

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Bildgebende Befunde bei der
transienten globalen Amnesie**
-
**Validierung bestehender pathophysiologischer Konzepte
und
neue Erkenntnisse**

Helga Hengge

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. D. Sander
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 07.01.2004 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät der Medizin am 05.05.2004 angenommen.

*Ich danke meinen Eltern
und meinen Lehrern.*

ABKÜRZUNGEN / DEFINITIONEN	3
<u>EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
<u>1. GRUNDLAGEN</u>	<u>6</u>
1.1. GEDÄCHTNIS.....	6
1.1.1. LOKALISATION.....	7
1.1.2. BLUTVERSORGUNG.....	8
1.1.2.1. Arterielle Versorgung.....	8
1.1.2.2. Venöser Abfluß	9
1.1.3. DIE JUGULARIS-INTERNA-VENENKLAPPE	10
1.2. TGA	11
1.2.1. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN	11
1.2.2. EPIDEMIOLOGIE	12
1.2.3. TGA-VORAUSGEHENDE EREIGNISSE.....	13
1.2.4. PROGNOSE UND RISIKOFAKTOREN	14
1.3. HYPOTHESEN ZUR TGA-ENTSTEHUNG	14
1.3.1. VENÖSE KONGESTION	14
1.3.2. WEITERE HYPOTHESEN	16
1.4. TGA UND DUPLEXSONOGRAPHIE	17
1.5. TGA UND MRT	18
1.6. WEITERE VERFAHREN: PET UND SPECT	20
<u>2. FRAGESTELLUNG</u>	<u>21</u>
<u>3. PATIENTEN UND METHODIK</u>	<u>22</u>
3.1. PATIENTENREKRUTIERUNG.....	22
3.2. BASISUNTERSUCHUNGSABLAUF, DAS PROGRAMM I.....	23
3.2.1. ANAMNESEERHEBUNG.....	23
3.2.2. DUPLEXSONOGRAPHIE UNTER VALSALVA	24
3.2.3. DWI UNTER VALSALVA.....	26
3.3. PWI, DAS PROGRAMM II	27
3.4. AUSWERTUNG.....	29
<u>4. ERGEBNISSE</u>	<u>33</u>
4.1. FRAGEBOGEN	33
4.1.1. FALLBEISPIELE.....	37
4.2. DUPLEXSONOGRAPHIE IN RUHE UND UNTER VALSALVA	41
4.3. DIFFUSIONSGEWICHTETE-KERNSPINTOMOGRAPHIE (DWI) UNTER VALSALVA	44
4.4. PERFUSIONSGEWICHTETE KERNSPINTOMOGRAPHIE (PWI) UNTER VALSALVA	45
<u>5. DISKUSSION</u>	<u>57</u>
5.1. DISKUSSION ANAMNESEERHEBUNG.....	57
5.2. DISKUSSION DUPLEXSONOGRAPHIE	68
5.3. DISKUSSION DWI	74
5.4. DISKUSSION PWI.....	79

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN	84
7. ZUSAMMENFASSUNG.....	93
8. LITERATURVERZEICHNIS	95
9. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	110
DANKSAGUNG.....	112

Abkürzungen / Definitionen

TGA	= transiente globale Amnesie
TIA	= transiente ischämische Attacke
SG	= sensorisches Gedächtnis
KZG	= Kurzzeitgedächtnis
LZG	= Langzeitgedächtnis
Gruppe I	= TGA-Patienten mit DWI-Teilnahme
Gruppe II	= TGA-Patienten mit DWI-Teilnahme plus PWI-Teilnahme
Gruppe III	= TGA-Patienten insgesamt
Gruppe IV	= gesunde gematchte Kontrollen zu Gruppe II
Programm I	= Fragebogen, Duplexsonographie unter Valsalva, DWI unter Valsalva
Programm II	= analog Programm I erweitert durch PWI unter Valsalva
Vals max	= maximales Valsalva-Manöver (>> 40 mmHg)
Vals mod	= moderates Valsalva-Manöver (40 mmHg)
KS +, M +	= positive Kopfschmerz-Anamnese, positive Migräne-Anamnese
KS –, M –	= negative Kopfschmerz-Anamnese, negative Migräne-Anamnese
RE	= Reklinationsereignis (= hyperextendierte Kopf-zu-Halsposition)
HWS	= Halswirbelsäule
RR	= Blutdruck nach Riva und Rocci in mmHg
KHK	= Koronare Herz-Krankheit
PFO	= patent (= offenes) Foramen ovale der Vorhofscheidewand des Herzens
DD	= Differentialdiagnose
vBVF	= venöser Blut-Volumen-Fluß
MR(T)	= Magnet-Resonanz-(Tomographie)
DWI	= diffusion-weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung
ADC	= apparent diffusion coefficient
PWI	= perfusion-weighted imaging, perfusionsgewichtete Bildgebung
KM	= Kontrastmittel
TR	= time of relaxation
TE	= time of echo

FOV	= field of view
b	= Diffusionswichtungsfaktor der MRT-Sequenz
ROI	= Region of interest
rCBF	= regionaler zerebraler Blutfluß
rCBV	= regionales zerebrales Blutvolumen
TTP	= Time-to-peak
MTT	= Mean–transit-time
CT	= Computertomographie
SPECT	= Single-photon-emission-computed-tomography
PET	= Positronen-Emissions-Tomographie
TCD	= transkranieller Doppler
t	= Zeit
ms	= Millisekunde/n
sec	= Sekunde/n
min	= Minute/n
h	= Stunde/n
a	= Jahr/e
SD	= einfache Standardabweichung
Φ	= Durchschnitt/lich
95% KI	= 95%-Konfidenzintervall

Einleitung

Die transiente globale Amnesie ist ein klinisch-neurologisches Syndrom. Es besteht aus einer plötzlich einsetzenden, kurz andauernden Episode von globalem Gedächtnisverlust. Dieser wird von Veränderungen und Auffälligkeiten im Verhalten begleitet. Dabei handelt es sich bei der TGA um eine benigne Störung, die durch folgende Merkmale charakterisiert wird: abrupt einsetzende globale, das heißt retrograde und anterograde Amnesie, auffallende verbale Perseveration, zeitliche Desorientiertheit, während Vigilanz und Bewusstsein zur Person erhalten bleiben [Frederiks, J. A. M. 1993]. Anosognosie fehlt [Whitty, C. W. M. 1977; Kusher, M. J. 1985]. Gewohnte komplexe Routinetätigkeiten werden vom Betroffenen problemlos ausgeführt, ohne dass der TGA-Patient sich später daran erinnert. Ein Beispiel: ein TGA-Patient, der während einer Episode Auto fährt, verhält sich angemessen im Straßenverkehr, weiß beim Verlassen des Fahrzeugs jedoch weder wo er ist, noch wie er dorthin gelangt ist. Es fehlt ihm die Erinnerung. Ebenfalls ist sehr wichtig, dass allgemein neurologische Untersuchungen, in Abgrenzung zu TIA und Apoplex unauffällig bleiben. So sind motorisches, somatosensorisches und visuelles System des TGA-Patienten die ganze Zeit über intakt. Die Rückbildung der Amnesie erfolgt innerhalb von 24 h, bei Persistenz einer amnestischen Lücke für die Zeit der Attacke. Damit zeigt der TGA-Patient das Bild eines vorübergehenden, isolierten, global-amnestischen Syndroms. Der Begriff TGA beschreibt hierbei die Dauerhaftigkeit und das Ausmaß der Gedächtnisstörung, ohne jedoch Angaben zur Ursache, dem Entstehungsort oder der Prognose des Krankheitsbildes zu machen [Hodges, J. R. 1990 A, B]. In den meisten Fällen sind Personen mittleren bis höheren Alters betroffen [Zorzon, M. 1995]. Vereinzelt Fälle wurden erstmals in den fünfziger Jahren [Hauge, T. 1954; Bender, M. 1956; Guyotat, J. 1956; Fisher, C. M. 1958] beschrieben. Weitreichende Bekanntheit erlangte das Krankheitsbild aber erst 1964 mit der Veröffentlichung von 17 Krankheitsfällen durch Fisher und Adams [Fisher, C. M. 1964]. Die seither diskutierten unterschiedlichen Entstehungsmechanismen umfassen die TGA als Epilepsie-Äquivalent [Fisher, C. M. 1982; Gallassi, R. 1990], die TGA als Ausdruck neuro-hippokampaler Depression während einer „Spreading-Depression-Welle“ [Olesen, J. 1986 A], die TGA als Folge einer Kombination von Gefäßanomalie und prolongiertem Reklinationsereignis [Müller, H. R. 1981], die TGA als amnestische TIA auf einer thromboembolischen Grundlage [Klötzsch, C. 1996; Greer, D. M. 2001] und letztlich die TGA als Folge venös-ischämischer Kongestion bei hippokampaler Abflussbehinderung [Lewis, S. L. 1998; Sander, D. 2000]. Daten von Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz-Häufung im TGA-Kollektiv [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003] und Angaben über

valsalvaähnliche TGA-Vorereignisse [Frederiks, J. A. M. 1990; Melo, T. P. 1992; Zorzon, M. 1995; Lewis, S. L. 1998] führten zu dieser weiterführenden bildgebenden Untersuchung mittels DWI und PWI an 22 post-TGA-Patienten und 15 gesunden gematchten Kontrollen unter Valsalvabedingungen.

1. Grundlagen

1.1. Gedächtnis

Es werden das sensorische Gedächtnis (SG = Ultrakurzzeitgedächtnis), das Kurzzeitgedächtnis (KZG) und das Langzeitgedächtnis (LZG) unterschieden. Während Informationen im SG nur ms bis sec gespeichert werden, überdauern Inhalte im KZG sec bis min, im LZG viele Jahre. Dies wird durch ihre unterschiedliche Kodierung bedingt [Squire, L. R. 1987]. Das SG ist vermutlich elektrischer Natur. Beim KZG tritt eine veränderte Transmitterfreisetzung über mehrere min bis h auf. Diese dynamischen, elektrochemischen Vorgänge machen das KZG für interferierende Reize sehr leicht störbar [Zola-Morgan, S. 1982]. Gleiches gilt für das SG. Beim LZG kommt es zu einer veränderten Arbeitsweise des genetischen Apparates der beteiligten Nervenzellen. Die genetische Natur des LZG schützt dessen Inhalt sicher vor äußeren Einflüssen [Birbaumer, N. 2001]. Bei Patienten mit TGA sind alle drei Gedächtnisebenen vorübergehend blockiert. Die Grundvoraussetzung für die Überführung von Informationen aus dem KZG in das LZG (Konsolidierung), bildet die Intaktheit der Hippokampi. Ein Fallbericht einer bilateralen Hippokampuszerstörung zeigt die Ausbildung einer fast vollständigen anterograden Amnesie und veranschaulicht so ihre Funktion [Marler, P. 1984; Milner, B. 1970]. Umgekehrt benötigt auch die Wiedergabe aus dem LZG das KZG. Damit bedingt eine Funktionsstörung des KZG eine anterograde wie retrograde Amnesie [Birbaumer, N. 1997]. Es kann daraus abgeleitet werden, dass bei der TGA eine Dysfunktion der Hippokampusformation vorliegen muß.

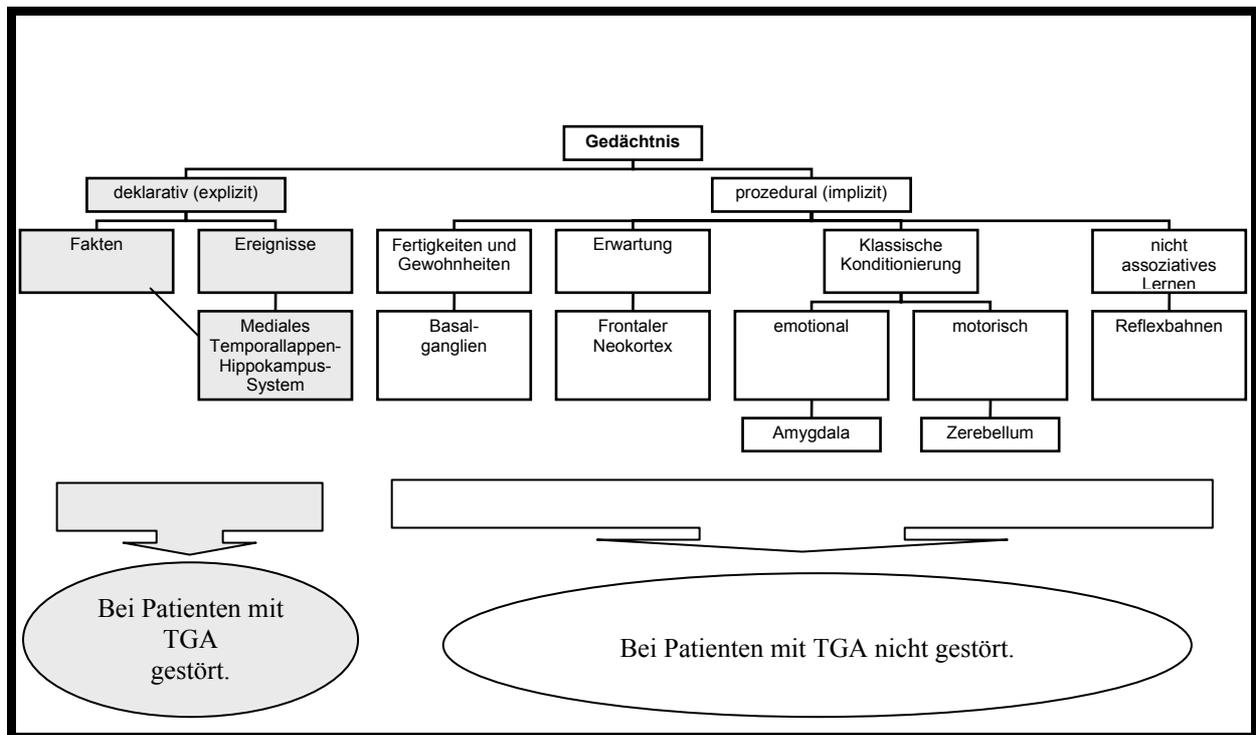
Der Prozeß der Konsolidierung lässt sich besonders gut in der CA-1 Region des Hippokampus zeigen [Squire, L. G. 1987]. Der Neurotransmitter Glutamat ist hieran maßgeblich beteiligt. Er bindet unter anderem an N-Methyl-D-Aspartat (= NMDA-) -Rezeptoren, welche beim Lernen eine besondere Rolle spielen. Der Glutamat-NMDA-Mechanismus der CA-1 Region des Hippokampus, des Kortex und in Teilen der Basalganglien funktioniert allerdings nur für mittlere Erregungsstärken. Eine extreme Ausschüttung von Glutamat, verursacht durch z.B.

epileptischen Anfall, Anoxie, Hypoglykämie und andere Traumen, führt innerhalb von min zur Zerstörung, zumindest jedoch zu einer funktionellen Beeinträchtigung, von Nervenzellen durch Glutamat [Birbaumer, N. 2001].

1.1.1. Lokalisation

Das mediale Temporallappen-Hippokampus-System ist Sitz des deklarativen Gedächtnisses [Squire, L. R. 1987]. Nur dieser Teil ist bei TGA-Patienten betroffen. Das prozedurale Gedächtnis wird dagegen nicht beeinflusst.

Abbildung 1: Klassifikation des Gedächtnisses - Bezug zu TGA [modifiziert aus Schmidt, R. F. Neuro- und Sinnesphysiologie, 4. Aufl., Berlin Springer, 2001; S. 450 Abb. 17-5]



Zum Hippokampus:

Der Hippokampus erhält seine Informationen über den entorhinalen Kortex aus allen Assoziationsfeldern des Neokortex und aus Teilen des limbischen Systems, sowie dem Gyrus cinguli, dem orbitofrontalen Kortex und aus dem Bereich des Temporalkortex. Da diese Bahnen reziprok sind, besitzt der Hippokampus auch efferente Verbindungen zum Neokortex.

Dort finden die eigentlichen Langzeitveränderungen im Rahmen der Gedächtnisspeicherung statt [Abeles, M. 1991]. Der Hippokampus verkettet so zeitlich wie örtlich verschiedene Situationen, die während des Lernens präsent sind, als kortikale Repräsentationen einer bestimmten Situation. Diese bilden die Gesamtheit des Gedächtnisinhaltes. Fällt dieses System wie bei der TGA aus, so erscheint jede Situation neu, völlig unabhängig davon, wie oft sie schon gesehen oder erlebt wurde, da sie zu keiner der gleichzeitig vorliegenden Aspekte dieser Situation irgendeine Beziehung aufweist [Birbaumer, N. 2001]. Systematische Studien an Affen zeigen, dass das deklarative Gedächtnis von der Intaktheit von Hippokampus, entorhinalem Kortex und den darüberliegenden perirhinalen und parahippokampalen Kortizes abhängt [Squire, L. R. 1991 A, B]. Desweiteren wies ein Patient mit erheblicher Amnesie nach operativem Zwischenfall post mortem histologisch bilaterale Läsionen im Bereich der hippokampalen CA-1 Region auf [Squire, L. R. 1987]. In einem weiteren Fallbericht konnten Zustände wochenlanger globaler Amnesie, bei erhaltenem prozeduralen Gedächtnis, nach bilateral-temporal appliziertem Elektroschock gefunden werden [Woody, C. D. 1982].

Ob für die Amnesieentstehung schon eine unilateral-hippokampale Störung ausreicht [Valenstein, E. 1987; Ott, B. R. 1993; Baron, J. C. 1994] oder erst eine bilaterale Läsion dazu führt [Horel, J. A. 1978; Markowitsch, H. J. 1984; Hodges, J. R. 1991], ist bis heute nicht endgültig geklärt [Frederiks, J. A. M. 1993]. Untersuchungen von Rousseaux et al. bei begrenzt-thalamischen Infarkten zeigen, dass bilaterale Läsionen mehr Defizite bewirken, während unilaterale Läsionen sich weniger ausgeprägt zeigen [Rousseaux, M. 1986].

1.1.2. Blutversorgung

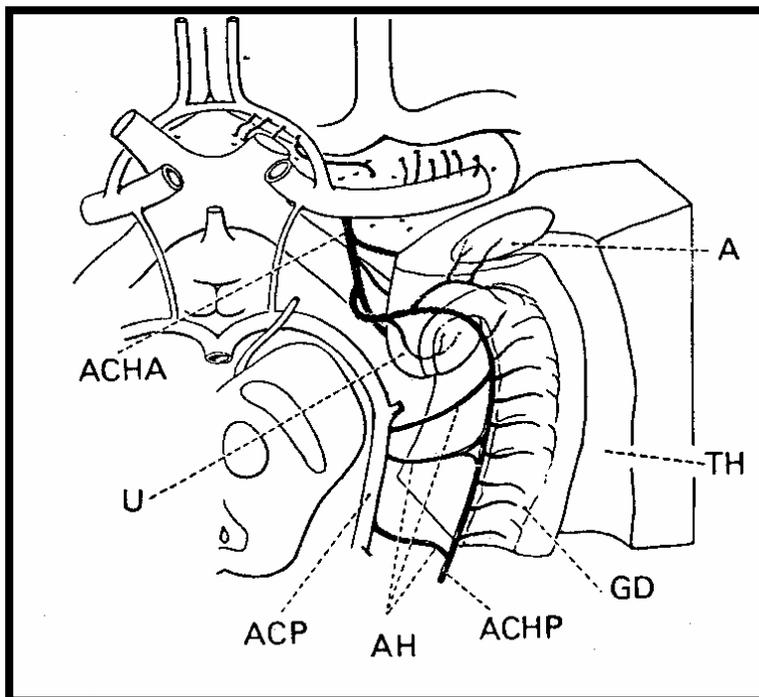
1.1.2.1. Arterielle Versorgung

Der mesiale Temporallappen wird sowohl über die A. carotis interna, als auch über das vertebrobasiläre System versorgt. Dabei erfolgt die Versorgung des Hippokampus über die A. chorioidea anterior aus der A. carotis interna und über die A. chorioidea posterior aus der A. cerebri posterior. Die Aufzweigungen der Aa. chorioideae anterior und posterior sind Endarterien. Im Bereich des Corpus geniculatum laterale anastomosiert die A. chorioidea anterior jedoch mit der A. chorioidea posterior und verbindet so das Carotis-interna-Stromgebiet mit dem vertebrobasilären Stromkreis. In Abhängigkeit vom Druckgradienten wird die Anastomose über eines der beiden Stromgebiete versorgt. So sichert die Arteria

chorioidea anterior die hippokampale Versorgung bei einem kritischen Druckabfall im vertebrobasilären System und umgekehrt die A. chorioidea posterior bei Versorgungsengpaß im Bereich der A. carotis interna [Abbie, A. A. 1933].

Eine Hypo- bzw. Aplasie der A. chorioidea anterior kann zu einer klinisch bedeutsamen Ischämie des Hippokampus führen, wenn der Zufluß aus der A. chorioidea posterior ebenfalls gestört ist. Laut Müller kann dies durch prolongierte Hyperextensionshaltung des Kopfes bei degenerativer Halswirbelsäule provoziert werden [Müller, H. R. 1981].

Abbildung 2: Arterielle Versorgung des Hippokampus



[Aus Müller, H. R. 1981: Nach Haymaker: Bing's Logal Diagnosis in Neurological Diseases, 15. Auflage (1969)]

Legende:

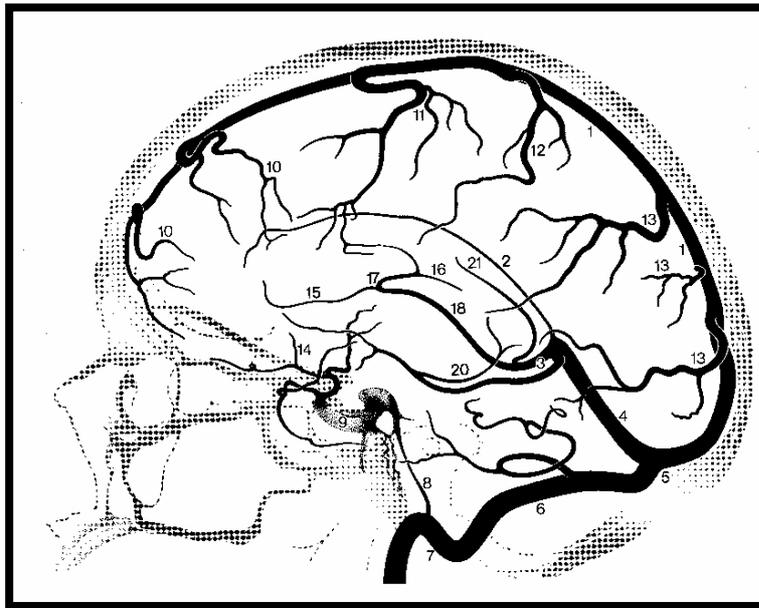
- ACHA = A. chorioidea ant.
- ACP = A. cerebri post.
- AH = Aa. hippocampicae
- ACHP = A. chorioidea post. mit Anastomosenbildung zur ACHA
- U = Uncus hippocampi
- GD = Gyrus dentatus
- TH = Temporallhorn
- A = Amygdala

1.1.2.2. Venöser Abfluß

Seitengetreunt drainieren hippokampale und thalamische Venen in die Vena cerebri interna dextra bzw. sinistra der jeweiligen Hemisphäre. Diese vereinigen sich unterhalb des Splenium corporis callosi zur Vena cerebri magna Galeni. Die Vena Galeni erhält weiter Zuflüsse aus der V. basalis Rosenthal dextra und sinistra und deren Seitenäste. Damit übernimmt die V. cerebri magna Galeni die Drainage tiefer gedächtnisrelevanter Hirnregionen im Bereich Dienzephalon und medialem Temporallappen. Die V. Galeni vereinigt sich im weiteren Verlauf mit dem absteigenden Sinus sagittalis inferior zum Sinus rectus. Dieser mündet in den

Confluens sinuum. Von dort erfolgt der Abfluß über den linken und rechten Sinus transversus. Diese gehen im Verlauf in die Sinus sigmoidei über, welche seitengetreunt durch das jeweilige knöcherne Foramen jugulare treten und zur V. jugularis interna dextra bzw. sinistra werden [Schmidek, H. H. 1985; Auer, L. M. 1984; Netter, F. H. 1999].

Abbildung 3: Hirnvenen und Sinus im Angiogramm (schematisch)



[Aus Fröscher, W. Lehrbuch Neurologie mit Repetitorium 2001, S.570 Abb. 13-19a]

Legende:

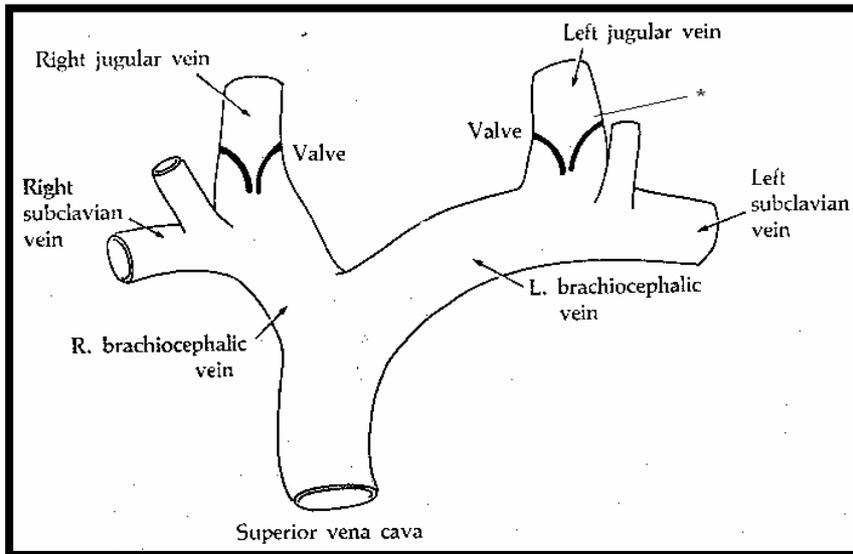
- | | |
|----|---|
| 1 | Sinus sagittalis sup. |
| 2 | Sinus sagittalis inf. |
| 3 | V. cerebri magna Galeni |
| 4 | Sinus rectus |
| 5 | Confluens sinuum |
| 6 | Sinus transversus |
| 7 | Sinus sigmoideus mit Durchtritt durch das Foramen jugulare: |
| | V. jugularis interna |
| 9 | Sinus cavernosus |
| 17 | Angulus venosus |
| 18 | V. cerebri interna |
| 20 | Vv. basales Rosenthal |

1.1.3. Die Jugularis-interna-Venenklappe

Die Jugularis-interna-Venenklappe ist die einzige Venenklappe zwischen dem rechten Vorhof des Herzens und dem Gehirn. Die Klappensegel sind sehr dünn und durchscheinend. Dennoch bilden sie kräftige Taschen, die einer Inversion trotzen. Die Prävalenz der Jugularis-interna-Venenklappe liegt bei über 90% (93,3% [Lepori, D. 1999]; 96,8% [Akkawi, N. M. 2002]). Unabhängig vom Geschlecht findet sie sich in der Regel bilateral (85,6%), selten auch unilateral (11,2%). Meist (99,1%) wird sie als bikuspid beschrieben. Ganz vereinzelt ist sie uni- bzw. trikuspid [Akkawi, N. M. 2002]. Sie liegt direkt oberhalb der Mündung der Jugularis-interna-Vene in den Bulbus jugularis inferior und variiert in situ von direkt posterior, bis 3 cm inferior bzw. bis 3 cm lateral des Caput claviculae [Gray's anatomy, 1980; Grant's atlas of anatomy, 1983]. Untersuchungen zeigen, dass die rechte Jugularis-interna-Venenklappe die linke fast immer an Umfang und Durchmesser übertrifft [Dresser, L. P 1987]. Damit erfolgt der zerebral-venöse Hauptabstrom in der Regel über die größere rechte

Jugularis-interna-Venenklappe [Cowan, F. 1983]. Beobachtet man eine Insuffizienz der Jugularis-interna-Venenklappe, findet sich diese häufiger rechts als links (30,2 vs. 6,4%). Ferner steigt die Insuffizienz-Prävalenz signifikant mit dem Alter an (< 50 Jahren, 20%) [Akkawi, N. M. 2002].

Abbildung 4: aus [Dresser, L. P. 1987 Figure 1: Position of valves of the internal jugular veins relative to other large venous structures]



* modif.: inferior jugular bulb

1.2. TGA

1.2.1. Diagnostische Kriterien

Die TGA präsentiert sich als klinisch-neurologisches Syndrom. Ihr Vorliegen darf gemäß Caplan nur bei Erfüllung folgender sieben Kriterien angenommen werden [Caplan, L. R. 1985 A].

[Abbildung 5]

Abbildung 5: Die sieben Kriterien nach Caplan, 1985

1. Anwesenheit eines Augenzeugen für die meiste Zeit der Attacke, der Auskunft über den Zustand des Patienten während der TGA geben kann.
2. Eindeutiges Vorliegen einer anterograden Amnesie.
3. Bewusstseinsentrübung und Verlust der Orientierung zur Person gelten als Ausschlusskriterien.
Die kognitive Beeinträchtigung darf sich nur auf die Amnesie beschränken.
Jegliche Form von Aphasie oder Apraxie führen zum Ausschluß der Diagnose TGA.
4. Begleitende fokalneurologische Symptome oder funktionell relevante Herdzeichen führen ebenfalls zum Ausschluß der Diagnose TGA.
5. Merkmale der Epilepsie dürfen nicht anwesend sein.
6. Die Attacke muß sich innerhalb von 24 h wieder komplett zurückbilden.
7. Patienten, die erst vor kurzem eine Schädel-Hirn-Verletzung erlitten haben oder wissend eine medikamentös behandelte Epilepsie aufweisen oder in den letzten zwei Jahren einen Anfall hatten, sind von vornherein von der Diagnosestellung einer TGA ausgeschlossen.

1.2.2. Epidemiologie

Die TGA tritt mit einer Inzidenz von 3-10/ 100'000/ Jahr auf [Miller, J. W. 1987; Bamford, J. 1988; Hodges, J. R. 1990 A, B; Koski, K. J. 1990; Lauria, G. 1997]. Die Manifestation ist altersabhängig und nimmt mit dem Alter zu. Bei den über 50 Jährigen liegt die Inzidenz bei bis zu 32/ 100'000/ Jahr [Hinge, H. H. 1986; Müller, H. R. 1989]. Das Durchschnittsalter des TGA-Patienten liegt gemäß einer Metaanalyse unter Einschluß von 752 TGA-Patienten bei 61,2 Jahren. Dabei findet sich rund die Hälfte der Patienten in der Altersklasse 60-69 Jahre. 90% der TGA-Patienten sind im Alter zwischen 50 und 79 Jahren [Hodges, J. R. 1991]. Die TGA tritt bei Frauen und Männern mit etwa gleicher Häufigkeit auf [Logan, W. 1983; Hodges, J. R. 1991]. Der Mehrzahl von TGA-Patienten wiederfährt zeitlebens nur einmal eine TGA-Episode. Das jährliche Rezidivrisiko beträgt rund 4% [Hinge, H. H. 1986; Müller, H. R. 1989]. Etwa 10-20% aller TGA-Patienten erleiden wiederholte Episoden [Crowell, G. F. 1984; Kushner, M. J. 1985; Miller, J. W. 1987; Hodges, J. R. 1990 A, B]. Die durchschnittliche Dauer der TGA-Episode beträgt nach Augenzeugenberichten in 75% der Fälle 1-8 Stunden [Hodges, J. R. 1991]. Groß angelegte TGA-Studien ermittelten Werte von durchschnittlich 6,2 h [Miller, J. W. 1987]. Die familiäre TGA bleibt die Ausnahme [Corston, R. N. 1982; Munro, J. M. 1982; Stracciari, A. 1986; Dupuis, M. J. 1987]. Nur 2% aller TGA-Patienten berichten von einer Häufung des Krankheitsbildes innerhalb der Familie [Hodges, J.

R. 1990 A]. Die TGA kann nach Abklingen der akuten Phase eine bleibende Beeinträchtigung der mnestischen Funktionen hinterlassen [Godlewski, S. 1968; Hodges, J. R. 1990 C]. Eine testpsychologisch fassbare Gedächtnisschwäche findet sich immer bei Patienten mit Rezidiv-TGA, zum Teil aber auch bei Erst-TGA-Patienten [Mathew, N. T. 1974]. Sie betrifft das verbale Langzeitgedächtnis, das logische und visuelle Gedächtnis und das Namensgedächtnis [Mazzuchi, A. 1988; Gallassi, R. 1988; Hodges, J. R. 1990 C].

1.2.3. TGA-vorausgehende Ereignisse

Der Anteil der TGA-Episoden, bei denen ein vorausgehendes Ereignis beschrieben wird, reicht von 30-84% [Fisher, C. M. 1982 A; Frederiks, J. A. M. 1990; Caplan, L. R. 1990; Melo, T. P. 1992; Zorzon, M. 1995]. Eine systematische Studie im TGA- vs. TIA-Vergleich zeigt mit 58 vs. 4% ein signifikant häufigeres Auftreten von vorausgehenden Ereignissen bei TGA-Patienten [Rösler, A. 1999].

Tabelle 1: Aufstellung von TGA-vorausgehenden Ereignissen [Rösler, A. 1999]:

-
- Kontakt mit kaltem Wasser; Beispiel: Baden im Atlantik [Fisher, C. M. 1964; Tubridy, N. 1999]
 - Kontakt mit heißem Wasser; Beispiel: Duschen
 - Emotionaler Stress; Beispiel: Bewerbungsgespräch
 - Körperliche Anstrengung; Beispiel: Tragen schwerer Lasten [Klötzsch, C. 1996]
 - Schmerzerfahrung; Beispiel: zahnärztliche Behandlung
 - Geschlechtsverkehr [Okura, M. 1993; Monzani, V. 2000]
 - Starke Hustenattacke
 - Erschwerte Defäkation [Sander, D. 2000]
 - Prolongierte Retroflexionshaltung des Kopfes; Beispiel: Pflücken von Äpfeln von einem Baum [Müller, H. R. 1989]
-

Die verschiedenen vorausgehenden Faktoren wirken als Stimulatoren des vegetativen Nervensystems. Vegetative, vegetativ-emotionale Auslösefaktoren werden von Fisher als „gemeinsamer roter Faden“ aller vorausgehenden Faktoren beschrieben [Fisher, C. M. 1982 A].

1.2.4. Prognose und Risikofaktoren

Die TGA zeigt sich als ein benignes Geschehen mit niedriger Rezidivrate und geringem Risiko für ein nachfolgendes vaskuläres Ereignis wie der TIA, dem Apoplex oder dem Myokardinfarkt. Die Mortalitätsrate ist nicht erhöht [Nausieda, P. A. 1979; Shuping, J. R. 1980; Miller, J. W. 1987; Guidotti, M. 1989; Hodges, J. R. 1990 A, B; Zorzon, M. 1995]. Damit verfügen TGA-Patienten über eine ausgezeichnete Prognose [Hinge, H. H. 1986; Colombo, A. 1988; Guidotti, M. 1989; Hodges, J. R. 1990 A, B; Gandolfo, C. 1992; Melo, T. P. 1992]. Neuere Untersuchungen zur Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren zeigen, dass diese anders als bei TIA-Patienten, bei TGA-Patienten und bei gesunden, gematchten Kontrollen aus der Normalbevölkerung nicht signifikant erhöht sind [Zorzon, M. 1995]. Im Follow-up zeigt sich in der TIA-Kontrollgruppe eine doppelt so hohe Mortalitätsrate wie in der TGA-Gruppe. Ferner entwickelte kein TGA-Patient nachfolgend ein vaskuläres Ereignis wie TIA, Apoplex oder Myokardinfarkt. Umgekehrt zeigte auch kein TIA-Patient im Verlauf eine TGA. Dies unterstützt die These, dass TIA und TGA keine gemeinsame Ursache im Sinne der Thromboembolie haben [Hodges, J. R. 1990 B; Melo, T. P. 1992; Zorzon, M. 1995]. Demgegenüber ist eine positive Migräne-Anamnese im TGA-vs.-TIA-vs.-Normalkollektiv-Vergleich mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten einer TGA verbunden [Zorzon, M. 1995].

1.3. Hypothesen zur TGA-Entstehung

1.3.1. Venöse Kongestion

Basierend auf der Häufung TGA-vorausgehender Ereignisse mit valsalvaähnlichem Charakter einerseits und der Erhöhung des venösen Rückstroms von peripher nach zentral durch viele dieser TGA-vorausgehenden Umstände andererseits, formulierte Lewis 1998 erstmals die Hypothese der zerebralvenösen Kongestion als einer möglichen Ursache der TGA [Lewis, S. L. 1998]. Das Valsalva-Manöver ruft dabei über einen intrathorakalen Druckanstieg mit Kompression und Obstruktion der oberen Hohlvene eine funktionelle Reduktion des venösen Abstroms zum rechten Herzen hervor [Attubato, M. J. 1994]. Gleichzeitig führen TGA-vorausgehende Ereignisse mit ausgiebiger Armbetätigung oder sympathisch bedingter peripherer Vasokonstriktion zu einer venösen Rückstromerhöhung in die Vena cava superior.

Bei vermehrtem Angebot und vermindertem Abstrom resultiert daraus in Summe ein Anstieg des zentralvenösen Drucks [Mohrmann, D. E.1991]. Diese Kombination aus erhöhtem venösem Rückstrom einerseits, bei erschwertem Abfluß andererseits, führt bei TGA-Patienten zu einer hohen venösen Druckübertragung retrograd in Richtung Zerebrum. Lewis postuliert, daß dieser hohe retrograd gerichtete Druck ausreichend sein mag, um über eine venöse Ischämie in Teilen tiefer mediotemporaler Gedächtnisstrukturen eine TGA hervorzurufen [Lewis, S. L. 1998]. Zuvor schon konnte gezeigt werden, dass eine venöse Hypertension zu einer venösen Ischämie führt. Diese tritt ein, wenn die arterielle Versorgung infolge der venösen Hypertension unter ein kritisches Niveau sinkt [Kurokawa, Y. 1990 A; Kurata, A. 1994; Ito, M. 1995]. Unterstützend zeigen aktuelle Untersuchungen an TGA-Patienten vs. Kontrollen signifikant häufiger pathologische retrograde Durchströmungsmuster der Vena jugularis interna unter Valsalvabedingungen. Dies ist Folge einer signifikant höheren Prävalenz einer Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz bei TGA-Patienten [Sander, D. 2000, Akkawi, N. M. 2001]. Damit führt, so die Vorstellung, eine anatomische Disposition in Verbindung mit vorausgehenden valsalvaähnlichen Ereignissen zu einem pathologischen Rückfluß in der Vena jugularis interna mit der Folge einer unter Umständen amnesiewirksamen intrazerebral-venösen Kongestion [Sander, D. 2000; Lewis, S. L. 1998]. Die Pathophysiologie der venösen Ischämie ist dabei komplex. Sie verläuft in Stadien und beginnt mit dem Stadium der venösen Kongestion [Chu, K. 2001]. Durch eine venöse Abflussbehinderung kommt es zu einer Druckerhöhung im venösen Stromgebiet mit erhöhtem zerebralen Blutvolumen und einer reduzierten kapillären Perfusion. Die kapilläre Filtrationsrate steigt. Es kommt zur Blut-Hirn-Schrankenstörung mit sich entwickelndem vasogenem Ödem. Dies führt zu einem weiter zunehmenden Anstieg des intrakraniellen Drucks, während der zerebrale Blutfluß zunehmend absinkt bis er ein Niveau erreicht, welches einen venösen Stauungsinfarkt mit reversiblen neuronalem Funktionsverlust bedingt [Chu, K. 2001]. Ursachen einer zerebralen Abflussbehinderung können zerebrale Venen- und Sinusvenenthrombosen sein [Wagner, E. 1983; Garcia, J. 1990; Forbes, K. P. N. 2001]. Gemäß Lewis' Vorstellung kommt es durch eine retrograde Übertragung hoher venöser Druckwerte in das zerebralvenöse System ebenfalls zu einer folgenreichen venösen Kongestion mit Ischämie und funktioneller neuronaler Störung (TGA) [Lewis, S. L. 1998].

1.3.2. Weitere Hypothesen

1. TGA als ischämisches, im engeren Sinne thromboembolisches, Geschehen: die amnestische TIA

Raffaele et al. [Raffaele, R. 1995] berichten über eine hypodense CT-Läsion links thalamisch, die erst 10 d nach TGA sichtbar wurde und ein Infarktgeschehen nahelegt. Klötzsch et al. entdeckten bei ihrer Untersuchung eine signifikante Häufung eines offenen Foramen ovale (PFO) bei TGA-Patienten gegenüber einem Normalkollektiv (55 vs. 27%). Klötzsch konstatiert, dass zumindest in diesen Fällen von TGA mit PFO eine paradoxe Embolie mit konsekutiver temporobasaler Ischämie Ursache der TGA ist [Klötzsch, C. 1996]. Chen et al. [Chen, S. T. 2000] konnten bei einem Patienten mit TGA und nachfolgend gehäufte rechts-unilateraler Amaurosis fugax eine hochgradige, ipsilaterale Carotis-communis-Stenose finden, die, so Chen, der TGA wohl auch ursächlich zugrunde lag. Greer et al. [Greer, D. M. 2001] stellten mittels DWI (t = 4 h) und T₂-gewichteter (t = 6 d) MR-Bildgebung einen Fall von ischämischer TGA mit hyperintenser Läsion im linken Mesiotemporallappen bei einer 77-jährigen Patientin vor. Auch zeigen DWI-Untersuchungen von weiteren Autoren bei TGA-Patienten während der akuten Episode links [Inamura, T. 2002], rechts [Matsui, M. 2002], beidseits [Jeong, Y. 2003] hippokampal und links retrosplenial [Saito, K. 2003] transient hyperintense Läsionen kleinen Ausmaßes dar, die einer Ischämie entsprechen.

2. TGA infolge einer transienten basilären Zirkulationsstörung bei Gefäßanomalie

Zerebrale Durchblutungsstörungen können infolge degenerativ-ossärer Veränderungen im Bereich der HWS entstehen. Eine ungünstige Kopf-Halsposition kann so zu einer Kompression der Arteria vertebralis im Verlauf der Foramina transversalia bzw. im Bereich des Sulcus arteriae vertebralis des Atlas führen [Toole, J. F. 1960]. Durch kritische Druckminderung in der A. basilaris entsteht eine primäre Hypoperfusion im Endstromgebiet des mesialen Temporallappens. Bei Gefäßanomalie der A. chorioidea anterior kann dieser haltungsbedingte Perfusionsausfall im Posterior-Stromgebiet nicht durch Zuflüsse aus dem Carotis-interna-Stromgebiet kompensiert werden. Folge ist eine Ischämie gedächtnisrelevanter hippokampaler Strukturen unter Ausbildung einer TGA [Müller, H. R. 1981].

3. Die „Spreading-depression“ (SD)-Hypothese

Bei der SD handelt es sich um eine Depolarisationswelle, die sich allmählich mit einer Geschwindigkeit von 3-5 mm/ min über den Kortex ausbreitet. Die SD führt zu einem

Zustand reversibler neuronaler Depression, gleichbedeutend mit neuronaler Inaktivität. Ausgelöst wird die SD-Welle durch einen fokalen Glutamatüberschuß [Leao, A. A. P. 1944], wie er durch Hypoglykämie, Hypoxie [Bures, J. 1974], lokalmechanische oder elektrische Stimuli oder eine K⁺-Homöostasestörung [Grafstein, B. 1963] hervorgerufen wird. Eine SD im Bereich des Hippokampus liegt der TGA möglicherweise zugrunde [Olesen, J. 1986 A]. Diese Vermutung äußerten als erste Olesen et al. auf der Grundlage von SD-typischen rCBF-Veränderungen bei TGA-Patienten [Crowell, G. F. 1984; Olesen J. 1986 B; Gorji, A. 2001]. Die SD mit ihren vaskulären Auswirkungen wird ebenfalls als Kausa für die Migräne-Entstehung gehandelt [Lauritzen, M. 1994]. Bei TGA-Patienten zeigt sich im Vergleich zur Normalbevölkerung eine signifikant höhere Migräne-Prävalenz [Frederiks, J. A. M. 1993; Zorzon, M. 1995]. Dies führte viele Autoren zu der Annahme einer TGA-Migräne-Assoziation [Gilbert, J. J. 1972; Olivarius, B. D. 1979; Lauritzen, M. 1983; Caffarra, P. 1988; Santoro, G. 1988; Hodges, J. R. 1990 A, B; Kushner, M. J. 1990; Melo, T. P. 1992; Zorzon, M. 1995] eventuell auf dem Boden einer SD.

4. TGA als Sonderform der Epilepsie

Die TGA wird als epileptisches Phänomen betrachtet, welches das hippokampal-diencephale System betrifft [Fisher, C. M. 1982 A; Gallassi, R. 1990]. Die Hypothese basiert auf gewissen Ähnlichkeiten zwischen TGA-Episode und einigen wenigen Fällen von Epilepsie, die selektiv das Gedächtnis betreffen und als sogenannte „rein amnestische Anfälle“ in der Literatur beschrieben werden [Hodges, J. R. 1990 B]. Gemäß der Epilepsie-Definition finden sich EEG-Veränderung iktal und postiktal [Kapur, N. 1990 & 1993; Palmiini, A. L. 1992].

1.4. TGA und Duplexsonographie

Sander et al. konnten bei einer retrospektiven Untersuchung an 21 post-TGA-Patienten vs. 21 gesunden, gematchten Kontrollen bei den TGA-Patienten signifikant ($p < 0,01$) häufiger eine Insuffizienz der Jugularis-interna-Venenklappe nachweisen. Diese zeigt sich sowohl unter moderaten (81 vs. 26%), als auch unter maximalen Valsava-Bedingungen (71 vs. 33%) [Sander, D. 2000]. Die Klappeninsuffizienz äußert sich in einer duplexsonographisch sichtbaren, pathologisch-retrograden Durchströmung der Vena-jugularis-interna unter Valsalva (Reverse Flow). Dieses signifikante Ergebnis konnte von Akkawi et al. [Akkawi, N.

M. 2001] an weiteren 30 TGA-Patienten vs. 30 Kontrollen und von Maalikjy Akkawi et al. [Maalikjy Akkawi, N. 2003] an 48 TGA-Patienten vs. 48 Kontrollen bestätigt werden.

1.5. TGA und MRT

1. Diffusionsgewichtete Bildgebung: DWI

Das Prinzip der diffusionsgewichteten Kernspintomographie basiert auf der Messung der Eigendiffusion von Wassermolekülen in Geweben [Cleveland, G. G. 1974; Stejskal, E. O. 1965]. Die Eigendiffusion von Wassermolekülen im Innern einer Zelle ist im Vergleich zur Eigendiffusion im Extrazellularraum erniedrigt. Verantwortlich hierfür sind intrazelluläre Diffusionsbarrieren in Form von Zellwänden, Mikrosomen und Makromolekülen [LeBihan, D. 1986 & 1991 A-C & 1996; Loubunoux, I. 1997]. Die DWI hat die Eigenschaft, empfindlich auf die Bewegung von Wassermolekülen und ihren Transport in biologischen Geweben zu reagieren. Damit ist die DWI in der Lage ein Infarktgeschehen oder eine abnorme Hirnaktivität, wie die „Spreading-depression“, sehr früh zu erhellen [Mintorovitch, J. 1991; Chien, D. 1992; Lutsep, H. L. 1997]. Nach tierexperimenteller Studienlage liegt die zeitliche Nachweisgrenze frischer Infarkte mittels DWI bei nur wenigen Minuten [Moseley, M. E. 1993; Hasegawa, Y. 1994 A, B]. Die primär zytotoxische Zellschwellung bei Infarkt zeigt sich in der DWI bevor ein allgemeiner Wasseranstieg im Parenchym durch das sekundär vasogene Ödem für Veränderungen in der T₂-gewichteten Bildgebung (t > 7h) sorgt [Warach, S. 1995]. Durch mehrmaliges Messen mit unterschiedlichen Diffusionsgewichtungsfaktoren (b₁, b₂-b_x) kann ein Diffusionskoeffizient errechnet werden. Dieser stellt den quantitativen „apparent diffusion coefficient“-Wert, kurz ADC, dar. Seine diagnostische Bedeutung liegt in der Artefakt-Darstellung von T₁- und T₂-gewichteten Aufnahmen [LeBihan, D. 1988 A, B]. Bisher veröffentlichten verschiedene Autoren Arbeiten zur TGA und einem möglichen DWI-Korrelat. Sie kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen [Woolfenden, A. R. 1997; Strupp, M. 1998; Ay, H. 1998; Budson, A. E. 1999; Gass, A. 1999 A; Greer, D. M. 2001; Huber, R. 2002; Inamura, T. 2002; Matsui, M. 2003; Jeong, Y. 2003; Saito, K. 2003]. Woolfenden et al. [Woolfenden, A. R. 1997] fanden bei einer Patientin mit Zustand nach Vertebralisangiographie in der DWI eine rechtshippokampale Hyperintensität 6 h nach TGA-Beginn, daneben mehrere winzige Okzipitalherde und eine Ausweitung des Befunds auf den rechten Thalamus und den linken Hippokampus im Follow-up nach 38 h. Es fand sich eine

Reversibilität sämtlicher Läsionen im Re-Follow-up nach 60 d. Bei Strupp et al. [Strupp, M. 1998] fanden sich in Abhängigkeit von der Zeit reversible ($t = 7$ d) mediotemporal-flächenhafte uni ($t = \Phi 27$ h)- bzw. bilaterale ($t = \Phi 18$ h) DWI-Aufhellungen bei 7 akuten Fällen von TGA. Ay et al. [Ay, H. 1998] schildern einen Fall von DWI-Hyperintensität in Splenium und linkem Gyrus parahippocampalis bei einem kardiovaskulär unauffälligen Patienten mit TGA. Auch Greer et al. [Greer, D. M. 2001] fanden in der frühen Phase ($t = 4$ h) der TGA ein hyperintenses DWI-Korrelat im Bereich des linken Mediotemporallappens, welches sich 6 d später auch in der T_2 -Bildgebung zeigte und ein Ischämiegeschehen nahelegt. Inamura et al. [Inamura, T. 2002] fanden bei einem 52jährigen TGA-Patienten $t = 1$ h nach TGA-Beginn eine links-hippokampale, transiente DWI-Hyperintensität mit ADC-Verminderung bei gleichzeitig unauffällig bleibender T_1 - und T_2 -Bildgebung. Bei Matsui et al. [Matsui, M. 2002] fand sich solch eine Läsion rechts-hippokampal. Winzige hippokampale DWI-Veränderungen fanden sich ebenfalls bei Jeong et al. während der akut-TGA [Jeong, Y. 2003]. Zuletzt berichteten Saito et al. [Saito, K. 2003] über links-retrospleniale DWI-Veränderungen bei einem TGA-Patienten. Demgegenüber konnten jedoch weder Budson et al. [Budson, A. E. 1999] ($t = 19$ h nach TGA-Beginn, $n=1$), noch Gass et al. [Gass, A. 1999] ($t = 1-8$ h nach TGA-Beginn, $n=8$), noch Huber et al. [Huber, R. 2002] ($t = 6-44$ h nach TGA-Beginn, $n=10$) bei insgesamt 19 TGA-Patienten zerebrale DWI-Läsionen finden.

2. Perfusionsgewichtete Bildgebung: PWI

Die PWI in T_2 -gewichteter Gadolinium-Kontrastmittelbolus-Technik [Rosen, B. 1990 & 1991] erlaubt die Messung des regionalen Blutflusses (rCBF) [ml/ min] in einem gewählten Bildausschnitt, der „Region of interest“, kurz ROI. Sie stellt eine ergänzende Möglichkeit der kontrastmittelverstärkten MR-Bildgebung dar. Das Kontrastmittel dient dabei als exogener, intravasaler Tracer, der zu Signalauslöschung führt [Luytjaert, R. 2001]. Zerebrale-Blutfluß-Volumen(CBV)-Karten entstehen durch Berechnung von dynamischen Zeitserien der PWI während der Gadolinium-Bolus-Passage innerhalb eines Zielvolumens (ROI). Höhere Signalauslöschung korreliert mit vermehrtem Blutvolumen und umgekehrt [Edelman, R. R. 1990]. Die Bestimmung weiterer Parameter hilft die Perfusion näher zu beschreiben. Dazu gehört die TTP (Time to peak) und die MTT (Mean transit time). Sie gelten als Größen für ein verzögertes bzw. beschleunigtes Anfluten (TTP) und Durchfluten (MMT) von Kontrastmittel im Zielvolumen (ROI). Die MTT [in sec] trifft Aussagen zur Perfusionssituation innerhalb des ROIs und errechnet sich aus der pixelweisen Ratio von CBV/CBF [Cutrer, F. M. 1998].

Die TTP [in sec] erfasst die Perfusionssituation im Zuflussgebiet des ROIs. Sie ist bei Anflutungshindernissen und Hypoperfusion verlängert [Luypaert, R. 2001]. Bisher veröffentlichten einzig Budson et al. einen Fall von TGA während der akuten Phase (t = 19 h nach TGA-Beginn) in PWI mittels Gadolinium-Boluskontrast-Technik mit negativem Befund bezüglich Auffälligkeiten im Perfusionsmuster gedächtnisrelevanter Areale [Budson, A. E. 1999].

1.6. Weitere Verfahren: PET und SPECT

Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung

Vielfach sind PET und SPECT-Aufnahmen bei TGA-Patienten während und nach TGA durchgeführt worden. Es wurden Veränderungen im zerebralen Blutfluß (SPECT) [Crowell, G. F. 1984; Fuji, K. 1989; Laloux, P. 1992; Asada, T. 2000] und im zerebralen Glucose- und Sauerstoffmetabolismus (PET) [Baron, J. C. 1994; Eustache, F. 1997] untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind bezüglich der Auffälligkeiten sehr heterogen [Zorzon, M. 1995]. Die auffälligen Hirnregionen variieren im Studien-Vergleich zum Teil stark [Sakashita, Y. 1993, Lin, K. N. 1993]. So reichen die Veränderungen des zerebralen Blutflusses einzelner Regionen von Hypoperfusion [Stillhard, G. 1990; Tanabe, H. 1991; Evans, J. 1993; Hodges, J. R. 1994; Schmidtke, K. 1998 B] bis Hyperperfusion [Matsuda, H. 1993; Jung, H. H. 1996; Sakashita, Y. 1997; Schmidtke, K. 1998 B] und von hippokampalem [Volpe, B. T. 1983 B] bzw. neokortikal-thalamischem Hypometabolismus [Eustache, F. 1997] mit erniedrigter Sauerstoffextraktionsfraktion über einen hippokampalen Normalbefund [Baron, J. C. 1994; Eustache, F. 1997] bis hin zum Hypermetabolismus [Eustache, F. 1997] mit erhöhter Sauerstoffextraktionsfraktion. Zusammenfassend deuten die SPECT- und PET-Daten jedoch allesamt auf eine reversible [Venneri, A. 1998; Takeuchi, R. 1998; Asada, T. 2000] Dysfunktion im Bereich des limbischen Systems und den assoziierten neokortikalen Bereichen hin [Schmidtke, K. 1998 B].

2. Fragestellung

Bei der TGA handelt es sich um ein ätiologisch bisher nicht eindeutiges Krankheitsbild, das durch einen vollständigen Gedächtnisverlust bis zu 24 h gekennzeichnet ist. Als mögliche Ursachen werden ein thromboembolisches Ereignis, eine arterielle Durchblutungsstörung, ein Anfallsäquivalent und ein migräneartiger Mechanismus diskutiert. In jüngster Zeit wurde von Lewis auf der Grundlage von Beobachtungen vermutet, dass die TGA durch eine Abflussstörung im Bereich der Vena jugularis interna mit konsekutiver zerebral-venöser Kongestion und nachfolgender temporär-venöser Ischämie gedächtnisrelevanter Strukturen verursacht wird [Lewis, S. L. 1998]. Drei nachfolgende Arbeiten mittels hochauflösender Duplexsonographie konnten tatsächlich eine signifikant erhöhte Prävalenz an inkompetenten Jugularis-interna-Venenklappen unter Valsalva-Provokation bei TGA-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003].

Basierend auf diesen Vorarbeiten soll untersucht werden, ob es bei TGA-Patienten während eines Valsalva-Manövers häufiger als bei Risikoprofil-gematchten Kontrollen zu Veränderungen der diffusions- bzw. der perfusionsgewichteten Bildgebung kommt. Dabei sollen insbesondere hippokampale Strukturen, die für die Gedächtnisfunktion relevant sind, analysiert werden. Zugrunde liegt die Annahme, dass sich bei TGA-Patienten mit pathologischem Durchströmungsmuster der V. jugularis interna unter Valsalva (Valsalva positiv) frühischämische Läsionen mittels DWI im Bereich der Hippokampusformation auffinden lassen. Die vermutete venöse Kongestion im mesialen Temporallappen würde gleichfalls zu einer PWI-wirksamen arteriellen Hypoperfusion in diesem Bereich führen.

Fragen:

1. Ausgangslage: Wie verhält sich das hier untersuchte TGA-Kollektiv bezüglich der in der Literatur genannten Risikofaktoren für eine TGA?
2. Können die auffälligen, duplexsonographisch erhobenen Befunde [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003] einer erhöhten Prävalenz an retrograder Durchströmung der Vena jugularis interna unter Valsalva bei TGA-Patienten im Vergleich zu gesunden, gematchten Kontrollen reproduziert werden?

3. Finden sich bei duplexsonographisch unter Valsalva auffälligen TGA-Patienten, häufiger als bei unter Valsalva duplexsonographisch unauffälligen TGA-Patienten oder Kontrollen, DWI-Veränderungen in der „5-min-post-Valsalva“-Bildgebung? Diese sind im Sinne von frühischämischen Läsionen bei vermuteter valsalvabedingter hippokampal-venöser Kongestion zu interpretieren.

4. Können bei duplexsonographisch Valsalva-auffälligen TGA-Patienten im Vergleich zu gematchten, Valsalva-unauffälligen Kontrollen subtile Perfusionsveränderungen mittels KM-verstärkter perfusionsgewichteter MR-Bildgebung im Bereich des gedächtnisrelevanten mesialen Temporallappens gefunden werden? Und zeigen sich diese im Sinne einer kongestionsbedingten arteriellen Hypoperfusion?

3. Patienten und Methodik

3.1. Patientenrekrutierung

Diese retrospektive Studie schließt 22 post-TGA-Patienten ein, die aufgrund ihrer TGA zwischen 1995 und 2001 an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar ambulant bzw. stationär gesehen und untersucht wurden. Die Voraussetzung für die Aufnahme der 22 Patienten in diese Studie erfolgte in Anlehnung an die klinisch-diagnostischen Kriterien Caplans zur TGA [Caplan, L. R. 1985 A]. Bei ihrer Aufnahme durchliefen alle Patienten eine intensive Diagnostik, um andere, ähnliche Symptome hervorrufende Erkrankungen (DD: Epilepsie, Temporallappenschädigung und zerebrovaskuläres Ereignis) auszuschließen. Dazu dienten EEG-Aufzeichnungen, Laboruntersuchungen, extra- und transkraniale Doppleruntersuchungen, TCD-Emboli-Detection, Herz-Echo, CT und vereinzelt auch MRT-Aufnahmen. Die Angaben hierzu wurden aus den Patientenakten entnommen. Nur rund die Hälfte (n = 22) der 50 angeschriebenen TGA-Patienten zeigte Interesse an einer Studien-Teilnahme.

Im Basisuntersuchungsablauf, dem Programm I, unterzogen sich alle Teilnehmer einem standardisiertem Fragebogen, einer Duplexsonographie beider Jugularis-interna-Venen unter Valsalva und einer zerebralen DWI prä-, während und post-Valsalva. 11 der 22 TGA-Patienten waren ferner bereit, am erweiterten Konzept, dem Programm II, mit anschließender

zerebraler PWI unter Valsalva teilzunehmen. Allen post-TGA-Patienten wurde eine gesunde, alters-, geschlechts- und risikoprofiläquivalente Kontrollgruppe gegenübergestellt. Diese setzte sich aus freiwilligen Personen aus Familie, Krankenhauspersonal und dem Bekanntenkreis zusammen. Es wurden vier verschiedene Gruppen in Abhängigkeit von der Programmteilnahme und der Gruppenzusammensetzung gebildet. Ferner wurden die Programme I und II definiert.

Abbildung 6: Gruppen-Definiton

Gruppe I	= Teilnahme ausschließlich an der DWI	n = 15
Gruppe II	= Teilnahme am erweiterten Konzept mit zusätzlicher PWI	n = 11
Gruppe III	= Summe aller teilnehmenden TGA-Patienten	n = 22
	[Gruppe III = Gruppe I + II]	
Gruppe IV	= gesundes Normalkollektiv als Kontrollgruppe für die TGA-Patienten aus Gruppe II	n = 11

Gruppe I durchlief das Programm I.

Gruppe II + IV nahmen am sogenannten erweiterten Konzept, dem Programm II, teil.

Abbildung 7: Programm I + II schematisch

<p><u>Programm I</u></p> <p>Bedeutete Teilnahme an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. standardisiertem Fragebogen 2. Duplexsonographie 3. DWI <p>2. und 3. erfolgten unter definierten Valsalvabedingungen</p>	<p><u>Programm II</u></p> <p>Bedeutete Teilnahme an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. standardisiertem Fragebogen 2. Duplexsonographie 3. DWI plus PWI <p>2. und 3. erfolgten unter definierten Valsalvabedingungen</p>
---	---

3.2. Basisuntersuchungsablauf, das Programm I

3.2.1. Anamneseerhebung

Jeder Patient wurde zu folgenden Punkten befragt [Tabelle 2]. Die Kontrollen wurden passend nach Alter und Geschlecht aus der gesunden Normalbevölkerung gewählt.

Tabelle 2: standardisierter Fragebogen [Eigenentwurf]

<u>1. Alter</u> [Jahre]	

<u>2. Geschlecht</u> [weiblich/ männlich]	

<u>3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren</u>	
•	Blutdruck sys/diast [mmHg]
•	Diabetes mellitus [ja/nein]
•	Koronare Herzerkrankung [ja/nein]
•	Rauchen [ja/nein]
•	Cholesterin [mg/dl]
•	Triglyceride [mg/dl]

<u>4. Vorausgehende Ereignisse</u>	
•	Emotionaler Streß [ja/nein]
•	Körperliche Anstrengung [ja/nein]
•	Schmerzhaftes Ereignis [ja/nein]
•	Geschlechtsverkehr [ja/nein]
•	Sonstige Besonderheiten/ Umstände wie prolongierte Hyperextension des Kopfes/ Bezug zu Defäkation
•	Keine

<u>5. Begleiterscheinung</u>	
•	Kopfschmerz [ja/nein]
•	Vegetative Begleiterscheinungen

<u>6. Umstellung der Lebensgewohnheiten</u> [ja/nein]	

<u>7. Migräne-Anamnese</u> [ja/nein]	

3.2.2. Duplexsonographie unter Valsalva

Die Durchführung der Duplexsonographie der beiden Venae jugulares internae unter Valsalvabedingungen erfolgte nach standardisiertem Protokoll gemäß der Beschreibung von Sander et al. [Sander, D. 2000]. Über den genauen Programmablauf wurden die 22 TGA-Patienten und 11 Kontrollen im Vorfeld der Untersuchung informiert. Die korrekte Durchführung des Valsalva-Manövers wurde mehrfach zu Beginn unter Echtbedingungen (Schnorchelmundstück im Mund des Patienten/ der Kontrolle) und im Beisein eines Assistenten geprobt.

Setting:

Dem bequem auf einer Liege liegenden Studienteilnehmer wurde bei leicht abgewandtem Kopf, im Bereich des seitlichen Halsdreiecks, der Schallkopf vom Untersucher aufgelegt.

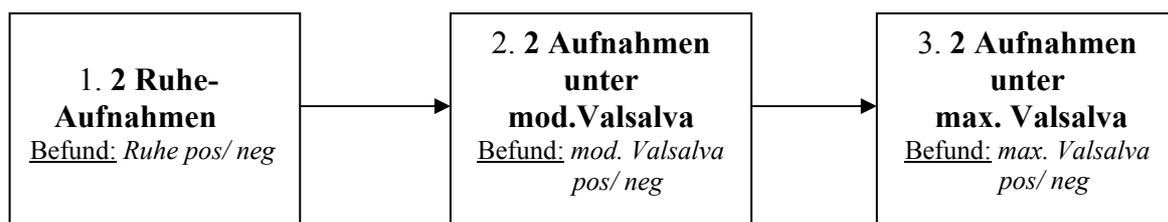
Dieser saß am Kopfende der Liege. Ein Assistent saß zur Rechten des Teilnehmers und achtete auf den korrekten luftdichten Sitz des Schnorchelmundstücks im Mund des Patienten/ der Kontrolle. Dabei handelte es sich um ein gewöhnliches Gummimundstück aus dem Tauchsporthandel. Das Mundstück wurde über einen flexiblen Gummischlauch an eine geeichte Manometeruhr angeschlossen. Diese hielt der Assistent in Augenhöhe des Teilnehmers. Der vom Patienten/ der Kontrolle aufgebaute Druck konnte so von allen abgelesen und kontrolliert werden.

Programmablauf:

Zunächst wurde die Vena jugularis interna neben der Arteria carotis im Bereich der Carotisbifurkation aufgesucht, eingestellt und auf dem Monitor betrachtet. Es wurden je Halsseite 2 Ruheaufnahmen (= 0 mmHg) aufgezeichnet und der Befund notiert. Je nach Durchströmungsmuster wurde dieser als „Ruhe negativ“ (= normaler Fluß) bzw. als „Ruhe positiv“ (= pathologischer Fluß) bezeichnet. Es folgten Aufnahmen unter Valsalva. Die erste Serie erfolgte unter moderatem Valsalva-Manöver (= 40 mmHg über mindestens 15 sec). Je Halsseite wurden erneut 2 Bilder angefertigt und befundet. Sie wurden als „Valsalva moderat negativ“ (= normaler Fluß bzw. Nullfluß) bzw. als „Valsalva moderat positiv“ (= pathologischer Fluß) bezeichnet. Abschließend erfolgte die zweite Serie unter maximalen Valsalvabedingungen (= >> 40 mmHg über mindestens 10 sec). Wieder wurden je Halsseite 2 Bilder angefertigt und befundet. Je nach Flussrichtung unter maximalem Valsalva wurde der Befund als „Valsalva max. negativ“ (= Nullfluß) bzw. als „Valsalva max. positiv“ (= pathologischer Fluß) bezeichnet.

Alle Aufnahmen erfolgten unter Verwendung der farbkodierten Duplexsonographie. Dabei wurde das Gerät Accuson® XP10/4 von Siemens mit einem 7,5 MHz-Linearschallkopf verwendet. Sechs Bilder wurden pro Person und Halsseite angefertigt, auf Festplatte gespeichert und die Befunde notiert.

Abbildung 8: Programmablauf der Duplexsonographie je Halsseite schematisch



3.2.3. DWI unter Valsalva

Im Zeitraum August 2000 bis April 2001 wurden zerebrale

DWI-Aufnahmen in Ruhe und unter Valsalva

von 22 post-TGA-Patienten und 11 gesunden, gematchten Kontrollen angefertigt.

Die Aufnahmen erfolgten in single-shot-trace, multislice-echoplanar DWI-Technik in koronarer und transversaler Schnitfführung unter Verwendung des Magnetom Symphony® von Siemens Medical Systems. Um ein homogeneres Magnetfeld im Bereich des Kopfes zu erhalten und die Bildqualität zu verbessern, wurde die Kopfspule aus dem Magnetom Symphony® Zubehör von Siemens verwendet, die als eine Art Käfig über dem Patienten-/ Probandenkopf angebracht wurde. Bei Aufnahmen in koronarer Schnitfführung wurde senkrecht zum Hippokampus geschichtet. Bei Aufnahmen in transversaler Schnitfführung orientierte sich die Schichtung am Verlauf der Temporalhörner in Parallelität zum Hippokampus. Die Messparameter der DWI waren: TR = 4006 ms, TE = 83 ms, Schichtdicke = 4 mm, gap = 0,1 mm, Matrix = 128 x 128, FOV = 240 x 240 mm², b₁₋₃-Werte = 0; 500; 1000 s/mm².

Programmablauf Programm I

Drei Serien von Aufnahmen wurden pro TGA-Patient und Kontrolle nach standardisiertem Protokoll angefertigt:

- 1) **PRÄ-VALSALVA**-Aufnahmen in koronarer und transversaler Schichtung,
- 2) **MAXIMAL-VALSALVA**-Aufnahmen in koronarer und transversaler Schichtung und
- 3) **„5-MIN-POST-VALSALVA“**-Aufnahmen in koronarer und transversaler Schichtung.

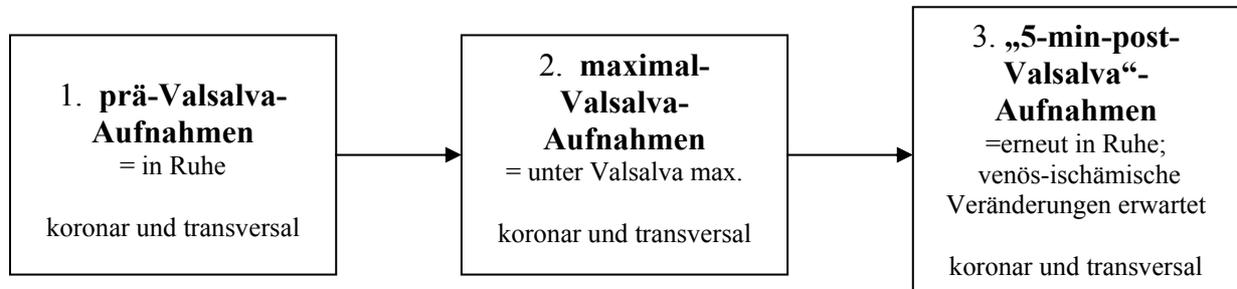
Die prä-Valsalva-Aufnahmen erfolgten unter Ruhebedingungen. Sie dienten zur Herstellung einer Vergleichsserie von Aufnahmen im Vorfeld der Valsalva-Provokation.

Bei den maximal-Valsalva-Aufnahmen wurden TGA-Patienten und Kontrollen aufgefordert tief einzuzatmen, um dann möglichst lange und fest zu pressen. Die durchschnittliche Valsalvadauer betrug 20 sec [Range: 15–60 sec]. Dabei kontrollierte stets eine Person die korrekte Durchführung des Valsalva-Manövers.

Es folgte eine Pause von 5 min. Im Anschluß wurden erneut Ruheaufnahmen („5-min-post-Valsalva“-Aufnahmen) durchgeführt. Sie sollten venös bedingte, frühischämische DWI-

Läsionen im Bereich hippokampaler Strukturen bei Personen mit Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz zeigen und im Gegensatz dazu bei TGA-Patienten und Kontrollen mit intakten Venenklappen unauffällig bleiben.

Abbildung 9: Programmablauf DWI schematisch



3.3. PWI, das Programm II

Nachdem die DWI „5-min-post-Valsalva“ die erwarteten frühischämischen hippokampalen Veränderungen nicht aufzeigen konnte, wurde das Konzept um die zerebrale PWI erweitert. Damit sollten sich hämodynamische Veränderungen im Sinne einer hippokampalen Hypoperfusion unter Valsalva bei duplexsonographisch Valsalva-auffälligen Personen nachweisen lassen. Basierend auf der Vorstellung, dass es infolge einer Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz zu einer hippokampal-venösen Kongestion unter Valsalva mit konsekutiver Hypoperfusion kommt.

Es wurde die T₂-gewichtete spin-echo, multislice-echoplanar PWI in Kontrastmittel-Bolus-Technik gewählt. Dabei orientierte sich die transversale Schnittführung am Verlauf der Temporalhörner in Parallelität zum Hippokampus. Die Messparameter waren: TR = 1512 ms, TE = 45 ms, flip angle 90°, slices = 11, Schichtdicke 5 mm, gap = 1 mm, Matrix = 128 x 128, FOV 220 x 220 mm², scan time = 60 sec (Gesamt 440 Messungen; bei 40 Messungen à 1512 ms x 11 Schichten).

Zugrundeliegende Überlegung: Klappeninsuffizienz der Vena jugularis interna → Valsalva-Provokation → retrograder Fluß → hippokampal-venöse Kongestion → Folge: hippokampal-arterielle Hypoperfusion → bei ausreichender Dauer und Intensität: Hypoxie → transiente funktionelle neuronale Beeinträchtigung → TGA.

11 (= Gruppe II) der 22 (= Gruppe III) post-TGA-Patienten der Studie erklärten sich bereit, am erweiterten Konzept (= Programm II) teilzunehmen. Ihnen wurden 11 gematchte Kontrollen gegenübergestellt (= Gruppe IV). Diese durchliefen ebenfalls das Programm II. Die Aufnahmen erfolgten mit dem Magnetom Symphony® von Siemens Medical Systems. Als Kontrastmittel wurde Magnevist® (= Dimegluminsalz der Gadopentetsäure) von Schering® Pharma verwendet.

Programmablauf Programm II

Der Ablauf verlief gemäß Programm I, welches einzig um den PWI-Schritt erweitert wurde. Es musste einmalig eine KM-Bolusmenge von 20 ml i.v. appliziert werden. Die Applikation erfolgte standardisiert unter Beisein einer Person über eine automatische KM-Pumpe (Zubehör des Magnetom Symphony® von Siemens Medical Systems) 10 sec nach Beginn des 3. maximal-Valsalva-Manövers in die linke epifasziale Cubitalvene über eine zuvor gelegte Venenverweilkanüle. Die durchschnittliche Pressdauer bei diesem Manöver betrug bei allen Teilnehmern ziemlich konstant 30 sec.

Tabelle 3: Programmablauf Programm II schematisch

1. prä-Valsalva-Aufnahmen in DWI-Technik (koronar und transversal)
2. maximal-Valsalva-Aufnahmen in DWI-Technik (koronar und transversal)

Erweiterung: KM-Bolus-Applikation während der 3. maximal-Valsalva-Aufnahmen in PWI-Technik (transversal)

3. Pause 5 min
4. 5-min-post-Valsalva-Aufnahmen in DWI-Technik (koronar und transversal)

[analog Programmablauf Programm I: Punkte 1.- 4. unter Auslassung der Erweiterung]

3.4. Auswertung

1. Fragebogen:

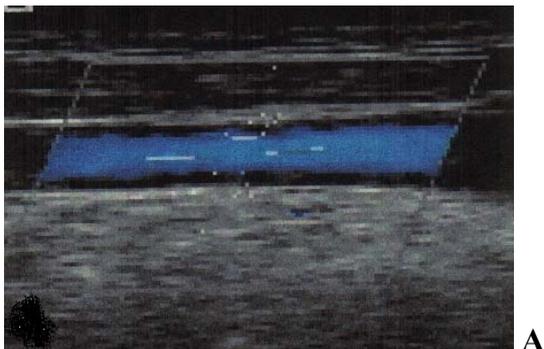
Die statistische Auswertung der anamnestisch erhobenen Daten erfolgte mittels Excel 2002®.

2. Duplexsonographie:

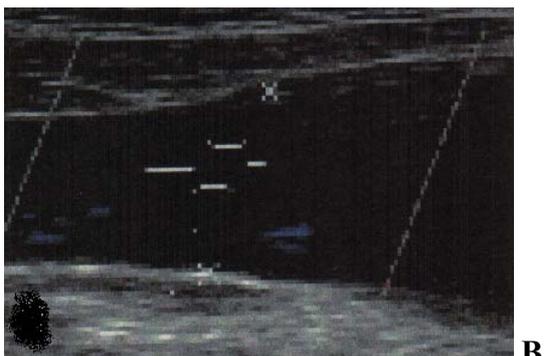
1) Klappensuffizienz bedeutete unter Ruhebedingungen die Darstellung eines anterograden Flusses (= blau) und unter Valsalvabedingungen die Darstellung eines Nullflusses (= schwarz). Wir wählten dafür die Begriffe: „Ruhe negativ“, „Valsalva moderat negativ“ und „Valsalva max. negativ“. Bedingung für die Beurteilung „suffiziente Klappenfunktion“ war, dass je Modalität beide Seiten als unauffällig befundet wurden.

2) Bei Klappeninsuffizienz fand sich in Ruhe bzw. unter Valsalvabedingungen ein retrograder Fluß (= rot) innerhalb der Jugularvene. Wir bezeichneten dies als „Ruhe positiv“, „Valsalva moderat positiv“ und „Valsalva max. positiv“, wenn mindestens eine Seite bzw. beide Seiten einen retrograd gerichteten Fluß (= rot) aufwiesen. Ob eine Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz vorlag, wurde visuell von einer Duplexsonographie-erfahrenen Neurologin entschieden. Es wurden pro Seite und pro Modalität zwei Bilder aquiriert und beurteilt.

Abbildung 10: Duplexsonographischer Befund einer Vena-jugularis-interna-Klappensuffizienz (Bild A+B) vs. -insuffizienz (Bild C+D), die sich erst unter Valsalvabedingungen zeigt.



Ruhe negativ
anterograde Fluß = blau
Normalbefund



Valsalva negativ
Nullfluß = schwarz
Vena-jugularis-interna-Klappe **suffizient**



C

Ruhe negativ
anterograder Fluß = blau
 Normalbefund



D

Valsalva positiv
retrograder Fluß = rot
 Vena-jugularis-interna-Klappe **insuffizient**

3. DWI:

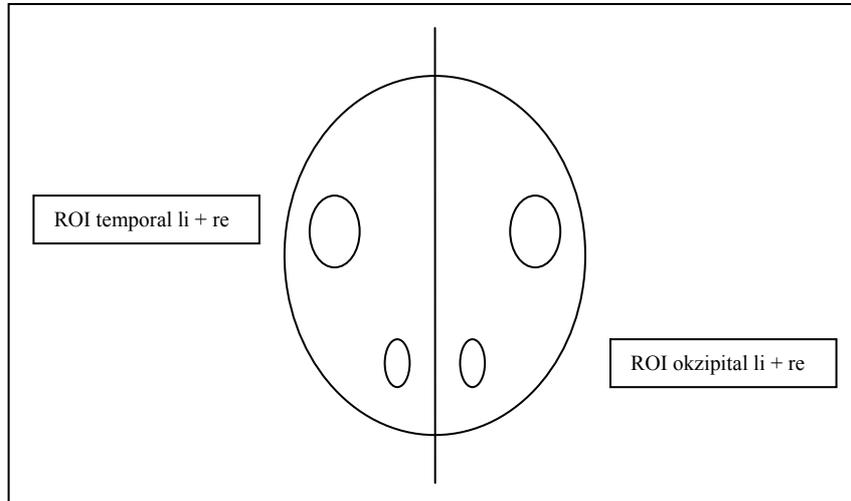
Die zerebralen DWI-Bilder wurden von einer erfahrenen Neuroradiologin visuell auf Signalintensitätszunahmen frühischämischer Läsionen untersucht. Es handelte sich dabei um die übliche, zunächst rein qualitative, Primär-Auswertung. Anschließend wurden die dazugehörigen, von der verwendeten DWI-Software automatisch erstellten, quantitativen ADC-Bilder gesehen und ausgewertet. Da in keiner Hirnregion zu keinem Zeitpunkt eine Veränderung im Diffusionssignal beobachtet werden konnte, gleichzeitig auch die ADC-Bilder keine Pathologien zeigten, wurde auf weitere Signalintensitätsberechnungen verzichtet.

4. PWI:

Für die Auswertung der PWI-Rohdaten wurde die Voxel-basierte Software Panoma® verwendet. Panoma® wurde 1998 an einem klinkeigenen Institut der Abteilung für Radiologie unter Dipl.-Physiker B. Renger und Mitarbeiter entwickelt. Mithilfe dieser Software konnte jeweils ein axiales Summationsbild pro Patient erstellt werden. In dieses wurden durch einen erfahrenen Neuroradiologen vier ovale ROIs gelegt. Die Lokalisationen der gewählten ROIs waren wie folgt: hippokampal rechts [-7,54], hippokampal links [-7,54],

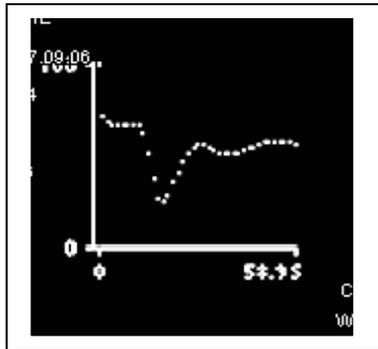
okzipital rechts [-31,54] und okzipital links [-31,54]. Dabei entsprechen die Werte in eckiger Klammer der Position auf einer von Panoma® vorgegebenen Kopfachse. Die hippokampalen ROIs umfassten je eine Größe von 709 Voxel, bei einer Fläche von je 2094,96 mm² und einer Schichtdicke von 5 mm. Die okzipitalen ROIs umfassten je eine Größe von 354 Voxel, bei einer Fläche von je 1045,75 mm² und ebenfalls einer Schichtdicke von 5 mm. In den ROIs wurde mittels Panoma® das regionale zerebrale Blutvolumen (rCBV), der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF), die Mean-transit-time (MTT) und die Time-to-peak (TTP) aus der gesamten Dynamik der Aufnahmen, in Summe als gemitteltetes Signal, errechnet. Da die einzelnen Werte der ROIs, in Unkenntnis der jeweiligen Eingangsfunktion, nicht absolut zwischen den Personen verglichen werden durften, wurden die gewonnenen Daten mittels Excel 2002® zu normierten Werten (ROI_{temp}/ROI_{occi}) weiterverarbeitet. Dabei wurden primär temporale und okzipitale Mittelwerte aus der Summe der beiden ROIs ($(rechts + links)/2$) gebildet. Die so gewonnenen Mittelwerte gingen in die weiteren Berechnungen ein (Quotientenbildung: ROI_{temp}/ROI_{occi}). Der erhaltene Quotient (normierter Wert) war dann zwischen den einzelnen Teilnehmern vergleichbar.

Abbildung 11: Position der vier gelegten ROIs innerhalb des axialen Summationsbildes schematisch



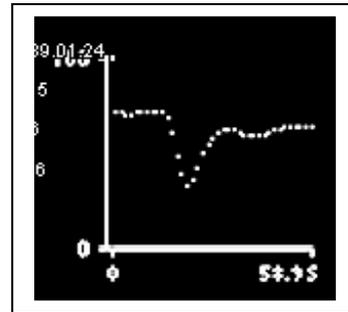
Die Werte von TTP und MTT wurden von Panoma® errechnet und konnten graphisch dargestellt werden [Abbildung 12].

Abbildung 12: Time-to-peak-/ Mean-transit-time-Kurve exemplarisch (MTT → entspricht ½ Fläche unter der Kurve; TPP → Zeit bis zur maximalen Signalauslöschung) - Vergleich



Valsalva-max-negative Person

vs.



Valsalva-max-positive Person

5. Darstellung von Tabellen und Graphiken:

Tabellen und Graphiken wurden mittels Word 2002® und Excel 2002® erstellt.

6. Statistik:

Bei der Auswertung der gewonnenen Untersuchungsergebnisse kamen folgende statistische Verfahren zur Anwendung: 1. Deskriptive Verfahren wie arithmetisches Mittel (Φ), einfache Standardabweichung (\pm SD), Median und 95%-Konfidenzintervall; 2. als Testverfahren der χ^2 -(chi-quadrat)-Test, der für den Vergleich von Häufigkeiten zwischen den Gruppen I - IV verwendet wurde. Dabei handelt es sich beim χ^2 -Test um das am häufigsten verwendete Verfahren zur Prüfung der Signifikanz von Prozentwertunterschieden. Bei der Beurteilung der statistischen Tests wurden die gebräuchlichen Signifikanzniveaus zugrundegelegt. So wurden Unterschiede in den Ergebnissen und Merkmalen dann als statistisch signifikant erachtet, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb der 1%-Grenze ($p < 0,01$) lag. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit über 1%, so waren die Unterschiede als zufällig zu bewerten. Die gesamte statistische wie deskriptive Datenanalyse erfolgte mittels Excel 2002®.

Bei der Besprechung der Arbeit im Ergebnis- und Diskussionsteil wurden aus Gründen der Lesbarkeit der Arbeit nur in ausgewählten Fällen die genauen Testergebnisse im Text angeführt. Selbstverständlich lassen sich aber alle Ergebnisse, auf die sich die Arbeit bezieht, in tabellarischer Form und teilweise in Abbildungen finden.

4. Ergebnisse

4.1. Fragebogen

Gruppe I:

Gruppe I umfasste 15 post-TGA-Patienten. Diese durchliefen das Programm I. 4 der 15 TGA-Patienten nahmen zu einem späteren Zeitpunkt ferner am Programm II teil, so dass sie zweifach aufgeführt werden, als Teilnehmer der Gruppe I und weiter der Gruppe II. Von den 15 post-TGA-Patienten (Programm I) waren 11 (73,3%) weiblich und 4 (26,7%) männlich. Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre [95%-Konfidenzintervall (KI): 57;64]. 3 (20,0%) TGA-Patienten waren Raucher. Kein (0,0%) Teilnehmer litt an Diabetes mellitus oder manifester KHK. Bei 2 (13,3%) TGA-Patienten lag ein offenes Foramen ovale (PFO) vor. Der mittlere systolische Blutdruck lag bei 125 mmHg [95% KI: 118;132] und diastolisch bei 81 mmHg [95% KI: 77;85]. Damit stellte sich eine normotone Situation dar. Der Cholesterinwert lag durchschnittlich bei 242 mg/dl [95% KI: 225;258] und war damit insgesamt etwas erhöht. 4 (26,7%) TGA-Patienten wiesen eine positive Migräne-Anamnese auf und wiederum 4 (26,7%) litten während der TGA-Attacke an Kopfschmerzen. 2 (13,3%) erlitten in der Folgezeit ein Rezidiv und 5 (33,3%) TGA-Patienten gaben an, nach dem Ereignis subjektiv eine diskrete Verschlechterung der Gedächtnisleistungen zurückbehalten zu haben.

Gruppe II:

Gruppe II bestand aus 11 post-TGA-Patienten (Programm II). Davon waren 7 (63,7%) Frauen und 4 (36,4%) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 59 Jahre [95% KI: 55;64]. 1 (9,1%) Patient gab an Raucher zu sein. Kein (0,0%) Patient litt an Diabetes mellitus. 1 (9,1%) Patient war an manifester KHK erkrankt. 2 (18,2%) TGA-Patienten wiesen anamnestisch ein PFO auf. Der mittlere systolische Blutdruck betrug 130 mmHg [95% KI: 118;141], der mittlere diastolische 81 mmHg [95% KI: 76;85] und lag damit im normotonen Bereich. Der durchschnittliche Cholesterinwert war bei 235 mg/dl [95% KI: 216;253] und lag damit etwas erhöht. 3 (27,3%) TGA-Patienten litten an Migräne und 2 (18,2%) TGA-Patienten gaben während der TGA-Attacke Kopfschmerzen an. Bei keinem (0,0%) TGA-Patienten entwickelte sich in der Folgezeit ein Rezidiv. 7 (63,7%) TGA-Patienten bemerkten seit dem Ereignis eine diskrete Verschlechterung der Gedächtnisfunktion bezüglich Namensgedächtnis und verbalem Langzeitgedächtnis.

Gruppe III:

Von den insgesamt 22 post-TGA-Patienten (Programm I + II) waren 15 (68,2%) Frauen und 7 (31,8%) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre [95% KI: 58;64]. 3 (13,6%) TGA-Patienten waren Raucher. 1 (4,5%) TGA-Patient war an Diabetes mellitus erkrankt. 2 (9,1%) TGA-Patienten litten an manifester KHK. Weitere 2 (9,1%) TGA-Patienten wiesen ein PFO auf. Der Blutdruckmittelwert lag systolisch bei 130 mmHg [95% KI: 123;137], diastolisch bei 83 mmHg [95% KI: 79;86] und war damit normoton. Der durchschnittliche Cholesterinwert war mit 239 mg/dl [95% KI: 225;253] etwas erhöht. 7 (31,8%) TGA-Patienten gaben an, an Migräne zu leiden. 6 (27,3%) TGA-Patienten litten während der Attacke an Kopfschmerzen. 2 (9,1%) TGA-Patienten entwickelten in Folge ein Rezidiv. Insgesamt berichten 11 (50,0%) TGA-Patienten über eine diskrete Abnahme ihrer Gedächtnisleistung in Folge der TGA.

Gruppe IV:

Die Kontrollgruppe der Gruppe II umfasste ebenfalls 11 Personen (Programm II). Sie stammten aus der gesunden Normalbevölkerung. Davon waren 7 (63,7%) Frauen und 4 (36,3%) Männer. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre [95% KI: 55;62]. 1 (9,1%) Kontrolle gab an Raucher zu sein. Keine (0,0%) Kontrollperson litt an Diabetes mellitus, KHK oder hatte ein PFO. Der mittlere systolische Blutdruck lag bei 128 mmHg [95% KI: 121;136], der mittlere diastolische Blutdruck bei 82 mmHg [95% KI: 77;87] und war damit normoton. Der durchschnittliche Cholesterinwert lag, vergleichbar den TGA-Patienten, bei 221 mg/dl [95% KI: 200;241]. 2 (18,2%) Kontrollen wiesen eine positive Migräne-Anamnese auf.

Tabelle 4: Gruppe III = TGA-Patienten gesamt; [95%-Konfidenzintervall]

Anzahl der TGA- Patienten	22
Alter [in Jahren]	61 [58;64]
Geschlecht (weiblich/männlich)	15/7
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>	
Raucher (Anzahl)	3 (13,6%)
Diabetes mellitus (Anzahl)	1 (4,5%)
KHK (Anzahl)	2 (9,1%)
Blutdruck systolisch (mmHg)	130 [123;137]
RR diastolisch (mmHg)	83 [79;86]
Cholesterin (mg/dl)	239 [225;253]
<u>Zusätzliche Faktoren:</u>	
Migräne (Anzahl)	7 (31,8%)
PFO (Anzahl)	2 (9,1%)
<u>Weiteres zur TGA:</u>	
Rezidiv (Anzahl)	2 (9,1%)
Gedächtnisschwierigkeiten post TGA (Anzahl)	11 (50,0%)
Kopfschmerz während TGA (Anzahl)	6 (27,3%)

Tabelle 5: Zusammenstellung: Gruppe I (nur DWI), Gruppe II (DWI plus PWI) und Gruppe IV (Kontrollen mit DWI plus PWI); [95%-Konfidenzintervall]

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe IV
Anzahl der TGA- Patienten	15	11	11
Alter [in Jahren]	61 [57;64]	59 [55;64]	58 [55;62]
Geschlecht (weiblich/männlich)	11/4	7/4	7/4
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren:</u>			
Raucher (Anzahl)	2 (13,3%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
Diabetes mellitus (Anzahl)	0	0	0
KHK (Anzahl)	0	1 (9,1%)	0
Blutdruck systolisch (mmHg)	125 [118;132]	130 [118;141]	128 [121;136]
RR diastolisch (mmHg)	81 [77;85]	81 [76;85]	82 [77;87]
Cholesterin (mg/dl)	242 [225;258]	235 [216;253]	221 [200;241]
<u>Zusätzliche Faktoren:</u>			
Migräne (Anzahl)	4 (26,7%)	3 (27,3%)	2 (18,2%)
PFO (Anzahl)	2 (13,3%)	2 (18,2%)	0
<u>Weiteres zur TGA:</u>			
Rezidiv (Anzahl)	2 (13,3%)	0	
Gedächtnisschwierigkeiten post TGA (Anzahl)	5 (33,3%)	7 (63,4%)	
Kopfschmerz während TGA (Anzahl)	4 (26,7%)	2 (18,2%)	

Es nahmen 22 post-TGA-Patienten retrospektiv teil, die in den Jahren 1993 bis 2001 eine TGA hatten. Die durchschnittlich verstrichene Zeit zwischen TGA-Ereignis und Studienteilnahme betrug in Gruppe I 3,2 Jahre und in Gruppe II 1,6 Jahre.

Tabelle 6: Intervall [in Jahren] zwischen TGA-Ereignis und Studienteilnahme [Ende 2000/ Anfang 2001]

Jahr	Gruppe I	Intervall [Jahre]	Gruppe II	Intervall [Jahre]
	Anzahl		Anzahl	
1993	1/11 (9,1%)	7		
94	2/11 (18,2%)	6	1/11 (9,1%)	6
95	1/11 (9,1%)	5	2/11 (18,2%)	5
96				
97	3/11 (27,3%)	3		
98			1/11 (9,1%)	2
99	2/11 (18,2%)	1		
2000	2/11 (18,2%)	0	6/11 (54,5%)	0
2001			1/11 (9,1%)	0
Φ [in Jahren]		3,2		1,6
Median:		3 [1;5]		0 [0;2]

Bei der Schilderung der Umstände, die am Tag der TGA-Attacke und an den Tagen davor herrschten, gaben 19 (86,3%) der insgesamt 22 TGA-Patienten ein oder mehrere valsalvaähnliche Vorereignisse an.

Die valsalvaähnlichen Manöver werden in 6 gängige Kategorien eingeteilt [Sander, D. 2000; Rösler, A. 1999; Müller, H. R. 1989].

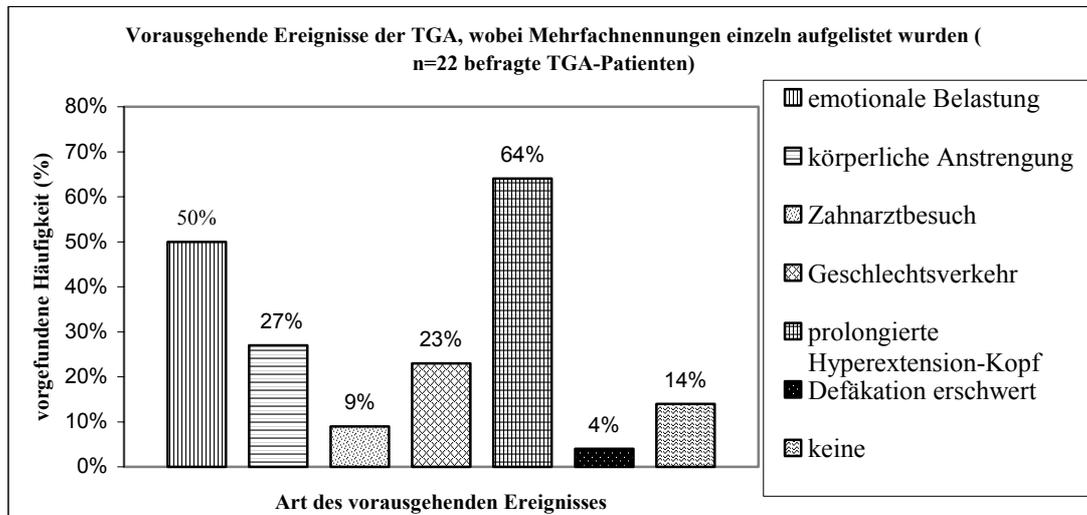
1. Emotionaler Streß,
2. Körperliche Anstrengung,
3. Schmerzhaftes Ereignis, Beispiel: Zahnarztbehandlung,
4. Geschlechtsverkehr,
5. Sonstige Besonderheiten oder Umstände wie prolongierte Hyperextension des Kopfes oder Defäkationsanstrengung **versus**
6. **Kein** valsalvaähnliches Vorereignis eruierbar.

Es zeigt sich folgende Verteilung in Bezug auf Einzelvorereignisse bzw. der Kombination aus Vorereignissen [Tabelle 7 + Abbildung 13].

Tabelle 7: Verteilung valsalvaähnlicher Vorereignisse in den einzelnen Gruppen

	Gruppe I (nur DWI)	Gruppe II (DWI+PWI)	Gruppe III (alle TGA-Patienten)
+ n =	15	11	22
+ valsalvaähnliches Vorereignis; n =	12/15 (80,0%)	11/11 (100,0%)	19/22 (86,3%)
+ Einzelvorereignis; n =	6/15 (40,0%)	6/11 (54,5%)	9/22 (40,9%)
+ Kombination von Vorereignissen; n=	6/15 (40,0%)	5/11 (45,5%)	10/22 (45,4%)

Abbildung 13: Auflistung aller vorausgehenden Provokatoren (Gruppe III) und ihre Häufigkeitsverteilung in%. Angaben aus Kombinationsnennungen wurden getrennt aufgeführt. Es entstand folgende Summationsgraphik.



4.1.1. Fallbeispiele

1) Einzelprovokation

Beispiel-Kasuistik: A. B., 58 J., männlich

Herr B. befand sich in einer Phase der beruflichen Neuorientierung. Er hatte eine neue Arbeitsstelle in Spanien angenommen. Die Wohnungsaufgabe in München und der Umzug nach Spanien bedeuteten über Wochen viel Streß für Herrn B. An dem Tag, an dem die TGA-Attacke einsetzte, befand sich Herr B. gerade auf dem Weg zur Vertragsabwicklung für seine neue Arbeitsstelle.

Vorausgehendes Ereignis: emotionaler Streß

2) Kombination von vorausgehenden valsalvaähnlichen Provokatoren

a) Zweierkombination:

Beispiel-Kasuistik: G. B., 50 J., weiblich

Frau B. befand sich im Urlaub in Spanien, um dort Abstand vom Tod ihres vor kurzem verstorbenen Vaters zu gewinnen. Der Tod ihres Vaters belastete Frau B. sehr, da sie eine enge Bindung zu ihrem Vater hatte. Nach einer erschwerten morgentlichen Defäkation setzte bei Frau B. die TGA-Attacke ein.

Vorausgehende Kombination von Ereignissen: emotionaler Streß + körperliche Anstrengung

b) Dreierkombination:

Beispiel-Kasuistik: P. M., 54 J., männlich

Herr M. sei in der Zeit vor der TGA-Attacke emotional sehr angespannt gewesen, da sich seine 26-jährige Lebensgefährtin nach einem Jahr der Beziehung unerwartet von ihm getrennt habe, während die Scheidung von seiner Frau noch lief. Gleichzeitig fürchtete Herr M. das Sorgerecht für seine Kinder an seine Frau zu verlieren. Am Tag der Attacke habe er mit Freunden eine schwere Radtour auf einen Berg unternommen.

Vorausgehende Kombination von Ereignissen: emotionaler Streß + körperliche Anstrengung + prolongierte Reklination des Kopfes beim Bergaufradfahren

Infolge einer venösen Hypertension kann es zu Kopfschmerzen mit Übelkeit und Erbrechen kommen [Crawford, S. C. 1995]. 6 der 22 befragten TGA-Patienten (27,3%) gaben während der TGA-Episode Kopfschmerzen (n = 6) mit Übelkeit (n = 1) an.

Eine positive Kopfschmerz-Anamnese während TGA war in 83,3% mit einer Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz (Valsalva max. positiv) vergesellschaftet und damit bestand ein signifikanter ($p < 0,01$) Zusammenhang. Nur in einem (17,7%) Fall fanden sich Kopfschmerzen während TGA bei intakter Venenklappenfunktion der Jugularis interna (Valsalva max. negativ).

Dennoch lag die Anzahl der TGA-Patienten, die trotz positivem maximalen Valsalva (n = 15) keine Kopfschmerzen (n = 10) entwickelten, bei 66,7%.

Tabelle 8: signifikanter ($p < 0,01$) Zusammenhang zwischen Kopfschmerzen (KS) während TGA und Vorhandensein einer Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz in Gruppe III

Legende: + = positives Ergebnis
– = negatives Ergebnis

KS + während TGA	6 von 22	27,3%
KS – während TGA	16 von 22	72,7%
KS + in Kombination mit Valsalva max. +	5 von 6	83,3%
Valsalva max. + in Kombination mit KS –	10 von 15	66,7%

Bei 7 (31,8%) von 22 TGA-Patienten fand sich eine positive Migräne-Anamnese. 6 (27,3%) von 22 TGA-Patienten gaben eine positive Kopfschmerz-Anamnese während TGA an.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Merkmale „Kopfschmerz während TGA“ und „positive Migräne-Anamnese“ zeigte sich nur bei 2 (28,6%) von 7 TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese ein Zusammenhang, der somit nicht signifikant war ($p > 0,01$). Bei einer (50,0%) dieser beiden TGA-Patientinnen mit KS und positiver Migräne-Anamnese ging der TGA sogar eine visuelle Aura voraus. Im Gegensatz dazu waren die anderen 5 (71,4%) TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese frei von Kopfschmerzen oder Aura vor und während der Attacke.

4 (66,7%) von 6 TGA-Patienten mit Kopfschmerzen während TGA wiesen eine negative Migräne-Anamnese auf. Somit waren nur 33,3% der Kopfschmerz-positiven Migräne-positiv. Damit bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,01$).

Tabelle 9: Kopfschmerzen während TGA und Migräne-Anamnese; kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,01$)

Legende: KS + \approx Kopfschmerzen während TGA

KS - \approx keine Kopfschmerzen während TGA

M + \approx positive Migräne-Anamnese

M - \approx negative Migräne-Anamnese

M +	7 von 22	31,8%
KS +	6 von 22	27,3%
KS aller M +	2 von 7	28,6%
KS und M -	4 von 15	26,6%
KS plus M + aller KS +	2 von 6	33,3%

5 (71,4%) der 7 TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese wiesen duplexsonographisch einen pathologischen Vena-jugularis-interna-Befund unter Valsalva auf (Valsalva positiv). Die anderen 2 (29,6%) M+-TGA-Patienten mit negativem Valsalva-Duplexsonographie-Befund (Valsalva negativ) besaßen auffälligerweise beide (100,0%) ein offenes Foramen ovale (PFO).

Tabelle 10: signifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) von positiver Migräne-Anamnese und positivem Valsalva-Duplexsonographie-Befund

M + und Duplex +	M + und Duplex -
5 von 7	2 von 7
71,4%	28,6%

Bei der Befragung zu vorausgehenden Ereignissen und Umständen gaben 14 (63,6%) von 22 TGA-Patienten Situationen an, die eine oft prolongierte Hyperextension des Kopfes beinhalteten [siehe Tabelle 12]. In 8 (57,1%) dieser 14 Fälle befanden sich die TGA-Patienten zusätzlich in einer insgesamt angespannten und schwierigen Lebenslage mit hoher psychischer Belastung wie Scheidung (n = 2), Aufregung wegen der Verwandtschaft aufgrund von Geburtstagsfeier (n = 1), große Angst vor Zahnarztbehandlung (n = 2), Sorge um elterliche Pflege (n = 1), Tod Vater/ Vetter (n = 2). Dafür wurde der Begriff des sogenannten „kombinierten Reklinationsereignisses“ gewählt [siehe Legende * Tabelle 12].

Tabelle 11: Reklinationsereignis und TGA

Reklinationsereignis in der TGA-Vorgeschichte	14 von 22	63,6%
davon „kombinierte“ Reklinationsereignisse	8 von 14	57,1%

Tabelle 12: Risikofaktor „prolongierte Hyperextension des Kopfes“ - Auflistung laut Angaben der befragten TGA-Patienten (n = 22)

Legende: * ≈ Kombination mit emotionalem und/oder sozialem Streß, sog. „kombiniertes Reklinationsereignis“

1. Weißeln der Wände einschließlich der Decke (Kopf im Nacken)	n = 1	
2. Grabpflege auf Knien (Kopf tief, im Nacken)	n = 2	
3. Radtour auf Berg, Radlenker tief (Kopf im Nacken)	n = 2	*
4. nach Geschlechtsverkehr (Kopf während GV ggf. überstreckt)	n = 3	**
5. während/sofort nach Zahnarztbesuch (Kopf überstreckt)	n = 2	**
6. Wirbelsäulengymnastik (Kopf über Nackenrolle überstreckt)	n = 2	*
7. langes Duschen (Gesicht der Brause zugewandt)	n = 1	*
8. erschwerte Defäkation (Kopf im Nacken)	n = 1	*

Summe	n = 14	
Summe *		n = 8

Bei TGA-Patienten mit duplexsonographisch negativem maximalen Valsalva (n = 7) fand sich überdurchschnittlich häufig (85,7%; n = 6 von 7; p < 0,01) ein Reklinationsereignis im Vorfeld der TGA. Dieses fand sich in 66,7% (n = 4 von 6) isoliert, d. h. der TGA-Patient befand sich nicht in einer angespannten Lebenslage, war ohne psychische Belastung.

Demgegenüber wiesen TGA-Patienten mit duplexsonographisch positivem Valsalva-max-Befund (n = 15) und einem Reklinationsereignis (n = 8 von 15; = 53,3% und damit seltener vs. 85,7%) in nur 25,0% (n = 2) ein isoliertes Reklinationsereignis auf, hingegen überdurchschnittlich häufig (75,0%; n = 6 von 8; p < 0,01) ein kombiniertes Reklinationsereignis.

Abbildung 14: Zusammenhang von positivem max. Valsalva und → isoliertem bzw. kombiniertem Reklinationseignis im Vorfeld der TGA vs. negativem max. Valsalva und → isoliertem bzw. kombiniertem Reklinationseignis im Vorfeld der TGA

Legende: „kombiniertes Reklinationseignis“ ≈ Reklinationseignis eingebettet in emotional belastende
Allgemeinsituation

RE ≈ Reklinationseignis

pos. Valsalva	n = 15 von 22 (Gruppe III) ≈ 68,2%
plus Reklinationseignis:	n = 8 von 15 (53,3%) → nicht überdurchschnittlich häufig vergesellschaftet
davon kombi. RE	n = 6 von 8 (75,0%) → jedoch Häufung pos.Valsalva & kombi. RE ; p<0,01

neg. Valsalva	n = 7 von 22 (Gruppe III) ≈ 31,8%
plus Reklinationseignis:	n = 6 von 7 (85,7%) → überdurchschnittlich häufig vergesellschaftet; p<0,01
davon a) isoliertes RE:	n = 4 von 6 (66,7%) → überdurchschnittlich häufig isoliertes RE
	FAZIT → Häufung neg. Valsalva & isoliertes RE
davon b) kombi. RE:	n = 2 von 6 (33,3%)

Auf die Frage, ob die TGA-Patienten ihre Lebensgewohnheiten nach der Episode umgestellt haben und versuchten Vorereignisse ihrer TGA zu meiden, gaben 18,2% ein klares „Ja“ zur Antwort, 22,7% ein klares „Nein“. 59,1% der post-TGA-Patienten gaben an vermehrt Rücksicht auf ihre Bedürfnisse zu nehmen, insgesamt jedoch ihren alten Lebensstil beibehalten zu haben.

2 (9,1%) TGA-Patienten erlitten in Folge eine Rezidiv-TGA. Darauf hat eine TGA-Patientin ihre Lebensgewohnheiten komplett umgestellt, die andere nur zum Teil. Es folgten keine weiteren Rezidive.

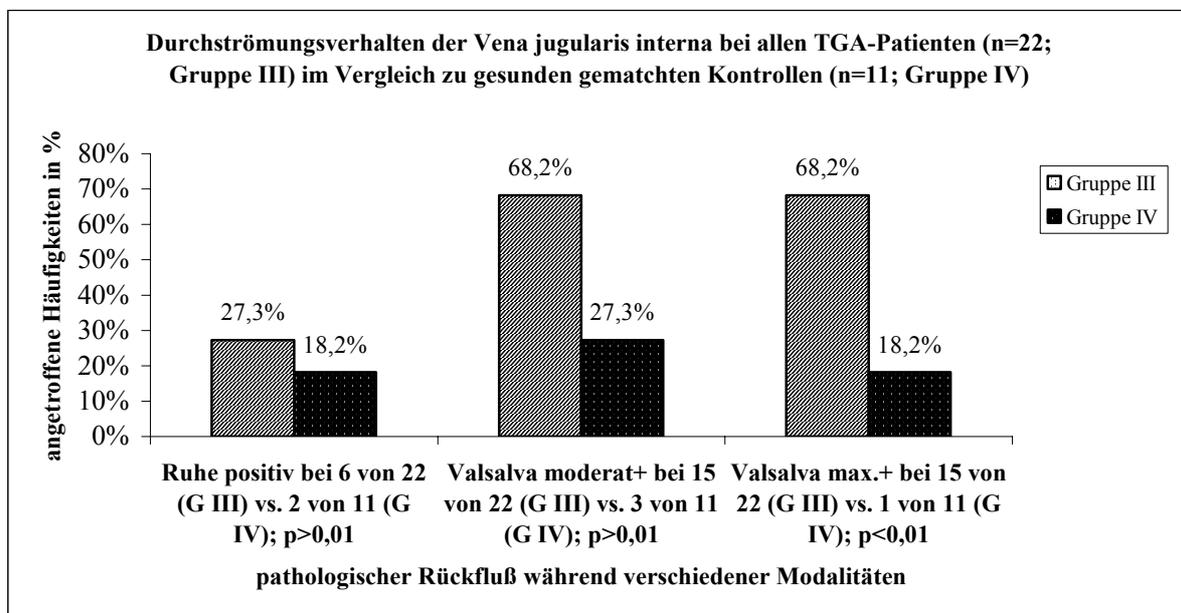
4.2. Duplexsonographie in Ruhe und unter Valsalva

Die duplexsonographische Untersuchung der Vena jugularis interna bei allen TGA-Patienten (n = 22; Gruppe III) erfolgte:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> a) in Ruhe, b) unter moderatem (= 40 mmHg) Valsalva und c) unter maximalem (>> 40 mmHg) Valsalva. |
|---|

Unter Ruhebedingungen fand sich in der Gruppe aller TGA-Patienten in 27,3% ein pathologisch (= rot)-retrogrades Jugularis-interna-Durchströmungsmuster. Unter moderaten Valsalvabedingungen (= 40 mmHg) erhöhte sich der Anteil einer Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz (= rot) mit retrogradem Flussmuster auf 68,2%. Dieser Wert blieb unter maximalen Valsalvabedingungen ($>> 40$ mmHg) konstant (68,2%). Demgegenüber war im Vergleich in der Kontrollgruppe der Ruhefluß in 18,2% ($p > 0,01$) auffällig (= rot). In 27,3% ($p > 0,01$) sah man unter moderaten, und in 18,2% unter maximalen ($p < 0,01$, damit signifikant) Valsalvabedingungen einen pathologisch-retrograden (= rot) Jugularis-interna-Fluß.

Abbildung 15: Vergleich Gruppe III (= alle TGA-Patienten) vs. Gruppe IV (= Kontrollen) bezüglich einer Jugularis-interna-Venenklappeninsuffizienz (retrograder Fluß) in Ruhe und unter Provokation



Es wurde die Klappenfunktion der beiden Venae jugulares internae pro Person a) seitengetrennt und b) in Abhängigkeit von der Modalität dokumentiert. Insgesamt (Bedingung: Insuffizienz während mindestens 1 Modalität) herrschte in Gruppe III (n = 22) eine Insuffizienz-Prävalenz von 77,3%. Dabei fand sich eine Dominanz der bilateralen (58,8%) gegenüber der unilateralen (41,2%) Venenklappenbeeinträchtigung. Bei der unilateralen Klappeninsuffizienz war die rechte Vena-jugularis-interna-Klappe mit 35,3% signifikant ($p < 0,01$) häufiger als die linke Venenklappe mit 5,9% betroffen.

Die Auswertung der Gruppe IV-Daten (= Kontrollen) zeigte bei insgesamt signifikant ($p < 0,01$) niedrigerer Prävalenz (27,3 vs. 77,3%) nur rechtsseitig-unilaterale Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienzen (3 von 3).

Tabelle 13: Bilaterale vs. unilaterale Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz-Manifestation im Vergleich TGA-Patienten (= Gruppe III) vs. Kontrollen (= Gruppe IV)

	Insuffizienz während mind. 1 Modalität		Insuffizienz während mind. 1 Modalität
Gruppe III [n=22]	17	Gruppe IV [n=11]	3
in Prozent	77,3%	in Prozent	27,3%
bilateral	10	bilateral	0
in Prozent	58,8%	in Prozent	0,0%
unilateral rechts	6	unilateral rechts	3
in Prozent	35,3%	in Prozent	100,0%
unilateral links	1	unilateral links	0
in Prozent	5,9%	in Prozent	0,0%

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einer Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz einerseits und dem Vorhandensein von valsalvaähnlichen Vorereignissen andererseits zeigte sich, dass bei TGA-Patienten mit valsalvaähnlichen Vorereignissen ($n = 19$ von 22; 86,4%) signifikant ($p < 0,01$) häufiger eine Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz vorlag ($n = 15$; 78,9%), als bei TGA-Patienten ohne solch ein valsalvaähnliches Vorereignis ($n = 3$). Diese waren alle Valsalva-max-Duplexsonographie negativ (100,0%).

Tabelle 14: signifikanter Zusammenhang Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz und vorausgehendes valsalvaähnliches Ereignis

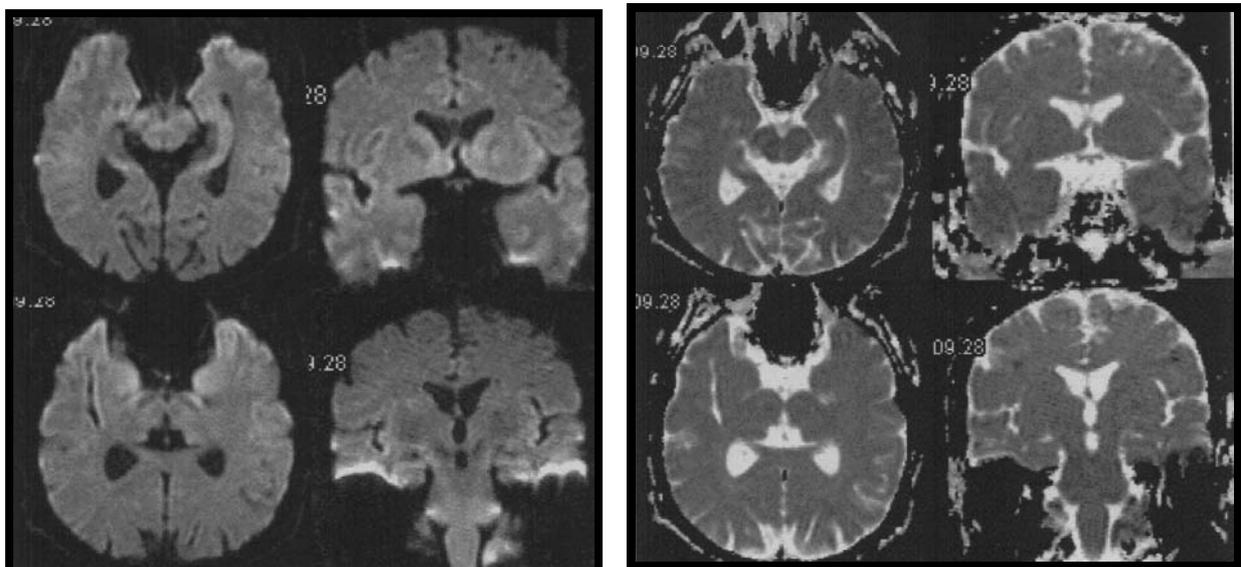
Gruppe III (n=22) ; $p < 0,01$		
	Valsalva max. +	Valsalva max. -
Mit valsalvaähnlichem Vorereignis (n=19)	15	4
	78,9%	21,1%
Ohne valsalvaähnlichem Vorereignis (n=3)	0	3
	0,0%	100,0%

4.3. Diffusionsgewichtete-Kernspintomographie (DWI) unter Valsalva

Die in die zerebrale DWI-Untersuchung eingeschlossenen TGA-Patienten (n = 15) zeigten in 80,0% (n = 12) der Fälle einen positiven Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund mit pathologischer Strömungsumkehr (= rot) in der Vena jugularis interna, infolge einer Klappen-Insuffizienz. Dennoch konnten die DWI-Aufnahmen unter Valsalva-max-Bedingungen (maximale Provokation) und „5-min-post-Valsalva“ (Latenz-Manifestations-Phase) bei keinem (n = 0 von 15) der teilnehmenden post-TGA-Patienten, im besonderen auch nicht in der Duplexsonographie-auffälligen, Valsalva-max-positiven TGA-Subgruppe (n = 12; 80%), pathologische Signalintensitätsveränderungen mit Hinweis auf eine frühe Ischämie in gedächtnisrelevanten Arealen, wie der Hippokampusformation, nachweisen. Die berechneten korrespondierenden ADC-Bilder blieben ebenfalls negativ bezüglich einer Ischämie.

So fanden sich, anders als erwartet, im Vergleich von post-TGA-Patienten a) mit vs. b) ohne positiven Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund der Vena jugularis interna keine Unterschiede bezüglich der DWI- bzw. ADC-Bildgebung, weder in der DWI-Ruhe-, noch in der DWI „5-min-post-Valsalva“-Aufnahme mit den dazugehörigen korrespondierenden ADC-Bildern. In letzteren ist eine lokale ADC-Reduktion ein Frühzeichen einer venösen Ischämie, welche sich in der DWI durch eine korrespondierende Aufhellung darstellt [Busza, A. L. 1992].

Abbildung 16: unauffällige DWI Bilder „5-min-post-Valsalva“ (links) und hierzu korrespondierende unauffällige ADC-Bilder (rechts) [parallel (transversale Aufnahmen) und im rechten Winkel (koronare Aufnahmen) zur Hippokampusformation geschichtet] – exemplarisch



Aufgrund der negativen Befunde der DWI-Serien, einschließlich der ADC-Bilder, bezüglich Unterschiede zwischen duplexsonographisch Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen TGA-Patienten, wurde auf Vergleichsaufnahmen mit gematchten Kontrollen, sowie auf weitere intensive Signalintensitäts-Berechnungen verzichtet [Winbeck, K. 2001 A, B].

4.4. Perfusionsgewichtete Kernspintomographie (PWI) unter Valsalva

Es wurden von 11 post-TGA-Patienten und 11 gesunden, gematchten Kontrollen PWI-Valsalva-max-Aufnahmen in T₂-gewichteter Kontrastmittel-Bolus-Technik unter Verwendung von Gadolinium angefertigt. Die Aufnahmen wurden transversal, in Parallelität zum Temporalhorn, zentriert auf den Hippokampus, geschichtet. Es fanden sich in beiden Gruppen 7 (63,6%) weibliche und 4 (26,4%) männliche Teilnehmer. Von den 11 post-TGA-Patienten wiesen 6 (54,5%) einen positiven Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund auf, während die anderen 5 (45,5%) negativ waren. Bei den gematchten 11 Kontrollen fand sich nur eine Person (9,1%) mit positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund, während die verbleibenden Kontrollen (90,9%) negativ blieben.

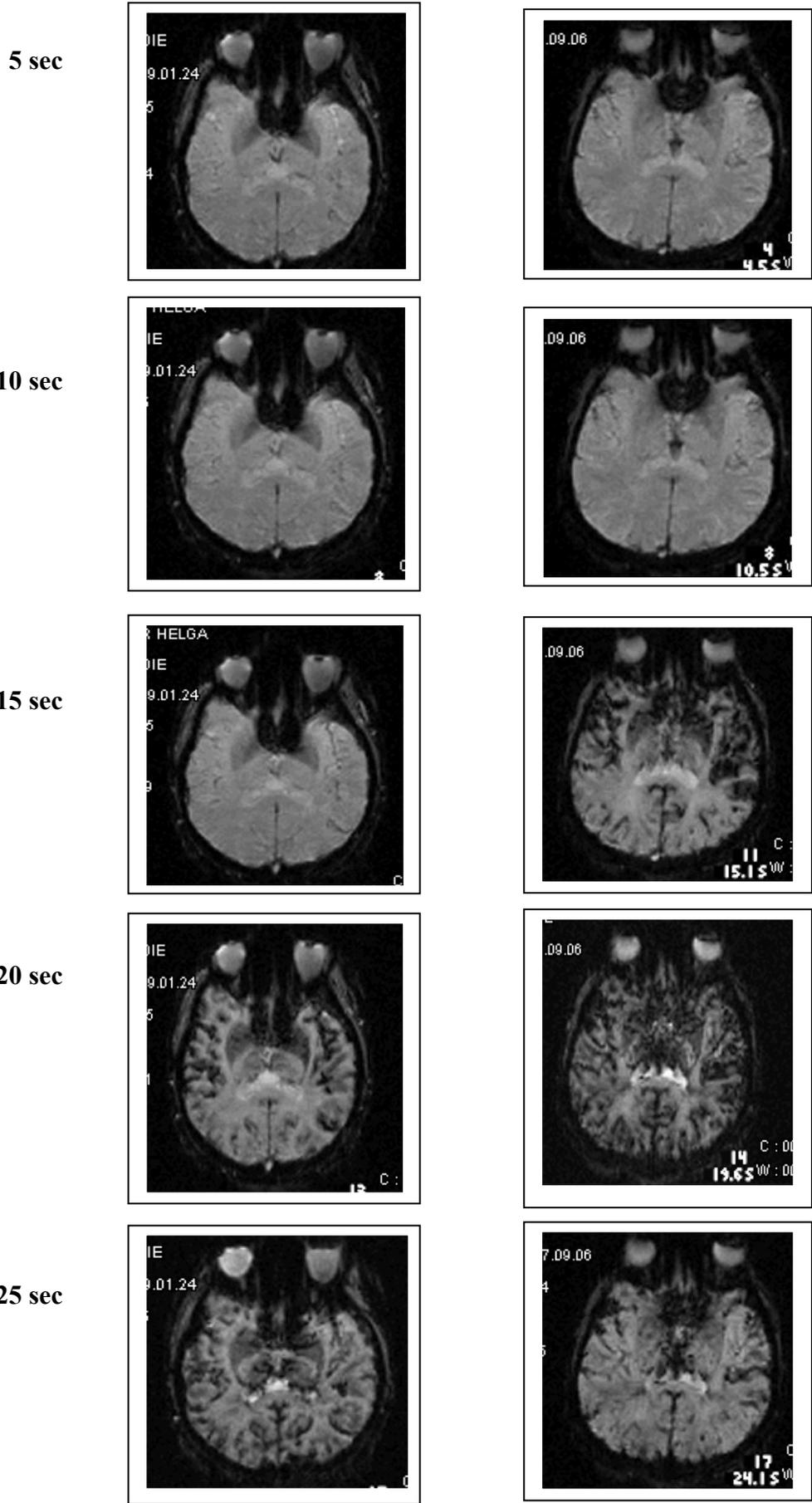
Damit fanden sich bei 7 (31,8%) von insgesamt 22 Personen insuffiziente Jugularis-interna-Venenklappen unter Valsalva-max-Bedingungen, während diese bei 15 (68,2%) von 22 suffizient waren.

Tabelle 15: Duplexsonographischer Valsalva-max-Befund aller PWI-Teilnehmer; n = 22

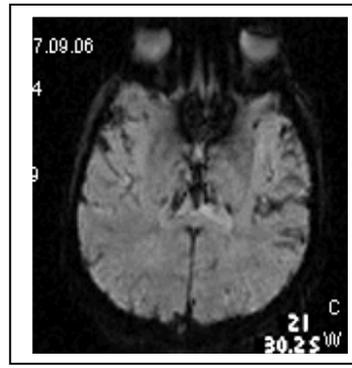
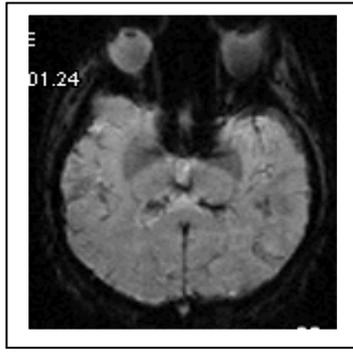
	Valsalva max. positiv	Valsalva max. negativ
TGA-Patienten (n = 11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)
Kontrollen (n = 11)	1 (9,1%)	10 (90,9%)
Insgesamt (n = 22)	7 (31,8%)	15 (68,2%)

In der visuellen Befundung durch eine erfahrene Neuroradiologin liessen sich zu keinem Zeitpunkt hypointense Läsionen im Sinne einer Ischämie mit Kontrastmittelübertritt nach extravasal bei ischämischer Blut-Hirn-Schrankenstörung finden.

Abbildung 17: PWI: transversale Aufnahmen 5, 10, 15, 20, 25, 30 sec nach KM-i.v.-Bolus-Applikation bei Valsalva-max-positivem (1. Reihe) vs. Valsalva-max-negativem (2. Reihe) Teilnehmer; exemplarisch



30 sec



Mittels von Panoma® berechneter Daten, sollten folgende Gruppenvergleiche angestellt werden:

1. Vergleich TGA-Patienten insgesamt vs. Kontrollen insgesamt unabhängig vom Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund. Ziel: primärer Vergleich der Gruppen als solcher unabhängig von Einflußgrößen wie retrogradem Jugularvenen-Fluß.
2. Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit vom Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund; hier Vergleich von Valsalva-max-negativen TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negativen Kontrollen. Ziel: Einfluß des Valsalva-Manövers als solchem bei TGA-Patienten vs. gesunden Kontrollen darzustellen.
3. Vergleich aller Valsalva-max-positiven Personen vs. aller Valsalva-max-negativer Personen unabhängig von einer positiven bzw. negativen TGA-Anamnese. Ziel: Einfluß der Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz unter Valsalva zu beurteilen.
4. Vergleich der gewonnen Parameterdaten zwischen Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen TGA-Patienten. Ziel: Feststellen von Unterschieden innerhalb der TGA-Patienten-Gruppe in Abhängigkeit vom Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund.

Es zeigen sich im Vergleich der von Panoma® errechneten, normierten (ROI_{temp}/ROI_{occi}) Parameterbild-Daten zu

- a) rCBV,
- b) rCBF,
- c) TTP und
- d) MTT

folgende Ergebnisse, die obwohl allesamt nicht signifikant ($p > 0,01$; geringe Fallzahl, bekannt rauschiges Verfahren mit intrinsisch hoher Standardabweichung), jedoch einen deutlichen Trend widerspiegeln konnten:

a) Das relative regionale zerebrale Blutvolumen: $rCBV_{temp/occi}$

Vergleicht man die Werte von $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ unter Valsalva bei TGA-Patienten (n = 11) vs. Kontrollen (n = 11), so zeigen die Quotienten in beiden Gruppen leicht verschiedene Werte von 1,162 vs. 1,178.

Tabelle 16: TGA-Patienten insgesamt vs. Kontrollen insgesamt: $rCBV$ [ml/min/Voxel] unter maximalem Valsalva und relativer, normierter Wert $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$

	TGA-Patienten insgesamt (n = 11) unabhängig vom Valsalva-max-Befund	Kontrollen insgesamt (n = 11) unabhängig vom Valsalva-max-Befund
$rCBV_{temp}$	158,7 (+/- 190,6)	163,6 (+/- 200,8)
$rCBV_{occi}$	136,6 (+/- 162,1)	138,9 (+/- 166,2)
$rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$	1,162 (+/- 1,176)	1,178 (+/- 1,208)

Vergleicht man die $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ -Quotienten unter Valsalva von Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n = 5) vs. Valsalva-max-negativen Kontrollen (n = 10), so zeigen sich in beiden Gruppen vergleichbare Werte von 1,220 vs. 1,227.

Damit hat das Valsalva-Manöver als solches in beiden Gruppen gleichsinnige, wenngleich nicht quantifizierbare Auswirkungen, da in keinem Fall PWI-Ruhe-Aufnahmen zum Vergleich durchgeführt wurden.

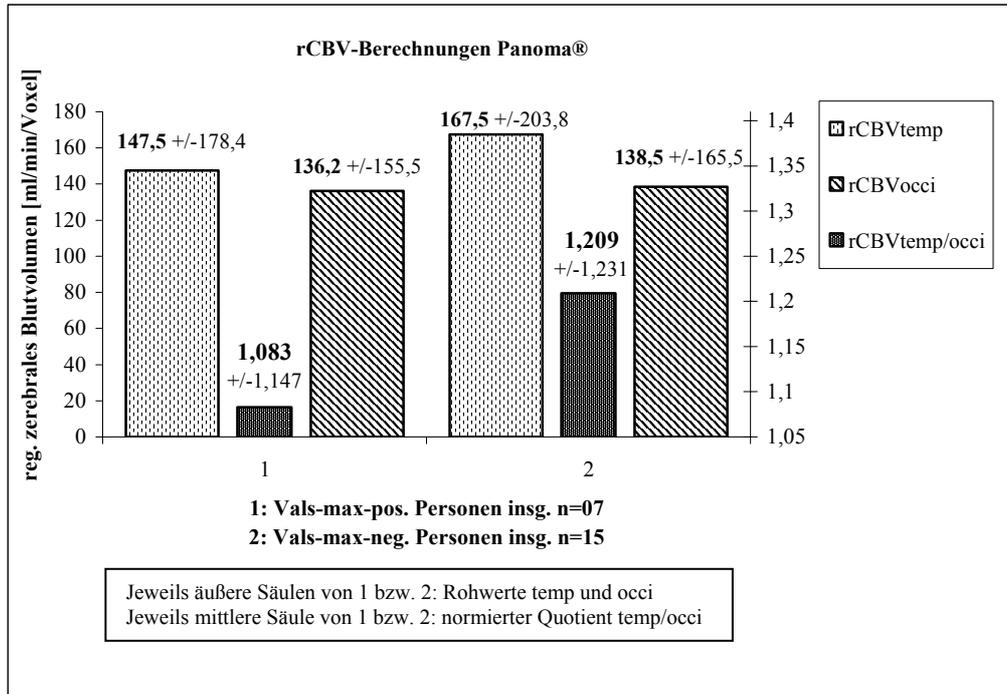
Tabelle 17: Valsalva-max-negative TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative Kontrollen: $rCBV$ [ml/min/Voxel] unter maximalem Valsalva und relativer, normierter Wert $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$

	TGA-Patienten (n = 5) mit negativem Valsalva- max-Befund	Kontrollen (n = 10) mit negativem Valsalva-max-Befund
$rCBV_{temp}$	177,2 (+/- 215,7)	162,8 (+/- 197,8)
$rCBV_{occi}$	145,2 (+/- 169,9)	132,7 (+/- 158,7)
$rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$	1,220 (+/- 1,269)	1,227 (+/- 1,246)

Vergleicht man nun in Abhängigkeit des Valsalva-Duplexsonographie-Befunds Valsalva-max-positive (n = 7) mit Valsalva-max-negativen (n = 15) Personen insgesamt, so zeigt sich ein deutlicher $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ -Unterschied zwischen den beiden Personengruppen. Der Quotient ist in der Valsalva-max-positiven-Gruppe mit 1,083 deutlich niedriger als in der

Valsalva-max-negativen-Gruppe mit 1,209. Dies zeugt von einer relativen Hypoperfusion temporal vs. okzipital in der Valsalva-max-positiven-Gruppe.

Abbildung 18: Valsalva-max-positive Personen insgesamt vs. Valsalva-max-negative Personen insgesamt: rCBV [ml/min/Voxel] unter maximalem Valsalva unabhängig von einer TGA-Anamnese und relativer, normierter Wert $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ +/- SD; $p > 0,01$



Vergleicht man auf dieser Grundlage TGA-Patienten untereinander bezüglich der $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ -Werte, so findet sich erneut das Bild, dass bei TGA-Patienten mit positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund eine Erniedrigung des $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ -Quotienten vorliegt (1,144 vs. 1,270). Dies zeugt von einer primär relativen Hypoperfusion temporal vs. okzipital bei den Valsalva-max-positiven TGA-Patienten innerhalb der TGA-Gruppe.

Tabelle 18: Valsalva-max-positive TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative TGA-Patienten: rCBV [ml/min/Voxel] unter maximalem Valsalva und relativer, normierter Wert $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$

	Vals-max-pos. TGA-Patienten (n = 6)	Vals-max-neg. TGA-Patienten (n = 5)
rCBV_{temp}	143,4 (+/- 176,4)	177,2 (+/- 199,1)
rCBV_{occi}	125,3 (+/- 155,8)	139,5 (+/- 160,5)
rCBV_{temp}/rCBV_{occi}	1,144 (+/- 1,132)	1,270 (+/- 1,240)

Beim Vergleich der normierten Werte $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ unter Valsalva, findet sich bei Valsalva-max-positiven Personen im Durchschnitt ein geringerer Quotient (1,083 vs. 1,209 bei Valsalva-max-negativen Personen). Dieser Quotient nimmt in der Personen-Einzelanalyse von Valsalva-max-positiven Personen sogar dreimal den Wert < 1 an. Dies heißt, dass in diesen Fällen ($n = 3$) der temporale $rCBV_{temp}$ -Wert durch eine primär stark ausgeprägte temporale Hypoperfusion unter Valsalva vom $rCBV_{occi}$ -Wert überstiegen wird. Es fällt auf, dass bei Personen mit positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund ($n = 7$) dieser Fall von $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ -Quotient < 1 mit zweimal ($n = 2$ von 7; 28,6%) signifikant häufiger ($p < 0,01$) eingetreten ist als bei Valsalva-max-negativen Personen ($n = 15$) mit nur einem Mal ($n = 1$ von 15; 6,6%).

Tabelle 19: Quotient $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$ im Vergleich von Valsalva-max-positiven vs. -negativen Personen, $p > 0,01$ und Personen-Einzelanalyse bezüglich der Prävalenz von $rCBV_{temp}/rCBV_{occi} < 1$ mit signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen, $p < 0,01$

	Quotient $rCBV_{temp}/rCBV_{occi}$	$rCBV_{temp}/rCBV_{occi} < 1$
Vals-max- pos Personen ($n = 6$)	1,083	2 von 7 (28,6%)
Vals-max- neg Personen ($n = 15$)	1,209	1 von 15 (6,6%)

b) Der relative regionale zerebrale Blutfluß: $rCBF_{temp/occi}$

Vergleicht man die TGA-Patienten-Gruppe ($n = 11$) mit der Kontrollgruppe ($n = 11$) bezüglich $rCBF_{temp/occi}$, so zeigt sich ein niedrigerer Wert (1,083 vs. 1,134) in der TGA-Patienten-Gruppe. Dieser ist durch eine höhere Vena-jugularis-interna-Insuffizienz-Prävalenz von $n = 6$ (TGA-Gruppe) vs. 1 (Kontrollgruppe) erklärbar. Es resultiert als Kongestionsfolge eine relative temporale Hypoperfusion während Valsalva.

Tabelle 20: TGA-Patienten insgesamt vs. Kontrollen insgesamt: $rCBF$ [ml/min] unter maximalem Valsalva und relativer, normierter Wert $rCBF_{temp}/rCBF_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$

	TGA-Patienten insgesamt ($n = 11$) unabhängig vom Valsalva-max-Befund	Kontrollen insgesamt ($n = 11$) unabhängig vom Valsalva-max-Befund
$rCBF_{temp}$	20,8 (+/- 23,8)	22,0 (+/- 25,6)
$rCBF_{occi}$	19,2 (+/- 21,3)	19,4 (+/- 22,5)
$rCBF_{temp} / rCBF_{occi}$	1,083 (+/- 1,117)	1,134 (+/- 1,138)

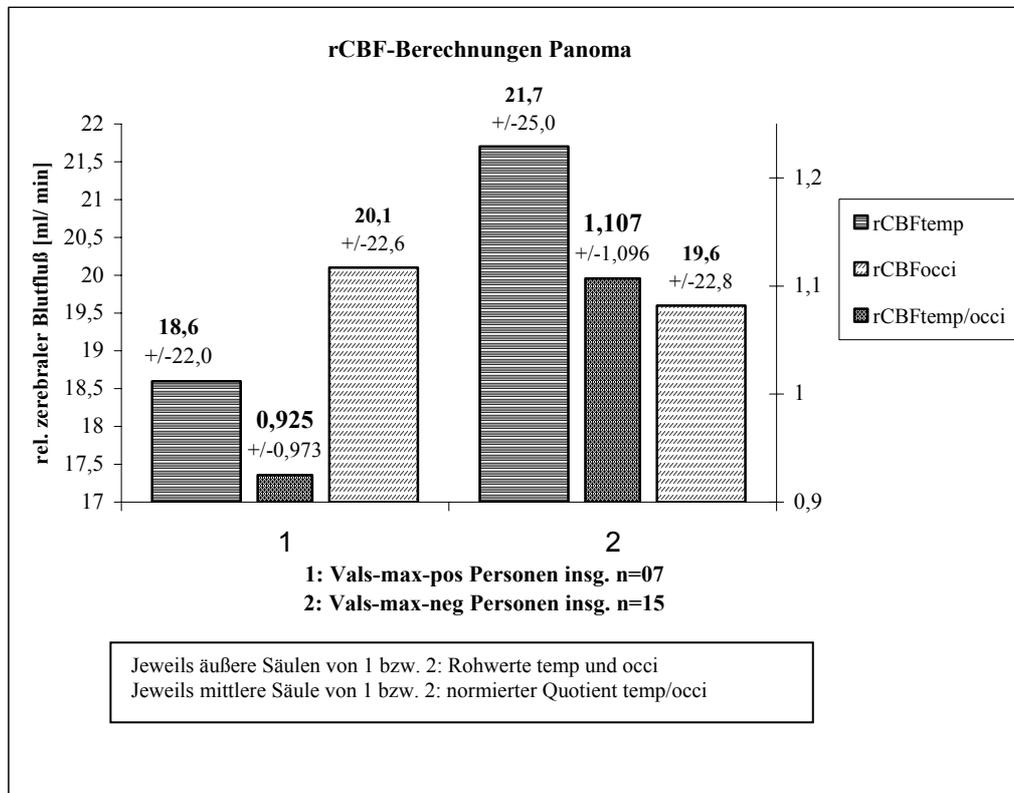
Im Vergleich Valsalva-max-negativer TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negativer Kontrollen zeigen sich bezüglich des $rCBF_{temp/occi}$ -Quotienten identische Werte (1,063 vs. 1,064), die weiter zeigen, dass das Valsalva-Manöver alleingegenommen gleichsinnige Auswirkungen in beiden Gruppen hat.

Tabelle 21: Valsalva-max-negative TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative Kontrollen: $rCBF$ [ml/min] unter maximalem Valsalva und relativer, normierter Wert $rCBF_{temp}/rCBF_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$

	TGA-Patienten (n = 5) mit negativem Valsalva-max-Befund	Kontrollen (n = 10) mit negativem Valsalva-max-Befund
$rCBF_{temp}$	21,9 (+/- 24,9)	21,6 (+/- 25,1)
$rCBF_{occi}$	20,6 (+/- 23,3)	20,3 (+/- 23,6)
$rCBF_{temp}/rCBF_{occi}$	1,063 (+/- 1,069)	1,064 (+/- 1,064)

Beim Vergleich des $rCBF_{temp/occi}$ -Wertes von Valsalva-max-positiven Personen vs. Valsalva-max-negativen Personen findet sich eine deutliche (Quotient < 1) Quotienten-Erniedrigung in der Gruppe der Valsalva-max-positiven Personen (0,925 vs. 1,107). Dies ist als Folge einer ausgeprägten temporalen Hypoperfusion bei Klappeninsuffizienz unter Valsalva zu werten. Die Deutlichkeitszunahme des Befunds (Quotient hier < 1 gegenüber > 1 beim TGA-Patienten_{insgesamt} vs. Kontrollen_{insgesamt}-Vergleich) erklärt sich plausibel durch Summation aller Valsalva-max-positiven Personen mit retrogradem Jugularvenenfluß in diesem Ansatz.

Abbildung 19: Valsalva-max-positive Personen insgesamt vs. Valsalva-max-negative Personen insgesamt: rCBF [ml/min] unter maximalem Valsalva unabhängig von einer TGA-Anamnese und relativer, normierter Wert $rCBF_{temp}/rCBF_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$. Deutliche Quotienten-Erniedrigung in der Gruppe der Valsalva-max-positiven Personen (0,925 vs. 1,107), infolge temporaler Hypoperfusion unter Valsalva.



Stellt man denselben Vergleich innerhalb der TGA-Gruppe (n = 11) zwischen Valsalva-max-positiven (n = 6) vs. Valsalva-max-negativen (n = 5) TGA-Patienten an, so zeigt sich das gleiche Bild: Erniedrigter $rCBF_{temp}/rCBF_{occi}$ -Quotient in der Gruppe der Valsalva-max-positiven Personen (1,070 vs. 1,203) bei retrogradem Jugularvenenfluß.

Tabelle 22: Valsalva-max-positive TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative TGA-Patienten: rCBF [ml/min] unter maximalem Valsalva und relativer, normierter Wert $rCBF_{temp}/rCBF_{occi}$ (+/- SD); $p > 0,01$

	Vals-max-pos. TGA-Patienten (n = 6)	Vals-max-neg. TGA-Patienten (n = 5)
rCBF_{temp}	19,9 (+/- 21,3)	21,9 (+/- 24,2)
rCBF_{occi}	18,6 (+/- 20,9)	18,2 (+/- 21,0)
rCBF_{temp} / rCBF_{occi}	1,070 (+/- 1,019)	1,203 (+/- 1,152)

c) Die relative Time-to-peak: $TTP_{temp/occi}$

Vergleicht man die Werte von $TTP_{temp/occi}$ zwischen TGA-Patienten-Gruppe (n = 11) und Kontrollgruppe (n = 11), so finden sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (0,968 vs. 0,963).

Tabelle 23: TGA-Patienten insgesamt vs. Kontrollen insgesamt: TTP [sec] unter maximalem Valsalva und normierter Quotient-Wert TTP_{temp}/TTP_{occi} (+/- SD); p > 0,01

	TGA-Patienten insgesamt (n = 11) unabhängig vom Valsalva-max-Befund	Kontrollen insgesamt (n = 11) unabhängig vom Valsalva-max-Befund
TTP_{temp}	24,3 (+/- 24,5)	23,7 (+/- 23,9)
TTP_{occi}	25,1 (+/- 25,2)	24,6 (+/- 24,8)
TTP_{temp} / TTP_{occi}	0,968 (+/- 0,972)	0,963 (+/- 0,964)

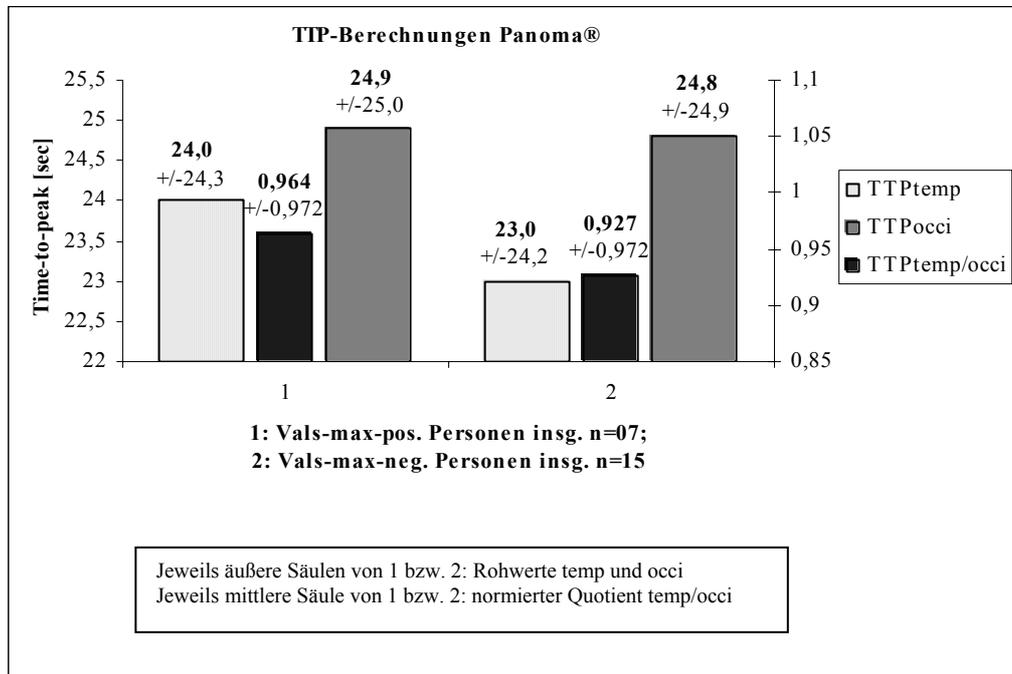
Vergleicht man den Wert von $TTP_{temp/occi}$ zwischen Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n = 5) und Valsalva-max-negativen Kontrollen (n = 10), so finden sich auch hier keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen (0,968 vs. 0,971).

Tabelle 24: Valsalva-max-negative TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative Kontrollen: TTP [sec] unter maximalem Valsalva und normierter Quotient-Wert TTP_{temp}/TTP_{occi} (+/- SD); p > 0,01

	TGA-Patienten (n = 5) bei negativem Valsalva- max-Befund	Kontrollen (n = 10) bei negativem Valsalva-max-Befund
TTP_{temp}	23,9 (+/- 24,0)	26,9 (+/- 27,2)
TTP_{occi}	24,7 (+/- 24,8)	27,7 (+/- 27,9)
TTP_{temp} / TTP_{occi}	0,968 (+/- 0,968)	0,971 (+/- 0,975)

Beim $TTP_{temp/occi}$ -Quotienten-Vergleich von allen Valsalva-max-positiven (n = 7) vs. allen Valsalva-max-negativen (n = 15) Personen, werden jedoch Unterschiede zwischen beiden Gruppen sichtbar (0,964 vs. 0,927). Der höhere $TTP_{temp/occi}$ -Wert bei Valsalva-max-positiven Personen erklärt sich aus einem verzögerten KM-Anfluten temporal im Vergleich zu okzipital bei temporaler Hypoperfusion, bedingt durch eine venöse Kongestion bei Jugularis-interna-Venenklappeninsuffizienz unter Valsalva.

Abbildung 20: Valsalva-max-positive Personen insgesamt vs. Valsalva-max-negative Personen insgesamt: TTP [sec] unter maximalem Valsalva unabhängig von einer TGA-Anamnese und Berechnung des normierten Quotienten TTP_{temp}/TTP_{occi} (+/- SD); $p > 0,01$. Verzögertes KM-Anfluten bei temporaler Hypoperfusion unter Valsalva bei Valsalva-max-pos. Personen führt zu einem höheren $TTP_{temp/occi}$ -Quotienten



Ein TTP_{temp}/TTP_{occi} -Unterschied zwischen Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen Patienten innerhalb der TGA-Gruppe wird ebenfalls sichtbar (1,008 vs. 0,972). Der höhere Quotient (1,008) bei Valsalva-max-positiven TGA-Patienten gründet wiederum auf einer relativen temporalen Hypoperfusion bei venös-hippokampaler Kongestion bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz unter Valsalva. Dadurch kommt es zu einer verzögerten KM-Anflutung.

Tabelle 25: Valsalva-max-positive TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative TGA-Patienten: TTP [sec] unter maximalem Valsalva und normierte Quotientendarstellung TTP_{temp}/TTP_{occi} (+/- SD); $p > 0,01$

	Vals-max-pos. TGA-Patienten (n = 6)	Vals-max-neg. TGA-Patienten (n = 5)
TTP_{temp}	24,6 (+/- 24,9)	23,9 (+/- 23,9)
TTP_{occi}	24,4 (+/- 23,9)	24,6 (+/- 24,8)
TTP_{temp} / TTP_{occi}	1,008 (+/- 1,042)	0,972 (+/- 0,964)

d) Die relative Mean-transit-time: $MTT_{temp/occi}$

Das Durchfluten des Kontrastmittels erfolgt im MTT_{temp}/MTT_{occi} -Vergleich bei allen TGA-Patienten vs. allen Kontrollen unter Valsalva ohne Unterschiede (1,042 vs. 1,042).

Tabelle 26: TGA-Patienten insgesamt vs. Kontrollen insgesamt: MTT [sec] unter maximalem Valsalva und normierter Wert MTT_{temp}/MTT_{occi} (+/- SD); $p > 0,01$

	TGA-Patienten insgesamt (n = 11) unabhängig vom Valsalva-max-Befund	Kontrollen insgesamt (n = 11) unabhängig vom Valsalva-max-Befund
MTT_{temp}	7,4 (+/- 7,6)	7,4 (+/- 7,7)
MTT_{occi}	7,1 (+/- 7,3)	7,1 (+/- 7,3)
MTT_{temp} / MTT_{occi}	1,042 (+/- 1,041)	1,042 (+/- 1,055)

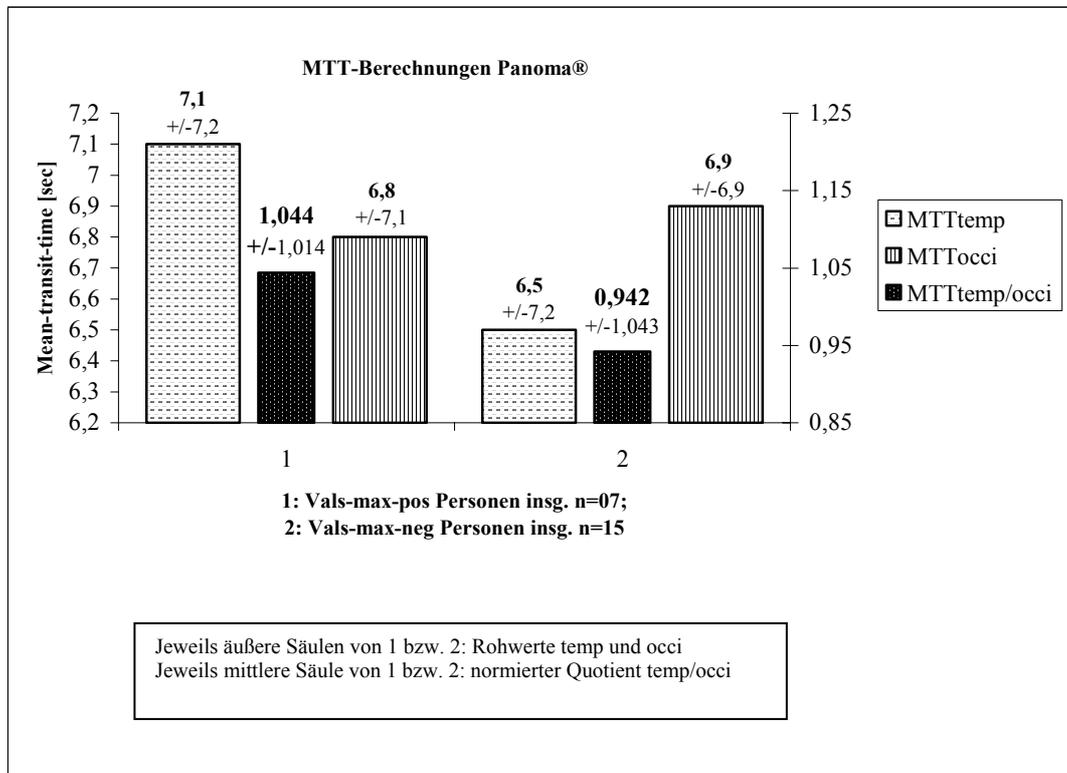
Beim Vergleich von Valsalva-max-negativen TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negativen Kontrollen finden sich gleiche Werte (1,068 vs. 1,071) für den MTT_{temp}/MTT_{occi} -Quotienten. Damit übt das Valsalva-Manöver allein erneut keinen messbar trennenden Einfluß auf die Gruppen aus.

Tabelle 27: Valsalva-max-negative TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative Kontrollen: MTT [sec] unter maximalem Valsalva und normierter Wert MTT_{temp}/MTT_{occi} (+/- SD); $p > 0,01$

	TGA-Patienten (n = 5) mit negativem Valsalva- max-Befund	Kontrollen (n = 10) mit negativem Valsalva-max-Befund
MTT_{temp}	7,9 (+/- 8,1)	7,5 (+/- 7,8)
MTT_{occi}	7,4 (+/- 7,6)	7,0 (+/- 7,3)
MTT_{temp} / MTT_{occi}	1,068 (+/- 1,066)	1,071 (+/- 1,068)

Durch Zusammenfassen der Personen mit positivem vs. negativem maximalen Valsalva, resultiert ein verschiedener MTT_{temp}/MTT_{occi} -Quotient von 1,044 vs. 0,942. Die Quotient-Erhöhung bei Valsalva-max-positiven Personen erklärt sich plausibel durch temporale Hypoperfusion bei retrograder Durchströmung der Vena jugularis interna unter Valsalva. Dadurch kommt es zu einem verlangsamten Durchfluten des KM temporal im Vergleich zu okzipital.

Abbildung 21: Valsalva-max-positive Personen insgesamt vs. Valsalva-max-negative Personen insgesamt: MTT [sec] unter maximalem Valsalva unabhängig von einer TGA-Anamnese und normierter MTT_{temp}/MTT_{occi}-Quotient (+/- SD); p > 0,01. Erhöhter MTT_{temp}/MTT_{occi}-Quotient von 1,044 vs. 0,942 bei Valsalva-max-positiven Personen insgesamt infolge temporaler Hypoperfusion unter Valsalva



Der Unterschied des MTT_{temp/occi}-Quotienten bei Valsalva-max-positiven (1,088) vs. Valsalva-max-negativen (1,087) TGA-Patienten ist aufgrund der kleinen Gruppengröße (n = 6 vs. n = 5) nicht weiter sichtbar, jedoch anzunehmen.

Tabelle 28: Valsalva-max-positive TGA-Patienten vs. Valsalva-max-negative TGA-Patienten: MTT [sec] unter maximalem Valsalva und normierte Quotientendarstellung (MTT_{temp}/MTT_{occi})

	Vals-max-pos. TGA-Patienten (n = 6)	Vals-max-neg. TGA-Patienten (n = 5)
MTT_{temp}	7,4 (+/- 7,6)	7,5 (+/- 7,3)
MTT_{occi}	6,8 (+/- 7,3)	6,9 (+/- 7,0)
MTT_{temp} / MTT_{occi}	1,088 (+/- 1,041)	1,087 (+/- 1,043)

5. Diskussion

5.1. Diskussion Anamneseerhebung

a) Vorausgehende Ereignisse

Der TGA gehen in vielen Fällen, im Gegensatz zur TIA (58 vs. 4%) [Rösler, A. 1999], valsalvaähnliche Ereignisse voraus [Klötzsch, C. 1996], die von vielen Autoren mit dem Eintreten der TGA in Verbindung gebracht werden [Fisher, C. M. 1964 & 1982; Martin, E. A. 1970; Mayeux, R. 1979; Caplan, L. R. 1985 A & 1990; Tirman, P. J. 1988; Frank, G. 1977 & 1981; Miller, J. W. 1987; Hirata, Y. 1987; Guidotti, M. 1989; Frederiks, J. A. M. 1979 & 1987 & 1990; Melo, T. P. 1992; Zorzon, M. 1995; Klötzsch, C. 1996; Rösler, A. 1999]. Die Vorereignis-Prävalenz schwankt dabei zwischen 30 [Miller, J. W. 1987] und 84% [Frederiks, J. A. M. 1990]. In dieser Untersuchung liessen sich bei 86,3% (n=19) der TGA-Patienten valsalvaähnliche Vorereignisse erfragen. Zu den in der Literatur häufig beschriebenen Vorereignissen, die sich auch in unserem (*) TGA-Kollektiv finden, zählen: 1) körperliche Aktivität (*), 2) emotionaler Streß (*), 3) Geschlechtsverkehr (*), 4) Eintauchen in kaltes bzw. heißes Wasser (*Duschen), 5) Radfahren (*), 6) akutes Schmerzeignis (Zahnextraction (*), Gesichtsschmerz, abdomineller Schmerz) und 7) Retroflexion der HWS (*) bzw. zervikale Manipulationen [Frederiks, J. A. M. 1993]. Dabei kann die hohe Prävalenz-Variabilität (30-84%) durch verschiedene Ursachen erklärt werden: 1) der erstbehandelnde Arzt hat die vorausgehenden Umstände nicht hinreichend exploriert oder notiert und 2) der TGA-Patient vergaß das Vorereignis im Rahmen der post-episodisch bestehenden retrograden Amnesie [Frederiks, J. A. M. 1993]. Laut Rösler et al. erfolgen systematische Untersuchungen zu TGA-vorausgehenden Ereignissen erst seit weniger als 20 Jahren. Davor beschränkten sich TGA-Aufzeichnungen auf anekdotenhafte Beschreibungen [Rösler, A. 1999]. Um genaue Informationen über die TGA-vorausgehenden Ereignisse zu bekommen, wurden in dieser Untersuchung dem TGA-Patienten und seinen Angehörigen anhand eines standardisierten Fragebogens explizite Fragen gestellt und ausgewertet.

Es war Fisher, der 1982 feststellte, dass das Verbindende aller vorausgehenden Ereignisse „eine Stimulation des vegetativen Nervensystems“ sei [Fisher, C. M. 1982 A; Melo, T. P. 1992; Rösler, A. 1999]. Lewis führt weiter, daß gemäß seiner Beobachtungen die vorausgehenden Ereignisse sehr häufig zu einem gesteigerten venösen Rückfluß führen, in deren Folge es zu einer Volumenverschiebung von peripher nach zentral kommt. Dies wird laut Lewis durch zwei Dinge verursacht: 1) starke körperliche Belastung führt über eine erhöhte peripher-muskuläre Durchblutung zu einem erhöhten venösen Rückstrom, 2) führt

eine stressbedingte, vegetativ-autonom gesteuerte, periphere Vasokonstriktion ebenfalls zu einer Steigerung des venösen Rückstroms [Fisher, C. M. 1982; Mohrman, D. E. 1991]. Lewis beschreibt weiter, dass der TGA mit auffälliger Häufung ein valsalvaähnliches Manöver vorausgeht [Lewis, S. L. 1998]. Eine ähnliche Beobachtung machten zuvor schon Klötzsch et al. an 53 TGA-Patienten. Sie konnten bei rund der Hälfte der TGA-Patienten einen zeitlichen Zusammenhang zwischen vorausgehendem valsalvaähnlichen Manöver und dem Beginn der TGA finden [Klötzsch, C. 1996]. Durch das Valsalva-Manöver kommt es zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks. Dieser führt zu einer druckbedingten Obstruktion der intrathorakal verlaufenden oberen Hohlvenenanteile. Infolge der Verminderung des venösen Abflusses zum rechten Herzen (obere Einflusstauung) [Attubato, M. J. 1994], breitet sich der erhöhte zentralvenöse Druck, druckpassiv retrograd in Richtung Zerebrum aus. Ein Umkehrfluß in den Jugularisvenen wird jedoch normalerweise durch intakte Jugularis-interna-Venenklappen verhindert [Sander, D. 2000]. Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sind Symptome einer venös-bedingten, intrakraniellen Hypertension [Crawford, S. C. 1995]. Unter Valsalvabedingungen kann bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz, wie sie gehäuft bei TGA-Patienten auftritt [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003], durch die retrograde Transmission eines hohen venösen Druckes mit Umkehrfluß ein Kopfschmerz induziert werden [Knappertz, V. A. 1996]. In unserer Untersuchung litten 6 (27,3%) von 22 TGA-Patienten während TGA unter Kopfschmerzen, die in einem Fall (n=1) von Übelkeit begleitet wurden. 5 (83,3%, $p < 0,01$) der 6 TGA-Patienten mit positiver Kopfschmerz-Anamnese während TGA wiesen einen positiven Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund auf, womit der Kopfschmerz als Ausdruck einer venösen Hypertension während TGA interpretiert werden kann. Studien zeigen, dass bei zerebral-venöser Hypertension infolge venöser Kongestion, die zerebral-arterielle Perfusion droht, unter ein kritisches Niveau abzusinken [Kurokawa, Y. 1990; Kurata, A. 1994; Ito, M. 1995]. Eine dann eintretende transiente venöse Ischämie der Hippokampi, so Lewis' Überlegungen, könnten Mechanismen der Gedächtnisbildung unterbrechen und so zu einer TGA führen [Lewis, S. L. 1998]. Diese Überlegung Lewis' gilt als ein Erklärungsmodell für jene TGA-Patienten mit positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz und positiver valsalvaähnlicher Vorereignis-Anamnese [Sander, D. 2000].

Weiter stellt sich die Frage welche vorausgehenden Umstände vorherrschen müssen, um bei TGA-Patienten eine Rezidiv-TGA hervorzurufen. In der Literatur finden sich spärlich relevante Untersuchungen dazu. Frederiks schreibt in einer Synopsis, dass die Rezidiv-TGA

oftmals durch identische Vorereignisse hervorgerufen wird [Frederiks, J. A. M. 1990]. Dies erklärt warum wir durch unser alleiniges Valsalva-Manöver, wenngleich wir es mehrfach in kurzen Zeitabständen durchführten, bei keinem post-TGA-Patienten eine Zweit-TGA hervorrufen konnten. Die vorausgehenden Ereignisse und persönlichen Umstände der jeweiligen Primär-TGA wurden durch unsere Versuchsanordnung nicht ausreichend imitiert und führten so nicht zu einer Rezidiv-TGA. In unserem TGA-Kollektiv fand sich eine Rezidiv-Prävalenz-Rate (bezogen auf eine Follow-up-Zeit von maximal 7 Jahre) von 9,1%. Dies widerspiegelt die Datenlage der bisherigen Literatur dazu [Crowell, G. F. 1984; Kushner, M. J. 1985; Miller, J. W. 1987; Hodges, J. R. 1990]. Eine Ursache für die niedrige Rezidiv-Rate stellt sicherlich das veränderte Verhalten der post-TGA-Patienten dar. Laut Befragung geben in unserem Kollektiv nur 22,7% (n=5) der TGA-Patienten an, seit ihrer TGA-Episode nichts an ihren Lebensgewohnheiten verändert zu haben, während 59,1% (n=13) ansatzweise versuchten mehr Ruhe in ihr Leben zu bringen und Umstände wie sie vor der TGA herrschten zu meiden. 18,2% (n=4) geben sogar an, ihre Lebensgewohnheiten komplett umgestellt zu haben.

Es wurde von uns ebenso ein Erklärungsmodell zur TGA-Genese bei TGA-Patienten mit negativem Valsalva-Duplexsonographie-Befund bei suffizienter Vena-jugularis-interna-Klappenfunktion gesucht. In dieser Studie berichten 14 (63,6%) von 22 post-TGA-Patienten über eine TGA-vorausgehende, prolongierte Retroflexions- bzw. Rotationsbewegung des Kopfes. Von solchen Kopfhaltungen, über die in jeder größeren Kasuistik berichtet wird, ist bekannt, daß sie durch ossäre Kompression das Lumen der A. vertebralis kritisch einzuengen vermögen [Toole, J. F. 1960]. Durch Hyperextension in ungünstiger Kopf-Halsposition kommt es zur Kompression der A. vertebralis im Verlauf der Foramina transversaria bzw. im Bereich des Sulcus arteriae vertebralis des Atlas [Müller, H. R. 1989]. Begünstigt wird die Kompression durch altersbedingte ossär-degenerative Veränderungen im Bereich der HWS. Dies würde erklären, warum das Alter ein Risikofaktor der TGA darstellt. In unseren Untersuchungen zeigt sich bei TGA-Patienten mit negativem (n=7) Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund in 85,7% (n=6), und damit signifikant ($p < 0,01$) häufiger, ein Reklinationsereignis im Vorfeld der TGA. Dieses wird in 66,7% (n=4) isoliert angetroffen, d. h. das RE ist nicht in eine emotional-angespannte Allgemeinsituation eingebettet. Daraus ergibt sich bei TGA-Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund und dem Vorhandensein eines isolierten Reklinationsereignisses. Bei positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund (n=15) findet sich weniger häufig (n=8; 53,3%) eine positive Reklinationsanamnese (vs. 85,7% bei

negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund). Dabei ist das RE bei Valsalva-max-positiven TGA-Patienten mit 75,0% (n=6) signifikant ($p < 0,01$) häufiger in eine insgesamt emotional-belastende Grundsituation („kombiniertes RE“) eingebunden. Damit ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem kombinierten Reklinationsereignis und einem positiven Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund.

FAZIT: Das Reklinationsereignis erhält somit bei Valsalva-max-positiven Patienten die Rolle eines möglichen Kofaktors, während das Reklinationsereignis bei Valsalva-max-negativen Patienten mit isolierter RE-Anamnese zum möglichen Haupttriggerfaktor der TGA wird. Damit wäre eine plausible Erklärung der TGA-Entstehung für die Valsalva-max-negativen TGA-Patienten unserer Studie gefunden, die keine retrograde Durchströmung der V. jugularis interna zeigten und bei denen sich neben dem Reklinationereignis kein weiteres Voreignis erfragen liess. Man kann bei dieser Subgruppe von TGA-Patienten vermuten, daß es infolge einer ossären Kompression bei prolongiertem Hyperextensionsereignis zu einer kritischen Druckminderung in der A. basilaris gekommen ist, die bei Prädisposition zu Hypoperfusion gedächtnisrelevanter Strukturen mit nachfolgender TGA geführt hat [Müller, H. R. 1989]. Den Zusammenhang zwischen vertebrobasilärer Zirkulationsstörung einerseits und Amnesie-Entstehung andererseits, schilderten schon Fisher 1982 [Fisher, C. M. 1982 B] und Laterra et al. 1988 [Laterra, J. 1988] anhand von Beobachtungen. Fisher macht für die Entstehung der „whiplash amnesia“ nach Halswirbelsäulentrauma eine kombinierte dynamisch-mechanische Gefäßkompression mit Gefäßdistorsion und nachfolgender vertebrobasilärer Spasmenbildung verantwortlich [Fisher, C. M. 1982 B]. Laterra et al. berichten vom Auftreten einer TGA in Folge einer Arteria-vertebralis-Spontandissektion [Laterra, J. 1988]. Damit lassen sich gute Gründe für die Annahme finden, daß eine Durchblutungsstörung im vertebrobasilären Stromgebiet die TGA bedingen kann. Müller [Müller, H. R. 1989] schließt, daß TGA-Patienten aufgrund einer anatomischen Prädisposition eine erhöhte Suszeptibilität aufweisen, in Folge einer vertebrobasilären Durchblutungsstörung, eine TGA zu entwickeln. Müller macht dafür eine Gefäßanomalie verantwortlich, die entweder in einer Hypo- oder einer Aplasie der A. chorioidea anterior besteht. Dies folgert Müller aus funktio-anatomischen Überlegungen zur Versorgung hippokampaler Strukturen. Prinzipiell ist die hippokampale Blutversorgung zweifach gesichert. Die Versorgung der Hippokampusformation teilt sich die A. chorioidea anterior aus der A. cerebri media zusammen mit der A. chorioidea posterior aus der A. cerebri posterior. Der A. chorioidea anterior kommt dabei eine Schlüsselrolle in der Versorgung des Hippokampus zu, wenn der arterielle Zustrom aus dem Arteria-cerebri-posterior-Stromgebiet vermindert ist. Dies kann bei einem prolongierten Reklinationsereignis

mit Arteria-vertebralis-Kompression der Fall sein. Die Äste der Arteria chorioidea anterior sind Endarterien. Je nach Druckgradient wird die Arteria chorioidea anterior selbst, welche eine Anastomose zwischen vorderem und hinteren Hirnstromgebiet darstellt, über die A. cerebri media bzw. die A. cerebri posterior gespeist. Tritt nun in letzterer ein kritischer Druckabfall ein, so übernimmt die vordere Chorioidalarterie allein, sofern sie normal angelegt ist, die hippokampale Versorgung. Dagegen muss es zu einer klinisch bedeutsamen hippokampalen Ischämie kommen, wenn die A. chorioidea anterior hypo- bzw. aplastisch ist [Müller, H. R. 1981 & 1989]. Müller findet bei zwei (50,0%) von vier angiographierten TGA-Patienten auf der linken Seite eine hypoplastische A. chorioidea anterior [Müller, H. R. 1989]. Leider wurde seither in größeren angiographisch dokumentierten Serien der Chorioidalarterie keine Aufmerksamkeit geschenkt, so daß sich Müllers funktio-anatomische Hypothese von einer Arteria-chorioidea-anterior-Hypo- bzw. Aplasie bei TGA-Patienten bis heute nicht überprüfen ließ. Zuvor zeigten zerebral-angiographische Studien bei TGA-Patienten neben Normalbefunden Störungen im Sinne von Stenosen, Verschlüssen und Hypoplasien im vertebrobasilären Stromgebiet [Mathew, N. T. 1974; Rittmann, M. 1984]. Weiter konnte Hauge in drei Fällen durch Vertebralis-Angiographie die klassischen Symptome einer TGA auslösen [Hauge, T. 1954; Caplan, L. R. 1985 B]. Dies beobachteten auch andere Autoren in Folge [Pexman, J. H. 1983; Schamschula, R. G. 1994; Meder, J. F. 1997; Woolfenden, A. R. 1997]. Dabei handelt es sich bei der TGA um eine bekannte Komplikation der Vertebralis-Angiographie [Schamschula, R. G. 1994]. Die „TGA post-Vertebralisangiographie“ wird durch eine nach Vertebralisangiographie auftretende hämodynamische Ischämie erklärt. Zu der hämodynamischen Ischämie kommt es a) infolge einer katheterbedingten Gefäßverletzung mit Druckabfall distal der Läsionstelle, und b) infolge einer reaktiven Gefäßtonusdysregulation durch neurotoxische Effekte des Kontrastmittels bei einer Kontrastmittelreizung [Schamschula, R. G. 1994; Jackson, A. 1995].

Geht man davon aus, daß Müller et al. [Müller, H. R. 1981 & 1989] mit ihren Überlegungen Recht haben, hiesse das, daß zumindest eine Subgruppe von TGA-Patienten aufgrund einer Hypo- bzw. Aplasie der A. chorioidea anterior für die Entstehung einer TGA prädisponiert sind, weil sie im Bereich der hippokampalen Versorgung auf eine ausreichende vertebrobasiläre Perfusion angewiesen sind. Bei Störungen in der vertebrobasilären Versorgung können diese Personen nicht über eine intakte Arteria-chorioidea-anterior-Anastomose über das A.-cerebri-media-Stromgebiet versorgt werden. Die hippokampale Versorgung sistiert. Es kommt zur ischämiebedingten Hypoxie. Kann man nun bei TGA-Patienten retrospektiv Ereignisse finden, die zu einer vertebrobasiliären Insuffizienz geführt

haben könnten? Mit der positiven Reklinationsereignis-Anamnese prä-TGA, gerade bei Valsalva-max-negativen TGA-Patienten, wäre diese Forderung erfüllt.

Es liegt somit nahe, dass bei duplexsonographisch Valsalva-max-unauffälligen TGA-Patienten eine durch das Reklinationsereignis bedingte besondere Form von vertebrobasilärer hämodynamischer TGA vorliegt, und für die Ausbildung der hippokampalen Ischämie eine entsprechende prädisponierende Gefäßanomalie die Ursache ist [Müller, H. R. 1981].

Überprüfung der Hypothese Müller [Müller, H. R. 1989]

Die häufige Angabe eines Reklinationsereignisses in der TGA-Vorgeschichte, die schon Müller 1989 [Müller, H. R. 1989] beobachtete, und die wir durch die Fragebogenauswertung hier bestätigen können (n=8 in Gruppe II; 72,7%), wurde durch unseren Versuchsaufbau (Flachlagerung, Kopf nicht überstreckt) nicht imitiert und somit auch nicht mituntersucht. Es ist jedoch anzumerken, dass das Reklinationsereignis aufgrund seiner nachgewiesenen signifikanten Häufung bei TGA-Patienten mit negativem Valsalva-Duplexsonographie-Befund möglicherweise seine Relevanz in Bezug auf die TGA-Entstehung hat. Müller [Müller, H. R. 1989] geht davon aus, dass ein Zusammentreffen von anatomischer Prädisposition (Gefäßmalformation A. chorioidea anterior) und ein prolongiertes Hyperextensions-Ereignis (Kompression des vertebrobasilären Zustroms) die TGA in einigen Fällen über eine hippokampale Hypoperfusion erklären kann. Sakaguchi et al. [Sakaguchi, M. 2003] konnten duplexsonographisch in einer Bevölkerungs-Querschnitts-Studie (n=1108) in 5% eine Kompression der Vertebralarterie während Kopf-Hals-Rotation nachweisen. Dabei stellte das Alter ein Risikofaktor dar (alle 10 Jahre Zunahme der odds ratio um 0,8%). In einem Fall wurde mittels SPECT zusätzlich ein Perfusionsabfall im Bereich des Hinterhirns während Rotation gezeigt. Tominaga et al. [Tominaga, T. 2002] ergänzen, dass ein Vertebralarterien-Verschluß durch ungünstige Kopf-Hals-Rotation ungewöhnlich ist, aber Folge einer mechanischen Kompression, eines Traumas, einer atlanto-axialen Instabilität, einer HWS-Diskus-Herniation [Nemecek, A. N. 2003], eines Vertebralarterien-Aneurysmas [Susuki, S. 1998] oder, wie in ihrem Fall, Folge einer Os-occipitale-Anomalie sein kann. Eine transiente, haltungsbedingte Vertebralarterien-Okklusion führt dann zu einem Abfall des intrakraniellen Vertebralarterien-Zustroms. In ihrem Fallbericht schildern Tominaga et al. einen 34jährigen Mann, der innerhalb kurzer Zeit drei Schlaganfälle im Vertebrobasilar-Posterior-Stromgebiet erleidet. Ein durchgeführtes CT zeigte einen knöchernen Vorsprung des Os occipitale mit Projektion auf die linke Vertebralarterie. Durch Rechtsdrehung des Kopfes kam es bei diesem Mann zu einem Totalverschluß mit Kontusion und

Wandschädigung der linken Vertebralarterie, in deren Folge es über Embolien zu Schlaganfällen kam. Eine Dekompressionsoperation brachte kausale Heilung. Hope et al. [Hope, E. E. 1983] berichten von einem Infarkt im linken Okzipitallappen bei einem 16jährigen jungen Mann, der sich infolge einer zerebrovaskulären Gefäßanomalie (Versorgung des linken Okzipitalkortex allein über die rechte A. vertebralis) bei Kopfhyperextension und Linksrotation im Schlaf ereignet hatte. Dies zeigt, daß sonst harmlose Körperhaltungen für Betroffene mit einer Anomalie des vertebrobasilären Gefäßsystems eine Gefährdung darstellen können. Da die TGA aber typischerweise mit zunehmendem Alter auftritt [Hodges, J. R. 1991; Lauria, G. 1997], wird angenommen, dass altersbedingt-degenerative Veränderungen entscheidenden Einfluß auf die TGA-Manifestation nehmen, weniger rein angeborene Anomalien [Müller, H. R. 1989]. Jargiello et al. [Jargiello, T. 1998] konnten mittels der Power-Doppler-Bildgebung eine HWS-Spondylosis-bedingte Kompression der Vertebralarterien durch Blutflussabfall bzw. Nullfluß bei bestimmter Kopf-Hals-Position nachweisen. Mit diesem Verfahren könnte auf nicht-invasive Art das Flussverhalten bei bestimmter Kopf-Hals-Position bei TGA-Patienten untersucht werden. Vielleicht würde sich, im Sinne Müllers [Müller, H. R. 1989], bei TGA-Patienten eine erhöhte Inzidenz von Vertebralarterien-Kompressionen durch Kopfreklination im Vergleich zu gesunden Kontrollen finden lassen. Den anderen Punkt den Müller in seine Überlegungen einbringt, die hippokampale Arteria-chorioidea-anterior-Malformation, aus funktio-anatomischer Überlegung erwogen, kann nur mittels angiographischer Untersuchung be- bzw. widerlegt werden. Solche Untersuchungen sind bisher nicht erfolgt, so dass die Richtigkeit von Müllers Hypothese noch weiter offen bleibt. Da wir jedoch einen signifikanten Zusammenhang (85,7%; $p < 0,01$) bei TGA-Patienten mit negativem Valsalva-Duplexsonographie-Befund und einem Reklinationsereignis nachweisen konnten, liegt es nahe, dass vor allem in der Gruppe mit negativem Valsalva-Duplexsonographie-Befund eine reklinationsbedingte hippokampale Ischämie bei der Entwicklung der TGA eine Rolle gespielt haben mag.

b) Kardiovaskuläres Risikoprofil

Obwohl vieles bei der TGA für eine ursächliche Ischämie in den inferiomedialen Anteilen des Temporallappens spricht, ist eine thromboembolische TIA in der Regel nicht die Ursache der TGA [Frederiks, J. A. M. 1993]. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die TGA nachweislich nicht mit zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert ist [Caplan, L. R. 1985;

Hinge, H. H. 1986 & 1990; Guidotti, M. 1989; Frederiks, J. A. M. 1990; Melo, T. P. 1992]. Die Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren ist gering [Zorzon, M. 1995]. Das Risiko für einen zerebralen Insult [Nausieda, P. A. 1979; Cattaino, G. 1984; Kushner, M. J. 1985; Hodges, J. R. 1990 A, B] oder eine TIA ist gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht [Shuping, J. R. 1980; Kushner, M. J. 1985; Feuer, D. 1987; Matias-Guiu, J. 1987; Gandolfo, C. 1992; Zorzon, M. 1995]. Neuere Fall-Kontroll-Studien [Hodges, J. R. 1990 A, B; Melo, T. P. 1992], die die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei TGA-Patienten im Vergleich zu TIA-Patienten und zur Normalbevölkerung untersuchten, fanden keine Evidenz für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei TGA-Patienten gegenüber den beiden anderen Gruppen. Die Schlaganfallinzidenz ist ebenfalls nicht erhöht. Die Prognose bezüglich des prospektiven Schlaganfallrisikos ist signifikant besser als bei TIA-Patienten. TGA-Patienten unterscheiden sich bezüglich der kardiovaskulären Morbidität nicht von der Normalbevölkerung. Im TGA-vs. TIA-Vergleich leiden TGA-Patienten ferner weniger häufig an Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglycerinämie [Melo, T. P. 1992]. TGA-Patienten weisen eine normale Lebenserwartung auf. Diese neueren Untersuchungsergebnisse widersprechen so der Hypothese einer primär zerebrovaskulären TGA-Genese [Hodges, J. R. 1990 A, B; Melo, T. P. 1992]. Dagegen finden sich erhöhte Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren bei TGA-Patientenkollektiven älterer Studien [Mathew, N. T. 1974; Ladurner, G. 1980; Jensen, T. S. 1981], die mangels klarer TGA-Definition, dem Fehlen von Kontrollen und kleinen Fallzahlen inzwischen aber allgemein als überholt und obsolet gelten [Frederiks, J. A. M. 1993; Zorzon, M. 1995].

In unseren Untersuchungen an 22 TGA-Patienten, verglichen mit 11 gesunden, gematchten Kontrollen aus der Normalbevölkerung, findet sich ebenfalls ein unauffälliges kardiovaskuläres Risikoprofil, welches im Gruppenvergleich nicht signifikant ($p > 0,01$) voneinander verschieden ist. Die Blutdruckmittelwerte sind in beiden Gruppen im normotonen Bereich ($< 140/90\text{mmHg}$). Der durchschnittliche Cholesterinwert liegt in beiden Gruppen vergleichbar leicht erhöht bei 239 (TGA) vs. 221 (Kontrolle) mg/dl. Auch ist die Diabetes-mellitus-Prävalenz unseres TGA-Kollektivs mit 4,5% gegenüber der Kontrollgruppe (0%) nicht signifikant verschieden. Der Anteil an Rauchern ist zwischen beiden Gruppen ausgewogen (13,6% TGA vs. 9,1% Kontrollen). Weder in der TGA-Gruppe, noch in der Kontrollgruppe finden sich Personen mit positiver TIA- oder Schlaganfall-Anamnese. Demzufolge ist die Thromboembolie auch in unserem TGA-Kollektiv eine wenig wahrscheinliche Ursache der TGA.

Melo [Melo, T. P. 1992] berichtet, konträr nur in diesem Punkt, über ein erhöhtes Hypertonie-Risiko bei TGA-Patienten (odds ratio = 3,31 bei n=162). Dies berücksichtigend, könnte ein erhöhter Blutdruck insofern begünstigend für eine TGA sein, als bekannt ist, dass die chronisch-arterielle Hypertonie durch Elastizitätsverlust der Arteriolen zu einer Beeinträchtigung der intrazerebral-arteriellen Blutdruckautoregulation führt [Kuschinsky, W. 1987]. Dabei korreliert der zunehmende Elastizitätsverlust mit dem Alter [Gänshirt, H. 1972]. Es ist denkbar, dass bei einer hippokampal-venösen Kongestion, infolge Jugularis-interna-Venenklappeninsuffizienz [Lewis, S. L. 1998; Sander, D. 2000] und altersbedingter Einschränkung der arteriellen Blutdruckautoregulation [Gänshirt, H. 1972], es zu einer verzögerten Blutdruckanpassung auf einen erhöhten hippokampalen Gewebedruck kommt. Es mag dadurch vorübergehend zur hippokampalen Hypoperfusion kommen. Diese könnte im vulnerablen Hippokampusgebiet zu einer funktionellen Störung im Sinne einer TGA führen [Lewis, S. L. 1998].

Eine Studie über die Verteilung paradoxer Emboli zeigt, daß 75% der paradoxen Emboli das Posteriorstromgebiet betreffen [Venketasubramanian, N. 1993]. Bei Schlaganfallpatienten mit offenem Foramen ovale (PFO) ist in etwa 50% der Fälle das Posteriorstromgebiet betroffen [Klötzsch, C. 1994; Gautier, J. C. 1991]. Auch bei TGA-Patienten mit PFO stellt ein isolierter paradoxer Embolus, zum Beispiel bei Beinvenenthrombose, eine mögliche Ursache der TGA dar, indem es zu einer Thromboembolie in einem kleinen, den Hippokampus versorgenden Gefäß im Posteriorstromgebiet kommt. 55% aller (n=53) TGA-Patienten in Klötzsch' Studie besitzen ein PFO. Von ihnen zeigen rund die Hälfte in der Bildgebung zusätzlich lakunäre Infarkte. Klötzsch et al. nehmen an, daß kleine venöse Emboli, die das PFO passieren, eine TGA auslösen und in den Zerebralarterien schnell wieder lysiert werden. Dies könne die transiente Symptomatik der TGA erklären [Klötzsch, C. 1996]. Doch weder zuvor [Zorzon, M. 1995] noch danach [Maalikjy Akkawi, N. 2003] konnten andere Studien eine solch hohe PFO-Prävalenz unter TGA-Patienten belegen. In unserem TGA-Kollektiv findet sich ebenfalls nur bei 2 (9,1%) von 22 TGA-Patienten ein PFO. Demgegenüber sind 20 TGA-Patienten während der Primärdiagnostik bei akut-TGA negativ bezüglich eines PFO befundet worden. Bei diesem TGA-Kollektiv (n=20), mit gleichzeitigem Vorliegen eines unauffälligen kardiovaskulären Risikoprofils, kommt die thromboembolische Hypothese für die TGA-Entstehung nicht in Betracht. Anders bei den 2 TGA-Patientinnen mit PFO, bei denen die Thromboembolie theoretisch ursächlich gewesen sein könnte.

c) Migräne-Anamnese

Die TGA-Inzidenz ist bei Personen mit positiver Migräne-Anamnese signifikant erhöht [Olivarius, B. D. 1979; Caplan, L. R. 1981 & 1985 A; Crowell, G. F. 1984; Cattaino, G. 1984; Ciucci, G. 1988; Zinelli, P. 1988; Hodges, J. R. 1990 A, B]. Im Vergleich TGA-Patienten vs. TIA-Patienten vs. unauffälligem Normalkollektiv beträgt die odds ratio 8,67 [Melo, T. P. 1992]. Neuere TGA-Fall-Kontroll-Studien berichten über eine Migräne-Prävalenz von 25% im TGA-Kollektiv [Hodges, J. R. 1990 A, B; Melo T. P. 1992; Zorzon, M. 1995; Schmidtke, K. 1998 A]. Demgegenüber liegt die Migräne-Prävalenz im Bevölkerungsdurchschnitt signifikant niedriger bei 11% [Waters, W. E. 1975 A-C; Lipton, R. B. 1993; Schmidtke, K. 1998 A]. Die Migräne-Prävalenz in unserem TGA-Kollektiv (n=22) beträgt 31,8% vs. 9,1% in der Kontrollgruppe (n=11) und liefert damit vergleichbare Werte zu großen Vorstudien.

In der Literatur werden Fälle beschrieben, in denen TGA-Episode und Migräneanfall zeitlich zusammenfallen [Gilbert, J. J. 1972; Frank, G. 1976 A, B; Caplan, L. R. 1981; Crowell, G. F. 1984; Sheth, R. D. 1985; Miller, J. W. 1987; Santoro, G. 1988]. So berichtet auch Pradalier [Pradalier, A. 2000] von einer TGA-Episode, die sich während eines Migräne-Anfalls ereignet. Der Migräne-Anfall wurde mit Vasokonstriktoren (Dihydroergotamin und Sumatriptan) behandelt. Interessanterweise zeigt sich unter dem Bild der TGA in der durchgeführten MRI eine kleine ischämische Läsion des rechten Thalamus, möglicherweise Ausdruck von bekannter veränderter Hämodynamik bei Migräne [Lauritzen, M. 1983] und einer Verstärkung durch die medikamentös-induzierte Vasokonstriktion.

In dieser Studie klagten zwei (28,6%, $p > 0,01$) von 7 TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese über Kopfschmerzen während TGA: * In einem der beiden Kopfschmerz-Fälle ging der TGA eine visuelle Aura voraus. Diese TGA-Patientin hatte eine leere Anamnese bezüglich valsalvaähnlicher Vorereignisse, jedoch einen auffälligen duplexsonographischen Befund der Vv. jugulares internae unter Valsalva. Der positive Valsalva-Duplexsonographie-Befund spricht für einen durch retrograden Fluß bedingten Hypertonie-Kopfschmerz [Crawford, S. C. 1995; Knappertz, V. A. 1996]. Gegen diesen spricht die leere Anamnese bezüglich valsalvaähnlicher Vorereignisse. Aufgrund des Vorliegens der für die TGA untypischen Aura, wäre die TGA in diesem Fall auch als ein mögliches Migränekorrelat („rein amnestischer Anfall“ [Hodges, J. R. 1990 B]) zu sehen. * Im zweiten Fall von Kopfschmerz während TGA bei einer Migräne-positiven TGA-Patientin ging der TGA-Episode keine Aura voraus. Die Patientin wies valsalvaähnliche Vorereignisse bei pathologischem Valsalva-Duplexsonographie-Befund auf. Damit kann der Kopfschmerz in diesem Fall entweder durch den retrograden Fluß unter Valsalva mit venöser Hypertension

erklärt werden [Crawford, S. C. 1995; Knappertz, V. A. 1996] oder Ausdruck eines Migränekorrelats sein.

Weiter gilt, dass in unserem TGA-Kollektiv alle TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese und ohne PFO (n=5) einen positiven Valsalva-Duplexsonographie-Befund der Jugularis-interna-Venen aufweisen. Die Bedeutung dieses gefundenen signifikanten Zusammenhangs von positiver Migräne-Anamnese und pathologischem Duplexsonographie-Befund bleibt zunächst offen, mag gegebenenfalls die „Spreading-depression“-Theorie [Olesen, J. 1986 B] stärken. Dieses ist jedoch aufgrund der mangelhaften Studienlage zur SD beim Menschen sehr spekulativ, theoretisch aber denkbar, da die Spreading-depression durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden kann, darunter die Hypoxie [Bures, J. 1974]. Wir konnten aufgrund unserer PWI-Daten-Auswertung (Panoma®) eine hippokampale Minderperfusion bei Vorliegen von Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz und Valsalvaprovokation finden. Diese könnte gemäß Bures eine Welle der Spreading-depression auslösen [Olesen, J. 1986 A, B]. Die Migräne, ihre Aura und ihre vaskulären Auswirkungen wurden von Lauritzen [Lauritzen, M. 1994] durch die Spreading-depression-Theorie zu erklären versucht. Eine mögliche TGA-Migräne-Assoziation [Kushner, M. J. 1990] belegen PET-Analogien beider Entitäten [Woods, R. P. 1994; Eustache, F. 1997]. Letztlich schreibt Schmidtke [Schmidtke, K. 1998 A, B], dass möglicherweise die Migräne, wie die TGA, auf vergleichbaren gemeinsamen Mechanismen wie der Spreading-depression basieren. Dies erkläre möglicherweise die hohe Ko-Prävalenz von Migräne und TGA. Dafür sprechen auch die klassischen, der Migräne vorausgehenden Ereignisse wie körperliche Anstrengung, psychischer Streß oder Geschlechtsverkehr [Frank, G. 1977; Olivarius, B. D. 1979; Caplan, L. R. 1981; Crowell, G. F. 1984; Stillhard, G. 1990; Schmidtke, K. 1998 A], die sich auch als valsalvaähnliche Vorereignisse in der Anamnese von TGA-Patienten finden lassen [Lewis, S. L. 1998; Sander, D. 2000]. Jedoch bleibt zu betonen, dass diese Überlegung in Anbetracht der Schwierigkeit eine Spreading-Depression auch diagnostisch in vivo nachzuweisen [Röther, J. 2000] höchst spekulativ bleibt und noch weiterer klärender Untersuchungen bedarf.

d) Assoziierte Erkrankungen

TGA-Betroffene sind gesund, wenn die transiente globale Amnesie eintritt. Untersuchungen zeigen, dass sich bei TGA-Patienten keinerlei relevante Erkrankungen, einschließlich neurologischer Art, finden lassen [Hodges, J. R. 1990A, B]. Ebenfalls bleiben CT- und MRT-Bildgebung bezüglich präexistenter Hirnschädigung unauffällig. Auch in unserem TGA-

Kollektiv findet sich kein Hinweis auf eine organische Hirnschädigung, kein TGA-Patient war an Epilepsie erkrankt. Viele der bis 1985 beschriebenen TGA-Fälle unterlagen nicht den strengen Definitionskriterien Caplans zur TGA [Caplan, L. R. 1985 A]. TGA-Fälle mit atypischen Verläufen wurden ebenfalls als TGA benannt. Es handelte sich jedoch oftmals um organisch bedingte Amnesien infolge morphologischer Schädigung gedächtnisrelevanter Hirnstrukturen im Bereich der Temporallappen und Thalami bei Hirntumor, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Enzephalitis, subduralem Hämatom, subarachnoidaler Blutung [Monzani, V. 2000], Hydrocephalus, Arachnoidalzyste und Intoxikation [Frederiks, J. A. M. 1993]. Diese Schädigungen führen seit der Einführung der Kriterien Caplans 1985 zum Ausschluß der Diagnose TGA.

5.2. Diskussion Duplexsonographie

Zur Prävalenz der Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz

Insuffiziente Klappensegel zeigen sich in der Konsistenz verändert. Sie lassen sich leicht falten und widersetzen sich kaum einer manuellen Retroversion [Dresser, L. P. 1987]. Es wird angenommen, dass es sich bei inkompetenten oder nicht vorhandenen Jugularis-interna-Venenklappen um Normvarianten innerhalb der Population handelt, die einer Ungleichverteilung unterliegen [Hayt, D. B. 1976]. Eine ultrasonographisch durchgeführte Bevölkerungs-Querschnitts-Studie in Luftkontrast-Technik [Ratanakorn, D. 1999] an 125 gesunden Personen ergab eine Prävalenz an Jugularis-interna-Venenklappen von 96,8%, während sich bei 3,2% keine Klappen finden ließen [Akkawi, N. M. 2002]. Diese Ergebnisse entsprechen vorausgehenden post-mortem [Harmon, J. V. Jr 1986] und in-vivo Studien [Lepori, D. 1999].

Eine erstmals von Sander et al. [Sander, D. 2000] duplexsonographisch festgestellte signifikante Häufung von Vena-jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz bei TGA-Patienten unter Valsalva-Bedingungen (80%) vs. gesunder Kontrollen (20%), konnten seither zwei italienische Gruppen bestätigen [Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003]. Sie verwendeten dabei die Luftkontrast-Ultraschallvenographie-Technik, eine noch sensitivere Methode zur Detektion der Jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz [Ratanakorn, D. 1999]. In den von uns durchgeführten duplexsonographischen Untersuchungen der beiden Jugularis-interna-Venenklappen in Ruhe, unter moderaten und maximalen Valsalva-Bedingungen bei 22 post-TGA-Patienten vs. 11 gesunden, gematchten Kontrollen, konnten wir ebenfalls eine

z.T. signifikant erhöhte Insuffizienz-Prävalenz bei TGA-Patienten finden. Diese betrug 68,2 (n=15) vs. 9,1% (n=1) unter Valsalva-max-Bedingungen ($p < 0,01$) und 68,2 vs. 27,3% unter moderaten Valsalvabedingungen ($p > 0,01$). Damit entsprechen unsere Ergebnisse denen aus Vorstudien [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003].

Ein Risikofaktor für die Jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz ist das Alter. Die Insuffizienz-Prävalenz steigt signifikant mit dem Alter an (< 50 Jahre, 20%) [Akkawi, N. M. 2002]. Unter den 11 von uns untersuchten Kontrollen aus der gesunden Normalbevölkerung fanden sich 3 (27,3%) mit retrograder Durchströmungspathologie unter Valsalva, darunter nur eine (9,1%) mit gesicherter Insuffizienz-Manifestation im Alter < 50 Jahre (Untersuchungszeitpunkt: 49 Jahre). Dies legt nahe, dass es sich bei der Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz weniger um ein rein angeborenes Phänomen handelt, sondern um das Produkt eines dynamischen Prozesses, der durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, die mit dem Alter an Häufigkeit zunehmen bzw. im Alter akkumulieren. In unseren Untersuchungen zur Vena-jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz unter Valsalva fand sich in der TGA-Gruppe eine Gesamt-Insuffizienz-Prävalenz (Bedingung: Insuffizienz während mindestens 1 Modalität) von 77,3% (n=17), mit duplexsonographisch in 58,8% (n=10) einer bilateralen und in 41,2% (n=7) einer unilateralen Klappenbeeinträchtigung. Bei unilateraler Insuffizienz war die rechte Venenklappe mit 35,3% (n=6) signifikant ($p < 0,01$) häufiger betroffen als die linke Venenklappe mit 5,9% (n=1). Im Vergleich mit den Kontrollen zeigte sich bei signifikant niedriger Insuffizienz-Prävalenz (27,3 vs. 77,3%) eine nur rechtsseitige (n=3 von 3) Venenklappen-Insuffizienz. Eine Dominanz der rechtsseitigen (30,2%) gegenüber der linksseitigen (6,4%) Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz stellte schon Akkawi bei seinen Untersuchungen an 30 post-TGA-Patienten fest [Akkawi, N. M. 2001]. Die Erklärung für die rechtsseitige Dominanz der Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz gründet möglicherweise auf a) der topographisch größeren Nähe der rechten Jugularis-interna-Venenklappe zur Thoraxhöhle und b) auf dem größeren Umfang der rechten Venenklappe im rechts-vs.-links-Vergleich [Dresser, L. P. 1987]. Damit ist die rechte Jugularvenenklappe bei valsalvaähnlichen Aktivitäten aus zweierlei Gründen höheren retrograden Drücken ausgesetzt als die linke. Sie neigt somit in höherem Maße zur Insuffizienz. Sollte diese Annahme zutreffend sein, könnten alle Zustände, die zu einem anhaltenden Anstieg des intrathorakalen Drucks führen, eine Insuffizienz der Jugularis-interna-Venenklappen fördern.

Die meisten bikuspiden Venenklappen des Körpers, wie auch die Jugularis-interna-Venenklappen, sind so ausgerichtet, dass ihre Segel parallel zu den die Vene umgebenden Strukturen verlaufen [Edwards, E. A. 1936]. Diese Anordnung führt dazu, daß benachbarte

Strukturen die Segel zusätzlich aufeinanderpressen helfen und damit die Suffizienz der Klappen unterstützen. Im Bereich der Vena-jugularis-interna-Klappen, am Übergang zwischen Hals und Thorax, finden sich nicht konsequent die Vene umgebende komprimierende Strukturen. Altersbedingt beginnende Klappenveränderungen mit ersten Insuffizienz-Erscheinungen können dadurch nicht mittels umgebender komprimierender Strukturen kompensiert werden. Damit kommt es leichter zum Reflux als anderswo [Maros, T. 1981]. Es ist denkbar, dass mit Aufrichtung des Menschen der Selektionsdruck zur bikuspiden Jugularis-interna-Venenklappe nicht so stark ausgeprägt war wie in anderen Regionen des Körpers. So lassen sich trikuspide Jugularis-interna-Venenklappen-Formationen immer wieder finden [Dresser, L. P. 1987]. Die Vermutung, dass trikuspide Klappen zu Insuffizienzen prädisponieren, konnte Dresser durch hämodynamische Untersuchungen an autoptisch entnommen Klappen jedoch widerlegen [Dresser, L. P. 1987]. Seine ex-vivo Ergebnisse konnten in einer in-vivo Studie mittels Swan-Ganz-Katheter bestätigt werden [Fisher, J. 1982]. Ob TGA-Patienten häufiger an trikuspiden Klappen leiden als der Durchschnitt der Bevölkerung wurde bisher autoptisch nicht untersucht, entbehrt aber durch die Ergebnisse von Dresser und Fisher jeglicher Grundlage.

Zur Bedeutung der Vena-jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz

Untersuchungen, die den Umfang der Jugularis-interna-Venen im Seitenvergleich studierten, fanden in aller Regel eine größere rechte Vene und damit verbunden eine größere rechtsseitige Venenklappe [Dresser, L. P. 1987, Grant's atlas of anatomy, 1983]. Beidseitig durchgeführte, quantitative Doppler-Flußmessungen der Venae jugulares internae ließen erkennen, dass die kranial-venöse Drainage gewöhnlicherweise asymmetrisch, mit Hauptabfluß über die größere rechte Jugularis-interna-Vene, erfolgt. Dabei zeigt sich, dass bei unilateraler Jugularis-interna-Okklusion ein kompletter kontralateral-kompensatorischer Abfluß nur über die größtenstärkere Jugularis-Seite erfolgen kann. Das heißt, daß bei Linksseitenokklusion in der Regel ein komplett-kompensatorischer venöser Blutshift nach rechts, mit uneingeschränktem Abfluß rechts möglich ist, während es bei Okklusion der größtenstärkeren, meist rechten, Jugularis-interna-Vene zu einer venösen Abflusstauung mit intrakranieller Kongestion kommt [Cowan, F. 1983].

Insgesamt betrachtet erfolgt die zerebral-venöse Drainage in der Hauptsache über die Venae jugulares internae und nur zu einem geringen Teil über den Plexus venosus vertebralis internus und externus. So beträgt der venöse Blutvolumenfluß („venous blood volume flow“,

kurz vBVF) der Jugularis-interna-Venen durchschnittlich bei Erwachsenen 720 ± 232 ml/min, während dieser gemessen im Plexus venous vertebralis internus und externus bei nur 47 ± 33 ml/min, und damit etwa 15-fach niedriger, liegt [Schreiber, S. J. 2003]. Messungen bei Kindern mit bilateraler Jugularisvenen-Okklusion zeigen infolge einer intrakraniellen Drucksteigerung, einen Abfall des arteriell-intrakraniellen Bluteinstroms. Dieser durch Jugularisvenen-Okklusion bedingte Druckanstieg konnte selbst durch maximale Steigerung des zerebral-venösen Abstroms über den zweiten Weg, den Plexus venosi vertebrales in- und externus, nicht verhindert werden [Cowan, F. 1983]. Damit zeigt sich, dass die vollständige Kompensation einer behinderten zerebral-venösen Jugularis-Drainage nicht durch eine Abfluß-Steigerung im Kollateral-Abflußgebiet, den Vertebralisvenenplexus, erreicht werden kann. Dies belegen auch quantitative Untersuchungen, die zeigen, dass die maximale Steigerung des kompensatorischen vBVF der Vertebralisvenen bezogen auf die Ruheleistung den Faktor 3,95 nicht überschreitet ($vBVF_{\max}: 186 \pm 70$ ml/min vs. $vBVF_{\text{Ruhe}}: 47 \pm 33$ ml/min). Somit wird eine venöse Kongestion nur unzureichend verhindert. Anschaulich wird dies belegt durch einen Fallbericht über eine fatal endende intrakranielle Hypertension infolge einer unbemerkten bilateralen Obstruktion der Venae jugulares internae [Schummer, W. 2002]. Eine einfache und schnelle Bedside-Methode, um orientierend den Grad einer zerebral-venösen Abflussstörung bei Verdacht auf eine venöse Kongestion einzuschätzen, stellt laut Schummer die transkraniale farbkodierte Duplexsonographie dar [Schummer, W. 2002]. Es wäre sicher von Interesse transkraniale Duplexsonographie-Untersuchungen in der perakuten Phase der TGA durchzuführen, um mehr über die zerebral-venöse Abflusssituation zu diesem Zeitpunkt der TGA zu erfahren.

Die Insuffizienz der größtendominanteren, meist rechten, Jugularis-interna-Venenklappe spielt bei der Entwicklung einer venösen Kongestion, infolge des asymmetrischen Hirnabflusses, anzunehmenderweise die entscheidendere Rolle. Akkawi [Akkawi, N. M. 2001], wie auch wir konnten eine deutliche Rechtsseiten-Insuffizienz-Dominanz der Vena jugularis interna bei TGA-Patienten vorfinden, welche eine zerebral-venöse Kongestion stark begünstigt [Cowan, F. 1983].

Zum Zusammenhang einer Vena-jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz und der TGA-Entstehung

Bei TGA-Patienten fällt auf, dass diese zum einen signifikant häufiger an einer Insuffizienz der Jugularis-interna-Venenklappe leiden [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy

Akkawi, N. 2003] und zum anderen anamnestisch fast regelhaft [Frederiks, J. A. M: 1993] valsalvaähnliche Ereignisse vor Eintreten der TGA schildern [Lewis, S. L. 1998; Klötzsch, C. 1996]. Dabei führt die Kombination „Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz plus Valsalva“ zu einem ungehindert stattfindenden retrograden Blutfluß innerhalb der Jugularis-interna-Vene mit daraus resultierender venös-intrazerebraler Kongestion [Lewis, S. L. 1998; Sander, D. 2000]. Diese kann zu einer transienten Störung der Hirnfunktionen führen [Brownlow, R. L. Jr 1985]. Im Falle TGA kommt es zu einer transienten Störung im Bereich der besonders empfindlichen, gedächtnisrelevanten, diencephalen Hirnstrukturen [Lewis, S. L. 1998]. In unseren Untersuchungen konnte bei 15 (78,9%) von 19 TGA-Patienten ein signifikanter ($p < 0,01$) Zusammenhang zwischen positiver valsalvaähnlicher Vorereignis-Anamnese und positivem Valsalva-Duplexsonographie-Befund gezeigt werden. Umgekehrt wiesen TGA-Patienten ($n=3$) mit negativer Valsalva-Vorereignis-Anamnese stets (100,0%; $p < 0,01$) einen unauffälligen, d. h. negativen, Valsalva-Duplexsonographie-Befund der Jugularis-interna-Venen auf. Dies bestätigt, dass TGA-Patienten mit valsalvaähnlichem Vorereignis durch eine Klappeninsuffizienz-Häufung (Valsalva positiv), mit ungehindert stattfindender retrograder Durchströmung der Vena jugularis interna, zu einer venös-zerebralen Kongestion prädisponiert sind. Dies unterstützt die Hypothese Lewis' [Lewis, S. L. 1998].

Ein Zusammenhang zwischen TGA und einer venös-bedingten Schädigung bzw. Dysfunktion des mediobasalen Temporallappens [Lewis, S. L. 1998] lässt sich durch weitere Befunde belegen: in einem Fallbericht wird ein amnestisches Syndrom bei beidseitig venösem Infarkt mediotemporal in Folge einer Sinusvenenthrombose geschildert [Borghain, R. 1995]. Schreiber et al. [Schreiber, S. J. 2003] konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass der Vertebralisvenenplexus allein (Kollateralabflußweg) bei einer Vena-jugularis-interna-Abflussbehinderung, wie sie auch unter Valsalva bei Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz (TGA) vorkommt, nicht imstande ist den zerebral-venösen Abfluß vollständig zu kompensieren. Es kommt zu einer intrazerebral-venösen Kongestion, die zu einem Absinken der intrazerebral-arteriellen Perfusion führt (Hypoperfusion) [Cowan, F. 1983; Schummer, W. 2002]. Es ist anzunehmen, daß auch TGA-Patienten mit Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz und valsalvaähnlicher Vorereignis-Anamnese dieser venösen Kongestion ausgesetzt waren. Diese Befunde und Überlegungen führen zu der Überzeugung der Richtigkeit der Hypothese Lewis' zur TGA-Entstehung infolge venöser Kongestion. Basierend auf diesen Befunden ist es plausibel, dass es bei TGA-Patienten mit retrograder Durchströmung der Vena jugularis interna unter Valsalva zu einer kurzzeitigen venösen Stase

mit konsekutiver, amnesiewirksamer Ischämie in gedächtnisrelevanten Strukturen gekommen ist [Lewis, S. L. 1998; Sander, D. 2000].

In Hinblick auf eine TGA-Prävention und der Annahme, daß eine Vena-Jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz eine entscheidende Rolle in der Ätiopathogenese der TGA spielt, stellt sich die Frage wie gegebenenfalls solche Klappeninsuffizienzen verhindert werden können. Unbeeinflussbare Faktoren wie die genetisch festgelegte Klappenmorphologie und die Bindegewebsbeschaffenheit entziehen sich protektiver Maßnahmen, ebenso das Alter. Anders gilt es durch entsprechende Vorkehrungen der Entstehung einer entzündlich veränderten Jugularis-Venenklappe entgegenzuwirken (Cave: zentraler Venenkatheter). Durch vernünftiges Handeln ist eine dauerhafte Überbeanspruchung der Vena-jugularis-interna-Klappen zu vermeiden. Dazu gehört bei entsprechender Prädisposition sicherlich das Meiden einer regelmäßig längerdauernden Kopf-tief-Haltung. In unserem Kollektiv fand sich dazu eine 61jährige post-TGA-Patientin mit ausgeprägter Varikosis der Beine (allgemeine Bindegewebschwäche), die angab, seit 20 Jahren täglich Kopfstandübungen zum meditativen Yoga gemacht zu haben. Ihr duplexsonographischer Jugularis-interna-Befund wies beidseits unter Valsalva ein pathologisch-retrogrades Flußmuster auf. Postepisodisch habe sie die Übungsfrequenz reduziert. Die Patientin blieb seither (Follow-up t = 5 Jahre) rezidivfrei. Gegebenenfalls bestand hier ein Zusammenhang. Weiter zeigen Untersuchungen, dass eine unterlassene Korrektur einer langjährig bestehenden kardialen Trikuspidalklappen-Insuffizienz sich schädigend auf die Schließfunktion der hauptdrainierenden rechten Jugularis-interna-Venenklappe auswirkt. Ausgelöst durch einen fortwährenden erhöhten zentralvenösen Druck, kommt es in Folge gehäuft zu einer frühen Jugularis-interna-Klappeninsuffizienz-Manifestation [Fisher, J. 1982]. In unserer Studie fand sich kein Teilnehmer mit Trikuspidalklappenanomalie. Es wäre sicherlich von Interesse, im Sinne einer weiteren Verifizierung von Lewis' Hypothese, Patienten mit Trikuspidalklappen-Insuffizienz auf amnestische, TGA-ähnliche Episoden, gegebenenfalls unter wiederholter Valsalva-Provokation, hin zu untersuchen.

5.3. Diskussion DWI

Ziel dieser Untersuchung mittels „DWI unter Valsalva-max-Bedingungen“ (Dauer mindestens 20 sec) bei 15 post-TGA-Patienten (Gruppe I) war es, die intrazerebralen Auswirkungen einer retrograden Durchströmung der Vena jugularis interna bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz (n=12; 80%) im Vergleich zum Nullfluß bei Klappensuffizienz (n=3; 20%) zu analysieren. Es wurde vermutet, dass eine retrograde Durchströmung zu meß- bzw. sichtbaren intrazerebralen Veränderungen im Bereich der Hippokampusformation führt, basierend auf der Hypothese Lewis', wonach die TGA durch eine venös-ischämische Kongestion in gedächtnisrelevanten Arealen bedingt wird [Lewis, S. L. 1998]. Es sollte gezeigt werden, ob sich so frühischämische Veränderungen hippokampal nachweisen lassen. Dazu wurde untersucht, (1) ob sich bei Valsalva-positiven TGA-Patienten generell Veränderungen in der „DWI 5-min-post-Valsalva“ zeigen lassen, und (2) ob sich diese TGA-Patienten von jenen mit negativem Valsalva-Duplexsonographie-Befund unterscheiden.

Im Ergebnis gelang es nicht, weder bei den duplexsonographisch auffälligen, noch bei den duplexsonographisch unauffälligen TGA-Patienten in der „DWI 5-min-post-Valsalva“ pathologische Signalintensitätsveränderungen zu zeigen. Die ADC-Bilder blieben ebenfalls unauffällig. Damit konnte mittels unseres Modells, der „DWI 5-min-post-Valsalva“, die vermutete früh-venöse Ischämie bei venöser Kongestion in gedächtnisrelevanten Arealen wie der Hippokampusformation nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der negativen Befunde in der DWI, einschließlich der ADC-Bildgebung, wurde auf Vergleichsaufnahmen von gematchten Kontrollen, sowie auf weitere intensive Signalintensitätsberechnungen verzichtet. Stattdessen erweiterten wir das Konzept um die PWI.

Die Grundlage der Überlegung die DWI als adäquate Methode zum Nachweis der erwarteten frühischämischen Veränderungen im Hippokampus zu wählen, basiert auf folgenden Tatsachen:

- Der DWI gelingt es frische Infarkte schon innerhalb weniger min nach Gefäßverschuß, vs. 7 h bei T₂-gewichteter Bildgebung, darzustellen [Moseley, M. E. 1993; Hasegawa, Y. 1994 A]. Damit zeichnet sich die DWI gegenüber der T₂-gewichteten Bildgebung durch eine deutlich höhere Sensitivität bezüglich eines Infarktgeschehens in der frühaktuten Phase aus [Moseley, M. E. 1990 A-C; Mintorovitch, J. 1991; Benveniste, H. 1992; Chien, D. 1992; Warach, S. 1992 A, B & 1996 A, B]. Die DWI gilt damit als wichtiges Instrument 1) zur frühen Infarkt-Detektion, 2) zur Unterscheidung frischer Infarkte von

alten Läsionen und 3) zur Lokalisation kleiner Infarkte [van Gelderen, P. 1994; Bartylla, K. 1997].

- Die Vorteile der DWI liegen weiter in der Armut an Bewegungsartefakten infolge ultrakurzer Aquisitionszeiten [Bartylla, K. 1997; Welch, K. M. 1995; Loubunoux, I. 1997; Lutsep, H. L. 1997]. Dies war bei der Valsalva-Provokation von Vorteil.

Frische Infarkte führen über das zytotoxische Ödem zu einer ADC-Reduktion, aus welcher eine Erhöhung in der Signalstärke der DWI resultiert. Optische Folge ist eine hyperintense DWI-Darstellung des betroffenen Infarktareals. Dabei kennzeichnet das Absinken des Diffusionskoeffizienten „ADC“ das Erreichen einer kritischen Perfusionsgrenze. Unterhalb ihrer kommt es zu einem Zusammenbruch des Energiehaushalts der Zelle und damit des stabilen Membranpotentials mit neuronaler Dysfunktion [Busza, A. L. 1992], wie sie auch der TGA zugrunde liegt. Es wird angenommen, daß primär das Zusammenbrechen des Energiehaushaltes für die unmittelbare DWI-Veränderung verantwortlich ist [Benveniste, H. 1992; Back, T. 1994; Hossmann, K. A. 1994; Mintorovitch, J. 1994; van Gelderen, P. 1994; Loubunoux, I. 1997]. DWI-Veränderungen sind nicht spezifisch [Baird, A. E. 1997]. Neben der Ischämie ist differentialdiagnostisch an eine Enzephalitis oder an eine transiente Störung, wie der Spreading-depression, zu denken. Zur Unterscheidung sind bekannte Richtwerte des ADC-Wertes hilfreich [Dardzinski, B. J. 1993; Schaefer, P. W. 1997; Gass, A. 2001]. Eine venös bedingte Ischämie mit komplexer Abfolge von zytotoxischem und vasogenem Ödem kann ebenfalls mittels DWI untersucht werden [Chu, K. 2001]. Dabei werden Signalanhebungen in der DWI bei verminderten ADC-Werten zu frühen Zeitpunkten eines venösen Stauungsinfarkts beobachtet [Röther, J. 1996 A]. Die Signalanhebungen gelten generell als Marker für ein zytotoxisches Ödem und lassen sich so auch bei der zerebralarteriellen Ischämie finden [Kidwell, C. S. 1999]. Doch anders als bei der zerebralen Ischämie des arteriellen Insults, wo frühe DWI-Läsionen nur zum Teil reversibel sind, da sie sowohl irreversibel infarziertes Gewebe als auch Penumbra widerspiegeln [Kidwell, C. S. 2003], zeigen die Signalveränderungen der venös-bedingten Ischämie stets ihre Reversibilität über einen Zeitraum von Tagen [Chu, K. 2001]. Wir hofften diese reversiblen, venös-ischämisch-bedingten Signalveränderungen in der DWI durch ein geeignetes Provokations-Konzept (Valsalva-max-Manöver, Φ Dauer: 20 sec) bei TGA-Patienten mit Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz nachweisen zu können. Die DWI erfolgte nach einer Pause von 5 min, gemäß tierexperimenteller Ergebnisse Moseleys [Moseley, M. E. 1993]. Die Ergebnisse fielen jedoch allesamt negativ aus.

Wichtig ist in dem Zusammenhang festzustellen, dass durch unser Provokations-Konzept keine TGA ausgelöst werden konnte. Es ist anzunehmen, dass die Valsalva-Provokation zu schwach in Bezug auf Dauer und Intensität war, um eine hippokampal-venöse Ischämie, infolge venöser Kongestion, hervorzurufen. Bezüglich der Intensität bedenke man in welcher Summe von psychisch-physisch belastenden Umständen sich viele TGA-Patienten vor ihrer Episode befanden [Fragebogen]. Dies belegt z.B. die hohe Prävalenz an valsalvaähnlichen Vorereignissen in Gruppe II (DWI+PWI), die bei 100,0% lag. Ein Umstand, den wir durch unser modellhaftes Provokations-Konzept nicht nachahmen konnten. Im Ergebnis konnte so speziell bei keinem der Valsalva-max-positiven TGA-Patienten (80%), anders als erhofft, eine DWI- bzw. ADC-Auffälligkeit unter Valsalva bzw. in der DWI „5-min-post-Valsalva“ gezeigt werden. Eine Abgrenzung zu den Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (20%) blieb so ebenfalls aus. Neuere Studienergebnisse zeigen, dass anders als bei Moseley, frühestens 39 min nach Infarkt in der DWI Signalveränderung sichtbar werden. Bei kleineren Infarkten verlängert sich die Zeit sogar auf > 90 min [Yoneda, Y. 1999]. Es bleibt dadurch noch die Möglichkeit, daß der erhobene Negativ-DWI-Befund „5-min-post-Valsalva“ damit erklärt werden kann, daß der Aufnahmezeitpunkt zu früh gewählt wurde. Also bevor es zu sichtbaren venös-ischämischen Veränderungen in der DWI-Aufnahme kommen konnte. Dagegen spricht aber auch das Ergebnis Kurokawas et al. [Kurokawa, Y. 1990 A], die erst nach einer 15 bzw. 30 minütigen Okklusion des Sinus sagittalis superior bei der Ratte mittels der NADH-Fluoreszenzmethode an Hirnschnitten venös-ischämisch bedingte, früh-metabolische Veränderungen nachweisen konnten. Dies verdeutlicht noch einmal, dass die Dauer unseres Provokationsmanövers deutlich zu kurz gewählt war, um Veränderungen hervorrufen zu können.

Um jedoch die Richtigkeit von Lewis' Überlegungen zur venösen Kongestion und dem Entstehen einer TGA, unabhängig unserer Negativbefunde, weiter zu unterstützen, zeigen eine Reihe von Arbeiten [Crawford, S. C. 1995; Borgohain, R. 1995; Makada, T. 1995; Kurata, A. 1994; Ito, M. 1995], dass eine venöse Kongestion, bei entsprechender Lokalisation, über die venöse Ischämie, zu teilweise reversiblen Veränderungen in der Bildgebung führt und Auswirkungen auf das Gedächtnis hat: Crawford et al. [Crawford, S. C. 1995] beschreiben in einer Synopsis von Literatur und eigenen Studienergebnissen, daß durch Thrombose tiefer Zerebralvenen (Venae cerebrales internae, Vena cerebri magna Galeni bzw. Sinus rectus) es zu einer venös-bedingten Ischämie kommt, die häufig in einem beidseitigen Infarkt der Thalami endet und klinisch als Amnesie manifest wird. Borgohain et al. schildern den Fall eines amnestischen Patienten mit beidseitigem venösen Mesiotemporallappen-Infarkt

als Komplikation einer Sinus-cavernosus-Thrombose [Borghain, R. 1995]. Weiter wird berichtet, daß eine arterio-venöse Malformationen, über eine venöse Hypertension, zu einer venösen Ischämie führt, die potentiell reversible, venöse Veränderungen bewirkt [Nakada, T. 1985; Kurata, A. 1994; Ito, M. 1995]. Ito et al. [Ito, M. 1995] berichten von einem Patienten mit arterio-venöser, in den Sinus rectus drainierenden, Malformation, welcher sich mit Gedächtnisstörungen vorstellte. Im MRI zeigten sich beidseits hyperintense Läsionen der Thalami. Sowohl die klinischen Befunde, als auch das MRI post-OP waren unauffällig. Die Amnesie verschwand. Dies läßt auf eine reversible neurofunktionelle Störung bei venöser Hypertension im Bereich des Dienzephalons schließen. Weiterhin konnten Keller et al. [Keller, E. 1999] und Lovblad et al. [Lovblad, K. O. 2001] ebenfalls transiente DWI-Veränderungen bei venöser Kongestion infolge Sinusvenenthrombose und tiefer Zerebralvenenthrombose zeigen. Es ist bekannt, daß die venös-bedingte Ischämie bei venöser Hypertension auftritt, sobald die arterielle Perfusion unter ein kritisches Niveau fällt [Kurokawa, Y. 1990 A, B; Kurata, A. 1994; Ito, M. 1995]. Eine eintretende transiente, venös-bedingte Ischämie der Hippokampi bzw. von Teilen des Dienzephalons ist imstande vorübergehend Mechanismen der Gedächtnisbildung außer Kraft zu setzen. Lewis glaubt so die TGA erklären zu können [Lewis, S. L. 1998].

Zusammenschau bisheriger Arbeiten zu TGA und DWI-Veränderungen

Von verschiedenen bisher veröffentlichten Arbeiten zu TGA und DWI, konnten einige Autoren eine DWI-Auffälligkeit im Sinne einer fokalen bzw. flächenhaften Hyperintensität bei TGA-Patienten zeigen [Woolfenden, A. R. 1997 (t = 6 h nach TGA-Beginn, n=1); Strupp, M. 1998 (t = 18-27 h nach TGA-Beginn, n=10); Ay, H. 1998 (n=1); Greer, D. M. 2001 (t = 4 h nach TGA-Beginn, n=1); Inamura, T. 2002 (t = 1 h nach TGA-Beginn, n=1); Matsui, M. 2002 (n=1); Jeong, Y. 2003 (n=1); Saito, K. 2003 (n=1)], andere hingegen nicht [Budson, A. E. 1999 (t = 19 h nach TGA-Beginn, n=1); Gass, A. 1999 (t = 1-8 h nach TGA-Beginn, n=8); Huber, R. 2002 (t = 6-44 h nach TGA-Beginn, n=10)].

In der Gruppe derjenigen Autoren, die eine DWI-Hyperintensität nachweisen konnten, finden sich aber nur drei [Woolfenden, A. R. 1997; Ay, H. 1998; Greer, D. M. 2001], mit permanenten T₂-Veränderung im Sinne eines Infarktgeschehens, während bei den anderen die DWI-Läsionen reversibel waren und sich keine T₂-Veränderung zeigten [Strupp, M. 1998; Inamura, T. 2002; Matsui, M. 2002; Jeong, Y. 2003; Saito, K. 2003]. Was spricht nun für die Hypothese der transienten bzw. permanenten zerebralen Ischämie? Zum einen ist es das

plötzliche Einsetzen der TGA, zum anderen sind es SPECT- und PET-Befunde während und nach TGA, die teilweise sehr ischämietypische Befunde zeigen [Stillhard, G. 1990; Matsuda, H. 1993; Jovin, T. G. 2000]. Eine Läsionszunahme primärer DWI-Befunde, wie sie sich nur bei Woolfenden et al. [Woolfenden, A. R. 1997] finden lässt, ist ebenfalls infarkttypisch. Dies belegen beobachtete Intensitäts- und Volumenzunahmen von DWI-Läsionen post Infarkt [Baired, A. E. 1997; Lutsep, H. L. 1997]. Auch das Auftreten der TGA im Anschluß an eine Vertebralisangiographie [Woolfenden, A. R. 1997; Meder J. F. 1997; Schamschula, R. G. 1994; Pexman, J. H. 1983], für die das Risiko einer ischämischen Komplikation bekannt ist, ist ein Argument für die Infarkt-Theorie. Auch postulierten Sedlacek et al. [Sedlacek, O. 2003) aufgrund einer Beobachtung kürzlich, dass bei allen TGA-Patienten verspätet DWI-Hyperintensitäten zu erwarten sind. In einer prospektiven Studie konnten Winbeck et al. [Winbeck, K. 2003 A, B] bei 35% der TGA-Patienten innerhalb von 72 h nach TGA DWI-Läsionen nachweisen. Interessanterweise waren die TGA-Patienten mit DWI-Veränderungen signifikant häufiger von arteriosklerotischen Veränderungen der A. carotis betroffen. So sprechen diese Befunde, zumindest bei dieser Subgruppe, eher für eine arteriell-ischämische Genese der TGA. Gegen eine solche Annahme sprechen jedoch die deutlich bessere Prognose und das geringer ausgeprägte kardiovaskuläre Risikoprofil von TGA-Patienten im Vergleich zu TIA-Patienten [Zorzon, M. 1995].

Während Strupp et al. [Strupp, M. 1998] bei 70% ihrer akut-TGA-Patienten flächenhaft-hyperintense Läsionen nachweisen konnten, gelang dies weder Gass [Gass, A. 1999], Budson [Budson, A. E. 1999], noch Huber [Huber, R. 2002] et al.. Bei Patienten mit akutem Schlaganfallereignis besitzt die DWI 2-6 h nach Symptombeginn eine Sensitivität von 94-100% [Warach, S. 1995; Lovblad K. O. 1998; Gonzalez, R. G. 1999; Weber, J. 2000]. Auch TIA-Patienten zeigen in 21-67% hyperintense DWI-Läsionen [Kidwell, C. S. 1999; Rovira, A. 2002; Crisostomo, R. A. 2003], besonders wenn der Aufnahmezeitpunkt jenseits von 12 h liegt. Obwohl Huber et al. [Huber, R. 2002] die Aufnahmen Φ 18 h nach Symptombeginn durchführten, liessen sich bei keinem der 10 TGA-Patienten DWI-Hyperintensitäten nachweisen. Dies veranlasste Huber et al. zu behaupten, dass zumindest in ihrem TGA-Kollektiv die ischämische Ursachentheorie auszuschließen sei. Dies bekräftigen auch die durchweg negativ gebliebenen ADC-Berechnungen, die somit auch eine SD ausschließen. Da, wie eingangs schon erwähnt, DWI-Veränderungen ätiologisch unspezifisch sind, wurde von Strupp et al. spekuliert, dass die transient-flächenhaften DWI-Veränderungen Ausdruck einer SD sind [Röther, J. 1996 C; James, M. F. 1999; Kastrup, A. 2000; Smith, J. M. 2001]. Die Spreading-depression wurde allerdings bisher nur an Nagetieren und Katzen, aber noch nie

überzeugend am Menschen nachgewiesen [Röther, J. 2000]. Weiterhin spricht gegen diese Theorie, dass sich die SD nicht an Gefäßterritorien hält und damit nicht erklärt ist, warum keine weiteren neurologischen Defizite angetroffen werden. Gass et al. [Gass, A. 1999 A] sind den Ergebnissen Strupps et al. gegenüber skeptisch [Gass, A. 1999 A, B]. Gass stellt die von Strupp gewählte steady-state-free-precession (SSFP)-DWI-Sequenz mit nur einer einzigen Diffusionsgradientenrichtung in Frage. Diese zeichne sich durch eine hohe Artefaktanfälligkeit aus [Buxton, R. B. 1993; Edelman, R. R. 1994]. Da die DWI überhaupt für ihre „shining through effect“-Artefaktanfälligkeit bekannt ist, müssen verifizierende quantitative ADC-Berechnungen stets bei DWI-Hyperintensität durchgeführt werden [Warach, S. 1997]. Dies unterließen jedoch Strupp et al., so dass ihre Ergebnisse möglicherweise auch anders hätten ausfallen können. Gass läßt aber die Möglichkeit offen, dass die Unterschiede in den Ergebnissen durch den unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkt erklärbar sind, was Huber et al. mit ihrer Arbeit jedoch ausräumen [Huber, R. 2002]. Huber et al. kommen nach obigen Überlegungen zu dem Schluß, dass für die Mehrzahl der Fälle weder der Infarkt noch die SD-Theorie Ursache der TGA sind. Bezüglich der venösen Kongestionstheorie [Lewis, S. L. 1998] ist ihre TGA-Gruppe (keine valsalvaähnlichen Vorereignisse eruierbar) zunächst unauffällig, wobei anzumerken gilt, dass die Jugularis-interna-Venenklappenfunktion nicht untersucht wurde.

5.4. Diskussion PWI

Die ursprüngliche Überlegung war, bei jedem Teilnehmer sowohl PWI-Ruhe-Aufnahmen, als auch PWI-maximal-Valsalva-Aufnahmen anzufertigen. Die Ruhe-PWI sollte im Sinne eines Basisbefundes mit der PWI unter Valsalva verglichen werden, um so bei jedem einzelnen Teilnehmer, unter Berücksichtigung des Duplexsonographie-Befundes (Valsalva max. positiv vs. negativ), den intrazerebralen Einfluß des Valsalva-Manövers darlegen zu können. Es sollten im Anschluß Vergleiche zwischen Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen Personen bei TGA-Patienten und Kontrollen angestellt werden. Es wäre so gelungen, direkt zwischen TGA-Patient vs. Kontrolle, mit vs. ohne retrogradem Jugularvenenfluß unter Valsalva, zu vergleichen. Ziel war es, exakt den Einfluß eines retrograden Jugularis-interna-Flusses auf die arteriellen Perfusionsverhältnisse im mediobasalen Temporallappen zu messen. Aufgrund von eventuell möglichen Risiken durch die dabei entstehende punktuell hohe Kontrastmittelbelastung (2 x 20 ml Gadolinium-

Kontrastmittel innerhalb von 15 min), konnte dieses Konzept nicht bedenkenlos umgesetzt werden. Es wurde deshalb auf die Ruhe-PWI verzichtet und nur die Valsalva-PWI bei 11 TGA-Patienten und 11 gematchten Kontrollen durchgeführt. Hierbei wurden vier Vergleiche durchgeführt:

1) Vergleich TGA-Patienten insgesamt (n=11) vs. Kontrollen insgesamt (n=11) unabhängig vom duplexsonographischen Valsalva-max-Befund, um die Gruppen als solche vergleichen zu können.

2) Vergleich von Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n=5) vs. Valsalva-max-negativen Kontrollen (n=10), um den Einfluß des Valsalva-Manövers als solchem im Gruppenvergleich darlegen zu können.

3) Vergleich aller Valsalva-max-positiver Personen (n=7) vs. aller Valsalva-max-negativer Personen (n=15) unabhängig von einer positiven bzw. negativen TGA-Anamnese, um den Einfluß der Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz unter Valsalva zu beurteilen und

4) Vergleich der gewonnenen Parameterdaten zwischen Valsalva-max-positiven (n=6) vs. Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n=5), um innerhalb der TGA-Gruppe Unterschiede in Abhängigkeit des Vena-jugularis-interna-Duplexsonographie-Befundes auszumachen.

Es wurden mittels Panoma® jeweils temporal (ROI_{temp}) und occipital (ROI_{occi}) Parameterdaten a) zum regionalen zerebralen Blutvolumen (rCBV), b) zum regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF), c) zur Time-to-Peak (TTP) und d) zur Mean-transit-Time (MTT) ermittelt und die Werte relativ (ROI_{temp}/ROI_{occi}) untereinander verglichen.

In der zuerst erfolgten visuellen Befundung durch eine erfahrene Neuroradiologin, wurden zu keinem Zeitpunkt nach Kontrastmittel-Injektion hypointense Läsionen gesehen. Dies spricht gegen das Auftreten einer Blut-Hirnschrankenstörung mit Kontrastmittelübertritt nach extravasal, wie dies beim Infarkt üblich ist [Yamada, K. 2002], und damit gegen ein Infarktgeschehen. Budson et al. [Budson, A. E. 1999] veröffentlichten bisher als einzige einen Fall von TGA während der akuten Phase (t = 19 h nach Symptombeginn) in PWI-Kontrastmittel-Bolus-Technik. Sie konnten dabei keinerlei Auffälligkeiten im Perfusionsmuster (rCBV, rCBF) gedächtnisrelevanter Areale des TGA-Patienten nachweisen. Die DWI blieb ebenfalls unauffällig. Wir führten hingegen die PWI bei unauffälligen post-TGA-Patienten unter Valsalva durch, so daß ein direkter Vergleich zwischen Budson et al. und uns nicht möglich ist. Es ging uns dabei darum, die intrazerebralen Auswirkungen des Valsalva-Manövers bei TGA-Patienten mit und ohne duplexsonographisch auffälligem Jugularis-interna-Befund im Vergleich zu gesunden, gematchten Kontrollen zu untersuchen. Ziel war es, intrazerebrale Veränderungen in gedächtnisrelevanten Arealen gemäß der

Hypothese Lewis' festzustellen [Lewis, S. L. 1998], welche denkbar, bei entsprechenden Reizumständen (Provokationstest: Valsalva-Manöver), die Auslösung einer TGA erklären könnten.

Unsere Untersuchungen ergaben Ergebnisse, die obwohl allesamt nicht signifikant ($p > 0,01$; geringe Fallzahl, bekannt rauschiges Verfahren mit intrinsisch hoher Standardabweichung), dennoch einen deutlichen Trend widerspiegeln.

1) Vergleich TGA-Patienten insgesamt ($n = 11$) vs. Kontrollen insgesamt ($n = 11$) unabhängig vom duplexsonographischen Valsalva-max-Befund.

Es zeigen sich bei der Auswertung der Daten von TGA-Patienten vs. Kontrollen bezüglich relativem $rCBV_{temp/occi}$ (1,162 vs. 1,178), relativem $rCBF_{temp/occi}$ (1,083 vs. 1,134), relativer $TTP_{temp/occi}$ (0,968 vs. 0,963) und der relativen $MTT_{temp/occi}$ (1,042 vs. 1,042) in beiden Gruppen nur leicht verschieden bis gleiche Werte. Dieser erste Vergleich allein führt also nicht weiter in der Beantwortung der Frage nach möglichen Unterschieden, die die TGA-Genese bei TGA-Patienten erklären könnten. Der erniedrigte Wert im relativen $rCBV_{temp/occi}$ -Vergleich in der TGA-Gruppe (1,083 vs. 1,134), ist hingegen wohl auf das Überwiegen Valsalva-max-positiver Personen in der TGA-Gruppe ($n=6$ vs. $n=1$ in der Kontrollgruppe) zurückzuführen. Die Auswirkung der Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz wird unter 3) beschrieben.

2) Vergleich von Valsalva-max-negativen TGA-Patienten ($n=5$) vs. Valsalva-max-negativen Kontrollen ($n=10$).

Es zeigen sich im relativen $rCBV_{temp/occi}$ (1,220 vs. 1,227), dem relativen $rCBF_{temp/occi}$ (1,063 vs. 1,064), der relativen $TTP_{temp/occi}$ (0,968 vs. 0,971) und der relativen $MTT_{temp/occi}$ (1,068 vs. 1,071) durchweg vergleichbare Quotientenwerte. Daraus ergibt sich, dass der Einfluß des Valsalva-Manövers in beiden Gruppen primär gleichsinnige Auswirkungen auf die untersuchten Parameter hat. Die Auswirkungen sind jedoch, aufgrund des Fehlens von PWI-Ruhe-Aufnahmen zum Schutz vor KM-Überdosierung, nicht quantifizierbar.

3) Vergleich aller Valsalva-max-positiven Personen ($n=7$) vs. aller Valsalva-max-negativen Personen ($n=15$), unabhängig von einer positiven bzw. negativen TGA-Anamnese.

Es zeigen sich im relativen $rCBV_{temp/occi}$ (1,083 vs. 1,209), dem relativen $rCBF_{temp/occi}$ (0,925 vs. 1,107), der relativen $TTP_{temp/occi}$ (0,964 vs. 0,927) und der relativen $MTT_{temp/occi}$ (1,044 vs.

0,942) durchweg Unterschiede. Eine denkbare Erklärung für diesen messbaren, relativen Unterschied (gemessen wurde das Verhältnis temporal zu okzipital) bezüglich aller Parameter in beiden Gruppen, liegt in der topographischen Beziehung von ROI_{temp} und ROI_{occi} zum Vena-jugularis-interna-Drainagegebiet: Das temporo-hippokampal gelegene ROI_{temp} ist aufgrund der engen topographischen Beziehung zu den großen, flussstarken Venen (Vena cerebri interna, Vv. basales Rosenthal [Schmidek, H. H. 1985]), die in die Vena jugularis interna drainieren, den Auswirkungen einer venösen Drucksteigerung unter Valsalva bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz mit retrograder Durchströmung sehr viel früher ausgesetzt, als das okzipitale ROI_{occi}. Dieses wurde fernab, und nicht in direkter Fortsetzung, dieser flußstarken Hauptdrainagewege gewählt. Das ROI_{occi} bleibt dadurch von der retrograden Durchströmung zunächst unbeeinflusst. Dagegen wird im ROI_{temp} eine druckbedingte Perfusionsänderung (rCBF_{temp}↓, TTP_{temp}↑ und MTT_{temp}↑) infolge einer beginnenden venösen Kongestion gleich messbar. Durch die retrograde Transmission eines hohen venösen Drucks unter Valsalva bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz, kommt es also am Anfang des Drainagegebietes, d. h. im Bereich tiefer mediobasaler Hirnstrukturen (ROI_{temp}), zu einem Druckanstieg. Dieser äußert sich in einer verminderten temporo-hippokampalen Perfusion bei unveränderter okzipitaler Durchblutung, was durch unsere Berechnungen von Meßwerten bestätigt wird. Weiterhin zeigt der rCBV_{temp}/rCBV_{occi}-Quotient in der Einzel-Analyse von Valsalva-max-positiven (Φ 1,083) vs. Valsalva-max-negativen (Φ 1,209) Personen, dass bei Valsalva-max-positiven Personen signifikant häufiger (28,6 vs. 6,6%) der rCBV_{temp}/rCBV_{occi}-Quotient < 1 ist, was heißt dass die Okzipitalperfusion unter Valsalva die Temporalperfusion deutlich übersteigt. Dies verdeutlicht nochmals den ausgeprägt flußmindernden Einfluß des retrograd gerichteten Jugularis-interna-Venenstroms unter Valsalva auf das temporo-hippokampale ROI_{temp} bei Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen-Personen im Sinne einer relativen temporalen Hypoperfusion. Auch die relativen TTP_{temp/occi}- und die MTT_{temp/occi}-Quotienten weisen in diese Richtung: Das Kontrastmittel flutet bei Valsalva-max-positiven Personen im Gegensatz zu Valsalva-max-negativen Personen im temporo-hippokampal gelegenen ROI_{temp} verzögert an (TTP) und durch (MTT), so dass die Quotienten bei Valsalva-max-positiven Personen die Werte von Valsalva-max-negativen Personen übersteigen (TTP_{temp/occi} 0,964 vs. 0,927; MTT_{temp/occi} 1,044 vs. 0,942). Bei Valsalva-max-positiven Personen kommt es somit durch Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz und venösem Druckanstieg unter Valsalva zu einer nachgewiesenen Hypoperfusion temporo-hippokampal.

Die hämodynamischen Parameterberechnungen durch Panoma® erfolgten mit Werten, der Valsalva- und frühen post-Valsalva-Phase (bis 2 min nach Valsalvabeginn). Dies erklärt die Erniedrigung von $rCBF_{temp/occi}$ bzw. primär auch von $rCBV_{temp/occi}$ im Vergleich Valsalva-positiver vs. Valsalva-negativer Personen als Folge einer primären temporalen Hypoperfusion bei hoher venöser Drucktransmission durch Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz unter Valsalva. Durch den rasanten venösen Druckanstieg unter Valsalva mit schlagartigem Perfusionsabfall resultiert in Summe zu Beginn noch ein relativer $rCBV_{temp}$ -Abfall. Mit zunehmender Blutfülle indes bei andauerndem Valsalva, ist infolge venöser Kongestion mit einem Ansteigen des $rCBV_{temp}$ zu rechnen [Cutrer, F. M. 1998]. Dies gilt es in weiteren Untersuchungen nachzuweisen. Erst mit einer Latenz von wenigen min kommt es infolge der autoregulatorisch-kompensatorisch erfolgenden arteriellen Blutdruckregulation zu einem RR-Anstieg mit nachfolgendem arteriellen Perfusionsanstieg. So führt neben der venösen Stase (Reverse Flow unter Valsalva) noch ein Plus an arterieller Versorgung zu der von Lewis [Lewis, S. L. 1998] geforderten Kongestion. Diese äußert sich sekundär in einem $rCBV_{temp}$ -Anstieg [Gänshirt, H. 1972 & 1983; Kuschinsky, W. 1987; Büdingen, H. J. 2001]. Die Aussagen basieren auf den Untersuchungen zur funktionellen Steuerung des CBF. Danach bleibt die Hirndurchblutung im arteriellen Mitteldruckbereich zwischen 55 und 150 mmHg konstant. Dieses wird als „autoregulatorisches Plateau“ bezeichnet. Änderungen des Blutdrucks in diesem Bereich wirken sich durch Verengung, bei Blutdruckabfall, oder durch Erweiterung, bei Blutdruckerhöhung, der Hirngefäße nicht auf die Hirndurchblutung (CBF) aus. Oberhalb und unterhalb der Grenzen jedoch, kommt es zu druckpassiver Änderung der Durchblutung. Die autoregulatorische Anpassung erfolgt nicht unmittelbar, sondern benötigt Minuten. Sie geht mit zunehmendem Alter langsamer vonstatten. Akute Veränderungen des Blutdrucks können somit zu einer kurzfristigen Mangeldurchblutung führen. Eine solche Mangeldurchblutung kann Bewußtseinsstörungen und zerebral-organische Anfälle auslösen [Gänshirt, H. 1972 & 1983; Kuschinsky, W. 1987; Büdingen, H. J. 2001]. Damit könnte die TGA und ihre bevorzugte Manifestation im höheren Alter durch die nachlassende Reagibilität der autoregulatorischen RR-Anpassung, und den sich daraus erwachsenden hypoxischen Auswirkungen, gefördert werden.

4) *Vergleich von Parameterdaten zwischen Valsalva-max-positiven (n=6) vs. Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n=5).*

In diesem Vergleich zeigen sich analoge Daten zu den unter 3) aufgeführten Daten im Vergleich Valsalva-max-positiver Personen insgesamt (n=7) vs. Valsalva-max-negativer

Personen insgesamt (n=15). Erneut lassen sich zwischen den Gruppen Unterschiede des relativen $rCBV_{temp/occi}$ (1,144 vs. 1,270), des relativen $rCBF_{temp/occi}$ (1,070 vs. 1,203), der relativen $TTP_{temp/occi}$ (1,008 vs. 0,972) und der relativen $MTT_{temp/occi}$ (1,088 vs. 1,087) finden. Dabei sind aufgrund des kleineren Stichprobenumfangs die in 3) gefundenen Auffälligkeiten weniger deutlich darstellbar (siehe $MTT_{temp/occi}$ 1,088 vs. 1,087 hier gegenüber 1,044 vs. 0,942 unter 3)). Sie sind jedoch in ihrer übereinstimmenden Tendenz insgesamt deutlich erkennbar. Es zeigt sich, dass sich Valsalva-max-positive TGA-Patienten nicht von Valsalva-max-positiven Personen insgesamt, bezüglich hämodynamischer Veränderungen unter Valsalva, unterscheiden. Es ist somit durchaus denkbar, dass bei entsprechender Intensität der valsalvaähnlichen Vorereignisse, gegebenenfalls gepaart mit anatomisch-vaskulärer Prädisposition und Reklinationsereignis [Müller, H. R. 1989], es zu einer TGA-Manifestation bei all diesen primär Valsalva-max-positiven Personen kommen kann. Damit stellt der positive Valsalva-max-Befund ein Risiko dar, eine TGA zu entwickeln [Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003].

Anmerkung:

Bei allen von uns erhobenen Werten $rCBV$, $rCBF$, MTT und TTP in den $ROI_{temporal}$ wie $occipital$, fällt eine sehr hohe Standardabweichung auf. Diese liegt oft in der Größenordnung des Mittelwerts. Dazu können folgende Überlegungen klärend wirken:

- 1) Es finden sich in Anbetracht der Größe der im Marklager lokalisierten ROIs (ROI_{temp} Summe aus 709 Voxel, ROI_{occi} Summe aus 354 Voxel) unterschiedlich perfundierte Gewebestrukturen (1. weiße, 2. graue Substanz und 3. Gefäße).
- 2) Handelt es sich bei der PWI um ein insgesamt sehr rauschiges Verfahren mit intrinsisch hoher Standardabweichung.

6. Schlussfolgerungen

1) Fragebogen TGA-Patienten vs. gematchte Kontrollen

- Die Fragebogenauswertung bestätigt mit 86,3% (n=19) die erhöhte Prävalenz valsalvaähnlicher Vorereignisse bei TGA-Patienten [Frederiks, J. A. M. 1993].

- 63,3% (n=14) der TGA-Patienten berichten von einer prolongierten Hyperextensionshaltung des Kopfes im Vorfeld der TGA. Begünstigt durch eine ossär-degenerative Veränderung im Bereich der HWS, kann es zu einer kritischen Einengung des Lumens der A. vertebralis mit nachfolgender Durchblutungsstörung kommen [Müller, H. R. 1989]. Dies würde erklären, warum das Alter einen Risikofaktor für die TGA darstellt.
- Bezüglich des kardiovaskulären Risikoprofils ergeben sich im Vergleich TGA-Patienten vs. gematchte Kontrollen vergleichbare Werte in Bezug auf den Blutdruck (RR_{systolisch}: 130 vs. 128 mmHg und RR_{diastolisch}: 83 vs. 82 mmHg; insgesamt normoton), den Cholesterinwert (239 vs. 221 mg/dl; leicht erhöht in beiden Gruppen), die Diabetes-mellitus-Prävalenz (1 vs. 0; nicht signifikant verschieden), die Raucher-Prävalenz (13,6 vs. 9,1%; nicht signifikant verschieden) und die KHK-Prävalenz (9,1 vs. 0,0%; nicht signifikant verschieden). Weiter finden sich in beiden Gruppen keine Personen mit positiver TIA- oder Apoplex-Anamnese. Damit unterscheiden sich unsere TGA-Patienten bezüglich der kardiovaskulären Morbidität nicht von der Normalbevölkerung. Demzufolge ist die Thromboembolie eine wenig wahrscheinliche Ursache der TGA.
- 2 (9,1%) TGA-Patienten weisen eine positive PFO-Anamnese auf. Bei diesen Patienten ist eine thromboembolische TGA-Genese nicht auszuschließen.
- Die Migräne-Prävalenz beträgt in der TGA-Gruppe 31,8% vs. 9,1% in der gematchten Kontrollgruppe. Damit entsprechen unsere Daten Werten großer Studien [Schmidtke, K. 1998 A], wonach die TGA-Inzidenz bei Personen mit positiver Migräne-Anamnese signifikant erhöht ist [Hodges, J. R. 1990 A, B].
- Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der Merkmale „Kopfschmerz während TGA“ und „positive Migräne-Anamnese“ zeigte sich nur bei 2 (28,6%) von 7 TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese ein Zusammenhang, der somit nicht signifikant war ($p > 0,01$).
- 4 (66,7%) von 6 TGA-Patienten mit Kopfschmerzen während TGA wiesen eine negative Migräne-Anamnese auf. Somit waren nur 33,3% der Kopfschmerz-positiven

Migräne-positiv. Damit bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,01$).

- Eine Ursache für die niedrige Rezidiv-Rate (9,1%) bei TGA-Patienten stellt sicherlich das veränderte Verhalten der post-TGA-Patienten dar. Nur 22,7% ($n=5$) der TGA-Patienten geben an, seit ihrer TGA-Episode nichts an ihren Lebensgewohnheiten verändert zu haben.

2) Duplexsonographie in Ruhe und unter Valsalva

- Im TGA-vs.-Kontrollen-Vergleich (Gruppe III vs. IV) findet sich eine Vena-jugularis-interna-Insuffizienz-Prävalenz von 27,7 vs. 18,2% in Ruhe ($p > 0,01$), von 68,2 vs. 27,3% unter moderatem Valsalva ($p > 0,01$) und von 68,2 vs. 9,1% unter maximalem Valsalva ($p < 0,01$). Damit konnte die signifikante Häufung einer Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz bei TGA-Patienten vs. Kontrollen während maximalem Valsalva, analog anderer Studienergebnisse, reproduziert werden [Sander, D. 2000; Akkawi, N. M. 2001; Maalikjy Akkawi, N. 2003].
- 78,9% ($n=15$) der TGA-Patienten mit einer positiven valsalvaähnlichen Vorereignis-Anamnese (von $n_{\text{insgesamt}}=19$) weisen einen positiven Valsalva-Duplexsonographie-Befund auf. Umgekehrt weisen TGA-Patienten mit negativer valsalvaähnlicher Vorereignis-Anamnese ($n=3$) allesamt (100%; $n=3$) einen negativen Valsalva-Duplexsonographie-Befund auf. Damit ergibt sich ein signifikanter ($p < 0,01$) Zusammenhang zwischen der Schilderung von valsalvaähnlichen Vorereignissen und dem Vorhandensein eines auffälligen Duplexsonographie-Befundes unter Valsalva, was die Überlegung Lewis' zur „venösen-Kongestions-Theorie“ unterstützt [Lewis, S. L. 1998].
- Ein Risikofaktor für die Jugularis-interna-Venenklappeninsuffizienz ist das Alter. Die Insuffizienz-Prävalenz steigt laut Akkawi et al. signifikant mit dem Alter an (< 50 Jahre, 20%) [Akkawi, N. M. 2001]. Das durchschnittliche TGA-Manifestationsalter in unserem Kollektiv bei TGA-Patienten mit Klappeninsuffizienz ($n=17$) betrug 60,4

Jahre. Dies erklärt möglicherweise, warum sich die TGA erst im mittleren bis späteren Alter manifestiert. Laut Hodges findet sich rund die Hälfte der TGA-Patienten in der Altersklasse der 60–69 Jährigen. Insgesamt 90% sind in der Altersgruppe 50 bis 79 Jahre zu finden [Hodges, J. R. 1991].

- Die rechte Jugularis-interna-Venenklappe neigt in höherem Maße zur Insuffizienz als die linke. Bei einer insgesamt unilateralen Insuffizienz-Prävalenz von 41,2% im TGA-Kollektiv, liegt in 35,3% eine rechtsseitige und nur in 5,9% eine linksseitige Insuffizienz vor (signifikante Rechtsseiten-Insuffizienz-Dominanz). In 58,8% findet sich eine bilaterale Jugularis-interna-Venenklappeninsuffizienz. Im Kontrollkollektiv ist bei deutlich niedriger Insuffizienz-Prävalenz (27,3 vs. 77,3% bei TGA-Patienten) zu 100% die rechte Jugularis-interna-Venenklappe betroffen (rechts-unilaterale Insuffizienz). Ähnliches fand schon Akkawi [Akkawi, N. M. 2001]. Begründet wird dieses Phänomen dadurch, dass die rechte Vena-jugularis-interna-Klappe bei valsalvaähnlichen Aktivitäten, aufgrund ihrer geringeren Entfernung zum Thorax und ihres größeren Durchmessers, höheren retrograden Drücken ausgesetzt ist als die linke Gegenseite [Dresser, L. P. 1987]. Damit entwickelt sie gehäuft eine Insuffizienz.
- Die kranial-venöse Drainage erfolgt gewöhnlicherweise asymmetrisch über die größere (in der Regel rechte) Jugularis-interna-Vene. Bei ihrer Okklusion kommt es zur intrakraniellen Abflußstauung, da ein kompensatorischer Shutabfluß über die linke Seite nicht in ausreichendem Maß erfolgen kann [Cowan, F. 1983]. Auch ein vermehrtes Abströmen über den Plexus venosus vertebralis in- und externus ist nicht möglich [Schreiber, S. J. 2003]. Daraus ergibt sich, dass Personen, darunter auch TGA-Patienten, mit rechtsseitiger Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz gefährdet sind, unter prolongierten, valsalvaähnlichen Bedingungen, eine venös-intrazerebrale Hypertension („venöse Kongestion“ nach Lewis [Lewis, S. L. 1998]) mit Ausbildung einer TGA zu entwickeln.
- Es zeigt sich bei TGA-Patienten mit negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund (n=7) signifikant häufiger (87,5%; $p < 0,01$) ein Reklinationsereignis im Vorfeld der TGA. Dieses stand in der Mehrzahl (66,7%) isoliert und war nicht eingebettet in eine insgesamt emotional angespannte Allgemeinsituation. Dies liefert

einen wichtigen Aspekt zum Erklärungsmodell der TGA-Genese [Müller, H. R. 1989] bei TGA-Patienten mit negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund.

- Bei TGA-Patienten mit positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund (n=15) findet sich dagegen weniger häufig eine positive Reklinationsanamnese (53,3 vs. 87,5% bei negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund). War ein Reklinationsereignis jedoch eruierbar, fand es sich signifikant häufiger (75,0%; $p < 0,01$) eingebunden in eine insgesamt emotional angespannte Allgemeinsituation („kombiniertes RE“). Daraus ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem „kombinierten RE“ und einem positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund. Das Reklinationsereignis erhält so bei Valsalva-positiven TGA-Patienten die Rolle eines möglichen Ko-Faktors.
- 5 (83,3%) der 6 TGA-Patienten mit positiver Kopfschmerz-Anamnese während TGA weisen einen positiven Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund auf. Damit bestand ein signifikanter ($p < 0,01$) Zusammenhang. Der Kopfschmerz kann als Ausdruck einer venösen Hypertension [Crawford, S. C. 1995; Knappertz, V. A. 1996] während TGA interpretiert werden.
- 5 (71,4%) der 7 TGA-Patienten mit positiver Migräne-Anamnese wiesen duplexsonographisch einen pathologischen Vena-jugularis-interna-Befund unter Valsalva auf (Valsalva positiv). Damit bestand ebenfalls ein signifikanter ($p < 0,01$) Zusammenhang.

3) Diffusionsgewichtete Bildgebung „5 min post-Valsalva“

- Bei keinem der 22 post-TGA-Patienten findet sich in der MR-Bildgebung ein Hinweis auf eine organische Hirnschädigung. Kein TGA-Patient war an Epilepsie erkrankt. Damit trifft die Aussage Frederiks zu, dass TGA-Patienten gesund sind, wenn die TGA eintritt [Frederiks, J. A. M. 1993].

- Eine Rezidiv-TGA wird oftmals durch identische Ereignisse hervorgerufen [Frederiks, J. A. M. 1990]. Dies erklärt, warum durch unser alleiniges Valsalva-Manöver keine Zweit-TGA hervorgerufen werden konnte. Wenngleich das Valsalva-Manöver durch die Teilnehmer mehrfach in kurzen Zeitabständen wiederholt wurde, war es immer noch zu gering an Intensität und Dauer um eine TGA hervorzurufen (zum Vergleich: im Tiermodell wurden erst nach 15 min venöser Kongestion bei Sinus-sagittalis-Oklusion erste Veränderungen sichtbar [Kurokawa, Y. 1990]). Es ist anzunehmen, dass aufgrund dieser Defizite keine DWI-Veränderungen sichtbar wurden und die Bildgebung negativ blieb.
- Es gelang uns nicht, weder bei den Valsalva-max-positiven (n=12), anders als erwartet, noch bei den Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n=3) in der DWI „5-min-post-Valsalva“ pathologische Signalintensitätsveränderungen zu zeigen. Die ADC-Bildgebung blieb ebenfalls unauffällig. Damit konnten wir mittels der DWI „5-min-post-Valsalva“ die vermutete frühe, venös-bedingte Ischämie, infolge venöser Kongestion in gedächtnisrelevanten Arealen, nicht nachweisen. Es fanden sich somit auch keine Unterschiede zwischen Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen TGA-Patienten. Die Ergebnisse Yonedas et al. zeigen ferner, dass unsere Aufnahmen auch zu früh erfolgten, um ischämische Veränderungen überhaupt nachweisen zu können (t > mindestens 39 min post-Ischämie gefordert, damit in DWI sichtbar) [Yoneda, Y. 1999].
- Von verschiedenen bisher veröffentlichten Arbeiten zu TGA und DWI, konnten neben Negativbefunden DWI-Auffälligkeiten im Sinne einer fokalen bzw. flächenhaften Hyperintensität bei TGA-Patienten gezeigt werden [Woolfenden, A. R. 1997; Strupp, M. 1998; Ay, H. 1998; Greer, D. M. 2001; Inamura, T. 2002; Matsui, M. 2002; Jeong, Y. 2003; Saito, K. 2003]. Jedoch besteht Uneinigkeit über die zugrundeliegende Ursache der heterogenen DWI-Veränderungen: Thromboembolie [Woolfenden, A. R. 1997; Greer, D. M. 2001], eine Form der Ischämie [Inamura, T. 2002; Matsui, M. 2002; Jeong, Y. 2003; Saito, K. 2003] vs. Spreading-depression [Strupp, M. 1998] bzw. Thromboembolie-induzierte Spreading-depression [Ay, H. 1998].

- Die häufige Angabe eines Reklinationsereignisses in der TGA-Vorgeschichte (Gruppe II=72,2%) wurde durch unseren Versuchsaufbau (Flachlagerung, Kopf nicht überstreckt) nicht berücksichtigt. Damit wurde die Hypothese Müllers [Müller, H. R. 1989] nicht mituntersucht. Diese steht jedoch möglicherweise in Ergänzung zu Lewis' Hypothese als wichtiger begünstigender Ko-Faktor bzw. alleiniger Faktor bei der Entwicklung einer Ischämie mit nachfolgender TGA. Zur endgültigen Klärung müssen noch weitere Studien an TGA-Patienten folgen.

4) Perfusionsgewichtete Bildgebung unter Valsalva im Vergleich

- In der visuellen Befundung durch eine erfahrene Neuroradiologin wurden zu keinem Zeitpunkt nach Kontrastmittel-Bolus-Injektion hypointense Läsionen in der Bildgebung unter Valsalva gesehen. Dies spricht gegen ein Auftreten einer Blut-Hirnschrankenstörung mit Kontrastmittelübertritt nach extravasal, wie er bei Infarkt gesehen wird [Yamada, K. 2001], und damit gegen ein Infarktgeschehen.
- Bisher veröffentlichten nur Budson et al. [Budson, A. E. 1999] einen Fall von akuter TGA (t = 19 h nach Beginn) in PWI-Kontrastmittel-Bolus-Technik. Sie fanden keinerlei Auffälligkeiten im Perfusionsmuster (rCBV, rCBF) gedächtnisrelevanter Areale. Wir hingegen führten die PWI bei unauffälligen post-TGA-Patienten durchschnittlich 1,6 Jahre postepisodisch unter Valsalvabedingungen durch. Daraus ergibt sich, dass ein direkter Vergleich zwischen Budsons und unseren Ergebnissen nicht möglich ist.
- Unsere Untersuchungen ergaben Ergebnisse, die obwohl allesamt nicht signifikant ($p > 0,01$ durch geringe Fallzahl und bekannt rauschiges Verfahren mit intrinsisch hoher Standardabweichung), dennoch einen deutlichen Trend widerspiegeln.
- Der Vergleich TGA-Patienten insgesamt (n=11) vs. Kontrollen insgesamt (n=11) unter Valsalva, unabhängig vom duplexsonographischen Valsalva-Ausgangsbefund, wurde gewählt, um die Gruppen primär als solche, ohne Rücksichtnahme auf eventuelle Störgrößen, zu vergleichen. Der Vergleich bezüglich relativem $rCBV_{temp/occi}$ (1,162 vs.

1,178), relativem $rCBF_{temp/occi}$ (1,083 vs. 1,134), relativer $TTP_{temp/occi}$ (0,968 vs. 0,963) und der relativen $MTT_{temp/occi}$ (1,042 vs. 1,042) zeigte in beiden Gruppen leicht verschiedene bis vergleichbare Werte. Es folgten deshalb Untersuchungen a) zum Einfluß des Valsalva-Manövers als solchem und b) zu den Auswirkungen in Abhängigkeit des Valsalva-max-Duplexsonographie-Befunds.

- Der Vergleich zwischen Valsalva-max-negativen TGA-Patienten (n=5) vs. Valsalva-max-negativen Kontrollen (n=10) wurde angestellt, um die Auswirkungen des Valsalva-Manövers als solchem im Gruppenvergleich darzustellen. Dabei ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede der Quotientenwerte von $rCBV_{temp/occi}$ (1,220 vs. 1,227), $rCBF_{temp/occi}$ (1,063 vs. 1,064), $TTP_{temp/occi}$ (0,968 vs. 0,971) und $MTT_{temp/occi}$ (1,068 vs. 1,071). Daraus ergibt sich, dass der Einfluß des Valsalva-Manövers primär gleichsinnige, wenngleich nicht quantifizierbare (Fehlen von PWI-Ruhe-Aufnahmen bei eventueller KM-Überdosierung) Auswirkungen auf die untersuchten Parameter hat.
- Beim Vergleich von relativem $rCBV_{temp/occi}$ (1,083 vs. 1,209) und relativem $rCBF_{temp/occi}$ (0,925 vs. 1,107) bei Valsalva-max-positiven (n=7) vs. Valsalva-max-negativen (n=15) Personen fallen erniedrigte Quotientenwerte bei Valsalva-max-positiven Personen auf. Dies zeugt von einer frühen relativen Hypoperfusion temporal vs. okzipital in der Valsalva-max-positiven Gruppe unter Valsalva. Erklärt wird dies durch das Vorhandensein (Valsalva-max-positiv) einer Jugularis-interna-Venenklappen-Insuffizienz mit Transmission hoher venöser Drücke unter Valsalva und nachfolgend arteriell-hippokampaler Hypoperfusion bei beginnender hippokampaler Kongestion [Lewis, S. L. 1998].
- Beim Vergleich von relativer $TTP_{temp/occi}$ (0,964 vs. 0,927) und relativer $MTT_{temp/occi}$ (1,044 vs. 0,942) bei Valsalva-max-positiven (n=7) vs. Valsalva-max-negativen (n=15) Personen fallen größere Quotientenwerte bei Valsalva-max-positiven Personen auf. Dies zeugt ebenfalls von einer relativen Hypoperfusion temporal vs. okzipital in der Valsalva-max-positiven Gruppe. So erreicht bei Valsalva-max-positiven Personen das Kontrastmittel im ROI_{temp} relativ zum ROI_{occi} verzögert den Time-to-peak und benötigt temporal relativ länger bis es durchflutet (relative $MTT \uparrow$). Gemäß Lewis' Hypothese [Lewis, S. L. 1998] lässt sich dieses Ergebnis durch eine venöse

Kongestion im temporalen ROI_{temp} bei retrograder Jugularis-interna-Durchströmung durch Klappeninsuffizienz unter Valsalva bei den Valsalva-max-positiven Personen erklären.

- Es zeigt der rCBV_{temp}/rCBV_{occi}-Quotient im Vergleich von Valsalva-max-positiven vs. Valsalva-max-negativen Personen, dass bei Valsalva-max-positiven-Personen signifikant häufiger (28,6 vs. 6,6%) der rCBV_{temp}/rCBV_{occi}-Quotient < 1 ist, was heißt dass hier die Okzipitalperfusion unter Valsalva die Temporalperfusion deutlich übersteigt. Dies verdeutlicht nochmals den ausgeprägt flußmindernden Einfluß (Hypoperfusion_{temp}) des retrograd gerichteten Jugularis-interna-Venenstroms unter Valsalva auf das temporo-hippokampal gelegene Gebiet.
- Der CBV_{temp}-Abfall in der frühen Valsalva-Phase, der zunächst einer Kongestion entgegensteht, wird durch eine primär reaktiv-druckpassive Hypoperfusion im temporo-hippokampalen ROI_{temp} bei Valsalva-max-positiven Personen infolge plötzlich hoher venöser Drucktransmission unter Valsalva erklärt. Dieser initiale CBV_{temp}-Abfall wandelt sich jedoch mit einer Latenz von wenigen Minuten (verzögerte autoregulatorische Druckanpassung) [Kuschinsky, W. 1987; Büdingen, H. J. 2001] in einen CBV_{temp}-Anstieg [Cutrer, F. M. 1998]. Dies wird dann der erwarteten Kongestion (absolute Blutfülle↑) [Lewis, S. L. 1998] gerecht.
- Im Vergleich Valsalva-max-positiver (n=6) vs. Valsalva-max-negativer TGA-Patienten (n=5) zeigen sich analoge Daten zum Vergleich Valsalva-max-positiver Personen_{insgesamt} (n=7) vs. Valsalva-max-negativer Personen_{insgesamt} (n=15). Dabei sind die gefundenen Unterschiede innerhalb der TGA-Gruppe trotz des kleineren Stichprobenumfangs weiter darstellbar (rCBV_{temp/occi} 1,144 vs. 1,270; rCBF_{temp/occi} 1,070 vs. 1,203; TTP_{temp/occi} 1,008 vs. 0,972; (MTT_{temp/occi} 1,088 vs. 1,087)). Die übereinstimmende Tendenz der Daten bleibt erkennbar.
- Durch die retrograde Transmission eines hohen venösen Drucks unter Valsalva bei Vena-jugularis-interna-Klappen-Insuffizienz, kommt es zu Beginn des Jugularis-interna-Drainagegebietes, d. h. im Bereich tiefer mediobasaler Hirnstrukturen (ROI_{temp}), zu einem Druckanstieg. Dieser äußert sich in einer gemessenen verminderten relativen temporo-hippokampalen Perfusion, bei unveränderter

okzipitaler Durchblutung, was aus den von uns errechneten Quotienten für Valsalva-max-positive vs. Valsalva-max-negative Personen resultiert. Dies erklärt sich plausibel aus der topographischen Beziehung von ROI_{temp} und ROI_{occi} zum Vena-jugularis-interna-Drainagegebiet: Das temporo-hippokampal gelegene ROI_{temp} ist aufgrund der engen topographischen Beziehung zu den großen, flussstarken Venen, die in die Vena jugularis interna drainieren (Vena cerebri interna, Vv. basales Rosenthal [Schmidek, H. H. 1985]), den Auswirkungen einer venösen Drucksteigerung unter Valsalva bei Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz mit retrograder Drucktransmission sehr viel früher ausgesetzt, als das okzipitale ROI_{occi} . Dieses wurde fernab, und nicht in direkter Fortsetzung, dieser flußstarken Hauptdrainagewege gewählt. Das ROI_{occi} bleibt dadurch von der retrograden Drucktransmission zunächst unbeeinflusst. Dagegen wird eine druckbedingte Perfusionänderung im ROI_{temp} ($rCBF_{temp} \downarrow$, $TTP_{temp} \uparrow$, $MTT_{temp} \uparrow$) gleich messbar.

- Es zeigt sich, dass sich Valsalva-max-positive TGA-Patienten nicht von Valsalva-max-positiven Personen_{insgesamt} bezüglich hämodynamischer Veränderungen unter Valsalva unterscheiden. Es ist deshalb durchaus denkbar, dass bei entsprechender Intensität der valsalvaähnlichen Vorereignisse, gegebenenfalls im Zusammenhang mit einer anatomisch-vaskulären Prädisposition bei Reklinationsereignis [Müller, H. R. 1989], es zu einer TGA-Manifestation bei all diesen primär Valsalva-max-positiven Personen kommen kann. Damit stellt der positive Valsalva-max-Befund ein Risiko dar, eine TGA zu entwickeln [Sander, D. 1998; Akkawi, N. M. 2001, Maalikjy Akkawi, N. 2003].

7. Zusammenfassung

Es gelang mithilfe des viergliedrigen Studienkonzepts, weitere Einblicke in die Ätiopathogenese der TGA zu gewinnen. So konnten die vorhandenen Hypothesen validiert werden. Dabei wurden einige der bisherigen Hypothesen gestärkt [Lewis, S. L. 1998; Müller, H. R. 1989] und andere in ihrer Bedeutung geschwächt [Klötzsch, C. 1994; Strupp, M. 1998].

Insgesamt kommen wir zu dem Schluß,

1.) dass für die Mehrzahl der kardiovaskulär unauffälligen TGA-Patienten eine venöse Kongestion, infolge von Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz bei valsalvaähnlichem Vorereignis, für die TGA-Entstehung verantwortlich ist. Dies belegen (1) die signifikant erhöhte Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz-Prävalenz bei TGA-Patienten im Vergleich zu gematchten Kontrollen (68,2 vs. 9,1%), (2) die hohe Prävalenz (86,3%) an valsalvaähnlichen Vorereignissen und (3) die messbare temporo-hippokampale Hypoperfusion ($rCBF_{temp/occi} \downarrow$) unter Valsalva bei pathologisch retrograder Durchströmung der Vena jugularis interna infolge Vena-jugularis-interna-Klappeninsuffizienz.

2.) dass bei kardiovaskulär unauffälligen TGA-Patienten mit negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund möglicherweise ein prolongiertes Reklinationsereignis, bei anatomischer Prädisposition (?) [Müller, H. R. 1989], für die TGA-Entstehung verantwortlich ist. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen negativem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund und einem vorausgehenden Reklinationsereignis gibt (85,7 bei negativem vs. 53,3% bei positivem Valsalva-max-Duplexsonographie-Befund). Es bedarf jedoch noch sowohl angiologisch-anatomischer, wie auch Perfusionsstudien unter Reklination, um diesen Verdacht zu erhärten.

3.) dass bei den wenigen TGA-Patienten, die kardiovaskulär auffällig sind, die thromboembolische TGA-Genese-Theorie der TGA zugrunde liegen mag. In zwei Fällen (9,1%) unseres TGA-Kollektivs fand sich eine positive PFO-Anamnese. Diese war mit Thrombose- bzw. Thromboembolie-Risikofaktoren vergesellschaftet, die eine Embolie durchaus begünstigen [Belicova, M. 2003; Kroegel, C. 2003] (Fall 1: Einnahme eines oralen Kontrazeptivums plus TGA-vorausgehendes valsalvaähnliches Ereignis; Fall 2: Vorhandensein einer ausgeprägten Beinvarikosis). Auch zeigen neueste Untersuchungen von Winbeck et al. [Winbeck, K. 2003 A, B], dass TGA-Patienten mit DWI-Veränderungen im Intervall (35%; $t = 72$ h nach Symptombeginn) signifikant häufiger arteriosklerotische Veränderungen der A. carotis aufweisen.

4.) dass es letztlich denkbar ist, dass es neben den unter 1.) - 3). aufgeführten „Reinformen“ von TGA, auch sich ergänzende Mischformen gibt, die zu einer amnesiewirksamen Ischämie führen. Dies lässt sich bei näherer Analyse der einzelnen TGA-Fälle vermuten.

8. Literaturverzeichnis

- Abbie AA.** The clinical significance of an anterior choroidal artery. *Brain*. 1933;56:233-46.
- Abeles M.** Neural circuits of the cerebral cortex. *Corticonics*. Cambridge Univ Press, Cambridge, 1991:17-20.
- Akkawi NM,** Agosti C, Rozzini L, Anzola GP, Padovani A. Transient global amnesia and venous flow patterns [letter]. *Lancet*. 2001; 357:639.
- Akkawi NM,** Agosti C, Borroni B, Rozzini L. Jugular valve incompetence. *J Ultrasound Med*. 2002;21:747-51.
- Asada T,** Matsuda H, Morooka T, Nakano S, Kimura M, Uno M. Qualitative single photon emission tomography analysis for the diagnosis of transient global amnesia: Adaptation of statistical parametric mapping. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54:691-4.
- Attubato MJ,** Katz ES, Feit F, Bernstein N, Schwartzman D, Kronzon I. Venous changes occurring during the Valsalva maneuver: evaluation by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol*. 1994;74:408-10.
- Auer LM,** Loew F (eds): *The cerebral veins*. Wien, Springer-Verlag, 1984:9-24.
- Ay H,** Furie KL, Yamada K, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MRI characterizes the ischemic lesion in transient global amnesia. *Neurology*. 1998;51:901-3.
- Back T,** Hoehn-Berlage M, Kohno K, Hossmann KA. Diffusion nuclear magnetic resonance imaging in experimental stroke. Correlation with cerebral metabolites. *Stroke*. 1994;25:494-500.
- Baird AE,** Benfield A, Schlaug G, Siewert B, Lovblad KO, Edelman RR, Warach S. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997;41:581-9.
- Bamford J,** Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Jones L, McPherson K, Vessey M, Fowler G, Molyneux A, Hughes T, et al. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 1. Methodology, demography and incident cases offirst-ever stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1373-80.
- 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;117:545-52.
- Bartylla K,** Hagen T, Globel H, Jost V, Schneider G. [Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral infarct]. *Radiologe*. 1997;37:859-64.
- Belicova M,** Lukac B, Dvorsky J, Peter G, Mokan M, Kubisz P. Thromboembolic disease and present oral contraception. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(1):45-51.
- Bender M.** Syndrome of isolated episode of confusion with amnesia. *J Hillside Hosp*. 1956;5:212-215.
- Benveniste H,** Hedlund LW, Johnson GA. Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy. *Stroke*. 1992;23:746-54.
- Birbaumer N,** Schmidt RF. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF, Thews G, Lang, F (Hrsg) *Physiologie des Menschen*. 27. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York, 1997:154-66.
- Birbaumer N,** Schmidt RF. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF (Hrsg.), Birbaumer N (Mitarb). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer Berlin, 2001:435-54.

- Borgohain R**, Radhakrishna H, Singh AK, Mohandas S, Reddy JJ. Bilateral cavernous sinus thrombosis causing Korsakoffs amnesic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:514-6.
- Brownlow RL Jr**, McKinney WM. Ultrasonic evaluation of jugular venous valve competence. *J Ultrasound Med*. 1985;4:169-72.
- Budson AE**, Schlaug G, Briemberg HR. Perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in transient global amnesia. *Neurology*. 1999;53:239-40.
- Büdingen HJ**. Gefäßkrankheiten In: Fröscher W. (Hrsg.) *Lehrbuch Neurologie mit Repetitorium*, Kapitel 13:S.511-73, de Gruyter 2001.
- Bures J**, Buresova O, Krivanek J. The Mechanisms and Applications of Leao's Spreading Depression of Electroencephalographic Activity. New York, NY: *Academic Press Inc*; 1974.
- Busza AL**, Allen KL, King MD, van Bruggen N, Williams SR, Gadian DG. Diffusion-weighted imaging studies of cerebral ischemia in gerbils: potential relevance to energy failure. *Stroke*. 1992;23:1602-12.
- Buxton RB**. The diffusion sensitivity of fast steady-state free precession imaging. *Magn Reson Med*. 1993;29:235-43.
- Caffarra P**, Scaglioni A, Malvezzi L, Manzoni GM. Transient global amnesia and migraine. *Ital J Neurol Sci*. 1988;9:287-9.
- Caplan L**, Chedru F, Lhermitte F, Mayman C. Transient global amnesia and migraine. *Neurology*. 1981;31:1167-80.
- Caplan LR**. Transient global amnesia. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1985: 205-218. A
- Caplan LR**. Vertebrobasilar transient ischemic attacks. *Arch Neurol*. 1985;42:839-40. B
- Caplan LR**. Transient global amnesia: Characteristic features and overview. In: Markowitsch HJ (Ed.), *Transient Global Amnesia and Related Disorders*. Hogrefe & Huber Publ., Toronto, 1990: 15-27.
- Cattaino G**, Querin F, Pomes A, Piazza P. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand*. 1984;70:385-90.
- Chen ST**, Tang Lm, Lee TH, Ro LS, Lyu RK. Transient global amnesia and amaurosis fugax in a patient with common carotid artery occlusion – a case report. *Angiology*. 2000;51(3):257-61.
- Chien D**, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13:1097-102; discussion 1103-5.
- Chu K**, Kang DW, Yoon BW, Roh JK. Diffusion-weighted magnetic resonance in cerebral venous thrombosis. *Arch Neurol*. 2001;58:1569-76.
- Ciucci G**, Stracciari A, Bianchedi G. Transient global amnesia: analysis of 42 consecutive cases. *Ital J Neurol Sci*. 1988;suppl.9:23-24.
- Cleveland GG**, Chang DC, Hazelwood CF, Rorshach HE. Nuclear magnetic resonance measurements of skeletal muscle anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J*. 1976;16:1043-53.
- Colombo A**, Scarpa M. Transient global amnesia: pathogenesis and prognosis. *Eur Neurol*. 1988;28:111-4.
- Corston RN**, Godwin-Austen RB. Transient global amnesia in four brothers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:375-7.

- Cowan F**, Thoresen M. Ultrasound study of the cranial venous system in the human new-born infant and adult. *Acta Physiol.* 1983;117:131-7.
- Crawford SC**, Digre KB, Palmer CA, Beil DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults. Analysis of seven cases with review of the literature. *Arch Neurol.* 1995;52:1101-8.
- Crisostomo RA**, Garcia MM, Tong DC. Detection of diffusion-weighted MRI abnormalities in patients with transient ischemic attack: correlation with clinical characteristics. *Stroke.* 2003;34:932-7.
- Crowell GF**, Stump DA, Biller J, McHenry LC, Jr., Toole JF. The transient global amnesia-migraine connection. *Arch Neurol.* 1984;41:75-9.
- Cutrer FM**, Sorensen AG, Weisskoff RM, Ostergaard L, Sanchez del Rio M, Lee EJ, Rosen BR, Moskowitz MA. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol.* 1998;43:25-31.
- Dardzinski BJ**, Sotak CH, Fisher M, Hasegawa Y, Li L, Minematsu K. Apparent diffusion coefficient mapping of experimental focal cerebral ischemia using diffusion-weighted echo-planar imaging. *Magn Reson Med.* 1993;30:318-25.
- Dresser LP**, McKinney WM. Anatomic and pathophysiologic studies of the human internal jugular valve. *Am J Surg.* 1987;154:220-4.
- Dupuis MJ**, Pierre P, Gonsette RE. Transient global amnesia and migraine in twin sisters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50:816-7.
- Edelman RR**, Mattle HP, Atkinson DJ, Hill T, Finn JP, Mayman C, Ronthal M, Hoogewoud HM, Kleefield J. Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology.* 1990;176(1):211-20.
- Edelman RR**, Wielopolski P, Schmitt F. Echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1994;192:600-12.
- Edwards EA**. The orientation of venous valves in relation to body surfaces. *Anat Rec.* 1936;64:369-85.
- Eustache F**, Desgranges B, Petit-Taboue MC, de la Sayette V, 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;63:357-67.
- Evans J**, Wilson B, Wraight EP, Hodges JR. Neuropsychological and SPECT scan findings during and after transient global amnesia: evidence for the differential impairment of remote episodic memory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:1227-30.
- Feuer D**, Weinberger J. Extracranial carotid artery in patients with transient global amnesia: evaluation by real-time B-mode ultrasonography with duplex Doppler flow. *Stroke.* 1987;18:951-3.
- Fisher CM**, Adams RD. Transient global amnesia. *Trans Am Neurol Assoc.* 1958;83:143-146.
- Fisher CM**, Adams RD. Transient global amnesia. *Acta Neurol Scand.* 1964;40:1-83.
- Fisher CM**. Transient global amnesia. Precipitating activities and other observations. *Arch Neurol.* 1982;39:605-8. A
- Fisher CM**. Whiplash amnesia. *Neurology.* 1982;32:667-8. B
- Fisher J**, Vaghaiwalla F, Tsitlik J. Determinants of clinical significance of jugular venous valve competence. *Circulation.* 1982;65:88-196.

- Forbes KPN**, Pipe JG, Heisermann JE. Evidence for cytotoxic edema in the pathogenesis of cerebral venous infarction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22:450-5.
- Frank G**. [Differential diagnosis of episodic amnesia]. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1976;82:663-6. A
- Frank G**. [Amnesic episodes in migraine. A contribution to the differential diagnosis of transient global amnesia (ictus amnesique)]. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*. 1976;118:253-74. B
- Frank G**. Sexualverhalten bei transients globaler Amnesie- Zur Begleitsymptomatik amnestischer Episoden. *Nervenarzt*. 1977;48:50-3.
- Frank G**. Amnestische Episoden. Springer-Verlag, Berlin – Hamburg – Heidelberg – New York, 1981:5-49.
- Frederiks JAM**. Transient global amnesia. 2nd INS European Conference. *The INS Bulletin*;1979:18.
- Frederiks JAM**. Transient global amnesia. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. 1987;4:210-14.
- Frederiks JAM**. Transient global amnesia: an amnesic TIA. In: Markowitsch HJ, ed. *Transient global amnesia and related disorders*. Toronto: Hofgreffe & Huber Publishers, 1990:28-47.
- Frederiks JAM**. Transient global amnesia. *Clin Neurol Neurosurg*. 1993;95:265-83.
- Fujii K**, Sadoshima S, Ishitsuka T, Kusuda K, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M. Regional cerebral blood flow and metabolism in patients with transient global amnesia: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:622-30.
- Gänshirt H**. Cerebrale und spinale Zirkulationsstörungen. In: *Neurologie in Klinik und Praxis* (Hrsg. Kopf HC, Poeck K, Schliack H). Thieme, Stuttgart - New York 1983: S. 2.1-2.99.
- Gänshirt H** (Hrsg). *Der Hirnkreislauf. Physiologie, Pathologie, Klinik*. Thieme, Stuttgart 1972:15-75.
- Gallassi R**, Morreale A. Transient global amnesia and epilepsy. In: Markowitsch HJ, ed. *Transient global amnesia and related disorders*. Toronto: Hofgreffe & Huber Publishers, 1990:58-65.
- Gandolfo C**, Caponnetto C, Conti M, Dagnino N, Del Sette M, Primavera A. Prognosis of transient global amnesia: a long-term follow-up study. *Eur Neurol*. 1992;32:52-7.
- Garcia J**. Thrombosis of cerebral veins and sinuses: brain parenchymal effects. In: Einhaupl K, Kempfski O, Baethmann A, eds. *Cerebral Sinus Thrombosis*. New York: Plenum Press; 1990:27-37.
- Gass A**, Gaa J, Hirsch J, Schwartz 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;30:2070-2. A
- Gass A**, Gaa J, Sommer A, Hirsch J, Georgi M, Hennerici MG, Schwartz A. [Echo-planar diffusion-weighted MRI in the diagnosis of acute ischemic stroke: characterisation of tissue abnormalities and limitations in the interpretation of imaging findings]. *Radiologe*. 1999;39:695-702. B
- Gass A**, Niendorf T, Hirsch JG. Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders--biophysical mechanisms and possible underlying histopathology. *J Neurol Sci*. 2001;186 Suppl 1:515-23.
- Gautier JC**, Durr A, Koussa S, Lascault G, Grosgeat Y. Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis*. 1991;1:193-202.

- Gilbert JJ**, Benson DF. Transient global amnesia: report of two cases with definite etiologies. *J Nerv Ment Dis.* 1972;154:461-4.
- Godlewski S**. [Amnesic episodes (transient global amnesia). (Clinical study based on 33 unpublished cases)]. *Sem Hop.* 1968;44:553-77.
- Goldenberg G**, Podreka I, Pfaffelmeyer N, Wessely P, Deecke L. Thalamic ischemia in transient global amnesia: a SPECT study. *Neurology.* 1991;41:1748-52.
- Gonzalez RG**, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology.* 1999;210:155-62.
- Gorji A**. Spreading depression: a review of the clinical relevance. *Brain Res Rev.* 2001;38(1-2):33-60.
- Grafstein B**. Neuronal release of potassium during spreading depression. In: Brazier MAB, editor. *Brain function*. Vol. 1, Cortical excitability and steady potentials. Berkeley: University of California Press; 1963:87-124.
- Grant's atlas of anatomy** (Hrsg. Anderson JE, ed.), *The neck*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983:fig. 9-9.
- Gray's anatomy** (Hrsg. Williams PL, Warwick R, eds.), *Angiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1980:741.
- Greer DM**, Schaefer PW, Schwamm LH. Unilateral temporal lobe stroke causing ischemic transient global amnesia: role for diffusion-weighted imaging in the initial evaluation. *J Neuroimaging.* 2001;11:317-9.
- Guidotti M**, Anzalone N, Morabito A, Landi G. A case-control study of transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:320-3.
- Guyotat J**, Courjon J. Les ictus amnésiques. *J. Méd. Lyon.* 1956;37:697-701.
- 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;1:51-4.
- Hasegawa Y**, Fisher M, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH. MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia. *Neurology.* 1994;44:1484-90. A
- Hasegawa Y**, Latour LL, Sotak CH, Dardzinski BJ, Fisher M. Temperature dependent change of apparent diffusion coefficient of water in normal and ischemic brain of rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994;14:383-90. B
- Hasegawa Y**, Latour LL, Formato JE, Sotak CH, Fisher M. Spreading waves of a reduced diffusion coefficient of water in normal and ischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1995; 15:179-87.
- Hauge T**. Catheter vertebral angiography. *Acta Radiol.* 1954;107 (Suppl.):1-219.
- Hayt DB**, Perez LA. Cervical venous reflux in dynamic brain scintigraphy. *J Nucl Med.* 1976;17:9-15.
- Hinge HH**, Jensen TS, Kjaer M, Marquardsen J, de Fine Olivarius B. The prognosis of transient global amnesia. Results of a multicenter study. *Arch Neurol.* 1986;43:673-6.
- Hinge HH**, Jensen TS. The prognosis of transient global amnesia. In: Markowitsch HJ, ed. *Transient global amnesia and related disorders*. Toronto: Hofgreffe & Huber Publishers, 1990:172-80.

- Hirata Y**, Tagawa K, Takahashi A, Satoh Y. Precipitating events in transient global amnesia (Jpn). *Rinsho Shinkeigaku*. 1987;27:1069-72.
- Hodges JR**, Warlow CP. The aetiology of transient global amnesia. A case-control study of 114 cases with prospective follow-up. *Brain*. 1990;113:639-57. A
- Hodges JR**, Warlow CP. Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:834-43. B
- Hodges JR**, Oxbury SM. Persistent memory impairment following transient global amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1990;12:904-20. C
- Hodges JR**. Transient amnesia: clinical and neuropsychological aspects. London: WB Saunders, 1991:3-107.
- Hodges JR**. Semantic memory and frontal executive function during transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:605-8.
- Hope EE**, Bodensteiner JB, Barnes P. Cerebral infarction related to neck position in an adolescent. *Pediatrics*. 1983;72(3):335-7.
- Horel JA**. The neuroanatomy of amnesia. A critique of the hippocampal memory hypothesis. *Brain*. 1978;101:403-45.
- Hossmann KA**, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M. NMR imaging of the apparent diffusion coefficient (ADC) for the evaluation of metabolic suppression and recovery after prolonged cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14:723-31.
- Huber R**, Aschoff AJ, Ludolph AC, Riepe MW. Transient Global Amnesia. Evidence against vascular ischemic etiology from diffusion weighted imaging. *J Neurol*. 2002;249(11):1520-4.
- Inamura T**, Nakazaki K, Yasuda O, Oi K, Morioka T, Nakamura Y, Nakamizo A, Fukui M. [A lesion diagnosed by MRI in a case of transient global amnesia]. *No To Shinkei*. 2002;54(5):419-22.
- 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;37:1187-91; discussion 1191-2.
- Jackson A**, Stewart G, Wood A, Gillespie JE. Transient global amnesia and cortical blindness after vertebral angiography: further evidence for the role of arterial spasm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:955-9.
- James MF**, Smith MI, Bockhorst KH, Hall LD, Houston GC, Papadakis NG, Carpenter TA. Cortical spreading depression in the gyrencephalic feline brain studied by magnetic resonance imaging. *J Physiol (Lond)*. 1999;519:415-25.
- Jargiello T**, Pietura R, Rakowski P, Szczerbo-Trojanowska M, Szajner M, Janczarek M. Power Doppler Imaging in the evaluation of extracranial vertebral artery compression in patients with vertebrobasilar insufficiency. *Eur J Ultrasound*. 1998;8(3):149-56.
- Jeong Y**, Kim GM, Min Song Y, Na DL. A tiny hippocampal ischemic lesion associated with transient global amnesia. *Cerebrovasc. Dis*. 2003;16(4):439-42.
- Jensen TS**, De Fine Olivarius B. Transient global amnesia as a manifestation of transient cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand*. 1980;61:115-24.

Jensen TS, de Fine Olivarius B. Transient global amnesia - its clinical and pathophysiological basis and prognosis. *Acta Neurol Scand.* 1981;63:220-30.

Jing J, Aitken PG, Somjen GG. Interstitial volume changes during spreading depression (SD) and SD- like hypoxic depolarization in hippocampal tissue slices. *J Neurophysiol.* 1994;71:2548-51.

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;10:238-41.

Jung HH, Baumgartner RW, Burgunder JM, Wielepp JP, Lourens S. Reversible hyperperfusion of the right medial temporal lobe in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:654-5.

Kastrup A, Neumann-Haefelin T, Moseley ME, de Crespigny A. High speed diffusion magnetic resonance imaging of ischemia and spontaneous periinfarct spreading-depression after thromboembolic stroke in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:1636-47.

Kapur N. Korsakoffs psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53:270.

Kapur N. Transient epileptic amnesia--a clinical update and a reformulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:1184-90.

Keller E, Flacke S, Urbach H, Schild HH. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in deep cerebral venous thrombosis. *Stroke.* 1999;30:1144-6.

Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke.* 1999;30:1174-80.

Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2003;34(11):2729-35.

Klötzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology.* 1994;44:1603-06.

Klötzsch C, Sliwka U, Berlit P, Noth J. An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol.* 1996;53:504-8.

Knappertz VA. Cough headache and the competency of jugular venous valves [comment]. *Neurology.* 1996;45:1497.

Koski KJ, Marttila RJ. Transient global amnesia: incidence in an urban population. *Acta Neurol Scand.* 1990;81:358-60.

Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration.* 2003;70(1):7-30.

Kurata A, Miyasaka Y, Yoshida T, Kunii M, Yada K, Kan S. Venous ischemia caused by dural arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg.* 1994;80:552-5.

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;34:390-5. A

Kurokawa Y, Sohma T, Tsuchita H, Kitami K, Suzuki S, Ishiguro M. Findings of magnetic resonance imaging in cerebral venous occlusion: difference from hemorrhagic infarction. *Comput Med Imaging Graph.* 1990;14:425-9. B

- Kuschinsky W**, Physiologie der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels. In: *Hirnfarkt* (Hrsg. Hartmann A, Wassmann H). Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1987:21-43.
- Kushner MJ**, Hauser WA. Transient global amnesia: a case-control study. *Ann Neurol*. 1985;18:684-91.
- Kushner MJ**, Gzesh DJ. Migrainous influences and transient global amnesia. In: Markowitsch HJ, ed. *Transient global amnesia and related disorders*. Toronto: Hofgrete & Huber Publishers, 1990:89-95.
- Ladurner G**, Skvarc A, Ott E, Lechner H. Klinik und zerebrovaskuläre Risikofaktoren bei transitorischer globaler Amnesie. *Nervenarzt*. 1980;51:467-9.
- Laloux P**, Brichant C, Cauwe F, Decoster P. Technetium-99m HM-PAO single photon emission computed tomography imaging in transient global amnesia. *Arch Neurol*. 1992;49:543-6.
- Laterra J**, Gebarski S, Sackellares JC. Transient amnesia resulting from vertebral artery dissection. *Stroke*. 1988;19:98-101.
- Lauria G**, Gentile M, Fassetta G, Casetta I, Caneve G. Incidence of transient global amnesia in the Belluno province, Italy: 1985 through 1995. Results of a community-based study. *Acta Neurol Scand*. 1997;95:303-10.
- Lauritzen M**, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol*. 1983;13:633-41.
- Lauritzen M**. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117:199-210.
- Le Bihan D**, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161:401-7.
- Le Bihan D**, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168:497-505.
- Le Bihan D**. Intravoxel incoherent motion imaging using steady-state free precession. *Magn Reson Med*. 1988;7:346-51.
- Le Bihan D**. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1991;7:1-30. A
- Le Bihan D**, Moonen CT, van Zijl PC, Pekar J, DesPres D. Measuring random microscopic motion of water in tissues with MR imaging: a cat brain study. *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:19-25. B
- Le Bihan D**, Turner R, Moonen CT, Pekar J. Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitization: design, strategy, and significance. *J Magn Reson Imaging*. 1991;1:7-28. C
- Le Bihan D**. Functional MRI of the brain principles, applications and limitations. *J Neuroradiol*. 1996;23:1-5.
- Leao AAP**. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90.
- Leao AAP**. Spreading depression. *Funct Neurol*. 1986;1:363-6.
- Lepori D**, Papasso P, Fournier D, Genton CY, Schnyder P. High-resolution ultrasound evaluation of internal jugular venous valves. *Eur Radiol*. 1999;9:1222-6.
- Lewis SL**. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet*. 1998;352:397-9.
- Lin KN**, Liu RS, Yeh TP, Wang SJ, Liu HC. Posterior ischemia during an attack of transient global amnesia. *Stroke*. 1993;24:1093-5.

- Lipton RB**, Stewart WF. Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. *Neurology*. 1993;43:6-10.
- Logan W**, Sherman DG. Transient global amnesia. *Stroke*. 1983;14:1005-7.
- Loubunoux I**, Volk A, Barredon J, Guirimand S, Tiffon B, Seylaz J, Meric P. Spreading of vasogenic edema and cytotoxic edema assessed by quantitative diffusion and T2 magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1997;28:419-27.
- Lovblad KO**, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19:1061-6.
- Lovblad KO**, Bassetti C, Schneider J, Guzman R, El Koussy M, Remonda L, Schroth G. Diffusion-weighted mr in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:169-76.
- Lutsep HL**, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol*. 1997;41:574-80.
- Luybaert R**, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol*. 2001;38:19-27.
- Maalikjy Akkawi N**, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Rezzini A, Padovani A. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol*. 2003;45(2):67-71.
- Markowitsch HJ**. Can amnesia be caused by damage of a single brain structure? *Cortex*. 1984;20:27-45.
- Marks MP**, de Crespigny A, Lentz D, Enzmann DR, Albers GW, Moseley ME. Acute and chronic stroke: navigated spin-echo diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 1996;199:403-8.
- Marler P**, Terrace HS (eds). *The biology of learning*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1984:24.
- Maros T**. Data regarding the typology and functional significance of the venous valves. *Morphol Embryol (Bucur)*. 1981;27:195-214.
- Martin EA**, Transient global amnesia. A report of eleven cases, including five of amnesia at the seaside. *Irish J Med Sci*. 1970;3:331-5.
- Mathew NT**, Meyer JS. Pathogenesis and natural history of transient global amnesia. *Stroke*. 1974;5:303-11.
- Matias-Guiu J**, Casquero P, Alvarez J, Bonaventura I. The prognosis of transient global amnesia. *Cephalgia*. 1987;7(Suppl. 1):202-7.
- Matsuda H**, Higashi S, Tsuji S, Sumiya H, Miyauchi T, Hisada K, Yamashita J. High resolution Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with transient global amnesia. *Clin Nucl Med*. 1993;18:46-9.
- Matsui M**, Imamura T, Sakamoto S, Ishii K, Kazui H, Mori E. Transient global amnesia: increased signal intensity in the right hippocampus on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology*. 2002;44(3):235-8.
- Mayeux R**. Sexual intercourse and transient global amnesia. *N Engl J Med*. 1979;300:864.
- Mazzuchi A**. Transient global amnesia: definition and clinical phenomenology. *Ital J Neurol Sci*. 1988(suppl 9):11-16.
- Meder JF**, Mourey-Gerosa I, Blustajn J, Lemaigen H, Devaux B, Fredy D. Transient global amnesia after cerebral angiography. A case report. *Acta Radiol*. 1997;38:273-4.

- Melo TP**, Ferro JM, Ferro H. Transient global amnesia. A case control study. *Brain*. 1992;115 Pt 1:261-70.
- Miller JW**, Petersen RC, Metter EJ, Millikan CH, Yanagihara T. Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. *Neurology*. 1987;37:733-7.
- Milner B**. Memory and the medial temporal regions of the brain. In: Pribram KH, Broadbent DE, eds. *Biology of memory*. New York: Academic Press, 1970:29-50.
- Mintorovitch J**, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein FR. Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med*. 1991;18:39-50.
- Mintorovitch J**, Yang GY, Shimizu H, Kucharczyk J, Chan PH, Weinstein PR. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of acute focal cerebral ischemia: comparison of signal intensity with changes in brain water and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14:332-6.
- Mohrmann DE**, Heller LJ. Short-term regulation of arterial pressure. In: *Cardiovascular physiology*. New York: McGraw-Hill Inc, 1991:146-7.
- Monzani M**, Rovellini A, Schinco G, Silani V. Transient global amnesia or subarachnoid haemorrhage? Clinical and laboratory findings in a particular type of acute global amnesia. *Eur J Emerg Med*. 2000;7(4):291-3.
- Moseley ME**, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990;14:330-46. A
- Moseley ME**, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, Asgari H, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2- weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11:423-9. B
- Moseley ME**, Mintorovitch J, Cohen Y, Asgari HS, Derugin N, Norman D, Kucharczyk J. Early detection of ischemic injury: comparison of spectroscopy, diffusion-, T2-, and magnetic susceptibility-weighted MRI in cats. *Acta Neurochir Suppl*. 1990;51:207-9. C
- Moseley ME**, de Crespigny AJ, Roberts TP, Kozniewska E, Kucharczyk J. Early detection of regional cerebral ischemia using high-speed MRI. *Stroke*. 1993;24:160-5.
- Müller HR**, Masé R. Pathogenesis and prognosis of transient global amnesia. *Gerontology*. 1981;27:110-111.
- Müller HR**. [Transient global amnesia. With a contribution to its prognosis]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1989;78:970-5.
- Müller HR**. Ultrasonic imaging of the internal jugular vein. *J Neuroimaging*. 1991;1:74-8.
- Munro JM**, Loizou LA. Transient global amnesia--familial incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:1070.
- Nakada T**, Kwee IL, Ellis WG, St John JN. Subacute diencephalic necrosis and dural arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 1985;17:653-6.
- Nausieda PA**, Sherman IV. Long-term prognosis in transient global amnesia. *Jama*. 1979;241:392-3.
- Nemecek AN**, Newell DW, Goodkin R. Transient rotational compression of the vertebral artery caused by herniated cervical disc. Case report. *J Neurosurg*. 2003;98(1 Suppl):80-3.
- Netter FH**. *Atlas der Anatomie des Menschen*. Thieme, Stuttgart - New York: 1999;137-9.

- Okura M**, Nakayama H, Nagamine I, Ikuta T. Sexual intercourse as a precipitating factor of transient global amnesia. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1993;47:13-16.
- Olesen J**, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9:344-52.
- Olesen J**, Jorgensen MB. Leao's spreading depression in the hippocampus explains transient global amnesia. A hypothesis. *Acta Neurol Scand*. 1986;73:219-20. A
- Olesen J**. Regional cerebral blood flow (rCBF) studies in migraine and epilepsy. *Funct Neurol*. 1986;1:369-74. B
- Olivarius BD**, Jensen TS. Transient global amnesia in migraine. *Headache*. 1979;19:335-8.
- Ott BR**, Saver JL. Unilateral amnesic stroke. Six new cases and a review of the literature. *Stroke*. 1993;24:1033-42.
- Palmini AL**, Gloor P, Jones-Gotman M. Pure amnesic seizures in temporal lobe epilepsy. Definition, clinical symptomatology and functional anatomical considerations. *Brain*. 1992;115:749-69.
- Pexman JH**, Coates RK. Amnesia after femorocerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1983;4:979-83.
- Pradalier A**, Lutz G, Vincent D. Transient global amnesia, migraine, thalamic infarct, dihydroergotamine, and sumatriptan. *Headache*. 2000;40(4):324-7.
- Raffaele R**, Tornali C, Genazzani AA, Vecchio I, Rampello L. Transient global amnesia and cerebral infarct: a case report. *Brain Inj*. 1995;9(8):815-8.
- Ratanakorn D**, Tesh PE, Tegeler CH. A new dynamic method for detection of internal jugular valve incompetence using air contrast ultrasonography. *J Neuroimaging*. 1999;9:10-4.
- Rittmann M**, von Kummer R, Betz H. [Cerebral angiography in transitory global amnesia]. *Nervenarzt*. 1984;55:644-50.
- Rosen B**, Belliveau J, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med*. 1990;14:249-69.
- Rosen B**, Belliveau J, Buchbinder B. Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magn Reson Med*. 1991;19:285-92.
- Rousseaux M**, Cabaret M, Lesoin F, Devos P, Dubois F, Petit H. [Evaluation of the amnesia caused by restricted thalamic infarcts – 6 cases]. *Cortex*. 1986;22:213-28.
- Rovira A**, Rovira-Gols A, Pedraza S, Grive E, Molina C, Alvarez-Sabin J. Diffusion-weighted MR imaging in the acute phase of transient ischemic attacks. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:77-83.
- Rösler A**, Mrass GJ, Frese A, Albert I, Schnorpfeil F. Precipitating factors of transient global amnesia. *J Neurol*. 1999;246:53-4.
- Röther J**, Waggie K, van Bruggen N, de Crispigny AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:1353-61. A
- Röther J**, de Crispigny AJ, D'Arceuil H, Moseley ME. MR detection of cortical spreading depression immediately after focal ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:214-20. B

Röther J, de Crespigny AJ, D'Arceuil H, Iwai K, Moseley ME. Recovery of apparent diffusion coefficient after ischemia-induced spreading depression relates to cerebral perfusion gradient. *Stroke*. 1996;27:980-6. C

Saito K, Kimura K, Minematsu K, Shiraishi A, Nakajima M. Transient global amnesia associated with an acute infarction in the retrosplenium of the corpus callosum. *J Neurol Sci*. 2003;210(1-2):95-7.

Sakaguchi M, Kitagawa K, Hougaku H, Hashimoto H, Nagai Y, Yamagami H, Hori M. Mechanical compression of the extracranial vertebral artery during neck rotation. *Neurology*. 2003;61(6):845-7.

Sakashita Y, Sugimoto T, Taki S, Matsuda H. Abnormal cerebral blood flow following transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:1327.

Sakashita Y, Kanai M, Sugimoto T, Taki S, Takamori M. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity in response to acetazolamide in patients with transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:605-10.

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;356:1982-4.

Santoro G, Casadei B, Venco A. The transient global amnesia-migraine connection. Case report. *Funct Neurol*. 1988;3:353-60.

Schäfer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. *Stroke*. 1997;28:1082-5.

Schamschula RG, Soo MY. Transient global amnesia following cerebral angiography with non-ionic contrast medium. *Australas Radiol*. 1994;38:196-8.

Schmiddek HH, Auer LM, Kapp JP. The cerebral venous system. *Neurosurgery*. 1985;17:663-78.

Schmidtke K, Ehmsen L. Transient global amnesia and migraine. A case control study. *Eur Neurol*. 1998;40:9-14.

Schmidtke K, Reinhardt M, Krause T. Cerebral perfusion during transient global amnesia: findings with HMPAO SPECT. *J Nucl Med*. 1998;39:155-9.

Schreiber SJ, Lürtzing F, Götze R, Doepf F, Klingebiel R, Valdueza JM. Extrajugular pathways of human cerebral venous blood drainage- assessed by duplex ultrasound. *J Appl Physiol*. 2003; January 10,(in press).

Schummer W, Schummer C, Niesen WD. Unrecognized internal jugular vein obstruction: cause of fatal intracranial hypertension after tracheostomy? *J Neurosurg Anesthesiol*. 2002;14:313-5.

Sedlaczek O, Hirsch J, Grips E, Behrens S, Gass A, Wöhrle J, Hennerici MG. Delayed hippocampal DWI-changes are associated with transient global amnesia. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(suppl 3):58.

Sheth RD, Riggs JE, Bodensteiner JB: Acute confusional migraine: Variant of transient global amnesia. *Pediatr Neurol*. 1985;12:129-31.

Shuping JR, Rollinson RD, Toole JF. Transient global amnesia. *Ann Neurol*. 1980;7:281-85.

Smith JM, James MF, Bockhorst KH, Smith MI, Leslie RA, Huang CL. Investigation of feline brain anatomy for the detection of cortical spreading depression with magnetic resonance imaging. *J Anat*. 2001;198:537-554.

Squire LR. The organization and neural substrates of human memory. *Int J Neurol*. 1987;22:218-22.

Squire LG, Petersen OH. Modulation of Ca²⁺- and voltage-activated K⁺ channels by internal Mg²⁺ in salivary acinar cells. *Biochem Biophys Acta*. 1987;899:171-5.

Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science*. 1991;253:1380-6. A

Squire LR, Cave CB. The hippocampus, memory, and space. *Hippocampus*. 1991;1:269-71. B

Stejeskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echos in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965;42:288-92.

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;53:339-42.

Stracciari A, Rebucci GG. Transient global amnesia and migraine: familial incidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:716.

Strupp M, Bruning 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;43:164-70.

Suzuki S, Inoue T, Haga S, Nishio S, Kono S, Mizushima A, Fukui M. Stroke due to a fusiform aneurysm of the cervical vertebral artery. Case report. *Neuroradiology*. 1998;40(1):19:22.

Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Nishimura Y, Tanaka H, Ohta H, Sakahara H, Konishi J. Resting and acetazolamide-challenged technetium-99m-ECD SPECT in transient global amnesia. *J Nucl Med*. 1998;39:1360-2.

Tanabe H, Hashikawa K, Nakagawa Y, Ikeda M, Yamamoto H, Harada K, Tsumoto T, Nishimura T, Shiraishi J, Kimura K. Memory loss due to transient hypoperfusion in the medial temporal lobes including hippocampus. *Acta Neurol Scand*. 1991;84:22-7.

Tirmann PJ, Woody RC. Transient global amnesia precipitated by emotion in an adolescent. *J Child Neurol*. 1988;3:185-8.

Tominaga T, Takahashi T, Shimizu H, Yoshimoto T. Rotational vertebral artery occlusion from occipital bone anomaly: a rare cause of embolic stroke. Case report. *J Neurosurg*. 2002;97(6):1456-9.

Toole JF, Tucker SH: Influence of head position upon cerebral circulation. *AMA Arch Neurol*. 1960;2:616-23.

Tubridy N, Hutchinson M, Murphy RP. Transient global amnesia: 'amnesia by the seaside' revisited. *J Neurol*. 1999;246(6):500-1.

Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT. Retrosplenial amnesia. *Brain*. 1987;110:1631-46.

van Gelderen P, de Vleeschouwer MH, DesPres D, Pekar J, van Zijl PC, Moonen CT. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med*. 1994;31:154-63.

Venkatasubramanian N, Sacco RL, Di Tullio M, Sherman D, Homma S, Mohr JP. Vascular distribution of paradoxical emboli by transcranial Doppler. *Neurology*. 1993;43:1533-5.

Venneri A, Caffarra P. Transient autobiographic amnesia: EEG and single-photon emission CT evidence of an organic etiology. *Neurology*. 1998;50:186-91.

- Volpe BT**, Hirst W. The characterization of an amnesic syndrome following hypoxic ischemic injury. *Arch Neurol*. 1983;40:436-40. A
- Volpe BT**, Herscovitch P, Raichle ME, Hirst W, Gazzaniga MS. Cerebral blood flow and metabolism in human amnesia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983;3(suppl 1):S5-S6. B
- Wagner E**, Traystman R. Effects of cerebral venous and cerebrospinal fluid pressure on cerebral flow. In: Auer L, Low F, eds. *The cerebral veins*. Springer, New York; 1983:223-30.
- Warach S**, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992;42:1717-23. A
- Warach S**, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Evaluation of acute cerebral ischemia using dynamic contrast-enhanced MR and MR angiography. *Radiology*. 1992;182:41-7. B
- Warach S**, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1995;37:231-41.
- Warach S**, Dashe JF, Edelman RR. Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: a preliminary analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:53-9. A
- Warach S**, Mosley M, Sorensen AG, Koroshetz W. Time course of diffusion imaging abnormalities in human stroke. *Stroke*. 1996;27:1254-6. B
- Warach S**, Boska M, Welch KM. Pitfalls and potential of clinical diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. *Stroke*. 1997;28:481-2.
- Waters WE**, O'Connor PJ. Prevalence of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975;38:613-6. A
- Waters WE**. Epidemiological data relevant to prognosis in migraine in adults. *Dan Med Bull*. 1975;22:89-91. B
- Waters WE**. Review of the epidemiology of migraine in adults. *Dan Med Bull*. 1975;22:86-8. C
- Weber J**, Mattle HP, Heid O, Remonda L, Schroth G. Diffusion-weighted imaging in ischemic stroke: a follow-up study. *Neuroradiology*. 2000;42:184-91.
- Welch KM**, Windharn J, Knight RA, Nagesh V, Hugg JW, Jacobs M, Peck D, Booker P, Dereski MO, Levine SR. A model to predict the histopathology of human stroke using diffusion and T2-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1995;26:1983-9.
- Whitty CMW**. Transient global amnesia. In: Whitty CMW, Zangwill OL (Eds.), *Amnesia*. Butterworths, London, 1977:93-103.
- Winbeck K**, Hengge H, Einsiedel H von, Etgen T, Wilhelm T, Conrad B, Sander D. Diffusion-weighted MRI in patients with transient global amnesia during a valsalva manoeuvre. *J Neurol*. 2001;248(Suppl 2):76. A
- Winbeck K**, Hengge H, Einsiedel H von, Etgen T, Röttinger M, Conrad B, Sander D. Diffusionsbildgebung bei TGA Patienten während eines Valsalva Manövers. *Akt Neurol*. 2001(Suppl 2);28:106. B
- Winbeck K**, Etgen T, Sander D. Die transiente globale Amnesie – ein nach wie vor unklares Erkrankungsbild. Arbeitsgruppe TGA, Neurologische Klinik am Klinikum rechts der Technischen Universität München; 2003 A

- Winbeck K**, Einsiedel H von, Etgen T, Poppert H, Röttinger M, Conrad B, Sander D. Veränderungen in der diffusionsgewichteten und perfusionsgewichteten Bildgebung bei Patienten mit transienter globaler Amnesie. *Akt Neurol*, 2003;30(Suppl 1):102. B
- Woods RP**, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med*. 1994;331:1689-92.
- Woody CD**. *Memory, learning and higher brain function*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1982.
- Woolfenden AR**, O'Brien MW, Schwartzberg RE, Norbash AM, Tong DC. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia precipitated by cerebral angiography. *Stroke*. 1997;28:2311-4.
- Yamada K**, Wu O, Gonzalez RG, Bakker D, Sorensen AG. Magnetic resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction. *Stroke*. 2002;33:87ff.
- Yoneda Y**, Tokui K, Hanihara T, Kitagaki H, Tabuchi M, Mori E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: detection of ischemic injury 39 minutes after onset in a stroke patient. *Ann Neurol*. 1999;45:794-7.
- Zinelli P**, Nasuto S, Miari A. Transient global amnesia: case reports. *Ital J Neurol Sci*. 1988;9 (Suppl. 9):19-20.
- Zola-Morgan S**, Squire LR, Mishkin M. The neuroanatomy of amnesia: amygdala-hippocampus versus temporal stem. *Science*. 1982;218:1337-9.
- Zola-Morgan S**, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA. Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci*. 1989;9:4355-70.
- Zorzon M**, Antonutti L, Mase G, Biasutti E, Vitrani B, Cazzato G. Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke*. 1995;26:1536-42.

9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

ABBILDUNG 1: KLASSEKATION DES GEDÄCHTNISSES - BEZUG ZU TGA [MODIFIZIERT AUS SCHMIDT, R. F. NEURO- UND SINNESPHYSIOLOGIE, 4. AUFL., BERLIN SPRINGER, 2001; S. 450 ABB. 17-5]	7
ABBILDUNG 2: ARTERIELLE VERSORGUNG DES HIPPOKAMPUS.....	9
ABBILDUNG 3: HIRNVENEN UND SINUS IM ANGIOGRAMM (SCHEMATISCH)	10
ABBILDUNG 4: AUS [DRESSER, L. P. 1987 FIGURE 1: POSITION OF VALVES OF THE INTERNAL JUGULAR VEINS RELATIVE TO OTHER LARGE VENOUS STRUCTURES].....	11
ABBILDUNG 5: DIE SIEBEN KRITERIEN NACH CAPLAN, 1985.....	12
TABELLE 1: AUFSTELLUNG VON TGA-VORAUSSGEHENDEN EREIGNISSEN [RÖSLER, A. 1999]:.....	13
ABBILDUNG 6: GRUPPEN-DEFINITION	23
ABBILDUNG 7: PROGRAMM I + II SCHEMATISCH	23
TABELLE 2: STANDARDISIERTER FRAGEBOGEN [EIGENENTWURF]	24
ABBILDUNG 8: PROGRAMMABLAUF DER DUPLEXSONOGRAPHIE JE HALSSEITE SCHEMATISCH.....	25
ABBILDUNG 9: PROGRAMMABLAUF DWI SCHEMATISCH	27
TABELLE 3: PROGRAMMABLAUF PROGRAMM II SCHEMATISCH.....	28
ABBILDUNG 10: DUPLEXSONOGRAPHISCHER BEFUND EINER VENA-JUGULARIS-INTERNA-KLAPPENSUFFIZIENZ (BILD A+B) VS. - INSUFFIZIENZ (BILD C+D), DIE SICH ERST UNTER VALSALVABEDINGUNGEN ZEIGT.	29
ABBILDUNG 11: POSITION DER VIER GELEGTEN ROIS INNERHALB DES AXIALEN SUMMATIONSBILDES SCHEMATISCH	31
ABBILDUNG 12: TIME-TO-PEAK-/ MEAN-TRANSIT-TIME-KURVE EXEMPLARISCH (MTT → ENTSpricht ½ FLÄCHE UNTER DER KURVE; TPP → ZEIT BIS ZUR MAXIMALEN SIGNALAUSLÖSCHUNG) - VERGLEICH	32
TABELLE 4: GRUPPE III = TGA-PATIENTEN GESAMT; [95%-KONFIDENZINTERVALL].....	34
TABELLE 5: ZUSAMMENSTELLUNG: GRUPPE I (NUR DWI), GRUPPE II (DWI PLUS PWI) UND GRUPPE IV (KONTROLLEN MIT DWI PLUS PWI); [95%-KONFIDENZINTERVALL].....	35
TABELLE 6: INTERVALL [IN JAHREN] ZWISCHEN TGA-EREIGNIS UND STUDIENTEILNAHME [ENDE 2000/ ANFANG 2001].....	35
TABELLE 7: VERTEILUNG VALSALVAÄHNLICHER VOREREIGNISSE IN DEN EINZELNEN GRUPPEN	36
ABBILDUNG 13: AUFLISTUNG ALLER VORAUSSGEHENDEN PROVOKATOREN (GRUPPE III) UND IHRE HÄUFIGKEITSVERTEILUNG IN%. ANGABEN AUS KOMBINATIONSNENNUNGEN WURDEN GETRENNT AUFGEFÜHRT. ES ENTSTAND FOLGENDE SUMMATIONSGRAPHIK.	37
TABELLE 8: SIGNIFIKANTER (P<0,01) ZUSAMMENHANG ZWISCHEN KOPFSCHMERZEN (KS) WÄHREND TGA UND VORHANDENSEIN EINER VENA-JUGULARIS-INTERNA-KLAPPENINSUFFIZIENZ IN GRUPPE III	38
TABELLE 9: KOPFSCHMERZEN WÄHREND TGA UND MIGRÄNE-ANAMNESE; KEIN SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHANG (P>0,01).....	39
TABELLE 10: SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHANG (P<0,01) VON POSITIVER MIGRÄNE-ANAMNESE UND POSITIVEM VALSALVA-DUPLEXSONOGRAPHIE-BEFUND	39
TABELLE 11: REKLINATIONSEREIGNIS UND TGA	40
TABELLE 12: RISIKOFAKTOR „PROLONGIERTE HYPEREXTENSION DES KOPFES“ - AUFLISTUNG LAUT ANGABEN DER BEFRAGTEN TGA-PATIENTEN (N = 22)	40
ABBILDUNG 14: ZUSAMMENHANG VON POSITIVEM MAX. VALSALVA UND → ISOLIERTEM BZW. KOMBINIERTEM REKLINATIONSEREIGNIS IM VORFELD DER TGA VS. NEGATIVEM MAX. VALSALVA UND → ISOLIERTEM BZW. KOMBINIERTEM REKLINATIONSEREIGNIS IM VORFELD DER TGA	41
ABBILDUNG 15: VERGLEICH GRUPPE III (= ALLE TGA-PATIENTEN) VS. GRUPPE IV (= KONTROLLEN) BEZÜGLICH EINER JUGULARIS-INTERNA-VENENKLAPPENINSUFFIZIENZ (RETROGRADER FLUß) IN RUHE UND UNTER PROVOKATION.....	42
TABELLE 13: BILATERALE VS. UNILATERALE VENA-JUGULARIS-INTERNA-KLAPPENINSUFFIZIENZ-MANIFESTATION IM VERGLEICH TGA-PATIENTEN (= GRUPPE III) VS. KONTROLLEN (= GRUPPE IV).....	43
TABELLE 14: SIGNIFIKANTER ZUSAMMENHANG VENA-JUGULARIS-INTERNA-KLAPPENINSUFFIZIENZ UND VORAUSSGEHENDES VALSALVAÄHNLICHES EREIGNIS	43
ABBILDUNG 16: UNAUFFÄLLIGE DWI BILDER „5-MIN-POST-VALSALVA“ (LINKS) UND HIERZU KORRESPONDIERENDE UNAUFFÄLLIGE ADC-BILDER (RECHTS) [PARALLEL (TRANSVERSALE AUFNAHMEN) UND IM RECHTEN WINKEL (KORONARE AUFNAHMEN) ZUR HIPPOKAMPUSFORMATION GESCHICHTET] – EXEMPLARISCH.....	44
TABELLE 15: DUPLEXSONOGRAPHISCHER VALSALVA-MAX-BEFUND ALLER PWI-TEILNEHMER; N = 22	45
ABBILDUNG 17: PWI: TRANSVERSALE AUFNAHMEN 5, 10, 15, 20, 25, 30 SEC NACH KM-I.V.-BOLUS-APPLIKATION BEI VALSALVA-MAX-POSITIVEM (1. REIHE) VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVEM (2. REIHE) TEILNEHMER; EXEMPLARISCH.....	46
TABELLE 16: TGA-PATIENTEN INSGESAMT VS. KONTROLLEN INSGESAMT: RCBV [ML/MIN/VOXEL] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND RELATIVER, NORMIERTER WERT RCBV _{TEMP} /RCBV _{OCCL} (+/- SD); P > 0,01	48

TABELLE 17: VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE KONTROLLEN: RCBV [ML/MIN/VOXEL] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBV_{TEMP}/RCBV_{OCCI}$ (+/- SD); $p > 0,01$	48
ABBILDUNG 18: VALSALVA-MAX-POSITIVE PERSONEN INSGESAMT VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE PERSONEN INSGESAMT: RCBV [ML/MIN/VOXEL] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UNABHÄNGIG VON EINER TGA-ANAMNESE UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBV_{TEMP}/RCBV_{OCCI}$ +/- SD; $p > 0,01$	49
TABELLE 18: VALSALVA-MAX-POSITIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN: RCBV [ML/MIN/VOXEL] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBV_{TEMP}/RCBV_{OCCI}$ (+/- SD); $p > 0,01$	49
TABELLE 19: QUOTIENT $RCBV_{TEMP}/RCBV_{OCCI}$ IM VERGLEICH VON VALSALVA-MAX-POSITIVEN VS. -NEGATIVEN PERSONEN, $p > 0,01$ UND PERSONEN-EINZELANALYSE BEZÜGLICH DER PRÄVALENZ VON $RCBV_{TEMP}/RCBV_{OCCI} < 1$ MIT SIGNIFIKANTEM UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN, $p < 0,01$	50
TABELLE 20: TGA-PATIENTEN INSGESAMT VS. KONTROLLEN INSGESAMT: RCBF [ML/MIN] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBF_{TEMP}/RCBF_{OCCI}$ (+/- SD); $p > 0,01$	50
TABELLE 21: VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE KONTROLLEN: RCBF [ML/MIN] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBF_{TEMP}/RCBF_{OCCI}$ (+/- SD); $p > 0,01$	51
ABBILDUNG 19: VALSALVA-MAX-POSITIVE PERSONEN INSGESAMT VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE PERSONEN INSGESAMT: RCBF [ML/MIN] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UNABHÄNGIG VON EINER TGA-ANAMNESE UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBF_{TEMP}/RCBF_{OCCI}$ (+/- SD); $p > 0,01$. DEUTLICHE QUOTIENTEN-ERNIEDRIGUNG IN DER GRUPPE DER VALSALVA-MAX-POSITIVEN PERSONEN (0,925 VS. 1,107), INFOLGE TEMPORALER HYPOPERFUSION UNTER VALSALVA	52
TABELLE 22: VALSALVA-MAX-POSITIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN: RCBF [ML/MIN] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND RELATIVER, NORMIERTER WERT $RCBF_{TEMP}/RCBF_{OCCI}$ (+/- SD); $p > 0,01$	52
TABELLE 23: TGA-PATIENTEN INSGESAMT VS. KONTROLLEN INSGESAMT: TTP [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND NORMIERTER QUOTIENT-WERT TTP_{TEMP}/TTP_{OCCI} (+/- SD); $p > 0,01$	53
TABELLE 24: VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE KONTROLLEN: TTP [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND NORMIERTER QUOTIENT-WERT TTP_{TEMP}/TTP_{OCCI} (+/- SD); $p > 0,01$	53
ABBILDUNG 20: VALSALVA-MAX-POSITIVE PERSONEN INSGESAMT VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE PERSONEN INSGESAMT: TTP [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UNABHÄNGIG VON EINER TGA-ANAMNESE UND BERECHNUNG DES NORMIERTEN QUOTIENTEN TTP_{TEMP}/TTP_{OCCI} (+/- SD); $p > 0,01$. VERZÖGERTES KM-ANFLUTEN BEI TEMPORALER HYPOPERFUSION UNTER VALSALVA BEI VALSALVA-MAX-POS. PERSONEN FÜHRT ZU EINEM HÖHEREN TTP_{TEMP}/TTP_{OCCI} -QUOTIENTEN	54
TABELLE 25: VALSALVA-MAX-POSITIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN: TTP [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND NORMIERTE QUOTIENTENDARSTELLUNG TTP_{TEMP}/TTP_{OCCI} (+/- SD); $p > 0,01$	54
TABELLE 26: TGA-PATIENTEN INSGESAMT VS. KONTROLLEN INSGESAMT: MTT [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND NORMIERTER WERT MTT_{TEMP}/MTT_{OCCI} (+/- SD); $p > 0,01$	55
TABELLE 27: VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE KONTROLLEN: MTT [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND NORMIERTER WERT MTT_{TEMP}/MTT_{OCCI} (+/- SD); $p > 0,01$	55
ABBILDUNG 21: VALSALVA-MAX-POSITIVE PERSONEN INSGESAMT VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE PERSONEN INSGESAMT: MTT [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UNABHÄNGIG VON EINER TGA-ANAMNESE UND NORMIERTER MTT_{TEMP}/MTT_{OCCI} - QUOTIENT (+/- SD); $p > 0,01$. ERHÖHTER MTT_{TEMP}/MTT_{OCCI} -QUOTIENT VON 1,044 VS. 0,942 BEI VALSALVA-MAX-POSITIVEN PERSONEN INSGESAMT INFOLGE TEMPORALER HYPOPERFUSION UNTER VALSALVA	56
TABELLE 28: VALSALVA-MAX-POSITIVE TGA-PATIENTEN VS. VALSALVA-MAX-NEGATIVE TGA-PATIENTEN: MTT [SEC] UNTER MAXIMALEM VALSALVA UND NORMIERTE QUOTIENTENDARSTELLUNG (MTT_{TEMP}/MTT_{OCCI})	56

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben:

Bei den freiwilligen Probanden, den post-TGA-Patienten, bei den Mitarbeitern der Neurologischen Klinik, hier ganz im besonderen bei meiner Betreuerin Frau Dr. Kerstin Winbeck und ihren Kollegen, meinem Doktorvater Herrn Prof. Dirk Sander und dem Direktor der Klinik Herrn Prof. Bastian Conrad.

Mein Dank geht auch an die Neuroradiologische Abteilung unter Leitung von Frau Prof. Helga von Einsiedel, an Herrn Dr. Michael Röttinger und besonders an die MTA Martina Gildehaus. Dem Dipl. Phys. Bernhard Renger sei gedankt für die Bereitstellung der PWI-Auswertungssoftware Panoma®.

Meinem Bruder danke ich für die großzügige Überlassung von PC, Drucker, Scanner, Kopierer und Internet.

Zuletzt danke ich noch all meinen Freunden, hier vor allem F. Kathan, C. Sorg und S. Krause für das geduldige Anhören meiner Probleme.