

AUS DEM LEHRSTUHL
für Neurologie
Komm. Direktor Prof. Dr. Felix Schlachetzki
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ALTERS- UND GESCHLECHTSABHÄNGIGKEIT DES
OPTIKUSNERVENSCHEIDENDURCHMESSERS UND ÄNDERUNG BEI DEMENTIELLEN
ERKRANKUNGEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Martina Veitweber

2018

AUS DEM LEHRSTUHL
für Neurologie
Komm. Direktor Prof. Dr. Felix Schlachetzki
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

ALTERS- UND GESCHLECHTSABHÄNGIGKEIT DES
OPTIKUSNERVENSCHEIDENDURCHMESSERS UND ÄNDERUNG BEI DEMENTIELLEN
ERKRANKUNGEN

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Martina Veitweber

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Felix Schlachetzki

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Karin Pfister

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Anwendung von Ultraschall in der Neurologie	5
1.2	Diagnostik bei erhöhtem Hirndruck.....	5
1.3	Anatomischer Aufbau der Optikus-Nervenscheide	8
1.4	Anwendungsgebiete des ONSD in der klinischen Routine	11
1.5	Vor- und Nachteile der Sonographie der Orbita.....	11
1.6	Hirnatrophie bei Demenzerkrankungen	14
1.7	Prävalenz und Geschlechterverteilung der Demenz	15
1.8	Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung	16
2	Material, Methode und Basisstatistik	17
2.1	Technische Angaben zur Untersuchung.....	17
2.2	Teilnahmekriterien und Datenerhebung.....	18
2.3	Praktische Durchführung der ONSD-Messung	21
3	Ergebnisse	24
3.1	Messung des 3. Ventrikels mit Ultraschall und MRT/CT	24
3.2	Zusammenhang zwischen ONSD und 3. Ventrikel	25
3.3	Einfluss des Alters auf den ONSD und 3. Ventrikel	27
3.4	Einfluss des Geschlechts auf ONSD und 3. Ventrikel.....	30
3.5	Einfluss von pathologischer Atrophie am Beispiel der Demenz-Erkrankung auf den ONSD und 3. Ventrikel.....	33
3.5.1	Vergleich von dementen und nicht dementen über 60-Jährigen	33
3.5.2	Reaktion des ONSD auf orthostatischen Lagerungswechsel.....	34
3.5.3	Einfluss des Geschlechts bei demenzerkrankten Probanden	34
3.5.4	Verschiedene Demenztypen im Vergleich	35
3.6	Einfluss von Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den ONSD und den 3. Ventrikel.....	37
4	Diskussion.....	39

4.1	Hauptaussagen der Studie	39
4.2	Prüfung der Messgenauigkeit bei der Sonographie	39
4.3	Zusammenhang zwischen ONSD und 3. Ventrikel	40
4.4	Normwerte	41
4.5	Einfluss von Alter und Geschlecht auf ONSD und 3. Ventrikel	43
4.6	ONSD und 3. Ventrikel bei Demenzpatienten.....	46
4.6.1	Vergleich mit gleichaltrigen gesunden Probanden.....	46
4.6.2	Geschlechterunterschiede bei Demenzen	48
4.6.3	Unterschiede zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz	49
4.7	Einfluss von Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den ONSD und den 3. Ventrikel.....	49
4.8	Kooperation mit der Neurologie und Neurochirurgie des Inselspitals in Bern.....	50
5	Zusammenfassung.....	51
6	Literaturverzeichnis	53
7	Anhang.....	56
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	56
7.2	Tabellenverzeichnis.....	57
7.3	Danksagung.....	58
7.4	Selbstständigkeitserklärung.....	59

1 Einleitung

1.1 Anwendung von Ultraschall in der Neurologie

Ultraschalluntersuchungen sind aus dem medizinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Auch in der Neurologie gibt es viele Anwendungsgebiete. Von zentraler Bedeutung sind Untersuchungen von Blutgefäßen. Dazu gehören in der extrakraniellen Bildgebung unter anderem die A. carotis, die A. vertebralis sowie die A. subclavia. Intrakraniell liegt besonderes Augenmerk auf dem sogenannten Circulus arteriosus Willisii. Wenn man dabei das Gefäßlumen und den Blutfluss differenziert beurteilt, kann man den Grad der arteriosklerotischen Veränderungen bestimmen. Mithilfe des transkranialen Ultraschalls lassen sich außerdem Blutungen, raumfordernde Prozesse oder eine Mittellinienverlagerung feststellen. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Darstellung und quantitative Messung der Liquorräume im Gehirn. Man kann beispielsweise die Breite des 3. Ventrikels bestimmen und somit Rückschlüsse auf den intrakraniellen Druck oder den Grad der zerebralen Atrophie ziehen. Ist der 3. Ventrikel erweitert, so dürfen auch ein erhöhter Hirndruck oder eine fortgeschrittene atrophische Veränderung bei normalen intrakraniellen Druckverhältnissen erwartet werden.

Die Sonographie der Orbita ist ein neueres Anwendungsgebiet der Neurosonographie und bietet erweiterte diagnostisch wertvolle Einblicke. Diese wird verwendet, um einerseits die die Netzhaut versorgende A. centralis retinae zu kontrollieren. Man nutzt den hochauflösenden Ultraschall auch zur Darstellung der Papilla nervi optici, wenn die Frage nach einer Stauungspapille besteht. Bei langfristigem Bestehen schädigt eine solche Schwellung den Sehnerv und sollte daher behandelt werden.

1.2 Diagnostik bei erhöhtem Hirndruck

Das Phänomen des Papillenödems tritt oft in Zusammenhang mit erhöhtem Hirndruck – abgekürzt mit EICP (elevated intracranial pressure) - auf, das heißt, dass der Druck in den Liquorräumen pathologisch hohe Werte annimmt. Die physiologischen Grenzen liegen zwischen 5 bis 15mmHg. Der ICP ist definiert durch die Differenz aus dem mittleren arteriellen Druck (MAP) und dem zerebralen Perfusionsdruck (CPP):

$ICP=MAP-CPP$. Der CPP wiederum ist das Produkt aus zerebralem Blutfluss (CBF) und zerebralem Gefäßwiderstand (CVR): $CPP=CBF \times CVR$.

Ein erhöhter ICP kann verschiedene Ursachen haben. Dazu gehören Hirntumore sowie –blutungen und intrakranielle Entzündungen, zum Beispiel die Meningitis oder Gehirnabszesse. Auch hypertensive Krisen oder die Behinderung des Liquorflusses lassen den ICP in die Höhe steigen. Jede intrakranielle Volumenvermehrung kann einen erhöhten ICP bewirken.

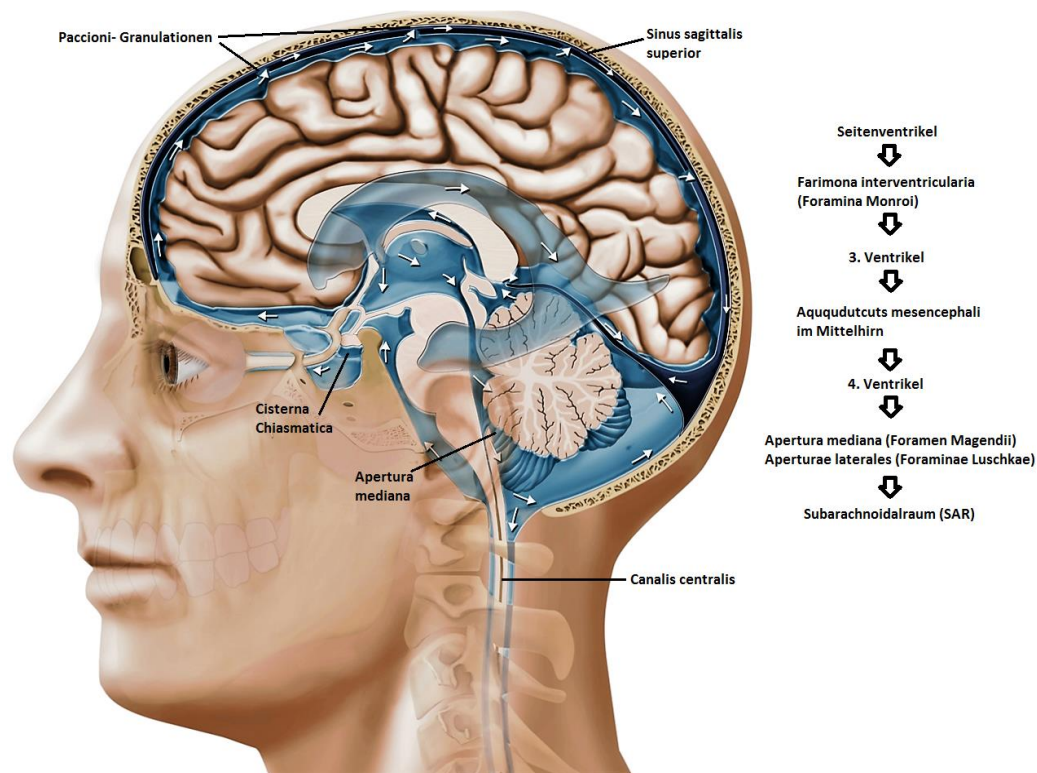


Abbildung 1: Anatomie des Liquorsystems: Die Ventrikel bilden den inneren Liquorraum (Anja Giger, Inselspital Bern®)

Komplikationen des erhöhten ICP sind zum einen Einklemmungen (transtemporal, Foramen magnum, etc....) sowie direkte Hirnparenchymschädigungen und Durchblutungsstörungen, wenn der ICP den MAP überschreitet und die Perfusion zusammenbricht. Daher ist die Diagnostik und Überwachung des Hirndrucks bei Patienten besonders in der Neurologie und auf der Intensivstation essentiell. Die moderne Medizin bietet mehrere Verfahren zur Diagnostik eines erhöhten ICP. Sehr häufig werden bildgebende Maßnahmen wie Computer- beziehungsweise Magnetresonanztomographie verwendet. Vorteile sind dabei, dass eventuell die Ursachen des gestiegenen Hirndrucks gleich mitbestimmt werden können und die

Bildqualität nicht stark vom der Expertise des Untersuchers abhängt. Von Nachteil sind die Nebenwirkungen durch Strahlenbelastung, der hohe Zeit- und Kostenaufwand und letztendlich ist die Parenchymänderung nur ein indirektes Korrelat zum ICP und keine direkte oder gar quantitative ICP-Messung. Auch die direkte Ophthalmoskopie mit Bestimmung der Papillenrandschärfe ist eine Standarduntersuchung in der Neurologie. Zudem gibt es die Möglichkeit der intrakraniellen Druckmessung. Dies ist ein invasives Verfahren, welches hauptsächlich in der Akutversorgung Anwendung findet. Man unterscheidet die epidurale, die parenchymale Messung und die Ventrikeldrainage. Positiv dabei ist, dass der Hirndruck exakt gemessen wird, ständig die aktuellen Werte zur Verfügung stehen und bei Bedarf ein zu hoher ICP durch Ablassen von Liquor ausgeglichen werden kann. Nachteilig sind die Gefahren, die die invasive intrakranielle Messung mit sich bringt. Dazu zählen unter anderem die mögliche Fehlbedienung oder falsche Positionierung der Sonde, Blutungen und sekundäre Infektionen. Auch wird diskutiert, welcher Druck (epidural, parenchymal, intraventrikulär) der richtige „Hirndruck“ ist. In der klinischen Routine wird häufig der lumbal im Liegen gemessene Druck über eine standardisierte Lumbalpunktion quantitativ bestimmt. Ist eine derartige invasive Druckmessung demnach nicht unbedingt indiziert, sollte man wegen ihrer Risiken auf andere diagnostische Mittel zurückgreifen. Eine solche Alternative bietet die schon zuvor erwähnte Orbitasonographie, wenn man dabei den Durchmesser des Sehnervs – auch als ONSD (Optikusnervenscheidendurchmesser) bezeichnet – bestimmt.

1.3 Anatomischer Aufbau der Optikus-Nervenscheide

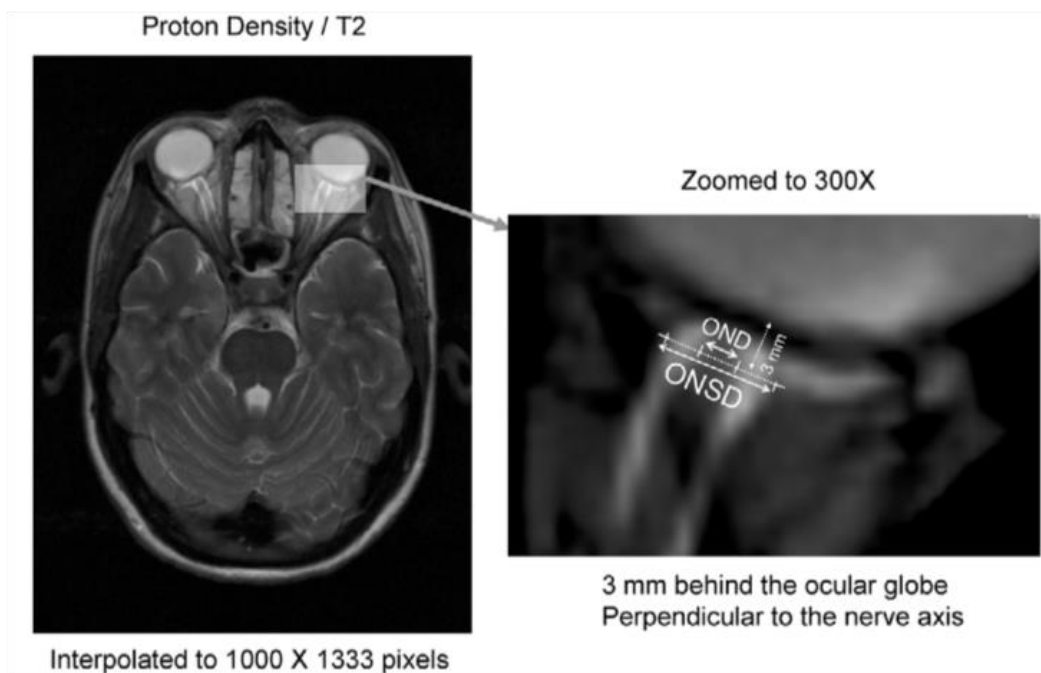


Abbildung 2: Lage, Aussehen und Messung der Optikus-Nervenscheide⁴

Die Optikusnervenscheide (ONS) umgibt den Sehnerv, der eine Ausstülpung des zentralen Nervensystems darstellt und im Canalis opticus bis zur Augenhöhle verläuft. Sie setzt sich aus den Hirnhäuten und den dazwischenliegenden Räumen zusammen. Der Sehnerv ist direkt umgeben von der Pia mater, einer sehr dünnen Membran, die dem Gehirn bis in die kleinsten Furchen anliegt. Daran grenzt der Subarachnoidalraum – umschlossen von der Arachnoidea mater, die aus fibrösem Gewebe besteht. Die äußere Hirnhaut ist die Dura mater. Von besonderem Interesse ist der Subarachnoidalraum (SAR), in dem Liquor zirkuliert, weshalb er auch als äußerer Liquorraum bezeichnet wird. Beim MRT der Orbita kann der SAR als homogene, flüssigkeitsgefüllte Röhre, die den Nervus opticus (ON) umringt, visualisiert werden, während die Elektronenmikroskopie eine komplexe Struktur aus arachnoidalen Trabekeln zeigt, die diesem Raum ein spinnennetzartiges Aussehen verleihen. Die Trabekel sind dünne Filamente aus Kollagenfasern. Sie stabilisieren sowohl das Hirngewebe als auch das Nervenparenchym innerhalb des Flüssigkeitsraums.⁵ In der Orbitasonographie kann dieser Raum als echoarme Zone, die an den ON angrenzt, mit kleinen Treppenleiterstufen-ähnlichen Reflexen detektiert werden. Dann folgt die

in der Sonographie echoarme Dura mater. Sie bzw. ihr Innenrand bilden in guter Näherung die ONS.

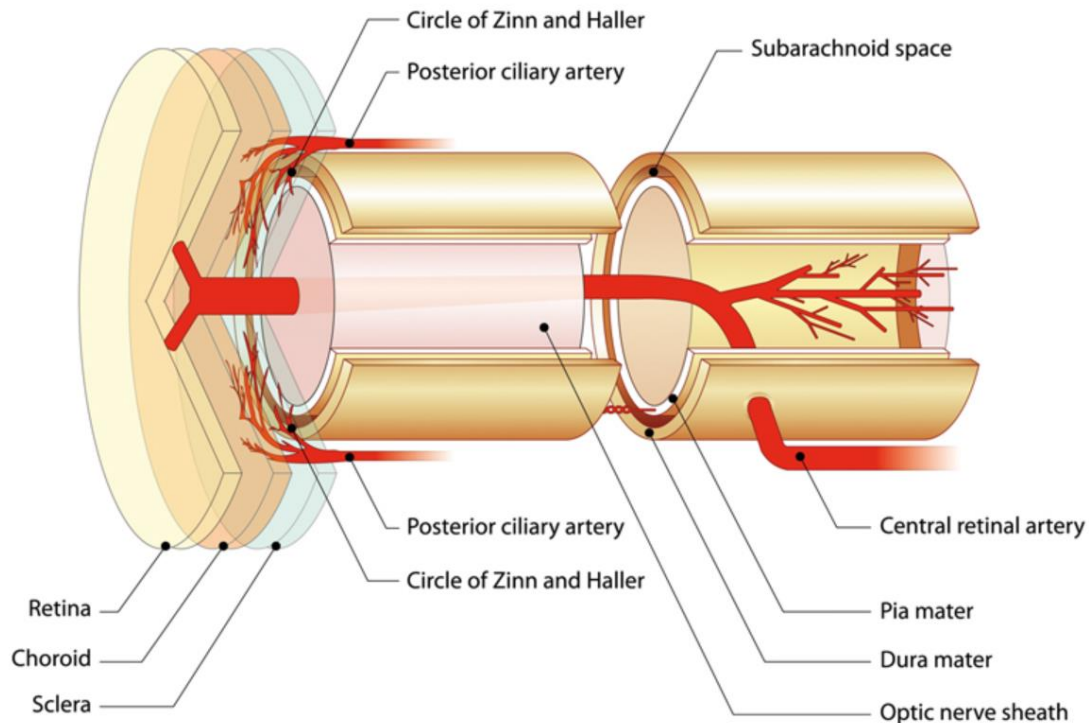


Abbildung 3: Anatomie der retrobulbären Strukturen: retinale Gefäßversorgung, Nervus opticus und umliegende Strukturen^{2,6}

Der SAR ist ein tubuläres System mit vielen Kammern und Unterteilungen. Er endet blind hinter dem Augapfel. Entsprechend seinen strukturellen Elementen kann er in drei Teile gegliedert werden. Entlang seines Verlaufs im Canalis opticus ist der SAR kontinuierlich sehr schmal und besitzt nur wenige große Stützfilamente und Trabekel. Das intraorbitale Segment ist etwas breiter mit mehreren Septen und einzelnen rund geformten Säulen, die in der Pia und Dura mater verankert sind. Außerdem gibt es Stützfilamente, die von der Pia mater zur Arachnoidea reichen. Der SAR ist in Kammern aufgeteilt, die über große Perforationen innerhalb der Septen miteinander verbunden sind.

Das Segment, welches dem Augapfel am nächsten liegt, wird bulbäres Segment genannt. Es stellt in diesem Zusammenhang den interessantesten Teil der ONS dar, weil man hier den ONSD misst. Das bulbäre Segment zeigt eine deutliche Verbreiterung des SAR mit zahlreichen runden Arachnoidaltrabekeln. Indem sie sich permanent in kleinere Äste aufteilen, formen sie ein feingliedriges Netzwerk. Den Kern

dieser Trabekel machen dicht gepackte Kollagenfibrillen aus, die in kleinen Bündeln angeordnet sind.⁷ Man nimmt an, dass die ONS auf Grund dieser speziellen Anordnung ein außerordentliches Maß an Dehnbarkeit besitzt. Weiterhin geht man davon aus, dass die ONS im physiologischen Zustand etwas kollabiert und zusammengefaltet ist, wodurch sich bei Drucksteigerung ein präformierter „Reserveraum“ öffnet.⁸ Durch zahlreiche Messungen ist belegt, dass der ONSD auf erhöhten ICP mit einer Vergrößerung reagiert. Weiterhin besitzt die ONS vermutlich eine für die Dura untypische außergewöhnliche Elastizität, die eine rasche und beträchtliche Ausweitung des äußeren Liquorraums erlauben.

Diese Besonderheit könnte an einer speziellen Anordnung von Bindegewebsfasern liegen, die eine vermehrte Dehnbarkeit zulassen. Zumindest bei Untersuchungen von Rindern konnten derartige anatomische Strukturen gefunden werden. Bei Menschen sind sie bisher noch nicht nachgewiesen.⁸

Die Flexibilität des Sehnervs und der ihn umgebenden Scheide ist physiologisch auch sinnvoll und erwünscht, da der Nervus opticus während der Augenbewegungen in hohem Maße mobil und elastisch sein muss.

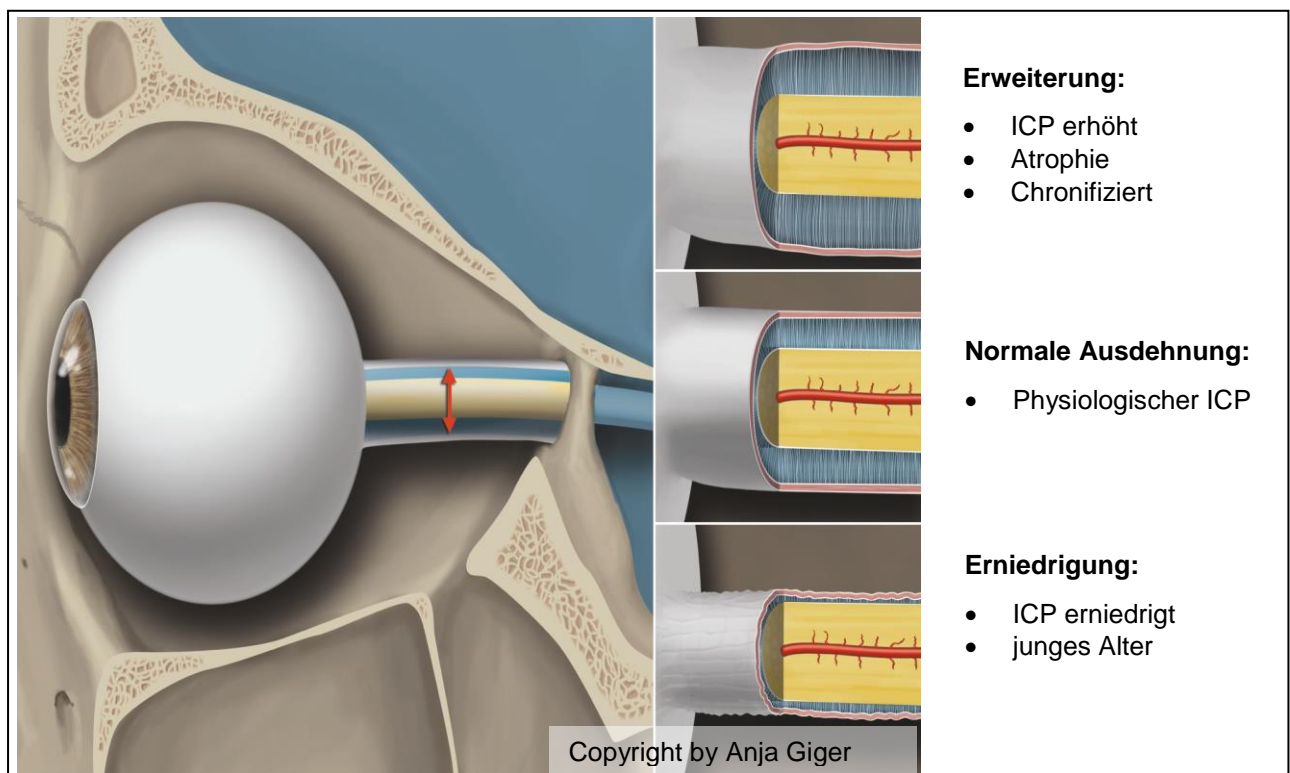


Abbildung 4: Dynamik der ONS (Anja Giger, Inselspital Bern®)

1.4 Anwendungsgebiete des ONSD in der klinischen Routine

Trotz ihres weitreichenden diagnostischen und therapeutischen Potenzials wird die Orbitasonographie bisher noch nicht in großem Umfang genutzt. Dabei sind die Anwendungsgebiete durchaus vielfältig. Man verwendet sie zur weiteren Abklärung des ICP bei einem Hirntumor oder bei intrakraniellen Blutungen, beispielsweise ausgelöst durch Kopfverletzungen. Besonders hilfreich ist die Ultraschallmessung des ONSD als Mittel bei der Folgeuntersuchung von Patienten nach einer Shunt-Therapie, wie sie zum Beispiel bei Hydrocephali angewandt wird, zur Kontrolle des Liquorflusses. Verwendung findet sie außerdem bei Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben, und bei der (Verdachts-)Diagnose eines Pseudotumor cerebri, was auch als idiopathische intrakranielle Hypertension, kurz IIH, bezeichnet wird.^{5, 6, 9} Wie bereits in vielen früheren Studien gezeigt stellt sich der Ausgangszustand des ONSD bei Normalisierung des ICP rasch wieder ein, wenn es sich um kurzzeitig erhöhte Hirndruckwerte gehandelt hat. Waren Werte allerdings über einen längeren Zeitraum zu hoch, so kann eine dauerhafte Erweiterung der ONS resultieren. Dieses Phänomen wurde unter anderem bei Patienten mit IIH beobachtet.⁸ Bei einer Untersuchung von zehn Teilnehmern, die an einem Pseudotumor cerebri litten, normalisierte sich bei der Hälfte der Probanden der ONSD nicht, obwohl der ICP erfolgreich nach einer Lumbalpunktion gesenkt wurde. Man vermutet, dass der Grund dafür eine Kompartimentierung des Subarachnoidalraums ist. Charakteristisch dafür ist eine herabgesetzte Liquorzirkulation rund um den Sehnerv – anscheinend eine mögliche Folge von erhöhtem ICP über längere Zeit hinweg. Als Pathophysiologie könnten krankhafte Degenerationen der trabekulären Strukturen innerhalb der ONS in Frage kommen, die den bidirektionalen Liquorfluss zu den basalen Zisternen, das heißt der Cisterna chiasmatica und der Cisterna interpeduncularis, beeinflussen.⁵

1.5 Vor- und Nachteile der Sonographie der Orbita

An dieser Stelle lohnt sich eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile der Orbitasonographie. Die Tatsache, dass der Sonographie eine erhöhte Untersuchervariabilität nachgesagt wird, kann eine Einschränkung für die Messung des ONSD mit Ultraschall darstellen. Allerdings ist laut einer Studie von Bäuerle et al. die Verlässlichkeit ebendieser Messung sehr hoch, nachdem sich der Untersucher mit

der Handhabung und Bedienung des Ultraschallgeräts und den anatomischen Strukturen der Orbita vertraut gemacht hat.¹⁰ Wenn man sich dessen bewusst ist, dass die Reliabilität sowohl unter verschiedenen Untersuchern als auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten groß ist, so erscheint die Sonographie anderen Bildgebungen, wie zum Beispiel der Computer- oder Magnetresonanztomographie, kaum unterlegen. Dennoch muss man festhalten, dass die Dimensionen beim ONSD vergleichsweise klein sind, da der Durchmesser der ONS stets nur wenige Millimeter beträgt. Hierbei sei angemerkt, dass laut Szabo TL die laterale Messungsgenauigkeit bei 12 MHz, wie es in diesem Setting der Fall war, systembedingt zwischen 0,3 und 0,17mm liegt. Das heißt, dass man gar nicht davon ausgehen kann, genauer messen zu können. Daher ist es umso wichtiger, mehrere Aufnahmen pro Auge anzufertigen. In dieser Studie wurden pro ONS drei Bilder generiert und gemittelt, wie es dem Messstandard entspricht. Dadurch werden die auftretenden Messungsgenauigkeiten trotz der vergleichsweise kleinen Dimensionen minimal gehalten.¹¹

best guess :

$$\lambda_{axial} = \frac{c}{f_{center}}$$

$$\lambda_{lateral} = \frac{3}{f_{center}}$$

notice : increasing resolution decreases penetration depth !

resolution	transducer center frequency							
	[MHz]							
[mm]	5-10	10-18	21	30	32	40	50	55
[µm]								
axial	0.3 – 0.15 (300-150)	0.15-0.086 (150-86)	0.073 (73)	0.051 (51)	0.048 (48)	0.038 (38.5)	0.031 (31)	0.028 (28)
lateral	0.6 – 0.3 (600-300)	0.3 – 0.17 (300-170)	0.14 (140)	0.1 (100)	0.094 (94)	0.075 (75)	0.06 (60)	0.055 (55)

Szabo TL: Diagnostic Ultrasound imaging: Inside Out; 2nd ed. Elsevier 2014

Abbildung 5: Tabelle der systembedingten Messungsgenauigkeiten¹¹

Man muss sich des Weiteren bewusst machen, dass beim Ultraschall der Orbita oft retrobulbäre lineare echoarme Artefakte entstehen, die die Messung beim Ungeübten verfälschen können. Das kann geschehen, wenn diese helleren Strukturen als Grenzen des Subarachnoidalraums und damit des ONSD verkannt werden.¹² Weiterhin muss man bedenken, dass man mit einer einmaligen Ultraschallmessung des ONSD nur

eine Momentaufnahme des ICP erhält, weshalb die Untersuchung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden muss, um die Veränderungen des Hirndrucks aufzuzeichnen. Diese Einschränkung gilt aber selbstverständlich auch für andere diagnostische Mittel, wie CT oder MRT. Nur mithilfe einer invasiven Sonde kann man Schwankungen des ICP kontinuierlich messen. Außerdem liefert die Sonographie keine quantitativen, sondern vielmehr qualitative Aussagen über den Hirndruck. Die mit dem Ultraschallgerät ermittelten Daten lassen – ebenso wenig wie die mit der CT oder MRT gemessenen Größen - keine direkte Abschätzung des ICP zu. Man kann damit nur ermitteln, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Hirndruck physiologisch oder pathologisch ist und die Tendenz, das heißt steigend oder sinkend, angeben.¹²

Dafür liegt die Sensitivität dessen, was gemessen werden kann, sprich ein erhöhter ICP, bei sehr guten 90%.⁶ Dies ist besonders beachtlich, wenn man sich vor Augen führt, wie schnell und unkompliziert diese Untersuchung abläuft. Daher empfiehlt es sich, bei allen Patienten mit Verdacht auf erhöhten ICP eine ONSD-Bestimmung durchzuführen. Denn es ist zu bedenken, dass die Orbitasonographie sehr wenig Aufwand mit sich bringt. Es ist lediglich ein Standardultraschallgerät nötig, man braucht kein Extramaterial oder muss längere Wartezeiten befürchten, wie etwa beim MRT. Dadurch ist sie eine kostengünstige Variante zu den übrigen Hirndruck-Messgeräten. Darüber hinaus kann sie unabhängig von Alter, BMI oder Erkrankung angewendet werden. Dadurch, dass sie eine nicht invasive Art der Diagnostik darstellt, kann die Sonographie des ONSD in besonderem Maß für schwerkranke und bettlägerige Patienten genutzt werden.

Außerdem ist sie beliebig wiederholbar und daher prädestiniert für Nachsorgeuntersuchungen, z. B. nach Einsetzen eines Shunts. So kann ohne großen Aufwand und ohne den kleinsten Schaden für den Patienten die Funktionalität des Shunts sichergestellt werden. Wie zuvor erwähnt bietet die Bestimmung des ONSD den Vorteil, dass dieser sehr schnell auf einen veränderten ICP reagiert, insbesondere das bulbäre Segment der ONS, deren bemerkenswerter Aufbau schon dargestellt wurde. Das heißt, dass der ONSD innerhalb weniger Sekunden seine Ausdehnung ändert und somit immer aktuelle Auskunft über den ICP liefert – im Gegensatz zum viel langsamer entstehenden Papillenödem, welches Stunden bis Tage braucht, um sich zu entwickeln und deshalb nur noch eine sehr untergeordnete Rolle bei der Hirndruckdiagnostik spielt.

1.6 Hirnatrophie bei Demenzerkrankungen

Eine interessante Frage ist, wie sich der ICP und folglich auch der ONSD ändert, wenn die Gehirnmasse degeneriert, wie es bei Demenzerkrankungen der Fall ist. Die beiden häufigsten Ursachen für kognitiven Verfall bei älteren Menschen sind Alzheimer-Demenz (AD) und vaskuläre Demenz (VD). Es handelt sich dabei um unterschiedliche Erkrankungen mit einer jeweils eigenen Pathophysiologie, jedoch können auch beide zugleich auftreten; man spricht dann von gemischter Demenz (mixed disease, MD). Für all diese Formen der Demenz gilt, dass der Verlust beziehungsweise die Atrophie grauer Hirnmasse der bedeutendste Einflussfaktor für die kognitive Verschlechterung ist.¹³ Bei der Alzheimer-Erkrankung akkumulieren zunächst extrazellulär Plaques aus Amyloid. Es wird angenommen, dass eine Dysregulation einer Vorstufe des Amyloidproteins zur übermäßigen Produktion von β -Amyloid führt. Dieses oligomerisiert und bildet toxische Fibrillen, aus denen die Amyloid-Plaques bestehen. In einer Studie von Suzuki et al von 2015 stellte man fest, dass der Liquorfluss bei jungen Probanden im Vergleich zu älteren signifikant abnimmt. Vergleicht man die älteren Probanden mit altersgemachten Alzheimer-Demenz-Patienten, ergibt sich wiederum eine signifikante Abnahme des Liquorflusses. Dadurch kann natürlich weniger β -Amyloid abtransportiert werden. Die starke Abnahme des Liquorflusses ist also eine weitere Komponente beim Entstehen und Fortschreiten der Alzheimer-Demenz.¹⁴ Das gleiche Ergebnis wurde bei Mäusen gefunden.¹⁵ Diese Entwicklung beginnt schon viele Jahre bevor die Demenz auftritt. Außerdem entwickelt sich intrazellulär ein wachsendes Durcheinander aus Neurofibrillen, auf Grund einer Dysregulation von τ -Kinasen. Als Konsequenz entstehen oxidativer Stress und schließlich Verlust von Synapsen und Zelltod.^{16, 17} Visualisiert wird dies in der Bildgebung als Atrophie der grauen Gehirnmasse. Bei der vaskulären Demenz steht eine Gefäßerkrankung, meistens eine Mikroangiopathie, im Vordergrund. In der Vorgeschichte der Betroffenen sind daher oft Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIA) zu verzeichnen. Typisch sind multiple lakunäre Insulte in der Bildgebung. Diese haben Veränderungen der grauen sowie weißen Hirnmasse als Konsequenz. Zu den wichtigsten Risikofaktoren gehören geringe Schulbildung, familiäre Häufung, Depression, Hypercholesterinämie, Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht, Bewegungsmangel, Vorhofflimmern, Rauchen und einige mehr. Wie man erkennen kann sind dabei sehr viele vaskuläre Risikofaktoren enthalten. Deshalb

steht fest, dass die Demenz in einigen Fällen durch Gefäßerkrankungen und deren Folgeschäden am Gehirn (mit)verschuldet ist.¹⁸

1.7 Prävalenz und Geschlechterverteilung der Demenz

Die Prävalenz der Demenzerkrankung liegt in Deutschland bei knapp 2%, das heißt, circa 1,5 Millionen Deutsche sind davon betroffen, weltweit sind es schätzungsweise 45 Millionen Menschen. Laut Statistiken wird die Prävalenz in Deutschland bis 2050 auf etwa 4% ansteigen, was der steigenden Lebenserwartung geschuldet ist. Denn die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt mit zunehmendem Alter drastisch an. Leiden bei den 65- bis 69-Jährigen nur 1% an Demenz, sind es bei den über 90-Jährigen schon 40%.^{19, 20} Wirft man einen Blick auf die Geschlechterverteilung, wird deutlich, dass bei den über 65-Jährigen 6,6% der Männer und 10,5% der Frauen dement sind. Relativ ausgedrückt sind demnach 70% aller an Demenz erkrankten Menschen weiblich. Dieser Unterschied hat mehrere Gründe. Einerseits werden Frauen bekanntlich im Durchschnitt älter als Männer. Andererseits scheinen Frauen im Vergleich zu Männern mit der Krankheit Demenz länger zu überleben. Ursachen dafür sind noch nicht bekannt. Was außerdem in mehreren Studien postuliert wurde, ist die Tatsache, dass das weibliche Geschlecht in höheren Altersstufen, das heißt 75 und mehr Jahre, wahrscheinlich ein höheres Erkrankungsrisiko aufweist. Es wird davon ausgegangen, dass das höhere Demenzrisiko für Frauen daran liegt, dass sie durchschnittlich öfter an Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes und anderen Risikofaktoren leiden als gleichaltrige Männer. Das heißt, dass das Geschlecht für das Risiko, an Demenz zu erkranken, durchaus eine Rolle spielt.^{21, 22} Die Verteilung der verschiedenen Formen der Demenz sind folgende: Etwa 55% sind Alzheimer-Demenz, etwa 20% entfallen auf vaskuläre und 15% auf die gemischte Demenz, knapp 10% gehören zu anderen Subgruppen, wie frontotemporale oder Lewy-Körperchen-Demenz.

1.8 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, zu ermitteln, ob beziehungsweise inwieweit der Optikusnervenscheidendurchmesser (ONSD) die zerebrale Atrophie widerspiegelt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Atrophie und Hirnelastizität soll über dynamische (durch Änderung der Orthostase und durch Erhöhung des ICP durch positiven-endexpiratorischen Druck (PEEP)) ONSD Messungen genauer untersucht werden. Zudem wird der Einfluss bestimmter Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Nebenerkrankungen geprüft.

2 Material, Methode und Basisstatistik

2.1 Technische Angaben zur Untersuchung

Die Orbitasonographie kann mit den meisten modernen Farbduplex-Ultraschallgeräten durchgeführt werden, die mit einem Hochfrequenz-Linearschallkopf ausgestattet sind. Um eine vernünftige

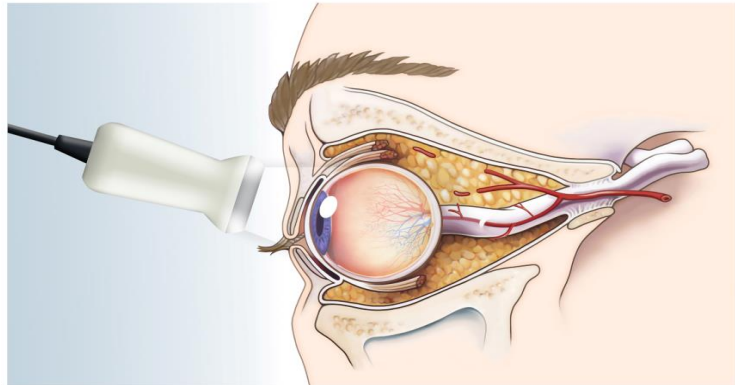


Abbildung 6: Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse während der Messung²

Raumauflösung zu erreichen und die Integrität des Schallkopfes sicher zu stellen, sollte man Frequenzen von mindestens 10 MHz verwenden. In unserem Fall waren es 12 MHz. Die Schallwellenintensität muss den Anforderungen der Augensonographie entsprechend dem ALARA-Prinzip („as low as reasonable achievable“ = so viel wie nötig und so wenig wie möglich) angepasst werden, um Schaden an Linse und Retina zu vermeiden. Dies resultiert nicht in einer geringeren Bildqualität, weil weder die Linse noch der Glaskörper signifikante Anteile der Ultraschallenergie aufnehmen.

Potentielle physiologische Gefahren wären unter anderem Kavitation (Hohlraumbildung) und – in Abhängigkeit von der Expositionszeit – ein Temperaturanstieg. Dies kann Strukturen am Auge wie z.B. Linse, Retina oder Choroidea betreffen. Das wurde in Tierexperimenten gezeigt, jedoch mit einer hohen Schallwellenintensität. Deshalb schränken aktuelle Richtlinien, die von der US FDA herausgegeben wurden, die zeitlich begrenzte Intensität auf Durchschnittswerte von bis zu 50mW/cm² und einen mechanischen Index (MI) von bis zu 0.23 ein.

Der MI, ein Indikator für die Schallwellenstärke auf dem Bildschirm, ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass ein wichtiger klinischer nicht-thermischer Schaden während der diagnostischen Untersuchung auftreten könnte.

Die meisten Untersuchungen dauern weniger als 10 Minuten pro Auge, was die Wahrscheinlichkeit einer thermischen Schädigung begrenzt. Um einer Kavitation vorzubeugen, wurden folgende Einstellungen vorgenommen:

B-Modus; Frequenz 12 MHz; MI=0,1

2.2 Teilnahmekriterien und Datenerhebung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt und in Einklang mit den ethischen Standards durchgeführt. Diese wurden in der Deklaration von Helsinki 1964 festgelegt und zuletzt durch die WMA-Generalversammlung 2013 in Fortaleza revidiert.

Im Zeitraum vom März 2014 bis Februar 2015 nahmen insgesamt 241 Probanden an dieser Studie teil. Davon waren 124 Frauen und 117 Männer. Sie wurden vor allem im Bezirksklinikum Regensburg akquiriert. Nicht nur Patienten der Neurologie und der Psychiatrie, sondern auch Begleitpersonen, Besucher und das Personal sind als Teilnehmer mit einbezogen worden. Nach bestimmten Kriterien wurden die Freiwilligen für die Studie ausgewählt. Sie durften in der Vergangenheit keinen Schlaganfall erlitten haben, da dieser zu unvorhersehbaren Änderungen des Hirngewebes und dessen Elastizität führen kann. Von dieser Regelung ausgenommen sind Patienten mit vaskulärer Demenz. Bei diesen muss man mit multiplen vorausgegangenen ischämischen Insulten rechnen, was bei der Aus- und Bewertung der Ergebnisse natürlich berücksichtigt wurde. Ebenso konnten Patienten mit Multipler Sklerose nicht in die Studie aufgenommen werden. Bei ihnen besteht das Problem, dass der Sehnerv einen pathologisch verkleinerten Durchmesser aufweisen kann. In diesem Fall würde die Messung des ONSD falsch niedrige Werte liefern. Ähnlich ist es bei Patienten mit Glaukom. Krankheitsbedingt entstehen eine Exkavation und folglich eine Atrophie der Sehnervenpapille.

Zu Beginn wurde den Probanden ein kurzer Überblick über die anstehende Untersuchung gegeben. Selbstverständlich sind den Teilnehmern auch Ziele und Hintergründe unserer klinischen Studie erläutert worden. Voraussetzung für die Aufnahme der Probanden in unsere Studie war die Einverständniserklärung. Diese wurde den Teilnehmern von der jeweiligen Untersucherin, Christin Knüppel beziehungsweise Martina Veitweber, schriftlich vorgelegt oder vorgelesen - je nach Verfassung des potentiellen Teilnehmers. Erst nach der Aushändigung der Unterschrift durch einen Probanden bzw. dessen gesetzlichen Vertreter (im Fall einer Betreuung des an Demenz erkrankten Probanden) und damit der Bekundung, freiwillig an der Untersuchung und der Studie teilnehmen zu wollen, konnte die Datenerhebung beginnen. Dazu gehörten:

- Vor- und Nachname, um beim ausgefüllten Aufklärungsbogen nachzuvollziehen, dass alle Untersuchten aufgeklärt wurden und schriftlich ihre Einwilligung bezeugt haben. Bei der Auswertung wurden diese Daten anonymisiert.
- Geburtsdatum und Alter, um entsprechend eine Einteilung in die drei unterschiedlichen Altersgruppen A bis C (20 bis 39 Jahre, 40 bis 60 Jahre, über 60 Jahre) vorzunehmen.
- Danach wurden sowohl Puls als auch Blutdruck gemessen, um eine mögliche Korrelation zum ONSD zu eruieren.
- Größe und Gewicht, um auch hierbei einen eventuellen Zusammenhang zwischen BMI und dem ONSD feststellen zu können.
- Vorerkrankungen jeglicher Art, Hypertonus, Diabetes mellitus und derzeitige Medikamente, um eine Verfälschung der Daten ausschließen zu können oder möglicherweise bestehende Zusammenhänge zu erkennen.

Wir führten diese Erhebungen zu Beginn durch, um den Probanden die Möglichkeit zu geben, sich an die neue Situation zu gewöhnen, zur Ruhe zu kommen und folglich keine falsch hohen Ergebnisse bei der Sonographie des ONSD zu bekommen. Die Teilnehmerzahl beläuft sich auf 241 Personen. Davon waren 54 demenz; diese Teilnehmer werden in einer separaten Gruppe aufgeführt. Wenn man sie einer Altersgruppe zuordnen würde, müsste man sie zu den über 60-Jährigen (Gruppe C) zuweisen. 187 Probanden waren gesund. Im Einzelnen gehören 70 zur Altersgruppe A (20 - 39 Jahre), 57 zur Gruppe B (40 - 60 Jahre) und 60 zu den über 60-Jährigen (Gruppe C), bei denen angenommen wurde, dass Sie einen physiologischen Hirndruck aufweisen. Das heißt, die Probanden gaben an, dass sie gesund sind und sich in der Vergangenheit keiner Lumbalpunktion unterzogen haben oder wissentlich eine Pathologie bezüglich des Liquorflusses oder Hirndrucks besteht.

	A	B	C	Demenzpatienten
n	70	57	60	54
Männlich	27	31	35	31
Weiblich	43	26	25	23
Mittleres Alter in Jahren	26	50	69	76

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer, wobei A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60-Jahre

Des Weiteren wurden 54 Patienten aus der Gedächtnisambulanz der Psychiatrie Regensburg untersucht, die an verschiedenen Formen der Demenz leiden, darunter 24-mal Alzheimer-Demenz, 12 vaskuläre Demenz und weitere 12 gemischte Demenz, zusätzlich 4-mal Lewy-Körper- und 2-mal frontotemporale Demenz. Bei diesen Patienten lag meistens bereits ein zerebrales CT oder MRT vor, sodass der Grad der Atrophie, das heißt der Hirnsubstanzminderung, auf diesem Wege beurteilt werden konnte. Als Maß der Atrophie dient der Durchmesser des 3. Ventrikels, der bei unserer sonographischen Untersuchung erneut bestimmt wurde. Die Messung wurde von beiden Seiten, das heißt bei der rechten und linken Schläfe, mit einem Schallkopf für transkranielle Messungen durchgeführt. Dieser sendet Schallwellen mit einer Frequenz von 1.5 MHz aus und empfängt die 1. harmonische Frequenz von 3 MHz (phase inversion Technik). Wir haben den Durchmesser des 3. Ventrikels zweimal bestimmt, um die beiden Messergebnisse miteinander vergleichen und somit eine höhere Validität gewährleisten zu können. Bei Übereinstimmen der Werte wurde ein Mittelwert gebildet, ansonsten nochmal neu gemessen, damit Fehler möglichst minimiert werden. Um zu zeigen, inwieweit die Ultraschall-Ergebnisse mit denen aus den CT- oder MRT-Bildern übereinstimmen, wurden jeweils die Weite der dritten Ventrikel miteinander verglichen. Es wird angenommen, dass der 3. Ventrikel als Teil der inneren Liquorräume mit steigendem Hirndruck breiter wird. Wenn allerdings schon eine Atrophie vorliegt, kann es sein, dass die Liquorräume erweitert sind, ohne dass ein Anhalt auf einen erhöhten Druck besteht. Dies kann man sich folgendermaßen erklären: Wenn das Gehirn an Substanz verliert, wird der entstehende Raum von Liquor aufgefüllt. Dadurch erscheinen die Liquorräume eventuell verbreitert.

Nach der Erhebung all dieser Daten wurde mit der orbitalen Sonographie begonnen. Die Messungen wurden von den Studentinnen der Humanmedizin Christin Knüppel und Martina Veitweber durchgeführt, die mehrere Monate zuvor in die Technik und die Untersuchungsmethoden der transorbitalen und transkraniellen Sonographie eingeführt wurden. Sie wurden von erfahrenen Untersuchern begleitet, bis sie die Ultraschalluntersuchung selbstständig durchführen konnten und die Ergebnisse bei gleichen Patienten übereinstimmten. Dadurch wurde eine Interobserver-Reliabilität gewährleistet.

2.3 Praktische Durchführung der ONSD-Messung



Abbildung 7: Untersuchungsaufbau²

Während der Untersuchung liegt der Proband waagrecht mit geschlossenen Augen auf einem Stuhl, dessen Lehne verstellbar ist. Eine Schicht Ultraschall-Gel wird auf die geschlossenen Augenlider aufgetragen, worauf der Schallkopf auf das obere Augenlid platziert wird. Die Hand des Untersuchers liegt auf der Stirn und dem Orbitarand, um den Druck auf den Augapfel zu minimieren. Damit die Sicht auf anatomische Strukturen, insbesondere den Sehnerv, optimiert wird, schwenkt man den Schallkopf etwas zur temporalen Seite und fordert den Patienten auf, seinen Blick bei geschlossenen Augen gerade nach oben zu halten. Der Druck auf den Augapfel sollte so gering wie möglich sein, um eine Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit in retro-orbitalen Gefäßen zu vermeiden und die Untersuchung für die Probanden angenehm zu gestalten.

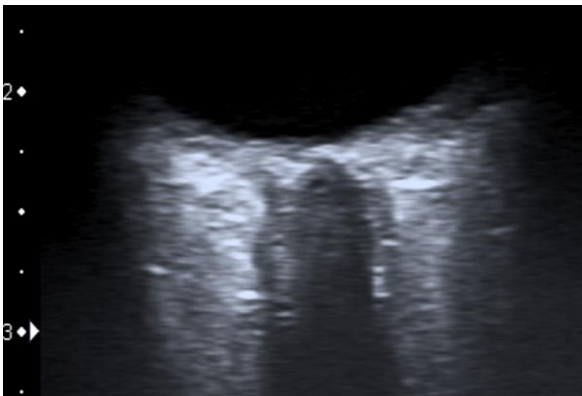


Abbildung 8: Sonographische Aufnahme der ONS³

Der Sehnerv erscheint als echoarme Struktur hinter Retina und Papille und liefert einen anatomischen Orientierungspunkt. Der ONSD wird definitionsgemäß 3mm hinter der Lamina cribrosa gemessen, senkrecht zum Verlauf des Sehnervs, indem die Distanz zwischen den hyperechogenen Grenzen der ONS ausgemessen wurde. Dass die nasale Seite des Auges auf der linken Bildschirmseite dargestellt wird, ist eine Konvention, damit man sich leichter orientieren kann, und ermöglicht Seitenvergleiche.

Insgesamt wurden bei jeder Messreihe jeweils drei Ultraschallbilder pro Auge aufgezeichnet, um später einen Mittelwert zu bilden. Die erste Messreihe fand im

Liegen statt. Danach sollten die Probanden aufstehen und sich mit dem Gesicht dem Untersucher zuwenden.

Während dieser Untersuchung konnten sie sich am Stuhl festhalten, um ruhiger stehen zu können und bei eventuell aufkommendem Schwindel sicherer zu stehen. Die an Demenz-erkrankten Patienten hingegen wurden lediglich vom

liegenden in den sitzenden Zustand gebracht, sodass sie nicht selbstständig vom Stuhl aufstehen und mit geschlossenen Augen aufrecht stehen mussten. Auf Grund ihrer Erkrankung und ihrem Alter wäre dies für die Studienteilnehmer zu gefährlich. Bei dieser zweiten Messreihe wurde zunächst ein Bild pro Auge angefertigt, um schnellstmöglich die Sofortreaktion nach dem Aufrichten aufzeichnen zu können. Während der nächsten Minute entstehen weitere zwei Bilder pro Auge.

Nachdem die Probanden insgesamt fünf Minuten standen, wurde die dritte Messreihe begonnen, bei der weiterhin im Stehen drei Bilder pro Auge angefertigt wurden. Auch dieser Teil der Messung war nicht bei allen Probanden umsetzbar, da bei einigen die körperliche Verfassung ein so langes Stehen nicht zugelassen hätte.

Nach diesen Stehend-Messungen durften sich die Probanden wieder auf den Stuhl legen, um eine spezielle weitere Untersuchung vornehmen zu können. Diese kam nur bei Probanden infrage, deren Herz-Kreislauf-System einigermaßen belastbar war. Wir verwendeten dafür ein Gerät, bei dem ein PEEP (positive end-expiratory pressure) von 20cm H₂O erzeugt wird. Die Studienteilnehmer sollten versuchen, durch das Mundstück zu atmen. Dadurch war das Ausatmen deutlich erschwert, weil gegen den PEEP geatmet werden musste. Als Reaktion darauf muss der Proband einen höheren intrathorakalen und auch intrakraniellen Druck aufbringen, um weiterhin die forcierte Expiration aufrechtzuerhalten. In unserer Studie wollten wir herausfinden, ob dieser Druckanstieg auch den Hirndruck beeinflusst und ob sich der ONSD daraufhin temporär verändert. In dieser vierten Messreihe wurden wiederum drei Bilder pro Auge angefertigt und dann der Mittelwert gebildet. Zusätzlich wurde wie oben beschrieben von jedem Patienten der Durchmesser des 3. Ventrikels bestimmt.

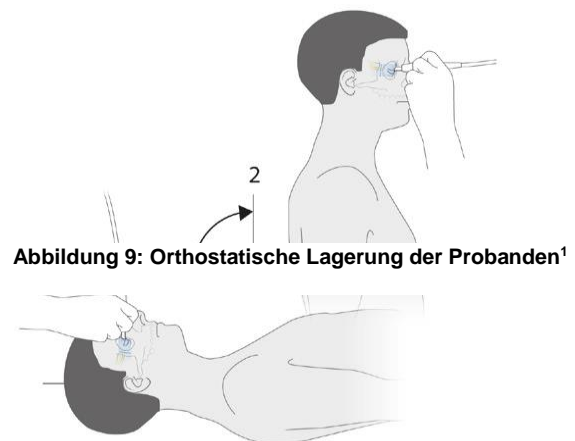


Abbildung 9: Orthostatische Lagerung der Probanden¹

Die Auswertung der Daten aller 241 Probanden erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in Kooperation mit dem biometrischen Büro der Universität Regensburg.

3 Ergebnisse

3.1 Messung des 3. Ventrikels mit Ultraschall und MRT/CT

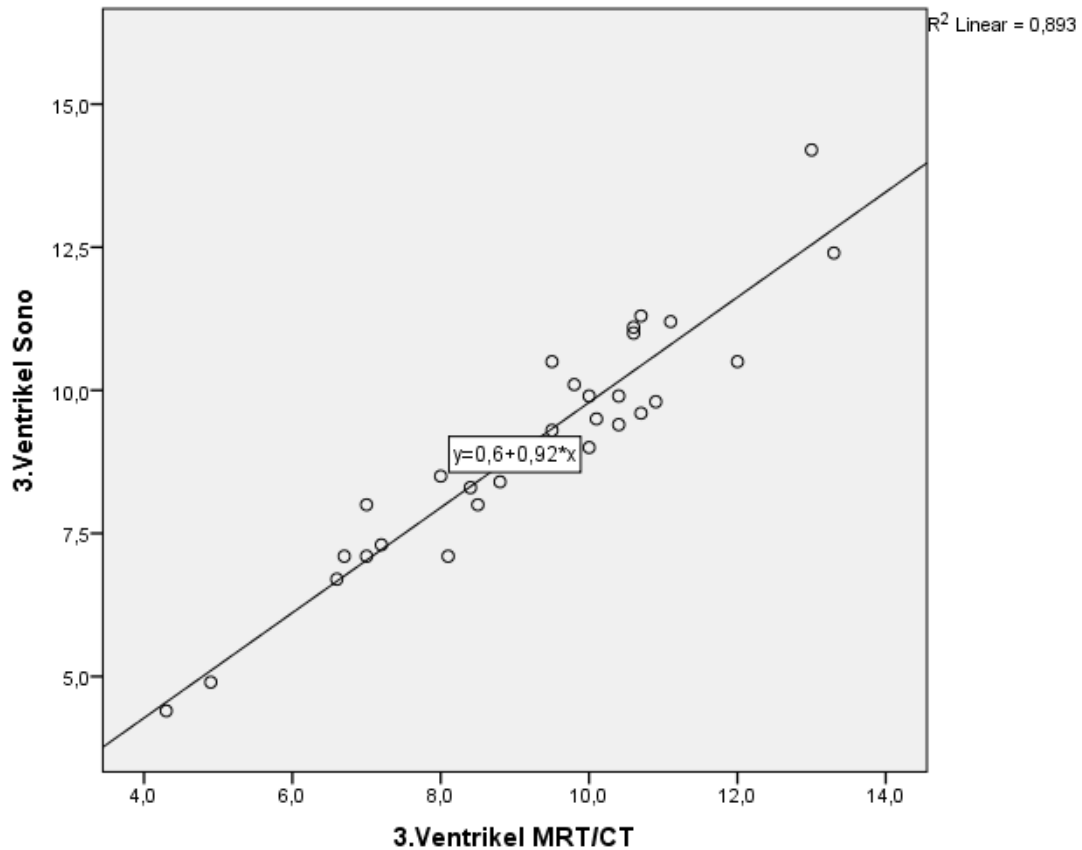


Abbildung 10: Korrelation des 3. Ventrikels in der Sonographie und im MRT/CT: Grafisch mit Winkelhalbierender und deskriptiv im Bland-Altman-Plot

Bei den an Demenz erkrankten Teilnehmern, die zuvor schon eine kraniale Bildgebung erhalten haben (n=31), wurden die Durchmesser des 3. Ventrikels verglichen. Man sieht, dass die Breite des 3. Ventrikels individuell sehr unterschiedlich ist – von Werten mit 4mm bis hin zu 13mm. Beachtenswert ist, dass die Messergebnisse der transkranialen Sonographie sehr genau mit denen aus dem Goldstandard der Bildgebung (cMRT, cCT) übereinstimmen. Die Standardabweichung beträgt 0,69mm.

Bland-Altman-Plot (Angaben in mm)

Diff		
N	Valid	31
	Missing	0
Mean		-0.1516
Median		-1.000
Std. Deviation		.69131
Range		2.70
Minimum		-1.50
Maximum		1.20

3.2 Zusammenhang zwischen ONSD und 3. Ventrikel

Der Durchmesser des 3. Ventrikels wird als Maß für die Atrophie oder den vorherrschenden Hirndruck genutzt. Ist der 3. Ventrikel schmal, so werden eine relevante Hirnsubstanzminderung sowie ein pathologisch erhöhter Hirndruck unwahrscheinlich. Es sei denn, der Ventrikel ist auf Grund eines Liquorunterdrucks, einer Hirnschwellung, eines Subduralhämatoms etc. pathologisch schmal. Ist er dagegen stark erweitert, ist dies ein Indiz für eine Atrophie oder einen erhöhten ICP, beispielsweise bei einer Liquorabflussstörung. Da der ONSD ebenso als Mittel zur Bestimmung des ICP dient, haben wir den Zusammenhang zwischen dem 3. Ventrikel und dem ONSD ermittelt.

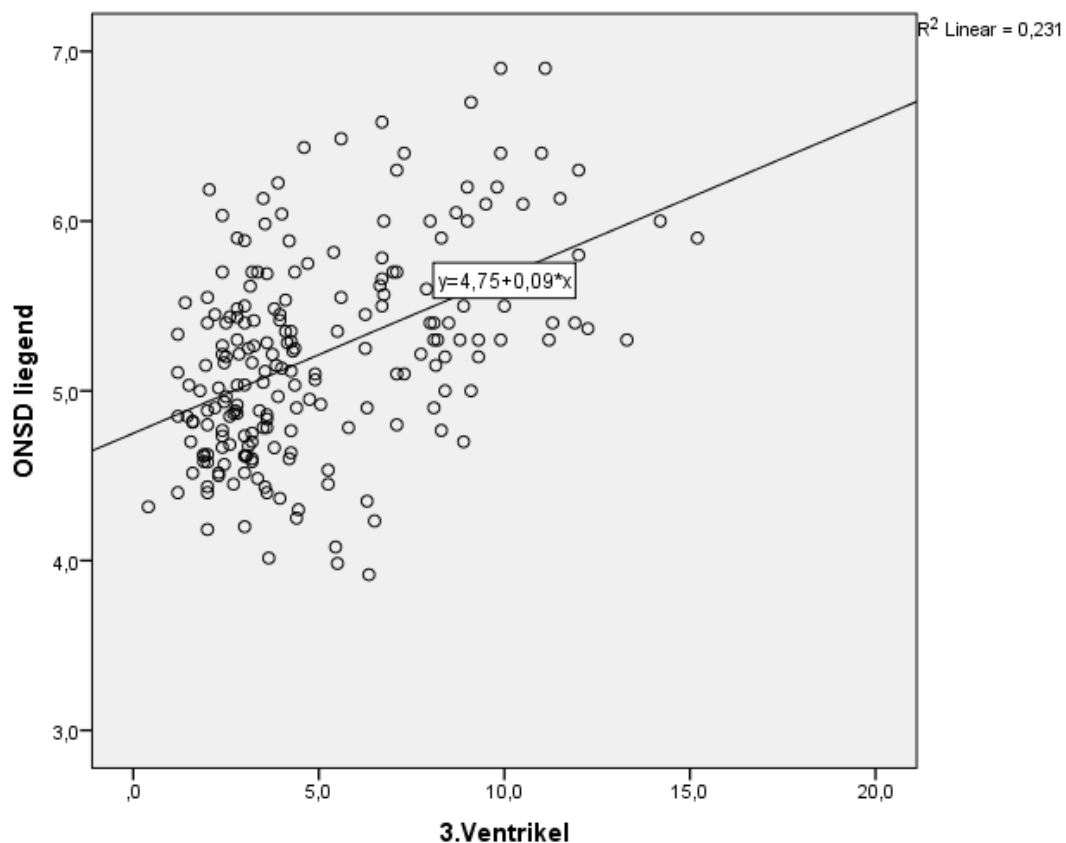


Abbildung 11: Korrelation zwischen ONSD im Liegen und 3. Ventrikel bei n=241 Personen (Angaben in mm)

Man kann beim Betrachten der Abbildung 11 gut erkennen, dass mit steigendem 3. Ventrikel auch der Durchmesser der ONS zunimmt. Allerdings fällt eine beträchtliche Streuung der Punkte auf. Die Regression R entspricht 48,1%, R^2 liegt daher bei 23,1%.

Damit ist ein moderater Zusammenhang zwischen ONSD und 3. Ventrikel festgestellt. Da der 3. Ventrikel allerdings kein absolut linearer Marker für erhöhten ICP oder für Atrophie darstellt, sondern individuellen Schwankungen unterliegt, wurde ein experimenteller Cut-off Wert von 9mm gewählt. Vergleicht man nun die ONSD von Probanden mit einem 3. Ventrikel <9mm mit Probanden mit ≥ 9 mm, so ergibt das Bild aus der Abbildung 12.

Hier zeigt sich deutlich, dass Personen mit erweitertem 3. Ventrikel, das heißt mit fortgeschrittener Atrophie oder erhöhtem Hirndruck, größere ONSD haben. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,000$).

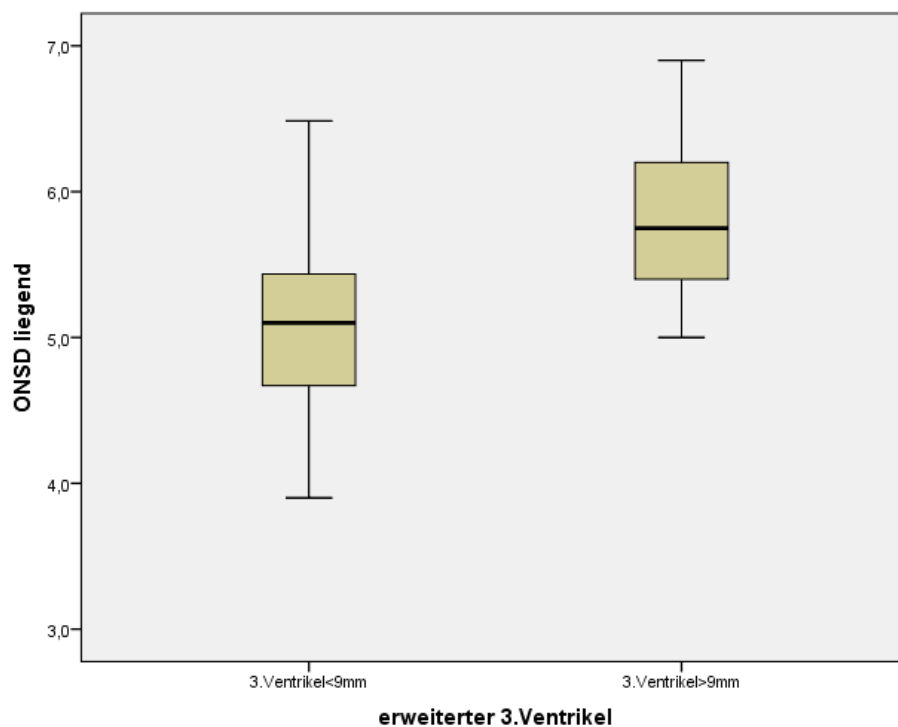


Abbildung 12: Unterschied des ONSD bei Probanden mit 3. Ventrikel < und ≥ 9 mm

	3. Ventrikel < 9mm	3. Ventrikel ≥ 9 mm	Signifikanz
n	178	31	
ONS D \pm SD in mm	5,1 \pm 0,5	5,8 \pm 0,5	p<0,000
Durchschnittsalter in Jahren	50 \pm 20	76 \pm 7	p<0,000
Männlich	86	20	p=0,1
Weiblich	92	11	

(SD: Standardabweichung, n: Anzahl der Probanden)

Tabelle 2: Statistik zur Abbildung 12

3.3 Einfluss des Alters auf den ONSD und 3. Ventrikel

Um herauszufinden, ob und wie sich das Alter auf die beiden Parameter 3. Ventrikel und ONSD auswirken, haben wir Altersgruppen (A bis C) von 20 bis 39 Jahren, von 40 bis 60 Jahren und von über 60 Jahren gebildet. Damit keine Verzerrung durch krankheitsbedingte Atrophie entsteht, sind an Demenz erkrankte Probanden aus den folgenden Grafiken ausgeschlossen.

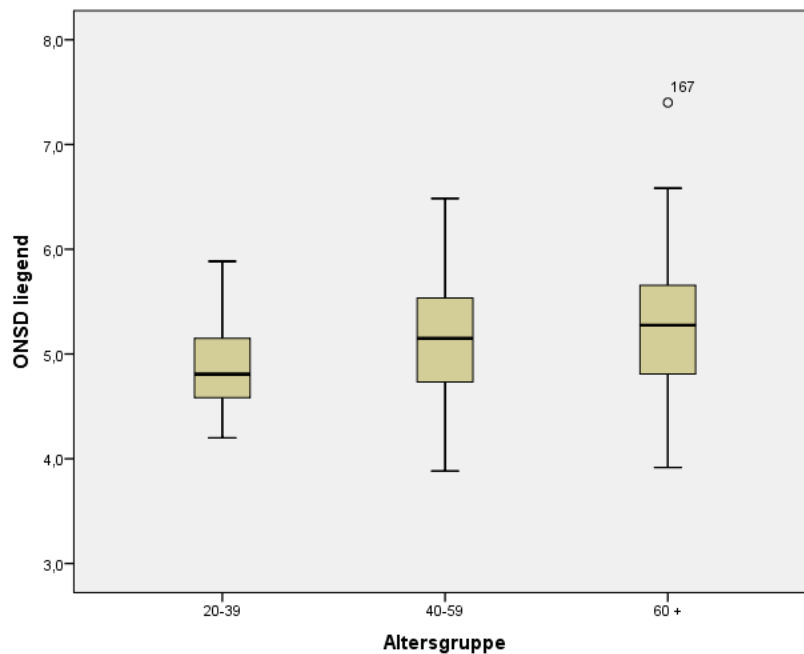


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Alter und ONSD

	A	B	C	Signifikanz
n	70	57	60	
ONSD ± SD in mm	4,9 ± 0,4	5,1 ± 0,6	5,3 ± 0,7	p(A/B)=0,006 p(B/C)=0,1 p(A/C)<0,000

Tabelle 3: ONSD und Alter: A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60 Jahre

Es fällt auf, dass der ONSD mit steigendem Alter breiter wird. Zwischen den ersten beiden Altersgruppen beträgt der Anstieg 0,2mm. Dieser Unterschied ist signifikant ($p=0,006$). Von der Gruppe B (40 bis 60 Jahre) und C (über 60 Jahre) ist der Unterschied mit einem $p=0,1$ nicht signifikant.

Vergleicht man die Altersverteilung, so stellt man fest, dass bei den 20- bis 39-Jährigen der Altersdurchschnitt bei 26 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 5,5 Jahren liegt. Von den 70 Probanden aus dieser Gruppe sind 43 weiblich und 27 männlich. Aus der Altersgruppe 40 bis 60 Jahre sind 26 Frauen und 31 Männer vertreten. Dabei liegt der Altersdurchschnitt bei 50 Jahren mit einer SD von 5,5 Jahren.

	A	B	C
n	70	57	60
Weiblich	43 (61,4%)	26 (45,6%)	25 (41,7%)
Männlich	27 (38,8%)	31 (54,4%)	35 (58,3%)
Mittleres Alter ± SD	26 ± 5,5	50 ± 5,5	69 ± 6,1
Altersspektrum (Range)	20-39	40-60	61-85

Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der einzelnen Altersgruppen: A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60 Jahre

Ebenso wie der ONSD nimmt auch der 3. Ventrikel mit steigendem Alter zu. Der Unterschied ist jedoch, dass der 3. Ventrikel zwischen allen drei Altersgruppen deutlich ansteigt ($p < 0,00$). Im Gegensatz dazu ist beim ONSD nur ein signifikanter Unterschied zwischen der Altersgruppe A und den beiden anderen (B und C), während zwischen den 40- bis 60-Jährigen (B) und den über 60-Jährigen (C) hinsichtlich ihres ONSD keine relevante Änderung mehr zu erkennen ist.

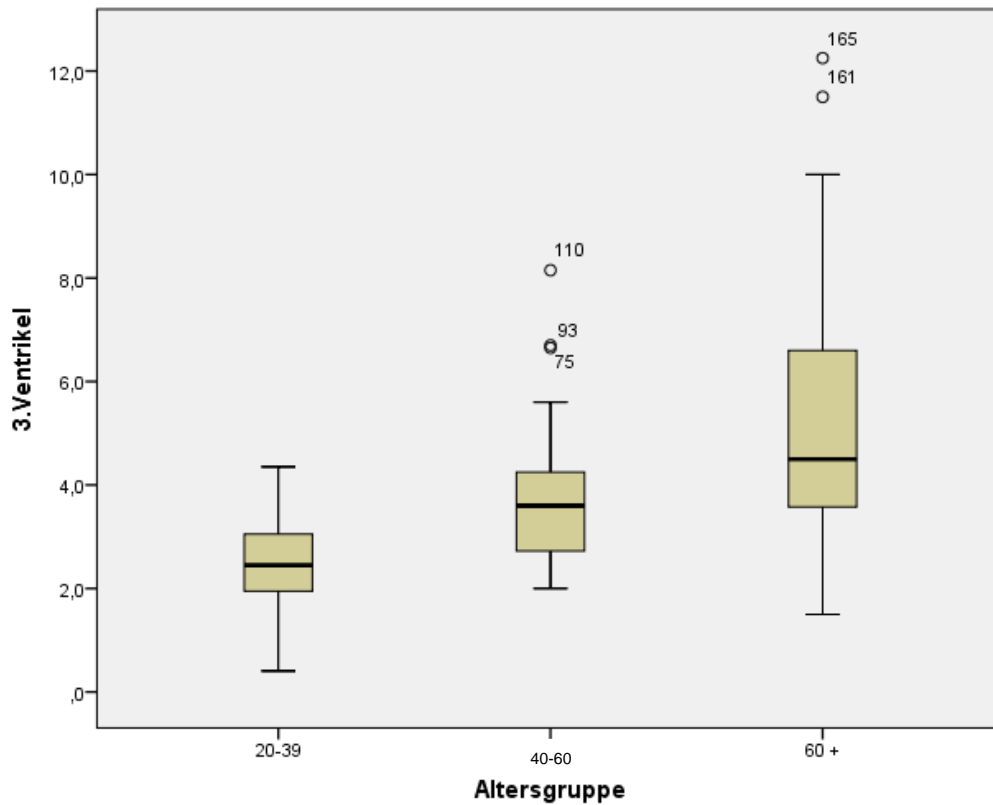


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen 3. Ventrikel und Alter

	A	B	C	Signifikanz
n	61	48	48	
3. Ventrikel ± SD	2,5 ± 0,9	3,8 ± 1,3	5,3 ± 2,4	p(A/B)<0,000 p(B/C)<0,000 p(A/C)<0,000

Tabelle 5: 3. Ventrikel und Alter: A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60 Jahre

3.4 Einfluss des Geschlechts auf ONSD und 3. Ventrikel

Ähnlich wie das Alter hat auch das Geschlecht einen Einfluss auf den ONSD. Als zentrale Aussage kann man festhalten, dass Frauen im Durchschnitt einen schmalere ONSD als Männer haben.

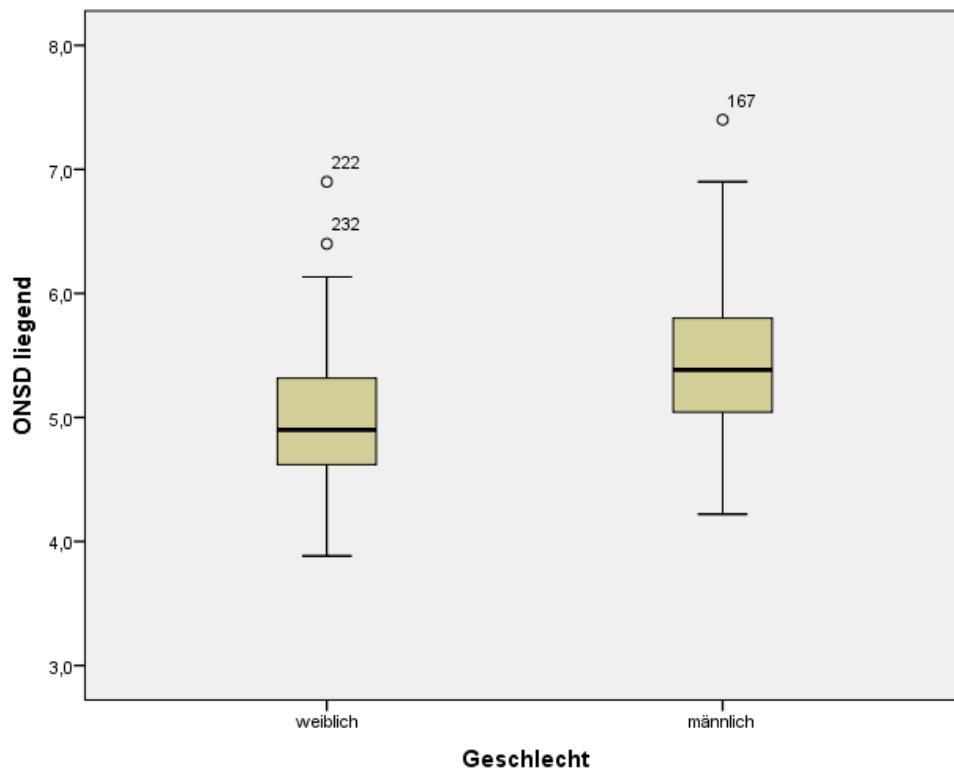


Abbildung 15 und Tabelle 6: ONSD bei Männern und Frauen, n=241

	Männlich	Weiblich	Signifikanz
n	124	117	
ONSD ± SD	5,4 ± 0,6	5,0 ± 0,5	p<0,000

Die Mittelwerte von Männern und Frauen unterscheiden sich signifikant (ca. 0,4mm, $p < 0,00$). Beim Vergleich des 3. Ventrikels zeigt sich, dass auch hier die Frauen einen kleineren Durchmesser aufweisen. Das p liegt im T-Test bei 0,003.

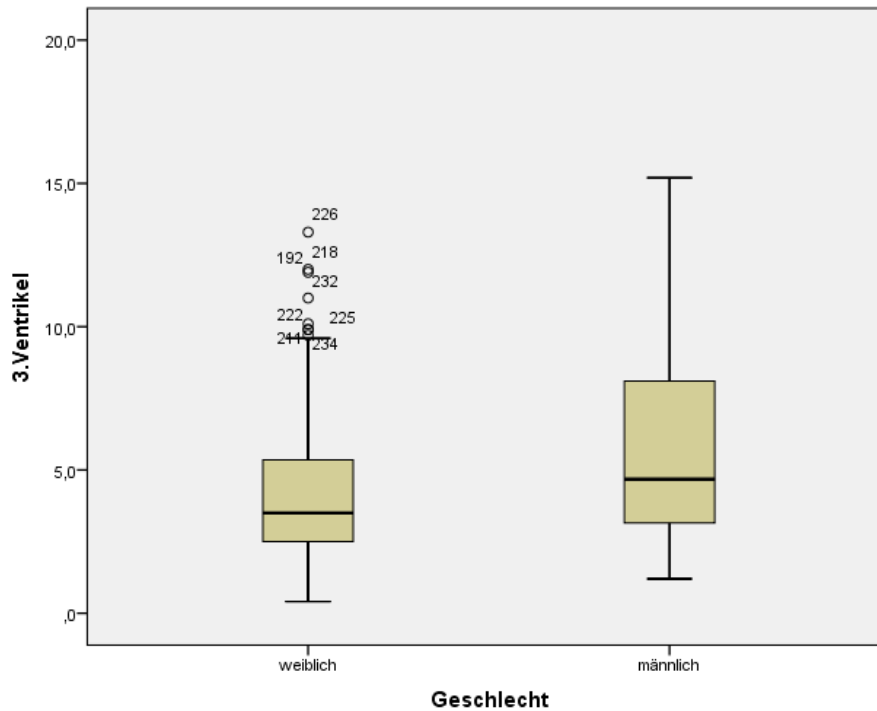


Abbildung 16 und Tabelle 7: Einfluss des Geschlechts auf den 3. Ventrikel

	Männlich	Weiblich	Signifikanz
n	106	103	
3. Ventrikel ± SD	5,7 ± 3,2	4,5 ± 2,8	p=0,003

Da im vorigen Absatz der Einfluss des Alters beschrieben wurde, sind hier nun beide Größen miteinander kombiniert.

Alter	ONSD Männer	ONSD Frauen
20-39	5,0 ± 0,4	4,8 ± 0,3
40-60	5,3 ± 0,5	4,8 ± 0,6
über 60	5,5 ± 0,6	5,0 ± 0,6

Alter	3. Ventrikel Männer	3. Ventrikel Frauen
20-39	2,6 ± 0,8	2,5 ± 0,9
40-60	3,8 ± 1,2	3,8 ± 1,5
über 60	6,1 ± 2,6	4,1 ± 1,5

Tabelle 8: Zusammenschau: Einfluss von Geschlecht und Alter auf ONSD und 3. Ventrikel

Analysiert man die ONSD-Werte gesplittet nach Alter und Geschlecht, so fällt auf, dass mit dem Alter auch der ONSD zunimmt. Allerdings muss diese Aussage differenziert betrachtet werden. Bei den Männern steigt der ONSD in jeder Altersgruppe um etwa 0,2mm. Statistisch signifikant ist allerdings nur die Zunahme zwischen der Gruppe A und C mit $p < 0,00$. Obwohl es keine Signifikanz dafür gibt, ist der Trend, dass der ONSD bei Männern konstant mit dem Alter zunimmt, dennoch gut sichtbar. Bei den Frauen zeigt sich eine andere Entwicklung. Durchschnittlich ändert sich der ONSD während der gesamten Lebenszeit nur um 0,2mm. Diese Zunahme beobachteten wir bei der Unterscheidung der Altersgruppen B und C. Das heißt, dass bei Frauen erst im Alter von ungefähr 60 Jahren eine minimale Weitung des ONSD erfolgt, welche statistisch nicht signifikant ist. Das heißt, dass die Zunahme des ONSD innerhalb der drei Altersgruppen, wie sie im Kapitel 3.3 beschrieben ist, maßgeblich durch die männlichen Teilnehmer bedingt ist. Der ONSD der Frauen ändert sich demnach bis zur Altersstufe über 60 kaum.

In der Altersgruppe A ist der Unterschied zwischen Männern und Frauen noch nicht signifikant. In jungen Jahren hat daher das Geschlecht kaum Auswirkungen auf den ONSD. In der Gruppe B ist die Differenz des ONSD von Männern und Frauen bereits sehr ausgeprägt mit 0,5mm ($p < 0,00$). Das gleiche gilt für die Gruppe C, die Differenz bleibt bei 0,5mm ($p < 0,00$).

Zusätzlich wird die Weite des 3. Ventrikels bei Männern und Frauen in den drei Altersgruppen beurteilt. In den Altersgruppen A und B zeigt sich, dass es keinen relevanten Geschlechterunterschied gibt. Der 3. Ventrikel nimmt bei Männern und Frauen gleichermaßen von 2,5/2,6mm auf 3,8mm zu. Erst in der Gruppe C weist das männliche Geschlecht eine auffallende Größenzunahme auf – im Vergleich zu den Frauen. Die Differenz zwischen 6,1mm und 4,1mm ist statistisch signifikant mit $p < 0,00$. In unserer Untersuchung dient der 3. Ventrikel als Maß für die Atrophie, das heißt für die Abnahme von Hirnmasse. Daraus folgt, dass im Durchschnitt bei Männern ab 60 Jahren die Atrophie in höherem Maß voranschreitet als bei Frauen. Bei den Männern sind die Zunahmen jeweils statistisch signifikant. Von Altersgruppe A auf B beträgt $p < 0,02$, von B auf C ist $p < 0,00$. Bei den Frauen ist nur der Unterschied von Gruppe A zu B signifikant ($p < 0,00$).

3.5 Einfluss von pathologischer Atrophie am Beispiel der Demenz-Erkrankung auf den ONSD und 3. Ventrikel

3.5.1 Vergleich von dementen und nicht dementen über 60-Jährigen

Da Personen mit bekannter Demenz im Kapitel 3.3 ausgeschlossen waren, werden sie nun gesondert der Altersgruppe C, den gesunden über 60-Jährigen, gegenübergestellt.

	Ü60 gesund	Demenzpatienten
n	60	54
Weiblich	25 (41,7%)	30 (55,6%)
Männlich	35 (58,3%)	24 (44,4%)
Mittleres Alter ± SD	69 ± 6,1	76 ± 7,3
Altersspektrum (Range)	60 - 85	53 - 89

Tabelle 9: Altersverteilung der dementen Probanden und ihrer altersentsprechenden Vergleichsgruppe (Altersgruppe C: gesunde über 60-Jährige)

Zu beachten sind die Unterschiede zwischen den gesunden über 60-Jährigen, bei denen 25 Frauen und 35 Männer ein mittleres Alter von 69 ± 6,1 Jahren erreichen, während 30 weiblich und 24 männliche an Demenz erkrankte Personen im Schnitt 76 ± 7,3 Jahre alt sind. Der Altersunterschied ist mit $p < 0,00$ auch statistisch signifikant. Im Folgenden werden demente Personen wie eine eigene Altersgruppe betrachtet, damit die Unterschiede zu den gleichaltrigen Gesunden sichtbar werden.

	Über 60	Demenzpatienten	Signifikanz
n	60	54	
ONSD ± SD	5,3 ± 0,7	5,6 ± 0,5	$p < 0,000$

Tabelle 10: ONSD bei verschiedenen Altersgruppen und dementen Personen

Im Vergleich zu den gleichaltrigen Gesunden haben die Demenzpatienten einen um 0,3mm breiteren ONSD. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,000$.)

Auch der 3. Ventrikel ist bei Demenzerkrankten um durchschnittlich 4,0 mm weiter als bei gesunden Gleichaltrigen (statistisch signifikant, $p < 0,000$).

	Über 60	Demenzpatienten	Signifikanz
n	48	52	
3. Ventrikel ± SD	5,3 ± 2,4	9,2 ± 2,1	$p < 0,000$

Tabelle 11: 3. Ventrikel bei verschiedenen Altersgruppen und dementen Personen

3.5.2 Reaktion des ONSD auf orthostatischen Lagerungswechsel

Des Weiteren zeigt sich, dass Demente auf einen orthostatischen Lagerungswechsel mit einer vorübergehenden Weitung des ONSD reagieren. Gleichaltrige Gesunde hingegen weisen keine derartige Reaktion auf. Während bei gesunden über 60-Jährigen der ONSD beim Wechsel vom Liegen zum Stehen/Sitzen auf dem Ausgangswert bleibt, nimmt er bei Dementen innerhalb der ersten Minute (Delta 01) um 0,3mm zu. Der Zusammenhang wurde mit dem T-Test ausgewertet, wobei $p < 0,000$. Das heißt, dass sich bei Demenzerkrankten nach Lagewechsel (vom Liegen zum Stehen/Sitzen) der ONSD vergrößert, bei Gesunden in der Altersgruppe nicht.

	Über 60	Demenzpatienten	Signifikanz
n	59	54	
Delta 01 ± SD	0,0 ± 0,4	0,3 ± 0,3	$p < 0,000$

Tabelle 12: Delta 01 in Abhängigkeit von der Demenz

3.5.3 Einfluss des Geschlechts bei demenzerkrankten Probanden

Die Geschlechtsabhängigkeit des ONSD ist auch bei Demenzpatienten festzustellen. Allerdings haben hier Frauen durchschnittlich einen um 0,4mm breiteren ONSD als Männer. Dieser Unterschied ist signifikant mit einem $p = 0,02$.

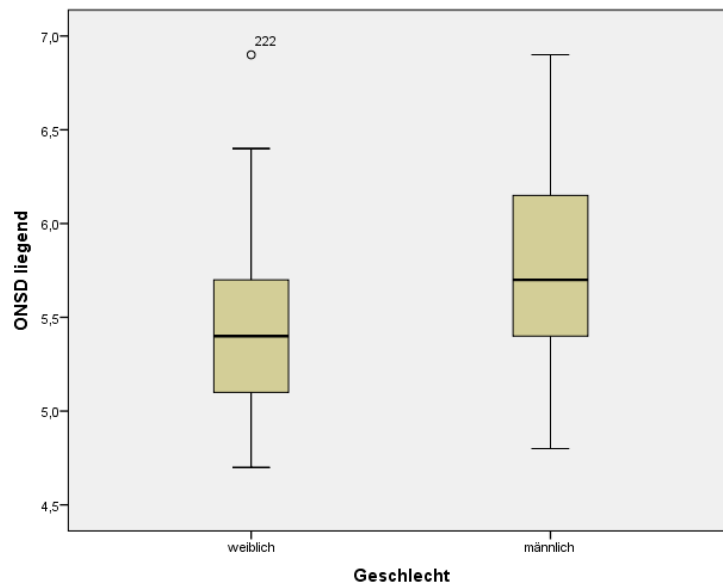


Abbildung 17 und Tabelle 13: ONSD bei dementen Männern und Frauen

	Männlich	Weiblich	Signifikanz
n	23	31	
ONSD ± SD	5,4 ± 0,5	5,8 ± 0,5	p=0,02

Der Durchmesser des 3. Ventrikels beträgt unter den Demenzpatienten etwa 9mm. Dies gilt für beide Geschlechter gleichermaßen.

3.5.4 Verschiedene Demenztypen im Vergleich

Nun wird untersucht, ob es auf den ONSD und den 3. Ventrikel einen Einfluss hat, ob man Alzheimer oder vaskuläre oder gemischte Demenz hat. Wegen der nicht allzu großen Fallzahl von 54 Probanden ergeben sich kaum statistisch signifikante Korrelationen. Die Trends sind aber deutlich erkennbar. In der folgenden Grafik kann man die Unterschiede der einzelnen Demenztypen erkennen, wobei frontotemporale (n=4) und Lewy-Körperchen Demenz (n=2) auf Grund der geringen Fallzahl keine allgemeingültigen Aussagen zulassen. Von den 54 Teilnehmern waren 24 an Alzheimer-Demenz erkrankt, je 12 an vaskulärer und gemischter Demenz. Außerdem hatten 2 Probanden frontotemporale und 4 Lewy-Körper-Demenz.

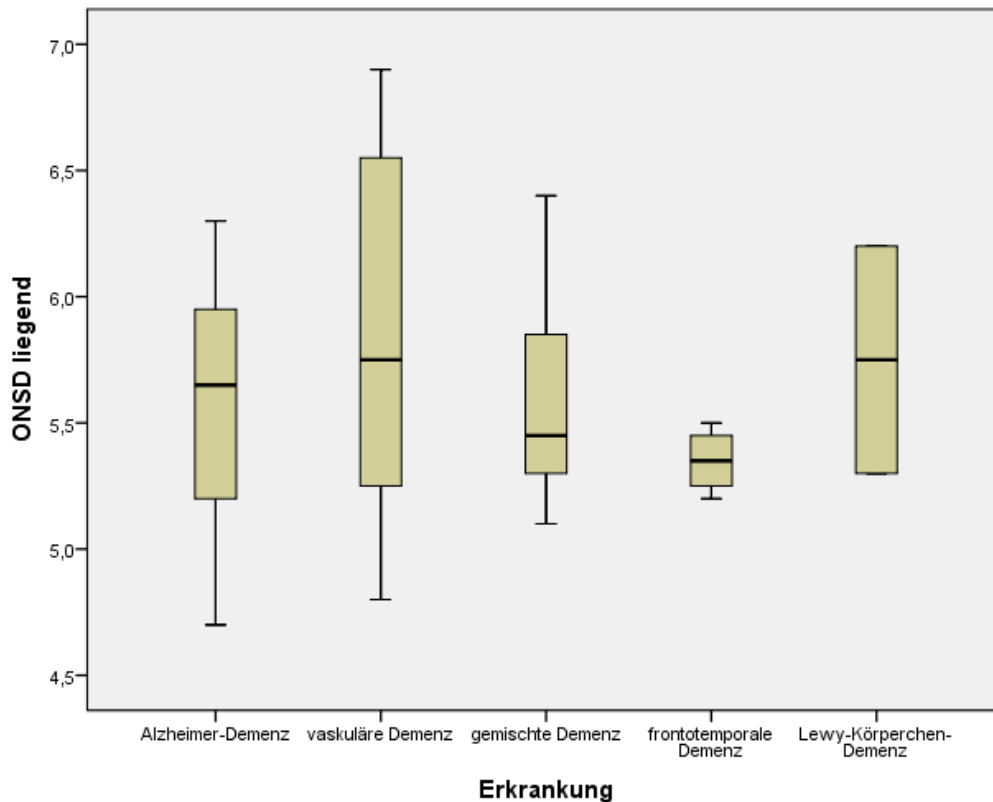


Abbildung 18: Verschiedene Demenztypen im Vergleich

Am deutlichsten ist die Differenz des ONSD zwischen der Gruppe mit Morbus Alzheimer und der mit vaskulärer Demenz. Die Patienten mit gemischter Demenz verhalten sich im Durchschnitt wie diejenigen mit Alzheimer. Deshalb wird im Folgenden nur noch auf Unterschiede zwischen Alzheimer und vaskulärer Demenz eingegangen. In der Tabelle 14 sind die Messergebnisse in Zahlen wiedergegeben. Der erste Wert spiegelt hierbei die Probanden mit Alzheimer Demenz wider, der zweite Wert steht für Personen mit vaskulärer Demenz. Somit ist ein direkter Vergleich möglich.

ONSD/3. Ventrikel	n	Mittelwert	SD
liegend	24 ↔ 12	5,6 ↔ 5,8	0,5 ↔ 0,8
sitzend 1min	24 ↔ 12	5,2 ↔ 5,5	0,5 ↔ 0,7
sitzend 5min	9 ↔ 6	5,3 ↔ 5,5	0,6 ↔ 0,5
3. Ventrikel	24 ↔ 11	9,1 ↔ 9,3	2,1 ↔ 2,4

Tabelle 14: Unterschiede zwischen Morbus Alzheimer ↔ vaskulärer Demenz

Dass bei der Messung sitzend nach fünf Minuten nur so wenige Probanden (n) beteiligt sind, ist die Folge der erschwerten Bedingungen. Für die meisten Demenzpatienten war es zu anstrengend, über einen längeren Zeitraum hinweg ruhig und mit geschlossenen Augen sitzen zu bleiben, sodass die Messung nach einer Minute im Sitzen beendet wurde. Betrachtet man die Ergebnisse der Tabelle 14, so fällt auf, dass Patienten mit Alzheimer (ebenso mit gemischter Demenz) im Schnitt immer einen um 0,2 bis 0,3mm engeren ONSD aufweisen als solche mit vaskulärer Demenz. Bei der Breite des 3. Ventrikels ergeben sich kaum Unterschiede.

3.6 Einfluss von Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den ONSD und den 3. Ventrikel

Neben Alter, Geschlecht und Atrophie wurden noch weitere Faktoren untersucht, die Auswirkung auf den ONSD und den 3. Ventrikel haben könnten. Dabei handelt es sich um arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und erhöhten Body-Mass-Index (BMI), das heißt Übergewicht.

ONSD	n	weiblich	Alter	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Hypertonus	31	29%	64,6	5,4 ± 0,6	p=0,001
Kein Hypertonus	117	56%	41,2	5,0 ± 0,5	
Diabetes	8	25%	66,5	5,5 ± 0,7	p=0,04
Kein Diabetes	140	52%	45,0	5,1 ± 0,6	
Übergewicht	62	37%	55,4	5,3 ± 0,6	p<0,00
Kein Übergewicht	80	63%	37,4	4,9 ± 0,5	

Tabelle 15: Einfluss von arterieller Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den ONSD

Man kann der Tabelle entnehmen, dass Patienten mit einem oder mehreren der drei genannten Risikofaktoren mit signifikant erhöhter Wahrscheinlichkeit einen weiteren ONSD aufweisen. Noch beachtlicher ist der Unterschied beim 3. Ventrikel. Hierbei

haben laut der Statistik Teilnehmer mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus oder Übergewicht einen deutlich breiteren 3. Ventrikel als gesunde Vergleichspersonen.

3. Ventrikel	n	Mittelwert ± SD	Signifikanz
Hypertonus	28	5,0 ± 2,5	p=0,001
Kein Hypertonus	101	3,5 ± 1,9	
Diabetes	7	5,8 ± 3,1	p=0,013
Kein Diabetes	122	3,7 ± 2,0	
Übergewicht	52	4,5 ± 2,5	p=0,003
Kein Übergewicht	72	3,3 ± 1,6	

Tabelle 16: Einfluss von arterieller Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den 3. Ventrikel

4 Diskussion

4.1 Hauptaussagen der Studie

- Die Sonographie ist ein verlässliches Diagnostikum, was anhand der Messung des 3. Ventrikels mit Ultraschall und MRT beziehungsweise CT deutlich wird.
- Der ONSD korreliert mäßig mit der Breite des 3. Ventrikels, da er von verschiedenen Faktoren abhängig ist, wie z.B. Alter, Geschlecht, Atrophie des Gehirns oder Begleiterkrankungen (Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht).
- Der ONSD nimmt mit steigendem Alter zu, hierbei muss man zwischen Männern und Frauen differenzieren:
 - Bei den Männern ist die Zunahme des ONSD in allen Altersgruppen sichtbar; zwischen Gruppe A und B besteht statistische Signifikanz, zwischen B und C nicht, allerdings ist erkennbar, dass der ONSD tendenziell weiter ansteigt. Vermutlich ist auf Grund unserer Fallzahl und der hohen Standardabweichung keine Signifikanz gegeben.
 - Bei den Frauen hingegen kann eine leichte Zunahme des ONSD erst bei den über 60-Jährigen beobachtet werden.
- Die Breite des 3. Ventrikels nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu, was sowohl für Männer als auch Frauen zutrifft. Lediglich bei den über 60-Jährigen weisen Männer einen deutlich breiteren 3. Ventrikel auf.
- An Demenz erkrankte Personen haben einen breiteren ONSD und 3. Ventrikel als gesunde Gleichaltrige, allerdings haben demente Frauen im Schnitt einen breiteren ONSD als demente Männer. Beim 3. Ventrikel ergeben sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede.
- Beim Lagewechsel (Liegen zu Stehen/Sitzen) reagieren Demente mit einer Zunahme des ONSD, was bei gesunden Gleichaltrigen nicht der Fall ist.
- Personen mit Alzheimer- bzw. gemischter Demenz haben durchschnittlich einen schmaleren ONSD und 3. Ventrikel als Personen mit vaskulärer Demenz.

4.2 Prüfung der Messgenauigkeit bei der Sonographie

In der Abbildung 10 ist die Korrelation zwischen der Messung des 3. Ventrikels in der Sonographie und in der Magnetresonanztomographie/Computertomographie

(MRT/CT) veranschaulicht. Sie dient vor allem der Bestätigung, dass die sonographischen Messungen präzise und verlässlich sind. Die einzelnen Abweichungen der Messung mit Ultraschall und mit MRT/CT können mit folgenden Argumenten begründet werden. Zum einen muss bedacht werden, dass statistisch gesehen immer ein gewisser Messfehler auftritt. Zum anderen sind die Bilder aus MRT/CT stets vor den Ultraschallbildern angefertigt worden - im Schnitt circa zwei Jahre. Es ist vorstellbar, dass sich innerhalb dieses Zeitraums bei manchen Patienten die Breite des 3. Ventrikels durchaus ändern kann; sei es durch zunehmende Atrophie oder einfach passageren physiologischen Schwankungen des Hirndrucks. Ein weiteres Hindernis, mit dem man bei der Ultraschalluntersuchung des 3. Ventrikels konfrontiert wird, ist die Tatsache, dass bei manchen Probanden das Knochenfenster nicht ausreichend ist. Das heißt, dass der Schädelknochen im Bereich der Schläfe kein genügend großes Fenster bietet, durch das die Ultraschallwellen hindurchtreten könnten. Bei solchen Fällen kann die Messung erschwert bis unmöglich sein. Solche Probanden wurden in die gezeigte Abbildung nicht aufgenommen. Insgesamt hat diese Auswertung die Erwartungen und Ansprüche an die Genauigkeit der Ultraschallmessung – verglichen mit dem Goldstandard MRT/CT – mehr als erfüllt. Besonders deutlich wird dies, wenn man die Standardabweichung (standard deviation) betrachtet. Sie beträgt 0,69mm.

4.3 Zusammenhang zwischen ONSD und 3. Ventrikel

Bisher wurde in Studien noch nie versucht, eine Korrelation zwischen dem ONSD und dem 3. Ventrikel als Maß für den intrakraniellen Druck beziehungsweise den Grad der Atrophie des Hirnparenchyms herzustellen. In unserer Studie haben wir zum ersten Mal untersucht, inwieweit diese beiden Parameter zueinander in Wechselwirkung stehen. Die Tatsache, dass der Zusammenhang zwischen ONSD und 3. Ventrikel in der Abbildung 11 nicht deutlicher ausfällt, ist multifaktoriell bedingt. Die Regression R liegt bei 46,3%, was für eine moderate Wechselbeziehung spricht. Wie oben schon erwähnt muss die Breite des 3. Ventrikels als relative Größe betrachtet werden, die individuell unterschiedlich sein kann und nicht als absoluter und hundertprozentiger Nachweis für die Atrophie beziehungsweise den ICP gilt – siehe Abbildung 11. Doch es gibt noch viele andere Gründe dafür, dass die Regression nicht mehr als 46,3% beträgt. Zunächst kann man vermuten, dass ein gewisser Teil Messfehlern

beziehungsweise Messungenauigkeiten geschuldet ist. Dennoch dürfte dieser Anteil nicht zu groß sein, denn sonst wäre die Standardabweichung entsprechend in der Abbildung 10 nicht so gering. Außerdem haben sich die Untersucher bei Unsicherheiten immer eine zweite Meinung eingeholt. Es liegen demnach noch andere Ursachen zugrunde. Man muss berücksichtigen, dass in der Abbildung 11 die Werte von allen Probanden, das heißt 241 Personen jeder Altersgruppe, sowohl männlich als auch weiblich, gesunde und kranke, miteinander in einer Grafik aufgeführt sind. Da für jede dieser Entitäten aber unterschiedliche Normwerte zu definieren sind, ist es nicht verwunderlich, dass die Punkte in der Abbildung 11 nicht alle auf einer Geraden liegen. Die verschiedenen Normwerte werden im Folgenden genauer diskutiert.

4.4 Normwerte

Publikation	Technik	Probanden	ONSD
Bäuerle et al. J Neuroimaging 2010.	Ultraschall	n=40	5.4 ± 0.6
Rohr et al. Rofo 2008.	MRI	n=123	5.3 ± 0.6
Geeraets et al. Critical Care 2008	MRI	n=36	5.1 ± 0.5
Helmke und Hansen. Pediatr Radiol 1996 Brzezinska und Schumacher. Ultraschall in Med 2002 Ballantyne et al. Clinical Radiology 1999	Ultraschall	bis 4 Jahre	1.9 bis 4
Steinborn et al. Ultraschall in Med 2015*	Ultraschall MRI	n = 99; 12 Jahre (5.6 – 18.6) n = 55; 12,3 Jahre (5.1-17.4)	5.75 ± 0.52 5.69 ± 0.31

Tabelle 17: Normwerte des ONSD

In Tabelle 17 kann man erkennen, dass verschiedene Autoren abweichende Normwerte definiert haben. Da jeder Mensch eine einzigartige Anatomie aufweist, unterliegt auch der ONSD individuellen Schwankungen. Die Abweichungen der unterschiedlichen Autoren könnten auf das Patientenkollektiv zurückgeführt werden, das heißt, auf die verschiedenen Altersgruppen, eventuell Probanden mit Atrophie und die individuellen Messmethoden. Sehr gut ist dargestellt worden, dass bei Kindern der

ONSD deutlich kleiner ist als bei älteren Menschen. Was bei den in Tabelle 17 aufgeführten Studien zu kritisieren ist, ist die Tatsache, dass keine Rücksicht auf Alters- und Geschlechtsunterschiede genommen wurde. In Kapitel 3 ist aber deutlich dargestellt, dass diese Faktoren einen signifikanten Unterschied im ONSD der jeweiligen Person verursachen. Besonders deutlich wird dies beispielsweise im Paper von Bäuerle et al (2011)⁵. Hier werden zehn Patienten mit idiopathisch erhöhtem Hirndruck (IIH) mit 25 gesunden Probanden verglichen. Dabei ist aber das Durchschnittsalter der Hirndruckgruppe 26,2 Jahre und das der Kontrollgruppe 45,8 Jahre. Zusätzlich besteht die Hirndruckgruppe zu 80% aus Frauen, die Gesunden sind nur zu 44% weiblich. Die Autoren beschreiben bei der Gruppe mit idiopathisch erhöhtem Druck einen ONSD von $6,4 \pm 0,6\text{mm}$ und bei der Vergleichsgruppe $5,4 \pm 0,5\text{mm}$. Wäre die Kontrollgruppe sowohl bezüglich Alter als auch Geschlecht mit der IIH-Gruppe vergleichbar, so hätte sich höchstwahrscheinlich eine noch größere Differenz bei den ONSD-Werten gezeigt. Denn die Tatsache, dass die Gruppe mit erhöhtem Hirndruck fast nur aus jungen Frauen bestanden hat, welche mit um fast 20 Jahre älteren, in der Mehrheit männlichen Personen verglichen wurde, hat zur Folge, dass die Ergebnisse nicht sehr aussagekräftig sind. Bei einem Blick auf Tabelle 8 wird nämlich deutlich, dass diese beiden Gruppen grundsätzlich einen unterschiedlichen ONSD aufweisen. Liegt kein erhöhter ICP vor, beträgt der ONSD bei jungen Frauen (20 bis 39 Jahre) im Schnitt $4,8 \pm 0,3\text{mm}$ und bei Männern im Alter von 40 bis 60 Jahren bei $5,3 \pm 0,5\text{mm}$.

Daher empfiehlt es sich in Zukunft, Normwerte nach Alter und Geschlecht zu definieren und diese als Bewertungsmaßstab einzuführen, wie in der Tabelle 8 veranschaulicht. Es ist enorm wichtig, derartige Unterschiede im Voraus schon zu berücksichtigen, sodass man aus der ONSD-Messung keine falschen Rückschlüsse zieht. Man beachte, dass Änderungen des ONSD von 0,2 oder 0,3mm schon eine Änderung des ICP anzeigen können. Da aber durch Alter und Geschlecht physiologische Unterschiede von 0,7mm und mehr vorhanden sein können, beispielsweise beim Vergleich von Frauen der Altersgruppe A mit Männern der Gruppe C, ist es von großer Bedeutung, diese zu kennen.

Um einen pathologisch erhöhten Hirndruck zu erkennen, wurden von verschiedenen Autoren bestimmte Cut-off ONSD-Werte definiert. Sie stellen Grenzwerte zwischen einem physiologischen und einem krankhaft erweiterten ICP dar. Aktuell geht man davon aus, dass Werte ab 5,7 – 6,0mm mit einem symptomatisch erhöhten Hirndruck,

das heißt $>20\text{cmH}_2\text{O}$, gut korrelieren.⁶ Damit handelt sich um einen verlässlichen Grenzwert, um mit einer Sensitivität von etwa 90% und einer Spezifität von 85% einen Hirndruck $>20\text{cmH}_2\text{O}$ vorherzusagen.

Publikation	Technik	Krankheitsbild	ONSD	Sensitivität	Spezifität
Bäuerle et al. J Neurology 2011	Ultraschall	PC	5.8	90%	84%
Degnan et al. J Comput Assist Tomogr 2011	MRT	PC	5.8	87%	80%
Geeraerts et al. Crit Care 2008	MRT	SHT	5.8	90%	92%
Geeraerts et al. Int Care Med 2008	Ultraschall	Neurocritical care	5.9	95%	79%
Geeraerts et al. Int Care Med 2007	Ultraschall	SHT	5.9	87%	94%

Tabelle 18: ONSD Cut-off Werte für erhöhten ICP

Die in Tabelle 18 genannten Grenzwerte wurden in einer Studie von Bäuerle et al (2011) generiert, bei der Patienten mit idiopathisch erhöhtem Hirndruck vor und nach der Lumbalpunktion eine ONSD-Messung erhielten. Dabei konnten die ONSD-Daten mit den tatsächlichen Hirndruckwerten, die bei der Punktion ermittelt wurden, verglichen werden. Die Autoren dieser Studie bestätigen nochmals, dass die ONS und damit ihr Durchmesser sehr schnell auf Änderungen – in diesem Fall eine Abnahme der cerebrospinalen Flüssigkeit reagiert.^{5, 23} Auch hier muss als Kritikpunkt angemerkt werden, dass keine alter- oder geschlechtsspezifischen Werte generiert wurden, was die Genauigkeit und Aussagekraft der Cut-off Werte der Tabelle 18 schmälert.

4.5 Einfluss von Alter und Geschlecht auf ONSD und 3. Ventrikel

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Tabelle 8 näher beleuchtet. Zu diesem Themengebiet passt eine Studie von Goeres et al aus dem Jahr 2016. Der Autor stellt hierin zum ersten Mal Geschlechterunterschiede beim ONSD fest. Dabei haben Frauen im Schnitt einen um 0,2mm schmalere ONSD als Männer. Im T-Test ergibt sich ein $p=0,015$. Altersunterschiede jedoch werden darin verneint. Für die Studie

wurde bei 120 Personen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren der ONSD gemessen. Beim Alter der Teilnehmer ist zu berücksichtigen, dass der mittlere Durchschnitt bei 29,3 Jahren liegt. Man hat somit insgesamt ein sehr junges Probandenkollektiv.²⁴ Möglicherweise hat dies dazu geführt, dass keine Altersunterschiede gefunden wurden. In unserer Studie liegt das mittlere Alter bei 53,5 Jahren, wenn alle Probanden einbezogen werden. Nimmt man die dementen Personen aus der Altersberechnung heraus, so ergibt sich ein medianes Alter von 47,0 Jahren. Da in unserer Studie vor allem Unterschiede im Vergleich der Altersgruppe A mit den Altersgruppen B und C, das heißt zwischen Probanden unter 40 versus über 40 Jahren, gefunden wurden, ist es nicht verwunderlich, dass Goeres et al keine Signifikanzen entdeckt haben. In den meisten Studien in der Vergangenheit wurden weder ein Alters- noch ein Geschlechterunterschied gefunden. Beispielsweise Chen et al (2015) geben an, dass das Alter und das Geschlecht in ihrer Studie keinen erkennbaren Einfluss auf den ONSD haben. Dabei wurden 519 freiwillige gesunde Personen untersucht.²⁵ Die Autoren haben nicht das mittlere Alter ihrer Teilnehmer genannt. Möglicherweise konnten auf Grund eines niedrigen Durchschnittsalters – wie schon bei Goeres et al – keine Alters- oder Geschlechterabhängigkeit gefunden werden. Bei unseren Probanden ist der ONSD zwischen Männern und Frauen in den Altersgruppen B und C statistisch signifikant unterschiedlich. Dies gilt nur, wenn man Männer und Frauen aufteilt; siehe Ergebnisse ohne Geschlechtertrennung im Kapitel 3.3. Es ist denkbar, dass die Autoren Chen und Goeres diese Aufteilung nicht unternommen haben, wodurch sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Altersgruppen zeigen. Nun stellt sich die Frage nach dem Grund für die geschlechtsspezifischen Unterschiede. Zusammenfassend kann man sagen, dass der ONSD bei Männern lebenslang an Breite gewinnt, während er bei Frauen nur in geringem Maße und erst ab etwa 60 Jahren zunimmt. Man kann vermuten, dass im Laufe des Lebens die Elastizität des Gewebes der ONS bei Männern mehr abnimmt als bei Frauen. Somit sind die elastischen Rückstellkräfte weniger wirksam und es kommt zu einer schrittweisen Weitung der ONS. Dass die Dehnbarkeit des Hirngewebes im Allgemeinen mit steigendem Alter abnimmt, ist bereits bekannt. In einer Studie von Shulyakov et al (2011) wurden die viskoelastischen Eigenschaften des Hirngewebes bei Ratten untersucht. Dabei stellte man fest, dass diese Eigenschaften altersabhängig sind. Laut den Autoren spiegelt diese Tatsache physiologische und biochemische Veränderungen während der Entwicklung und des Alterns wider.²⁶

In einer Studie von Sack et al (2011) wird beschrieben, dass zum physiologischen Altern eine ubiquitäre Degeneration von Neuronen und Oligodendrozyten gehören. Im Zuge dessen haben die Autoren bei 66 gesunden Probanden im Alter von 18 bis 72 Jahren mittels Magnetresonanz-Elastographie eine lineare Abnahme der Hirnelastizität beobachtet.²⁷ Eine weitere Hypothese ist, dass bei Männern im Alter die Atrophie stärker ausgeprägt ist. Diese Vermutung erhärtet sich beim Vergleich der Durchmesser der 3. Ventrikel, die ein Maß für die Atrophie darstellen. Bei den über 60-Jährigen ist ein markanter Unterschied zwischen Männern und Frauen ersichtlich (6,1mm versus 4,1mm). Durch die Abnahme an Hirnsubstanz weiten sich reaktiv die Liquorräume, was auch einen Einfluss auf den ONSD haben könnte. Worauf dieser deutliche Unterschied zwischen den Geschlechtern im höheren Alter beruht, bleibt zu klären. Dass der 3. Ventrikel bei beiden Geschlechtern mit dem Alter zunimmt, liegt an der wachsenden Substanzminderung des Hirngewebes. Diese Abnahme der Hirnmasse beginnt schon in der Adoleszenz. Das haben Alemán-Gómez et al (2013) herausgefunden, indem sie die Gehirnoberfläche von 52 Jugendlichen im Abstand von zwei Jahren zweimal gemessen haben. Dabei stellten sie fest, dass sich innerhalb dieser kurzen Zeitspanne der Kortex ausdünnert und die Sulci weiter werden.²⁸

Eine andere Studie von Bourisly et al (2015) bestätigt eine signifikante Abnahme der grauen Masse während des Alterns. Sie untersuchten gesunde Probanden zwischen 21 und 45 Jahren. In diesem Alter sind Männer und Frauen gleichermaßen betroffen. Der größte Abbau findet frontal statt, aber ebenso temporale und parietale Hirnregionen sind betroffen.²⁹ Der erhebliche Unterschied im Durchmesser des 3. Ventrikels in der Altersgruppe über 60 kann mit einer Studie von Shaw et al (2015) erklärt werden. Hier wurden 396 gesunde Personen im Alter von 60 bis 66 Jahren 12 Jahre lang jeweils viermal mit einem cerebralen MRT untersucht. Das Ergebnis ist eine longitudinale altersabhängige Ausdünnung des Kortex, die im Schnitt -0,3% pro Jahr beträgt. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Shaw et al ebenso feststellten, dass der Substanzverlust bei Männern ausgedehnter ist als bei Frauen.³⁰ Einen weiteren Erklärungsansatz für die unterschiedlich breiten 3. Ventrikel bei älteren Männern und Frauen liefert Kakimoto et al (2015). Bei 963 gesunden Probanden wurden Intelligenztests und zerebrale MRT-Untersuchungen vorgenommen, um Informationen über die zerebrale Atrophie zu gewinnen. Das Fazit der Studie lautet, dass die Atrophie bei Männern an anderen Hirnregionen, vor allem im parietalen Kortex, als bei Frauen,

v. a. im ventrolateralen präfrontalen Kortex, lokalisiert ist. Eventuell trägt demnach diese geschlechterspezifisch unterschiedliche Vulnerabilität für Substanzminderung dazu bei, dass der 3. Ventrikel, der dem Zwischenhirn zugeordnet ist, bei älteren Männern breiter ist.³¹

4.6 ONSD und 3. Ventrikel bei Demenzpatienten

4.6.1 Vergleich mit gleichaltrigen gesunden Probanden

Im Kapitel 3.5.1 wurde festgestellt, dass bei Dementen der ONSD im Schnitt um 0,3mm breiter ist als bei gesunden Gleichaltrigen. Zudem fiel auf (Kapitel 3.5.2), dass das Delta 01, das heißt die Änderung des ONSD vom Liegen zum Sitzen, bei den Demenzpatienten +0,3 mm beträgt, während bei den Gesunden 0,0mm Änderung zu verzeichnen sind. Eine Erklärung für diesen Sachverhalt liefert eine Studie von Murphy et al (2012). Dabei wurde bei Mäusen die Steifigkeit des Hirngewebes mittels Magnetresonanz-Elastographie gemessen. Es zeigte sich, dass Gehirne mit Alzheimer-Demenz 22,5% weniger Steifigkeit besitzen als gesunde Gleichaltrige. Da dieser Unterschied statistisch signifikant ist, erwägen die Autoren sogar die Möglichkeit, dass in Zukunft die Gehirnsteifigkeit als Biomarker für Alzheimer-Demenz dienen könnte.³² In einer zweiten Studie haben Murphy et al (2011) mit der gleichen Methode menschliche Gehirne analysiert. Untersucht wurden 7 Alzheimer-Demenz-Patienten (AD), 7 Gesunde, die ein wegen ihres positiven Pittsburgh Compound B (CN+), ein Marker für Amyloidablagerungen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung zeigten und 14 PIB-Negative (CN-) als Kontrollgruppe. Das Ergebnis der Testungen war ein signifikanter Unterschied in der Steifigkeit des Hirngewebes. Dabei hatten die AD die geringste Steifigkeit, gefolgt von den CN+. In anderen Worten verändern sich bei AD die mechanischen Eigenschaften des Gehirns dahingehend, dass eine tendenzielle Hirngewebserweichung erfolgt, welche von größerem Ausmaß ist, als physiologische altersbedingte Veränderungen im Nervengewebe.¹⁶

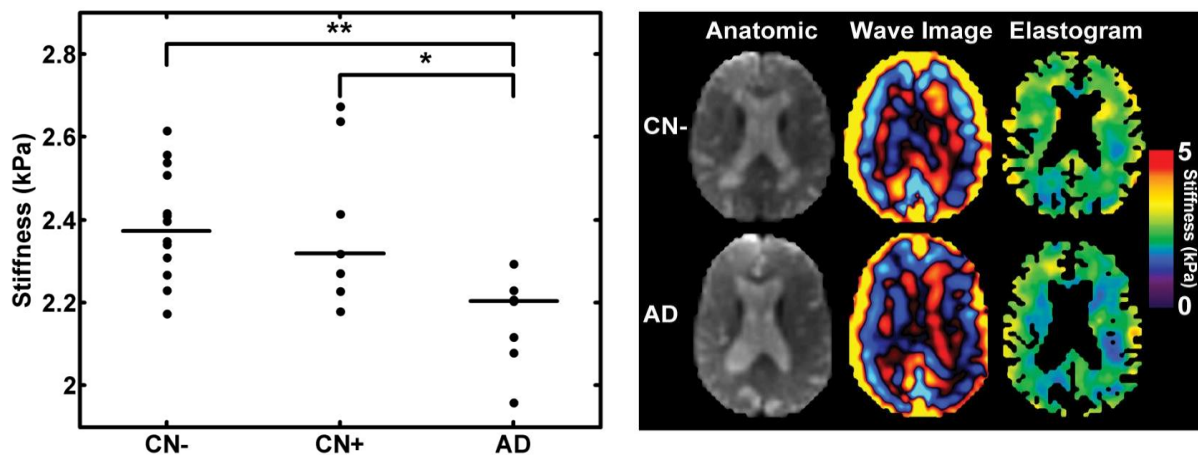


Abbildung 19: Steifigkeit des Gehirns bei Alzheimer Demenz¹⁶

Auf die Frage, woher diese Erweichung kommt, gibt es nur Theorien. Die wahrscheinlichste ist folgende: Die Genese der Erweichung ist multifaktoriell. Zum einen kommt es durch die Ablagerung von hydrophobem Amyloid zur Degeneration von extrazellulärer Matrix. Zum anderen entstehen Schäden im Zytoskelett wegen der Hyperphosphorylierung von τ -Proteinen. Und natürlich trägt der Verlust von verbindenden Synapsen-Netzwerken zur wachsenden Instabilität und damit Geweberweichung bei. Bei der Studie wird betont, dass der Verlust an Steifigkeit nicht aus einem verändertem Liquorvolumen resultiert, wie man auf Grund der Atrophie und der Vergrößerung des Liquorraums annehmen könnte. Es sind demnach ausschließlich die veränderten mechanischen Eigenschaften des Gehirngewebes ausschlaggebend.¹⁶ Des Weiteren ist der 3. Ventrikel bei Personen mit Demenz im Vergleich zu Gesunden erheblich breiter (9,2mm versus 5,3mm). Man darf annehmen, dass dies durch die Atrophie bedingt ist, unter der Demenzpatienten bekanntermaßen leiden. Susanto et al (2015) bestätigen diese Aussage. Sie haben 365 Personen mit Voxel-basierter Morphometrie untersucht. Dabei werden Hirnstrukturen mithilfe magnetresonanztomographischer Bildgebung durch Form- und Textureigenschaften, Größe und Intensität beschrieben. Das Ergebnis ist, dass bei Demenzpatienten vor allem im Temporallappen, Thalamus und Gyrus cinguli die Atrophie am größten ist.³³ Gudmundsson et al (2015) haben außerdem herausgefunden, dass Läsionen der weißen Substanz und Atrophie im Temporallappen mit hoher Sicherheit die Vorhersage zulassen, dass die betroffene Person in nicht allzu langer Zeit an Demenz

erkranken wird. Dafür verfolgten sie die Daten von 380 gesunden Personen, die im Schnitt etwa 70 Jahre alt waren, für einen Zeitraum von 10 Jahren.³⁴ Gerischer et al (2016) haben mittels hochauflösender MR Elastographie die Gehirnmasse von 14 Alzheimer-Patienten und 14 gesunden Gleichaltrigen untersucht. Dabei haben sie sich unter anderem auf den Thalamus fokussiert. Der zu erkennende Trend ist auch in dieser Region, dass die Steifigkeit der Gehirnmasse abnimmt, was den deutlichen Unterschied der Weite des 3. Ventrikels bei Dementen und gesunden Gleichaltrigen erklärt.³⁵ Die meisten der zitierten Autoren haben Probanden mit Alzheimer-Demenz untersucht. In einer Studie von Huston et al (2016) wurden die gleichen Effekte der Hirngewebserweichung bei Personen mit frontotemporaler Demenz gefunden. Dies lässt die Annahme zu, dass sich alle verschiedenen Demenzentitäten dahingehend ähnlich verhalten.³⁶

4.6.2 Geschlechterunterschiede bei Demenzen

Anders als bei den gesunden über 60-Jährigen zeigten die dementen Frauen einen deutlich weiteren ONSD als die dementen Männer (5,8mm versus 5,4mm). Beim 3. Ventrikel konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden. Eine Interpretation dieser Ergebnisse lautet, dass das Hirngewebe von dementen Frauen mehr an Elastizität verliert bei dementen Männern. In einer grundlegenden Studie von Carter et al (2012) wird zunächst erwähnt, dass die Alzheimer-Demenz in überproportionalem Maße Frauen betrifft, sowohl hinsichtlich der Prävalenz als auch des Schweregrads. Die Autoren stellten fest, dass die biologischen Mechanismen, die dafür verantwortlich sind, noch nicht gänzlich verstanden wurden. Dazu gehören die Anatomie des Gehirns, die Volumenabnahme während des Alterns, der Glukosestoffwechsel, der Hormonstatus und vieles mehr. Die genauen Hintergründe jedoch für die Geschlechterunterschiede sind noch schwer zu fassen.³⁷ Es ist gut vorstellbar, dass auf Grund der unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Demenzerkrankung bei Männern und Frauen die Elastizität geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Was die Atrophie betrifft, wäre es falsch, zu sagen, dass bei einem Geschlecht deutlich mehr Substanzminderung stattfindet als beim anderen. Genauer betrachtet betrifft die Atrophie bei dementen Männern und Frauen vorwiegend unterschiedliche Gehirnanteile. Zu diesem Ergebnis kamen Skup et al (2011)³⁸. Insgesamt gesehen erleiden Männer einen etwas größeren Verlust von

Hirnmasse und die Regionen Frontal- und Parietallappen sind besonders betroffen. Bei Frauen dagegen findet der meiste Volumenverlust im Hippocampus und im Parietallappen statt.³⁸ Zusammenfassend kann man festhalten, dass es bei Dementen durchaus Geschlechterunterschiede gibt, welche jedoch im Einzelnen noch nicht gänzlich geklärt sind und weiterer Forschung bedürfen.

4.6.3 Unterschiede zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz

Da sich die gemischte Demenz im Großen und Ganzen wie die Alzheimer-Demenz verhält, wird auf diese Entität nicht mehr näher eingegangen. Wie im Kapitel 3.5.4 veranschaulicht wurde, ergeben sich zwischen den Personen mit Morbus Alzheimer geringere ONSD-Werte als bei Personen mit vaskulärer Demenz (5,6mm versus 5,8mm). Diese Unterschiede bleiben auch bei orthostatischer Lagerung – vom Liegen zum Sitzen – erhalten. Die Breite des 3. Ventrikels variiert kaum. Das bedeutet, dass man nicht von einem relevanten unterschiedlichen Grad der Atrophie ausgehen kann. Es müssen demnach andere Kriterien dazu führen, dass bei vaskulär bedingter Demenz breitere ONSD-Werte zustande kommen. Es ist vorstellbar, dass die gesamte Gehirnstruktur eine Abnahme der Compliance erfährt und dadurch die Gewebserweichung in starkem Maße ausgeprägt ist. Wie unsere ONSD-Messungen anzeigen, scheint die Gewebserweichung bei vaskulärer Demenz mehr ausgeprägt zu sein als bei Alzheimer Demenz.

4.7 Einfluss von Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den ONSD und den 3. Ventrikel

Bezugnehmend auf die Tabellen 15 und 16 können noch einige kritische Anmerkungen eingebracht werden. Auf den ersten Blick deuten die Messergebnisse des ONSD und des 3. Ventrikels bei Personen mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder erhöhtem BMI stark darauf hin, dass Menschen mit metabolischem Syndrom breitere Liquorräume und einen weiteren ONSD haben. Dieser Trend kann allerdings durch unsere Studie nicht belegt werden. Beachtet man die Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppen Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht, stellt man fest, dass diese knapp 20 Jahre älter sind und im Schnitt mehr Männer

beinhalten als Frauen. Dadurch werden – wie nun schon mehrfach beschrieben – die Messergebnisse des ONSD und des 3. Ventrikels in die Höhe getrieben und haben eine Tendenz, die nicht beziehungsweise nicht nur von den untersuchten Einflusskriterien, wie hier dem metabolischen Syndrom, stammt. Im Detail untersucht passen die gemessenen Größen des ONSD und des 3. Ventrikels exakt zu den Werten, die für ihre jeweilige Alters- und Geschlechtsgruppe entsprechend wäre, siehe Tabelle 8.

Es bedarf demnach weiteren Untersuchungen mit höherer Fallzahl, wenn man einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhtem Hirndruck beziehungsweise ONSD und den Ausprägungsformen des metabolischen Syndroms eruieren möchte.

4.8 Kooperation mit der Neurologie und Neurochirurgie des Inselspitals in Bern

Einige unserer Daten haben wir der Abteilung für Neurologie und Neurochirurgie des Inselspitals Bern zur Verfügung gestellt. Die ONSD-Messwerte von 19 gesunden Probanden aus Regensburg dienten als Kontrollgruppe für die dort durchgeführte Studie. Dabei wurde der ONSD im Liegen und Stehen bei 78 Patienten untersucht. 39 Patienten litten unter orthostatischem Kopfschmerz (oKS) und 39 nicht. Von den 39 Personen ohne Kopfschmerzen waren 19 aus Regensburg. Es wurde auf entsprechende Altersgruppen geachtet. Mit dem Titel „Management of spontaneous intracranial hypotension – Transorbital ultrasound as discriminator“ wurden die Ergebnisse der Studie im August 2015 veröffentlicht. Vor Studienbeginn wurden bei einem gemeinsamen Treffen gleiche Untersuchungs- und Messstandards – wie im Kapitel 2 beschrieben – festgelegt. Ebenso ist die Art der Dokumentation in Bern und in Regensburg identisch. Die Hypothese der Studie ist folgende: Orthostatischer Kopfschmerz wird meistens dadurch verursacht, dass auf Grund eines Lecks Liquor ausströmt und somit zu wenig in den Liquorräumen vorhanden ist. Dies wirkt sich auf den ONSD aus. Misst man den ONSD von Patienten mit oKS im Liegen und im Stehen, so nimmt der Durchmesser ab, weil sich wegen der Schwerkraft mehr Liquor nach kaudal verschiebt und durch das Leck verloren geht. Die Ergebnisse bestätigen die Annahmen. Die Werte des ONSD liegend der Patienten mit oKS unterscheiden sich nicht signifikant von denen der gesunden Teilnehmer. Im Stehen jedoch wird bei den

Kopfschmerz-Patienten ein ONSD von $4,48 \pm 0,95\text{mm}$ gemessen, bei den Gesunden $5,53 \pm 1,02\text{mm}$. Im T-Test ergibt sich eine Abhängigkeit von $p=0,044$. Berechnet man die Differenz aus Liegen und Stehen, so ist diese bei den Patienten mit oKS deutlich größer ($-0,53 \pm 0,34\text{mm}$) als bei den Gesunden ($0,05 \pm 0,41\text{mm}$). Das Fazit daraus lautet, dass bei Patienten mit orthostatischen Kopfschmerzen die Messung des ONSD sehr hilfreich ist, da man dadurch den Verdacht auf ein Leck im Liquorraum bestätigen kann und adäquate Therapiemaßnahmen einleiten kann.¹ Für die Orbitasonographie im Allgemeinen liefert die Studie aus Bern einen weiteren Beweis, dass der ONSD gut mit der Liquormenge korreliert und schnell auf Veränderungen reagiert und damit einen sehr dynamischen Wert darstellt.

5 Zusammenfassung

Obwohl die sonographische Untersuchung des Optikusnervenscheidendurchmessers (ONSD) bei Verdacht auf einen erhöhten intrakraniellen Druck (ICP) ein einfaches und gutes diagnostisches Mittel darstellt, wird sie in der klinischen Praxis noch verhältnismäßig wenig genutzt. Diese Studie wurde etabliert, um weitere Erkenntnisse über das Verhalten der ONS bei verschiedenen Personengruppen zu gewinnen.

Untersucht wurden 241 Personen. Darunter waren 124 weibliche und 117 männliche Teilnehmer. Sie wurden in Altersgruppen von 20 bis 39 Jahre ($H=70$), 40 bis 60 Jahre ($H=57$) und über 60 Jahre ($H=60$) aufgeteilt. Zudem haben 54 Personen (ebenfalls über 60 Jahre) mit Demenz teilgenommen. Es wurden bei jedem Teilnehmer – soweit es möglich war – der 3. Ventrikel als Maß für die Atrophie sowie der ONSD pro Seite dreimal im Liegen, im Stehen/Sitzen innerhalb einer Minute und nach fünf Minuten gemessen.

Unsere Ergebnisse lauten wie folgt: Die Messung mit Ultraschall ist im Allgemeinen ein sehr verlässliches Diagnostikum; die sonographischen Messdaten korrelieren sehr gut mit den Daten aus MRT und CT. Ist eine Atrophie feststellbar (erweiterter 3. Ventrikel), so steigt der Durchmesser der ONS. Im Alter weitet sich der ONSD – bei Männern deutlich mehr als bei Frauen. Signifikant sind die Unterschiede im ONSD, wenn man die Altersgruppe 20- bis 39-Jährige mit älteren Gruppen (40- bis 60-Jährige sowie über 60-Jährige) vergleicht. Personen mit Demenz weisen durchschnittlich

einen breiteren ONSD auf als gesunde Gleichaltrige. Dies kann zum einen an vermehrter Atrophie liegen, was am Durchmesser des 3. Ventrikels sichtbar ist, und zum anderen an einer verminderten Steifigkeit der Hirnmasse, einer sogenannten Hirngewebserweichung. Vergleicht man demente Männer und Frauen, so fällt auf, dass hier die Frauen einen breiteren ONSD aufweisen. Das hängt möglicherweise damit zusammen, dass Frauen häufiger und oft schwerer von Demenz betroffen sind als Männer. Außerdem wurden verschiedene Demenztypen analysiert. Die Atrophie scheint bei den unterschiedlichen Patientengruppen vergleichbar zu sein, denn der 3. Ventrikel zeigt keine relevanten Unterschiede. Der ONSD jedoch ist bei Personen mit vaskulärer Demenz breiter als bei Personen mit Alzheimer Demenz.

Der ONSD zeigt erhebliche Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht und Zustand der Gehirnmasse, das heißt Elastizität oder Atrophie. Ebenso kann es sein, dass der ONSD wie auch der 3. Ventrikel von zusätzlichen Faktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Übergewicht beeinflusst werden. Bei Messungen des ONSD sollten in Zukunft diese Unterschiede berücksichtigt werden, da sonst falsche Rückschlüsse auf den intrakraniellen Druck gezogen werden können.

6 Literaturverzeichnis

1. Fichtner J, Ulrich CT, Fung C, Knuppel C, Veitweber M, Jilch A, et al. Management of spontaneous intracranial hypotension - Transorbital ultrasound as discriminator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015.
2. Ertl M GM, Schlachetzki F. . Application of Orbital Sonography in Neurology. InTech. 2012.
3. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension II. Patient study. *Pediatr Radiol*. 1996; **26**(10): 706-10.
4. Geeraerts T, Newcombe VF, Coles JP, Abate MG, Perkes IE, Hutchinson PJ, et al. Use of T2-weighted magnetic resonance imaging of the optic nerve sheath to detect raised intracranial pressure. *Crit Care*. 2008; **12**(5): R114.
5. Bauerle J, Nedelmann M. Sonographic assessment of the optic nerve sheath in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2011; **258**(11): 2014-9.
6. Ertl M, Barinka F, Torka E, Altmann M, Pfister K, Helbig H, et al. Ocular color-coded sonography - a promising tool for neurologists and intensive care physicians. *Ultraschall Med*. 2014; **35**(5): 422-31.
7. Killer HE, Laeng HR, Flammer J, Groscurth P. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol*. 2003; **87**(6): 777-81.
8. Hansen HC, Lagreze W, Krueger O, Helmke K. Dependence of the optic nerve sheath diameter on acutely applied subarachnoidal pressure - an experimental ultrasound study. *Acta Ophthalmol*. 2011; **89**(6): e528-32.
9. Kelman SE, Sergott RC, Cioffi GA, Savino PJ, Bosley TM, Elman MJ. Modified optic nerve decompression in patients with functioning lumboperitoneal shunts and progressive visual loss. *Ophthalmology*. 1991; **98**(9): 1449-53.
10. Bauerle J, Lochner P, Kaps M, Nedelmann M. Intra- and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *J Neuroimaging*. 2012; **22**(1): 42-5.
11. Szabo TL. *Diagnostic ultrasound imaging : inside out*. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press; 2004.
12. Rajajee V, Vanaman M, Fletcher JJ, Jacobs TL. Optic nerve ultrasound for the detection of raised intracranial pressure. *Neurocrit Care*. 2011; **15**(3): 506-15.

13. Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, et al. Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology*. 2002; **59**(6): 867-73.
14. Suzuki Y, Nakamura Y, Yamada K, Igarashi H, Kasuga K, Yokoyama Y, et al. Reduced CSF Water Influx in Alzheimer's Disease Supporting the beta-Amyloid Clearance Hypothesis. *PLoS One*. 2015; **10**(5): e0123708.
15. Igarashi H, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T. Water influx into cerebrospinal fluid is significantly reduced in senile plaque bearing transgenic mice, supporting beta-amyloid clearance hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2014; **36**(12): 1094-8.
16. Murphy MC, Huston J, 3rd, Jack CR, Jr., Glaser KJ, Manduca A, Felmlee JP, et al. Decreased brain stiffness in Alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *J Magn Reson Imaging*. 2011; **34**(3): 494-8.
17. Zheng L, Vinters HV, Mack WJ, Weiner MW, Chui HC. Differential effects of ischemic vascular disease and Alzheimer disease on brain atrophy and cognition. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015.
18. Demarin V, Kes VB, Morovic S, Zavoreo I. Evaluation of aging vs dementia by means of neurosonology. *J Neurol Sci*. 2009; **283**(1-2): 9-12.
19. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; **366**(9503): 2112-7.
20. Statistisches Bundesamt (2014), Bevölkerung nach Alter in Jahren und Geschlecht für Gemeinden. Ergebnisse des Zensus am 9. Mai 2011. Erschienen am 10. April 2014, Wiesbaden.
21. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med*. 2007; **4**(2): 120-9.
22. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012; **24**(7): 1034-45.
23. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014; **11**: **10**.
24. Goeres P, Zeiler FA, Unger B, Karakitsos D, Gillman LM. Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers. *J Crit Care*. 2016; **31**(1): 168-71.
25. Chen H, Ding GS, Zhao YC, Yu RG, Zhou JX. Ultrasound measurement of optic nerve diameter and optic nerve sheath diameter in healthy Chinese adults. *BMC Neurol*. 2015; **15**: **106**.
26. Shulyakov AV, Cenkowski SS, Buist RJ, Del Bigio MR. Age-dependence of intracranial viscoelastic properties in living rats. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2011; **4**(3): 484-97.

27. Sack I, Streitberger KJ, Krefting D, Paul F, Braun J. The influence of physiological aging and atrophy on brain viscoelastic properties in humans. *PLoS One*. 2011; 6(9): e23451.
28. Aleman-Gomez Y, Janssen J, Schnack H, Balaban E, Pina-Camacho L, Alfaro-Almagro F, et al. The human cerebral cortex flattens during adolescence. *J Neurosci*. 2013; 33(38): 15004-10.
29. Bourisly AK, El-Beltagi A, Cherian J, Gejo G, Al-Jazzaf A, Ismail M. A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study of the brain detects age-related gray matter volume changes in healthy subjects of 21-45 years old. *Neuroradiol J*. 2015; 28(5): 450-9.
30. Shaw ME, Sachdev PS, Anstey KJ, Cherbuin N. Age-related cortical thinning in cognitively healthy individuals in their 60s: the PATH Through Life study. *Neurobiol Aging*. 2016; 39: 202-9.
31. Kakimoto A, Ito S, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. Age-Related Sex-Specific Changes in Brain Metabolism and Morphology. *J Nucl Med*. 2016; 57(2): 221-5.
32. Murphy MC, Curran GL, Glaser KJ, Rossman PJ, Huston J, 3rd, Poduslo JF, et al. Magnetic resonance elastography of the brain in a mouse model of Alzheimer's disease: initial results. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30(4): 535-9.
33. Susanto TA, Pua EP, Zhou J. Cognition, brain atrophy, and cerebrospinal fluid biomarkers changes from preclinical to dementia stage of Alzheimer's disease and the influence of apolipoprotein e. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45(1): 253-68.
34. Gudmundsson P, Olesen PJ, Simoni M, Pantoni L, Ostling S, Kern S, et al. White matter lesions and temporal lobe atrophy related to incidence of both dementia and major depression in 70-year-olds followed over 10 years. *Eur J Neurol*. 2015; 22(5): 781-8, e49-50.
35. Gerischer L.M., Fehlner A., Köbe T., Braun J., Sack I., Agnes F.. High resolution MR elastography of the hippocampus as a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*. Volume 127. Issue 9, September 2016, Pages e216-e217.
36. Huston J, 3rd, Murphy MC, Boeve BF, Fattahi N, Arani A, Glaser KJ, et al. Magnetic resonance elastography of frontotemporal dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 43(2): 474-8.
37. Carter CL, Resnick EM, Mallampalli M, Kalbarczyk A. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21(10): 1018-23.
38. Skup M, Zhu H, Wang Y, Giovanello KS, Lin JA, Shen D, et al. Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: results from ADNI. *Neuroimage*. 2011; 56(3): 890-906.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Liquorsystems: Die Ventrikel bilden den inneren Liquorraum (Anja Giger, Inselspital Bern®)	6
Abbildung 2: Lage, Aussehen und Messung der Optikus-Nervenscheide ⁴	8
Abbildung 3: Anatomie der retrobulbären Strukturen: retinale Gefäßversorgung, Nervus opticus und umliegende Strukturen ^{2, 6}	9
Abbildung 4: Dynamik der ONS (Anja Giger, Inselspital Bern®)	10
Abbildung 5: Tabelle der systembedingten Messungenauigkeiten ¹¹	12
Abbildung 6: Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse während der Messung ²	17
Abbildung 7: Untersuchungsaufbau ²	21
Abbildung 8: Sonographische Aufnahme der ONS ³	21
Abbildung 9: Orthostatische Lagerung der Probanden ¹	22
Abbildung 10: Korrelation des 3. Ventrikels in der Sonographie und im MRT/CT: Grafisch mit Winkelhalbierender und deskriptiv im Bland-Altman-Plot.....	24
Abbildung 11: Korrelation zwischen ONSD im Liegen und 3. Ventrikel bei n=241 Personen (Angaben in mm).....	25
Abbildung 12: Unterschied des ONSD bei Probanden mit 3. Ventrikel < und ≥9mm.....	26
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen Alter und ONSD	27
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen 3. Ventrikel und Alter.....	29
Abbildung 15 und Tabelle 6: ONSD bei Männern und Frauen, n=241	30
Abbildung 16 und Tabelle 7: Einfluss des Geschlechts auf den 3. Ventrikel	31
Abbildung 17 und Tabelle 13: ONSD bei dementen Männern und Frauen	35
Abbildung 18: Verschiedene Demenztypen im Vergleich.....	36
Abbildung 19: Steifigkeit des Gehirns bei Alzheimer Demenz ¹⁶	47

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer, wobei A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60-Jahre.....	19
Tabelle 2: Statistik zur Abbildung 12.....	26
Tabelle 3: ONSD und Alter: A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60 Jahre.....	27
Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der einzelnen Altersgruppen: A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60 Jahre.....	28
Tabelle 5: 3. Ventrikel und Alter: A: 20-39 Jahre, B: 40-60 Jahre, C: über 60 Jahre	29
Abbildung 15 und Tabelle 6: ONSD bei Männern und Frauen, n=241	30
Abbildung 16 und Tabelle 7: Einfluss des Geschlechts auf den 3. Ventrikel	31
Tabelle 8: Zusammenschau: Einfluss von Geschlecht und Alter auf ONSD und 3. Ventrikel	31
Tabelle 9: Altersverteilung der dementen Probanden und ihrer altersentsprechenden Vergleichsgruppe (Altersgruppe C: gesunde über 60-Jährige)	33
Tabelle 10: ONSD bei verschiedenen Altersgruppen und dementen Personen	33
Tabelle 11: 3. Ventrikel bei verschiedenen Altersgruppen und dementen Personen.....	34
Tabelle 12: Delta 01 in Abhängigkeit von der Demenz	34
Abbildung 17 und Tabelle 13: ONSD bei dementen Männern und Frauen	35
Tabelle 14: Unterschiede zwischen Morbus Alzheimer ↔ vaskulärer Demenz.....	36
Tabelle 15: Einfluss von arterieller Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den ONSD ..	37
Tabelle 16: Einfluss von arterieller Hypertonie, Diabetes und Übergewicht auf den 3. Ventrikel	38
Tabelle 17: Normwerte des ONSD	41
Tabelle 18: ONSD Cut-off Werte für erhöhten ICP	43

7.3 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Felix Schlachetzki, kommissarischem Ärztlichen Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg. Seit Beginn der Datenerhebung im Januar 2014 hat er – stets in Zusammenarbeit mit seinen Doktorandinnen – maßgebend die Struktur und Zielsetzung der Dissertation erarbeitet. Dabei sind sein allzeit freundlicher und kollegialer Umgang mit den Studentinnen besonders erwähnenswert.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Michael Ertl. Zum einen hat er mich auf das Thema seiner Forschungsgruppe aufmerksam gemacht und dadurch erst den Kontakt zur Abteilung der Neurologie in Regensburg hergestellt, zum anderen hat er mir als persönlicher Betreuer bei allen Fragen und Anliegen beiseite gestanden.

Weiterhin möchte ich einigen Personen danken, die mir als Doktorandin weitergeholfen haben:

Der medizinisch-technischen Assistentin Frau Beate Winheim, für die geduldige und anschauliche Einführung in die Technik und Methodik der Sonographie,

dem Zuständigen für Statistik und Biometrie der Universitätsklinik Regensburg, Herrn Florian Zeman, der uns bei Fragen zur Statistik und Auswertung der generierten Daten mit Rat und Tat zur Seite stand,

Herrn Prof. Dr. Hanns-Hermann, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, der meine Arbeit wohlwollend unterstützte, indem er Patienten aus der Gedächtnisambulanz des Bezirksklinikums Regensburg als potentielle Teilnehmer für unsere Studie zur Verfügung stellte

und nicht zuletzt meinem Onkel Michael Braun, der als Experte für Layout, Formatierungen und Grafiken stets ein offenes Ohr hatte.

Allen 241 freiwilligen Teilnehmern an unserem Forschungsprojekt, sowohl Patienten als auch Angehörigen, Freunden oder Bekannten, sage ich ein herzliches Vergelt's Gott für ihre Geduld, ihre freundliche, offene und bereitwillige Einstellung der Forschung gegenüber!

Zum Abschluss bleibt mir noch, meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Andrea und Karl ein großes Dankschön auszusprechen, dass sie mich mein ganzes Leben hindurch immer wohlwollend begleitet und in jeder Hinsicht unterstützt haben.

7.4 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die vorliegende wissenschaftliche Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die im Literaturverzeichnis angegebenen Hilfsmittel benutzt sowie alle Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, durch Angabe der Quelle als Entlehnung kenntlich gemacht wurden.

Regensburg, den

Martina Veitweber