

Aus der Klinik für Neurologie
Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. K. M. Einhäupl)

Habilitationsschrift

Die zerebrale venöse Hämodynamik Neue Aspekte zur Physiologie und Pathophysiologie unter besonderer Berücksichtigung dopplersonographischer Methoden

**zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Neurologie**

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin

Von

Dr. med. Florian Doepp
Geboren am 15.01.1970 in Dortmund

Eingereicht am: April 2008

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. Hans Förstl

2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Schmiedek

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	2
1.1 Extrakranielles Venensystem	2
1.1.1 Anatomie und Physiologie	2
1.1.2 Ultraschalluntersuchungen	3
1.2. Intrakranielles Venensystem	5
1.1.1 Anatomie und Physiologie	5
1.1.2 Ultraschalluntersuchungen	6
2. FRAGESTELLUNGEN	10
3. EIGENE ERGEBNISSE	11
3.1 Darstellung des Sinus petrosus inferior mittels transkranieller Dopplersonographie über den subokzipitalen Zugangsweg	11
3.2 Verlaufsuntersuchungen der Blutflußgeschwindigkeit in der Vena basalis Rosenthal bei Patienten mit Herpes Enzephalitis	19
3.3 Zunahme des migränösen Kopfschmerzes durch intrakranielle venöse Kongestion	27
3.4 Die dopplersonographische Untersuchung des venösen Kollateralfusses nach unilateraler radikaler Neck Dissection	32
3.4.1 Die venöse Drainage bei einem Patienten mit Pseudotumor cerebri nach unilateraler radikaler Neck Dissection – case report	39
3.5 Auf welchen Wegen verläßt das Blut das Gehirn? Eine systematische Analyse der zerebralen venösen Drainage	45
3.5.1 Multiple Hirnabszesse nach operativer Behandlung eines perianalen Abszesses – case report	54
3.6 Klappeninkompetenz der Vena jugularis interna bei Patienten mit COPD und primärer pulmonaler Hypertension	60
3.7 Klappeninkompetenz der Vena jugularis interna bei Patienten mit primärem Anstrengungskopfschmerz: Ein Risikofaktor?	68
4. DISSKUSSION	75
5. ZUSAMMENFASSUNG	81
6. LITERATUR	84
7. DANKSAGUNG	99
8. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	100

1. Einleitung

Die neurosonologische Gefäßdiagnostik ist aus naheliegenden Gründen sehr stark auf die hirnversorgenden Arterien fokussiert. Erst wesentlich später und bis heute in vergleichsweise geringem Umfang erschienen wissenschaftliche Arbeiten zum Ultraschall des zerebralen und zervikalen Venensystems. Einer systematischen Beschäftigung mit dieser Thematik standen sicher die geringe Anzahl und Häufigkeit primär venöser Erkrankungen des Gehirns sowie die vermeintliche größere anatomische Variabilität v.a. des intrakraniellen Venensystems entgegen. Zudem bedurfte es gewisser technischer Voraussetzungen, die erst durch modernere Gerätegenerationen geschaffen wurden, um die z. T. sehr niedrigen Flußgeschwindigkeiten im venösen System zuverlässig detektieren zu können.

1.1 Extrakranielles Venensystem

1.1.1 *Anatomie und Physiologie*

Die paarig angelegten Vv. jugulares int. (IJV) werden allgemein als die Hauptkollektoren des intrakraniellen Blutes angesehen, die in Höhe der Schädelbasis am Bulbus venae jugularis das Blut des S. sigmoideus und des S. petrosus inf. aufnehmen. Die rechte IJV ist meistens dominant, da die Drainage großer Anteile des Blutes beider Hemisphären über den S. sagittalis sup. am Confluens sinuum häufiger in Richtung des rechten Bulbus venae jugularis erfolgt (Huber 1982, Lang 1985, Curé et al. 1994). Die funktionelle Bedeutung der IJVs ist allerdings stark lageabhängig. Durch Aufrichten aus der horizontalen in die vertikale Körperposition kollabieren die IJVs zusehends mit einem dramatischen Abfall des Blutflußvolumens bis hin zu einem völligen Sistieren (Valdueza et al. 2000). In aufrechter Position fließt das intrakranielle Blut fast vollständig über das vertebrale Venensystem (VVS) ab, dessen Gesamtquerschnitt den beider IJVs übersteigt (Batson 1944, Eckenhoff 1970). Das VVS besteht aus einem jeweils vorderen und hinteren intra- sowie extraspinalen Segment mit zahlreichen netzartigen Anastomosen (Clemens et al. 1961, Eckenhoff 1970). Die wichtigsten Blutleiter des hinteren extraspinalen Segments sind die paarige V. vertebralis (VV) sowie die tiefen Nackenvenen. Das

VVS nimmt entweder direkt oder indirekt über die Vv. condylares und Vv.emissariae das Blut aus den Sinus der Schädelbasis auf (Théron und Djindjian 1973, Ruiz et al.2002).

Bisher lagen allerdings keine systematischen Untersuchungen vor, die unabhängig von der Körperposition das Verhältnis der jugulären zur spinalen Drainage in Bezug zum globalen zerebralen Blutfluß quantifizierten und mögliche unterschiedliche Drainagetypen in der Häufigkeit ihres Vorkommens prozentual erfassten. Eine erste derartige Studie ist Teil dieser Habilitationsschrift (Doepp et al. 2004).

Im Gegensatz zum vertebrealen und intrakraniellen Venensystem, in dem die Blutflussrichtung prinzipiell variabel ist und sich z. B. im Rahmen von Sinusvenenthrombosen umkehren kann (Stolz et al. 1999a), besitzen die IJVs vor Einmündung in den Truncus brachiocephalicus Venenklappen. Diese sind bi- oder seltener trikuspidal und in ca. 90% der Fälle angelegt (Anderhuber 1984, Dresser und McKinney 1987, Harmon und Edwards 1987, Midi et al. 1988, Lepori et al. 1999, Akkawi et al. 2002). Die Venenklappen verhindern bei einem Anstieg des intrathorakalen Druckes einen venösen Rückstrom des Blutes, der ggf. zu einer intrakraniellen Kongestion mit Erhöhung des intrakraniellen Druckes führen könnte. Bei der kardiopulmonalen Reanimation sind kompetente Klappen der IJV möglicherweise von entscheidender Bedeutung, um einen arteriovenösen Druckgradienten aufrechtzuerhalten, der für eine zerebrale Perfusion unverzichtbar ist (Rudikoff et al. 1980, Fisher et al. 1982).

1.1.2 Ultraschalluntersuchungen

Über viele Jahre konnten lediglich die kaliberstarken und am Hals oberflächlich gelegenen IJVs mittels Schnittbild- und Duplexverfahren dargestellt werden. Die Technik wurde seit den 80er Jahren v.a. zur sichereren Anlage eines zentralen Venenkatheters (Bazaral und Harlan 1981, Tryba et al. 1982, Metz et al. 1984, Schregel et al. 1985) und zur Detektion von Thrombosen genutzt (Albertyn et al. 1987, Hübsch et al. 1988, Gaitini et al. 1988). Durch Mueller und Mitarbeiter wurden erstmalig Normwerte der Blutflußgeschwindigkeit (BFG) und des Volumenflusses in den IJVs definiert (Mueller et al.1988, Mueller et al.1990).

In den letzten Jahren wurden verschiedene duplexsonographische Methoden zur Untersuchung der Venenklappen vorgestellt. Dabei wurden Kriterien entwickelt, um

funktionstüchtige von inkompetenten Klappen (IJVVI) differenzieren zu können. Es wird inzwischen angenommen, daß eine IJVVI bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen bzw. Syndromen eine pathophysiologische Rolle spielen könnte, z.B. beim Hustenkopfschmerz (Knappertz 1996) oder bei einem erhöhten Hirndruck nach längerer PEEP-Beatmung (Brownlow und McKinney 1985, Videtta et al. 2002).

Duplexsonographisch wurde wiederholt eine dtl. erhöhte Prävalenz der IJVVI bei Patienten mit transitorisch globaler Amnesie festgestellt. Der amnestischen Episode geht dabei häufig ein valsalvaähnliches Manöver unmittelbar voraus (Lewis 1999). Eine IJVVI könnte dabei eine intrakranielle venöse Kongestion begünstigen, die zu einer transienten mesiotemporalen Ischämie mit amnestischem Syndrom führt. (Lewis 1999, Sander et al. 2000, Akkawi et al. 2001, Akkawi et al. 2003, Nedelmann et al. 2004, Schreiber et al. 2005). Kürzlich wurde auch bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension eine erhöhte IJVVI-Prävalenz gefunden und ein ähnlicher pathophysiologischer Zusammenhang vermutet (Nedelmann et al. 2007). Im Rahmen der vorliegenden Habilitation wurde mit dem primären Anstrengungskopfschmerz eine weitere ätiologisch ungeklärte Erkrankung aufgegriffen, bei dessen Entstehung eine IJVVI von Bedeutung sein könnte (Doepp et al. 2007) Abgesehen von der sehr seltenen Klappenatresie und einer Schädigung durch zentrale Venenkatheter (Imai et al. 1994, Wu et al. 2000) sind mögliche Ursachen einer IJVVI bisher nicht systematisch untersucht worden. Der Frage, ob Erkrankungen, die mit einem erhöhten zentralen Venendruck einhergehen, zu einer IJVVI prädisponieren, wurde ebenfalls durch unsere Arbeitsgruppe nachgegangen (Doepp et al. 2008).

Wesentlich später als die Jugularvenen wurde die VV duplexsonographisch systematisch charakterisiert (Hoffmann et al. 1998). Neben der BFG lässt sich auch der Blutvolumenfluß der VV zuverlässig bestimmen (Valdueza et al. 2000, Schreiber et al. 2003). Dadurch bietet der Ultraschall als einzige Methode die Möglichkeit, die funktionelle Relevanz des VVS unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen näherungsweise zu quantifizieren. Erste Erkenntnisse dazu lieferten Studien, die eine dramatische Zunahme des Blutvolumenflusses in den VVs beim Aufrichten sowie bei Kompression der IJVs und tiefen Nackenvenen zeigen konnten (Valdueza et al. 2000, Schreiber et al. 2003). Teil der vorliegenden Habilitationsschrift sind duplexsonographische Untersuchungen, die der Bedeutung des VVS in Abhängigkeit vom Fassungsvermögen der IJVs im Liegen (Doepp et al.

2004) sowie im Falle des Fehlens der IJVs nach radikaler Neck Dissection (rND) nachgehen (Doepp et al. 2001, Doepp et al. 2003).

1.2 Intrakranielles Venensystem

1.1.1 Anatomie und Physiologie

Entgegen der weitverbreiteten Annahme einer im Vergleich zum arteriellen System wesentlich höheren Variabilität besitzt das intrakranielle Venensystem eine interindividuell sehr einheitliche anatomische Struktur. Grundlegend läßt sich das intrakranielle Venensystem in einen oberflächlichen Anteil, der die Hemisphären drainiert und einen tiefen Anteil, in den das meiste Blut aus dem Marklager, den Basalganglien, der Hirnbasis und dem Hirnstamm fließt, unterteilen. Zwischen beiden Teilen existieren zahlreiche Anastomosen. Die oberflächlichen netzartigen Venen der Pia mater drainieren als ascendierende Venen über die Brückenvenen in den Sinus sagittalis sup. oder als descendierende Venen in den Sinus transversus und Sinus sphenoparietalis bzw. Sinus cavernosus. Die wichtigste ascendierende Vene ist die V. Trolard, die mit den beiden prominentesten descendierenden Blutleitern, der V. Labbé und der sylvischen Vene eine Art Venenstern bildet (Ono et al. 1984, Oka et al. 1985). Zum tiefen Anteil des intrakraniellen Venensystems gehören die paarige V. cerebri ant., die sich ventral des Mittelhirns im Bereich der basalen Zisternen mit der paarigen V. cerebri media prof. zur V. basalis Rosenthal (BVR) vereinigt, welche bds. um das Mittelhirn zieht. Dorsal der Vierhügelplatte bildet sich aus den BVRs und der paarigen V. cerebri int., die der Blut der thalamostriatalen Venen, der V. septi pellucidi und der V. pericallosa aufnimmt, die unpaarige V. Galen. Aus dieser wird nach dem Zusammenfluß mit dem Sinus sagittalis inf. der Sinus rectus. Der Sinus rectus stellt eine Duraduplikatur in der Mittellinie des Tentoriums dar, in der das Blut zum Confluens sinuum geleitet wird. Ebenfalls zum tiefen Anteil des intrakraniellen Venensystems gehört der seitlich des Keilbeinkörpers gelegene Sinus cavernosus, der Blut aus orbitalen Venen, den sylvischen Venen und dem Sinus sphenoparietalis aufnimmt. Von dort gelangt das Blut entweder über den Sinus petrosus inf. entlang dem Clivus zum Bulbus venae jugularis oder über den Sinus petrosus sup. entlang der Felsenbeinkante zum Sinus transversus.

Am confluens sinuum in Höhe der Protuberantia occipitalis verteilt sich das Blut des Sinus rectus und Sinus sagittalis sup. individuell sehr unterschiedlich auf den rechten und linken Sinus transversus in Richtung IJV. Meist drainiert der Sinus sagittalis sup. überwiegend auf die rechte und der Sinus rectus auf die linke Seite, nicht selten drainieren beide Sinus hauptsächlich in einen -meist den rechten- Sinus transversus. Daraus resultiert die häufige Rechtsseitendominanz der venösen Drainage (Huber 1982, Lang 1985, Durgun et al. 1993, Curé et al. 1994).

1.2.2 Ultraschalluntersuchungen

Untersuchungen zur physiologischen Hämodynamik:

In den 90er Jahren beschäftigten sich mehrere Arbeitsgruppen damit, verschiedene intrakranielle Venen und Sinus mit der transkraniellen Doppler (TCD)- und Duplexsonographie (TCCS) zu beschreiben. Im Gegensatz zur TCCS, die aufgrund der kombinierten Darstellung des intraluminalen Blutflusses und parenchymatöser Strukturen die anatomische Zuordnung venöser Gefäße erleichtert und mit einer guten Reliabilität zwischen verschiedenen Untersuchern und Untersuchungen einhergeht (Stolz et al.2001), bleibt die TCD stärker auf die Schallsondenrichtung, die Strömungsrichtung des venösen Blutes und die jeweilige Untersuchungstiefe angewiesen, um allein anhand des venösen Flußsignals eine präzise Gefäßzuordnung zu treffen (Valdueza et al.1996). Deshalb wurden bei der venösen TCD verschiedene Arterien, die parallel zum venösen Gefäß verlaufen, als anatomische Leitstrukturen benutzt. Auf diese Weise lassen sich z.B. die V. cerebri media prof. mit der A. cerebri media als Leitgefäß (Valdueza et al. 1996), die BVR benachbart zur A. cerebri posterior (Valdueza et al. 1995, Valdueza et al.1996) sowie die Ein- und Ausflußregion des Sinus cavernosus in der Nähe zum Karotissiphon (Gymnopoulos und Ramadan 1996, Valdueza et al. 1998) zuverlässig untersuchen. Der Sinus rectus wurde ohne arterielles Leitgefäß mit der TCD beschrieben (Aaslid et al. 1991, Schooser et al. 1999). Die TCCS erweitert das diagnostische Spektrum, mit dieser Methode lassen sich zusätzlich die V. cerebri magna, die V.cerebri interna, der Sinus rectus, der Sinus transversus, sowie der Confluens sinuum mit dem benachbarten Abschnitt des Sinus sagittalis superior untersuchen (Baumgartner et al. 1997a, Baumgartner et al. 1997b, Stolz et al. 1999a, Stolz et al. 1999c). Im

Rahmen der vorliegenden Habilitation wird als weiterer wichtiger venöser Blutleiter die systematische TCD-Untersuchung des Sinus petrosus inf. in anatomischer Nachbarschaft zur A. basilaris dargestellt. Dabei werden Normwerte der BFG und eindeutige Detektionskriterien erarbeitet (Doepp et al. 1999).

Untersuchungen zur pathophysiologischen Hämodynamik:

Die oben dargestellte Entwicklung der modernen Neurosonologie, die es ermöglicht, wesentliche Teile des intrakraniellen Venensystems zu untersuchen, führte in jüngerer Zeit zu ersten vielversprechenden Ansätzen im Rahmen der Diagnostik bei unterschiedlichen vaskulären Erkrankungen des Gehirns:

1. In den meisten Studien wurde die venöse Hämodynamik bei Patienten mit Sinusvenenthrombose in der akuten und chronischen Phase untersucht. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Ausdehnung des thrombotischen Prozesses, der individuellen anatomischen Gegebenheiten und der Fähigkeit der offenen Venen zu dilatieren, wurden dabei in verschiedenen Gefäßen z.T. sehr hohe Anstiege bzw. deutliche Seitendifferenzen der BFG gemessen, die als Ausdruck der Kollateralisierung interpretiert wurden. Derzeit ist noch unklar, ob das Ausmaß des pathologischen Flußanstiegs bzw. der Zeitraum bis zur Normalisierung prognostische Rückschlüsse erlaubt (Valdueza et al. 1999, Stolz et al. 1999a, Stolz et al. 2002a). In der BVR und dem S. transversus wurde auch eine Umkehrung der Strömungsrichtung beobachtet (Baumgartner et al. 1997a, Valdueza et al.1999, Stolz et al. 2002a). Demgegenüber kann auch unter Zuhilfenahme von Echosignalverstärkern ein fehlendes venöses Flußsignal nicht sicher als eine Okklusion des Gefäßes interpretiert werden (Baumgartner et al. 1997a, Ries et al. 1997, Delcker et al.1999).
2. Bei arterio-venösen Malformationen (AVM) und Fisteln finden sich oft venöse Flussignale sehr hoher Geschwindigkeit, die Hinweise auf ein hämodynamisch relevantes Shuntvolumen geben (Becker et al. 1990, Becker et al. 1992, Chen et al. 1996, Uggowitz et al. 1999, Chen et al. 2000) und deren Normalisierung nach erfolgreicher Behandlung möglicherweise zur Therapiekontrolle genutzt werden kann (Strowitzki et al. 2001). Allerdings

finden sich dopplersonographisch nicht bei allen intrakraniellen AVMS drainierende Venen (Baumgartner et al. 1996).

3. Ein Monitoring der inneren Hirnvenen (BVR, V. cerebri magna, Sinus rectus) liefert möglicherweise prognostische Aussagen bei malignen Schlaganfällen (Stolz et al. 2002b).
4. Bei der Subarachnoidalblutung scheint ein Anstieg der BFG in der BVR als Zeichen der zerebralen Hyperperfusion mit einer besseren Prognose verknüpft zu sein. Dabei korreliert die BFG der BVR besser mit dem zerebralen Blutflußvolumen als die BFG der A. cerebri media, die im Rahmen des Vasospasmus pathologische Veränderungen aufweist (Mursch et al. 2001).

Möglicherweise bietet die Dopplersonographie intrakranieller Venen auch bei nichtvaskulären Erkrankungen des ZNS die Option, etwaige hämodynamische Veränderungen zu untersuchen, um ggf. Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ziehen zu können. Eine erste Pilotstudie, in der die venöse Hyperperfusion der BVR bei der Herpes-Enzephalitis untersucht wurde, wird in dieser Habilitationsschrift vorgestellt (Doepp et al. 2006).

Entwicklung neuer Ultraschallverfahren:

Die doppler- und duplexsonographische Untersuchung sowohl des arteriellen als auch des venösen Schenkels der zerebralen Perfusion führte zur Entwicklung verschiedener Methoden, regionale und globale Zirkulationszeiten (CCT) zu messen. Das Prinzip ist die Analyse einer Boluskinetik unter Verwendung moderner Ultraschall-Kontrastmittel (Echosignalverstärker), die peripher intravenös appliziert werden. Der Anstieg der Signalintensität beim Anfluten des Kontrastmittelbolus wird im arteriellen und venösen Gefäß gemessen und aus dem Zeitintervall errechnet sich die CCT. Eine globale CCT kann durch Untersuchung der Boluskinetik zwischen der A. carotis int. und der IJV in Höhe der Schädelbasis sowohl anhand des Dopplerspektrums (Hoffmann et al. 2000, Schreiber et al. 2002) als auch der farbkodierten Strömungsintensität im Duplexmodus (Schreiber et al. 2003) bestimmt werden. Für beide Untersuchungsvarianten wurden eigene Normwerte erstellt. Diagnostisch konnte das Verfahren bisher u.a. bei Patienten mit arterio-venösen Malformationen und duralen Fisteln prä- und postinterventionell angewendet werden (Schreiber et al. 2004). Dabei fanden sich drastisch verkürzte CCTs, die sich nach

erfolgter Therapie zusehends normalisierten. Die Anwendung bei Alzheimer- und vaskulären Demenzen erbrachte eine gleichsinnig pathologisch verlängerte CCT, die wahrscheinlich durch die bei beiden Demenzformen auftretende zerebrale Mikroangiopathie bedingt ist (Schreiber und Doepp et al. 2005, Doepp et al. 2006). Die globale CCT kann auch genutzt werden, um zusammen mit dem globalen CBF (Summe der Volumenflüsse in beiden Karotiden und Vertebralarterien) das absolute zerebrale Blutvolumen duplexsonographisch zu errechnen (Doepp et al. 2003).

Eine regionale CCT wurde für das hintere Strombahngebiet zwischen der A. cerebri post. und der V. cerebri magna mittels TCCS bestimmt. Mit diesem Verfahren ließen sich Patienten mit vaskulärer Demenz von solchen mit Alzheimer Demenz und von gesunden Personen abgrenzen (Puls et al. 1999a; Puls et al. 1999b). Eine deutlich verlängerte regionale CCT fand sich auch bei CADASIL-Patienten (Liebtrau et al. 2002). Der Grund einer pathologisch verlängerten CCT liegt wahrscheinlich in der Rarefizierung der Gefäße im Bereich der Mikrozirkulation mit Erhöhung des peripheren arteriellen Widerstandes.

2. Fragestellungen

Die vorliegende Habilitationsschrift umfasst klinische Arbeiten zur Physiologie und Pathophysiologie der venösen Hämodynamik des Kopfes und Halses, die sich mit den folgenden Fragestellungen beschäftigen:

1. Wie zuverlässig und mit welcher Methode lässt sich der Sinus petrosus inferior dopplersonographisch darstellen?
2. Welche Blutflußveränderungen lassen sich in der V. basalis Rosenthal bei der Herpes-Virus Enzephalitis beobachten und lassen sich diese zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs nutzen?
3. Spielt die Kongestion und Dilatation intrakranieller Venen eine ursächliche Rolle beim migränösen Kopfschmerz ?
4. Über welche Kollateralen erfolgt die venöse Drainage nach unilateraler Neck Dissection?
5. Welche physiologische Bedeutung für die zerebrovaskuläre Drainage besitzt das extrajuguläre Venensystem am Hals?
6. Begünstigt eine COPD bzw. eine primäre pulmonale Hypertension die Entstehung einer Klappeninkompetenz der V. jugularis interna?
7. Stellt die Klappeninkompetenz der V. jugularis interna einen Risikofaktor des primären Anstrengungskopfschmerzes dar?

3. Eigene Ergebnisse

3.1 Darstellung des Sinus petrosus inferior mittels transkranieller Dopplersonographie über den subokzipitalen Zugangsweg

Doepp F, Hoffmann O, Lehmann R, Einhüpl KM, Valdueza JM. The inferior petrosal sinus: Assessment by transcranial Doppler Ultrasound using the suboccipital approach. J Neuroimaging 1999;9:193-197.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir untersuchten 80 gesunde Probanden in Rechts- und Linksseitenlage dopplersonographisch mit einer transkraniellen 2 MHz-Sonde über den subokzipitalen Zugangsweg. Ein venöses Flußsignal mit einer Blutflußrichtung auf die Sonde zu, welches in unmittelbarer anatomischer Nachbarschaft zur A. basilaris durch leichte Kippbewegungen der Sonde in horizontaler Richtung identifiziert werden konnte, wurde dem Sinus petrosus inferior (IPS) zugerechnet. Die A. basilaris stellte das anatomische Leitgefäß dar, welches primär in einer Beschallungstiefe von ca. 90 mm aufgesucht wurde. Die Seitenzugehörigkeit des IPS erfolgte durch seine Identifizierung in Bezug zur A. basilaris je nach Bewegungsrichtung der Sonde. Insgesamt konnte der rechte IPS in 93% der Personen in einer Tiefe zwischen $69,1 \pm 10,1$ und $86,9 \pm 6,9$ mm und der linke IPS in 64% in einer Tiefe zwischen $66,9 \pm 10,2$ und $84,1 \pm 6,7$ mm identifiziert werden. Beidseits wurde der IPS in 60% erfasst, in 4% ließ sich der IPS nicht darstellen. Die mittlere Blutflußgeschwindigkeit (BFG) variierte zwischen 8 - 53 cm/s (MW: $19,6 \pm 8,7$ cm/s) bei einem Pulsatilitätsindex von 0,17 - 1,0 (MW: $0,44 \pm 0,17$). Während Kompression der ipsilateralen bzw. kontralateralen IJV konnte ein Abfall bzw. Anstieg der BFV im IPS beobachtet werden. Die BFG des IPS nahm mit zunehmendem Alter der Personen signifikant ab. Im Seitenvergleich zeigte sich eine signifikant ausgeprägtere Drainage über den rechten IPS.

Diskussion

Im Laufe der 90er Jahre wurden verschiedene intrakranielle Venen und Sinus erstmalig mit Hilfe doppler- und duplexsonographischer Methoden analysiert und Normwerte der BFGs etabliert. Über den transtemporalen, transokzipitalen und transorbitalen Zugangsweg wurden im Einzelnen die V. cerebri media profunda, die V. basalis Rosenthal, die V. cerebri magna, die V. cerebri int., die Ein- und Ausflußregion des Sinus cavernosus, der Sinus rectus, der Sinus transversus, sowie der Confluens sinuum mit dem benachbarten Abschnitt des Sinus sagittalis sup. identifiziert (Aaslid et al. 1991, Valdueza et al. 1995, Valdueza et al. 1996, Gymnopoulos und Ramadan 1996, Baumgartner et al. 1997a, Baumgartner et al. 1997b, Valdueza et al. 1998, Schoser et al. 1999, Stolz et al. 1999a, Stolz et al. 1999c).

In unserer Arbeit wurde durch die Nutzung einer subokzipitalen Beschallung zwischen Hinterhauptschuppe und Atlas bei inklinierter Kopfposition ein weiterer Zugangsweg für die Venenanalyse beschrieben und erstmalig der IPS systematisch dargestellt.

Der IPS weist verschiedene anatomische Varianten auf, die für die dopplersonographische Darstellung möglicherweise von Bedeutung sind. Der IPS drainiert einen Großteil des Blutes aus dem Sinus cavernosus entweder direkt in den Bulbus venae jugularis (zu ca. 50%) oder in Condylarvenen, die eine Verbindung zwischen dem Bulbus venae jugularis und dem tiefen cervikalen Venenplexus herstellen (zu ca. 25%). In den übrigen Fällen drainiert der IPS direkt in den spinalen Venenplexus oder er ist nur schwach in Form eines Venengeflechts angelegt (Shiu et al. 1968).

Die Zuordnung des venösen Signals zum rechten oder linken IPS mit der „blinden“ TCD-Methode kann durch die oft ausgeprägte Elongation der A. basilaris (Ringelstein et al. 1990) erschwert sein. In diesen Fällen kann der Kompressionstest der IJV hilfreich sein, allerdings beobachteten wir nur in 47% eine Flußveränderung im IPS, ein Phänomen, welches sich durch die oben beschriebenen anatomischen Varianten gut erklären läßt.

Die Identifikationsrate des IPS in unserer Arbeit steht in guter Übereinstimmung mit anatomischen Studien, die eine einseitige Aplasie in ca. 4% der Fälle beschreiben (Lang 1995). Bei MR- sowie konventionell angiographischen Darstellungen fand sich

der IPS ebenfalls in 90-98% (Mattle et al.1991, Miller und Doppmann 1991, Gebarski und Gebarski 1995).

Die alterskorrelierte Abnahme der BFG im IPS ist am ehesten auf physiologische Veränderungen des cerebralen Blutflusses zurückzuführen und wurde sowohl im arteriellen als auch im venösen System von anderen Autoren beschrieben (Grolimund et al. 1988, Valdueza et al.1996).

Die höhere Identifikationsrate und höhere BFG des rechten IPS im Seitenvergleich deutet auf eine anatomische Asymmetrie hin, die eine Entsprechung in der generellen Rechtsseitendominanz der zerebralen venösen Drainage findet (Durgun et al. 1993) und auch für den IPS gezeigt wurde (Gebarski und Gebarski 1995).

Die zuverlässige dopplersonographische Untersuchung des IPS erweitert das Spektrum der mit dieser Methode hämodynamisch beurteilbaren intrakraniellen venösen Strukturen. Möglicherweise lassen sich dadurch zukünftig bei Erkrankungen des venösen Systems zusätzliche Erkenntnisse gewinnen, beispielsweise im Hinblick auf die Beurteilung intrakranieller Kollateralen bei Sinusvenenthrombosen.

3.2 Verlaufsuntersuchungen der Blutflußgeschwindigkeit in der Vena basalis Rosenthal bei Patienten mit Herpes Enzephalitis

Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Serial ultrasound assessment of the basal vein of Rosenthal in HSV encephalitis. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:473-477.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 5 Patienten mit laborchemisch und kernspintomographisch gesicherter HSV-Enzephalitis (HSVE) wurden innerhalb der ersten 6 Wochen der Erkrankung mittels transkranieller Duplexsonographie (TCCS) die Blutflußgeschwindigkeiten (BFG) in der V. basalis Rosenthal (BVR) sowie in der A. cerebri media (MCA), A. cerebri anterior (ACA) und A. cerebri posterior (PCA) beider Hemisphären untersucht und mit denen von 11 alterskorrelierten Kontrollen verglichen. Insgesamt wurden bei jedem Patient zwischen 6 und 12 Messungen durchgeführt.

2 Patienten hatten kernspintomographisch einen bihemisphäriellen und 3 Patienten einen vorwiegend rechtshemisphäriellen enzephalitischen Fokus.

Bei allen Patienten wurde in der Akutphase - mit einem Maximum bis zum 8. Tag nach stationärer Aufnahme - in der BVR der betroffenen Seite(n) ein signifikanter Anstieg der systolischen, diastolischen und mittleren BFG gemessen (definiert als BFG oberhalb der dreifachen Standardabweichung der Kontrollgruppe). Die mittlere BFG der BVR stieg je nach Patient um bis zu 64 - 244% gegenüber dem Normwert an. Nach dem 8. Tag wurde eine Tendenz zur Normalisierung der venösen BFG festgestellt.

Die arteriellen Gefäße ließen im Vergleich prozentual einen deutlich geringeren Anstieg der BFG erkennen (MCA: 11-118%, ACA: 0-78%, PCA: 0-76%). Eine Korrelationsanalyse zwischen arteriellem und venösem Blutfluß ergab nur bei einem Patienten einen Zusammenhang zwischen der BFG der BVR und MCA der rechten Seite.

Diskussion

Die Erreger der HSVE gelangen sehr wahrscheinlich über das olfaktorische System ins Gehirn und befallen auf diesem Wege vorwiegend limbische Strukturen wie den Hippokampus, das Cingulum, den frontotemporalen und insulären Kortex (Chaudhuri und Kennedy 2002, Küker et al. 2004). Das Blut des limbischen Systems fließt größtenteils über die BVR ab. Diese entsteht aus dem Zusammenschluß der V. cerebri media profunda, die den insulären Kortex drainiert, und der V. cerebri anterior, die das Blut aus dem mediobasalen Frontallappen aufnimmt. In ihrem weiteren Verlauf erhält die BVR Blut aus dem Thalamus, dem Temporallappen, dem Hippokampus und dem Mittelhirn (Parese 1958, Ono et al. 1984, Lang 1995). Demgegenüber sind an der arteriellen Versorgung der genannten Regionen alle drei großen Hirnbasisarterien wesentlich beteiligt (Rauber und Kopsch 1987).

Durch die besondere venöse Gefäßversorgung lässt sich der besonders ausgeprägte Anstieg der BFG in der BVR im akuten Stadium der Enzephalitis erklären. Das Kaliber der BVR ist stabil, so dass eine Zunahme der BFG proportional einem Anstieg des regionalen Blutflussvolumens (rCBF) entspricht und eine Hyperperfusion limbischer Strukturen anzeigt, die den gesteigerten Metabolismus während der Entzündung widerspiegelt. Die bei allen Patienten beobachtete gleichsinnige Dynamik der venösen BFG mit einem Anstieg innerhalb der ersten Tage, gefolgt von einer z.T. mehrwöchigen Phase der Normalisierung, deckt sich weitgehend mit dem klinischen Verlauf der Enzephalitis. Unsere Beobachtungen befinden sich zudem in guter Übereinstimmung mit SPECT-Untersuchungen bei HSVE, die eine Hyperperfusion des befallenen Temporallappens innerhalb der ersten zwei Wochen zeigten, der sich eine Phase der Hypoperfusion im chronischen Krankheitsstadium anschloß (Launes et al. 1988). Ein signifikanter Abfall der BFG unterhalb der etablierten Normwerte ließ sich in unserer Arbeit allerdings nicht feststellen, was möglicherweise einem zu kurzen Beobachtungszeitraum oder der kleinen Patientenzahl geschuldet ist. Eine zunehmende Normalisierung der BFG im Verlauf erlaubt zumindest in unserem Patientenkollektiv keine prognostische Aussage, da neben drei Patienten mit sehr gutem outcome, eine Patientin klinisch einen dauerhaft schweren Defektzustand aufwies und ein Patient verstarb. Erst durch die Untersuchung größerer Patientenzahlen mit ausreichendem Beobachtungszeitraum ließe sich möglicherweise die Frage beantworten, ob die angewandte Methode dazu

beitragen kann, eine Erholung des Gewebes von einer fortschreitenden Nekrose zu unterscheiden.

Die Vorteile einer duplexsonographischen Verlaufsbeobachtung der Krankheitsaktivität liegen im Vergleich zur SPECT und MRT in der wesentlich einfacheren und für den Patienten schonenderen Durchführbarkeit der Untersuchung am Krankenbett selbst unter intensivmedizinischen Bedingungen. Hinzu kommt, daß sich die BFG der BVR mittels TCCS in über 90% der Fälle zuverlässig messen lässt und auch bei seriellen Messungen eines oder verschiedener Untersucher eine hohe Reliabilität aufweist (Baumgartner et al. 1997, Stolz et al. 1999, Stolz et al. 2001). Nach derzeitigem Wissensstand kommen die bei der HSVE gefundenen erhöhten BFGs in der BVR bei Gesunden nicht vor (Baumgartner et al. 1997a, Stolz et al. 1999). Ein derartiger Anstieg der BFG ist allerdings nicht spezifisch, sondern kann z.B. auch in Form eines Kollateralkreislaufs bei der Sinusvenenthrombose beobachtet werden (Valdueza et al. 1999, Stolz et al. 1999a, Stolz et al. 2002a). Zusammengefasst liefert unsere Studie erste Hinweise dafür, daß die TCCS in Zukunft ein nützliches diagnostisches Zusatzelement in der Beurteilung der Entzündungsaktivität bei akuter HSVE darstellen könnte.

3.3 Zunahme des migränösen Kopfschmerzes durch intrakranielle venöse Kongestion

Doepp F, Schreiber S, Dreier JP, Einhäupl KM, Valdueza JM. Migraine aggravation caused by cephalic venous congestion. *Headache* 2003;43:96-98;

Zusammenfassung der Ergebnisse

25 Patienten, welche die Kriterien der International Headache Society einer Migräne ohne Aura erfüllten, wurden in der Rettungsstelle während einer Migräneattacke untersucht. Bei allen Patienten wurde zunächst in aufrechter Körperposition und 5 Minuten später im Liegen ein Queckenstedt-Manöver (QM), d.h. eine bilaterale manuelle Kompression beider Jugularvenen am Kieferwinkel (Lakke 1969), über 30 Sekunden durchgeführt. Die Intensität des Kopfschmerzes vor, während und nach dem QM wurde durch die Patienten anhand einer verbalen Scala von 1 bis 10 beurteilt.

Bei 68% der Patienten kam es zu einer Zunahme des Kopfschmerzes im Liegen, während dies in aufrechter Körperposition nur bei 24% der Fall war. 32% empfanden keine Änderung des Kopfschmerzes in beiden Untersuchungsgängen.

Die mittlere Kopfschmerzintensität lag in Ruhe bei $6,4 \pm 1,4$, stieg während des QM in aufrechter Haltung auf $6,7 \pm 1,5$ ($p = 0,05$), in liegender Position dagegen signifikant auf $8,0 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). Auch die Differenz der Zunahme der Kopfschmerzintensität zwischen beiden Positionen war signifikant ($p = 0,02$). Eine Besserung des Kopfschmerzes unter QM gab nur ein Patient in aufrechter Position an, bei keinem Patienten kam es allein in der Vertikalen zu einer Verschlechterung der Kopfschmerzen.

Diskussion

Der genaue Pathomechanismus des Migränekopfschmerzes ist nicht in allen Einzelheiten geklärt. Es wird angenommen, dass es im Rahmen einer Aktivierung des trigeminovaskulären Systems zu einer neurogenen Inflammation vorwiegend im

Bereich der postkapillären Venolen kommt, die von einer Vasodilatation begleitet ist (Moskowitz und Buzzi 1991, Moskowitz und Macfarlane 1993, Goadsby und Zagami 1991, Lambert et al. 1992, Kaube et al. 1992). Triptane und Ergotamine wirken als Therapeutika vasokonstriktiv und inhibitorisch auf die neurogene Inflammation (Moskowitz und Macfarlane 1993, Van den Broek et al. 2000). Umstritten ist, ob die beschriebene Vasodilatation ursächlich an der Entstehung des Kopfschmerzes beteiligt ist, oder lediglich ein Epiphenomen im Rahmen des inflammatorischen Prozesses darstellt (Ray und Wolff 1940, Geppetti et al. 1990, Hoskin et al. 1999). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang, daß im Tierversuch hochpotente Inhibitoren der neurogenen Inflammation, die keinen vasokonstriktiven Effekt besitzen, beim Menschen keinen antimigränösen Effekt zeigten (Roon et al. 2000).

Das QM führt zu einer kurzzeitigen venösen Kongestion mit Erhöhung des transmuralen Drucks und Dilatation intrakranieller Venen und Sinus. Theoretisch sollte sich demnach ein QM während der Migräneattacke verstärkend auf den Kopfschmerz auswirken. Eine erste Studie, in der dieser Frage nachgegangen wurde, ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung des Kopfschmerzes durch ein QM (Daugaard et al. 1998). Die Autoren schlußfolgerten aus ihren Ergebnissen, daß eine intrazerebrale venöse Vasodilatation bei der Entstehung des Migränekopfschmerzes keine Rolle spielt. Die Arbeit von Daugaard und Mitarbeitern muß allerdings kritisch hinterfragt werden, da das QM am aufrecht sitzenden Patienten vorgenommen wurde. In dieser Körperposition sind die Jugularvenen kollabiert und das Blut wird überwiegend über das spinale Venensystem drainiert (Valdueza et al. 2000), so daß durch ein QM kaum Auswirkungen auf das intrakranielle Venensystem zu erwarten sind. Im Liegen dagegen sind die IJVs meistens die wichtigsten Drainagegefäße (Mueller et al. 1990, Valdueza et al. 2000). Damit lassen sich die unterschiedlichen Effekte eines QM in vertikaler und horizontaler Körperposition auf den Kopfschmerz in unserer Studie und die Unterschiede zu der Arbeit von Daugaard et al. erklären. Die sofortige Zunahme der Kopfschmerzintensität in 68% der Patienten deutet auf einen direkten Zusammenhang zwischen venöser Vasodilatation und migränösem Schmerz hin. Die Tatsache, daß auch in unserer Studie nicht alle Patienten auf ein QM ansprachen, ließe sich wiederum dadurch erklären, daß ca. 25-30% der Menschen auch im Liegen zu wesentlichen Anteilen über das extrajuguläre Venensystem drainieren (Andeweg 1996, Doepp et al. 2004).

3.4 Die dopplersonographische Untersuchung des venösen Kollateralfusses nach unilateraler radikaler Neck Dissection

Doepp F, Hoffmann O, Schreiber SJ, Lammert I, Einhäupl KM, Valdueza JM. Venous collateral blood flow assessed by Doppler ultrasound after unilateral neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1055-1058.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 17 Patienten, die sich aufgrund verschiedener Tumore der Halsregion einer einseitigen radikalen Neck Dissection (rND) unterzogen, wurden prä- und postoperativ die Blutflußgeschwindigkeiten (BFG) der Vv. jugulares int. (IJV) und Vv. vertebrales (VV) doppler- und duplexsonographisch untersucht. Um die dominante Drainageseite zu erfassen, wurde präoperativ unter manueller Kompression einer IJV der Anstieg der BFG in der jeweils kontralateralen IJV gemessen.

Die BFGs in der rechten und linken IJVs unterschieden sich vor rND nicht. Nach rND kam es zu einem signifikanten Anstieg der BFG in der kontralateralen IJV ($p < 0,001$), der auch deutlich über dem Anstieg bei präoperativer Kompression der extirpierten IJV lag ($p < 0,001$). Eine rechtsseitige rND führte zu einem ausgeprägteren kontralateralen Anstieg der BFG als eine linksseitige rND ($p = 0,029$). Nach rechtsseitiger rND stieg die BFG in der linken IJV um 111% (50-320%; $p = 0,012$), nach linksseitiger Operation erhöhte sich die BFG in der rechten IJV um 34% (5-105%; $p = 0,018$). Die präoperative Kompression der rechten bzw. linken IJV führte dagegen zu einem kontralateralen Flußanstieg von 42% (max. 150%) bzw. 17% (max. 66%).

Der BFG-Anstieg nach rND in beiden VVs gemeinsam war signifikant ($p = 0,008$). Nach rechtsseitiger rND war der Anstieg der BFG nur in der linken VV ($p = 0,04$) nicht jedoch in der rechten VV ($p = 0,71$) signifikant. Nach linksseitiger rND fand sich weder in der rechten noch in der linken VV ein signifikanter Flußanstieg ($p = 0,11$ bzw. $p = 0,1$).

Nur 2 Patienten mit rechtsseitiger rND entwickelten passager leichte Symptome eines erhöhten Hirndrucks.

Diskussion

Die rND ist ein seit vielen Jahrzehnten etabliertes Operationsverfahren bei malignen Halstumoren, bei dem sowohl die IJV als auch die V. jugularis externa geopfert werden. Dieser Eingriff in die venöse Drainage am Hals wird vom Patienten in aller Regel gut toleriert (Gius und Grier 1950). Allerdings sind immer wieder Fälle beschrieben worden, bei denen es postoperativ zu einem symptomatischen –sehr selten letalen- Anstieg des Hirndrucks kam, der bei unilateraler rND deutlich häufiger nach rechtsseitigem Eingriff auftrat (Sugarbaker und Wiley 1951, Fitz-Hugh et al. 1966, de Vries et al 1986).

Die asymmetrische Drainage über die IJVs mit einer häufigeren Rechtsseitendominanz (Durgun et al. 1993) wurde bei unseren Patienten bereits präoperativ durch den deutlicheren kontralateralen Anstieg der BFV bei rechtsseitiger IJV-Kompression bestätigt. Dieser Anstieg war nach rND wesentlich ausgeprägter, ein indirekter Hinweis dafür, daß auch die V. jugularis externa eine potentielle Kollaterale intrakraniellen Blutes darstellt (Shenkin et al. 1948). Insofern erscheint es sinnvoll, wenn möglich eine modifizierte ND unter Erhalt der V. jugularis externa vorzunehmen (Weingarten 1973).

Ein weiterer Hinweis auf die meist rechtsdominante Drainage liefert die Beobachtung, daß Symptome eines passageren Anstiegs des intrakraniellen Drucks in unserem Kollektiv nur nach rND der rechten Seite auftraten. Diese Symptome verschwanden im Verlauf der ersten postoperativen Tage, wahrscheinlich aufgrund einer prolongierten Adaptation der venösen Drainage. Die Ausbildung suffizienter Kollateralen kann Wochen bis Monate in Anspruch nehmen (Weissler und Pillsbury 1995). Wiederholt wurde ein erhöhter ICP mehrere Tage nach rND nachgewiesen (Sugarbaker und Wiley 1951, Jones 1951, Schweizer und Leak 1952, Marr und Chambers 1961, Tobin 1962), dessen Symptome gelegentlich erst nach Wochen abklingen (Gius und Grier 1950). Von daher wird ein zweizeitiger Eingriff bei bilateraler ND favorisiert (Dulguerov et al. 1998).

Ein kritischer Anstieg des Hirndrucks tritt am ehesten in den seltenen Fällen auf, in denen das gesamte Blut aus dem Sinus sagittalis superior und Sinus rectus am Confluens sinuum einseitig in den Sinus transversus und Sinus sigmoideus fließt (Fitz-Hugh 1966, Lang 1985), der präoperativ in die extirpierte IJV drainierte.

Darüberhinaus verdeutlicht unsere Studie, daß dem vertebralem Venensystem (VVS) nach rND eine wesentliche funktionelle Bedeutung zukommt. Die VVs, in denen ein deutlicher Anstieg der BFG beobachtet wurde, stellen die prominentesten Gefäße des VVS dar, welches potentiell in der Lage ist, das gesamte Blut des Gehirns zu drainieren (Gius und Grier 1950, Fitz-Hugh et al.1966). Die hohe Drainagekapazität des VVS konnte auch unter physiologischen Bedingungen zunächst am Affen (Dilenge und Perey 1973) und später am Menschen (Valdueza et al. 2000) in vertikaler Körperposition bei kollabierten IJVs gezeigt werden. Die Lageabhängigkeit der venösen Drainage erklärt, warum Patienten nach rND meist im Liegen über typische Beschwerden eines erhöhten Hirndrucks klagen (Gius und Grier 1950, Royster 1953, Corgill 1967).

3.4.1 Die venöse Drainage bei einem Patienten mit Pseudotumor cerebri nach unilateraler radikaler Neck Dissection – case report

Doepp F, Schreiber SJ, Benndorf G, Radtke A, Gallinat J, Valdueza JM. Venous drainage patterns in a case of pseudotumor cerebri following unilateral radical neck dissection. 2003;123:994-997.

Falldarstellung

Ein 61-jähriger Patient entwickelte 10 Tage nach rechtsseitiger radikaler Neck Dissection (rND) eine Visusminderung bei bilateralem Papillenödem sowie eine Abducensparese. Kranielle CT- und MRT-Untersuchungen ergaben einen Normalbefund. Es fand sich ein erhöhter Liquoröffnungsdruck von 44 cm H₂O und die Diagnose eines Pseudotumor cerebri (PTC) wurde gestellt. Unter der Therapie mit Azetazolamid sowie regelmässigen Liquorabflußversuchen (1-2 x/Woche) sistierte die Symptomatik. Der intrakranielle Druck (ICP) blieb über 4 Monate bei Werten zwischen 18 und 28 cmH₂O leicht erhöht und normalisierte sich danach.

Duplexsonographisch wurde in der Akutphase ein globales zerebrales Blutflußvolumen von 740 ml/min gemessen. Der Volumenfluß in der linken V. jugularis int. (IJV) lag bei 540 ml/min und in beiden Vv. vertebrales (VVs) zusammen bei 40 ml/min. Eine Kompression der linken IJV führte zu keiner Veränderung des Volumenflusses in den VVs. Eine zweite Ultraschalluntersuchung nach Normalisierung des ICP ergab einen unveränderten Befund. Eine konventionelle Angiographie (DSA), durch die eine Sinusvenenthrombose ausgeschlossen werden konnte, bestätigte eine kräftige Drainage über die linke IJV sowie zusätzlich über tiefe Nackenvenen, während sich die VVs nicht darstellten. Durch Kompression der linken IJV nahm die Drainage über die tiefen Nackenvenen zu, ohne daß sich die VVs kontrastierten.

Diskussion

In der Literatur finden sich einzelne Berichte über einen PTC infolge unilateraler rND. Ursächlich wurde jeweils eine Hypo- oder Aplasie des kontralateralen Sinus

transversus angenommen (Jones 1951, Fitz-Hugh et al. 1966, de Vries et al. 1986, Kiers und King 1991, Lam et al. 1992). Im Gegensatz dazu illustriert der vorliegende Fall ohne kontralaterale Hypoplasie exemplarisch die funktionelle Bedeutung des vertebralen Venensystems (VVS) nach rND (Gius und Grier 1950, Fitz-Hugh et al. 1966): Der geringe Volumenfluß in den VVs, der auch bei Kompression der linken IJV nicht anstieg, sowie die fehlende Darstellung der VVs in der DSA, deuten auf ein kaliberschwach angelegtes VVS hin. Die paraspinal gelegenen tiefen Halsvenen kamen dagegen angiographisch kräftig zur Darstellung, ihre Kapazität wurde durch Kompression der kontralateralen IJV zusätzlich verdeutlicht. Auf die funktionelle Bedeutung der tiefen Halsvenen deuten auch ältere Beobachtungen hin, die über Symptome eines PTC durch Kompression des Nackens bei Patienten nach rND berichteten (Sugarbaker und Wley 1951).

Eine zeitliche Latenz zwischen der rND und dem Auftreten eines PTC ist wiederholt beschrieben worden (Kiers und King 1991). Die Gründe hierfür sind nicht zweifelsfrei geklärt. Hypothetisch wurden bisher intrakranielle Apportionsthromben auf der Operationsseite im Sinus sigmoideus oder Venenthrombosen durch eine adjuvante Strahlentherapie als Ursachen angenommen (Kiers und King 1991). Diese Faktoren können bei unserem Patienten allerdings keine Rolle gespielt haben.

Die Kasuistik demonstriert, daß ein insuffizient angelegtes VVS im Einzelfall die Entwicklung eines PTC nach rND begünstigen kann. Die präoperative duplexsonographische Analyse der venösen Halsanatomie unter Einschluß von Kompressionstests der IJVs mag geeignet sein, Risikopatienten zu identifizieren.

3.5 Auf welchen Wegen verläßt das Blut das Gehirn? Eine systematische Analyse der zerebralen venösen Drainage

Doepp F, Schreiber SJ, von Münster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology* 2004;46:565-570.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 50 gesunden Probanden wurde das Blutflußvolumen (BFV) in beiden Vv. jugulares int. (IJV) und Vv. Vertebrales (VV) duplexsonographisch am Hals im Liegen gemessen und zum globalen zerebralen Blutflußvolumen (gCBF), definiert als die Summe der BFVs in beiden Aa. carotes int. und Aa. vertebrales, in Beziehung gesetzt. Die Bestimmung des gCBF erfolgte in unmittelbarem Anschluß an die venöse Messung. Gemessen am prozentualen Anteil des BFVs der IJVs vom gCBF wurden drei verschiedene Drainagetypen definiert: $> 2/3$ (Typ 1), zwischen $1/3$ und $2/3$ (Typ 2) und $< 1/3$ (Typ 3).

Dem Typ 1 konnten 72%, Typ 2 22% und Typ 3 6% der untersuchten Personen zugerechnet werden.

In der gesamten Untersuchungsgruppe lag der gCBF bei 752 ± 133 ml/min, das BFV der IJVs und VVs bei 634 ± 256 ml/min bzw. bei 36 ± 34 ml/min. Das BFV in den IJVs bei Typ 1, 2 und 3 unterschied sich jeweils signifikant und ergab 734 ± 189 ml/min, 453 ± 111 ml/min bzw. 101 ± 104 ml/min. Demgegenüber fanden sich keine signifikanten Differenzen in den drei Gruppen bzgl. des BFV in den VVs.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, dass die IJVs bei den meisten Menschen im Liegen die wichtigsten Drainagegefäße des intrakraniellen Blutes darstellen. Es konnte jedoch erstmalig an einem grösseren Kollektiv durch systematische Analyse gezeigt werden, dass bei mehr als einem Viertel gefäßgesunder Person extrajuguläre Abflusswege eine bedeutende oder sogar dominierende Drainagefunktion besitzen.

Allgemein gelten die IJVs als die wichtigsten Drainagegefäße des intrakraniellen Blutes (Huber 1982, Mueller et al. 1990): Das Blut aus den kortikalen Hirnstrukturen wird überwiegend über den Sinus sagittalis superior, das Blut aus tiefer gelegenen Hirnarealen letztlich über den Sinus rectus dem Confluens sinuum zugeführt und gelangt von dort über den paarig angelegten Sinus transversus bzw. Sinus sigmoideus in die rechte bzw. linke IJV. Verschiedene Beobachtungen verdeutlichen jedoch, daß es alternative Drainagewege geben muß, die in der Lage sind, kompensatorisch das gesamte Blut der IJVs aufzunehmen: 1. Patienten tolerieren eine bilaterale radikale neck dissection, bei der die Jugularvenen exstirpiert werden, in aller Regel gut und entwickeln nur selten Symptome einer intrakraniellen venösen Kongestion (Gius und Grier 1950), 2. Beim Aufrichten kollabieren die IJVs zusehends und es kommt zu einem progredienten Abfall bis hin zu einem Sistieren des BFV im Stehen (Dilenge und Perey 1973, Valdueza et al. 2000), 3. Das BFV in den VVs steigt bei Kompression der IJVs deutlich an (Cowan und Thoresen 1983), und nimmt bei zusätzlicher Kompression der Nackenvenen weiter zu (Schreiber et al. 2003), 4. Bei intrakranieller Hypotension deutet die Dilatation des zervikalen epiduralen Venenplexus auf dessen funktionelle Bedeutung hin (Clarot et al. 2000).

Die duplexsonographische Bestimmung des BFV in den IJVs und VVs ist ein etabliertes Verfahren mit hoher Reliabilität zwischen verschiedenen Untersuchern (Mueller 1985, Mueller 1988, Mueller et al. 1990, Hoffmann et al. 1999, Valdueza et al. 2000, Schreiber et al. 2003). Die einzige Studie, die bis dahin versuchte, den jeweiligen Anteil des jugulären und extrajugulären venösen Systems quantitativ zu erfassen, indem dieser in Bezug zum arteriellen gCBF gesetzt wurde, untersuchte insgesamt 13 Probanden kernspintomographisch (Bhadelia et al. 1998). Die Ergebnisse dieser Untersuchung (bei 11 Probanden lag der juguläre BVF über 2/3, bei jeweils einer Person zwischen 1/3 und 2/3 bzw. bei weniger als 1/3 des gCBF) konnten durch unsere Studie in einem grösseren und damit repräsentativeren Kollektiv bestätigt werden.

Bemerkenswerterweise fand sich in unserer Arbeit im Vergleich der verschiedenen Drainagetypen kein Unterschied des BFV in den VVs. Dies bedeutet, dass alternativen Abflusswegen, die der duplexsonographischen Analyse nicht zugänglich sind, bei einigen Personen auch im Liegen eine wesentliche Bedeutung zukommen muß. Das extrajuguläre Venensystem im Halsbereich besteht im Wesentlichen aus einem intra- und extraspinalen Kompartiment mit zahlreichen Verbindungen

untereinander, zu den VVs, zu den Vv. jugulares externae und den tiefen Nackenvenen (Clemens 1961, Lang 1991). Die Drainage aus den intrakraniellen Sinus der Schädelbasis in das extrajuguläre Venengeflecht erfolgt vorwiegend über die zahlreichen Condylarvenen und Emissarien (Hacker 1974, Wackenheim und Braun 1978, Ruiz et al. 2002, Théron und Djindjian 1973) oder durch direkte Verbindungen (Clemens 1961, Shiu 1968). Der Gesamtdurchmesser dieses Systems liegt in Höhe der Schädelbasis über dem beider IJVs (Batson 1944), und es kann bis zu ca. 1000 ml Blut aufnehmen (Eckenhoff 1970). Insofern vermag das extrajuguläre Venensystem die Drainage über die IJVs vollständig zu kompensieren (Gius und Grier 1950, Fitz-Hugh 1960). In unserer Arbeit wurden exemplarisch für die verschiedenen Drainagetypen MR-Angiographien durchgeführt, die zeigen, dass bei geringer oder fehlender Füllung der IJVs sowohl die extra- als auch intraspinalen Anteile des extrajugulären Venensystems prominent zur Darstellung kommen.

3.5.1 Multiple Hirnabszesse nach operativer Behandlung eines perianalen Abszesses – case report

Doepp F, Schreiber SJ, Wandinger K-P, Trendelenburg G, Valdueza JM. Multiple brain abscesses following surgical treatment of a perianal abscess. Clin Neurol Neurosurg 2006;108:187-190.

Falldarstellung

Ein 67 jähriger Mann entwickelte eine Woche nach Exstirpation eines durch E. coli verursachten perianalen Abszesses eine progrediente amnestische Aphasie mit Benommenheit und Desorientiertheit. Computertomographisch wurden insgesamt 15 bihemisphäriell gelegene supra- und infratentorielle Abszesse nachgewiesen. Es fanden sich keine Hinweise auf eine Sinusitis, Otitis oder Entzündungen im Kiefer. Die Liquordiagnostik ergab eine vorwiegend lymphozytäre Pleozytose, ein Erregernachweis aus dem Blut oder dem Liquor gelang nicht. CT-Untersuchungen von Hals, Thorax, Abdomen und Becken lieferten keine Hinweise auf Abszessbildung in weiteren Organen. Eine pulmonale arteriovenöse Malformationen, eine Endokarditis, eine Immunsuppression sowie eine Herzinsuffizienz wurden ausgeschlossen. Echokardiographisch fand sich ein ca. 3 mm großes patentenes Foramen ovale mit spontanem Rechts–Links Shunt.

Unter einer kalkulierten antibakteriellen Therapie bildete sich die neurologische Symptomatik vollständig zurück, nach 8 Wochen waren computertomographisch keine Hirnabszesse mehr nachweisbar.

Diskussion

Dieser Fallbericht veranschaulicht die mögliche Ausbreitung entzündlicher Prozesse entlang des unter Kapitel 3.4 dargestellten vertebrealen Venensystems (VVS):

Ungewöhnliche an dieser Kasuistik ist neben der erstaunlich hohen Anzahl an Hirnabszessen die fehlende Manifestation in weiteren Organen. Die Abszedierung eines perianalen entzündlichen Herdes exklusiv ins Gehirn, insbesondere ohne Befall der Leber und Lunge, ließe sich mit einer Ausbreitung entlang des

klappenlosen netzartigen VVS erklären, welches sich vom Becken bis zur Schädelbasis erstreckt (Clemens 1961, Gowin 1983, Demondion et al. 2000). Im Beckenbereich bestehen direkte venöse Verbindungen zwischen dem VVS, dem sakralen Venenplexus und Venen der Perianalregion (Abrams 1957, Clemens 1961), in Höhe der Schädelbasis über die Emissarien und Condylarvenen mit den intrakraniellen Sinus (Théron und Djindjian 1973, Ruiz et al. 2002). Die Strömungsrichtung des Blutes im VVS ist aufgrund des extrem niedrigen Druckes um 0 mmHg und den fehlenden Venenklappen variabel und abhängig vom intrathorakalen bzw. intraabdominellen Druck (Clemens 1961). Durch experimentelle Untersuchungen konnte eine Kontrastmittelausbreitung von der V. dorsalis penis bis ins intrakranielle Venensystem nachgewiesen werden (Batson 1940, Anderson 1951). Eine Streuung entzündlicher Emboli der Perianalregion entlang dem VVS unter Umgehung des systemischen Blutstroms bis ins Gehirn ist somit denkbar (Batson 1940, Batson 1942) und wird z. B. beim Prostatakarzinom mit Metastasierung ausschließlich ins Gehirn ebenfalls angenommen (Cohn et al. 1950, Gowin 1983). Die hämatogene Aussaat eines perianalen Abszesses über das VVS nach intrakraniell ist sicher eine Rarität, wobei nur wenige grössere Fallserien zu dieser Thematik publiziert wurden: Lediglich bei einem von 50 Patienten mit perianalem Abszeß entwickelte sich ein singulärer frontotemporaler Hirnabszeß (Consten et al. 1996) und unter 45 Patienten mit Hirnabszessen konnte nur in einem Fall ein perirektaler Abszeß als wahrscheinlicher Primärfokus identifiziert werden (Chun et al. 1986).

3.6 Klappeninkompetenz der Vena jugularis interna bei Patienten mit COPD und primärer pulmonaler Hypertension

Doepp F, Bähr D, John M, Hoernig S, Valdueza JM, Schreiber SJ. Internal jugular vein valve incompetence in COPD and primary pulmonary Hypertension. Journal of Clinical Ultrasound 2008 in press.

Zusammenfassung der Ergebnisse

30 Patienten mit COPD, 5 Patienten mit primärer pulmonaler Hypertension (PPH) und 100 alterskorrelierte Kontrollpersonen wurden duplexsonographisch im Hinblick auf eine mögliche Klappeninkompetenz der Vena jugularis interna (IJVVI) getrennt für beide Seiten untersucht. Dabei wurde das Dopplerspektrum der Vena jugularis interna (IJV) über einen Linearschallkopf im triplex mode zunächst in Ruhe und anschließend wiederholt während eines Valsalva-Manövers (VM) aufgezeichnet. Eine Klappenkompetenz lag per definitionem vor, wenn unter VM entweder ein Abfall der Strömungsgeschwindigkeit bzw. ein kurzzeitiges Sistieren des Blutflusses zu beobachten war. Eine IJVVI wurde im Falle eines retrograden Blutflusses von mindestens 0,5 Sekunden während des VM diagnostiziert. Das Ausmaß der IJVVI wurde semiquantitativ mittels einer fünfstufigen Graduierung unter Berücksichtigung der Dauer sowie der Geschwindigkeit der retrograden Strömung erfasst: Bei einem retrograden Blutfluß von über einer Sekunde wurde unterschieden, ob dessen Geschwindigkeit höher (Grad A) gleich (Grad B) oder niedriger (Grad C) als die orthograde Strömungsgeschwindigkeit war, während bei einem retrograden Fluß von unter einer Sekunde Dauer unterschieden wurde, ob dieser im Vergleich zum orthograden Fluß eine gleich hohe (Grad D) oder eine niedrigere (Grad E) Flußgeschwindigkeit aufwies.

60% der COPD-Patienten, 100% der PPH Patienten und 27% der Kontrollen besaßen eine ein- oder beidseitige IJVVI. Die Prävalenz der IJVVI unterschied sich signifikant zwischen COPD-Patienten und Kontrollpersonen ($p < 0,0005$). Interessanterweise war auch die hämodynamische Relevanz der IJVVI in den Patientengruppen wesentlich höher: So wiesen alle Patienten mit PPH eine IJVVI Grad A auf, die Patienten mit COPD zu 33% Grad A, zu 6% Grad B, zu 50% Grad C

und zu 11% Grad E, während unter den Kontrollpersonen kein Grad A und nur in 4 % ein Grad B, dafür aber zu 44%, 4% und 48% ein Grad C, D und E gefunden wurde. Die Intensität der IJVVI korrelierte mit der Höhe des Pulmonalarteriendrucks.

Diskussion

Bei den meisten Menschen wird im Liegen nahezu das gesamte intrakranielle Blut über die IJVs drainiert (Valdueza et al. 2000, Doepp et al. 2004). Eine Strömungsumkehr bei transienter Erhöhung des intrathorakalen Druckes wird durch Venenklappen in Höhe des unteren Bulbus der IJV, die in über 90% der Fälle anatomisch angelegt sind, verhindert und einer intrakraniellen Druckerhöhung dadurch vorgebeugt (Anderhuber 1984, Dresser und McKinney 1987, Harmon und Edwards 1987, Lepori et al. 1999, Midy et al. 1988).

Die Duplexsonographie der IJV während eines VM erlaubt die einfache in zahlreichen Untersuchungen erprobte Analyse der Klappenfunktion, wobei verschiedene Diagnosekriterien zur Anwendung kommen können. So läßt sich kontrastmittelgestützt die Anzahl der retrograd strömenden Mikrobäschen messen (Ratanakorn et al. 1999, Akkawi et al. 2001, 2002 und 2003), die Fläche und Intensität des retrograden Flußanteils in der farbkodierten Duplexsonographie darstellen (Sander et al. 2000), oder aber Dauer und Geschwindigkeit des retrograden Blutflusses dopplersonographisch erfassen (Wu et al. 2000, Nedelmann et al. 2005, Schreiber et al. 2005). Die in diesen Studien gefundenen Prävalenzen einer IJVVI (24%-29%) bei Gesunden bei Ausschluß einer zurückliegenden ZVK-Anlage in der IJV entsprechen unseren eigenen Ergebnissen.

Nedelmann und Mitarbeiter konnten in ihrer Arbeit einen Cut-off Wert von 0,78 sec festlegen, um eine echte IJVVI von einem sog. Klappenschluß-Phänomen sicher zu unterscheiden. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, daß bei einigen unserer Personen statt einer geringen IJVVI lediglich ein Klappenschluß-Phänomen vorliegen könnte. Ein Vergleich der IJVVI Prävalenz unter Ausschluß der Fälle mit einem geringeren Reflux (Grad D und E) führt allerdings zu einem noch deutlicheren Gruppenunterschied (COPD-Patienten:53%, Kontrollen 13%, $p < 0,0001$).

Methodisch unterliegt unsere Studie der Einschränkung, daß der intrathorakale Druck während des VM nicht direkt gemessen werden konnte und deshalb vereinfacht postuliert wurde, daß eine Zunahme des Durchmessers der IJV ein suffizientes VM

bedeutet. Berücksichtigt man jedoch, daß ein insuffizientes VM eher bei lungenkranken als -gesunden Personen vorkommen wird, wären falsch-negative Fälle einer IJVVI eher bei den COPD-Patienten zu erwarten. Die tatsächliche Prävalenz der IJVVI könnte somit in dieser Gruppe noch höher liegen.

COPD Patienten entwickeln häufig eine pulmonale Hypertension, eine Rechtsherz- und Trikuspidalklappeninsuffizienz und konsekutiv einen erhöhten zentralvenösen Druck, durch den eine IJVVI möglicherweise begünstigt wird (Fisher et al. 1982). Diese Hypothese wurde durch unsere Studie bestätigt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht abschließend geklärt, allerdings deuten zahlreiche Untersuchungen der letzten Zeit darauf hin, daß eine IJVVI pathophysiologisch bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen wie der transitorisch globalen Amnesie (Sander et al. 2000, Akkawi et al. 2001, Akkawi et al. 2003, Schreiber et al. 2005), der idiopathischen intrakraniellen Hypertension (Nedelmann et al. 2007) und dem primären Anstrengungskopfschmerz (Doepp et al. 2007) eine Rolle spielen könnte. Zudem kommt den kompetenten Venenklappen durch die Aufrechterhaltung eines arteriovenösen Druckgradienten bei kardiopulmonaler Reanimation eine wichtige Bedeutung zu (Rudikoff et al. 1980, Fisher et al. 1982, Paradis et al. 1989).

3.7 Klappeninkompetenz der Vena jugularis interna bei Patienten mit primärem Anstrengungskopfschmerz: Ein Risikofaktor?

Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* 2007;28:182-185.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Klappenkompetenz der Vena jugularis interna (IJV) wurde bei 20 Patienten, welche die Kriterien eines primären Anstrengungskopfschmerzes gemäß der International Headache Society erfüllten (Olesen et al. 2004), duplexsonographisch untersucht, und mit einer Kontrollgruppe (n = 40) verglichen. Dabei wurde die Strömungskurve der IJV getrennt für beide Seiten mittels eines Linearschallkopfes zunächst in Ruhe und anschließend mindestens zweimal während eines Valsalva-Manövers (VM) in liegender Körperposition analysiert. Ein Abfall der Strömungsgeschwindigkeit bzw. ein kurzzeitiges Sistieren des Blutflusses während des VM wurde als Zeichen einer suffizienten Venenklappe gewertet, während ein passagerer retrograder Fluß über mindestens eine Sekunde eine Klappeninkompetenz der IJV (IJVVI) bedeutete.

Die Prävalenz einer IJVVI lag in der Patientengruppe mit 70% signifikant über der in der Kontrollgruppe (20%; $p = 0.0004$, two-sides Fisher`s exact test). Eine bilaterale IJVVI zeigte sich bei 4 Patienten und 2 Kontrollen.

Desweiteren wurde bei allen Personen der Blutvolumenfluß in beiden IJVs bestimmt, um in den Fällen einer einseitigen IJVVI einen Bezug zur häufig asymmetrischen venösen Drainage (Müller et al.1990; Durgun et al. 1993) herstellen zu können. Dabei zeigte sich, daß bei Patienten mit einseitiger IJVVI diese immer auf der dominanten Drainageseite lag, während dies bei den Kontrollen nur in 50% der Fall war.

Diskussion

Die Pathophysiologie des primären Anstrengungskopfschmerzes ist bis heute weitgehend ungeklärt. Deswegen bestehen für diese Kopfschmerzheit abgesehen von der Vermeidung auslösender Situationen keine kausalen therapeutischen Optionen. Neben kasuistischen Darstellungen existieren lediglich kleinere Fallserien, die meist eine vaskuläre Ursache postulieren. Wiederholt wurde eine gestörte zerebrale Autoregulation angenommen, der nicht weiter geklärte metabolische oder myogene Faktoren zugrunde liegen könnten (Heckmann et al. 1997; Evers et al. 2003). In einer bisher nicht reproduzierten Darstellung eines einzelnen Patienten wurde ein transienter arterieller Vasospasmus beschrieben (Silbert et al. 1989). Andere Autoren postulierten, daß es durch einen exorbitanten Anstieg des systemischen Blutdrucks auf Werte von über 400/300 mmHg, wie er bei Gewichthebern beobachtet wurde, zu einer Dilatation der schmerzsensitiven intrakraniellen venösen Sinus kommen könnte (MacDougall et al. 1985). Gehäuft wurde auch auf einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen dem primären Anstrengungskopfschmerz, dem primären Kopfschmerz bei sexueller Aktivität und der Migräne hingewiesen, da für diese Erkrankungen eine erhöhte Komorbidität bestehen soll (Silbert et al. 1991; Pasqual et al. 1996). In unserer Studie litten 40% der Patienten anamnestisch auch unter einem Kopfschmerz bei sexueller Aktivität, während die Prävalenz einer Migräne mit 15% nicht wesentlich über der in der Normalbevölkerung lag.

Unsere Arbeit basiert auf der Überlegung, daß es durch Valsalva-ähnliche Manöver während körperlicher Anstrengung aufgrund des erhöhten thorakalen Druckes zu einer kurzzeitig gestörten Drainage des intrakraniellen venösen Blutes kommen könnte, welche im Falle einer IJVVI durch den dann möglichen retrograden Blutfluß verstärkt zu einer transienten zerebralen venösen Kongestion führen würde (Knappertz 1996). Die Dilatation schmerzsensitiver intrakranieller venöser Strukturen wäre möglicherweise für die Entstehung des Kopfschmerzes mit verantwortlich. Unsere Ergebnisse einer deutlich erhöhten Prävalenz der IJVVI bei Patienten mit primärem Anstrengungskopfschmerz, die zudem stets auf der Seite der dominanten venösen Drainage gefunden wurde, unterstützen indirekt die Hypothese einer zerebralen venösen Kongestion als Auslöser des Kopfschmerzes, wobei eine IJVVI wahrscheinlich ein zusätzlicher Risikofaktor darstellt.

Die Ergebnisse unserer Studie bieten allerdings kein vollständiges pathophysiologisches Konzept zum primären Anstrengungskopfschmerz an. Ungeklärt bleibt, warum Patienten mit einer IJVVI nicht häufiger bei starker Anstrengung einen Kopfschmerz entwickeln. Zudem liegt die Prävalenz einer IJVVI in der Normalbevölkerung bei ca. 30%, die des Anstrengungskopfschmerzes jedoch deutlich niedriger (1-12% Lebenszeitprävalenz). Schließlich gibt es zumindest nach unseren Ergebnissen immerhin 30% Patienten mit Anstrengungskopfschmerz, bei denen keine IJVVI nachzuweisen ist.

4. Diskussion

Intrakranielle venöse Hämodynamik:

Im Verlauf des letzten Jahrzehnts ließen sich für nahezu alle größeren intrakraniellen venösen Blutleiter mittels transkranieller Ultraschallmethoden robuste Normwerte der jeweiligen Blutflussgeschwindigkeiten (BFG) ermitteln (s. Kapitel 1.2.2). In diesen Kontext gehört die oben dargestellte erstmalige systematische Ultraschallanalyse des paarigen Sinus petrosus inf. (IPS). Eine zweifelsfreie Detektion des IPS mit Analyse der BFG gelang unilateral in 94% (bilateral in 60%) anhand eines Kollektivs von 80 Probanden (Doepp et al. 1999). Damit kann die transkranielle Dopplersonographie als zuverlässiges Verfahren zur hämodynamischen Beurteilung des IPS angesehen werden, wodurch das diagnostische Spektrum dieser Methode bei Fragen zum intrakraniellen Venensystem erweitert wird. Der IPS stellt einen wichtigen Drainageweg dar, über den das venöse Blut unter Umgehung der großen Sinus (S. sagittalis sup., Sinus rectus, S. transversus und S. sigmoideus) sowohl in die Jugularvenen als auch in das vertebrale Venensystem abfließen kann. Sinusvenenthrombosen (SVT) betreffen oft die genannten großen venösen Blutleiter, so daß dem IPS in diesen Fällen eine wichtige Kollateralenfunktion zukommen kann. Die in unserer Studie durchgeführten Kompressionstests geben unter physiologischen Bedingungen erstmals einen Hinweis auf dessen mögliche Kollateralenfunktion. Diese konnte bei einem Teil von Patienten mit Thrombosen des S. sagittalis sup. duplexsonographisch bestätigt und unterschiedliche kompensatorische Drainagetypen differenziert werden (Valdueza et al. 1999, Stolz et al. 2002a). Ein z. T. erheblicher kompensatorischer Anstieg der BFG oder eine Strömungsumkehr konnte dopplersonographisch in verschiedenen intrakraniellen Venen und Sinus bei SVT gemessen werden, wobei das Ausmaß des Blutflußanstiegs nur teilweise mit der Schwere und Akuität des Krankheitsbildes zu korrelieren scheint (Valdueza et al. 1999, Stolz et al. 1999a, Stolz et al. 2002a) Mit der venösen Ultraschallsonographie steht ein einfaches bedside - Verfahren zur Verfügung, mit dem sich dynamische Aspekte im Verlauf einer SVT monitoren lassen. Rückschlüsse bzgl. Therapie und Prognose erlaubt dieses Verfahren derzeit allerdings noch nicht.

Die nichtinvasive doppler- und duplexsonographische Charakterisierung der zerebralen venösen Hämodynamik stellt jedoch auch im Hinblick auf andere

Erkrankungen des ZNS, die nicht primär das intrakranielle Venensystem betreffen, eine mögliche diagnostische Bereicherung dar. Dies wurde in unserer Pilotstudie am Beispiel der Herpes-Enzephalitis erstmalig untersucht. Die Dynamik venöser Flußveränderungen scheint mit der Entzündungsaktivität zu korrelieren und zum Monitoring weitaus besser geeignet zu sein als die Analyse arterieller Blutflußveränderungen (Doepp. et al. 2006). Ein Anstieg der BFG in zerebralen Venen kann dabei als proportionale oder sogar überproportionale Zunahme des Blutvolumenflusses im Sinne einer Hyperperfusion angesehen werden, da die venösen Blutleiter in ihrem Durchmesser konstant bleiben bzw. eine gewisse Fähigkeit zur Dilatation besitzen, sich im Gegensatz zu den Arterien jedoch nicht kontrahieren. Die V. basalis Rosenthal (BVR), die sich nahezu in 100% dopplersonographisch einfach darstellen läßt, eignet sich damit hervorragend zur Beurteilung einer zerebralen Hypo- Normo- oder Hyperperfusion, die bei verschiedenen Krankheitsbildern von therapeutischer und prognostischer Relevanz sein können. Es wurde beispielsweise gezeigt, daß eine Hyperperfusion in der BVR mit einem besseren outcome sowohl nach SAB als auch nach Schädelhirntrauma assoziiert ist (Mursch et al. 2001, Mursch et al. 2002). Anhand einer laufenden Ultraschall - Studie möchten wir beurteilen, ob dynamische Veränderungen der BFG in der BVR in den ersten Wochen nach einer SAB geeignet sind, in der Zusammenschau mit den Befunden an den Hirnbasisarterien einen Vasospasmus von einer Hyperperfusion zu unterscheiden (Doepp et al. 2008), eine klinisch relevante Frage mit direkten therapeutischen Implikationen. Der unter intensivmedizinischen Bedingungen oft nur schwer zu bestimmende Lindegaard-Index (Verhältnis der BFG in der A. cerebri med. zur A. carotis int.), der bisher dopplersonographisch als der stabilste Parameter zur Differenzierung eines Vasospasmus von einer Hyperperfusion gilt (Lindegaard 1999), könnte damit in Zukunft durch eine einfachere Alternative ersetzt werden.

Extrakranielle venöse Hämodynamik:

Das vertebrale Venensystem (VVS) als extrajuguläres Drainagesystem des intrakraniellen Blutes ist zwar in älteren anatomischen und angiographischen Arbeiten detailliert beschrieben und auf seine potentielle funktionelle Kapazität hingewiesen worden, es fand aber insbesondere bzgl. seiner physiologischen und pathophysiologischen Relevanz lange Zeit kaum Beachtung (Andeweg 1996). Dies

mag einem „anatomischen und klinischen Neglect“ geschuldet sein, der bspw. in der meist nur unzureichenden Abbildung des VVS in den meisten anatomischen Abbildungen zum Ausdruck kommt. Tatsächlich stellt sich das VVS beim liegenden Patienten in der konventionellen Angiographie sowie den moderneren CT- und MR-Angiographien oft nicht dar. Die Erstbeschreibung der V. vertebralis (VV), die das kaliberstärkste Gefäß des VVS darstellt, mittels Duplexsonographie (Hoffmann et al. 1998), eröffnete einen neuen und einfachen Zugangsweg zur Hämodynamik des VVS. Bereits kurze Zeit später konnte die große physiologische Bedeutung des VVS, welches in Abhängigkeit von der Körperposition die Drainage über die Jugularvenen vollständig ersetzt, duplexsonographisch gezeigt werden (Valdueza et al. 2000). Im Gegensatz zu den bildgebenden angiographischen Verfahren besitzt die Doppler- und Duplexsonographie die einfache Möglichkeit, Volumenflüsse zu quantifizieren. In Relation zum globalen arteriellen zerebralen Blutfluß konnte somit in einer oben dargestellten Arbeit das individuelle Ausmaß der jugulären und extrajugulären Drainage über das VVS systematisch untersucht werden und physiologisch unterschiedliche Drainagetypen klassifiziert werden (Doepp et al. 2004). Dabei zeigte sich, daß bei fast 30% der Menschen das VVS bereits im Liegen mehr als ein Drittel oder selten (6%) sogar mehr als zwei Drittel des kraniellen Blutes drainiert. Der deutliche Anstieg des Blutflußvolumens in den VVs bei Kompression der Jugularvenen, der bei zusätzlicher Kompression der Nackenvenen noch weiter ansteigt, verdeutlicht ebenfalls die funktionelle Relevanz des VVS (Schreiber et al. 2003). Die klinische Bedeutung des VVS bei Verlust des jugulären Drainageweges konnte von uns exemplarisch am Beispiel der radikalen neck dissection (r ND) belegt werden, indem ein signifikanter Flußanstieg in den VVs zusätzlich zu dem in der jeweils kontralateralen V. jugularis int. gefunden wurde (Doepp et al. 2001). In Abhängigkeit vom präoperativen Volumenfluß in der extirpierten Jugularvene sowie den individuell unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten des intrakraniellen Venensystems, insbesondere im Hinblick auf die Struktur des Confluens sinuum, der eine kontralaterale Drainage in Richtung auf die erhaltene Jugularvene nicht immer erlaubt (Durgun et al. 1993, Curé et al. 1994), erlangt das VVS eine individuell unterschiedliche Relevanz als alternatives Drainagesystem. Demzufolge kann ein anatomisch schwach angelegtes VVS nach rND einen intrakraniellen Druckanstieg mit entsprechenden klinischen Symptomen begünstigen (Doepp et al. 2003a). Durch prächirurgische Ultraschalluntersuchungen lassen sich möglicherweise Patienten mit

diesbezüglich erhöhtem Risiko vorzeitig erkennen. Es ist anzunehmen, daß dem VVS bei Jugularvenenthrombosen (z.B. in Folge eines zentralen Venenkatheters) oder Sinusvenenthrombosen insbesondere des S. transversus und S. sigmoideus eine vergleichbar große Bedeutung zukommt.

In anderer Hinsicht kommt dem VVS wahrscheinlich eine bisher kaum beachtete klinische Relevanz zu, die sich aus seiner klappenlosen Struktur als ein von sakral bis an die Schädelbasis reichendes Venengeflecht mit variabler Blutflußrichtung erklären lässt (Batson 1940, Batson 1942). Anhand eines Fallbeispiels konnten wir verdeutlichen, daß entzündliche oder metastatische intrazerebrale Absiedlungen eines weit entfernt liegenden Primärfokus möglicherweise über das VVS unter Umgehung des hepatischen und pulmonalen Kreislaufs in das Gehirn gelangen (Doepp et al. 2006a). Die gleiche hämatogene Streuung von Tumorgewebe ins Gehirn wurde bereits früher am Beispiel des Prostatakarzinoms beschrieben (Cohn et al. 1950, Gowin 1983).

Die Venenklappen der IJV in Höhe des unteren Bulbus vor der Einmündung in die V. brachiocephalica sind anhand anatomischer und angiographischer Untersuchungen seit längerer Zeit gut charakterisiert (Anderhuber 1984, Dresser und McKinney 1987, Harmon und Edwards 1987, Lepori et al. 1999, Midy et al. 1988). Ihre Aufgabe liegt in der Verhinderung eines retrograden Blutflusses bei intrathorakaler Druckerhöhung, der einen intrakraniellen Druckanstieg begünstigen könnte. Zudem wird durch diese Klappen bei kardiopulmonaler Reanimation ein intrakranieller Druckgradient und damit die zerebrale Perfusion aufrechterhalten (Rudikoff et al. 1980, Fisher et al. 1982, Paradis et al. 1989). Darüberhinaus wurde bis vor wenigen Jahren den Jugularvenenklappen bzw. ihrer Insuffizienz keine klinische Bedeutung beigemessen. Im Laufe der letzten 10 Jahre wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedliche teilweise kontrastmittelgestützte Ultraschallverfahren zur Detektion und Quantifizierung einer IJVVI vorgestellt (Ratanakorn et al. 1999, Sander et al. 2000, Wu et al. 2000, Akkawi et al. 2001, Nedelmann et al. 2005). Die dabei gefundenen Prävalenzen einer IJVVI unter gesunden Probanden sind gut vergleichbar, sie stimmen auch mit Ergebnissen unserer eigenen Arbeitsgruppe überein (Schreiber et al. 2005, Doepp et al. 2008), und weisen damit auf die Stabilität der Methode hin. Das Verfahren vereinfachte die hämodynamische Beurteilung der Venenklappe und führte dazu, daß inzwischen bei mehreren neurologische Erkrankungen, deren Pathomechanismus ungeklärt ist, eine

ursächliche Rolle der IJVVI diskutiert wird: In mehreren Studien bestätigt fand sich bei Patienten mit einer transitorisch globalen Amnesie (TGA) eine signifikant erhöhte Prävalenz der IJVVI (Sander et al. 2000, Akkawi et al. 2001, Akkawi et al. 2003). Postuliert wird dabei, daß die IJVVI im Rahmen eines valsalvaähnlichen Manövers, welches einer TGA in vielen Fällen unmittelbar vorausgeht (Lewis 1998), durch den kurzzeitigen retrograden Fluß eine zentralvenöse Kongestion im mesiotemporalen Kortex bzw. Hippocampus begünstigt. Wir konnten anhand einer erweiterten Studie bei 25 Patienten mit TGA die signifikant erhöhte Prävalenz einer IJVVI bestätigen (68% gegenüber 33% in einer alterskorrelierten Kontrollgruppe). Durch eine zusätzlich durchgeführte venöse MR-Angiographie konnten wir darüber hinaus zeigen, daß das Blut aus den für die TGA verantwortlichen mesiotemporalen Hirnstrukturen, bei Patienten mit typischem Valsalva-Manöver unmittelbar vor der TGA, etwa doppelt so häufig auf die Seite der IJVVI drainiert, als bei den übrigen Patienten (63 versus 33%) (Schreiber et al. 2005). Dies kann als weiterer Hinweis darauf gewertet werden, daß eine IJVVI tatsächlich ein die TGA begünstigender Faktor darstellen könnte. Eine vergleichbar hohe Prävalenz der IJVVI von 70% konnte von uns in einer Studie bei Patienten mit primärem Anstrengungskopfschmerz gefunden werden, dem wahrscheinlich ebenfalls ein Valsalva-Manöver vorausgeht (Doepp et al. 2007). Diese Arbeit unterstützt die Hypothese, daß eine durch die IJVVI beförderte transiente zerebrale Kongestion zu einer Dilatation schmerzsensitiver intrakranieller venöser Strukturen führt, und damit möglicherweise den Anstrengungskopfschmerz auslöst. Die pathophysiologische Bedeutung der intrakraniellen venösen Vasodilatation für den Migräne-Kopfschmerz wird seit langem kontrovers diskutiert. Eine von uns durchgeführte klinische Studie an Patienten während einer Migräneattacke, bei denen durch Kompression der Jugularvenen eine temporäre intrakranielle venöse Kongestion mit unmittelbar schmerzverstärkender Wirkung ausgelöst wurde, scheint einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Dilatation intrakranieller venöser Strukturen und dem Schmerz zu bestätigen (Doepp et al. 2003b). Interessanterweise ist eine erhöhte Komorbidität zwischen dem Anstrengungskopfschmerz und der Migräne wiederholt beschrieben worden (Silbert et al. 1991, Pasqual et al. 1996). Denkbar wäre daß diese Patienten eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber einem veränderten venösen Gefäßtonus aufweisen.

An erworbenen Ursachen einer Klappeninkompetenz der IJV (IJVVI) war bisher insbesondere die iatrogene Schädigung in Folge einer Anlage eines zentralen

Venenkatheters bekannt (Wu et al.2000). Wir konnten anhand von Patienten mit einer COPD bzw. primär pulmonalen Hypertension zeigen, daß eine chronische intrathorakale Druckerhöhung die Entstehung einer IJVVI begünstigt, deren Ausmaß zudem mit der Schwere der Erkrankung - gemessen an der Höhe des Pulmonalarteriendruckes - korreliert (Doepp et al. 2008a).

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden neue Erkenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie der Hämodynamik des kraniellen und zervikalen Venensystems vorgestellt, die überwiegend unter Anwendung von Ultraschallverfahren gewonnen wurden.

Der paarige Sinus petrosus inferior (IPS) ist mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie über den subokzipitalen Zugangsweg zuverlässig darzustellen, wobei sich beide IPSs gut voneinander abgrenzen lassen. Es fand sich eine stärker ausgeprägte Drainage über den rechten IPS, der auch eine höhere Identifikationsrate von über 90% aufwies. Durch ipsi- und kontralaterale Kompressionstests der V. jugularis int. (IJV) wurde gezeigt, dass der IPS in etwa der Hälfte der Fälle direkt in den Bulbus venae jugularis drainiert. Die Anzahl intrakranieller venöser Strukturen, die sich dopplersonographisch untersuchen lassen, wurde durch diese Arbeit um ein wichtiges Gefäß erweitert.

In einer Fallserie bei Patienten mit HSV-Enzephalitis fand sich in der transkraniellen Duplexsonographie (TCCS) eine dtl. Hyperperfusion in der V. basalis Rosenthal (BVR) im Akutstadium der Erkrankung, die im Verlauf von zwei bis 4 Wochen regredient war. Vergleichbare hämodynamische Veränderungen konnten in den Hirnbasisarterien nicht nachgewiesen werden. Der Grund hierfür sind die Unterschiede zwischen den venösen und arteriellen Territorien: Die BVR drainiert das Blut aus dem limbischen System und damit genau das bei der HSV-Enzephalitis typischerweise befallene Hirnareal. Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen müssen allerdings noch belegen, ob die TCCS als diagnostische Methode geeignet ist, die Krankheitsaktivität bei der HSV-Enzephalitis zuverlässig zu beurteilen.

Anhand einer Anwendungsbeobachtung konnte gezeigt werden, daß die meisten Patienten während einer Migräneattacke durch Kompression der Jugularvenen im Liegen, die eine transiente intrakranielle venöse Kongestion auslöst, eine Zunahme des Kopfschmerzes erfahren. Die gleiche Kompression in aufrechter Körperposition,

bei der die Jugularvenen kollabiert sind, verändert die Intensität des Kopfschmerzes dagegen nicht wesentlich. Indirekt liefert diese Beobachtung Argumente für die umstrittene Annahme, dass eine Dilatation intrakranieller venöser Strukturen direkt an der Schmerzentstehung beteiligt ist und kein Epiphenomen neuroinflammatorischer Prozesse darstellt. Möglicherweise beruht die Wirkung der Triptane, die die Neuroinflammation hemmen, auch auf der dabei ausgelösten Vasokonstriktion.

Anhand einer doppler- und duplexsonographischen Studie wurde gezeigt, dass nach unilateraler radikaler neck Dissection (rND) die venöse Drainage hauptsächlich über die kontralaterale IJV erfolgt. In individuell sehr unterschiedlicher Ausprägung übernimmt aber auch das spinale Venensystem eine bedeutende Kollateralfunktion. Ist letzteres anatomisch schwach angelegt, kann dies postoperativ eine klinisch manifeste intrakranielle Kongestion begünstigen. Darüberhinaus scheint sich die V. jugularis externa im Bedarfsfall ebenfalls an der Drainage intrakraniellen Blutes zu beteiligen. Das Ausmaß der kollateralen Drainage ist nach rechtsseitiger rND wesentlich ausgeprägter, da sich auf dieser Seite meist die dominante IJV befindet.

Durch eine systematische duplexsonographische Studie konnten erstmalig physiologisch unterschiedliche venöse Drainagetypen am Hals differenziert und quantifiziert werden. Etwa drei von vier Menschen drainieren im Liegen nahezu das gesamte intrakranielle Blut über die Jugularvenen, während die übrigen Personen zu über einem Drittel oder vorwiegend über das vertebrale Venensystem (VVS) drainieren. Die Arbeit belegt, dass das VVS die Drainage der IJVs vollständig zu kompensieren vermag. Anhand einer Falldarstellung wurde darüber hinaus die potentielle Rolle des klappenlosen VVS, in dem die Strömungsrichtung des Blutes variabel ist, als Ausbreitungsweg entfernt liegender entzündlicher Prozesse dargestellt.

Anhand einer Fallkontrollstudie konnte duplexsonographisch belegt werden, dass Patienten, die über viele Jahre an einer COPD leiden und insbesondere Patienten mit einer primären pulmonalen Hypertension signifikant häufiger eine Klappeninkompetenz der IJV (IJVVI) aufweisen als altersentsprechend gesunde

Personen. Dabei scheint das Ausmaß der Klappeninkompetenz mit der Höhe des Pulmonalarteriendruckes zu korrelieren. Wahrscheinlich wird die IJVVI durch einen erhöhten zentralvenösen Druck, den diese Patienten regelmässig aufweisen, begünstigt. Klinische Symptome eines chronisch erhöhten intrakraniellen Drucks, der bei diesen Patienten infolge der IJVVI auftreten könnte, wurden in der Studie allerdings nicht gefunden.

Mittels einer weiteren Fallkontrollstudie wurde duplexsonographisch gezeigt, dass die Prävalenz einer uni- oder bilateralen IJVVI bei Patienten mit einem primären Anstrengungskopfschmerz im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht ist. Möglicherweise spielt somit eine transiente intrakranielle venöse Kongestion mit Anstieg des intrakraniellen Drucks bei der Entstehung des Anstrengungskopfschmerzes eine pathophysiologische Rolle. Die IJVVI stellt bei dieser Kopfschmerzentität möglicherweise einen Risikofaktor dar.

6. Literatur:

Aaslid R, Newell DW, Stooss R, Sorteberg W, Lindegaard K. Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial Doppler recordings in humans. *Stroke* 1991;22:1148-1154.

Abrams HL. The vertebral and azygos venous systems, and some variations in systemic venous return. *Radiology* 1957;69:508-526.

Akkawi NM, Agosti C, Rozzini L, Angola GP, Padovani A. Transient global amnesia and disturbance of venous flow patterns. *Lancet* 2001;24:957.

Akkawi NM, Agosti C, Borroni B, Rozzini L, Magoni M, Vignolo LA, Padovani A. Jugular valve competence: a study using air contrast ultrasonography on a general population. *J Ultrasound Med* 2002;21:747-751.

Akkawi NM, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, Rozzini L, Vignolo LA, Padovani A. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 2003;49:67-71.

Anderhuber F. Venous valves in the large branches of superior vena cava. *Acta Anat (Basel)* 1984;119:184-192.

Anderson RK. Diodrast studies of vertebral and cranial venous system to show their probable role in cerebral metastases. *J Neurosurg* 1951;8:411-422.

Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology*. 1996;38:621-628.

Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940;112:138-149.

Batson OV. The vertebral vein system as a mechanism for the spread of metastases. *Am J Roentgenol* 1942;48:715-718.

Batson OV. Anatomical problems concerned in the study of cerebral blood flow. *Fed Proc* 1944;3:139-144.

Baumgartner RW, Gönner F, Arnold M, Müri RM. Transtemporal power- and frequency-based color-coded duplex sonography of cerebral veins and sinuses. *Am J Neuroradiol* 1997a;18:1771-1781.

Baumgartner RW, Nirkko AC, Müri RM, Gönner F. Transoccipital power-based color-coded duplex sonography of cerebral sinuses and veins. *Stroke* 1997b;27:1319-1323.

Becker G, Bogdahn U, Gehlberg C, Fröhlich T, Hofmann E, Schliep R. Transcranial color-coded real-time sonography of intracranial veins. Normal values of blood flow velocities and findings in superior sagittal sinus thrombosis. *J Neuroimag* 1994;5:87-94.

Bhadelia RA, Bogdan AR, Wolpert SM. Cerebrospinal fluid flow waveforms: effect of altered cranial venous outflow. A phase-contrast MR flow imaging study. *Neuroradiology* 1998 ;40 :283-292.

Brownlow RL, McKinney WM. Ultrasonic evaluation of jugular venous valve competence. *J Ultrasound Med* 1985;4:169-172.

Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. *Postgrad Med J* 2002;78:575-583.

Chun CH, Johnson JD, Hoffstetter M, Raff MJ. Brain abscess - a study of 45 consecutive cases. *Medicine* 1986;65:415-431.

Clarot, F., Callonec, F., Douvrin F, Hannequin D, Simonet J, Proust B, Thiébot J. Giant cervical epidural veins after lumbar puncture in a case of intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:787-789.

Clemens HJ. Die Venensysteme der menschlichen Wirbelsäule. Morphologie und funktionelle Bedeutung. Berlin: Walter de Gruyter & Co 1961:19-35.

Cohn TD, Krinsky M, Zarowitz H. Metastatic brain abscess. The role of the vertebral vein circulation. *Am Pract & Digest Treat* 1950;1:792-794.

Consten ECJ, Slors JFM, Danner SA, Sars PRA, Obertop H, Van Lanschot JJB. Severe complications of perianal sepsis in patients with human immunodeficiency virus. *Br J Surg* 1996;83:778-780.

Corgill DA. Complications of neck dissection. In: *Cancer of the head and neck*. London: Butterworth & Co Ltd, 1967:191-201.

Cowan F, Thoresen M. Ultrasound study of the cranial venous system in the human newborn infant and the adult. *Acta Physiol Scand* 1983;117: 131-137.

Curé JK, van Tassel P, Smith MT. Normal and variant anatomy of the dural venous sinuses. *Seminars in ultrasound, CT, and MRI* 1994;15:499-519.

Daugaard D, Thomsen LL, Olesen J. No relation between cephalic venous dilation and pain in migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:260-262.

Delcker A, Haussermann P, Weimar C. Effect of echo contrast media on the visualization of transverse sinus thrombosis with transcranial 3-D duplex sonography. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1063-1068.

Demondion X, Delfaut EM, Drizenko A, Boutry N, Francke JP, Cotten A. Radio-anatomic demonstration of the vertebral lumbar venous plexuses: an MRI experimental study. *Surg Radiol Anat* 2000;22:151-156.

De Vries WAEJ, Balm AJM, Tiwari RM. Intracranial hypertension following neck dissection. *J Laryngol Otol* 1986;100:1427-1431.

Dilenge D, Perey B. An angiographic study of the meningorachidian venous system. *Radiology* 1973;108:333-337.

Doepf F, Hoffmann O, Lehmann R, Einhäupl KM, Valdueza JM. The inferior petrosal sinus: Assessment by transcranial Doppler ultrasound using the suboccipital approach. *J Neuroimaging*. 1999;9:193-197.

Doepf F, Hoffmann O, Schreiber SJ, Lammert I, Einhäupl KM, Valdueza JM. Venous collateral blood flow assessed by Doppler ultrasound after unilateral radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110:1055-1058.

Doepf F, Schreiber SJ, Brunecker P, Valdueza JM. Ultrasonographic assessment of global cerebral blood volume in healthy adults. *J Cereb Blood Metab.* 2003;23:972-977.

Doepf F, Schreiber SJ, Benndorf G, Radtke A, Gallinat J, Valdueza JM. Venous drainage patterns in a case of pseudotumor cerebri following unilateral radical neck dissection. *Acta Otolaryngol.* 2003a;123:994-997.

Doepf F, Schreiber SJ, Dreier JP, Einhäupl KM, Valdueza JM. Migraine aggravation caused by cephalic venous congestion. *Headache.* 2003b;43:96-98.

Doepf F, Schreiber SJ, von Münster T, Rademacher J, Klingebiel R, Valdueza JM. How does the blood leave the brain? A systematic ultrasound analysis of cerebral venous drainage patterns. *Neuroradiology* 2004;46:565-570.

Doepf F, Schreiber SJ, Spruth E, Kopp UA, Valdueza JM. Ultrasonographic measurement of cerebral blood flow, cerebral circulation time and cerebral blood volume in vascular and Alzheimer`s dementia. *J Neurol.* 2005;252:1171-1177.

Doepf F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Transcranial and extracranial ultrasound assessment of cerebral hemodynamics in vascular and Alzheimer`s dementia. *Neurol Res.* 2006;28:645-649.

Doepf F, Schreiber SJ, Wandinger KP, Trendelenburg G, Valdueza JM. Multiple brain abscesses following surgical treatment of a perianal abscess. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006a;108:187-190.

Doepf F, Schreiber JS, Valdueza JM. Incompetence of internal jugular vein valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* 2007;28:182-185.

Doepp F, Valdueza JM, Gruber D, Bick-Sander A, Schreiber SJ. Blood flow velocity measurements in the basal vein of Rosenthal to differentiate vasospasm and hyperperfusion in subarachnoid hemorrhage: An alternative for the MCA/ICA-index? *Cerebrovasc Dis* 2008;25(suppl 1):33.

Doepp F, Bähr D, John M, Hoernig S, Valdueza JM, Schreiber SJ. Internal jugular vein valve incompetence in COPD and primary pulmonary hypertension. *J clinical ultrasound*. 2008a, in press.

Dresser LP, McKinney WM. Anatomic and pathophysiologic studies of the human internal jugular valve. *Am J Surg* 1987;154:220-224.

Dulguerov P, Soulier C, Maurice J, Faidutti B, Allal AS, Lehmann W. Bilateral radical neck dissection with unilateral internal vein reconstruction. *Laryngoscope* 1998; 108:1692-1696.

Durgun B, Ilgit ET, çizmeli MO, Atasever A. Evaluation by angiography of the lateral dominance of the draining of the dural venous sinuses. *Surg Radiol Anat* 1993;15:125-130.

Eckenhoff JE. The physiologic significance of the vertebral venous plexus. *Surg Gynec Obst* 1970 ;131 : 72-78.

Evers S, Schmidt O, Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB. The cerebral hemodynamics of headache associated with sexual activity. *Pain* 2003;102:73-78.

Fisher J, Vaghaiwalla F, Tsitlik J, Levin H, Brinker J, Weisfeldt M, Yin F. Determinants and clinical significance of jugular venous valve competence. *Circulation* 1982;65:188-196.

Fitz-Hugh GS, Robins RB, Craddock WD. Increased intracranial pressure complicating unilateral neck dissection. *Laryngoscope* 1966;76:893-906.

Gebarski SS, Gebarski K. Inferior petrosal sinus: imaging-anatomic correlation. *Radiology* 1995;194:239-247.

Geppetti P, Del Bianco E, Santicoli P, Lippe IT, Maggi CA, Sicuteri F. Release of sensory neuropeptides from dural venous sinuses of guinea pig. *Brain Res.* 1990;510:58-62.

Gius JA and Grier DH. Venous adaptation following bilateral radical neck dissection with excision of the jugular vein. *Surgery* 1950;28:305-321.

Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain.* 1991;114:1001-1011.

Gowin W. Die Bedeutung des Wirbelsäulenvensensystems bei der Metastasenbildung. *Strahlentherapie* 1983;159:682-689.

Grolimund P, Seiler RW. Age dependence of the flow velocity in the basal cerebral arteries - a transcranial Doppler ultrasound study. *Ultrasound Med Biol* 1988;3:191-198.

Gymnopoulos C, Ramadan NM. Low pulsatility signals through the orbits. *Stroke* 1996;27:300-302.

Hacker H. Normal supratentorial veins and dural sinuses. In: T.H. Newton & D.G. Potts (eds) *Radiology of the skull and brain. Angiography*, Mosby, St. Louis. 1974;pp. 1851-1877.

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* 1987;1:51-54.

Heckmann JG, Hilz MJ, Mück-Weymann M, Neundörfer B. Benign exertional headache/benign sexual headache: A disorder of myogenic cerebrovascular autoregulation? *Headache* 1997;37:597-598.

Hoffmann O, Weih M, von Münster T, Schreiber S, Einhüpl KM, Valdueza JM. Blood flow velocities in the vertebral veins of healthy subjects: A duplex sonography study. *J Neuroimaging* 1999;9:198-200.

Hoffmann O, Weih M, Schreiber S, Einhäupl KM, Valdueza JM. Measurement of cerebral circulation time by contrast-enhanced Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:142-146.

Hoskin KL, Bulmer DCE, Goadsby PJ. Fos expression in the trigeminocervical complex of the cat after stimulation of the superior sagittal sinus is reduced by L-NAME. *Neurosci Lett*. 1999;266:173-176.

Huber P. Cerebral angiography. Stuttgart: Thieme Verlag; 1982.

Imai M, Hanaoka Y, Kemmotsu O. Valve injury: a new complication of internal jugular vein cannulation. *Anaesth Anal* 1994;78:1041-1046.

Jones RK. Increased intracranial pressure following radical neck surgery. *Arch Surg* 1951;63:599-603.

Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Activation of the trigeminovascular system by mechanical distension of the superior sagittal sinus in the cat. *Cephalgia*. 1992;12:133-136.

Kiers L, King O. Increased intracranial pressure following bilateral neck dissection and radiotherapy. *Aust N Z J Surg* 1991;61:459-461.

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

Küker W, Nägele T, Schmidt F, Heckl S, Herrlinger U. Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology* 2004;46:122-125.

Lakke JPWF. Queckenstedt's test. In: Lakke JPWF ed. Queckenstedt's test. Electromanometric examination of CSF pressure on jugular compression and its clinical value. Amsterdam, Neatherland: Excerpta medica foundation; 1969:51-56.

Lam BL, Schatz NJ, Glaser JS, Bowen BC. Pseudotumor cerebri from cranial venous obstruction. *Ophthalmology* 1992;99:706-712.

Lambert GA, Lowy AJ, Boers PM, Angus-Leppan H, Zagami AS. The spinal cord processing of input from the superior sagittal sinus: pathway and modulation by ergot alkaloids. *Brain Res.* 1992;597:321-330.

Lang J. Kopf: Teil A, Übergeordnete Systeme. Stuttgart: Springer Verlag; 1985.

Lang J. Klinische Anatomie der Halswirbelsäule. Stuttgart: Thieme Verlag; 1991.

Lang J. Skull base and related structures. Atlas of clinical Anatomy. Stuttgart: Schattauer Verlag; 1995.

Launes J, Nikkinen P, Lindroth L, Brownell AL, Liewendahl K, Iivanainen M. Diagnosis of acute herpes simplex encephalitis by brain perfusion single photon emission computed tomography. *Lancet* 1988;28:1188-1191.

Lepori D, Capasso P, Fournier D, Genton CY, Schnyder P. High-resolution evaluation of internal jugular venous valves. *Eur Radiol* 1999;9:1222-1226.

Liebetrau M, Herzog J, Kloss CUA, Hamann GF, Dichgans M. Prolonged cerebral transit time in CADASIL. A transcranial ultrasound study. *Stroke* 2002; 33: 509-512.

Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet* 1998;352:397-399.

Lindgaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir* 1989;100:12-24.

MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, Moroz JR, Sutton JR. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 1985;58:785-790.

Marr WG, Chambers RG. Pseudotumor cerebri syndrome. Following unilateral neck dissection. *Am J Ophthalmol.* 1961;51:605-611.

Mattle HP, Wentz KU, Edelman RR, Wallner B, Finn JP, Barnes P, Atkinson DJ, Kleefield J, Hoogewoud HM. Cerebral venography with MR. *Radiology* 1991;178:453-458.

Midy D, Le Huec JC, Dumont D, Chauveaux D, Cabanie H, Laude M. Anatomic and histologic study of the valves of the internal jugular veins. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1988;72:21-29.

Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale. *Radiology* 1991;178:37-74.

Moskowitz MA, Buzzi MG. Neuroeffector functions of sensory fibres: implications for headache mechanisms and drug actions. *J Neurol.* 1991;238:S18-S22.

Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1993;5:159-177.

Mueller HR. Quantitative Bestimmung des Blutflusses in der Vena jugularis interna mittels Ultraschall. *Ultraschall* 1985;6:51-54.

Mueller HR, Casty M, Buser M, Haefele M. Ultrasonic jugular venous flow measurement. *J Cardiovasc Ultrasonogr* 1988;7:25-29.

Mueller HR, Hinn G, Buser MW. Internal jugular venous flow measurement by means of a duplex scanner. *J Ultrasound Med.* 1990;9:261-265.

Mursch K, Wachter A, Radke K, Buhre W, Al-Sufi S, Munzel U, Behnke-Mursch J, Kolenda H. Blood flow velocities in the basal vein after subarachnoidal haemorrhage. A prospective study using transcranial duplex sonography. *Acta Neurochir* 2001;143:793-799.

Mursch K, Müller CA, Buhre W, Lang JK, Vatter H, Behnke-Mursch J. Blood flow velocities in the basal cerebral vein after head trauma: a prospective study in 82 patients. *J Neuroimaging* 2002;12:325-329.

Nedelmann M, Eicke M, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol* 2005;252:1482-1486.

Nedelmann M, Eicke M, Dieterich M. Functional and morphological criteria of internal jugular valve insufficiency as assessed by ultrasound. *J Neuroimaging* 2005;15:70-75.

Nedelmann M, Mueller-Forell W, Kaps M. Internal jugular vein valve insufficiency in idiopathic intracranial hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(suppl 1):7.

Olesen J, Bousser M-G, Diener H, Dodick D. for the international Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):1-160.

Oka K, Rhoton AL, Barry M, Rodriguez R. Microsurgical anatomy of the superficial veins of the cerebrum. *Neurosurgery* 1985;17:711-748.

Ono M, Rhoton AL, Peace D, Rodriguez RJ. Microsurgical anatomy of the deep vein system of the brain. *Neurosurgery* 1984;16:621-657.

Paradis NA, Martin GB, Goetting MG, Rosenberg JM, Rivers EP, Appleton TJ, Nowak RM. Simultaneous aortic, jugular bulb, and right atrial pressures during cardiopulmonary resuscitation in humans. Insights into mechanisms. *Circulation* 1989;80:361-368.

Parese DM. Superficial veins of the brain from a surgical point of view. *J Neurosurg* 1958;17:402-412.

Pasqual J, Iglesias F, Oterino A, Vazquez-Barquero A, Berciano J. Cough, exertional and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996;46:1520-1524.

Puls I, Becker G, Mäurer M, Müllges W. Cerebral arteriovenous transit time (CCT): A sonographic assessment of cerebral microcirculation using ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med Biol* 1999a; 25: 503-507.

Puls I, Hauck K, Demuth K, Horowski A, Schliesser M, Dörfler P, Scheel P, Toyka KV, Reiners K, Schöning M, Becker G. Diagnostic impact of cerebral transit time in the identification of microangiopathy in dementia. A transcranial ultrasound study. *Stroke* 1999b; 30: 2291-2295.

Ratanakorn D, Tesh PE, Tegeler CH. A new dynamic method for detection of internal jugular valve incompetence using air contrast ultrasonography. *J Neuroimaging* 1999;9:10-14.

Rauber A, Kopsch F. *Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas. Band 3: Nervensysteme und Sinnesorgane.* Stuttgart: Thieme Verlag, 1987.

Ray BS, Wolff HG. Experimental studies of headache. Pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg.* 1940;41:813-856.

Ries S, Steinke W, Neff KW, Hennerici M. Echocontrast-enhanced transcranial color-coded sonography for the diagnosis of transverse sinus venous thrombosis. *Stroke* 1997;28:696-700.

Ringelstein EB, Kahlscheuer B, Niggemeyer E, Otis SM. Transcranial Doppler sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:745-761.

Roon KI, Oleson J, Diener HC, Ellis P, Hettiarachchi J, Poole PH, Christianssen I, Kleinermans D, Kok JG, Ferrari MD. No acute antimigraine efficacy of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Ann Neurol.* 2000;47:238-241.

Royster HP. The relation between internal jugular vein pressure and cerebrospinal fluid pressure in the operation of radical neck dissection. *Ann Surg.* 1953;137:826-832.

Rudikoff MT, Maughan WL, Efron M, Freund P, Weisfeldt ML. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 1980;61:345-352.

Ruíz DSM, Gailloud P, Rüfenacht DA, Delavelle J, Henry F, Fasel JHD. The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1500-1508.

Sander D, Winbeck K, Etgen T, Knapp R, Klingelhöfer J, Conrad B. Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 2000;356:1982-1984.

Schooser BG, Riemenschneider N, Hansen HC. The impact of raised intracranial pressure on cerebral venous hemodynamics: a prospective venous transcranial Doppler ultrasonography study. *J Neurosurg* 1999;91:744-749.

Schreiber SJ, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:509-513.

Schreiber SJ, Diehl RR, Weber W, Henkes H, Nahser HC, Lehmann R, Doepp F, Valdueza JM. Doppler sonographic evaluation of shunts in patients with dural arteriovenous fistulas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:775-780.

Schreiber S, Lürtzing F, Götze R, Doepp F, Klingebiel R, Valdueza JM. Extrajugular pathways of human cerebral venous blood drainage – assessed by duplex ultrasound. *J Appl Physiol* 2003;94:1802-1805.

Schreiber SJ, Kauert A, Doepp F, Valdueza JM. Measurement of global cerebral circulation time using power duplex echo-contrast bolus tracking. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:129-132.

Schreiber SJ, Franke U, Doepp F, Staccioli E, Valdueza JM. Dopplersonographic measurement of global cerebral circulation time using echo contrast enhanced ultrasound in normal individuals and patients with arteriovenous malformations. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:453-458.

Schweizer O, Leak GH. A study of spinal fluid pressures in operations requiring removal of both internal jugular veins. *Ann Surg.* 1952;136:948-956.

Shenkin HA, Harmel MH, Ketty SS. Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch Neurol Psych.* 1948;60:240-252.

Shiu PC, Hanafee WN, Wilson GH, Rand RW. Cavernous sinus venography. *AJR* 1968;104:57-62.

Silbert PL, Hankey GJ, Prentice DA, Apsimon HT. Angiographically demonstrated arterial spasm in a case of benign sexual headache and benign exertional headache. *Aust N Z Med* 1989;19:466-468.

Silbert PL, Edis RH, Stewart-Wynne EG, Gubbay SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:417-421.

Stolz E, Kaps M, Kern A, Babacan SS, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults. Reference data from 130 volunteers. *Stroke* 1999;30:1070-1075.

Stolz E, Kaps M, Dorndorf W. Assessment of intracranial venous hemodynamics in normal individuals and patients with cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1999a;30:70-75.

Stolz E, Kaps M, Kern A, Dorndorf W. Frontal bone windows for transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke* 1999b;30:814-820.

Stolz E, Babacan SS, Bodecker RH, Gerriets T, Kaps M. Interobserver and intraobserver reliability of venous transcranial color-coded flow velocity measurements. *J Neuroimaging* 2001;11:385-392.

Stolz E, Gerriets T, Bodeker RH, Hugens-Penzel M, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics is a factor related to a favorable outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2002a;33 :1645-1650.

Stolz E, Gerriets T, Babacan SS, Jauss M, Kraus J, Kaps M. Intracranial venous hemodynamics in patients with midline displacement due to postischemic brain edema. *Stroke* 2002b;33:479-485.

Sugarbaker ED, Wiley HM. Intracranial pressure studies incident to resection of the internal jugular veins. *Cancer* 1951;4:242-250.

Théron J, Djindjian R. Cervicovertebral phlebography using catheterization. A preliminary report. *Radiology* 1973;108:325-331.

Tobin HA. Increased cerebrospinal fluid pressure following unilateral radical neck dissection. *Laryngoscope*. 1972;82:817-820.

Valdueza JM, Schultz M, Harms L, Einhäupl KM. Venous transcranial Doppler ultrasound monitoring in acute dural sinus thrombosis. Report of two cases. *Stroke* 1995;26:1196-1199.

Valdueza JM, Schmierer K, Mehraein S, Einhäupl KM. Assessment of normal flow velocity in basal cerebral veins: A transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke* 1996;27:1221-1225.

Valdueza JM, Hoffmann O, Doepf F, Lehmann R, Einhäupl KM. Venous Doppler ultrasound assessment of the parasellar region. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:113-117.

Valdueza JM, Hoffmann O, Weih M, Mehraein S, Einhäupl KM. Monitoring of venous hemodynamics in patients with cerebral venous thrombosis by transcranial Doppler Ultrasound. *Arch Neurol* 1999;56:229-34.

Valdueza JM, von Münster T, Hoffmann O, Schreiber S, Einhäupl KM. Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* 2000;355:200-201.

Van den Broek RW, Maassen VanDenBrink A, de Vries R, Bogers AJ, Stegmann AP, Avezaat CJ, Saxena PR. Pharmacological analysis of contractile effects of eletriptan and sumatriptan on human isolated blood vessels. *Eur J Pharmacol*. 2000;27:165-173.

Videtta W, Villarejo F, Cohen M, Domeniconi G, Santa Cruz R, Pinillos O, Rios F, Maskin B. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:93-97.

Wackenheim A, Braun JP. The veins of the posterior fossa. Normal and pathological findings. Berlin: Springer Verlag; 1978.

Weingarten CZ. Simultaneous bilateral radical neck dissection: Preservation of the external jugular vein. *Arch Otolaryngol*. 1973;97:309-311.

Weissler MC, Pillsbury III HC. Complications of head and neck surgery. Stuttgart: Thieme Verlag; 1995.

Wu X, Studer W, Erb T, Skarvan K, Seeberger MD. Competence of the internal jugular vein valve is damaged by cannulation and catheterization of the internal jugular vein. *Anesthesiology* 2000;93:319-324.

7. Danksagung

Besonders herzlich danke ich Herrn Prof. Dr. José Manuel Valdueza für die inzwischen über zehnjährige erfolgreiche Zusammenarbeit. Er hat meinen beruflichen und wissenschaftlichen Weg in der Neurologie begründet, kontinuierlich begleitet und gefördert. Seine Kreativität, sein Elan, und seine konstruktive Kritik haben wesentlich zum Gelingen meiner Habilitation beigetragen.

Herrn PD Dr. Stephan Schreiber danke ich ganz herzlich für die gemeinsame Entwicklung und Durchführung vieler wissenschaftlicher Projekte. Seine Vorschläge und Anregungen, sein kritisch wissenschaftliches Denken, seine Ausdauer und Hilfsbereitschaft waren über Jahre ein steter Ansporn und haben sehr zu meiner Freude an der wissenschaftlichen Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Karl M. Einhäupl, Direktor der Neurologischen Klinik der Charité Berlin, danke ich für die offenen konstruktiven Diskussionen, seinen Einsatz zur Förderung der Wissenschaften und neurologischen Forschung sowie die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre in seiner Klinik.

Frau Shin-Nolte möchte ich für die tatkräftige organisatorische Unterstützung meiner Arbeit im neurologischen Ultraschalllabor des Virchow Klinikums, ihre Hilfsbereitschaft und ihre Geduld sehr herzlich danken.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern für ihr grenzenloses Vertrauen und ihre Unterstützung in allen Lebenslagen danken. Meiner Lebensgefährtin Kate danke ich von Herzen für Liebe, Beistand, Aufmunterung und Verständnis und meiner Tochter Hannah Antonia für Lebensfreude und die vielen schönen gemeinsamen Erlebnisse

8. Eidstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift