. (1824)**, “An account of the appearances observed in the dissection of two of the three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th November 1821 with some reflections on the pathology of the brain.”, *The Transactions of the Medico-Chirurgical*

Society of Edinburgh, No. 1, pp. 84–169.

Hackenthal, E., Paul, M., Ganten, D. and Taugner, R. (1990), “Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion”, *Physiological Reviews*, Vol. 70 No. 4, pp. 1067–1116.

Heinen, R., Bouvy, W.H., Mendrik, A.M., Viergever, M.A., Biessels, G.J. and de Bresser, J. (2016), “Robustness of Automated Methods for Brain Volume Measurements across Different MRI Field Strengths”, *PloS One*, Vol. 11 No. 10, p. e0165719.

Hooper, L., Abdelhamid, A., Ali, A., Bunn, D.K., Jennings, A., John, W.G., Kerry, S., et al. (2015), “Diagnostic accuracy of calculated serum osmolality to predict dehydration in older people: adding value to pathology laboratory reports”, *BMJ Open*, Vol. 5 No. 10.

Hutchinson, P.J., Koliaas, A.G., Timofeev, I.S., Corteen, E.A., Czosnyka, M., Timothy, J., Anderson, I., et al. (2016), “Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension”, *New England Journal of Medicine*, Vol. 0 No. 0, p. null.

Keller, S.S. and Roberts, N. (2009), “Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites”, *Journal of Anthropological Sciences = Rivista Di Antropologia: JASS / Istituto Italiano Di Antropologia*, Vol. 87, pp. 127–151.

Kempton, M.J., Ettinger, U., Schmechtig, A., Winter, E.M., Smith, L., McMorris, T., Wilkinson, I.D., et al. (2009), “Effects of acute dehydration on brain morphology in healthy humans”, *Human Brain Mapping*, Vol. 30 No. 1, pp. 291–298.

Klauschen, F., Goldman, A., Barra, V., Meyer-Lindenberg, A. and Lundervold, A. (2009), “Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods”, *Human Brain Mapping*, Vol. 30 No. 4, pp. 1310–1327.

Lang, F., Busch, G.L., Ritter, M., Völkl, H., Waldegger, S., Gulbins, E. and Häussinger, D. (1998), “Functional Significance of Cell Volume Regulatory Mechanisms”, *Physiological Reviews*, Vol. 78 No. 1, pp. 247–306.

Lang, F. and Lang, P. (2007), *Basiswissen Physiologie: mit 46 Tabellen, 2., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl.*, Springer, Heidelberg.

Luckey, A.E. and Parsa, C.J. (2003), “Fluid and electrolytes in the aged”, *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, Vol. 138 No. 10, pp. 1055–1060.

Lundberg, N. (1960), “Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice”, *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, Vol. 36 No. 149, pp. 1–193.

Majzoub, J.A. and Srivatsa, A. (2006), “Diabetes insipidus: clinical and basic aspects”,

Pediatric Endocrinology Reviews: PER, Vol. 4 Suppl 1, pp. 60–65.

Mongin, A.A. and Orlov, S.N. (2001), “Mechanisms of cell volume regulation and possible nature of the cell volume sensor”, *Pathophysiology*, Vol. 8 No. 2, pp. 77–88.

Moufid Mahfoud. (2008), *Das Chronische Subduralhämatom*, Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

Pasantes-Morales, H., Lezama, R.A., Ramos-Mandujano, G. and Tuz, K.L. (2006), “Mechanisms of Cell Volume Regulation in Hypo-osmolality”, *The American Journal of Medicine*, Vol. 119 No. 7, Supplement 1, pp. S4–S11.

Pedersen, S.F., Kapus, A. and Hoffmann, E.K. (2011), “Osmosensory Mechanisms in Cellular and Systemic Volume Regulation”, *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 22 No. 9, pp. 1587–1597.

Persson, P.B., Skalweit, A. and Thiele, B.J. (2004), “Controlling the release and production of renin”, *Acta Physiologica Scandinavica*, Vol. 181 No. 4, pp. 375–381.

Potapov, A.A., Krylov, V.V., Gavrilov, A.G., Kravchuk, A.D., Likhterman, L.B., Petrikov, S.S., Talygov, A.E., et al. (2015), “[Guidelines for the management of severe head injury. Part 1. Neurotrauma system and neuroimaging]”, *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, Vol. 79 No. 6, p. 100–105; discussion 106.

Ramsay, D.J. (1989), “The importance of thirst in maintenance of fluid balance”, *Baillière’s Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 3 No. 2, pp. 371–391.

Rohr, A., Jensen, U., Riedel, C., Baalen, A. van, Fruehauf, M.-C., Bartsch, T., Hedderich, J., et al. (2010), “MR Imaging of the Optic Nerve Sheath in Patients with Craniospinal Hypotension”, *American Journal of Neuroradiology*, Vol. 31 No. 9, pp. 1752–1757.

Sack, I., Beierbach, B., Wuerfel, J., Klatt, D., Hamhaber, U., Papazoglou, S., Martus, P., et al. (2009), “The impact of aging and gender on brain viscoelasticity”, *NeuroImage*, Vol. 46 No. 3, pp. 652–657.

Schwedt, T.J. and Dodick, D.W. (2007), “Spontaneous intracranial hypotension”, *Current Pain and Headache Reports*, Vol. 11 No. 1, pp. 56–61.

Smith, S.M., De Stefano, N., Jenkinson, M., Matthews, P.M. and others. (2002), *Measurement of Brain Change over Time*, Citeseer.

Smith, S.M., Jenkinson, M., Woolrich, M.W., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., et al. (2004), “Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL”, *NeuroImage*, Vol. 23 Suppl 1, pp. S208-219.

Smith, S.M., Zhang, Y., Jenkinson, M., Chen, J., Matthews, P.M., Federico, A. and De Stefano, N. (2002), “Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis”, *NeuroImage*, Vol. 17 No. 1, pp. 479–489.

Steen, R.G., Hamer, R.M. and Lieberman, J.A. (2007), “Measuring brain volume by MR imaging: impact of measurement precision and natural variation on sample size requirements”, *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, Vol. 28 No. 6, pp. 1119–1125.

Sterns, R.H. and Silver, S.M. (2006), “Brain Volume Regulation in Response to Hypo-osmolality and Its Correction”, *The American Journal of Medicine*, Vol. 119 No. 7, Supplement 1, pp. S12–S16.

Stocchetti, N. and Maas, A.I.R. (2014), “Traumatic intracranial hypertension”, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 371 No. 10, p. 972.

Thornton, S.N. (2010), “Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction”, *Physiology & Behavior*, Vol. 100 No. 1, pp. 15–21.

Verbalis, J.G. (2010), “Brain volume regulation in response to changes in osmolality”, *Neuroscience*, Vol. 168 No. 4, pp. 862–870.

Watson, P., Head, K., Pitiot, A., Morris, P. and Maughan, R.J. (2010), “Effect of exercise and heat-induced hypohydration on brain volume”, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Vol. 42 No. 12, pp. 2197–2204.

Winkler, A.M., Ridgway, G.R., Webster, M.A., Smith, S.M. and Nichols, T.E. (2014), “Permutation inference for the general linear model”, *NeuroImage*, Vol. 92, pp. 381–397.

Woolrich, M.W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., et al. (2009), “Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL”, *NeuroImage*, Vol. 45 No. 1 Suppl, pp. S173-186.

7 Anhänge

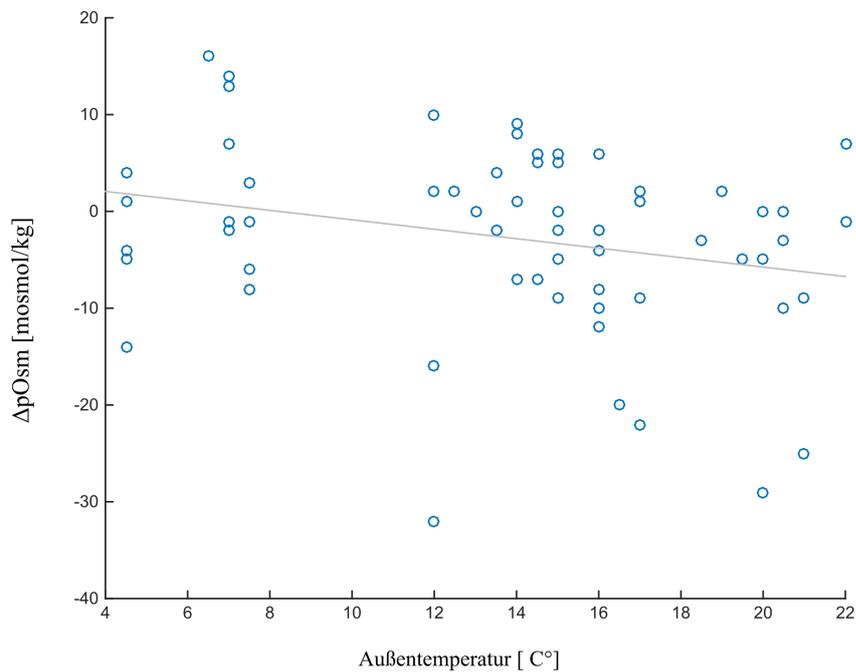
7.1 Ergebnisse, Abbildungen und Tabellen

7.1.1 Tabelle 3.1 individuelle Daten

Proband	Gruppe ("alt"/"jung")	Alter in Jahren	Geschlecht	Δp_{Osm} (mosmol/kg)	PBVC	PVVC
Volumetrie 01	jung	26	m	-2	1,153	-6,919
Volumetrie 02	jung	24	w	0	0,33	-2,285
Volumetrie 03	alt	60	m	7	0,345	-3,123
Volumetrie 04	alt	55	w	-6	0,133	-5,486
Volumetrie 05	jung	25	m	10	-0,41	0,95
Volumetrie 06	jung	28	m	3	0,604	-2,198
Volumetrie 07	jung	25	m	9	-0,158	-0,777
Volumetrie 08	jung	29	m	0	-0,253	1,238
Volumetrie 09	jung	30	w	5	-0,077	-2,459
Volumetrie 10	jung	25	w	0	-0,098	-0,283
Volumetrie 11	jung	25	w	5	-0,163	-0,118
Volumetrie 12	jung	27	m	25	0,614	-3,972
Volumetrie 13	alt	59	w	-5	-0,528	3,367
Volumetrie 14	jung	24	w	0	-0,129	1,741
Volumetrie 15	jung	23	m	2	-0,428	1,281
Volumetrie 16	jung	24	m	5	0,21	0,162
Volumetrie 17	jung	28	m	9	-0,803	0,555
Volumetrie 18	jung	25	w	-6	0,153	-0,169
Volumetrie 19	jung	28	m	-10	-0,002	-2,541
Volumetrie 20	jung	26	w	-2	-0,224	0,755
Volumetrie 21	jung	27	w	-2	0,005	2,563
Volumetrie 22	jung	23	w	-4	0,138	-2,089
Volumetrie 23	jung	20	w	5	-0,113	1,698
Volumetrie 24	jung	22	m	14	-0,434	0,883
Volumetrie 25	jung	23	m	-1	-0,015	-0,346
Volumetrie 26	jung	25	w	4	-0,315	2,204
Volumetrie 27	jung	20	w	-16	0,098	-0,365
Volumetrie 28	jung	21	w	-7	0,173	0,816
Volumetrie 29	jung	21	w	-14	0,879	0,867

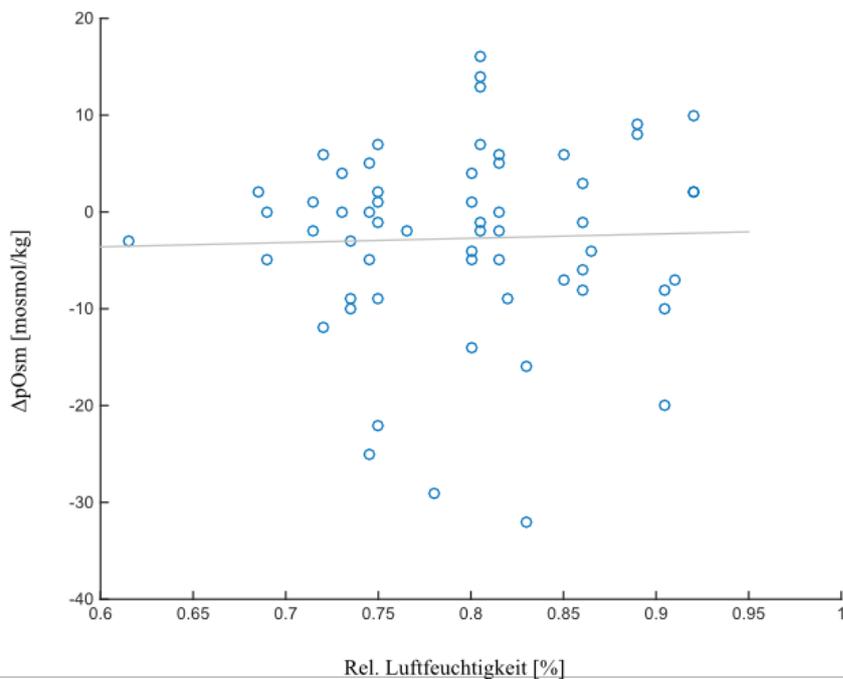
Volumetrie 30	jung	28	m	1	-0,435	2,955
Volumetrie 31	jung	28	w	-13	-0,391	1,82
Volumetrie 32	jung	26	w	2	-0,337	0,319
Volumetrie 33	jung	30	w	1	0,852	-4,318
Volumetrie 34	alt	58	m	-3	-0,333	-1,768
Volumetrie 35	jung	24	m	6	-0,244	-4,889
Volumetrie 36	jung	20	m	8	-0,529	5,51
Volumetrie 37	alt	66	w	32	-1,249	6,657
Volumetrie 38	alt	69	w	16	0,134	-0,472
Volumetrie 39	alt	64	m	4	0,187	-0,025
Volumetrie 40	alt	54	w	2	-0,432	0,649
Volumetrie 41	alt	59	m	0	0,263	0,963
Volumetrie 42	alt	62	m	-2	-0,655	3,945
Volumetrie 43	alt	56	w	-1	-0,163	0,486
Volumetrie 44	alt	54	m	9	-0,137	2,718
Volumetrie 45	alt	66	w	22	-0,229	0,194
Volumetrie 46	alt	59	w	-5	-0,223	-2,44
Volumetrie 47	alt	57	m	29	-0,703	3,166
Volumetrie 48	alt	55	m	1	0,553	-3,774
Volumetrie 49	alt	56	m	-7	0,766	-3,213
Volumetrie 50	alt	59	m	3	-0,937	-0,436
Volumetrie 51	alt	55	w	-2	0,322	-0,166
Volumetrie 52	alt	70	w	-6	0,207	-2,714
Volumetrie 53	alt	63	m	12	-0,418	0,694
Volumetrie 54	alt	64	m	-1	-0,137	0,488
Volumetrie 55	alt	58	w	8	-0,622	2,031
Volumetrie 56	alt	68	m	10	-0,24	1,154
Volumetrie 57	alt	61	w	20	-1,468	8,164
Volumetrie 58	alt	55	m	7	-1,348	4,618
Volumetrie 59	alt	64	w	-9	0,244	-1,664
Volumetrie 60	alt	66	m	-8	-0,051	-1,354
Volumetrie 61	alt	62	m	4	0,909	-2,526
Volumetrie 62	alt	62	w	2	0,817	-1,171

7.1.2 Abbildung 3.1 Streudiagramm Außentemperatur ~ $\Delta_p\text{Osm}$



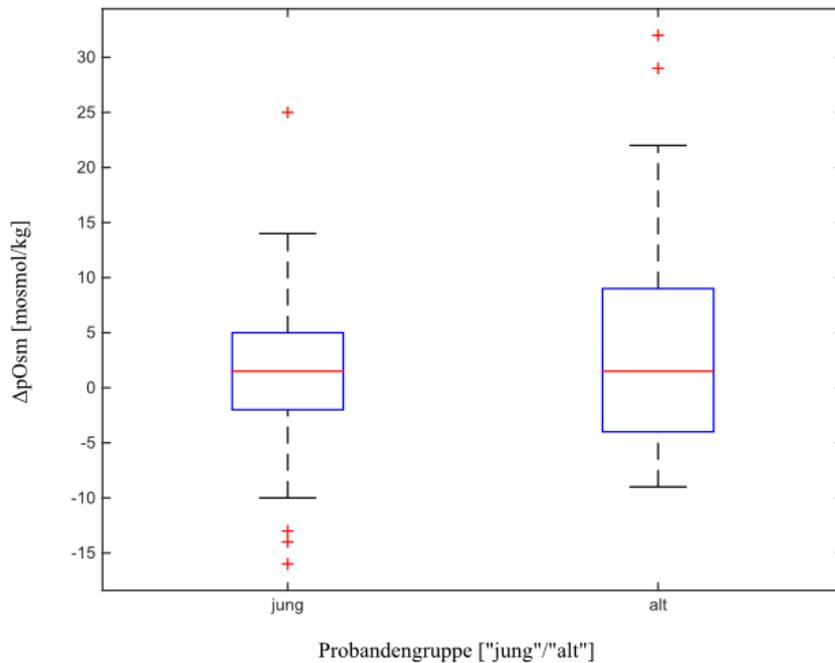
Das Streudiagramm zeigt den Zusammenhang zwischen der Änderung der Plasmaosmolalität ($\Delta_p\text{Osm}$) [mosmol/kg] und der Außentemperatur [C°] mit Abbildung der Regressionsgeraden $\Delta\text{Plasmaosmolalität} = -0,49 \cdot \text{Außentemperatur} + 4,02$

7.1.3 Abbildung 3.2 Streudiagramm relative Luftfeuchtigkeit ~ $\Delta_p\text{Osm}$



Das Streudiagramm zeigt den Zusammenhang zwischen der Änderung der Plasmaosmolalität ($\Delta_p\text{Osm}$) [mosmol/kg] und der Rel. Luftfeuchtigkeit [%] mit Abbildung der Regressionsgeraden $\Delta\text{Plasmaosmolalität} = 0,84 \cdot \text{Rel. Luftfeuchtigkeit} - 3,31$

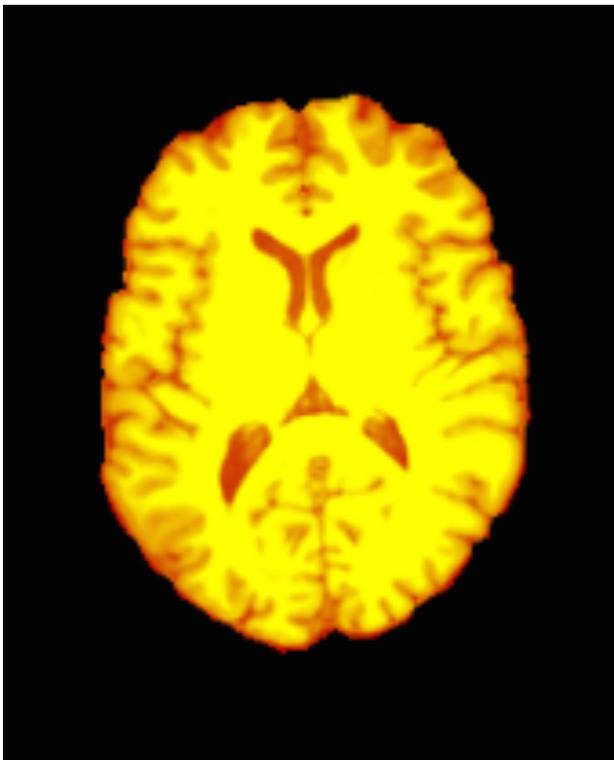
7.1.4 Abbildung 3.3 Boxplot: $\Delta_p\text{Osm}$ nach Gruppe ["jung"/"alt"]



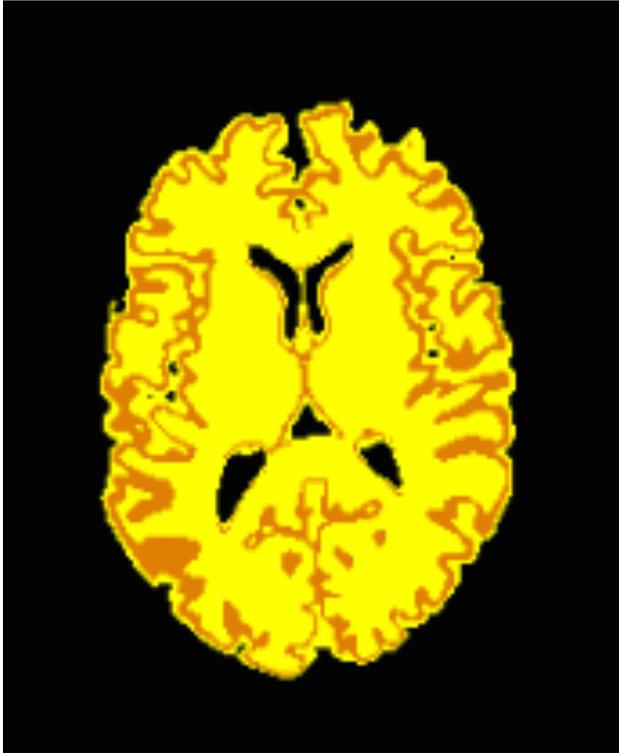
Boxplotdarstellung der Änderung der Plasmaosmolalität ($\Delta_p\text{Osm}$) [mosmol/kg] im Gruppenvergleich ["jung"/"alt"]

Rote Linie= Median, blaue Box= Interquartilsabstand (oberes und unteres Quartil), Antennen (Whisker)= $1,5 \cdot$ Interquartilsabstand, rote Kreuze= Ausreißer

7.1.5 Abbildung 3.4 Bildbeispiel der brain extraction a) vor und b) nach Segmentierung

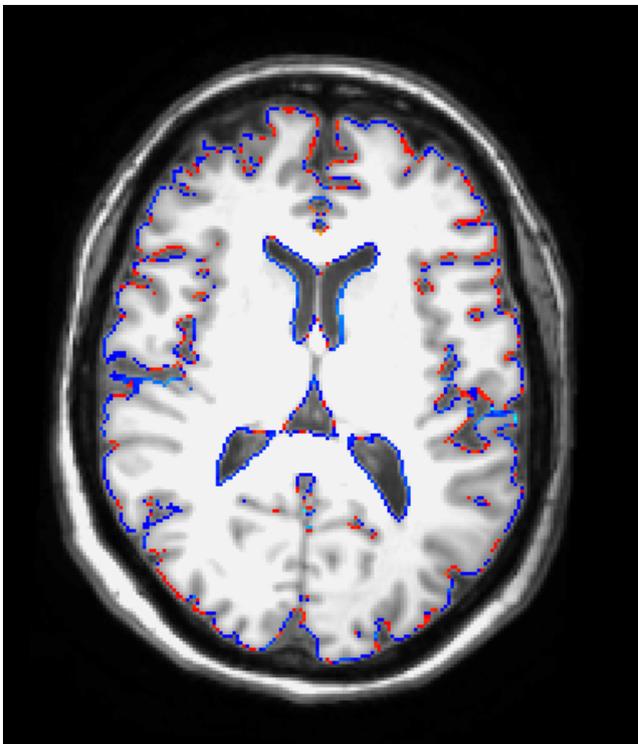


a) Segmentierung des Gehirns (graue Substanz (orange), weiße Substanz (gelb), Liquor (rot)) von Extraaxialen Strukturen mittels brain extraction tool (BET)



b) Segmentierung des Gehirns in graue Substanz (orange), weiÙe Substanz (gelb) und Liquor (schwarz)

7.1.6 Abbildung 3.5 Oberflächenänderungen: Bildbeispiel (rote/blau Grenzflächen)

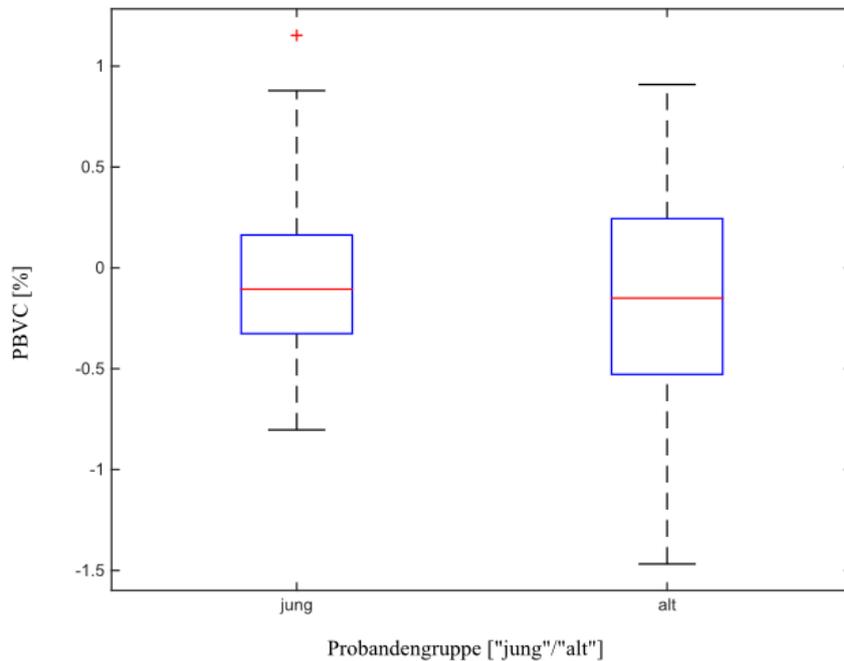


Verschiebungen der Grenze zwischen Hirnparenchym und Liquor-Kompartiment werden als farbige Linie dargestellt.

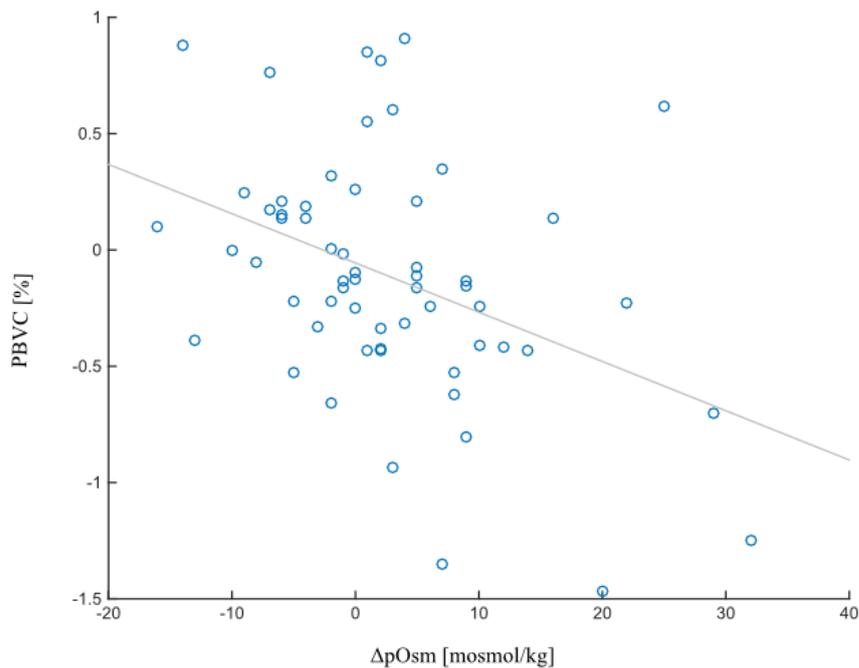
Rot = zentrifugale Verschiebung der Grenze ,entspricht einer regionalen Volumenzunahme

Blau = zentripetale Verschiebung der Grenze, entspricht einer regionalen Volumenabnahme

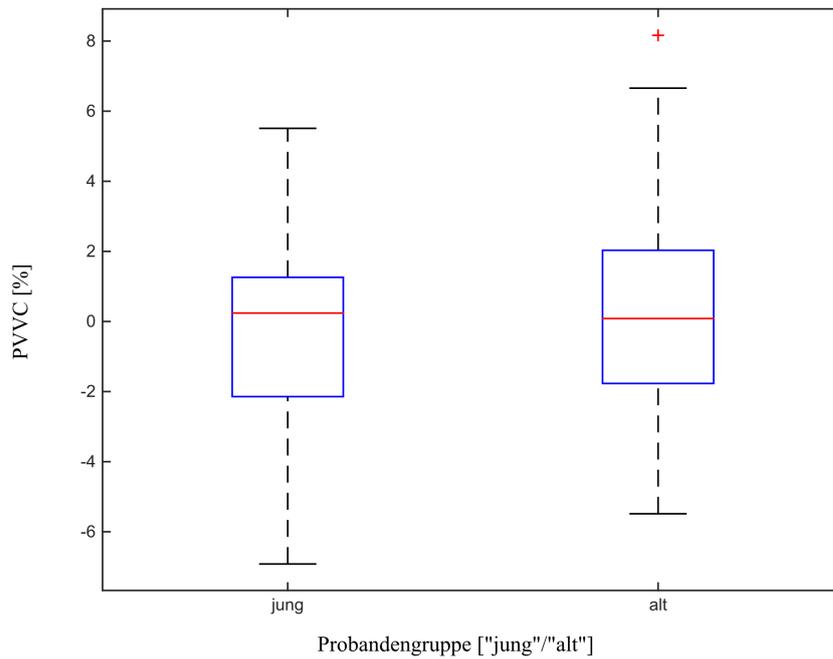
7.1.7 Abbildung 3.6 Boxplot: PBVC im Gruppenvergleich



7.1.8 Abbildung 3.7 Streudiagramm $\Delta_p\text{Osm} \sim \text{PBVC}$



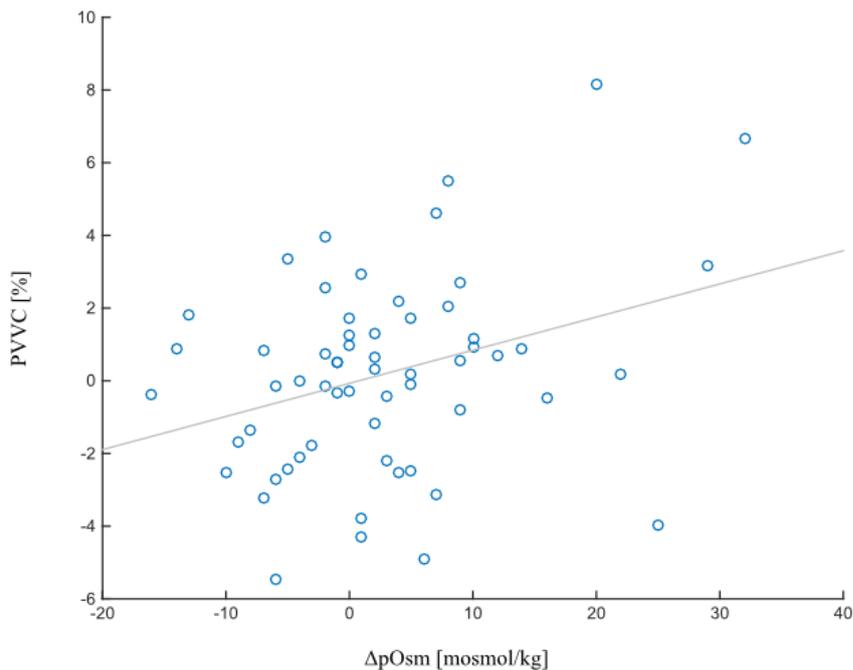
7.1.9 Abbildung 3.8 Boxplot: PVVC im Gruppenvergleich



Boxplotdarstellung der Percentage Ventricular Volume Change (PVVC) vor und nach der Durstphase im Gruppenvergleich ["jung"/"alt"]

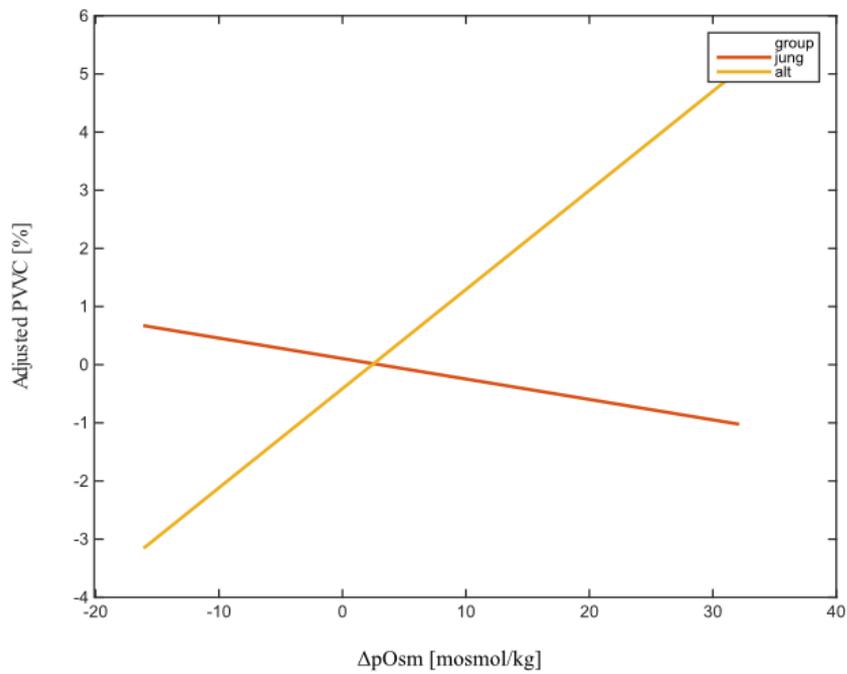
Rote Linie= Median, blaue Box= Interquartilsabstand (oberes und unteres Quartil), Antennen (Whisker)= 1,5*Interquartilsabstand, rotes Kreuz= Ausreißer

7.1.10 Abbildung 3.9 Regression $\Delta_p\text{Osm} \sim \text{PVVC}$



Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation der Percentage Ventricular Volume Change (PVVC) [%] zur Änderung der Plasmaosmolalität ($\Delta_p\text{Osm}$) [mosmol/kg] mit Abbildung der Regressionsgeraden $\text{PVVC} = 0,09 * \Delta\text{Plasmaosmolalität} - 0,07$

7.1.11 Abbildung 3.10 Gruppeneffekt $\Delta_p\text{Osm} * \text{Gruppe} \sim \text{PVVC}$



Interaktion des variablen Faktors Änderung der Plasmaosmolalität ($\Delta_p\text{Osm}$) und des attributiven Faktors Gruppe bei der Vorhersage von Percentage Ventricular Volume Change (PVVC) [%] im Modell

7.2 Informationsbogen für Interessenten



Malte Katzur (Doktorand)

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein Campus Kiel
Prof. Dr. O. Jansen, Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41, 24105 Kiel

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel

**Institut für Neuroradiologie
im Neurozentrum**

Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen

Zugang über: Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel

Ansprechpartner: Frau Schauer

Tel: 0431 597-48 06

Fax: 0431 597-49 13

E-Mail: office@neurorad.uni-kiel.de

Internet: www.uk-sh.de

Volumenregulation des Gehirns unter ansteigender Plasmaosmolalität mittels MRT- Volumetrie

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihr Interesse an dieser Studie. In dieser Studie wollen wir untersuchen wie sich der Volumengehalt des Gehirns verändert, wenn man über einen festgesetzten Zeitraum nichts trinkt. Dafür untersuchen wir 2 Altersgruppen. Eine Gruppe besteht aus Studienteilnehmern mit einem Alter von 18-30 Jahren, die zweite Gruppe beinhaltet Studienteilnehmer mit einem Alter von 55-70 Jahren. Dabei soll geklärt werden, ob bei älteren Menschen stärkere Schwankungen des Hirnvolumens auftreten als bei jüngeren. Diese Studie dient als Vorarbeit für weitere Studien zum Thema Hygrome (Flüssigkeitsansammlungen im Gehirn), welche nach einem Schädel-Hirn Trauma oder Blutungen auftreten können. Bisher gibt es noch keine vergleichbaren Studien zu diesem Thema.

Die Messung des Hirnvolumens erfolgt durch Untersuchungen mit der Kernspintomographie (MRT). Sie werden zweimal im MRT untersucht: einmal vor und einmal nach der Durstphase. Die erste Untersuchung soll am späteren Nachmittag (ca. 18-20 Uhr) erfolgen. Anschließend sollen Sie bis zum nächsten Morgen nichts trinken und möglichst auch nichts essen oder zumindest auf wässrige Nahrungsmittel (Suppe, Brei, Pudding, Obst) verzichten. Die Einnahme von Tabletten mit einem Schluck Wasser oder das Ausspülen des Mundes stellt kein Problem dar. Sechzehn Stunden nach der ersten folgt dann die zweite MRT-Untersuchung (ca. 10-12 Uhr). Die Untersuchungen werden regelmäßig am Wochenende durchgeführt. Neben der Kernspintomographie werden auch je einmal vor und nach der Durstphase 4 ml Blut zur Bestimmung der sog. Elektrolyte (Natrium, Kalium und Chlorid-Konzentrationen im Blutserum) aus einer Vene – in der Regel am Arm oder Handrücken – abgenommen. In seltenen Fällen kann es bei der Blutentnahme zu Blutergüssen

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. med. Jens Scholz
Dipl.-VerW Julia Kähning
Christa Meyer

Bankverbindungen:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 100 206, BLZ 210 501 70
Dresdner Bank Lübeck
Kto.-Nr. 300 041 200, BLZ 230 800 40

(Hämatomen) oder Entzündungen kommen. Die Blutproben werden anonymisiert vom klinischen Labor des UK-SH verarbeitet und nach der Auswertung verworfen.

Die MRT ist ein Verfahren zur Darstellung des Gehirns (Anatomie, Blutgefäße, etc.), welches mittels starker Magnetfelder und Radiowellen (im Frequenzbereich normaler UKW-Radiosender) arbeitet. Es verwendet keine Röntgen- oder sonstige sogenannte ionisierende Strahlung, welche bleibenden Schaden im menschlichen Gewebe verursachen kann.

Sie liegen während der MRT-Untersuchung auf dem Rücken. Ihr Kopf wird in einer sogenannten „Spule“ gelagert. Dabei handelt es sich um ein käfigartiges Gerät, in dem ausreichend Platz ist und das eine ausreichende Sauerstoffzufuhr ermöglicht. Der Kopf wird mit Schaumstoffpolstern in einer möglichst bequemen Lage abgestützt. Das MRT-Gerät bildet einen ca. 60 cm durchmessenden Tunnel, wobei der Kopf mittig in diesem Tunnel positioniert wird. Wir versuchen Ihnen die Lagerung im Gerät so bequem wie möglich zu machen.

Die Untersuchungsdauer beträgt ungefähr 15 Minuten. Während dieser Zeit sollten Sie ruhig atmen und jede sonstige Bewegung nach Möglichkeit vermeiden.

Wegen der teilweise sehr lauten Geräusche, die bei jeder MRT-Untersuchung auftreten, werden Sie Kopfhörer tragen oder Wachsstopfen („Oropax“) in den Gehörgang bekommen.

Sie können sich jederzeit über einen Klingelknopf melden, wenn Sie sich unwohl fühlen. Ein Abbruch der Untersuchung ist zu jedem Zeitpunkt möglich.

Personen, die magnetisierbare Implantate/Fremdkörper oder elektrische Geräte im Körper tragen, dürfen mit dieser Methode jedoch *nicht* untersucht werden. Hierzu zählen unter anderem Herzschrittmacher, Insulinpumpen, Hirnstimulatoren, Innenohrimplantate. Zahnimplantate oder Knie- und Hüftprothesen gehören in der Regel nicht dazu.

Die angefertigten Bilder der Gehirns werden durch einen Facharzt für Radiologie begutachtet und auf Auffälligkeiten wie z.B. Narben durch unbemerkt abgelaufene Schlaganfälle, Verletzungen, Entzündungen oder Tumoren im Kopf überprüft. Zusätzlich erfolgt eine Darstellung der Blutgefäße im Kopf. Auf Wunsch erhalten Sie kostenlos die angefertigten Bilder Ihres Gehirns auf CompactDisc (CD).

Bei weiteren Fragen und für ein Terminvereinbarung stehe ich Ihnen gerne unter folgender Nummer zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Malte Katzur

7.3 Fragebogen zur standardisierten Anamneseerhebung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein Campus Kiel
Prof. Dr. O. Jansen, Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41, 24105 Kiel

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

Campus Kiel
**Institut für Neuroradiologie
im Neurozentrum**
Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen
Zugang über: Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel
Ansprechpartner: Frau Schauer
Tel: 0431 597-48 06
Fax: 0431 597-49 13
E-Mail: office@neurorad.uni-kiel.de
Internet: www.uk-sh.de

Untersuchung altersabhängiger Unterschiede bei der Volumenregulation des Gehirns unter ansteigender Plasmaosmolalität mittels MRT-Volumetrie

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft, an dieser Studie des Instituts für Neuroradiologie teilzunehmen.

Für die Zielsetzung der Studie ist es erforderlich, dass wir über Ihre Krankengeschichte informiert sind.

Wir bitten Sie daher, die nachfolgenden Fragen nach bestem Wissen und Gewissen zu beantworten. Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass gewisse Vorerkrankungen und/oder die Einnahme gewisser Medikamente dazu führen können, dass Sie nicht an der Studie teilnehmen dürfen.

Rauchen Sie?

Ja Nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag?

Leiden Sie an Bluthochdruck?

Ja Nein

Wenn ja, ist dieser medikamentös eingestellt?

Ja Nein

Finden sich in Ihrer Krankengeschichte folgende Erkrankungen?

Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Diabetes mellitus („Zuckerkrankheit“)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Diabetes insipidus („Wasserharnruhr“)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Erblich bedingte Störung des Fettstoffwechsels	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Koronare Herzkrankheit (KHK)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Verengung (Stenose) der Halsgefäße	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Angina abdominalis/Darmischämien	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Thrombose (z.B. tiefe Beinvenenthrombose)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Bösartiger Tumor	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. med. Jens Scholz
Dipl.-VerW Julia Kähning
Christa Meyer

Bankverbindungen:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 100 206, BLZ 210 501 70
Dresdner Bank Lübeck
Kto.-Nr. 300 041 200, BLZ 230 800 40

Bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems (z.B. Leukämie, Lymphom)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Autoimmunerkrankung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Eingeschränkte Nierenfunktion	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Verengung (Stenose) einer/beider Nierenarterien	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Orthostatische Hypotonie (Kreislaufschwäche beim Aufrichten aus liegender oder sitzender Position)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Finden sich in Ihrer Krankengeschichte die folgenden neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen?

Schlaganfall oder Hirnblutung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Hirn- und Sinusvenenthrombose	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Epileptischer Anfall / Epilepsie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Multiple Sklerose	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Parkinson oder atypisches Parkinsonsyndrom	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Andere neurologisch bedingte Bewegungsstörung	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Entzündung der Hirnhäute (Meningitis)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Entzündung des Gehirns (Enzephalitis)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Anomalien der Hirngefäße (z.B. Aneurysma)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Chronische Kopfschmerzen (z.B. Migräne)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Gehirnerschütterung oder schwereres Schädel-Hirn-Trauma	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Neurochirurgischer Eingriff	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Frühkindlicher Hirnschaden	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Entwicklungsanomalien des Gehirns und/oder des Rückenmarks	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Depressionen und/oder Schizophrenie	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
Suchterkrankungen (z.B. Alkohol, Medikamente, Betäubungsmittel)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Nehmen oder nahmen Sie zur Behandlung einer der oben genannten Erkrankungen Medikamente? Ja Nein
 Wenn ja, welche? _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Ja Nein
 Wenn ja, welche? _____

Leiden oder litten Sie an schweren Erkrankungen, die nicht genannt wurden - insbesondere an neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen?

Ja Nein
 Wenn ja, an welchen? _____

8 Danksagung

Bedanken möchte ich mich zuerst bei Herrn Prof. Dr. med. Olav Jansen, Leiter der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig- Holstein Campus Kiel, für die interessante Promotionsthematik und die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut.

Für die hervorragende Betreuung und die ständige Hilfsbereitschaft möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Christian Cnyrim bedanken. Ohne seine Anregungen, Ideen und seinen unermüdlichen Einsatz wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich bei Ihm bedanken.

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet. Ohne Ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme wäre die erforderliche Datenakquise nicht zustande gekommen.

Insbesondere möchte ich mich bei meiner Familie für die andauernde, liebevolle und umfassende Unterstützung während meines Weges bis zur Fertigstellung dieser Arbeit bedanken. Besonders meine Frau und meine Eltern standen mir stets mit Rat und Tat unterstützend zur Seite und haben mir das Studium so erst ermöglicht.