

**Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Neurologie
Prof. Dr. med. A. C. Ludolph**

**Transiente Globale Amnesie und jugularvenöse
Insuffizienz**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**

**Martina Gertrudis Ramspott
Olsberg
2007**

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus- Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Roman Huber

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Bernd Schmitz

Tag der Promotion: 15.02. 2008

Für meine Eltern als Dank für die Unterstützung auf einem langen Weg.

Für Gertrudis als Dank für die Wegbereitung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	i
1 Einleitung	1
1.1 Gedächtnisstruktur	1
1.2 Amnesiebegriff	2
1.3 Beteiligte Gehirnstrukturen	3
1.4 Die Transiente Globale Amnesie	4
1.4.1 Symptome und Diagnose der TGA	4
1.4.2 Pathophysiologie	5
1.4.3 Ätiologische Konzepte	6
1.5 Insuffizienz der Vena jugularis interna Klappen.....	10
1.6 Fragestellung der Arbeit	11
2 Material und Methodik.....	12
2.1 Auswahl der Patienten und Probanden	12
2.2 Untersuchungsablauf	16
2.3 Sonographie der Vena jugularis interna Klappen	17
2.4 Transkranieller Doppler	19
2.5 Magnetresonanztomographie bei TGA- Patienten	21
2.6 Statistische Methoden	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Kernspintomographische Darstellung des cerebral- venösen Abstroms	24
3.2 Sonographie der Vena jugularis interna Klappen	26
3.2.1 Darstellbarkeit der Jugularisklappen	26
3.2.2 Klappeninsuffizienz bei TGA- Patienten.....	29
3.2.3 Ergebnisse der Vergleichsgruppe	30
3.2.4 Zerebral- venöse Drainagemuster und insuffiziente Vena jugularis Klappen.....	35
3.3 Transkranielle Dopplersonographie.....	39
4 Diskussion	41
4.1 Hintergrund der Arbeit	41

4.2 Vena jugularis interna Klappen.....	42
4.3 MRT- Befunde.....	46
4.4 Persistierendes Foramen ovale.....	48
4.5 Weitere Befunde und offene Fragen	50
5 Zusammenfassung.....	52
6 Literaturverzeichnis	54

Abkürzungsverzeichnis

c- TEE:	Kontrastmittel verstärkte transösophageale Echokardiographie
HITS:	High intensity transient signals
MRT:	Magnetresonanztomographie
PFO:	Persistierendes Foramen ovale
TGA:	Transiente Globale Amnesie
TIA:	Transiente Ischämische Attacke
PAS:	Pure amnestic seizures
TOAST:	Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (1993 von Adams et al. begonnene Studie zur ätiologischen Klassifikation von Stroke- Patienten)
TR:	Time of repetition (Repetitionszeit)
TE:	Time of echo (Echozeit)
m:	männlich
w:	weiblich
S. transv. re.:	Sinus transversus rechts
S. transv. li.:	Sinus transversus links
S. sigm. li.:	Sinus sigmoideus rechts
S. sigm. re.:	Sinus sigmoideus links
PW:	Pulse wave
B-Mode:	Brightness Mode

1 Einleitung

„Du musst anfangen, Dein Gedächtnis zu verlieren, wenn auch nur teilweise, um zu erkennen, dass es das Gedächtnis ist, das unser Leben ausmacht. Leben ohne Gedächtnis ist überhaupt kein Leben. Unser Gedächtnis ist unser innerer Zusammenhalt, unser Verstand, unser Gefühl, ja, selbst unser Tun. Ohne Gedächtnis sind wir nichts.“ (Luis Buñuel, „Mein letzter Seufzer“, 1984; S. 184). Mit dieser Aussage wird die Komplexität und Bedeutung des menschlichen Gedächtnisses zum Ausdruck gebracht. Gedächtnis ist die Bezeichnung für die Fähigkeit, individuell erworbene Informationen abrufbar zu speichern. Dazu muss eine Informationsaufnahme über die Sinnesorgane erfolgen, eine Filterung und anschließende vorübergehende oder dauerhafte Speicherung der Informationen, Verknüpfung mit anderen Informationen und zuletzt ihre Reaktivierung, also ihre Erinnerung.

1.1 Gedächtnisstruktur

Das Gedächtnis setzt sich aus unterschiedlichen Formen zusammen, wobei eine grundlegende Unterscheidung die von Kurz- und Langzeitgedächtnis ist.

Das Kurzzeitgedächtnis währt maximal wenige Minuten, ein Großteil seines Inhalts wird wieder vergessen, ein kleiner Teil jedoch in das Langzeitgedächtnis überführt, was als Konsolidierung bezeichnet wird. Innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses lassen sich noch das primäre Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis unterscheiden. Ersteres enthält die gerade wahrgenommenen, im Zentrum der Aufmerksamkeit stehenden Informationen, während das Arbeitsgedächtnis seine zeitliche Ausdehnung repräsentiert. In ihm wird die verfügbare Menge an Informationen während der Beschäftigung mit einer Aufgabe bereitgehalten.

Das Langzeitgedächtnis gewährleistet die Speicherung von Informationen über Tage, Monate, Jahre, zum Teil über das ganze Leben. Es stellt einen Permanentspeicher dar, der auch beispielsweise gegenüber Traumata wesentlich weniger störanfällig ist (7, 21).

Neben dieser groben Einteilung müssen psychologisch wie anatomisch die zwei großen Gedächtnissysteme des expliziten oder deklarativen Gedächtnisses und

das implizite oder prozedurale Gedächtnis unterschieden werden, die weitgehend unabhängig voneinander sind.

Im expliziten Gedächtnis werden zum einen Fakten und Wortbedeutungen (semantisches Gedächtnis) sowie Bilder und Töne gespeichert, zum anderen Erinnerungen an Ereignisse (episodisches Gedächtnis), die die Grundlage der autobiographischen raumzeitlichen Geschichte darstellen. Neben dem Neokortex sind für das explizite Gedächtnis vor allem der mediale Temporallappen und das Dienzephalon grundlegend. So zeigten sich nach Entfernungen des Hippocampus beispielsweise schwere Beeinträchtigungen des deklarativen Gedächtnisses. Alle Inhalte des expliziten Gedächtnisses sind prinzipiell deklarierbar und unmittelbar bewusst, jedoch nicht immer verfügbar (4, 66, 78, 88).

Das implizite Gedächtnis hingegen umfasst Fertigkeiten, Gewohnheiten sowie Komponenten der Konditionierungen und des Primings, also der Fähigkeit, bestimmte Aufgaben schneller lösen zu können, wenn bereits ein entsprechender Kontext vorbereitet ist. Implizite Gedächtnisinhalte vollziehen sich in der Regel unbewusst, beeinflussen das Verhalten und sind unflexibel. Das implizite Gedächtnis wird nur in den Zusammenhängen eingesetzt, in denen es erworben wurde. Anatomisch sind andere Strukturen beteiligt als beim expliziten Gedächtnis, so das Corpus striatum, Cerebellum, Putamen, Caudatum und die Amygdala (4, 82, 83).

1.2 Amnesiebegriff

Alterationen in bestimmten Gehirnstrukturen führen zu spezifischen Gedächtnisstörungen. Grundsätzlich kann dabei das Substrat der Speicherung eliminiert, der Erinnerungsvorgang unterbrochen, oder das Vermögen zur Speicherung (Encodierung) bzw. Festigung (Konsolidierung) einer Information im Langzeitgedächtnis gestört worden sein. Die wichtigste Art der Gedächtnisstörungen ist die Amnesie, betroffen sind hier der mediale Temporallappen, das mittlere Dienzephalon und das Prosenzephalon. Das Kurzzeitgedächtnis bleibt intakt, was seine Unabhängigkeit von diesen Gehirnstrukturen und dem Langzeitgedächtnis beweist (4, 7, 21).

Es werden die anterograde, die retrograde und die globale Amnesie unterschieden.

Bei der anterograden Amnesie können Fakten und Ereignisse nach einer Schädigung nicht mehr abgespeichert werden, bei der retrograden fehlen Sachverhalte, die vor der Störung lagen. Die anterograde Amnesie tritt in der Regel zusammen mit der retrograden auf, was als globale Amnesie bezeichnet wird. Die retrograde Amnesie kann auch ohne gleichzeitige anterograde Amnesie vorkommen.

Die Ursachen für Amnesien sind nicht befriedigend geklärt. Für die retrograde Amnesie wird eine Störung des Erinnerungsvorganges vermutet, während es sich bei der anterograden Amnesie vermutlich um eine Konsolidierungsstörung handelt (70, 85, 86).

1.3 Beteiligte Gehirnstrukturen

Es sind heute einige neuronale Schaltkreise bekannt, die eine wichtige Rolle bei der Konsolidierung neuer Gedächtnisinhalte spielen. Im Papez- Neuronenkreis projiziert der Hippocampus über die Fornix in die Corpora mamillaria, diese über den Fasciculus mamillothalamicus in den Nucleus anterior des Thalamus. Von hier schließt sich über den Gyrus cinguli der Kreis zurück zum Hippocampus. In einer Variation dieses Neuronenkreises mit stärkerer Einbindung des Gyrus parahippocampalis statt bestimmter Anteile des Gyrus cinguli, führen Schädigungen zu einer stark beeinträchtigten Merkfähigkeit für neue Gedächtnisinhalte. Dieses deutet auf die wiederholt beschriebene Rolle des Hippocampus hin, zusammen mit dem Dienzephalon als Zwischenspeicher für neue, vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis zu überführende Informationen zu dienen.

Dem Langzeitgedächtnis konnten in verschiedenen Studien entsprechende neuroanatomische Strukturen zugeordnet werden, dazu gehören Teile des medialen Temporallappens, das Dienzephalon, der präfrontale Kortex sowie Teile des Gyrus cinguli (23, 58, 65, 87). Hippocampus und Dienzephalon scheinen zudem noch modulierende und reorganisierende Eigenschaften bei der Verarbeitung und dem Abrufen von Informationen zu haben. So sind beispielsweise Assoziationsaufgaben im Sinne der Bildung von Wortpaaren ohne Hippocampus nicht zu leisten.

1.4 Die Transiente Globale Amnesie (TGA)

1958 beschrieben Fisher und Adams (17) erstmals unter Bezug auf das klinische Bild eine kurzzeitige Gedächtnisstörung, die sie als „Transiente Globale Amnesie“ bezeichneten. Das Syndrom wird durch eine akut einsetzende ausgeprägte Störung des Neugedächtnisses charakterisiert, parallel dazu sind gewisse Gedächtnisinhalte, die vor der Störung liegen, nicht mehr erinnerbar, wobei das Faktenwissen zum eigenen und öffentlichen Leben meist nicht betroffen ist.

1.4.1 Symptome und Diagnose der TGA

Patienten mit einer Transienten Globalen Amnesie fallen ihrer Umgebung zumeist dadurch auf, dass sie immer wieder die gleichen Fragen stellen, ohne sich jedoch die Antworten merken zu können. Neue Gedächtnisinhalte können nicht gespeichert werden. Die Patienten sind zwar zur eigenen Person, zu Zeit und Ort jedoch nicht orientiert. Neben dieser anterograden Amnesie sind auch Gedächtnisinhalte der jüngeren Vergangenheit nicht mehr abrufbar. Diese retrograde Amnesie trägt ebenfalls zur Desorientierung bei, da Ereignisse der letzten Stunden oder Tage nicht mehr erinnert werden können.

Die Intensität der retrograden Amnesie ist variabel, über den Verlauf nimmt ihre Ausprägung ab, und die unter der Transienten Globalen Amnesie fehlenden Inhalte können in der Regel wieder erinnert werden. Für die Dauer der anterograden Amnesie jedoch behalten die Patienten eine partielle Gedächtnislücke.

Neben der amnestischen Symptomatik können vegetative Beschwerden wie Übelkeit oder Kopfschmerzen bestehen. Vereinzelt wird ein leichtes Benommenheitsgefühl beschrieben, psychische Reaktionen reichen von Ängstlichkeit und Agitiertheit bis zu auffallender Ruhe und Antriebsarmut.

Sprache und Denkvermögen sind nicht beeinträchtigt, bildliche und sprachliche Eindrücke können für einige Sekunden im Bewusstsein gehalten werden (20, 24, 76).

Die Diagnose stützt sich auf das klinische Bild, wozu Caplan (10) sowie Hodges und Warlow (30) Kriterien formulierten, die zur Annahme einer TGA gefordert sind. Diese beinhalten eine ausgeprägte Neugedächtnisstörung, die Bezeugung der Symptomatik durch eine dritte Person und die Rückbildung der Symptome

innerhalb von 24 Stunden. Daneben wird der Ausschluss akuter fokalneurologischer Defizite, einer zusätzlichen kognitiven Einschränkung, einer quantitativen Bewusstseinsstörung und eines vorausgegangenen Traumas bzw. einer bekannten Epilepsie gefordert.

Dementsprechend umfassen differentialdiagnostische Überlegungen alle Arten akut einsetzender Gedächtnisstörungen, wie komplex- partielle Anfälle, intracerebrale Blutungen oder Ischämien, vor allem im Hippocampus bzw. Thalamusbereich, Intoxikationen, Traumata sowie Entzündungen oder psychogene Amnesien (76).

Die TGA tritt gehäuft in der sechsten Dekade auf, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei circa 5 pro 100.000 (76). Die Raten für das Auftreten einer zweiten Episode werden von Hinge (28) mit 4, 7%, von Hodges und Warlow (31) mit 7, 9% angegeben. Dem Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie können Ereignisse und Situationen vorausgehen, die heute allgemein als Triggerfaktoren mit einer gewissen auslösenden Komponente betrachtet werden, allerdings nicht bei allen Patienten nachweisbar sind (32, 76). Starke physische oder psychische Beanspruchungen, Schmerzen, Geschlechtsverkehr sowie Eintauchen in heißes oder kaltes Wasser sind der TGA unmittelbar vorangehend beschrieben.

1.4.2 Pathophysiologie

Bei der retrograden Amnesie zeigt sich ein selektives Unvermögen, Informationen des episodischen Gedächtnisses abzurufen (16). Dem Prozess des Abrufs gespeicherter Informationen des episodischen Gedächtnisses konnten erhöhte Aktivitäten des rechten präfrontalen Kortex und des Präcuneus zugeordnet werden (19). Bei der anterograden Amnesie können neue Gedächtnisinhalte nicht mehr vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Für diesen Prozess wiederum hat der Hippocampus entscheidende Bedeutung, wie wohl am eindrücklichsten ersichtlich bei dem Patienten H. M., dem 1953 aufgrund einer Epilepsie die medialen Schläfenlappen einschließlich der Hippocampusformationen entfernt wurden, und der sich nach diesem Eingriff bei erhaltener Intelligenz keine neuen Inhalte mehr merken konnte (4, 7, 21, 85).

Diese Erkenntnisse legen die zentrale Rolle des Hippocampus in der Pathophysiologie der Transienten Globalen Amnesie nahe, da er in die notwendigen Arbeitsabläufe für Speicherung und Abruf von Gedächtnisinhalten wesentlich eingebunden ist (15, 78, 88). Obwohl somit die anatomisch beteiligten Hirnstrukturen bekannt sind und seit der Erstbeschreibung des Syndroms vor fast fünfzig Jahren wiederholt versucht wurde, das Krankheitsbild zu verstehen, konnten die exakten Ursachen der Störung nicht identifiziert werden. Viele verschiedene Theorien wurden erhoben und wieder verworfen. Trotz zahlreicher Hinweise auf gewisse ätiologische Zusammenhänge und beteiligte Kofaktoren ist der eigentliche Mechanismus der Störung bisher nicht definiert.

1.4.3 Ätiologische Konzepte

1.4.3.1 TGA und Epilepsie

Aus dem epileptischen Formenkreis wurden vor allem Temporallappenanfälle als pathophysiologischer Hintergrund der TGA vermutet, da diese sehr große Ähnlichkeit zum klinischen Bild der TGA haben können (28, 56, 57, 74, 89). Eine Form der Temporallappenepilepsie stellen die „Pure amnestic seizures (PAS)“ dar, ein Anfallsmuster, bei dem die Patienten eine amnestische Episode als vorherrschende Klinik präsentieren (40, 61). Trotz der starken Ähnlichkeit dieser Art von epileptischen Anfällen und einer TGA lassen sich gewisse Unterschiede feststellen. So finden sich bei Patienten mit einer TGA in der Regel keine EEG-Veränderungen, wobei vereinzelte Ausnahmen beschrieben sind (29, 31). Der Altersgipfel bei Patienten mit einer TGA liegt um das 50. bis 60. Lebensjahr, während Patienten mit Temporallappenepilepsien über alle Altersspannen vertreten sind. Patienten mit PAS zeigen zudem häufige Rezidive mit- neben rein amnestischen Anfällen- auch konventionellen komplex- partiellen Anfällen, während Patienten mit TGA in der Regel eine einmalige und obligat rein amnestische Episode erleben. Neben diesen Unterschieden finden sich auch in der Art der Anfälle selbst differenzierbare Eigenheiten. Die Transiente Globale Amnesie hat eine Dauer von einigen Stunden, während ein PAS sich über wenige Minuten erstreckt. TGA- Patienten machen auf ihre Umwelt einen deutlich verwirrten Eindruck und sind sich auch selbst der Tatsache bewusst, dass irgendetwas mit ihnen nicht stimmt, wohingegen Patienten mit PAS erst im Nachhinein bemerken, dass sie einen Anfall hatten, und auch auf ihre Umwelt

nicht unbedingt desorientiert wirken. Zudem ist bei Pure amnesic seizures auch während des Anfalls keine retrograde Amnesie feststellbar, während diese bei einer TGA entscheidend zum klinischen Bild beiträgt. Diese in diversen Studien gefundenen Unterschiede zwischen den amnestischen Episoden haben zu der Hypothese geführt, dass die an TGA und PAS beteiligten Strukturen vermutlich identisch sind, es sich aber bei der TGA nicht um eine Störung epileptischer Ätiologie handelt (28, 40, 56, 57, 63, 74, 89).

1.4.3.2 TGA und Migräne

Ein weiterer pathophysiologischer Ansatz sieht eine Korrelation zwischen Migräne und dem Auftreten einer TGA, und zwar in der Form, dass die TGA als ein der Migräneaura ähnliches Ereignis zu betrachten sei. Im Tierversuch wurde in diesem Kontext das Phänomen der „Spreading depression“ beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine kurz andauernde Depolarisationswelle, die sich mit einer Geschwindigkeit von 3- 5 mm/ min über den Kortex ausbreitet und als Auslöser für die Aura der Migräne gilt. Einer Hypothese zufolge führt körperlicher oder emotionaler Stress zu einer erhöhten Ausschüttung von Glutamat im Hippocampus, woraus eine Triggerung der Spreading depression sowie die konsekutive hippocampale Dysfunktion resultiert (47, 50, 62, 64). Gegen diese Hypothese spricht zum einen, dass nicht alle Patienten mit einer TGA auch unter Migräne leiden, zum anderen das unterschiedliche Manifestationsalter beider Erkrankungen sowie die Tatsache, dass mit einer Rezidivrate von 4- 7% die TGA ein eher einmaliges Ereignis ist, während migränöse Erkrankungen mit häufigen Anfallsattacken einhergehen.

1.4.3.3 TGA und cerebrale Ischämie

Bereits früh wurde die Vermutung geäußert, dass es sich bei einer Transienten Globalen Amnesie um eine vaskuläre Störung handeln könnte. Aufgrund der Reversibilität der Symptome wurden die Episoden in diesem Kontext klinisch als transiente ischämische Attacke (TIA) eingeordnet. Stützend für diese Hypothese waren neben dem für cerebral ischämische Ereignisse typischen akuten Einsetzen der Symptome Einzelfallberichte über transiente Amnesien als ischämische Komplikation einer zerebralen Angiographie vor allem im Bereich der Vertebralarterien (18, 31, 64, 69, 71, 72). Kontrollierte ältere Fallserien hingegen

konnten zunächst keinen bildmorphologischen Hinweis auf ein ischämisches Geschehen liefern (22, 28, 32, 56, 75), wobei jüngere Untersuchungen mit verfeinerten kernspintomographischen Techniken bei einem erheblichen Teil der Patienten passend zur Ischämie- Hypothese Insult- analoge Signalveränderungen in der MRT zeigen (6, 8, 38, 46, 55, 79, 80). Im Gegensatz zur ischämischen Theorie steht jedoch das weitgehende Fehlen kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit einer TGA sowie die- in diesem Zusammenhang verständliche- und im Vergleich zu vaskulären Entitäten deutlich niedrigere Rezidivrate (30, 32, 80).

Während wie bereits erwähnt gewöhnliche kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit einer Transienten Globalen Amnesie weitgehend fehlen, konnten Studien im selben Patientengut jedoch ein gehäuftes Vorkommen eines persistierenden Foramen ovale finden (13, 37, 43, 48), was zur Vermutung paradoxer Embolien als Ursache einer TGA führte. Das persistierende Foramen ovale gehört zu den Atriumseptumdefekten, die mit einer Prävalenz von ca. 7,5% die dritthäufigsten angeborenen Herzfehler darstellen. Beim persistierenden Foramen ovale handelt es sich um die einfachste Form eines Atriumseptumdefektes mit einer ventilartigen Verbindung zwischen den Herzvorhöfen, die im fetalen Kreislauf den Blutübertritt vom rechten in den linken Vorhof und damit vom Lungen- in den Körperkreislauf zulässt. Da die Lunge im fetalen Kreislauf noch nicht belüftet ist, und somit keine Sauerstoffbeladung des Blutes erfolgt, fließt das Blut vom rechten Vorhof über das offene Foramen ovale in den linken Vorhof und über den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta. Regulär erfolgt wenige Tage postnatal der Verschluss des Foramen ovale sowie des Ductus arteriosus, bedingt durch die unter Einbeziehung des Lungenkreislaufes sich ändernden Druckverhältnisse. Eine Persistenz des Foramen ovale bleibt in der Regel ohne pathologisch relevante Folgen für die betroffenen Individuen. Selten kann es allerdings zu so genannten paradoxen Embolien kommen, wobei ein Thrombus das persistierende Foramen ovale passiert und somit unter Umgehung des Lungenkreislaufes und pulmonalen Filters eine arterielle Embolie auslösen kann. Für die gesunde Normalbevölkerung wird ein persistierendes Foramen ovale mit einer Prävalenz von 10- 35% angegeben (26, 54). Bei Patienten mit Transitorisch ischämischen Attacken und cerebralen Ischämien liegt die Prävalenz des PFO mit ca. 40% etwas höher, wobei zahlreiche Studien einen Zusammenhang zum Auftreten cerebraler Ischämien widersprüchlich darstellen

(35, 67). In Zusammenschau bleibt jedoch anzumerken, dass zwar sowohl das klinisch akute Einsetzen von neurologischen Ausfällen als auch die gezeigten Diffusionsstörungen zwar als typisch, jedoch nicht als spezifisch für ischämische Läsionen zu betrachten sind. Daher bleibt ein ätiologischer Zusammenhang zwischen cerebralen Ischämien und dem Auftreten einer TGA umstritten.

1.4.3.4 TGA als Folge venöser Kongestion

Lewis (50) vermutete 1998, dass die Transiente Globale Amnesie durch einen venösen Rückstau in das Gehirn verursacht sein könnte.

Die an der TGA beteiligten Strukturen, der Thalamus und der im medialen Temporallappen gelegene Hippocampus, haben bei ihrem venösen Abfluss eine gemeinsame Endstrecke. Der Thalamus drainiert sein venöses Blut über die paarige Vena interna cerebri in die Vena magna cerebri, in die über die Vena basalis Rosenthal auch das Blut aus den medialen Temporallappengebieten gelangt. Mit dem Sinus sagittalis inferior formt die Vena magna cerebri den Sinus rectus, der sich im Confluens mit dem Sinus sagittalis superior vereinigt. Von hier erfolgt der Abfluss über die paarigen Sinus transversus und sigmoideus in die inneren Jugularvenen. Dieser Abfluss aus dem Confluens sinuum erfolgt nicht zu gleichen Teilen über die rechte und linke Seite, sondern kann eine flexible Seitendominanz aufweisen (25, 39, 73, 77). Lewis formulierte die Hypothese, dass es unter gesteigertem intrathorakalen Druck bei bestehender Seitendominanz des venösen Abflusses zu einem venösen Rückstau in den thalamischen und hippokampalen Regionen kommt, wenn diese Drucksteigerung nicht durch intakte Vena jugularis interna Klappen ausgeglichen werden kann (2, 50, 52, 53, 60). In den letzten Jahren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Funktion dieser Klappen und dem Auftreten neurologischer Symptome gezeigt. Bei nicht suffizienter Funktion der Klappen kann bei erhöhtem intrathorakalen Druck ein Rückfluss des venösen Blutes hypothetisch nicht ausbalanciert werden (14, 33, 44, 45, 60). Eine neuere Studie ließ zwar keinen direkten ätiologischen Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und dem Auftreten einer TGA erkennen, jedoch scheint sich die Wahrscheinlichkeit für eine TGA bei Vorliegen insuffizienter Vena jugularis Klappen zu erhöhen (77).

1.5 Insuffizienz der Vena jugularis interna Klappen

Die inneren Jugularvenen sind als einzige hirnahe venöse Gefäße in ihrem distalen Anteil mit Klappen ausgestattet, die eine Umkehr des Blutstromes verhindern sollen. Die Klappen befinden sich im unteren Drittel der Venen, 1, 5 bis 2 cm distal der Vena brachiocephalica. In der Regel finden sie sich entweder uni- oder bikuspidal sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite. Analog anderer Venenklappen ermöglichen sie den Blutstrom nur in Richtung des Herzens, bei Umkehr des Flusses verschließen sie das Gefäß, in dem sich beide Segel aneinander legen bzw. ein Segel sich an die Gefäßwand legt (2, 49, 52, 53). Eine Autopsiestudie fand diese Klappen bei 93, 3% aller untersuchten Individuen (49).

Es gibt verschieden Möglichkeiten, um die Klappen der Vena jugularis interna zu beurteilen, und einen möglicherweise vorhandenen venösen Rückstrom sichtbar zu machen. Eine invasive und mit dem Risiko auch schwerwiegender Komplikationen behaftete Methode stellt die Venographie dar (2). Die farbkodierte Duplexsonographie ist zwar nicht invasiv, jedoch lassen sich die Ergebnisse nur schlecht interpretieren, da der gemessene venöse Strom durch Pulsationen benachbarter Arterien gestört sein kann (1, 2, 71).

Um Funktion und Morphologie der Vena jugularis interna Klappen nicht- invasiv zu beurteilen eignet sich eine luftkontrastierte Ultraschalluntersuchung der Gefäße. So lassen sich zum einen die Klappen selbst darstellen, zum anderen lässt der über Luftkontrast sichtbar gemachte venöse Rückstrom Aussagen über eine eventuelle Insuffizienz der Klappen zu (3, 57, 68).

Eine Studie an gesunden Probanden zeigte mit dieser Methode eine vorhandene Insuffizienz bei ca. einem Drittel der Untersuchten, wobei sie gehäuft bei älteren Personen zu beobachten war (2).

1.6 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Neigung zu einer intracerebralen venösen Kongestion und dem Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie zu überprüfen. Hierfür wurden die venösen Abflussverhältnisse von Patienten untersucht, welche eine gesicherte Transiente Globale Amnesie in der Vorgeschichte erlebt hatten. Art und Ausmaß vorliegender

Klappeninsuffizienzen der Vena jugularis interna wurden mittels Ultraschalluntersuchungen seitenspezifisch bestimmt und unter Berücksichtigung der kernspintomographisch ermittelten intracerebralen venösen Abstromverhältnisse mit einer altersentsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Leitender Gedanke hierbei war, dass im Rahmen einer angenommenen venösen Kongestion bei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie eine Häufung insuffizienter Jugularisklappen bestehen sollte, die bei einer Vergleichsgruppe gleichen Alters in geringerem Maße zu finden wäre. Im Hinblick auf die Hypothese einer paradoxen Embolie als Ursache des Syndroms wurden als Vergleichsgruppe Patienten mit cerebral-ischämischen Insulten rekrutiert, wobei in beiden Gruppen duplexsonographische Untersuchungen auf ein persistierendes Foramen ovale durchgeführt wurden, um anhand der ermittelten Prävalenz eine möglicherweise für beide Krankheitsbilder ätiologisch bedeutsame Komponente dieses Defektes zu betrachten.

2 Material und Methodik

2.1 Auswahl der Patienten und Probanden

Im Zeitraum von Februar 2005 bis Februar 2006 wurden insgesamt 36 Probanden in zwei Gruppen vergleichend untersucht. Es handelte sich dabei um 19 Patienten, die in der Vorgeschichte eine gesicherte Transiente Globale Amnesie erlitten hatten sowie 17 Patienten mit cerebralen ischämischen Ereignissen.

Aufgrund der notwendigen apparativen und invasiven Untersuchungen wurde gemäß den Richtlinien ein Antrag zur Durchführung der Studie bei der unabhängigen Ethikkommission der Universität Ulm gestellt. Nach Prüfung des Studienprotokolls vor dem Hintergrund der in der Deklaration von Helsinki festgelegten Bestimmungen für medizinische Forschung am Menschen, wurde die Studie im Januar 2005 durch die Kommission bewilligt.

Die Selektion der Patienten mit Transienter Globaler Amnesie erfolgte anhand der im Rehabilitationskrankenhaus Ulm vorliegenden Krankenakten. Dabei wurden alle Patienten berücksichtigt, deren TGA der von Caplan, Hodges und Warlow (10, 31) beschriebenen Symptomatik entsprach. In die vorliegende Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die nach Aufklärung und ausführlicher Information den geplanten Untersuchungen zustimmten. Auf diese Weise wurden sechs Männer und dreizehn Frauen ausgewählt, deren Transiente Globale Amnesie zwischen wenigen Tagen und längstens fünf Jahren zurücklag.

Die Patienten waren alle innerhalb von längstens zwölf Stunden nach Einsetzen der Symptomatik stationär im Rehabilitationskrankenhaus Ulm aufgenommen worden. Bei Aufnahme war bei allen Patienten die amnestische Symptomatik noch vorhanden.

Cerebrale Ischämien bzw. Blutungen waren durch dopplersonographische, computer- und magnetresonanztomographische Diagnostik ausgeschlossen worden. Das Fehlen fokalneurologischer Defizite, eine unauffällige Elektroenzephalographie sowie die komplette Rückbildung der amnestischen Symptomatik nach maximal 24 Stunden führten zu der Diagnose einer Transienten Globalen Amnesie.

Die Vergleichsgruppe, bestehend aus zwölf Männern und fünf Frauen, wurde aus Patienten des Rehabilitationskrankenhauses Ulm rekrutiert, die eine computer- bzw. magnetresonanztomographisch gesicherte cerebrale Ischämie aufwiesen.

Die Patienten der Vergleichsgruppe wurden anhand ihres Alters passend zu der Studiengruppe ausgewählt, eine stattgehabte TGA in der Vorgeschichte galt als Ausschlusskriterium. In der Ätiologie wurden die nach der Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)-Klassifikation gängigen Kategorien der mikroangiopathischen, lokal- thrombotischen und arterio- arteriellen Genese des Insultes unter der Bezeichnung arteriosklerotisch subsumiert.

Die Patienten beider Gruppen wurden zunächst ausführlich über Art und Ablauf der Studie informiert und nach Einwilligung in die Untersuchung in die Studie eingeschlossen.

Tabelle 1: Demographische Daten und Anamnese Studiengruppe

Auflistung der demographischen Daten der Studiengruppe. **n= 19**; **Δt** = Zeitraum zwischen TGA und Untersuchung; **d**=Tage; **m**=Monate; **y**=Jahre; **V** = Varizen, sichtbar oder diagnostiziert; **MRT** = Magnetresonanztomographie bei Aufnahme; **TF** = Triggerfaktoren, vor dem Ereignis aufgetretene körperliche Anstrengung oder als psychisch belastend empfundene Situation; () = Standardabweichung des Mittelwerts

Pat. Nr.	Alter	Geschlecht	Δt	V	MRT	TF
1	63	w	2y	ja	ja	ja
2	63	w	2,5y	nein	ja	nein
3	48	w	1y	ja	ja	ja
4	61	w	4m	ja	ja	ja
5	64	m	3,5y	nein	ja	ja
6	67	m	3,5y	nein	ja	ja
7	64	w	1y	ja	ja	ja
8	68	m	1,5y	ja	ja	ja
9	64	w	1,5y	nein	ja	nein
10	74	w	5,5y	nein	nein	ja
11	65	w	1y	ja	ja	nein
12	68	w	4,5y	ja	ja	ja
13	71	w	4,5y	nein	nein	nein
14	72	w	4,5y	nein	ja	ja
15	63	m	5,5y	nein	ja	ja
16	59	w	1d	nein	ja	nein
17	63	w	1d	nein	ja	nein
18	58	m	2d	nein	ja	nein
19	65	M	1d	nein	ja	nein
Altersmedian 64 Jahre, Mittelwert 64,2 (±5,70)						

Tabelle 2: Demographische Daten und Anamnese Kontrollgruppe

Auflistung der demographischen Daten der Vergleichsgruppe. **n= 17**; **Ätiologie:** Ursache des Insultes; **Lokalisation:** Art des Insultes; () = Standardabweichung des Mittelwerts

Pat. Nr.	Alter	Geschlecht	Ätiologie	Lokalisation
1	63	m	arteriosklerotisch	A. cerebri media Insult
2	70	m	kardiogen-embolisch	A. cerebri posterior Insult
3	60	m	arteriosklerotisch	Hirnstamminfarkt
4	77	m	kardiogen-embolisch	Thalamusischämie
5	38	m	andere	Dissektion A. carotis int.
6	52	m	arteriosklerotisch	Stammganglieninfarkt
7	67	w	arteriosklerotisch	A. cerebri media Insult
8	65	w	arteriosklerotisch	A. cerebri posterior Insult
9	65	m	arteriosklerotisch	Hirnstamminfarkt
10	57	w	arteriosklerotisch	A. cerebri media Insult
11	72	w	andere	A. cerebri media Insult
12	65	m	arteriosklerotisch	A. cerebri media Insult
13	51	m	kardiogen-embolisch	A. cerebri media Insult
14	66	m	kardiogen-embolisch	A. cerebri media Insult
15	67	w	kardiogen-embolisch	A. cerebri media Insult
16	65	m	andere	Hirnstamminfarkt
17	53	m	arteriosklerotisch	Hirnstamminfarkt
Altersmedian 57,5 Jahre, Mittelwert 62 ($\pm 9,35$)				

2.2 Untersuchungsablauf

Bei den Patienten mit Transienter Globaler Amnesie wurde zunächst über aktuelle vorhandene Unterlagen kontrolliert, ob kardiovaskuläre Erkrankungen neu aufgetreten waren, die zum Ausschluss aus der Studie hätten führen können, insbesondere cerebral-ischämische Insulte. Des Weiteren wurden neben den Aufzeichnungen aus den Krankenakten die Patienten noch einmal gebeten, soweit erinnerbar den Hergang des Ereignisses der Transienten Globalen Amnesie zu rekapitulieren. Hierbei wurde ein besonderer Schwerpunkt auf Aktivitäten vor Einsetzen der TGA gelegt, um mögliche auslösende oder triggernde Faktoren zu identifizieren (18, 31, 64, 69, 71). In diesem Zusammenhang wurden insbesondere Valsalva-ähnliche Manöver vor Einsetzen der TGA erfragt, wie sie zum Beispiel durch körperliche Anstrengungen oder psychischen Stress hervorgerufen werden können. Bei einem Valsalva-Manöver wird bei geschlossenem Mund und verschlossener Nase mit geöffneter Glottis ausgeatmet. Diese Ausatmung gegen Widerstand führt zu einer kurzfristigen Erhöhung des intrathorakalen und des intraabdominalen Druckes. Dadurch vermindert sich der venöse Rückfluss zum Herzen, was zu einer Abnahme des Blutdrucks führt, die kompensatorisch über eine gesteigerte Herzfrequenz ausgeglichen wird. Der erhöhte intrathorakale Druck wird vor allem in Richtung Kopf übertragen, was sich in einem gesteigerten venösen Rückfluss zeigt.

Morphologie und Funktion der Jugularklappen wurden bei der Vergleichsgruppe und den TGA-Patienten mittels Ultraschall unter Verwendung agitierter Saline beurteilt. Ein möglicherweise bestehendes Persistierendes Foramen ovale (PFO) wurde unter Verwendung der gleichen Methodik bei transkranieller dopplersonographischer Ableitung der Arteria cerebri media diagnostiziert. Eine Magnetresonanztomographie zur Darstellung des Drainagemusters des intrakraniellen venösen Systems wurde ausschließlich bei den Patienten mit Transienter Globaler Amnesie an einem zweiten Termin, unabhängig von der ultrasonographischen Untersuchung der Vena jugularis interna Klappen, durchgeführt. Da die intrakraniell venösen Abflussverhältnisse in Zusammenhang mit nicht suffizientem Schluss der Vena jugularis interna Klappen im Hinblick auf das Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie von Interesse waren, wurde

bei der Vergleichsgruppe bestehend aus Patienten mit ischämischen Insulten auf diese Untersuchung verzichtet.

Es folgte die tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse und deren statistische Auswertung.

2.3 Sonographie der Vena jugularis interna Klappen

Die sonographischen Untersuchungen der Patienten der Vergleichsgruppe und der TGA-Gruppe erfolgten nach Verfügbarkeit mit den High-End-Ultraschallgeräten Toshiba Aplio 50 (Toshiba Medical Systems GmbH, Neuss, Deutschland) und Acuson Sequoia 512 (Siemens Medical Solutions, USA).

Für die Untersuchung der Vena jugularis interna Klappen wurde mit luftkontrastiertem Ultraschall gearbeitet. Hierbei wird eine Gelatinepolysuccinatlösung (Gelafusal®, Serumwerk Bernburg, Deutschland) in einer 10ml Einmalspritze mit 1ml Luft auf 9ml Lösung vermischt. Nach Injektion erscheinen im Ultraschall einzelne, mobile Bläschen. Zur Applikation der Kontrastmittellösung für die Untersuchung der rechtsseitigen Klappe der Vena jugularis interna wurde allen Patienten eine Venenverweilkanüle (Vasofix® Braunüle® 18G, B. Braun, Melsungen, Deutschland) in die rechte Kubitalvene gelegt. Zur Untersuchung der linken Jugularklappe bekamen die Patienten noch zusätzlich ein Perfusionsbesteck (Vasofix® Butterfly® 21G, B. Braun, Melsungen, Germany) in die linke Kubitalvene, um beidseitig qualitativ vergleichbare Ergebnisse zu erhalten (2, 3, 68).

Für die sonographische Darstellung der Vena jugularis interna Klappen wurden die Patienten in sitzender, um 15° nach hinten geneigter Position mit leicht überstrecktem, zur kontralateralen Seite gedrehtem Kopf gelagert. Die Untersuchung erfolgte im B-Mode mit linearen (38mm) 5-8 MHz Schallköpfen (Toshiba PLT- 704AT, Siemens 8L5). 1,5 cm bis 2cm distal der Clavikula wurden die Venenklappen aufgesucht und so eingestellt, dass nach Möglichkeit die Klappe sowie Teile des proximalen und distalen Venenabschnittes sichtbar waren.

Zunächst wurde ohne Kontrastmittel Anatomie und Beweglichkeit der Klappen rechts und links beurteilt. Die Zuschaltung einer Farbkodierung sowie der Duplexsonographie ermöglichte hierbei die Darstellung der Flussverhältnisse über

den Klappen. Hierbei erfolgte auch die Kontrolle des vom Patienten auszuführenden Valsalva- Manövers. Dazu wurden die Patienten aufgefordert, für 10 Sekunden eine Bauchpresse einzusetzen, was zur Steigerung des intrathorakalen Druckes führt und das venöse Blut kranialwärts, also im venösen System retrograd fließen lässt.

Der Initialdurchgang zur Beurteilung der Suffizienz der Klappen erfolgte unter Ruhebedingungen, also ohne Valsalva- Manöver. Nach Bolusapplikation der Kontrastlösung wurden jeweils die rechte und linke Seite auf einen retrograden Fluss des Blutes untersucht. In einem zweiten Durchgang erfolgte die Betrachtung des retrograden Flusses unter Valsalva- Bedingungen, ebenfalls für rechte und linke Seite. Hierbei wurden die Patienten unmittelbar nach Injektion der Kontrastlösung aufgefordert, für die Dauer von 10 Sekunden ein Pressmanöver durchzuführen, was mit einer Stoppuhr kontrolliert wurde.

Die Anzahl der sichtbaren Luftbläschen wurde als Parameter zur Beurteilung der Suffizienz des Klappenschlusses herangezogen (2, 59). Erschienen distal der Klappe keine Bläschen, bedeutete dies, dass kein retrograder Fluss in das Gehirn stattfand. Bis zu zehn Bläschen wurden als moderate Insuffizienz eingestuft, eine Anzahl von mehr als zehn Bläschen oder ein schauerartiges Bild als deutliche Insuffizienz, die vor allem bei nicht oder nur rudimentär angelegten Klappen zu finden ist.

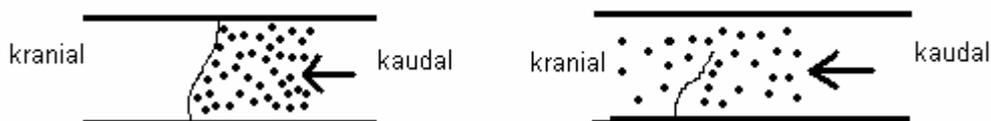


Abbildung 1: Schematische Darstellung der luftkontrastierten Sonographie suffizienter (links) und insuffizienter (rechts) Vena jugularis interna Klappen

Bei suffizientem Schluss der Klappe sammeln sich die Luftbläschen unter der Klappe, es findet kein retrograder Fluss des Blutes statt (linkes Bild). Schließt die Klappe nicht richtig, können die Luftbläschen mit dem Blutstrom kranialwärts fließen (rechtes Bild).

Die Sonographie wurde bei allen Patienten von denselben zwei Untersuchern durchgeführt. Die Ultraschallbefunde wurden in Form von Videoclips gespeichert und im Anschluss durch die Untersucher ausgewertet.

2. 4 Transkranieller Doppler

Alle Patienten wurden auf ein persistierendes Foramen ovale mittels transkraniellem Doppler untersucht, da dieses als gehäuft vorkommend gleichermaßen für Patienten mit Transienter Globaler Amnesie wie für solche mit transitorischen ischämischen Attacken beschrieben ist (9, 43). Bei der transkraniellen dopplersonographischen Methode zur Detektion eines intrakardialen Rechts- Links- Shunts handelt es sich im Gegensatz zur Referenzmethode der Kontrastmittel- verstärkten transösophagealen Echokardiographie (c- TEE) um ein gering invasives Verfahren. Bei der c- TEE wird nach intravenöser Injektion des lufthaltigen Kontrastmittels das Auftreten von Luftbläschen im linken Vorhof zur Diagnose eines bestehenden Shunts herangezogen. Im Vergleich zur c- TEE finden sich für transkranielle Dopplersonographie eine Sensitivität von 91% sowie eine Spezifität von 88% (9). Bei der transkraniellen Dopplersonographie zur Detektion eines persistierenden Foramen ovale macht man sich die Eigenschaften lufthaltigen Kontrastmittels gegenüber Ultraschallwellen zunutze. Dazu wurde das Dopplergerät Multi- Dop® T (Compumedics Germany GmbH, Singen, Deutschland) verwendet. Die Messung erfolgte mit einem bilateralen 2MHz PW- Schallkopf System mit Holter in einer Tiefe von 60- 65 mm, was dem M1- M2- Segment der Arteria cerebri media entspricht. Nach Aufsuchen der Arteria cerebri media wird die Kontrastmittellösung venös injiziert. Nur bei bestehendem intrakardialen Rechts- Links- Shunt gelangen die gelösten, aber nicht zur Lungenpassage geeigneten Luftbläschen in das cerebrale arterielle System, wo sie aufgrund ihrer starken Reflexion von Ultraschallwellen im Doppler visuelle und akustische High- intensity transient signals (HITS) verursachen (5, 9, 12). Nach der gültigen Klassifikation (36) werden die PFO- Grade 0- 3 über die Anzahl dieser HITS eingeteilt. Zeigt ein Patient keine HITS, so wird nicht von einem PFO ausgegangen. Die Kategorie 1 entspricht 1- 10 einzeln unterscheidbaren HITS. Mehr als 10 HITS, aber kein konsequent schauerartiges Bild klassifiziert die Kategorie 2, nicht mehr einzeln identifizierbare HITS die Kategorie 3.

Für die Untersuchung nahmen die Patienten eine aufrechte, um 15° nach hinten geneigte Sitzposition ein. Nach Anlegen des Holter- Systems erfolgte die bilaterale Detektion des typischen Flusssignals der Arteria cerebri media, welches im Folgenden kontinuierlich aufgezeichnet wurde. In einem ersten Durchgang wurde den Patienten über die in der rechten Kubitalvene liegende Venenverweilkanüle die Kontrastmittellösung (Gelafusal® 9ml, Luft 1ml) injiziert. Nach Injektion der 10ml wurde das Dopplerspektrum für einen Zeitraum von 25 Sekunden beobachtet und die auftretenden HITS registriert. In einem zweiten Durchgang wurden die Patienten direkt nach erfolgter Injektion zu einem 10 Sekunden dauernden Valsalva- Manöver aufgefordert, der Registrierungszeitraum umfasste wiederum 25 Sekunden. Die erhobenen Befunde wurden im weiteren Verlauf offline ausgewertet und mit den übrigen Daten in Beziehung gesetzt.

2.5 Magnetresonanztomographie bei TGA- Patienten

Zur Beurteilung der hippokampalen venösen Abflussverhältnisse wurde eine Magnetresonanztomographie bei den TGA- Patienten durchgeführt. Ziel war die Darstellung der venösen Abflussverhältnisse vom Sinus rectus über Sinus sigmoideus und Sinus transversus zu den inneren Jugularvenen, da dieses Drainagemuster eine variable Seitendominanz aufweisen kann, die im Zusammenhang mit einer eventuellen Jugularklappeninsuffizienz von Interesse ist (25, 39, 77).

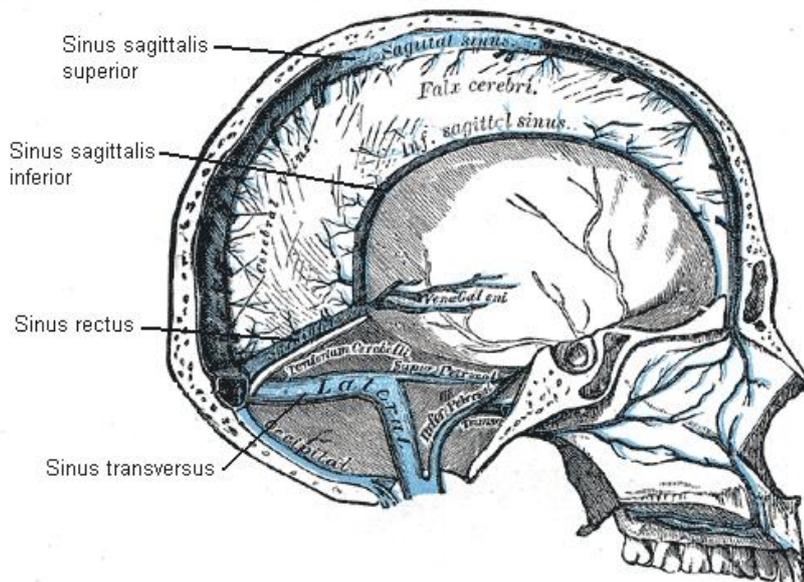


Abbildung 2: Schema der Sinusvenen

Venöse Blutleiter des Gehirns (Sinusvenen); Quelle: Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918; Abb. 586.

Ein etabliertes MRT- Verfahren zur Darstellung der intrakraniellen venösen Strukturen ist die venöse Time- of- flight (TOF)- Sequenz, eine spezifische Form einer Gradientenecho- Sequenz zur Erzeugung von Gefäßbildern ohne Kontrastmittel. Grundlegendes Prinzip dieser Methode ist die Anregung der Protonen im stationären Gewebe des zu untersuchenden Volumens in so kurzen Zeitabständen, dass sie nicht genügend Zeit zur Relaxation haben, und folglich nur ein geringes Signal aussenden. Die mit dem Blut in das zu untersuchende Volumen einströmenden Protonen, die noch keine Voranregung erfahren haben, senden dagegen ein starkes Signal. Somit wählt man für diese Sequenz kurze Repetitionszeiten, Time of Repetition (TR), zur Unterdrückung des Hintergrundes

sowie kurze Echozeiten, Time of Echo (TE), zur Verminderung von Phaseneffekten. Aus der Summe der so entstehenden Einzelbilder lässt sich über eine Maximum-intensity-Projektion (MIP) ein angiographieähnliches Gefäßbild berechnen (11, 41, 51, 84).

Bei dem verwendeten Tomographen handelte es sich um das 3 Tesla MRT Allegra der Firma Siemens, Erlangen. Auf einer Matrix von 512x512 Pixeln und einer Bandbreite von 255 Hertz pro Pixel wurden 80 Schichten mit einer Schichtdicke von 2mm erstellt, die Repetitionszeit (TR) lag bei 84 ms, die Echozeit (TE) bei 4,9 ms. Die Auswertung der so erhaltenen dreidimensionalen Gefäßdarstellungen erfolgte nach Abschluss der Untersuchung aller Patienten anhand anonymisierter Bilder ohne Kenntnis der Ultraschallbefunde der Jugularisklappen. Anhand der Bildsequenzen wurden die Abflussverhältnisse verfolgt, die Durchmesser des Sinus rectus sowie der Sinus transversus und sigmoideus rechts und links vermessen und eine eventuell bestehende Seitendominanz des Abstroms dokumentiert.

2. 6 Statistische Methoden

Die Ergebnisse der Magnetresonanztomographien und der sonographischen Untersuchungen wurden zunächst tabellarisch festgehalten.

Das Drainagemuster der venösen Sinus sowie das Vorhandensein eines persistierenden Foramen ovale wurden in prozentuale Häufigkeiten umgerechnet, für die Durchmesser der intrakraniellen Sinus wurde jeweils der Mittelwert mit der zugehörigen Standardabweichung ermittelt.

Für die statistische Auswertung der Suffizienz der Vena jugularis interna Klappen wurden von der TGA- und der Vergleichsgruppe für die einzelnen Untersuchungsdurchgänge die Konfidenzintervalle der Ergebnisse ermittelt, da diese eine genauere Aussage zur anzunehmenden Ergebnisverteilung in einer größeren Population ermöglichen, in dem sie den Bereich angeben, in der sich der für die Studienpopulation gefundene prozentuale Wert in einer größeren Grundgesamtheit finden wird. Dazu wurde anhand einer Binominalverteilung mit $N =$ Anzahl der untersuchten Personen und $x =$ Anzahl des Merkmals der prozentualen Verteilung $(100 \cdot x/N)$ das entsprechende 95% Konfidenzintervall zugeordnet. Der retrograde Fluss als untersuchtes Merkmal wurde anhand der im

Ultraschall sichtbaren Bläschen in drei Kategorien eingeteilt. Kein retrograder Fluss lag vor, wenn distal der Klappe keine Bläschen erschienen, ein moderater Fluss bei bis zu zehn Bläschen und ein deutlicher retrograder Fluss wurde bei mehr als zehn Bläschen bzw. schauerartigem Bild angenommen.

Überschneiden sich die den Ergebnissen von Studien- und Vergleichsgruppe zugeordneten Konfidenzintervalle, so ist es möglich, dass in einer größeren Grundgesamtheit die gefundenen Unterschiede möglicherweise nicht reproduzierbar sind, sondern sich in ähnlichen Größenordnungen bewegen. Bei einer fehlenden Überschneidung ist jedoch die statistische Signifikanz, bezogen auf eine größere Grundgesamtheit als die im Rahmen der Studie untersuchte, höher. Darüber hinaus wurden für das Merkmal „vorhandener retrograder Fluss“ jeweils in Ruhe und unter Valsalva die p-Werte für die Häufigkeitsverteilung in Studien- und Kontrollgruppe angegeben, welche mittels eines Wilcoxon- Tests ermittelt wurden. Zudem wurde für die Patienten mit Transienter Globaler Amnesie auch ein isolierter Vergleich der magnetresonanztomographisch dominierend drainierenden Seite mit den vorliegenden Klappenverhältnissen der entsprechenden Seite durchgeführt, um irrelevante Klappeninsuffizienzen auf der nicht drainierenden Seite auszuschließen.

3 Ergebnisse

3.1 Kernspintomographische Darstellung des cerebral-venösen Abstroms

Die magnetresonanztomographische Untersuchung der Studiengruppe zur Klärung der venösen Abflussverhältnisse wurde an 17 der insgesamt 19 Patienten durchgeführt, zwei Patienten lehnten die Untersuchung aufgrund persönlicher Bedenken ab. Somit wurden 13 weibliche und 4 männliche Patienten untersucht, wobei bei zwei Patientinnen die Bilder nicht zur Auswertung herangezogen werden konnten, da die venösen Blutleiter aus technischen Gründen nicht in ausreichender Qualität dargestellt wurden. Somit konnten insgesamt Bilder von 15 Probanden zur Auswertung herangezogen werden.

Zur Auswertung der Bilder wurde der Sinus rectus aufgesucht und von dort aus der Blutfluss durch Confluens sinuum, Sinus transversus und Sinus sigmoideus verfolgt. So konnte eine eventuell bestehende Seitendominanz im Abfluss des Sinus rectus ermittelt werden. An den Stellen mit der stärksten Füllung wurde jeweils der Durchmesser der einzelnen Gefäße vermessen (Tab. 3). Der Sinus transversus, als letztes Gefäß vor der Vena jugularis interna, wurde als Referenz zur Festlegung einer bestehenden Seitendominanz herangezogen. Ab einer gemessenen Differenz der Durchmesser von größer 0,1 cm im Seitenvergleich wurde von einem seitendominanten Abstrom ausgegangen.

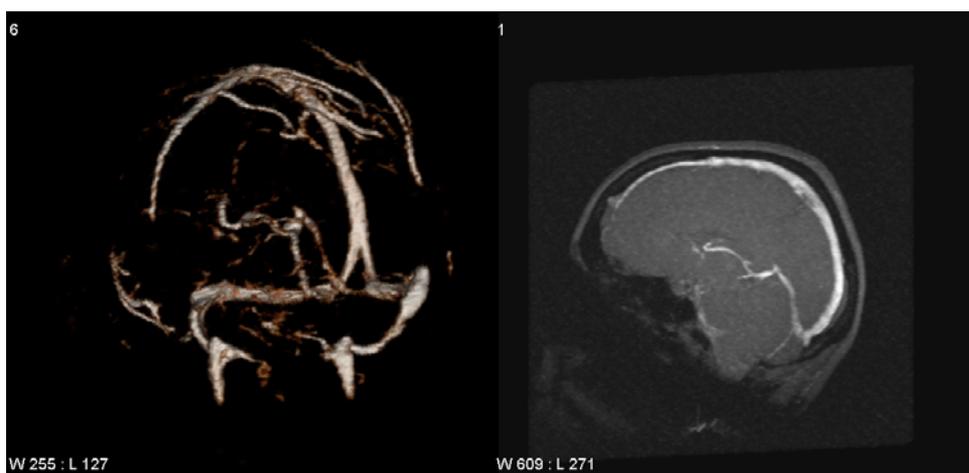


Abbildung 3: MRT-TOF Darstellung der intrakraniellen venösen Sinus

Darstellung der intrakraniellen venösen Sinus in einer magnetresonanztomographischen Time-of-flight-Sequenz.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung ließ sich bei neun (60%) der fünfzehn untersuchten Patienten eine Seitendominanz des venösen Abstroms anhand der Durchmesser der Sinus nachweisen, bei sechs Patienten (40%) erfolgte der Blutfluss gleichmäßig über rechte und linke Seite. Von den Patienten mit einer Seitendominanz drainierten sechs über die rechte, drei hauptsächlich über die linke Seite. Dabei zeigte die Seite des dominanten venösen Abflusses auch einen Sinus sigmoideus mit entsprechend größerem Durchmesser als die weniger beanspruchte kontralaterale Seite, während bei den Patienten ohne eine Seitendominanz die Durchmesser im Mittel keine Differenzen aufwiesen.

Tabelle 3: Mittlere Durchmesser in Millimeter der intrakraniellen Sinus der TGA- Patienten mit und ohne Seitendominanz des venösen Abflusses

Angabe der Sinusdurchmesser für keine, rechte bzw. linke Seitendominanz; **n= 15**;

S. transv. re: Sinus transversus rechts; **S. transv. li:** Sinus transversus links; **S. sigm. re:** Sinus sigmoideus rechts; **S. sigm. li:** Sinus sigmoideus links; (): Standardabweichung; **Differenz:** 1. Wert Sinus transversus/ 2. Wert Sinus sigmoideus

Dominanz	S. transv.re	S. transv. li	S. sigm. re	S. sigm.li	Differenz
keine (n = 6)	0,46 (±0,08)	0,47 (±0,16)	0,44 (±0,06)	0,48 (±0,06)	0,01/0,04
rechts (n = 6)	0,59 (±0,14)	0,38 (±0,13)	0,49 (±0,12)	0,29 (±0,08)	0,21/0,2
links (n = 3)	0,36 (±0,23)	0,5 (±0,17)	0,35 (±0,07)	0,40 (±0,14)	0,14/0,05

3.2 Sonographie der Vena jugularis interna Klappen

Die sonographische Darstellung der Klappen der Vena jugularis interna mit lufthaltigem Kontrastmittel wurde bei allen Patienten der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe durchgeführt. Die Ergebnisse der insgesamt vier Untersuchungssequenzen pro Proband (rechte und linke Vena jugularis, jeweils in Ruhe und unter Valsalva) konnten, bis auf die rechtsseitigen Sequenzen bei einem Probanden der Vergleichsgruppe aufgrund einer mangelnden Darstellbarkeit der Vene, alle zur Auswertung herangezogen werden. Somit ergaben sich insgesamt 142 Sequenzen, die beurteilt werden konnten.

3. 2. 1 Darstellbarkeit der Jugularisklappen

Nach dem Aufsuchen der Vena jugularis interna, die durch ihre Komprimierbarkeit, ihr dopplersonographisches Flussprofil und ihre Gefäßwandkonfiguration gut von der Arteria carotis interna unterscheidbar ist, wurden die Klappen 1,5 bis 2 cm distal der Klavikula dargestellt. In der Regel waren die Klappen als helle bandartige Struktur im Venenlumen sichtbar (Abb. 3). Die regelhafte Injektion des lufthaltigen Kontrastmittels konnte bei allen Patienten mit im sonographisch beurteilbaren Halsbereich gelegenen Klappen durch die gute Sichtbarkeit der Luftbläschen gesichert werden.

Bei suffizientem Klappenschluss war proximal der Klappe eine Anflutung der erzeugten Bläschen sichtbar, während distal der Klappe keine Bläschen erschienen (Abb. 4).

Im Gegensatz hierzu passierten die Luftbläschen die Klappe bei fehlender oder insuffizienter Anlage, und konnten somit je nach Ausmaß der Insuffizienz, einzeln oder schauerartig distal der Klappen visuell bestimmt werden (Abb.5).

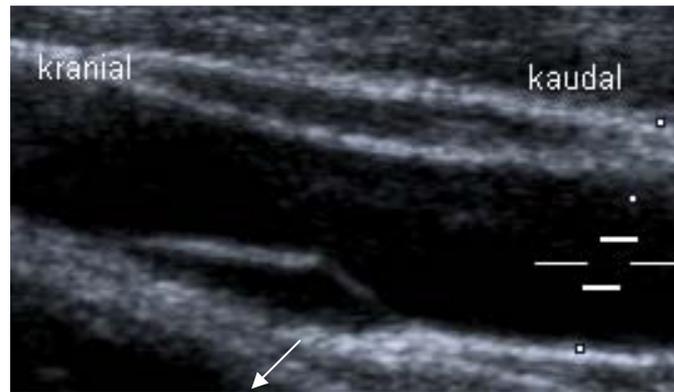


Abbildung 4: Sonographisches Bild einer Vena jugularis interna Klappe ohne lufthaltiges Kontrastmittel

Darstellung der Vena jugularis interna sowie einer geöffneten Venenklappe (Pfeil), ca. 2 cm distal des Einstroms der Vena brachiocephalica

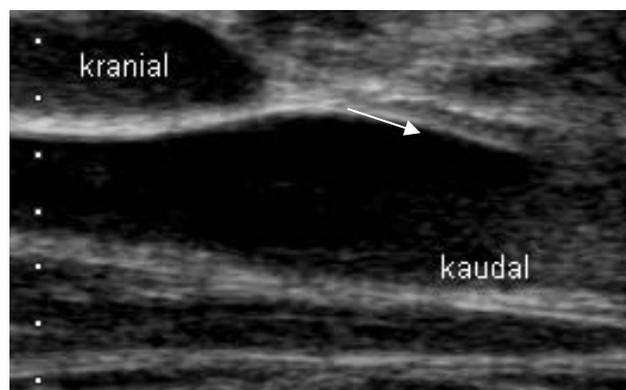


Abbildung 5: Sonographisches Bild einer ausreichend schließenden Vena jugularis interna Klappe

Abbildung einer mit lufthaltigem Kontrastmittel gefüllten Vena jugularis interna. Die Luftbläschen sind im rechten Bildrand als inhomogene grau-weißliche Anflutung kaudal der Klappe erkennbar. Entsprechend einer ausreichend schließenden Klappe findet sich kein Fluss des lufthaltigen Kontrastmittels über die Klappe.

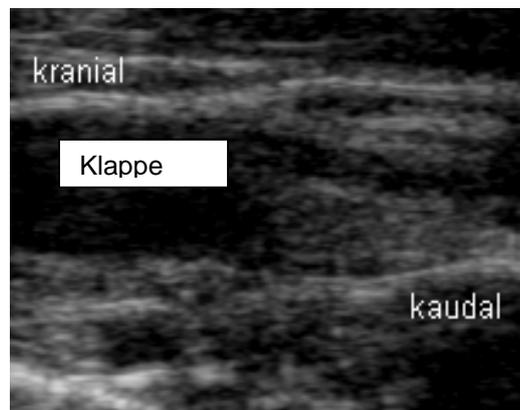


Abbildung 6: Sonographisches Bild einer Vena jugularis interna Klappe mit mäßigem retrograden Fluss

Abbildung einer mit lufthaltigem Kontrastmittel Vena jugularis interna. Die Luftbläschen sind wiederum im rechten Bildrand als inhomogene grau-weiße Anflutung kaudal der Klappe erkennbar. Hier findet sich bei insuffizient schließender Klappe ein moderater Fluss lufthaltigen Kontrastmittels über die Klappe.

Bei zwei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie waren die Klappen der rechten Seite nicht sichtbar, die deutliche Anzahl an Luftbläschen in Ruhe wie unter Valsalva ließ jedoch darauf schließen, dass die Klappen nicht angelegt waren. In der Vergleichsgruppe waren bei zwei Probanden die linksseitigen, bei einem Probanden die Klappen der rechten Seite nicht zur Darstellung zu bringen. Da sich jedoch in keinem Fall mit dem lufthaltigen Kontrastmittel retrograder Fluss zeigte, war von sonographisch nicht zugänglichen, weit proximal angelegten Klappen mit suffizientem Schließmechanismus auszugehen.

Die sonographisch erhobenen Befunde zur Ausprägung des retrograden Flusses und somit der Suffizienz des Klappenschlusses wurden für die Patienten der Studiengruppe (n = 19) und der Kontrollgruppe (n = 17) für die rechte und linke Klappe der Vena jugularis interna in Ruhe und unter Valsalva unabhängig voneinander ausgewertet und anschließend miteinander verglichen. Dazu wurde zunächst eine Übersicht zu generell vorhandenem retrograden Fluss unabhängig von Ausmaß und erhobener Seite erstellt. In einem zweiten Schritt erfolgte die Auswertung für rechte und linke Vena jugularis interna unter Berücksichtigung der

Stärke des retrograden Flusses, eingeteilt in die Kategorien kein, moderater und deutlicher retrograder Fluss.

3.2.2 Klappeninsuffizienz bei TGA- Patienten

Jeder der untersuchten Probanden (19 von 19, 100%) aus der Gruppe der TGA-Patienten zeigte zumindest eine insuffiziente Vena jugularis Klappe. Von den 76 erhaltenen Untersuchungssequenzen der 19 Patienten mit Transienter Globaler Amnesie zeigten sich lediglich bei einem Probanden unilateral sowohl in der Ruhe- als auch in der Valsalvasequenz kein nachweisbarer retrograder Fluss (1,3% aller Sequenzen).

Bei den 74 Sequenzen der restlichen 18 Probanden (98,7%) ließ sich in Ruhe und unter Valsalva retrograder Fluss moderaten bzw. deutlichen Ausmaßes messen.

Tabelle 4: Sequenzen mit retrogradem Fluss bei TGA- Patienten

Prozentuale Verteilung der Sequenzen mit retrogradem Fluss bei Patienten der Studiengruppe ohne Diskriminierung der Seite und der Flussstärke. (): 95% Konfidenz

retrograder Fluss	Ruhe	Valsalva
vorhanden	94,74% (73,97- 99,87)	94,74% (73,97- 99,87)
nicht vorhanden	5,26% (0,13- 26,03)	5,26% (0,13- 26,03)

Rechtsseitig war in Ruhe bei elf Patienten (57,89%) retrograder Fluss moderaten Ausmaßes nachweisbar, bei acht Patienten (42,11%) war dieser deutlich ausgeprägt. Unter Valsalva- Bedingungen kam es bei drei Patienten mit zunächst in Ruhe moderatem Fluss zu einer Zunahme der Insuffizienz, so dass sich bei elf (57,89%) der 19 Untersuchten deutlicher retrograder Fluss fand, während bei acht Patienten (42,11%) weiterhin ein moderater Fluss nachweisbar war. Linksseitig war bei einem Patienten (5,26%) weder in Ruhe noch unter Valsalva retrograder Fluss nachweisbar. Moderaten retrograden Fluss fanden wir in Ruhe bei acht Patienten (42,11%), zehn Patienten (52,63%) zeigten deutlichen retrograden Fluss. Unter Valsalva- Manöver fand sich noch bei sechs (31,58%) Untersuchten ein moderater retrograder Fluss, während bei zwei Probanden eine Zunahme des retrograden Flusses auf insgesamt zwölf (63,16%) Patienten mit

deutlichem retrogradem Fluss nachweisbar war. In Tabelle 5 und Abbildung 6 sind diese Ergebnisse tabellarisch und graphisch unter Angabe der 95% Konfidenzintervalle dargestellt.

Tabelle 5: Graduierung des retrograden Flusses bei TGA- Patienten

Prozentuale Verteilung (n= 19) des retrograden Flusses aller Sequenzen bei Patienten der Studiengruppe. Die Ergebnisse sind für die Sequenzen der rechten und linken Vena jugularis interna in Ruhe und unter Valsalva angegeben. (): 95% Konfidenzintervall

Retrograder Fluss	Rechts Ruhe	Rechts Valsalva	Links Ruhe	Links Valsalva
kein	0,0% (0,0-17,65)	0,0% (0,0-17,65)	5,26% (0,13-26,03)	5,26% (0,13-26,03)
moderat	57,89% (33,5-79,75)	42,11% (20,25-66,5)	42,11% (20,25-66,5)	31,58% (12,58-56,55)
deutlich	42,11% (20,25-66,5)	57,89% (33,5-79,75)	52,63% (28,86-75,55)	63,16% (38,36-83,71)

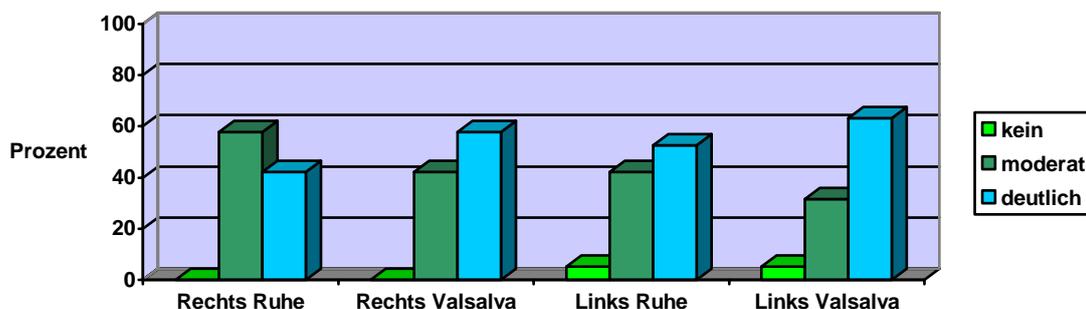


Abbildung 7: Ausmaß des retrograden Flusses bei TGA- Patienten

Die Grafik zeigt die prozentuale Verteilung des retrograden Flusses der Sequenzen von den TGA-Patienten für rechte und linke Seite in Ruhe und unter Valsalva; n= 17

3.2.3 Ergebnisse der Vergleichsgruppe

In der Vergleichsgruppe, bestehend aus den 17 Patienten mit einem ischämischen Insult, ließ sich ein signifikant geringerer Anteil insuffizienter Klappen der Vena jugularis mit retrogradem Fluss zeigen als bei den Patienten mit Transienter Globaler Amnesie.

Unter Ruhebedingungen fand sich bei sechs der 17 Patienten (35, 29%) ein retrograder Fluss, elf (64,71%) Probanden der Vergleichsgruppe zeigten hier ausschließlich suffiziente Klappen. Auch unter Valsalva- Bedingungen ließen sich noch bei immerhin sieben Probanden (41,18%) ausschließlich suffizient schließende Klappen nachweisen, während es bei zehn (58,82%) zu einem rückwärts gerichteten Blutstrom kam.

Tabelle 6: Sequenzen mit retrogradem Fluss bei der Vergleichsgruppe

Prozentuale Verteilung der Sequenzen retrograden Flusses bei Probanden der Vergleichsgruppe ohne Diskriminierung der Seite und der Flussstärke. (): 95% Konfidenz

retrograder Fluss	Ruhe	Valsalva
vorhanden	35,29% (14,21- 61,67)	58,82% (32,92- 81,56)
nicht vorhanden	64,71% (38,33- 85,79)	41,18% (18,44- 67,08)

Rechtsseitig zeigten 13 Patienten in Ruhe keinen retrograden Fluss, bei vier fand sich retrograder Fluss deutlichen Ausmaßes, in moderater Ausprägung fand sich der retrograde Fluss und damit die Insuffizienz der Klappe bei keinem Patienten. Unter Valsalva konnte bei fünf der 17 Patienten eine starke Insuffizienz, bei drei eine mäßige und bei neun keine messbare Insuffizienz gezeigt werden.

Unter Ruhebedingungen zeigten 14 der 17 Probanden keinen retrograden Fluss, zwei Probanden hatten mäßigen retrograden Fluss. Retrograder Fluss in deutlichem Ausmaß fand sich bei keinem der 17 Probanden.

Mit Valsalva- Manöver kam es bei 9 Probanden weiterhin zu keinem retrograden Fluss, 4 zeigten hier mäßigen retrograden Fluss, bei 3 Probanden fand sich deutlich ausgeprägter retrograder Fluss. Einschränkend muss erwähnt werden, dass sich die linke Vena jugularis bei einem Probanden nicht beurteilen ließ, da das Gefäß sonographisch ein hypoplastisches Bild bot und das Füllungsverhalten nicht zur Darstellung gebracht werden konnte.

In Abbildung 7 sind diese Ergebnisse graphisch nach der prozentualen Verteilung dargestellt, Tabelle 7 zeigt zusätzlich die entsprechenden exakten Vertrauensgrenzen, angegeben als 95% Konfidenzintervall.

Tabelle 7: Graduierung des retrograden Flusses in der Kontrollgruppe

Prozentuale Verteilung (für rechte Seite n= 17, für linke Seite n= 16) des retrograden Flusses bei Patienten der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind für rechte und linke Vena jugularis interna in Ruhe und unter Valsalva angegeben. (): 95% Konfidenzintervall

Retrograder Fluss	Rechts Ruhe	Rechts Valsalva	Links Ruhe	Links Valsalva
kein	76,47% (50,1-93,19)	52,94% (27,81-77,02)	82,35% (56,57-96,2)	52,94% (27,81-77,02)
moderat	0,0% (0,0-19,51)	17,65% (3,8-43,43)	11,76% (1,46-36,44)	23,53% (6,81-49,9)
deutlich	23,53% (6,81-49,9)	29,41% (10,31-55,96)	0,0% (0,0-19,51)	17,65% (3,8-48,43)

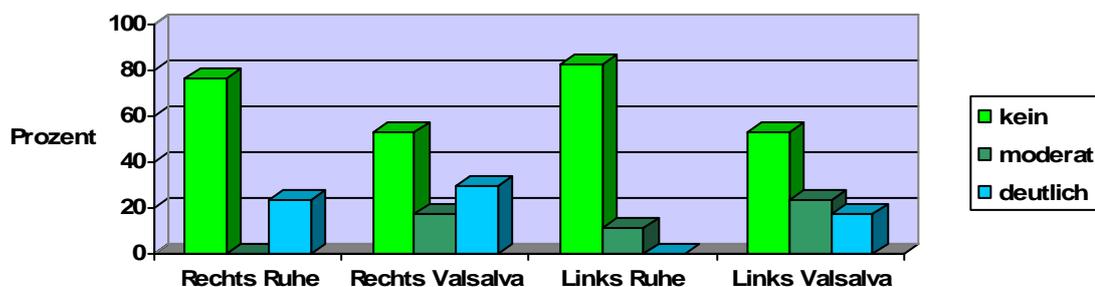


Abbildung 8: Ausmaß des retrograden Flusses in der Kontrollgruppe

Die Grafik zeigt die prozentuale Verteilung des retrograden Flusses bei Patienten der Kontrollgruppe für rechte und linke Seite in Ruhe und unter Valsalva. (rechts n= 17, links n= 16)

Die tabellarische und grafische Darstellung der Ergebnisse zeigt, dass eine anhand des retrograden Flusses bestimmte Insuffizienz der Vena jugularis interna Klappen in der Gruppe der TGA- Patienten im Vergleich zur Gruppe der TIA- Patienten signifikant häufiger vorliegt. In Ruhe zeigte sich ein retrograder Fluss bei sechs Patienten der TIA- Vergleichsgruppe (35,29%), während dieser in der TGA-

Studiengruppe bei 18 Patienten (94,74%) zu finden war ($p=0,0033$). Dieser Unterschied blieb auch unter Valsalva- Bedingungen (58,82% vs. 94,74%, 10 Patienten der Vergleichsgruppe vs. 18 Patienten der Studiengruppe) signifikant ($p=0,018$).

Für das Merkmal „kein retrograder Fluss“ zeigen die Konfidenzintervalle im Vergleich der Gruppen keine Überschneidungen, hier kann von einem signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit Transienter Globaler Amnesie und solchen mit einer Transitorischen Ischämischen Attacke ausgegangen werden. TGA- Patienten zeigen in diesem Sinne wesentlich seltener suffiziente, einen kranialwärts gerichteten Blutfluss verhindernde Klappen, als Patienten mit einer TIA. Nach Quantifizierung des retrograden Flusses ergab sich, dass sowohl ein moderater, als auch ein deutlicher retrograder Fluss bei der Studiengruppe wesentlich häufiger (31,58%- 63,16%) als bei der Vergleichsgruppe (0%- 29,41%) zu finden war. Allerdings erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz.

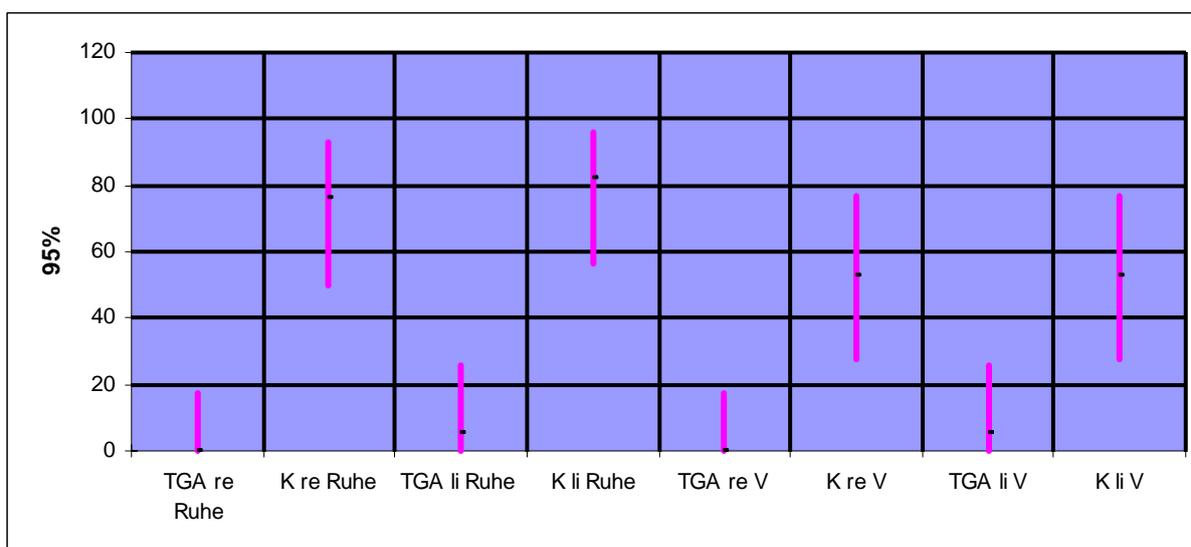


Abbildung 9: Vergleich Konfidenzintervalle für die Kategorie „kein retrograder Fluss“

Vergleich der acht Konfidenzintervalle für die Ergebnisse in Ruhe und unter Valsalva von rechter und linker Seite der TGA- und Kontrollgruppe. **TGA**: Studiengruppe mit Transienter Globaler Amnesie; **K**: Kontrollgruppe; **re**: rechter Seite; **li**: linke Seite; **V**: Valsalva; **95%**: exakter Vertrauensbereich 95% Konfidenzintervall. (TGA n= 19; Kontrolle rechts n= 17, links n= 16)

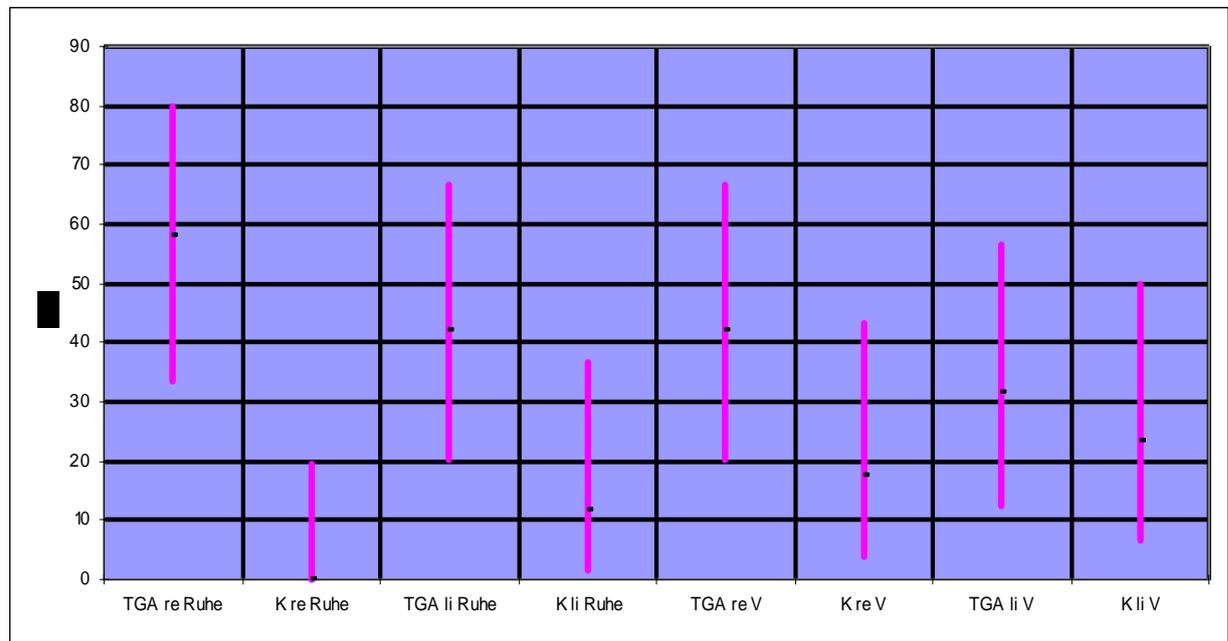


Abbildung 10: Vergleich Konfidenzintervalle für die Kategorie „moderater retrograder Fluss“

Vergleich der acht Konfidenzintervalle für die Ergebnisse in Ruhe und unter Valsalva von rechter und linker Seite der TGA- und der Kontrollgruppe.

(TGA n= 19; Kontrolle rechts n= 17, n= 16)

TGA: Studiengruppe mit Transienter Globaler Amnesie; **K:** Kontrollgruppe; **re:** rechte Seite; **li:** linke Seite; **V:** Valsalva; **95%:** exakter Vertrauensbereich 95% Konfidenzintervall

Die Konfidenzintervalle der Subgruppe der Kategorie „moderater retrograder Fluss“ zeigen dementsprechend Überschneidungen in den Sequenzen links in Ruhe und beidseits unter Valsalva. Auch bei der Kategorie „deutlicher retrograder Fluss“ überschneiden sich die Konfidenzbereiche, außer in der Sequenz links in Ruhe.

Diese Überschneidungen lassen, trotz der deutlichen Unterschiede in den Absolutwerten, keine eindeutigen Aussagen über Unterschiede hinsichtlich einer Graduierung der Insuffizienz der untersuchten Jugularisklappen im betrachteten Kollektiv zu. Die statistisch signifikanten fehlenden Überschneidungen bei der Kategorie „moderater retrograder Fluss“ für die Sequenz rechts in Ruhe sowie bei

der Kategorie „deutlicher retrograder Fluss“ für die Sequenz links in Ruhe sind in diesem Zusammenhang am ehesten als zufällig entstanden zu werten.

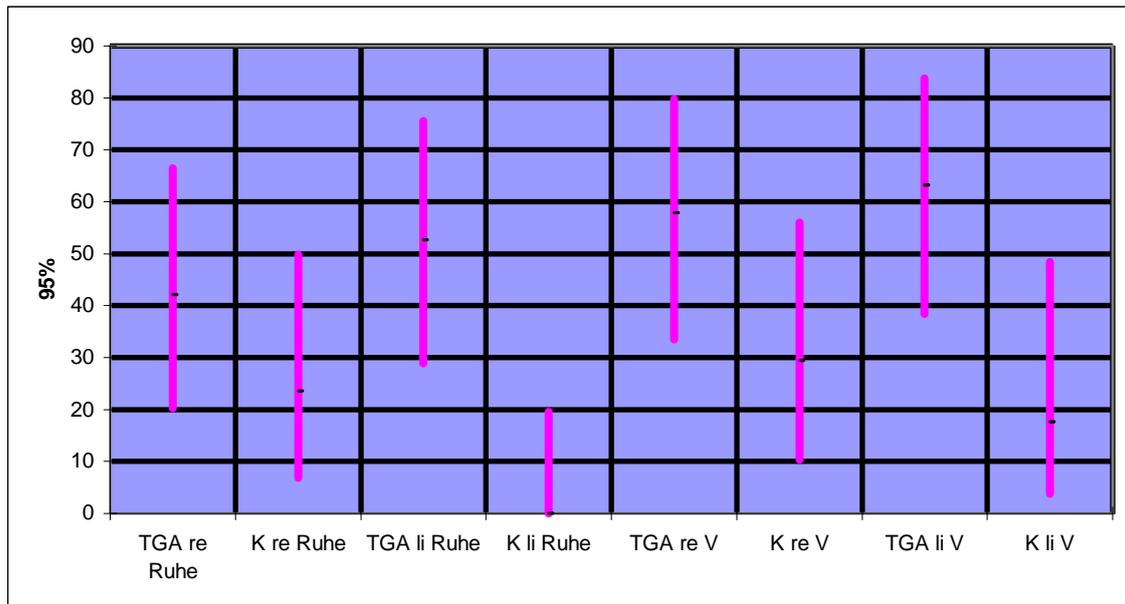


Abbildung 11: Vergleich Konfidenzintervalle für die Kategorie „deutlicher retrograder Fluss“

Vergleich der acht Konfidenzintervalle für die Ergebnisse in Ruhe und unter Valsalva von rechter und linker Seite der TGA- und Kontrollgruppe.

(TGA n= 19; Kontrolle rechts n= 17, links n= 16)

TGA: Studiengruppe mit Transienter Globaler Amnesie; **K:** Kontrollgruppe; **re:** rechte Seite; **li:** linke Seite; **V:** Valsalva; **95%:** exakter Vertrauensbereich 95% Konfidenzintervall

3.2.4 Zerebral- venöse Drainagemuster und insuffiziente Vena jugularis Klappen

Im Folgenden sollte überprüft werden, inwieweit die oben gezeigte signifikante Häufung der Klappeninsuffizienzen der Vena jugularis bei TGA- Patienten auch unter Berücksichtigung der intracraniell- venösen Drainagemuster erhalten bleibt. Hierbei wurde die Beurteilung der Klappeninsuffizienzen auf die prädominant cerebral- venös drainierende Seite der pathophysiologisch anzunehmenden beteiligten Gehirnstrukturen eingeschränkt. Die Graduierung des retrograden Flusses wurde daher für Ruhebedingungen sowie für die Valsalva- Sequenzen angepasst an die zentralen Drainagemuster dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich des retrograden Flusses der rechten und linken Seite in Ruhe mit den Drainagemustern der intrakraniellen Sinus

Gegenüberstellung des retrograden Flusses mit dem Hauptdrainageweg in Ruhe; **n= 19**; Keine Werte für die Patienten, die die Untersuchung verweigerten bzw. deren Bilder nicht auswertbar waren. **RF**: retrograder Fluss

Pat. Nr.	Drainage	RF rechts	RF links
1	beidseits	moderat	moderat
2	links	moderat	moderat
3	beidseits	deutlich	moderat
4	beidseits	deutlich	moderat
5	beidseits	deutlich	deutlich
6	rechts	deutlich	moderat
7	rechts	moderat	deutlich
8	rechts	moderat	deutlich
9	beidseits	moderat	deutlich
10	rechts	moderat	deutlich
11	keine Werte	deutlich	deutlich
12	rechts	moderat	deutlich
13	rechts	deutlich	moderat
14	links	moderat	moderat
15	beidseits	moderat	deutlich
16	keine Werte	moderat	moderat
17	links	deutlich	deutlich
18	keine Werte	deutlich	deutlich
19	keine Werte	deutlich	deutlich

Der retrograde Fluss bei Patienten mit einer bestehenden Seitendominanz des Drainageweges zeigte sich auf der dominanten Seite weder in Ruhe noch unter Valsalva eindeutig stärker bzw. eindeutig schwächer. Auch war bei einer beiderseitigen Drainage des Sinus rectus keine entsprechend gleiche Verteilung des retrograden Flusses erkennbar.

Tabelle 9: Vergleich des retrograden Flusses der rechten und linken Seite unter Valsalva mit den Drainagemustern der intrakraniellen Sinus

Gegenüberstellung des retrograden Flusses mit dem Hauptdrainageweg unter Valsalva; **n= 19**; Keine Werte für die Patienten, die die Untersuchung verweigerten bzw. deren Bilder nicht auswertbar waren. **RF**: retrograder Fluss

Pat. Nr.	Drainage	RF rechts	RF links
1	beidseits	moderat	moderat
2	links	moderat	moderat
3	beidseits	deutlich	moderat
4	beidseits	deutlich	moderat
5	beidseits	deutlich	deutlich
6	rechts	deutlich	deutlich
7	rechts	deutlich	deutlich
8	rechts	moderat	deutlich
9	beidseits	deutlich	deutlich
10	rechts	moderat	deutlich
11	keine Werte	deutlich	deutlich
12	rechts	moderat	deutlich
13	rechts	deutlich	moderat
14	links	moderat	moderat
15	beidseits	moderat	deutlich
16	keine Werte	moderat	deutlich
17	links	deutlich	deutlich
18	keine Werte	deutlich	deutlich
19	keine Werte	deutlich	kein

Ein Vergleich der dominant rechts- bzw. linksseitig drainierenden Patienten der TGA- Gruppe mit entsprechend insuffizienten Klappen und dem Anteil der Probanden der Vergleichsgruppe, die in Ruhe Insuffizienzen zeigten, ist in Abbildung 8 dargestellt, um das gehäufte Vorkommen insuffizienter Klappen bei Probanden der Studiengruppe gegenüber der Vergleichsgruppe unter Berücksichtigung des Hauptdrainageweges darzustellen. Von den 19 Patienten der Studiengruppe waren 15 hinsichtlich des cerebralvenösen Drainageweges

untersucht worden. Von diesen zeigten 6 einen rechtsseitig dominanten Abstrom. Bei allen 6 Patienten war auch eine Klappeninsuffizienz auf der rechten Seite nachweisbar (100%). In der Vergleichsgruppe zeigten 6 von 17 Patienten (35,29%) insuffiziente Klappen ($p=0,0076$). 3 Patienten der TGA- Gruppe hatten einen linksdominanten Abstrom und auch linksseitige jugularvenöse Insuffizienz (100%), was in der folgenden Abbildung ebenfalls vergleichend mit den Patienten der TIA- Gruppe dargestellt ist ($p=0,43$).

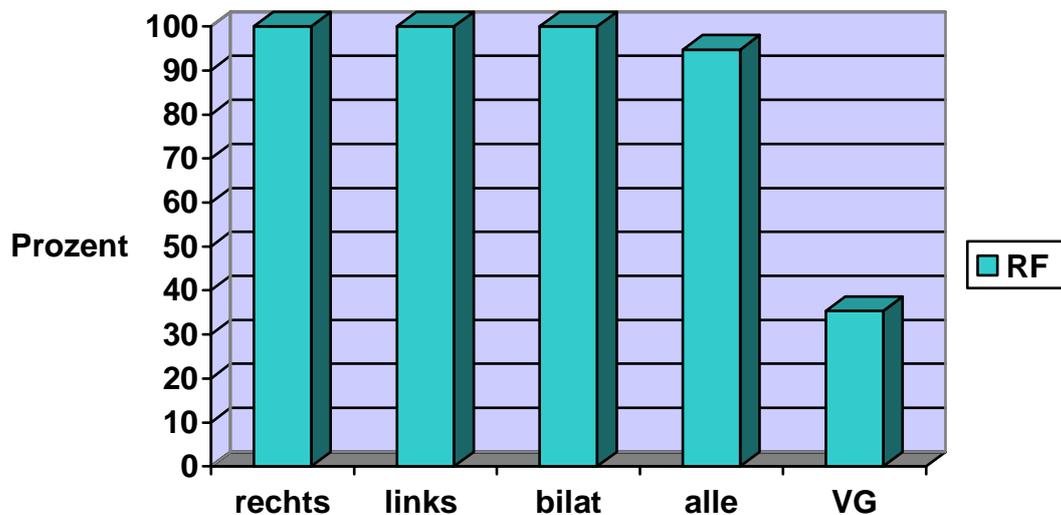


Abbildung 12: Vergleich der Häufigkeiten von Klappeninsuffizienzen unter Berücksichtigung des Hauptdrainageweges

Prozentuale Verteilung der Klappeninsuffizienzen unter Berücksichtigung der intracerebralen Abflusswege der pathophysiologisch an einer TGA beteiligten Hirnstrukturen.

Rechts: Patienten der TGA- Gruppe mit rechtsseitigem Hauptdrainageweg; **Links:** Patienten der TGA- Gruppe mit linksseitigem Hauptdrainageweg; **Bilat:** Patienten der TGA- Gruppe mit bilateraler Drainage **alle:** Patienten der TGA-Gruppe ohne Berücksichtigung der intracerebralen Drainage **VG:** Vergleichsgruppe; **RF:** retrograder Fluss

3.3 Transkranielle Dopplersonographie

Mit der transkraniellen Dopplersonographie wurden sowohl die Patienten der Studien- als auch die der Kontrollgruppe untersucht. Die erhobenen Befunde wurden entsprechend der gängigen Klassifikation in die Kategorien 0- 3 PFO unterteilt. In der untersuchten Population von insgesamt 36 Individuen (19 TGA, 6 Männer, 13 Frauen und 17 Cerebraler Insult, 12 Männer und 5 Frauen) fand sich bei 13 (36,1%) ein mit der verwendeten Methode nachweisbarer kardiopulmonaler Rechts- Links- Shunt.

Die Kategorie PFO 1 zeigten in TGA- und Vergleichsgruppe jeweils drei Patienten (TGA 15,79%, 95% Konfidenz: 3,38- 39,58; Vergleichsgruppe 17,65%, 95% Konfidenz: 3,8- 43,43). Ein PFO Kategorie 2 kam bei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie bei 2 Individuen vor (10,53%, 95% Konfidenz: 1,3- 33,14), in der Vergleichsgruppe zeigten dies ebenfalls drei der siebzehn Patienten (17,65%, 95% Konfidenz: 3,8-43,43). Ein persistierendes Foramen ovale der Kategorie 3 zeigte jeweils ein Proband in beiden Gruppen. Dies entspricht für die Studiengruppe einem Anteil von 5,26% (95% Konfidenz: 0,13- 26,03), für die Vergleichsgruppe 5,88% (95% Konfidenz: 0,15- 28,69). Bei 10 Patienten der Vergleichsgruppe (58,82%, 95% Konfidenz: 32,92- 81,56) sowie bei 13 Patienten der TGA- Gruppe (68,42%, 95% Konfidenz: 43,45- 87,42) war kein PFO mittels transkraniellem Doppler nachweisbar.

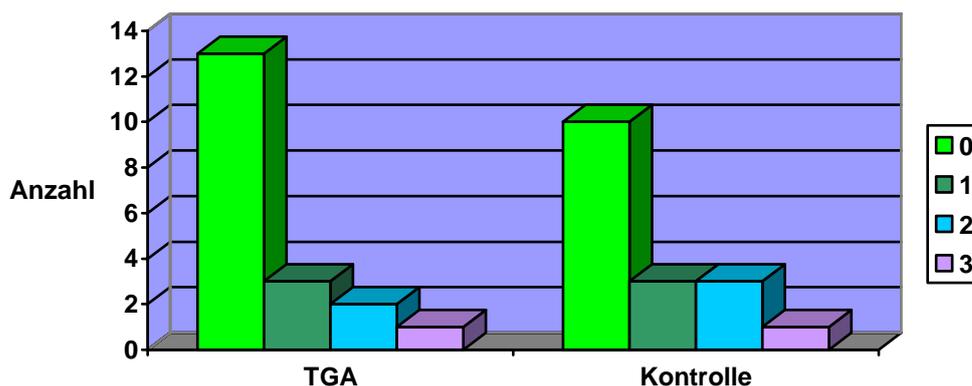


Abbildung 13: PFO in Studien- und Kontrollgruppe

Die Graphik zeigt die absolute Verteilung der Teilnehmer von Transienter Globaler Amnesie (TGA)- und Kontrollgruppe (Kontrolle) auf die PFO- Kategorien 0- 3; TGA n= 19, Kontrolle n= 17

Diese Ergebnisse zeigen für beide Gruppen relativ ähnliche Häufigkeiten der einzelnen PFO- Kategorien. In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse der transkraniellen Dopplersonographie mit denen des Ultraschalls der Vena jugularis interna Klappen verglichen.

Weder für das reine Merkmal des Vorliegens eines PFO, noch für dessen quantitative Ausprägung ließen sich hierbei Korrelationen zu einer Insuffizienz der Klappen der Vena jugularis interna herstellen. So hatte der Patient der TGA-Gruppe, der ein PFO der Kategorie 3 gezeigt hatte nur während des Valsalva-Manövers einen deutlichen retrograden Fluss im Bereich der linken Vena jugularis, während der Patient der Vergleichsgruppe, bei dem sich ein PFO 3 zeigte, in drei Sequenzen keine, rechts unter Valsalva eine moderate juguläre Insuffizienz aufwies. Die Patienten beider Gruppen mit nicht nachweisbarem persistierenden Foramen ovale zeigten keinen, moderaten oder deutlichen retrograden Fluss, eine erkennbarer Zusammenhang bestand also auch hier nicht.

4 Diskussion

4.1 Hintergrund der Arbeit

Die Ätiologie der Transienten Globalen Amnesie konnte seit ihrer ersten Beschreibung bislang nicht geklärt werden. In Zusammenhang mit dem klinischen Bild und anamnestischen Auffälligkeiten wurden zahlreiche Hypothesen bezüglich des zugrunde liegenden Pathomechanismus formuliert und diskutiert.

Allerdings konnte keine der vermuteten Ursachen wie zum Beispiel ein migränöses (31, 64, 72, 74), oder ein epileptisches Leiden (31, 57, 64, 72) als eindeutige Ursache der Störung identifiziert werden.

Im Zusammenhang mit klinischen und bildmorphologischen Befunden wurde insbesondere auch eine cerebrovaskuläre Ursache der Transienten Globalen Amnesie im Sinne Transitorisch Ischämischer Attacken (31, 64, 72, 89) als Ursache der Symptomatik vermutet. Aufgrund der uneinheitlichen Befunde der Bildgebung bei TGA- Patienten, die zum Teil Hinweise für ein Infarktgeschehen liefern (6, 38, 80), zum Teil dieses gänzlich ausschließen (22, 32), oder aber einen unspezifischen Hypometabolismus zeigen (8, 46), wird diese Hypothese allerdings seit langem kontrovers diskutiert.

Schreiber et al. (77) führten 2005 eine Studie durch, die sich im Gegensatz zu den häufig erwogenen klassischen arteriosklerotischen oder kardiogen- embolischen Störungen auf die erstmals von Lewis (50) erwogene Theorie eines venösen Rückstaus im Sinne einer Kongestionsischämie als ätiologisch bedeutsamen Faktor für die Transiente Globale Amnesie bezog. Demnach würde ein venöser Rückfluss in das Gehirn, wie er bei nicht suffizient schließenden Vena jugularis interna Klappen vor allem in Verbindung mit einem flussverstärkenden Valsalva-ähnlichen Manöver vorkommt, zu einer die Gedächtnisfunktionen beeinträchtigenden, reversiblen Ischämie durch eine Abflussbehinderung führen (33, 44, 45). Schreiber et al. (77) stützten ihre These mit dem Nachweis einer erhöhten Prävalenz insuffizienter Klappen der Vena jugularis interna bei TGA-Patienten. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Untersuchung mittels luftkontrastiertem Ultraschalls ein Vergleich der Vena jugularis interna Klappen von Patienten mit Transienter Globaler Amnesie und von bezüglich dieser Störung gesunden Probanden durchgeführt.

Ziel dabei war es daher zunächst, das vermehrte Vorliegen insuffizienter Jugularisklappen in unserem Patientenkollektiv zu überprüfen. In der Studie wurden Patienten mit Transienter Globaler Amnesie hinsichtlich der Funktion ihrer Vena jugularis interna Klappen mit Patienten verglichen, die eine stattgehabte Transitorische Ischämische Attacke aufwiesen.

Basierend auf dem kontrovers diskutierten Zusammenhang zwischen einem ischämischen Ereignis und dem Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie, sollte untersucht werden, ob ein möglicher Unterschied zwischen diesen beiden Patientenkollektiven im Sinne einer eventuellen Prädisposition für ein venöses Stauungsereignis in Form insuffizienter Vena jugularis interna Klappen vorliegt. Daher erschien die vergleichende Untersuchung eines möglicherweise ätiologisch bedeutsamen Faktors von besonderer Bedeutung zur weiteren Klärung der beschriebenen postulierten Korrelation beider Krankheitsbilder.

Des Weiteren sollte geklärt werden, ob die postulierten Veränderungen der Venenklappen auch in Zusammenhang mit der bekannten Seitendominanz des venösen Abstroms der pathophysiologisch betroffenen Region ihre Relevanz behalten. Dazu wurden die magnetresonanztomographisch erhobenen Befunde der intrakraniellen Abstromverhältnisse mit den ultraschallsonographisch erfassten Insuffizienzmustern in Beziehung gesetzt und mit den bei der Vergleichsgruppe erhaltenen Ergebnissen verglichen.

4.2 Vena jugularis interna Klappen

Die von uns gewählte Methode zur Beurteilung von Morphologie und Funktion der Vena jugularis interna Klappen ist ein Verfahren, das sich bereits in anderen Studien als verlässlich erwiesen hat (2, 59, 77). Auf einfache Weise ist es hiermit möglich, bei minimalem Komplikationsrisiko für den Patienten eine gute Darstellung der Klappen und ihrer Funktion zu erzielen.

Die zu injizierende Kontrastmittellösung wird in sehr geringen Mengen (10ml pro Untersuchungssequenz) benötigt, sodass schwerwiegendere unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Beachtung der Anwendungsbeschränkungen nicht zu erwarten sind. Geeignete Untersuchungsbedingungen und korrekte Durchführung der Untersuchung können anhand des visuellen Nachweises des kaudal der Klappe auftretenden lufthaltigen Kontrastmittels überprüft werden.

Die adäquate Ausführung des Valsalva- Manövers ist patientenabhängig, die Patienten wurden hierfür sehr genau instruiert, und während des Manövers selbst zum maximalen Einsatz der Bauchpresse angehalten. Mögliche Differenzen der Intensität des Valsalva- Manövers können so nicht sicher objektiviert werden, was eine mögliche Fehlerquelle darstellen kann. Jedoch war eine die Objektivierbarkeit erhöhende, invasive Methode wie die intravasale Druckmessung aufgrund der damit verbundenen Komplikationsraten im Rahmen dieser Studie nicht gerechtfertigt.

Die farbkodierte Duplexsonographie als nichtinvasives Verfahren wurde von uns nicht verwendet, da zum einen durch Pulsationen benachbarter Arterien die Ergebnisse verfälscht werden können, und zum anderen bei luftkontrastiertem Ultraschall durch die gut sichtbaren Luftbläschen genauere Aussagen über das Ausmaß des venösen Rückstroms zu treffen sind, als dies bei einer farbkodierten Flussmenge möglich wäre.

Alternative invasive Verfahren sind die intravasale Druckmessung, die ein genaueres Bild zur Qualität des Valsalva- Manövers zu liefern vermag sowie die Venographie zur Darstellung der venösen Morphologie. Aufgrund der höheren Invasivität besteht bei diesen Methoden jedoch auch ein erhöhtes Komplikationsrisiko.

Bei den von uns untersuchten Patienten waren die Venen in guter Qualität darstellbar, der Rückfluss konnte mittels der sichtbaren Luftbläschen einfach beurteilt werden und für die Patienten entstanden keine größeren Unannehmlichkeiten.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen eine höhere Prävalenz des retrograden Flusses bei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe. 100% der TGA- Patienten hatten in Ruhe zumindest unilateral einen retrograden Fluss moderaten oder deutlichen Ausmaßes, und dementsprechend insuffiziente Klappen, wohingegen dies in der Vergleichsgruppe bei lediglich 35,29% der Patienten zu finden war. Diese Ergebnisse bestätigen die in anderen Studien angegebenen deutlich erhöhten Prävalenzraten. So beschrieben Sander et al., die eine farbkodierte Duplexsonographie zur

Insuffizienzbeurteilung nutzten, und Akkawi et al., die mit luftkontrastiertem Ultraschall arbeiteten, Prävalenzen für die Vena jugularis interna Klappen Insuffizienz bei TGA- Patienten von 70- 73% (1, 3, 71). Schreiber et al. beschrieben Prävalenzverhältnisse von 68% bei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie und 33% bei ihrer Vergleichsgruppe bestehend aus gesunden Probanden (77).

Auch unter Valsalva- Bedingungen zeigten sich in unserer Studie Prävalenzen von 100% bei TGA- Patienten, wobei es bei der Vergleichsgruppe zu einer Zunahme der Prävalenz auf 58,82% kam. Diese Prävalenzsteigerung ist im Vergleich zu den Werten unter Ruhebedingungen insofern erklärbar, als dass durch das Valsalva- Manöver eine Drucksteigerung und konsekutive Zunahme des Gefäßdurchmessers erfolgt, die auch zu einem zunehmend insuffizienten Schließmechanismus der Klappen führt, sodass ein verstärkter retrograder Fluss stattfindet. Die gleich bleibende Prävalenz in der Studiengruppe ist durch das bereits unter Ruhebedingungen zu 100% bestehende Vorliegen insuffizienter Klappen erklärt.

Der Vergleich der seitenspezifischen Ergebnisse zeigte bei unseren Untersuchungen nicht die bisher in der Literatur von Schreiber (77) und Akkawi (1) gefundene Dominanz der rechten Seite hinsichtlich nicht suffizient schließender Klappen. Bei unseren Patienten der Studiengruppe fanden sich die Kategorien „moderater retrograder Fluss“ und „deutlicher retrograder Fluss“ rechts in Ruhe bei 57,89% und 42,11% sowie links bei 42,11% und 52,63%. Unter Valsalva waren es rechts entsprechend 42,11% und 57,89% sowie auf der linken Seite 31,58% und 63,16%. Diese Ergebnisse zeigen eine nahezu seitengleiche Verteilung insuffizient schließender Vena jugularis interna Klappen.

Um die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf ein größeres Patientenkollektiv beurteilen zu können, verglichen wir die den gefundenen prozentualen Verteilungen zugeordneten Konfidenzintervalle. Eine Überschneidung dieser Konfidenzintervalle lässt darauf schließen, dass mögliche Unterschiede in den Ergebnissen nicht zwangsläufig auch bei einer größeren Studienpopulation zu finden sein würden.

Für fehlenden retrograden Fluss, und somit suffizient schließende Klappen, zeigten die Konfidenzintervalle beider Gruppen im Vergleich, wie in Abbildung neun dargestellt, keinerlei Überschneidungen, sodass hier von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Transienter Globaler Amnesie und Patienten mit Transitorischen Ischämischen Attacken ausgegangen werden kann. Im Vergleich zeigen also TGA- Patienten in einem deutlich höheren Prozentsatz retrograden Fluss entsprechend einem vermehrten Vorliegen insuffizienter Klappen der Vena jugularis interna.

Eine Subgruppenanalyse für moderaten und deutlichen retrograden Fluss, übertragbar auf moderate bis deutliche Insuffizienz, hingegen konnte keine eindeutige Signifikanz zeigen. Wie aus den Abbildungen zehn und elf ersichtlich, liegen die Überschneidungen im Schnitt in einem Bereich von 23%.

Diese nicht eindeutige Signifikanz ist am ehesten im Rahmen der geringen Fallzahlen und als der statistischen Methode zugrunde liegend erklärbar. Die Konfidenzintervalle bei Gruppenstärken von 19 bzw. 17 Patienten (TGA bzw. Kontrollen) umfassen einen sehr weiten Bereich, um das Maß der durch die geringe Fallzahl bedingten statistischen Ungenauigkeit mit abzudecken. Insofern ließe sich, gestützt auf die doch deutlichen Unterschiede in den prozentualen Verteilungen argumentieren, dass es sich um eine statistisch mögliche, anhand der Ergebnisse aber unwahrscheinliche geringe Signifikanz der Insuffizienzverteilungen handelt. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Verteilungen in den einzelnen Gruppen für die Parameter „moderater retrograder Fluss“ und „deutlicher retrograder Fluss“ im Vergleich zu „kein retrograder Fluss“ sich einander annähern. Dies wird dadurch bedingt, dass bei den TGA- Patienten im Gegensatz zur Vergleichsgruppe keine bilateral suffizienten Klappen zu finden waren, und in der Vergleichsgruppe moderat bzw. deutlich insuffiziente Klappen gerade unter Valsalva- Bedingungen vermehrt auftraten.

Der Faktor Alter ist bei der Interpretation der Ergebnisse ebenfalls zu berücksichtigen, da sich, wie Akkawi et al. in einer an 125 Probanden durchgeführten Studie zeigen konnten, in der Altersklasse der über 50jährigen eine höhere Prävalenz jugularvenöser Klappeninsuffizienz findet (38,75% vs. 20% bei unter 50jährigen) (2). Betrachtet man die nicht vollständig suffiziente Funktionsweise der Klappen als ein zum Teil degenerativ bedingtes Phänomen

erklärt sich dieser Unterschied zwischen den unter und über 50jährigen. Eine sich mit zunehmendem Alter einstellende Erweiterung der Venen durch den altersbedingten Elastizitätsverlust führt, analog zu den Prozessen der Varikosis an den unteren Extremitäten, dazu, dass trotz guter Beweglichkeit die Klappen das Venenlumen nicht mehr vollständig verschließen können. Ein Zusammenhang mit einer bestehenden Varikosis der unteren Extremität, eventuell im Sinne einer generalisierten Bindegewebsschwäche, lässt sich hierbei jedoch nicht annehmen. Nur sieben der 19 (36,84%, 95% Konfidenzintervall 16,29- 61,64) von uns untersuchten Patienten mit Transienter Globaler Amnesie hatten auch sichtbare oder in der Anamnese diagnostizierte Varizen an den unteren Extremitäten.

Vergleicht man die Altersverteilung unserer untersuchten Gruppen, so liegen die TGA- Patienten mit einem Median von 61 Jahren etwas über der Kontrollgruppe mit einem Median von 57,5 Jahren. Mit Bezug auf die erwähnten von Akkawi gefundenen Daten, kann man bei diesem Studienkollektiv also bei einem höheren Prozentsatz Klappeninsuffizienzen erwarten, als dies bei jüngeren Patienten der Fall wäre. Von unserer Vergleichsgruppe zeigten in Ruhe 64,71% suffiziente Klappen, 35,29% hatten demnach eine mäßige bis starke Insuffizienz. Bei den TGA- Patienten fand sich demgegenüber, fasst man mäßige und starke Insuffizienz zusammen, diese bei 100%. Dies liegt deutlich über der für über 50jährige zu erwartenden Prävalenz, und auch deutlich über den für die Kontrollgruppe gefundenen Verteilungen, trotz der annähernd gleichen Altersverteilung. Somit lässt sich selbst unter Berücksichtigung des Alters für TGA- Patienten eine höhere Prävalenz insuffizienter Klappen nachweisen, die sich allein aufgrund altersbedingten Funktionsverlustes nicht erklären lässt. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass bei einem Teil der TGA- Patienten sonographisch zu verfolgen war, dass die Beweglichkeit der Klappe stark eingeschränkt war bzw. die Klappe ein hypoplastisches Bild bot.

4.3 MRT- Befunde

In den Untersuchungen wurden die seitenvariablen Drainagemuster der intrakraniellen Sinus (25, 39, 77) bei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie betrachtet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der hauptsächlich

drainierenden Seite und der Seite mit insuffizientem Klappenschluss zu untersuchen. Insuffiziente Klappen in Gefäßen, die nicht oder kaum an der venösen Drainage der pathophysiologisch anzunehmenden Strukturen beteiligt sind, sollten mit dieser Methode für die weitere Analyse ausgeschlossen werden. Die gewählte Methode der venösen Time- of- flight Darstellung im MRT erwies sich geeignet, um die Drainagewege beurteilen zu können, da die venösen Blutleiter in sehr guter Qualität dargestellt wurden, und so eine genaue Verfolgung des venösen Abstroms möglich war.

In unserer Studie zeigte sich, entsprechend den Ergebnissen, die Schreiber et al. (77) fanden, dass die Berücksichtigung des intrakraniellen Hauptdrainageweges zu keiner relevanten Veränderung der Prävalenz insuffizienter Klappen der Vena jugularis interna führt. Dies bestätigt somit das Konzept einer venösen Kongestion als für das Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie prädisponierenden Faktor. Andererseits legen unsere Ergebnisse nahe, dass die Funktionalität der Venenklappen nicht von der prädominant drainierenden Seite, oder dem Durchmesser des venösen Gefäßes abhängig zu sein scheint. In diesem Zusammenhang ist anzunehmen, dass der TGA initial vorausgehend der Abfluss hauptsächlich über die stärker insuffiziente Seite erfolgte, und durch Valsalva-ähnliche Manöver dieser Abfluss nicht adäquat erfolgen konnte, da die Klappen der Vena jugularis interna einen kurzzeitig bestehenden erhöhten intrathorakalen Druck nicht ausbalancieren konnten. Diese Konstellation zusammentreffender Faktoren könnte als ursächlich für das Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie in Betracht gezogen werden, wobei weitere Kofaktoren vermutlich mit berücksichtigt werden müssen. Hierbei könnte es sich im Einzelnen um die Blutviskosität, die intrakraniellen Durchblutungsverhältnisse sowie Oxygenierungs- und Metabolismusfaktoren handeln.

Die Differenzen in den Durchmessern der intrakraniellen Sinus lassen sich durch unterschiedliche Füllung der Gefäße erklären, da sich diese elastizitätsbedingt an das sie durchströmende Volumen anpassen.

Die in der Literatur beschriebene rechtsseitige Dominanz des venösen Abstroms (25, 52, 53) konnte in unserer Untersuchung am Kollektiv der TGA- Patienten nicht

bestätigt werden, was an der geringen Anzahl untersuchter Patienten liegen könnte.

4.4 Persistierendes Foramen ovale

Ein persistierendes Foramen ovale wird für die gesunde Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 10- 35% angegeben (26, 54). Demgegenüber wird der Rechts- Links- Shunt auf intrakardialer Ebene bei Patienten mit Transienter Globaler Amnesie und solchen mit cerebralen Ischämien, für die hierbei zudem ein ätiologischer Zusammenhang besteht, als gehäuft vorkommend beschrieben (13, 43, 48).

In unserem untersuchten Patientenkollektiv mit Transienter Globaler Amnesie wiesen 31,5% ein PFO auf, was somit noch im Rahmen der für gesunde Individuen angegebenen Prävalenz liegt. Bei den Patienten mit cerebralen Ischämien lag der Anteil mit 41,18% etwas höher. Ein stark ausgeprägter Rechts-Links- Shunt fand sich bei beiden Gruppen bei jeweils nur einem Proband (TGA 5,26%, Vergleichsgruppe 5,88%). Diese Ergebnisse stimmen mit der wiederholt berichteten leicht erhöhten Prävalenz kardialer Rechts- Links- Shunts bei Patienten mit cerebralen Ischämien überein (13, 37, 48). Festzuhalten bleibt jedoch, dass sich in unserem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen einerseits sowie insbesondere der Gruppe der TGA- Patienten gegenüber dem aus der Literatur bekannten Normalkollektiv ergibt. Somit stellt das Vorliegen eines persistierenden Foramen ovale zumindest in unserer Studiengruppe keinen prädisponierenden Faktor für das Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie dar. Einschränkend bleibt hier zu sagen, dass im Rahmen der durchgeführten Studie TGA- Patienten und Patienten mit cerebralen Ischämien hinsichtlich des Vorliegens eines kardiopulmonalen Rechts- Links- Shunts mittels transkranieller Dopplersonographie untersucht wurden. Es erscheint möglich, dass bei den Patienten, die kein persistierendes Foramen ovale zeigten, dieses dennoch bestand, jedoch mit der von uns verwendeten Methode nicht nachweisbar war. Blerch et al. (9) berichteten in ihrer Studie von Patienten, die echokardiographisch eindeutig ein PFO zeigten, welches aber

transkraniell nicht sichtbar wurde. Die transkranielle Dopplersonographie, die 1991 erstmalig durch Teague und Sharma (81) beschrieben wurde, bietet jedoch den Vorteil minimaler Invasivität bei guter Interpretationsmöglichkeit der Ergebnisse. Als alternative diagnostische Methode bietet sich die transösophageale Echokardiographie an.

Bezüglich Sensitivität und Spezifität bestehen lediglich relativ geringe Unterschiede zwischen beiden Verfahren. Job et al. geben 89% und 92% für Sensitivität und Spezifität der transösophagealen Echokardiographie an (37), für den transkraniellen Doppler zeigten Nygren et al. entsprechende Werte von 100% und 82% (61). Zudem zeigten mehrere Studien, dass die transkranielle Dopplersonographie ein für die Detektion eines persistierenden Foramen ovale einfaches, schnelles und verlässliches Verfahren darstellt (34, 37, 42, 61). Schwierigkeiten dieser Methode können sich zum einen durch ein schlecht einsehbares temporales Knochenfenster bei dem Patienten ergeben, was bei unserer Studienpopulation jedoch nicht der Fall war. Bezüglich der für die transkranielle Untersuchung gewählten Seite bestehen keine Unterschiede zur Qualität des Untersuchungsergebnisses (9).

Zusammenfassend kann hier also davon ausgegangen werden, dass mit der gewählten Methode eine ausreichende Sensitivität erreicht wurde, und somit in der Wahl der Methode aus unserer Sicht keine hinreichende Erklärung für unsere im Vergleich zu den Literaturangaben diskrepanten Ergebnisse zu finden ist. Ergänzend muss angeführt werden, dass die von uns gefundenen Ergebnisse aufgrund der breiten Konfidenzintervalle, bedingt durch die im Rahmen der niedrigen Inzidenz der TGA geringe Probandenzahl, in ihrer Wertigkeit eingeschränkt sind.

So ist zu berücksichtigen, dass für die 31,58% der TGA- Patienten mit einem nachgewiesenen PFO der Kategorie 1- 3 das 95% Konfidenzintervall zwischen 12,58 und 56,55 liegt. Eine an einer größeren Anzahl von Patienten mit Transienter Globaler Amnesie durchgeführte Untersuchung könnte dementsprechend eine Prävalenz ergeben, die deutlich über der für gesunde Individuen beschriebenen liegt.

4.5 Weitere Befunde und offene Fragen

Bei vier TGA- Patienten zeigten sich im Lumen der Vena jugularis interna spontane Signalgebungen, die als wenig echoreiche, inhomogene Masse imponierten. Um ein eventuell lagerungsbedingtes Stasephänomen als Erklärung hierfür zu überprüfen, wurden die Patienten in weiteren Positionen sonographiert, so in Kopftieflage und aufrechter Sitzposition. Zwar ließ sich diese Ansammlung vermutlich stehenden Blutes lagerungsabhängig verschieben, und zeigte auch unter Valsalva eine gewisse Dynamik, gänzlich entfernen ließ sie sich jedoch nicht.

Als Erklärung für dieses Phänomen wäre eine erhöhte Blutviskosität denkbar, wodurch sich die vermehrte Echogenität begründen ließe, die mit einer Flussverlangsamung einhergeht und in Verbindung mit einer bestimmten Körperhaltung zu einer Ansammlung stehenden Blutes führt. Alle vier Patienten, die dieses Phänomen zeigten, hatten zudem bereits in Ruhe starke Insuffizienzen der Klappen auf beiden Seiten. Vor diesem Hintergrund wäre noch in Erwägung zu ziehen, dass die fehlenden Turbulenzen, die durch die Klappenbewegungen normal entstehen, eine Ansammlung stehenden Blutes begünstigen.

Da die durch die Kontrastmittellösung erzeugten Luftbläschen gut von diesen spontanen Signalen zu unterscheiden waren, ergaben sich keine Schwierigkeiten für die funktionelle Untersuchung der Klappen.

Vielfach werden Triggerfaktoren eines TGA- Ereignisses beschrieben, die diesem unmittelbar vorausgehen und möglicherweise eine pathogenetische Komponente darstellen (18, 31, 64, 69, 71, 72). Eintauchen in heißes oder kaltes Wasser sowie psychische und physische Beanspruchungen lösen demzufolge ein Valsalva-ähnliches Manöver aus bzw. verstärken sie den venösen Blutfluss. Im Falle psychischen Stresses geschieht dies über eine Sympathikusaktivierung, die den venösen Rückstrom zum Herzen erhöht. Bei bestehender Insuffizienz der Vena jugularis interna Klappen kann es dadurch zu einer venösen Kongestion im Bereich der an Gedächtnisprozessen beteiligten Gehirnstrukturen kommen, da die Klappen den vermehrten venösen Fluss nicht ausbalancieren können (43, 50). In der von uns durchgeführten Befragung der TGA- Patienten bezüglich ihrer Aktivitäten vor Einsetzen der Transienten Globalen Amnesie gaben 13 der 19

Patienten (68,42%, 95% Konfidenzintervall 43,45- 87,42) solche möglichen Triggerfaktoren an. Bei zwei Patienten handelte es sich um stark psychisch belastende Situationen, elf hatten initial zum Ereignis körperliche Anstrengungen, im Einzelnen Gartenarbeit [6], Tennisspielen [1] und Heben schwerer Lasten [3]. Somit lässt sich auch in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der TGA und den venösen Fluss beeinflussenden Faktoren postulieren. Aus den von uns gefundenen Ergebnissen lässt sich zum einen ein Unterschied zwischen Patienten mit cerebralen Ischämien und solchen mit Transienter Globaler Amnesie hinsichtlich der Prävalenz jugularvenöser Insuffizienz ableiten, die, wie wir zeigen konnten, bei TGA- Patienten häufiger vorkommt.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie und der Neigung zu intracerebraler venöser Kongestion bedingt durch Insuffizienz der Vena jugularis interna Klappen aufzuzeigen.

Bei der Hypothese der jugularvenösen Insuffizienz als prädisponierenden Faktor für das Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie (TGA) handelt es sich um einen neueren Ansatz zur Klärung der Ätiologie des Syndroms. Eine weitere Hypothese geht von einer paradoxen Embolie im Sinne einer Transitorisch Ischämischen Attacke als ursächlich für die Transiente Globale Amnesie aus.

Basierend auf diesen beiden Hypothesen wurden 19 Patienten mit einer gesicherten Transienten Globalen Amnesie in der Vorgeschichte vergleichend mit 17 Patienten, die eine stattgehabte intracerebrale Ischämie aufwiesen untersucht.

Es wurden zum einen magnetresonanztomographische Darstellungen des intracerebralen venösen Abstroms bei den TGA-Patienten vorgenommen, zum anderen wurden beide Gruppen ultraschallsonographisch auf Funktionalität und Morphologie der Vena jugularis interna Klappen sowie duplexsonographisch auf das Vorliegen eines Persistierenden Foramen ovale untersucht. Die gefunden Ergebnisse wurden zueinander in Beziehung gesetzt und statistisch mittels prozentualer Verteilung und Ermittlung der 95% Konfidenzintervalle ausgewertet.

Die Drainagemuster der TGA-Patienten wurden mit den Prävalenzen der jugularvenösen Insuffizienz verglichen, wobei sich zeigte, dass kein Zusammenhang zwischen der prädominant drainierenden Seite und dem Vorliegen insuffizienter Klappen, und damit der Neigung zu intracerebraler venöser Kongestion, besteht.

Ein Persistierendes Foramen ovale, dessen Bedeutung für das Auftreten paradoxer Embolien und damit verbundenen cerebralen Ischämien bekannt ist, fand sich bei unseren Untersuchungen mit leicht erhöhter Prävalenz in der Vergleichsgruppe, bei der TGA-Gruppe entsprach die Prävalenz der für die Normalbevölkerung, sodass dies, zumindest in unserer Studiengruppe, nicht als ätiologisch bedeutsamer Faktor gesehen werden konnte.

Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich insuffizienter Vena jugularis interna Klappen zeigte eine deutlich höhere Prävalenz bei der TGA-Gruppe als bei der Vergleichsgruppe, was diese gestörte Funktionalität der Klappen als

prädisponierend bedeutsamen Faktor für die Transiente Globale Amnesie erscheinen lässt.

Aus den von uns gefundenen Ergebnissen lässt sich zum einen ein Unterschied zwischen Patienten mit Transitorischen Ischämischen Attacken und solchen mit Transienter Globaler Amnesie hinsichtlich der Prävalenz jugularvenöser Insuffizienz ableiten, die, wie wir zeigen konnten, bei TGA-Patienten häufiger vorkommt. Dies stützt die These, dass eine venöse Kongestion ein prädisponierender Faktor für das Auftreten einer Transienten Globalen Amnesie ist. Zwar ist nicht von einem kausalen Zusammenhang in dem Sinne auszugehen, dass jeder Patient mit einer Transienten Globalen Amnesie einen erhöhten retrograden venösen Fluss aufweist bzw. dass eine bestehende Klappeninsuffizienz unweigerlich ein TGA-Ereignis nach sich ziehen wird. Gegen einen solch kausalen Zusammenhang spricht unter anderem auch die niedrige Rezidivrate einer TGA, zumal eine bestehende Klappeninsuffizienz keine wesentliche Änderung im Verlauf aufweist. Somit dürfte es sich bei der Insuffizienz der Vena jugularis interna Klappen um einen zwar prädisponierenden, in keinem Fall aber alleinig auslösenden Faktor handeln.

Welche Kofaktoren und Bedingungen hinzukommen müssen, damit letztlich ein TGA- Ereignis auftritt, wird Gegenstand weiterer Forschung sein müssen.

Literaturverzeichnis

- (1) Akkawi NM, Agosti C, Rozzini L, Anzola GP, Padovani A: Transient global amnesia and disturbance of venous flow patterns. *Lancet* 2001; 357: 957
- (2) Akkawi N, Agosti C, Borroni B, Rozzini L, Magoni M, Vignolo L, Padovani A: Jugular Valve Incompetence. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 747- 751
- (3) Akkawi NM, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, Rozzini L, Vignolo A, Padovani A: Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 2003; 49: 67- 71
- (4) Amaral DG. Memory: anatomical organization of candidate brain regions. In: Mountcastle VB, editor. *Handbook of physiology, Sect. 1, Vol. 5, Pt 1.* Bethesda (MA): American Physiological Society, 1987: 211- 94
- (5) Anzola GP: Clinical impact of patent foramen ovale diagnosis with transcranial Doppler. *Eur J Ultrasound* 2002; 16(1-2): 11-20
- (6) Asada T, Matsuda H, Morooka T, Nakano S, Kimura M, Uno M: Quantitative single photon emission tomography analysis for the diagnosis of transient global amnesia: adaptation of statistical parametric mapping. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 691- 694
- (7) Baddeley AD: *Human memory: theory and practice.* Boston: Allyn and Bacon, 1990
- (8) Baron JC, Petit- Taboue MC, Le Doze F, Desgranges B, Ravenel N, Marchal G: Right frontal cortex hypometabolism in transient global amnesia. A PET study. *Brain* 1994; 117: 545- 552
- (9) Blersch WK, Draganski BM, Holmer SR, Koch HJ, Schlachetzki F, Bogdahn U, Holscher T: Transcranial duplex sonography in the detection of patent foramen ovale. *Radiology* 2002; 225(3): 693-9
- (10) Caplan LR: Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds: *Handbook of clinical neurology.* Amsterdam, Elsevier Scientific Publishers, 1985; 45: 205- 218
- (11) Davis WL, Warnock SH, Harnsberger HR, Parker DL, Chen CX: Intracranial MRA: single volume vs. Multiple thin slab 3D time- of- flight acquisition. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(1): 15- 21
- (12) Devuyst G, Piechowski- Jozwiak B, Karapanayiotides T, Fitting JW, Kemeny V, Hirt L, Urbano LA, Arnold P, van Melle G, Despland PA, Bogousslavsky J: Controlled contrast transcranial Doppler and arterial

- blood gas analysis to quantify shunt through patent foramen ovale. *Stroke* 2004; 35(4): 859- 863
- (13) Di Tullio M, Sacco RL, Mihalatos D, Li Mandri G, Mohr JP: Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. *Ann Intern Med* 1992; 117: 461- 465
- (14) Dressler LP, McKinney WM: Anatomic and pathophysiologic studies of the human internal jugular valve. *Am J Surgery* 1987; 154: 220- 224
- (15) Eustache F, Desgranges B, Petit- Taboué MC, Piot V, Sable C, Marchal G, Baron JC : Transient global amnesia : implicit/ explicit memory dissociation and PET assessment of brain perfusion and oxygen metabolism in the acute stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 357- 367
- (16) Eustache F, Desgranges B, Laville P, Guillery B, Lalevée C, Schaeffer S, de la Sayette V, Iglesias S, Baron J, Viader F : Episodic memory in transient global amnesia : encoding, storage, or retrieval deficit ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 148- 154
- (17) Fisher CM, Adams KD: Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Assoc* 1958; 83: 143- 146
- (18) Fisher CM: Transient global amnesia. Precipitating activities and other observations. *Arch Neurol* 1982; 39: 605- 608
- (19) Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ: Brain systems for encoding and retrieval of auditory- verbal memory. An in vivo study in humans. *Brain* 1995; 118: 401- 416
- (20) Frederiks JAM: transient global amnesia: an amnesic TIA. In: Markowitsch HJ, ed. *Transient global amnesia and related disorders*. Toronto: Hofgreffe and Huber Publ, 1990: 28- 47
- (21) Furlong EJ: *A study in memory: a philosophical essay*. London: T. Nelson, 1951
- (22) Gass A, Gaa J, Hirsch J, Schartz A, Hennerici MG: Lack of evidence of acute ischemic tissue change in transient global amnesia on single- shot echo- planar diffusion- weighted MRI. *Stroke* 1999; 30: 2070- 2072
- (23) Goldman- Rakic PS: Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Mountcastle VB,

- editor. Handbook of physiology, Sect. 1, Vol. 5, Pt. 1. Bethesda (MD): American Physiology Society, 1987; 373- 417
- (24) Guidotti M, Anzalone N, Morabito A, Landi G: A case- control study of transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 320- 323
- (25) Hacker H: Normal supratentorial veins and dural sinuses. In: Newton TH, Potts DG, eds. *Radiology of the skull and brain. Angiography*. Saint Louis: Mosby, 1974: 1851- 1877
- (26) Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59(1): 17- 20
- (27) Harmon JV Jr, Edwards WD: Venous valves in subclavian and internal jugular veins: frequency, position, and structure in 100 autopsy cases. *Am J Cardiovasc Pathol* 1986; 1: 51- 54
- (28) Hinge HH, Jensen TS, Kjaer M, Marquardsen J, Olivarius B: The prognosis of transient global amnesia: results of a multicenter study. *Archiv Neurol* 1986; 43: 673- 676
- (29) Hodges JR, Ward CD: Observations during transient global amnesia: a behavioural and neuropsychological study of five cases. *Brain* 1989; 112: 595- 620
- (30) Hodges JT, Warlow CP, The aetiology of transient global amnesia. A case- control study of 114 cases with prospective follow- up. *Brain* 1990; 113: 639- 657
- (31) Hodges JR, Warlow CP: Syndromes of transient global amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 834- 843
- (32) Huber R, Aschoff AJ, Ludolph AC, Riepe MW: Transient global amnesia: evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2002; 249: 1520- 1524
- (33) Ito M, Sonokawa T, Mishina H, Sato K: Reversible dural arteriovenous malformation- induced venous ischemia as a cause of dementia: treatment by surgical occlusion of draining dural sinus: case report. *Neurosurgery* 1995; 37: 1187- 1192

- (34) Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W: A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 1994; 25: 1265- 1267
- (35) Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, Allendorfer J, Kaps M: Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking embolic source. *Stroke* 2006; 37 (8): 2159- 61
- (36) Jauss M, Zanette E: Detection of right- to- left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490- 496
- (37) Job FP, Ringelstein EB, Grafen Y, Flachskampf FA, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P: Comparison of transcranial Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994; 74(4): 381- 384
- (38) Jovin TG, Vitti RA, McCluskey LF: Evolution of temporal lobe hypoperfusion in transient global amnesia: a serial single photon emission computed tomography study. *J Neuroimaging* 2000; 10: 238- 241
- (39) Kalbag RM. Anatomy and embryology of the cerebral venous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol 11. Amsterdam: North- Holland Publishing Company, 1972: 45- 64
- (40) Kapur, N: Transient epileptic amnesia- a clinical update and a reformulation. *J Neurol, Neurosurg, and Psychiatry* 1993; 56: 1184- 1190
- (41) Kirchhof K, Welzel T, Jansen O, Sartor K: More reliable noninvasive visualization of the cerebral veins and dural sinuses: comparison of three MR angiographic techniques. *Radiology* 2002; 224: 804- 810
- (42) Klotzsch C, Janssen G, Berlitz P: Transesophageal echocardiography and contrast- TCD in the detection of patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 1994; 44: 1603- 1606
- (43) Klotzsch C, Sliwka U, Berlitz P, Noth J: An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol* 1996; 53: 504- 508
- (44) Kurata A, Miyasaka Y, Yoshida T, Kunii M, Yada K, Kan S: Venous ischemia caused by dural arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 1994; 80: 552- 555

- (45) Kurokawa Y, Hashi K, Okuyama T, Uede T: Regional ischemia in cerebral venous hypertension due to embolic occlusion of the superior sagittal sinus in the rat. *Surg Neurol* 1990; 34: 390- 395
- (46) Lampl Y, Sadeh M, Lorberboym M: Transient global amnesia- not always a benign process. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 75- 79
- (47) Lauritzen M: Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117: 199- 210
- (48) Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, Drobinski G, Thomas D, Grosgeat Y: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148- 1152
- (49) Lepori D, Papasso P, Fournier D, Genton CY, Schnyder P: High-resolution ultrasound evaluation of internal jugular venous valves. *Eur Radiol* 1999; 9: 1222- 1226
- (50) Lewis SL: Aetiology of transient global amnesia. *Lancet* 1998; 352: 397- 399
- (51) Liauw L, van Buchem MA, Spilt A, de Bruine FT, van den Berg R, Hermans J, Wasser M: MR angiography of the intracranial venous system. *Radiology* 2000; 214: 678- 682
- (52) Lichtenstein D, Saifi R, Augarde R, Prin S, Schmitt JM, Page B, Pipien I, Jardin F: The internal jugular veins are asymmetric. Usefulness of ultrasound before catheterization. *Intensive Care Med* 2001; 27: 301- 305
- (53) Lobato EB, Sulek CA, Moody RL, Morey TE: Cross- sectional area of the right and left internal jugular veins. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 136- 138
- (54) Lynch JJ, Schuchard GH, Gross CM, Wann LS: Prevalence of right- to- left atrial shunting in a healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478- 1480
- (55) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, Sumiya H, Miyauchi T, Hisada K, Yamashita J: High resolution Tc- 99m HM- PAO SPECT in a patient with transient global amnesia. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 46- 49
- (56) Melo TP, Ferro JM, Ferro H: Transient global Amnesia: a case- control study. *Brain* 1992; 115: 261- 270

- (57) Melo TP, Ferro JM, Paiva T: Are brief or recurrent transient global amnesias of epileptic origin? *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994; 57: 622-625
- (58) Milner B: Amnesia following operation on the temporal lobes. In: Whitty CWM, Zangwill OL, editors. *Amnesia*. London: Butterworths, 1966: 109- 33
- (59) Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M: Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound. *J Neuroimaging* 2005; 15(1): 70- 75
- (60) Neimann JT, Rosborough J, Hausknecht M, Brown D, Criley JM: Cough CPR: Documentation of systemic perfusion in man and in an experimental model: a "window" to the mechanism of blood flow in external CPR. *Crit Care Med* 1980; 8(3): 141- 146
- (61) Nygren AT, Jogestrand T: Detection of patent foramen ovale by transcranial Doppler and carotid duplex ultrasonography: a comparison with transesophageal echocardiography. *Clin Physiol* 1998; 18: 327- 330
- (62) Olesen J, Jorgensen MB: Leao`s spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia: a hypothesis. *Acta Neurol Scand* 1986; 73: 219- 220
- (63) Palmieri AL, Gloor P, Jones- Gotman M: Pure amnestic seizures in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992; 115: 749- 769
- (64) Pantoni L, Lamassa M, Inzitari D: Transient global amnesia: a review emphasizing pathogenic aspects. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 275- 283
- (65) Parkin AJ: Amnestic syndrome: a lesion- specific disorder? *Cortex* 1984; 20: 479- 508
- (66) Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC: Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 878- 882
- (67) Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Wisnant JP, Rocca WA, Christianson TJ, Sicks JD, O`Fallon WM, McClelland RL, Wiebers DO: Population- based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (5): 602-08

- (68) Ratanakorn D, Tesh PE, Tegeler CH: A new dynamic method for detection of internal jugular valve incompetence using air contrast ultrasonography. *J Neuroimaging* 1999; 9: 10- 14
- (69) Rösler A, Mraz GJ, Frese A, Albert I, Schnorpfeil F: Precipitating factors of transient global amnesia. *J Neurol* 1999; 246: 53- 54
- (70) Rudge P, Warrington EK: Selective impairment of memory and visual perception in splenic tumours. *Brain* 1991; 114: 349- 360
- (71) Sander D, Winbeck K, Etgen T, Knapp R, Klingelhofer J, Conrad B: Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 2000; 356: 1982- 1984
- (72) Schamschula RG, Soo MY: Transient global amnesia following cerebral angiography with non- ionic contrast medium. *Australas Radiol* 1994; 38: 196- 198
- (73) Schmidek HH, Auer LM, Kapp JP: The cerebral venous system. *Neurosurgery* 1985; 17: 663- 678
- (74) Schmidtke K, Ehmsen L: Transient global amnesia and migraine: A case- control study. *Eur Neurol* 1998; 40: 9- 14
- (75) Schmidtke K, Reinhardt M, Krause T: Cerebral perfusion during transient global amnesia: findings with HM-PAO SPECT. *J Nucl Med* 1998; 39: 155- 159
- (76) Schmidtke K, Strupp M, Brüning R, Reinhardt M: Transiente Globale Amnesie. *Dt Ärztebl* 1999; 96: A- 2602- 2606 (Heft 41)
- (77) Schreiber SJ, Doepp F, Klingenbiel R, Valdueza JM: Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 509- 513
- (78) Squire LR, Zola-Morgan J, Amaral DG, Warrington EK, Milner TA, Raichle ME: Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1837- 1841
- (79) Stillhard G, Landis T, Schiess R, Regard M, Sialer G: Bitemporal hypoperfusion in transient global amnesia: 99m- Tc- HM- PAO SPECT and neuropsychological findings during and after an attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 339- 342
- (80) Strupp M, Brüning R, Wu RH, Deimling M, Reiser M, Brandt T: Diffusion- weighted MRI in transient global amnesia: elevated signal

- intensity in the left mesial temporal lobe in 7 of 10 patients. *Ann Neurol* 1998; 43: 164- 170
- (81) Teague SM, Sharma MK: Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 1991; 22: 740- 745
- (82) Tulving E: Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, editors. *Organization of memory*. New York: Academic Press 1972; 381- 403
- (83) Tulving E: *Elements of episodic memory*. Oxford: Clarendon Press 1983
- (84) Uchino A, Hasuo K, Matsumoto S, Mizushima A, Masuda K: Postcontrast 3D- TOF- MR angiography of intracranial venous angiomas. *Radiat Med* 1995; 13(4): 157- 161
- (85) Vaas R: Gedächtnis. In: *Lexikon der Neurowissenschaft, Band 2* (2000) 37- 42
- (86) Warrington EK, Weizkrantz L: Amnesia: a disconnection syndrome? *Neuropsychologica* 1982; 20: 233- 248
- (87) Weizkrantz L: Comparative aspects of studies of amnesia. *Philos Trans R Soc London Biol* 1982; 298: 97- 109
- (88) Zola- Morgan SM, Squire LR: The primate hippocampal formation: evidence for a time- limited role in memory storage. *Science* 1990; 250: 288- 290
- (89) Zorzon M, Antonutti L, Masè G, Biasutti E, Bitrani B, Cazzato G: Transient global amnesia and transient ischemic attacks. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995; 26: 1536- 1542