

Langzeitverlauf von Patienten mit Sinusvenenthrombose und die Rolle der D-Dimere bei der Diagnosestellung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Someieh Partowi Pasto Mahalleh

aus Teheran/Iran

2019

Anfertigung mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Alexander Hartmann
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Pöttsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.09.2019

Aus der Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. T. Klockgether

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
1.1	Epidemiologie der Hirnvenenthrombose	10
1.2	Anatomie der Hirnvenen	11
1.3	Ursachen der Sinusvenenthrombose (SVT)	13
1.4	Pathologie	17
1.5	Klinisches Bild	17
1.6	Topographische Verteilung der SVT und ihre klinischen Manifestation	20
1.7	Diagnostik.....	22
1.7.1	Allgemeine Blutdiagnostik.....	22
1.7.2	Thrombophiliediagnostik	23
1.7.3	Bildgebende Diagnostik	25
1.8	Komplikationen.....	27
1.9	Behandlungsmethoden	29
1.9.1	Antikoagulation.....	29
1.9.2	Andere Behandlungsstrategien in der Akutphase	33
1.9.2.1	Fibrinolyse	33
1.9.2.2	Thrombektomie	34
1.10	Prognose	34
1.11	Zielsetzung dieser Arbeit	35
2.	Patienten und Methodik	36
2.1	Patienten	36
2.2	Methode der Datensammlung	36
2.3	Neurologische Skalen	37
2.3.1	National Institutes of Health Stroke Scale.....	38
2.3.2	Barthel-Index.....	38
2.3.3	Modifizierter Rankin Scale	39
2.4	Technische Diagnostik.....	39
2.5	Labor.....	40
2.6	Therapie	40
2.7	Retrospektive Datenanalyse.....	41
2.8	Statistische Bearbeitung	41
3.	Ergebnisse	42

3.1	Wiedervorstellung	42
3.2	Klinische Symptomatik.....	42
3.3	Ursachen und Risikofaktoren der Thrombose	44
3.4	Radiologische Diagnostik	45
3.5	Lokalisation und morphologische Veränderung.....	45
3.6	Infarkte und intrazerebrale Blutung	46
3.7	Therapie bei SVT	47
3.8	Rekanalisationsrate nach effektiver Antikoagulation	48
3.9	Fallbeispiele aus dieser Studie.....	49
3.10	Neurologischer Status bei Wiedervorstellung	51
3.10.1	National Institute of Health Stroke Scale.....	51
3.10.2	Modifizierte Rankin-Scale	52
3.10.3	Barthel-Index	53
3.11	Gerinnungsuntersuchung	54
3.12	Komplikationen.....	57
4.	Diskussion	58
4.1	Ursachen bei Sinusvenenthrombose SVT	59
4.2	Komplikationen bei Patienten mit SVT	63
4.3	Therapiestrategie bei Patienten mit SVT	68
4.4	Der neurologische Langzeitverlauf	72
4.5	Diagnostik bei Patienten mit SVT	72
4.6	Rolle der D-Dimere bei der Diagnosestellung.....	75
4.7	Schlussfolgerung.....	78
5.	Zusammenfassung.....	79
6.	Skalen.....	81
6.1	National Institute of Health Stroke Scale.....	81
6.2	Modifizierter Rankin Scale	83
6.3	Barthel-Index (Alltagsfunktionen nach einem Schlaganfall)	84
6.4	Abbildungsverzeichnis	86
6.5	Tabellenverzeichnis	87
7.	Literaturverzeichnis	88
8.	Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AK	Antikoagulation
Anti-Xa	Anti-Faktor-Xa-Aktivität
aPTT	aktivierte partielle Thomboplastinzeit
ASA	American Stroke Association
BI	Barthel-Index
CS	Confluens sinuum
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
EEG	Elektroenzephalogramm
FSP	Fibrinspaltprodukte
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
ICB	Intrakranielle Blutung
ICP	Intrakranieller Druck
INR	International Normalized Ratio
ISCVT	International Study on cerebral vein and dural sinus venous thrombosis
i.v.	intravenös
KH	Krankenhaus
KM	Kontrastmittel
LE	Lungenembolie
MRA	Magnetresonanzangiographie
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methyltetrahydrofolatreduktase Mutation
NPV	Negative predictive value
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
OAK	Orale Antikoagulation
OK	Orale Kontrazeptiva
SAB	Subarachnoidalblutung
s	Sekunde

SDB	Subduralblutung
s.c.	subkutan
SC	Sinus cavernosus
SSI	Sinus sagittalis inferior
SSS	Sinus sagittalis superior
SS	Sinus sigmoideus
ST	Sinus transversus
SR	Sinus rectus
SVT	Sinusvenenthrombose
Tab.	Tabelle
TVT	Tiefe Venenthrombose
WV	Wiedervorstellung
VCI	Vena cerebri interna
Vj	Vena jugularis
z.T.	zum Teil
ZVT	zerebrale Venenthrombose
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

0,5 % aller Schlaganfälle sind auf eine Sinus Venen Thrombose (SVT) zurückzuführen und gehören somit zu den seltenen Ursachen der Schlaganfälle (Stam, 2003). Die früheste Literaturmitteilung über eine zerebrale Venenthrombose erschien 1825 mit der postmortalen Bestätigung einer Thrombose im *Sinus sagittalis superior* (SSS), im *Sinus transversus* (ST) und in den kortikalen Venen bei einem 45-jährigen Mann mit Kopfschmerzen und epileptischen Anfällen. Hier wurde bereits auf die typischen Zeichen der SVT hingewiesen: Beteiligung mehrerer Venen im Vergleich zu arteriellen Hirninfarkten, junges Alter und typische klinische Zeichen (Ribes, 1825).

Etwa 5 % aller Fälle von intrazerebraler Blutung (ICB) bei jungen Menschen sind auf SVT zurückzuführen (Bousser und Ferro, 2007; Canhão et al., 2001). Die Mehrzahl dieser Patienten ist unter 50 Jahre alt. Bis zu der Einführung der Angiographie der Hirngefäße galt der Verlauf der SVT häufig als letal und meistens schwerwiegend. Erst die angiographische Darstellung konnte nachweisen, dass Verschlüsse der Hirnvenen auch mit geringfügiger klinischer Beeinträchtigung einhergehen können.

Die klinische Diagnose wird häufig spät gestellt, da die klinischen Symptome sehr variabel auftreten und auch die Verläufe sehr unterschiedlich sind. Typische Zeichen, wie länger andauernde Kopfschmerzen, epileptische Anfälle und in schweren Verläufen auch Bewusstseinsstörungen werden in der klinischen Beobachtung heute oft vermisst. Die früher häufig beobachtete hohe Sterberate ist bei frühzeitiger Therapie auf unter 10 % gesunken. Kalbag berichtet, dass von 1952 bis 1961 im Vereinigten Königreich von Großbritannien lediglich 21 Personen pro Jahr an einer SVT verstarben (Kalbag et al.,

1967). Frühere Autopsieuntersuchungen gaben eine Häufigkeit von weniger als 0,5 % für SVT des SSS an (Ehlers und Curville, 1936). Towbin fand in 9 % von 182 konsekutiven Autopsien SVT (Towbin, 1973).

Allerdings weisen Patienten mit SVT aufgrund septischer Ursache und auch mit Thrombosen der tieferen Hirnvenen nach wie vor schwere Verläufe und eine erheblich höhere Sterberate auf, als SVT anderer Ursache.

1.1 Epidemiologie der Hirnvenenthrombose

Aufgrund des oft stark variierenden klinischen Verlaufs und der dadurch bedingten Unsicherheit der Diagnosestellung sind epidemiologische Angaben nur bedingt verwertbar. Allerdings sind SVT bei weitem seltener als arterielle Gefäßerkrankungen des Gehirns. Etwa 9-10 % aller Gefäßerkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) betreffen die SVT (Towbin, 1973).

Die Multizenter-Studie der International study on cerebral vein thrombosis (ISCVT) allerdings rekrutierte schon 624 Patienten innerhalb von drei Jahren, was auf eine verbesserte Diagnostik zurückzuführen war (Canhão et al., 2004). In den vergangenen Jahren ist aufgrund der Fortschritte in den diagnostischen Möglichkeiten jedoch deutlich geworden, dass SVT häufiger auftreten als früher angenommen wurde (Ameri und Bousser, 1992; Bousser, et al., 1985; Daif et al., 1995; Einhüpl et al., 1991; Kaplan et al., 1991; Mas et al., 1992; Milandre et al., 1988; Rondepierre et al., 1995; Thron et al., 1986). Bezüglich der Geschlechterverteilung sind dreimal mehr Frauen betroffen als Männer (Ameri und Bousser, 1992). Das mittlere Alter liegt knapp unter 40 Jahren; dabei kommen SVT auch in höheren Altersgruppen vor. Der Altersgipfel bei Frauen liegt aufgrund

des Auftretens von SVT während der Schwangerschaft und durch Einnahme von oralen Kontrazeptiva zwischen 20 und 35 Jahren (Bousser und Russel, 1997).

1.2 Anatomie der Hirnvenen

Üblicherweise bildet das anastomotische Netzwerk oberflächlich kortikaler Venen, die den gesamten *Cortex cerebri* versorgen, eine sehr gute Kollateralisierung. Der Kortex und die benachbarte weiße Substanz werden von den superfizialen medullären Venen drainiert. Diese führen das Blut in den duralen Sinus. Vereinfachend wird eine medio-dorsale Venengruppe, die in den SSS und den *Sinus sagittalis inferior* (SSI) ableitet, von einer ventrolateralen Gruppe für den temporo-occipitalen Bereich mit Drainage in den ST und einer anterioren Venengruppe für Temporallappen, parasylvischen Kortex und vordere untere Anteile des Frontalhirns mit Drainage in den *Sinus cavernosus* (SC) oder die Sylvischen Venen unterschieden.

Eine Besonderheit der zerebralen Venen ist die Abwesenheit ihrer Venenklappen, so dass der Blutfluss prinzipiell in beide Richtungen möglich ist. Dieses führt dazu, dass auch Thrombosen größerer Gefäße durch eine Flussumkehrung beziehungsweise durch das Anastomosennetz mit variabler Flussrichtung kompensiert werden können. Das tiefe venöse Netz drainiert die weiße Substanz, die periventrikuläre Substanz und das Zwischenhirn. Ein Teil des Blutes wird über kleine medulläre Venen abgeleitet, die via subependymalen Venen die laterale Ventrikelwand erreichen. Septale und thalamostriatale Venen führen ihr Blut in die *Vena cerebri interna* (VCI) ab. Die VCI beider Seiten bilden durch ihren Zusammenfluss die *Vena Galeni*, die von der gepaarten Rosenthal'sche Ve-ne (für die Stammganglien, mesialen Schläfenlappenanteil und die Insularregion) er-

reicht wird und dann in den *Sinus rectus* (SR) einströmt. Die subkortikalen Parenchymstrukturen drainieren in die inneren Hirnvenen. Kleinhirn und Hirnstamm drainieren über Venen der hinteren Schädelgrube ebenfalls in die *Venae Galeni*, den *Sinus petrosus*, den SR und ST.

Die tiefen Hirnvenen zeigen weniger Variationen als die oberflächlichen kortikalen Venen. Am wichtigsten sind die septalen und die thalamostriatalen Venen, die ebenfalls in die internen zerebralen Venen drainieren. Die Anordnung der Anastomosen, ihre Zahl und ihr Durchmesser variieren stark.

Der SSS reicht vom *Foramen caecum* bis zum *Confluens sinuum*, wo er sich mit dem SR vereinigt. Vom *Confluens sinuum* fließt das Blut in beide Sinus transversi. Der SSS ist für die Ableitung des venösen Blutes aus den größten Teilen des Kortex durch die frontalen, parietalen und occipitalen superioren Venen verantwortlich. Der SR liegt in der Verbindung von *Falx* und *Tentorium cerebelli*. Er leitet das Blut aus dem SSI und *Vena Galeni* bis zum *Confluens sinuum*. Häufig strömt er direkt in einen ST ein (Mas und Meder, 1992). Der ST liegt am Rand des *Tentorium cerebelli*. Er geht am äußeren Tentoriumrand in den *Sinus sigmoideus* (SS) über und leitet das Blut in die *Vena jugularis interna*.

Der SC liegt neben der *Sella turcica* oberhalb des *Sphenoids*. Seine Besonderheit ist, dass die Hirnnerven III, IV, VI und die beiden ersten Äste des *Nervus trigeminus* in seiner Wand verlaufen und sein Lumen von der *Arteria carotis interna* samt dem *Plexus sympathikus* passiert wird. Der SR erhält Blut aus der Orbita, den *Venae ophthalmicae*, der *Fossa anterior* und den medialen Anteilen der *Venae superficiales*. Das Blut aus dem SC erreicht den ST und die Jugularvene über die petrösen Sinus. Sinus caverno-

sus Thrombosen sind oft beidseitig, da beide *Sinus* durch den *Sinus intercavernosus* verbunden sind.

Die Trolard'sche Venen an der Hirnoberfläche verbinden den SSS mit den oberflächlichen Sylvischen Venen und die *Vena Labbé* die oberflächlichen Sylvischen Venen mit dem ST (Meder et al., 1994; Petit-Dutaillis et al., 1950).

Am Temporalpol verbindet die *Vena basalis* (Rosenthal'sche Vene) die kortikalen Venen mit der *Vena Galeni*. Es besteht somit ein ausgeprägtes Anastomosennetz zwischen den oberflächlichen und den tiefen Venen im Sinne eines transzerebralen Netzwerks. Die Sinus sammeln somit das Blut vom Gehirn, Meningen und Knochen und drainieren an der Schädelbasis in die *Vena jugularis interna*. Über die Hemisphären-Venen kommunizieren die Sinus mit den extrakraniellen Venen der Kopfhaut. Diese Verbindung über die *Vena hemisphaerica* und *Vena calvaria* ist der Grund für die Ausbreitung extraduraler Infektionen bis in die intrakraniellen Venen und auch das Auftreten duraler Thromben nach Hautverletzungen am Schädel. Der SSS und auch andere große intrakraniellen Blutleiter sind mit arachnoidalen Villi versorgt, die für die Aufnahme des Liquors notwendig sind.

1.3 Ursachen der Sinusvenenthrombose

Die Ursachen der SVT sind mannigfaltig. Sie unterscheiden sich zum Teil von den Thrombosen extrazerebraler venöser Thrombosen. Prädisponierende Faktoren müssen möglichst früh erkannt und als Ursache der Progression der Venenthrombose ausgeschaltet werden. Hierzu gehören z.B. Gerinnungsstörungen, wie die Thrombophilie (Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation), die

Existenz einer Hyperhomocysteinämie als genetischer Risikofaktor, Dehydratation, Infektion, orale Kontrazeptiva (OK), chirurgischer Eingriff, Schädel-Hirn-Trauma und Medikamentenmissbrauch als erworbene Risikofaktoren. Während der Schwangerschaft und im Wochenbett droht das Risiko der Entwicklung einer SVT.

Provozierende Parameter für SVT sind Herzkrankheit, körperlicher Verfall, chirurgische Eingriffe und bösartige Grunderkrankungen. Bei 21-34 % aller Patienten mit SVT lassen sich prothrombotische Faktoren nachweisen (de Freitas et al., 2008; Ferro et al., 2004).

Sinusvenenthrombosen können in Bezug auf die Ursache in einen septischen und einen blanden Typus unterteilt werden.

Septische Thrombosen sind im Vergleich zu anderen Ursachen der SVT selten. Sie finden sich häufig als Folge bakterieller Infektionen im Schädel- und Gesichtsbereich, wobei hier Entzündungen des Mastoids, der Gehörgänge und der Sinus im Vordergrund stehen.

Die SVT kann nach bakterieller Meningitis vorkommen (Southwick et al., 1986). Aufgrund der lokal begrenzten Infektion werden im Rahmen der klinischen Symptomatik anfangs Entwicklungszeichen beobachtet, die nicht auf eine Funktionsstörung des Gehirns hinweisen, beispielsweise bei der Otitis media oder bei Nebenhöhleninfektionen.

Nach Auftreten von Thrombosen kommt es dann zu einem Bild schwerer zerebraler Beeinträchtigungen, wie epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen oder Bewusstseinsstörungen. Von den ableitenden Sinus ist der ST bei Otitis oder Mastoiditis am häufigsten betroffen. Beim Durchbruch in den Liquorraum steht eine bakterielle Meningitis mit den typischen Zeichen im Vordergrund. Nur der sehr frühe Einsatz von Antibiotika und gegebenenfalls die chirurgische Sanierung führen zu einer Senkung der hohen Mortalität.

Eine Thrombose des SC ist häufig frühzeitig anhand der *Chemosis* und der *Protrusio bulbi*, den Schmerzen, der einhergehender Lähmung der Augenmuskeln und Sensibilitätsstörungen des ersten und zweiten Trigeminasastes erkennbar. Die Ausdehnung der Thrombose führt zum Pupillenödem mit Stauungspapille. Im Falle einer ausgedehnten Thrombosierung im SC kann die *Arteria carotis interna* komprimiert werden, so dass sich dann auch Zeichen des Hirninfarktes einstellen. Ursache der Thrombose des SC sind Infektionen im Gesichtsbereich, z.B. Furunkel, Sinusitiden und Entzündungen der Orbita. Die Mortalität ist trotz des Einsatzes von Antibiotika hoch.

Eine internationale Studie berechnete, dass mehr als 7 % aller SVT Patienten, die an einer Krebserkrankung litten, eine Hyperkoagulation aufwiesen (Ferro et al., 2004; Rogers, 2004). Hormonale Faktoren in Zusammenhang mit dem Auftreten von Thrombosen sind vor allem bei Frauen wesentlich. Die SVT im Wochenbett und im dritten Trimenon kommen häufig vor, weiterhin kann sie durch OK und eine Hormonersatztherapie, wie zum Beispiel im Klimakterium, provoziert werden (James et al., 2005).

Etwa 20 % aller Schlaganfälle in der Schwangerschaft und im Wochenbett sind Folge einer SVT (Poeck und Hacke, 2006). In Mexiko wird etwa die Hälfte aller Schlaganfälle auf SVT zurückgeführt (Cantu und Barinagarrementeria, 1993). Ursachen sind prothrombotische Veränderungen in der Schwangerschaft, die Hyperkoagulabilität durch operatives und nichtoperatives Geburtstrauma, ein Flüssigkeitsmangel in heißen Klimazonen, Blutverlust und Infektionen (Lanska und Kryscio, 2000). Bei schwangeren Frauen kann eine Hyperhomocysteinämie eine zusätzlich provozierende Rolle spielen (Nagaraja et al., 2008). Das Risiko der SVT steigt mit dem Einsatz OK um bis das 20-fache und

wird durch eine angeborene Thrombophilie weiter angehoben (Gadelha et al., 2005; Martinelli et al., 1998).

Weitere ätiologische Faktoren sind die Kolitis ulzerosa, der Morbus Crohn, Gefäßentzündungen, wie das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, die Wegner-Granulomatose und der Morbus Behçet. Der Mangel an natürlichen Antikogulantien lässt sich nur selten als Ursache nachweisen (Bombeli et al., 2002; Martinelli et al., 1998), während Antiphospholipid-Antikörper (Martinelli et al., 1998) und Anticardiolipid-Antikörper häufiger als Ursache beschrieben werden (Ferro et al., 2004 Bombeli et al., 2002). Die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C, häufig hervorgerufen durch die Mutation des Faktor-V-Leiden Gens, ist als Ursache nachgewiesen und die Assoziation mit SVT so häufig wie die mit der venösen Thromboembolie (Daif et al., 1995); ebenso die Mutation des Prothrombin G20210A mit resultierendem Anstieg der Prothrombin Konzentration. Hyperhomocysteinämie ist ein nachgewiesener Risikofaktor für die tiefe Beinvenenthrombose, aber nicht eindeutig für die SVT (Boncoraglio et al., 2004; Cantu et al., 2004; Martinelli et al., 2010; Nagaraja et al., 2008; Ventura et al., 2004).

Als seltene Ursachen werden in der Literatur genannt: Thrombozytämie (Alper et al., 1999), Heparin-induzierte Thrombozytopenie (Gosk-Bierska et al., 2006), thrombotisch thrombopenische Purpura (Wasay et al., 2008), Eisenmangel (Ogata et al., 2008), paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Misra et al., 2008), Nephrotisches Syndrom (Zaragoza-Casares et al., 2007), Darmentzündung (De Cruz et al., 2008), systemischer Lupus erythematoses (Appenzeller et al., 2005), Behçet Erkrankung (Borhani-Haghighi et al., 2006), intrakranieller Unterdruck (Lan et al., 2007) und Zustand nach lumbaler Punktion des Subarachnoidalraums (Wilder-Smith et al., 1997). Obwohl die Diagnosemöglich-

lichkeiten in den vergangenen zwei Dezennien erheblich zugenommen haben, bleiben die Ursachen trotz umfangreicher diagnostischer Abklärung häufig unerkannt.

1.4 Pathologie

Bei der Pathogenese unterscheidet man zwischen blanden und septischen Thrombosen. So sind die ätiologischen und pathogenetischen Ursachen heterogen. Man unterscheidet Thrombosen, die durch Hyperkoagulabilität verursacht werden, wie z.B. durch angeborene Gerinnungsstörungen, endokrinologisch in der Schwangerschaft, bei Einnahme OK, bei Kortisontherapie oder mechanisch-posttraumatische Ursachen, nach Operationen oder bei autoimmunologischer Störung. Bei septischen Thrombosen kommt es zu *per continuitatem* oder hämatogen fortgeleiteten lokalen oder systemische Infektionen. Die Thrombusbildung beginnt mit Gefäßwandreaktion, zunehmender Gerinnungssteigerung und lokaler Stase. Der frische Thrombus enthält viel frisches Blut mit Zellen und wenig Fibrin. Mit zunehmendem Alter wird er fibrös durchsetzt. In neuropathologischen Berichten werden am häufigsten Thrombosen des SSS, ST und des SS mitgeteilt (Barnett, 1953; Hyland, 1950; Kalbag, 1967). Durch die venöse Thrombose kommt es zum Rückstau von Blut. Dieses ist die Ursache von venösen Infarkten, Ödembildung und Blutungskomplikationen. Die hämorrhagischen Komplikationen sind oft beidseits zu beobachten, beziehen den Kortex mit ein und reichen bis in die weiße Substanz.

1.5 Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik wird bei der SVT durch einen ganz anderen dynamischen Verlauf erkennbar als bei Arterienverschlüssen. Das abrupte Auftreten ausgeprägter,

neurologischer Defizite besteht meistens nicht. Gelegentlich verlaufen die Thrombosen blande, also ohne klinische Symptomatik (Bousser und Russel, 1997). Es kommt aufgrund der Kollateralisierung nur zu einer langsamen Zunahme der neurologischen Symptome über Tage und wahrscheinlich Monate. Die Entwicklung der Symptome lässt sich einerseits auf Zeichen der intrakraniellen Druckerhöhung, als Folge der mangelhaften venösen Blutableitung, wie auch andererseits auf die fokale Symptomatik als Folge der venösen Infarkte und/oder intrazerebralen Blutungen zurückführen. Die klinischen Korrelate beider pathophysiologischen Vorgänge kommen oft gemeinsam oder einander folgend vor. Der Symptombeginn ist oft langsam zunehmend mit fluktuierender Intensität. Nur bei der Thrombose im Rahmen der Schwangerschaft beziehungsweise des Puerperiums lässt sich häufig ein akuter Beginn nachweisen (Cantu und Barinagarrementeria, 2001).

Auffällige Symptome sind Kopfschmerzen, wobei sie in mehr als 70 % der Fälle als Initialsymptom berichtet werden (Ameri und Bousser, 1992; Einhäupl et al., 1991; Khealani et al., 2008; Manzione et al., 2003; Stam, 2003). Anfangs werden die Kopfschmerzen oft als alleiniges Symptom beobachtet, diffus über Tage oder auch Wochen zunehmend (Cumurciuc et al., 2005). Die Kopfschmerzen beginnen nur in 28 % der Fälle akut (Cantu und Barinagarrementeria, 2001). Die langsame Entwicklung führt häufig zu Fehldiagnosen, wie Enzephalitis, Hirnabszess oder Tumor. Mit der heutzutage verbesserten radiologischen Frühdiagnostik kommt die typische Trias - schwere Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, beidseitige neurologische Ausfälle - nur selten vor. Die Art der Kopfschmerzen ist unspezifisch, ebenso ihre Lokalisation (Olesen, 1988). In der Hälfte der Fälle wird ein Papillenödem registriert. Vigilanzstörungen, fokale Ausfälle und epilepti-

sche Anfälle kommen bei etwa einem Drittel der Patienten vor. Ohrgeräusche oder vorübergehende Visusstörungen sind selten. Wenn sie auftreten, wird differentialdiagnostisch oft an einen benignen intrakraniellen Hochdruck gedacht.

In einer prospektiven Serie von 24 Patienten mit typischen Zeichen eines gutartigen, intrakraniellen Hochdrucks wurde bei sechs Patienten eine SVT nachgewiesen (Te-hindrazanarivelo et al., 1992). Weitere beschriebene, jedoch nicht häufig vorkommende Symptome sind Zeichen einer organisch bedingten Psychose, Ohrgeräusche, vorübergehenden neurologischen Ausfälle und migräneähnliche visuelle Sehstörungen (Olesen, 1988).

Aufgrund der intrakraniellen Drucksteigerung bei zunehmender Dekompensation der Zirkulation kommt es zu Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen. Eine Stauungspapille lässt sich oft beidseits nachweisen, außer bei einseitiger Stauungspapille der unilateralen SC-Thrombose. Isoliert auftretende Kopfschmerzen werden von bis zu einem Viertel der Patienten mitgeteilt (Crassard und Bousser, 2005). Bei mehrwöchentlichem Verlauf nach drei oder mehr Wochen werden die Kopfschmerzen dann kaum tolerierbar. Epileptische Anfälle kommen mit 40 % aller Fälle mit SVT sehr viel häufiger als bei arteriellen Durchblutungsstörungen vor (de Bruijn und Stam, 1999; Einhüpl et al., 1990).

Es handelt sich oft um motorische Anfälle. Beim Auftreten von Jackson-Anfällen wird dann oft eine postiktale Parese, die sogenannte Todd'sche Parese, beobachtet. Komplex fokale oder auch Grand-Mal-Anfälle sind ebenfalls möglich. Bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten kommt es zu einer Halbseitensymptomatik vom motorischen und/oder sensiblen Typ (Ameri und Bousser, 1992; Bousser et al., 1985; de Bruijn und Stam, 1999; Einhüpl et al., 1990). Im Gegensatz zu den arteriellen Verschlüssen lässt sich

aufgrund der klinischen Symptomatik eine exakte Zuordnung der verantwortlichen Venen oft nicht durchführen. Typisch ist auch, dass sich eine anfänglich auftretende Monoparese zu einer Hemiparese entwickelt. Neuropsychologische Ausfälle sind häufig, im weiteren Verlauf auch Vigilanzstörungen, Organisch bedingte Psychose und Verwirrheitszustände (Appenzeller et al., 2005). Wenn überhaupt eine Zuordnung von klinischem Auftreten bzw. vom Verlauf zur Lokalisation der SVT vorgenommen werden kann, ist festzustellen, dass kortikale Gefäßverschlüsse häufig zu fokalen neurologischen Ausfällen und epileptischen Anfällen führen, und der Verschluss der großen venösen Sinus oft auch Allgemeinsymptome wie Vigilanzstörungen und Schmerzen, hervorruft. Die Mehrheit der Lokalisation thrombotischer Verschlüsse betrifft vor allem den SSS und den ST. Der Verschluss des SSS führt nicht selten zum klassischen Duo "Kopfschmerzen und Stauungspapille"; weiterhin zu Zeichen der kortikalen Beteiligung, wie fokalen Symptome, unter anderem motorischen Paresen, Aphasie, Gesichtsfeldeinschränkung, beidseitigen kortikalen Ausfallsymptome sowie epileptischen Anfälle (Boussier et al., 1999). SVT des ST entstehen oft durch Infektionen des Ohres und gehen deshalb mit entsprechenden assoziierenden Symptomen wie Ohrschmerzen und erhöhter Körpertemperatur einher.

1.6 Topographische Verteilung der SVT und ihre klinischen Manifestation

In einer Patientenserie mit SVT war in 72 % der Fälle der SSS betroffen und in 71 % der ST (Ameri und Boussier, 1992). Bei Beschränkung der Thrombose auf den SSS werden in fast der Hälfte der Fälle typische Symptomkombinationen, wie bei benigner intrakranieller Hypertension, registriert (Ameri und Boussier, 1992). Jeder sechste Patient mit SVT

leidet an einem Verschluss der tiefen Hirnvenen, der eine Ischämie im zugeordneten Ableitungsterritorium hervorruft.

Epileptische Anfälle und neuropsychiatrische Zeichen werden beobachtet. In der zitierten Serie von Ameri und Bousser war bei den Fällen mit epileptischen Anfällen der SR in 15 % der Fälle und der SC in 3 % verschlossen. Bei den meisten Fällen waren mehrere Venen beteiligt. Eine Thrombose der Vena Galeni trat bei 8 % auf, die der zerebellären Venen in 3 %. In 2 % wurden isolierte Verschlüsse kortikaler Venen registriert. Meist kommen zur Thrombose des Sinus sagittalis superior Thrombosen anderer Sinus und der kortikalen Venen hinzu. Breitet sich die Thrombose in den *Sinus petrosus inferior* aus, fällt eine Lähmung der V. oder VI. Hirnnerven auf (Noetzel und Jerusalem, 1989; Symonds, 1940). Bei Lähmungen des X., XI. oder XII. Hirnnervs muss hingegen an Thrombosen des Bulbus jugularis gedacht werden. Die seltenen isolierten kortikalen Venenthrombosen, die jedoch auch klinisch inapparent bleiben können, führen oft zu isolierten fokalen Ausfällen oder epileptischen Anfällen (Bousser und Russel, 1997; Bousser et al., 1985; Einhäupl und Masuhr, 1994; Jacobs et al., 1986).

Thrombosen des SC sind häufig eine Komplikation infektiöser Prozesse (Dinubile, 1988; Levine et al., 1988). An diese Diagnose muss gedacht werden, wenn Patienten mit einer Chemose, Proptose und unterschiedlich kombinierten Zeichen der Beteiligung der den SC passierenden Hirnnerven präsentiert werden. In der neurologischen Untersuchung sind Sensibilitätsstörungen im Trigemini-versorgungsgebiet vorhanden. Diese Patienten weisen meistens einen heftigen, frontotemporalen Kopfschmerz auf. Bei infektiöser Ursache wird Fieber registriert. Die Kopfschmerzen breiten sich im weiteren Verlauf auf beide Seiten aus, da sich die Thrombose vom SC auf die andere Seite über den *Sinus*

intercavernosus ausdehnen kann. Komatöse Zustände werden bei Thrombosen tiefer intrazerebraler Venen beschrieben (Garcin und Pestel, 1949). Hier fallen auch Zeichen der intrakraniellen Druckerhöhung, Extensor-Spasmen, autonome Störungen, Hirnstammzeichen, wie eine vertikale Blickparese, und extra-pyramidale Zeichen auf (Alecú, et al., 2000; Bots, 1971; Bousser und Russel, 1997; Noetzel und Jerusalem, 1989;). Wenn Patienten mit tiefer SVT überleben, können viele Restsymptome verbleiben, wie neuro-psychologische Defizite, eine Korsakoff Psychose sowie Vigilanzstörungen (Baumgartner und Landi, 1992; Haley et al., 1989; Kim und Walczak, 1986; Murray et al., 2000).

Die klinische Symptomatik zerebellärer Venenthrombosen und der Hirnstammvenen bei begleitender Thrombose des ST ist selten, dann aber unspezifisch und erinnert mit Ataxie, Erbrechen, Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen häufig an einen Tumor der hinteren Schädelgrube (Daif et al., 1995; Noetzel und Jerusalem, 1989; Snyder und Sachdev, 1986).

Das Krankheitsbild der SVT bei neugeborenen Kindern wird hier nicht behandelt.

1.7 Diagnostik

1.7.1 Allgemeine Blutdiagnostik

Blutuntersuchungen lassen am ehesten die SVT provozierenden Risikoerkrankungen, wie Infektionen, Blutverlust oder andere Ursachen eines Volumenmangels oder Gerinnungsstörungen, erkennen. Von eminenter Bedeutung ist der Nachweis von Gerinnungsstörungen. Vor allem bei Patienten rezidivierenden Thrombosen fallen diesbezüg-

lich häufiger pathologische Befunde auf. Bei septischen Thrombosen sind erhebliche Veränderungen im Blutbild nachweisbar, diese fehlen meistens bei anderen Formen der SVT.

1.7.2 Thrombophiliediagnostik

Thrombophilie bedeutet eine Gerinnungssteigerung mit der Möglichkeit der Provokation von Thrombosebildung. Dabei sind die Faktoren von Bedeutung, die die Gerinnung unterstützen. Erworbene und genetische Risikofaktoren spielen eine wesentliche Rolle.

Zu den erworbenen Risiken zählen unter anderem Lebensalter, Übergewicht, Nikotinabusus, Bewegungsmangel, OK, Schwangerschaft sowie maligne Erkrankungen.

Einige genetische Faktoren, die zur Veränderung der Bluteigenschaft führen, erhöhen die Neigung zur Thrombosebildung bzw. Thrombembolien. Diese sind unter anderem APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden Mutation), Prothrombin-Mutation G20210A, Mutation des Methyltetrahydrofolatreduktase Mutation Gens (MTHFR-Gens), Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel und Heparin induzierte Thrombozytopenie. Eine kausale Therapie der genetischen Veränderungen ist bis dato nicht möglich. Dennoch sollten in den meisten Einzelfällen entsprechende Untersuchungen zur Feststellung der Mutation durchgeführt werden, um prognostische Aussagen zum weiteren Thromboserisiko machen zu können. Die Therapie dieser genetisch bedingten Thrombosen orientiert sich an den allgemeinen Behandlungsrichtlinien symptomatischer Thrombosen. Die Bestimmung der D-Dimere, welche bei der Fibrindegradation entsteht, ist neben der Thrombophiliediagnostik von besonderer Bedeutung. D-Dimere sind das Abbauprodukt von Fibrin durch Plas-

min. Vor allem bei der Diagnostik der Lungenembolie und der tiefen Beinvenenthrombose spielen sie eine wichtige Rolle. Allerdings sind erhöhte D-Dimer-Werte unspezifisch und werden sowohl bei tiefer Venenthrombose, Lungenembolie, disseminierter intravasculärer Koagulation, wie auch beim Herzinfarkt, nach Trauma und Operationen, bei Präeklampsie und beim ischämischen Schlaganfall beobachtet (Stam, 2003; Stam et al., 2003). Mittels monoklonaler Antikörper kann die Konzentration der D-Dimere bestimmt werden. Ebenso können die Abbauprodukte von Fibrin und Fibrinogen unterschieden werden. In der akuten Aufnahmesituation sind die Konzentrationswerte im Blut für D-Dimere in der Mehrzahl der nachgewiesenen SVT erhöht. Jedoch zeigen sich bei nahezu 10 % jener Patienten, bei denen sich die SVT im Laufe der Diagnostik beweisen ließ, normale D-Dimer-Konzentrationen (Kosinski et al., 2004).

Ein normaler D-Dimer-Wert, falls dieser mit der zuverlässigen Immunassay-Technik oder dem ELISA erhoben ist, soll eine SVT nach Kosinski und Kollegen mit der Sensitivität von 97 % ausschließen und einer Spezifität von 91 % für erhöhte Werte nachweisen (Kosinski et al., 2004). Allerdings registrierten Crassard und Kollegen (Crassard et al., 2005a) anhand einer Serie von 73 Patienten mit nachgewiesener SVT auch bei sieben Patienten, also nahezu 10 %, normale Werte. Dieses mag mit dem Zeitfenster der Diagnostik nach anatomischem Auftreten der Thrombose und dem Ausmaß der Thrombose zu tun haben. Letztendlich ist die Sicherheit der D-Dimer-Untersuchung ungeklärt und auch einer der Anlässe der hier vorgelegten Arbeit. Ein normaler D-Dimer-Wert sollte bei klinischem Verdacht weitere Diagnostik nicht verhindern.

1.7.3 Bildgebende Diagnostik

Der Nachweis einer SVT kann in den meisten Fällen mit der kraniellen Computertomographie (CCT) erfolgen. Mittels CCT ohne Kontrastmittelgabe gelingt es oft nicht, die Thrombose mit Gefäßeinengung oder gar Gefäßverschluss nachzuweisen. Sie zeigt aber gelegentlich indirekte Zeichen der Venenverschlüsse, wie eine intrakranielle Blutung, einen Infarkt über arterielle Gefäßgrenzen hinweg oder in der unmittelbaren Nachbarschaft zu einem großen venösen Ableiter, Ödem, das hyperdense Deltazeichen des Confluens, einen hyperdensen duralen Sinus oder hyperdense kortikale Venen (Justich et al., 1984). Jedoch nur bei einem Drittel der SVT kann mittels nativ CCT die korrekte Diagnose gestellt werden (Leach et al., 2006; Leys und Cordonnier, 2008; Linn, Ertl-Wagner et al., 2010), zumal der Thrombus je nach Alter hyper-, iso- oder hypodens sein kann. Kontrastmittelverstärkte CCT's (Wasay et al., 2008) oder die CT-Venographie (Ozsvath et al., 1997) sind zusätzlich in der Lage, das Empty-Delta-Zeichen mit zentraler Hypodensität und Kontrastmittelnachweis am Rande des *Confluens sinuum* zu präsentieren. Das MRT ist wesentlich sensitiver als das CCT im Nachweis von SVT. Hierbei ist das hyperintense Venenzeichen von großer Bedeutung (Boukobza et al., 2009; Favrole et al., 2004; Mullins et al., 2004). In den ersten Tagen ist der Thrombus nur iso- oder hypointens dargestellt, da der Desoxyhämoglobingehalt erhöht ist. Ab der zweiten Woche wird der Thrombus aufgrund des Methämoglobins im Thrombus im T1- und im T2-Bild hyperintens (Bianchi et al., 1998; Duncan und Fourie, 2005; Hinman und Provenzale, 2002; Urban und Müller-Forell, 2005). In den Spin-Echosequenzen führt fließendes Blut üblicherweise zu einer Signalauslöschung, so dass sich der Thrombus im Sinne einer intraluminalen Signalanhebung darstellt. Die aus der CCT bekannten direk-

ten Zeichen, wie das Delta-Zeichen oder indirekten Zeichen, wie eine atypische Stauungsblutung, sind ebenfalls im MRT zu erkennen.

Die SVT muss vor allem dann vermutet werden, wenn im MRT das T2-Bild eine Hypointensität in der Vene und ein fehlendes Signal im Sinus aufweist (Bianchi et al., 1998).

Auch die sekundären Begleitphänomene der SVT, wie Ödem, Infarkt und Blutung, sind im MRT gut darstellbar (Doege et al., 2001); jedoch sind kontrastverstärkte MRT oder die MR-Angiographie meist erforderlich, um die SVT definitiv nachzuweisen. So sind auch venöse Infarkte und Blutungen erkennbar. Der Kollateralkreislauf ist – auch aufgrund der dreidimensionalen Darstellung der Gefäßwandungen – gut erkennbar. Die Wiederholung der MRA erlaubt eine dynamische Darstellung der Verläufe.

Die MRT-Technik mit exakter Darstellung der Sekundärphänomene gestattet auch eine Korrelation der Gewebeeränderungen zum verschlossenen Gefäß, z.B. die Thrombose des *Sinus sigmoideus* bei Schläfenlappenveränderungen oder Thrombose der *Vena Galeni* bei pathologischer Anatomie des Thalamus.

Außer diesen direkten Zeichen, die bei nahezu der Hälfte der Patienten registriert werden, sind indirekte Zeichen, wie Hirnschwellung, fokale Hypodensität, blutige Infarkte und Infarkte im Parenchym, im Subarachnoidalraum oder dem Subduralraum, für die radiologische Diagnostik von Bedeutung. In seltenen Fällen ist die MRT-Diagnostik jedoch nicht beweisend für das Vorliegen einer SVT, so dass entweder eine MR-Angiographie oder eine unmittelbare DSA angefertigt werden müssen. Trotz der guten räumlichen Auflösung und der Möglichkeit der DSA, auch die arterielle Seite des Stromgebietes im Rahmen der Angiographie nachzuweisen, ist diese Technik allerdings weitestgehend vom MRT abgelöst worden. Es darf nicht übersehen werden, dass die räum-

liche Auflösung der MR-Angiographie noch weit unter dem der unmittelbaren Gefäßdarstellung mit der DSA oder der konventionellen Angiographie liegt. Die DSA erlaubt die Darstellung von Okklusion des Sinus, Weitstellung der zuleitenden kortikalen Venen, Umkehr des venösen Flusses, Erweiterung von Kollateralvenen und venösen Atresien.

Transfontanelläre Ultraschalluntersuchungen sind nur bei Kleinkindern geeignet, um Thrombosen des SSS nachzuweisen.

Weitere diagnostische Hinweise ergeben sich aus dem Elektroenzephalogramm (EEG), die jedoch nicht spezifisch sind: Allgemeinveränderungen, Herdbefunde und Zeichen epileptischer Aktivität orientieren sich an der klinischen Symptomatik. Etwa ein Viertel der Patienten weist jedoch keinerlei EEG-Veränderungen auf. (Bousser et al. 1985). Liquorveränderungen zeigen sich als gelegentliche Erhöhung des intrakraniellen Drucks und eine leichte Pleozytose mit Eiweißhöhung. Spezifische Erkenntnisse, bis auf den Nachweis einer Meningitis, lassen sich mittels der Lumbalpunktion bei der SVT nicht gewinnen.

1.8 Komplikationen

Die Komplikationen der SVT sind aus dem klinischen Verlauf oft ablesbar. Der Abfall der Hirndurchblutung und die fehlende Drainage führen zu einer Ödembildung und damit auch zu einer Autoregulationsstörung der arteriellen Gefäße. Die sofort einsetzende Fibrinolyse mit dem Versuch der Rekanalisation sind Ursachen einer auch oft spontanen Erholung. Intrakranielle Blutungen aufgrund des gestörten Abflusses sind mit bis zu 50 % häufiger als bei arteriellen Gefäßverschlüssen (de Bruijn und Stam, 1999; Einhüpl et al., 1990). Die Lokalisation der Hämatome betrifft vor allem das Parenchym, kommt aber

auch im Epiduralraum und im Subarachnoidalraum vor. Die häufigste Lokalisation der Parenchymblutungen ist der parietale und der occipitale Bereich. Die Blutungen sind oft kortikal oder subkortikal lokalisiert, was für die differentialdiagnostische Zuordnung von erheblicher Bedeutung ist.

Da die Thrombose Ursache der Blutung ist, kann auch hier eine Therapieoption mit dem Versuch der Auflösung der Thrombose oder dem Versuch der Unterbindung des Fortschreitens der Thrombose durch eine Antikoagulation sinnvoll sein.

Eine intrazerebrale Blutung kommt bei 30-40 % der SVT-Patienten vor (Giroto et al., 2007; Wasay et al., 2008). Von diesen Patienten werden prodromal auftretende Kopfschmerzen häufiger als von Patienten mit spontan auftretenden hypertensiv bedingten ICB mitgeteilt. Patienten mit idiopathisch intrakranieller Hypertension weisen oft die Trias Kopfschmerzen, Papillenödem und Lähmung des VI. Hirnnerven auf. Da diese Symptome auch bei SVT vorkommen können, empfiehlt sich grundsätzlich die bildgebende Diagnostik zur differentialdiagnostischen Abklärung (Lin et al., 2006). Bei nahezu 40 % der Patienten mit SVT ist eine intrakranielle Drucksteigerung auf der Grundlage einer ausgedehnten Ödembildung nachweisbar, oft mit der Folge schlitzförmiger Hirnventrikel (van Dongen et al., 2004). Gelegentlich wird eine Kraniektomie bei SVT durchgeführt. Ihr Nutzen betrifft möglicherweise die Senkung der Letalitätsrate (Keller et al., 2005; Lanterna et al., 2009; Stefani et al., 1999).

Bei mehr als einem Drittel aller Erwachsenen, fast der Hälfte der Kinder und nahezu Dreiviertel der Neugeborenen mit SVT werden epileptische Anfälle vorwiegend in den ersten Wochen registriert (Ameri und Bousser, 1992; de Veber et al., 2001).

In der ISCVT-Studie traten bei 39 % der Patienten Anfälle auf, bei nahezu 7 % während der ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung (Ferro et al., 2004). Es ist bisher nicht zweifelsfrei geklärt worden, ob die antikonvulsive Therapie erst sinnvollerweise nach dem ersten Anfall oder bereits als Primärprävention begonnen werden sollte (Ferro et al., 2008; Masuhr et al., 2006). Bei CCT-Nachweis parenchymatöser Veränderungen ist das Risiko des Auftretens von epileptischen Anfällen im Akutstadium deutlich erhöht, so dass hier eine prophylaktische Behandlung in Betracht gezogen werden kann (Ferro et al., 2003; Ferro et al., 2008). Blutungen im dritten Hirnventrikel treten bei SVT der tiefen Hirnvenen auf. Dieses kann zu einem obstruktiven Hydrozephalus führen, vor allem bei SVT Neugeborener (Kersbergen et al., 2009). Dann werden gegebenenfalls neurochirurgisch entlastende Maßnahmen erforderlich. Bei Thrombose des *Sinus sagittalis superior* kann es zu einer Behinderung der Liquorabsorption in die *Granulationes arachnoidales* kommen, so dass ein so genannter kommunizierender Hydrozephalus entsteht (Wasay et al., 1995). Auch hier können druckentlastende Eingriffe notwendig werden. Seltene Komplikationen sind durale arteriovenöse Fisteln, bei denen meningeales oder extrakranielles Blut in die duralen Sinus transportiert wird.

1.9 Behandlungsmethoden

1.9.1 Antikoagulation

Die Empfehlung zur Behandlung der SVT orientiert sich an den Hinweisen der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie*, der *American Heart Association* (Adams et al., 2007) und der *European Federation of Neurological Sciences* (Einhäupl et al., 2010). Die Antikoagulation im Akutstadium mit dem Ziel der anatomischen Thrombuslimitierung und

somit Unterstützung der Rekanalisation wird grundsätzlich empfohlen, auch wenn Hirninfarkte oder gar Hämorrhagisierungen nachgewiesen sind. Seit 1982 sind insgesamt 13 Publikationen erschienen, die sich mit der Antikoagulation als therapeutische Maßnahme bei der SVT im Rahmen von Beobachtungsstudien bzw. klinischen Studien beschäftigen (Breteau et al., 2003; Brucker et al., 1998; Cakmak et al., 2003; Daif et al., 1995; De Bruijn und Stam, 1999; De Bruijn et al., 1999; Einhüpl et al., 1991; Ferro et al., 2004; Girot et al., 2007; Mak et al., 2001; Maqueda et al., 2006; Preter et al., 1996; Stolz et al., 2005).

Zwei randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Komplex sind publiziert. Einhüpl und Kollegen setzten unfraktioniertes Heparin mit Kontrolle der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bei zehn Patienten ein und verglichen sie mit zehn Plazebo behandelten Patienten (Einhüpl et al., 1991). Die geringe Anzahl der Patienten ergibt sich aus dem guten Verlauf der klinischen Parameter bei den Verum-Patienten, so dass die auf 60 Patienten angelegte Untersuchung frühzeitig gestoppt werden konnte.

Die Antikoagulation führte nicht zu einem Anstieg der Blutungskomplikation. De Bruijn und Kollegen verglichen Patienten, die mit Nadroparin behandelt wurden, mit Patienten, die für drei Wochen Plazebo und dann erst Nadroparin erhielten (de Bruijn und Stam, 1999). Auch hier war der klinische Verlauf in der Verum-Gruppe besser und kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Blutungskomplikationen ersichtlich. In einer Studie bei Patientinnen mit SVT im Wochenbett und subkutaner Gabe von Heparin beziehungsweise Plazebo in der Kontrollgruppe verstarben nur Patientinnen in der Plazebogruppe (Nagaraja et al., 2008).

Die Gabe von Antikoagulantien bei Patienten mit SVT und sekundärer ICB bei Diagnosestellung führte nicht zu einem Anstieg der Mortalität. Zwar ist der Verlauf von Patienten mit SVT und ICB ungünstiger als der von Patienten mit SVT ohne Blutung, doch führte die Gabe von Antikoagulantien nicht zum Tod durch eine Vergrößerung der Blutung oder Auftreten weiterer Blutungen (Einhäupl et al., 1991; Preter et al., 1996). Zwei dieser Studien (de Bruijn und Stam, 1999; Einhäupl et al., 1991) wurden randomisiert durchgeführt (Saposnik et al., 2011). Die Patientenzahlen reichten von 13 bis 624 Patienten, die Beobachtungszeit von drei Monaten bis 63 Monaten. Die Mortalität in diesen Studien, deren Patienten mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin behandelt wurden, war niedrig, die klinische Entwicklung oft günstig.

Die Mortalität war maximal 8,3 % und die Rate der ICB reichte bis 6 %, die Embolierate bis 14 %. Im Rahmen der Diskussion der hier vorgelegten Arbeit wird auf die einzelnen Studien noch eingegangen. Trotz der oben genannten Antikoagulantien-Therapie haben mehr als 10 % der behandelten eine ungünstige Prognose, die in den einzelnen Publikationen unterschiedlich definiert wurden (Bousser, 2000; de Bruijn et al., 2001; de Bruijn und Stam, 1999; Canhão et al., 2003; Einhäupl et al., 2006; Ferro, Canhão et al., 2004; Frey et al., 2003; Giroto et al., 2007; Mehraein et al., 2003; Masuhr und Einhäupl, 2008; Röttger et al., 2005; Sébire et al., 2005; Smith et al., 2010; Stam, 2005; Tsai et al., 2007; Tsai et al., 1995). Dieses liegt an der unvollständigen oder gar nicht auftretenden Rekanalisation, dem Auftreten der Sekundärkomplikationen und den nicht beherrschbaren zugrunde liegenden Erkrankungen. Die teilweise oder komplette Rekanalisation wird mit 47-100 % berichtet (Baumgartner et al., 2003; Cakmak et al., 2003; Favrole et al., 2004; Stolz et al., 2004; Strupp et al., 2002). Die entsprechenden Kalkulationen werden meis-

tens auf drei bis sechs Monate nach Behandlung bezogen und betreffen kleine Fallserien. In der gemeinsamen Analyse von vier Studien betrug die Rekanalisationsrate 85 % (Dentali et al., 2006). 15 % der mit intravenösem (i.v.) Heparin behandelten Patienten verstarben, 52 % der Patienten erholten sich vollständig (Einhäupl et al., 1991). Jene 13 Patienten, welche nicht mit Heparin behandelt wurden, hatten eine höhere Mortalität.

Auch wenn ausreichende Studien placebokontrollierter, verblindeter Protokolle nicht existieren, deuten insgesamt alle zur Verfügung stehenden Daten daraufhin, dass die frühe Antikoagulation bei Patienten mit SVT sinnvoll ist. Eine placebokontrolliert geführte Doppelblindstudie konnte den günstigen Effekt der intravenösen Antikoagulation mit Heparin nachweisen (Deckert et al., 1990). Langzeitverläufe wurden bis dato nicht berichtet. Heutzutage liegt auch der Nachweis einer positiven Wirkung subkutan gegebener fraktionierter Heparin-Gaben vor (de Bruijn und Stam, 1999). Blutungskomplikationen traten seltener auf als bei der Studie mit unfraktioniertem Heparin. Allerdings ließ sich die statistisch nachgewiesene Überlegenheit der Gabe unfraktioniertem Heparins für die subkutane Gabe der fraktionierten Heparinmenge nicht belegen. Auch dieses war einer der Gründe, dass in dieser hier vorgelegten Arbeit eine entsprechende Nachuntersuchung angestellt wurde.

Die Antikoagulation (AK) wird im Allgemeinen mit einer Bolus-Gabe begonnen, wobei der Nachweis von Blutungen oder hämorrhagischer Infarkte keine Kontraindikation darstellt. Die weiteren Therapiemaßnahmen bestehen im Anstreben einer 2- bis 3-fach erhöhten aPTT im Rahmen der therapeutischen Antikoagulation. Im Allgemeinen dauert die Therapie 14 Tage bis drei Wochen, bis ein klinischer stabiler Zustand erreicht ist.

Im Anschluss daran wird statt der intravenösen Antikoagulation mit nicht fraktioniertem Heparin eine orale Antikoagulation (OAK) mit Phenprocoumon angestrebt. Der international Normalized Ratio (INR) Wert als Maß der Dosierung soll zwischen 2-3 liegen. In Ermangelung von Evidenzen wird eine Behandlungsdauer mit oraler Antikoagulation (INR 2-3) zwischen drei und 12 Monaten empfohlen. Die längerfristige Einnahme sollte bei Antiphospholipid-Syndrom, homozygoter Prothrombin-G20210A-Mutation, homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C/S- oder Antithrombinmangel oder bei kombinierten Thrombophilien erfolgen (Albers et al., 2008; Saposnik et al., 2011).

1.9.2 Andere Behandlungsstrategien in der Akutphase

1.9.2.1 Fibrinolyse

Da die Auflösung des Thrombus mit der Heparinisierung nicht gelingt, sondern nur die Verhinderung des Thrombuswachstums, wurden fibrinolytische Maßnahmen meist nach Verschlechterung des klinischen Zustandes unter Einsatz der Antikoagulation in Betracht gezogen. Ob mit der zusätzlichen Thrombolyse die Rekanalisationsrate ansteigt, ist nicht bewiesen (Wasay et al., 2008). Die Katheterthrombolyse mit einem Katheter, der mittels eines Führungsdrahtes vom Bulbus jugularis in die duralen okkludierten Sinus vorgeschoben wird, wird für eine mechanische und pharmakologische Thrombolyse verwendet (Bagley et al., 1998; Bousser und Russel, 1997; Canevini et al., 2010; Duceux et al., 2001; Ferro et al., Gosk-Bierska et al., 2006; 2010; Hanley et al., 1988; Keller et al., 2005; Kersbergen et al., 2009; Lanterna et al., 2009; Smith et al., 2010; Stefani et al., 1999; Stolz et al., 2004; Tomasian et al., 2009; Vahedi et al., 2007; Wasenko et

al., 1995; Wu et al., 2003). Möglicherweise profitieren Patienten mit schwerer klinischer Beteiligung. Allerdings tritt in 17 % der Fälle eine ICB auf (Canhão et al., 2005).

1.9.2.2 Thrombektomie

Da die Thrombolyse den Thrombus nicht immer entfernt, wird gelegentlich zusätzlich eine Ballon-assistierte Thrombektomie durchgeführt (Chaloupka et al., 1999; Choulakian et al., 2010; Messé et al., 2009; Stam et al., 2008). Verfahren, wie die Katheter-Thrombektomie mit dem Angio-Jet, die das Prinzip der hydrodynamischen Thrombolyse mit dem Venturi Effekt nutzen und in einem zweiten Lumen die Thrombusteile auffangen oder ein Retrieval Gerät, beziehungsweise eine Thrombusaspiration nach mechanischer Perforation, gehören nicht zu den Routinemaßnahmen (Choulakian et al., 2010; Stam, Majoie et al., 2008). Eine randomisierte Studie TO-ACT musste bei fehlendem Vorteil eines invasiven Verfahrens für die Patienten vorzeitig beendet werden. Die Thrombolyse allein oder in Kombination mit einer Thrombektomie führte zwar zu erhöhten Rekanalisationsraten aber war assoziiert mit erhöhten Blutungskomplikationen (Dentali, Squizzato, Gianni et al., 2010). Direkte chirurgische Zugänge zum Thrombus werden kaum genutzt (Persson et al., 1990).

1.10 Prognose

Vor Einführung der Antikoagulation wurden Mortalitätsraten bis 50 % beschrieben (Krayenbuhl, 1967). Ursache ist sicherlich die bei manchen Patienten initial geringfügige klinische Symptomatik und zum damaligen Zeitpunkt fehlende frühzeitig bildgebende

Diagnostik. Im Rahmen neuerdings durchgeführter früher Diagnostik und auch der frühen Antikoagulation ist die Sterblichkeit unter 10 % gesunken (Ameri und Bousser, 1992; Bousser et al., 1985; Bousser, 1999; Daif et al., 1995; de Bruijn und Stam, 1999; Einhäupl et al., 1991; Graeb und Dolman, 1986; Pretez et al., 1996; Virapongse et al., 1987). Patienten mit hämorrhagischen Infarkten haben eine schlechtere Prognose (Mehraein et al., 2003). Weitere ungünstige Faktoren für die Überlebensrate sind Lebensalter, Koma bei beginnender Behandlung, nicht oder schlecht kontrollierbare epileptische Anfälle, Beteiligung der tiefen Hirnvenen und septische Thrombosen. Die Prognose ist für die meisten Patienten zu Beginn der Erkrankung nicht vorhersagbar. Prinzipiell haben Patienten, die im tiefen Koma sind oder als Ursache eine SVT der tiefen Venen haben, eine ungünstige Prognose bezüglich des Überlebens (Ferro et al., 2004; Mehraein et al., 2003). Persistierende Ausfälle der Patienten, welche überleben, werden mit 10-20 % angegeben (Ameri und Bousser, 1992).

Die Prognose ist schlechter bei Patienten mit Verschluss der Vena Galeni oder der zerebellären Venen. Wenn es neben der SVT zu weiteren Komplikationen kommt, wie zum Beispiel einer Lungenentzündung, wird die Prognose deutlich ungünstiger beeinflusst (Newman et al., 1989).

1.11 Zielsetzung dieser Arbeit

Langzeituntersuchungen zum klinischen Verlauf bei SVT liegen kaum vor (Saposnik et al.; 2011). Anhand der retrospektiven Analyse des Verlaufes in der Akutphase und der prospektiven Nachuntersuchung nach Entlassung, sollte bei Patienten mit SVT überprüft werden, wie die klinische Entwicklung unter einer therapeutischen Antikoagulation ver-

lief. Dabei wurden anhand neurologischer Skalen und Testverfahren der neurologische Status und die kognitiven Fähigkeiten geprüft. Ziel dieser Arbeit ist es, den Langzeitverlauf nach SVT zu untersuchen und zu beurteilen, in wie weit die D-Dimer-Bestimmung einen zuverlässigen Parameter zur Diagnosestellung bietet.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patienten

In dieser klinischen Studie wurden alle Patienten mit SVT, die im Zeitraum von 1997 bis 2007 in der Neurologischen Klinik der Universität Bonn behandelt wurden, prospektiv nachuntersucht. Anhand der lokalen Datenbank konnten insgesamt 75 Patienten identifiziert werden. Diese 75 Patienten hatten ein mittleres Alter von 42 Jahren. 57 Patienten waren weiblich (40 Jahre \pm 17) und 18 männlich (50 Jahre \pm 16).

Nach Einsicht der Patientenakten erfolgte die schriftliche Benachrichtigung der Patienten zwecks Wiedervorstellung zu einer Kontrolluntersuchung in der Neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn. Alle Untersuchungen wurden sowohl bei der akuten Aufnahme als auch bei der Nachuntersuchung durchgeführt.

Neun Patienten konnten zu den Kontrolluntersuchungen nicht persönlich erscheinen. Vier Patienten waren seit der Entlassung aus der stationären Behandlung verstorben.

2.2 Methode der Datensammlung

Die im Rahmen der Wiedervorstellung erhobenen Untersuchungsbefunde wurden dokumentiert. Die initiale Diagnostik bei der Akutaufnahme bestand in einer klinisch neuro-

logischen Untersuchung mit Erhebung verschiedener neurologischer Skalen, Durchführung einer zerebralen Bildgebung mittels MRT/MRA und einer Gerinnungsuntersuchung einschließlich Bestimmung der D-Dimere. Der durchschnittliche Nachbehandlungszeitraum für die zweite Untersuchung betrug 22 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Dokumentierte Daten waren folgende:

- Alter, Geschlecht und Zeitpunkt des Ereignisses
- Aufnahmezeitpunkt, Intervall von Symptom bis zur Diagnose beziehungsweise Aufnahme in der Klinik
- Detaillierter neurologischer Aufnahmebefund anhand von quantitativen Skalen
- Vorerkrankungen und Risikofaktoren
- Labordiagnostik, Thrombophilie-Diagnostik
- Bildgebende Diagnostik mittels MRT/MRA, CCT

2.3 Neurologische Skalen

Um eine bessere Auswertung des Verlaufs nach einer SVT zu ermöglichen, wurden der neurologische Status und die funktionelle Leistung sowohl bei Aufnahme als auch bei der Wiedervorstellung (WV) mit *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), Barthel-Index (BI) und der modifizierten Rankin-Skala (mRS) bestimmt.

2.3.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Der NIHSS ist eine verbreitete neurologische Skala, welche oft in kontrollierten Studien und in der klinischen Routine als Befundbogen angewandt wird. Sie erfasst den Bewusstseinszustand, die kognitive Funktionen, Blickbewegungen, das Gesichtsfeld, eine Facialisparese, die Motorik der Arme und Beine, Extremitätenataxien, Sensibilität, Sensibilität, Sprache, Dysarthrie sowie das Vorhandensein eines Neglects. Bei unauffälligem neurologischem Befund werden 0 Punkte erreicht, bei Patienten mit schwerster Betroffenheit 42 Punkte.

2.3.2 Barthel-Index (BI)

Der BI repräsentiert die Fähigkeit, tägliche Alltagsaufgaben zu verrichten, bei unauffälligem Befund erreicht der Patient 100 Punkte. Bei Einschränkungen kleiner als 100 Punkten bis hin zu 0 Punkte. Dabei werden unter anderem Funktionen und Tätigkeiten des alltäglichen Lebens berücksichtigt wie Baden, Waschen, Anziehen, Essen, Gehfähigkeit. Von einer schwersten Einschränkung spricht man bei einem BI von 0-15 Punkten, bei 20-25 Punkten besteht eine schwere Einschränkung. Bei 40-45 Punkten besteht eine mittelschwere Einschränkung. Eine leichte Einschränkung liegt bei 60-75 Punkten und geringe oder keine Einschränkung ab 80 Punkten vor (Mahoney und Barthel, 1965). Eine kognitive Beeinträchtigung wird nicht erfasst.

2.3.3 Modifizierter Rankin Scale (mRS)

Der Modifizierte Rankin Scale ermöglicht die Einschätzung der klinischen Betroffenheit des Patienten nach einem Schlaganfall (Rankin, 1957). Allerdings kann hiermit die kognitive Betroffenheit des Patienten nicht beurteilt werden, was ein Problem bei aphasischen Patienten darstellt. Die Skala reicht von Grad 0 bei keiner Behinderung bis Grad 6, der bei Tod des Patienten festgelegt wird. Ein Wert von 0 Punkten bedeutet Symptomfreiheit, ein Punkt zeigt Symptome ohne wesentliche Einschränkungen auf bis hin zu 5 Punkten mit schwer betreffender Symptomatik. Am Ende der Arbeit ab Seite 81 sind alle Skalen im Einzelnen aufgelistet.

2.4 Technische Diagnostik

Nach der Aufnahme im Rahmen der Akutbehandlung kamen folgende bildgebende Verfahren in unterschiedlicher Verteilung zum Einsatz:

- Magnetresonanztomographie/MR-Angiographie (MRT/MRA)
- Kranielle Computertomographie (CCT)/CT-Angiographie (CTA)
- Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Wichtig dabei war die Suche nach Lokalisation der Thrombose. Bei Patienten, bei denen ein MR nicht durchgeführt werden konnte, wurde einen CCT/CTA eingesetzt (drei Patienten). Zur Diagnosefeststellung wurde bei allen Patienten im Rahmen der Nachuntersuchung ein MRT/MRA durchgeführt. Bei vier Patienten wurde die Diagnose mittels DSA gestellt.

2.5 Labor

Sowohl in der Akutphase am Tag der Aufnahme als auch in der Nachuntersuchung erfolgte eine Gerinnungsuntersuchung (D-Dimere, Thrombophilie-Diagnostik mit Bestimmung von Protein S und Protein C, APC Resistenz, Prothrombinmutation und MTHFR-Mutation). Die Blutproben wurden bei der Akutaufnahme unmittelbar oder spätestens innerhalb von 24 Stunden bei Verdacht einer SVT abgenommen. Danach wurde das Blutplasma separiert und bei minus 80° Celsius eingefroren und zur weiteren Untersuchung in das Gerinnungsphysiologische Labor geschickt. Die D-Dimer-Bestimmung erfolgt nach einem quantitativen ELISA (*Enzym-linked Immunsorbent Assay*). Im Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Bonn kam der VIDAS® D-Dimer Exclusion II zum Einsatz. Dieser ist ein automatisierter quantitativer Test zur immunenzymatischen Bestimmung von Fibrinolyseprodukten (FSP) in Humanplasma. Ein erhöhter Spiegel an D-Dimeren außerhalb physiologischer Situationen (Referenzbereich < 0,5 µl/ml) belegt eine pathologische Gerinnelbildung oder vermehrte Gerinnungsaktivierung.

2.6 Therapie

Nach bestätigter Diagnose einer SVT wurden die Patienten entsprechend dem üblichen therapeutischen Vorgehen aPTT-wirksam mit unfraktioniertem Heparin intravenös antikoaguliert, wobei der aPTT-Wert im Mittel für 10 bis 14 Tage das 2-bis 3-fache der Norm angestrebt wurde. Nach Abschluss der Akutphase (etwa 14 Tage) wurde die zügige, überlappende Umstellung auf eine OAK vorgenommen. Für einen Zeitraum von weite-

ren drei bis sechs. Monaten erfolgte eine OAK mit Phenprocoumon, sofern keine weiteren Koagulopathien vorlagen. Bei vier Patienten war wegen einer Schwangerschaft die Antikoagulation mit subkutaner Gabe von fraktioniertem, niedermolekularem Heparin (z.B. mit Enoxaparin oder Nadroparin) durchgeführt worden. Diese wurde mit Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität (Anti-Xa) kontrolliert. Zum Einsatz kam COAMATIC® Heparin zur quantitativen Bestimmung von unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin im Citratplasma.

2.7 Retrospektive Datenanalyse

Anhand der Patientenakten konnte nach den gesuchten Parametern wie: Diagnose SVT, klinische Angaben, zerebrale Bildgebung, Laborergebnisse, etc. gesucht werden. Es erfolgte die Auswertung der verschiedenen Skalen (NIHSS; BI, mRS) und die statistische Aufarbeitung der Daten aus der Dokumentation bei Aufnahme und Wiedervorstellung.

2.8 Statistische Bearbeitung

Die statistische Bearbeitung erfolgte mit Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Bonn und computer-gestützt mit dem Programm SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Die Daten wurden zunächst in Microsoft Excel 2010 gesammelt und geordnet. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mit SPSS. Die quantitative Beschreibung der erhobenen Parameter erfolgte über den Mittelwert, die Standardabweichung und die prozentuale Zusammensetzung. Für die kontinuierlichen Variablen wurde der Mittelwert, für die

kategoriale Parameter der absolute Wert und die prozentuale Zusammensetzung angegeben. Der Eigenanteil bei der Erstellung der Promotionsarbeit war folgender: Klinische Voruntersuchung der Patienten bei der Wiedervorstellung, Erfassen und Dokumentation aller Skalen, Auswertung der Laborparameter, Tabellenerfassung der neuroradiologischen Befunde, statistische Berechnung, Literaturdurchsicht (anhand pubmed mit den Stichworten *intracranial thrombosis*, *intracranial venous thrombosis*, *sinus venous thrombosis*) und Abfassen der Arbeit. Die Befunde der klinischen Voruntersuchung sind unmittelbar von einem Facharzt für Neurologie kontrolliert worden.

3. Ergebnisse

3.1 Wiedervorstellung

Insgesamt wurden 75 Patienten eingeschlossen. Vier Patienten waren seit der Entlassung aus der stationären Behandlung zwischenzeitlich verstorben. Fünf Patienten sind nicht zur Nachuntersuchung erschienen. Der durchschnittliche Nachbehandlungszeitraum bis zur Wiedervorstellung (WV) betrug 22 Monate.

3.2 Klinische Symptomatik

Als häufigste Erstsymptome berichteten 58 (73 %) der Patienten vor der Aufnahme in der Akutphase von Kopfschmerzen. Dem folgten zerebrale Krampfanfälle bei 26 (35 %) der Patienten. 20 Patienten (27 %) hatten vor Diagnosestellung eine akut aufgetretene Hemisymptomatik mit Lähmungen einer Körperhälfte. Bei 16 Patienten (21 %) traten Hirndruckzeichen, wie Übelkeit und Erbrechen, auf. Acht (11 %) der Patienten berichten

über Doppelbilder. Bei fünf Patienten (6 %) war das Erstsymptom eine aphasische Sprachstörung. Die Abbildung 1 (Abb. 1) gibt die prozentualen Häufigkeiten der Symptome wieder. Dabei wiesen 43 Patienten (57 %) mehr als ein Symptom auf.

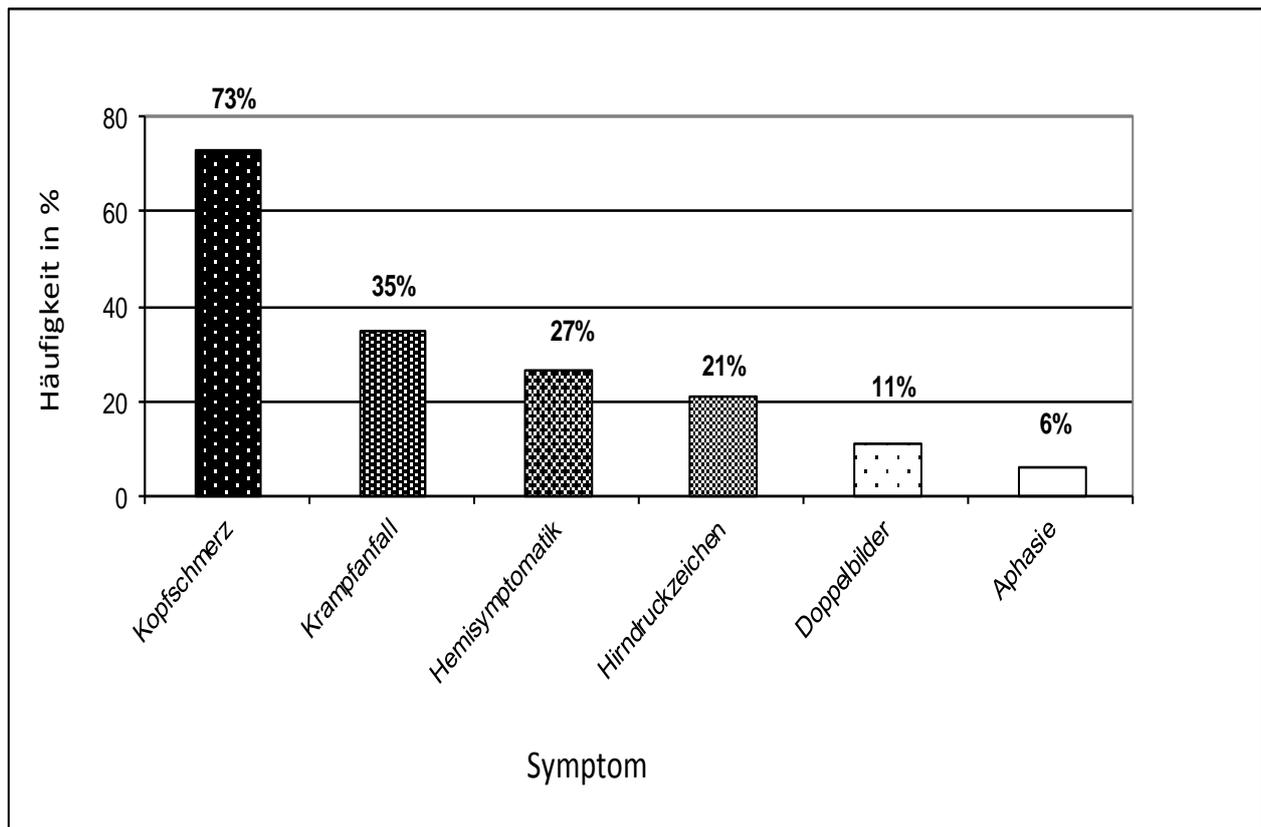


Abb. 1: Darstellung der Häufigkeit der klinischen Manifestation der Erstsymptome in Prozent. 57 % der Patienten (n=43) berichten von mehr als einem Symptom.

Bei der WV berichteten nahezu alle Patienten über Beschwerdefreiheit. Im Untersuchungsbefund waren sie neurologisch unauffällig. Lediglich sechs von 75 Patienten gaben gelegentliche Kopfschmerzen für die Zeit nach der Entlassung an. Eine Patientin klagte über weiter bestehende Kribbelparästhesien der Hand.

Vier der 75 Patienten verstarben vor der Nachuntersuchung: einer durch eine pulmonale Embolie trotz AK bei Ausschluss einer Heparin induzierten Thrombozytopenie (HIT), eine Frau durch eine Einblutung während der AK, eine Frau bei Rethrombosierung (Behandlung in einem anderen Krankenhaus) und eine Frau aus unbekannter Ursache während des Rehabilitationsaufenthaltes.

Bei einer weiteren Patientin ereignete sich trotz AK eine intrakranielle Rethrombose. Diese wurde möglicherweise verursacht im Rahmen einer Tamoxifen-Therapie; die Patientin überlebte ohne bleibende neurologische Ausfälle. Das Medikament wurde, da keine anderen Risikofaktoren nachgewiesen werden konnten, abgesetzt.

3.3 Ursachen und Risikofaktoren der Thrombose

Häufigste Ursache war eine Thrombophilie bei 21 (28 %) der Patienten. Bei 14 (19 %) Patienten lag die Einnahme eines Kontrazeptivums zum Zeitpunkt der Erkrankung vor. Bei vier (5 %) Patienten trat die SVT während der Schwangerschaft auf.

Sieben der Patienten (10 %) hatten die SVT postpartal. Neun Patienten (12 %) hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine tumoröse Erkrankung als Begleiterkrankung.

Bei drei Patienten (4 %) lag eine septische Ursache vor. In 30 % der Fälle (22) konnten keine Ursachen festgestellt werden. Eine Thrombophilie-Diagnostik wurde bei 70 Patienten durchgeführt. 50 Patienten (67 %) hatten keine Thrombophilie Erkrankung. Bei 21 der Fälle (28 %) wurde eine Thrombophilie nachgewiesen. 13 Patienten (18 %) hatten eine Kombination aus zwei Erkrankungen. Dabei waren die beiden häufigsten Thrombophilieparameter eine Faktor-V-Leiden-Mutation und eine Prothrombin-Mutation G20210A. Bei 11 Patienten (15 %) wurde eine MTHFR-Mutation nachgewiesen (Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht über die Thrombophilie-Diagnostik und Zahl der Patienten mit MTHFR-Mutation (Zwei Patienten hatten eine Kombination aus Faktor-V-Leiden- und Protrombinmutation; zwei hatten eine Thrombophilie und eine MTHFR-Mutation)

	Gesamtzahl n=75	Homozygote	Heterozygote
Faktor- V-Leiden-Mutation	8 (11 %)	2 (3 %)	6 (8 %)
Prothrombin-Mutation G20210A	7 (9 %)	-	7
Protein-S-Mangel	4 (5 %)	-	-
Protein-C-Mangel	2 (2,7 %)	-	-
Gesamt	21 (28 %)	-	-
Keine Thrombophilie	50 (67 %)	-	-
MTHFR-Mutation-C677T	11 (15 %)	5 (7 %)	6 (8 %)
Fehlen einer gerinnungsphysiologischen Untersuchung	5 (6 %)	-	-

3.4 Radiologische Diagnostik

Bei 68 (90,7 %) Patienten wurde die SVT mit MRT / MRA bestätigt. Bei vier (5,3 %) Patienten wurde die Diagnose der SVT mittels DSA, bei drei Patienten (4 %) mittels CTA gestellt.

3.5 Lokalisation und morphologische Veränderung

31 von 75 Patienten (41 %) hatten Thrombosen einer Vene, 42 Patienten (56 %) von multiplen und drei (4 %) zusätzlich zu den kortikalen von tiefen Hirnvenen. Am häufigsten waren die ST betroffen, gefolgt vom SSS (Abb. 2). Der SS ist am dritthäufigsten betroffen, in etwa gleicher Häufigkeit gefolgt vom SR, SC und Brückenvenen. Selten waren

die tiefen Hirnvenen betroffen. Wie in Abb. 2 dargestellt, waren bei 19 Patienten (25 %) zwei Venen, bei 15 Patienten (20 %) drei Venen und bei den übrigen 15 Patienten (20 %) vier Venen betroffen.

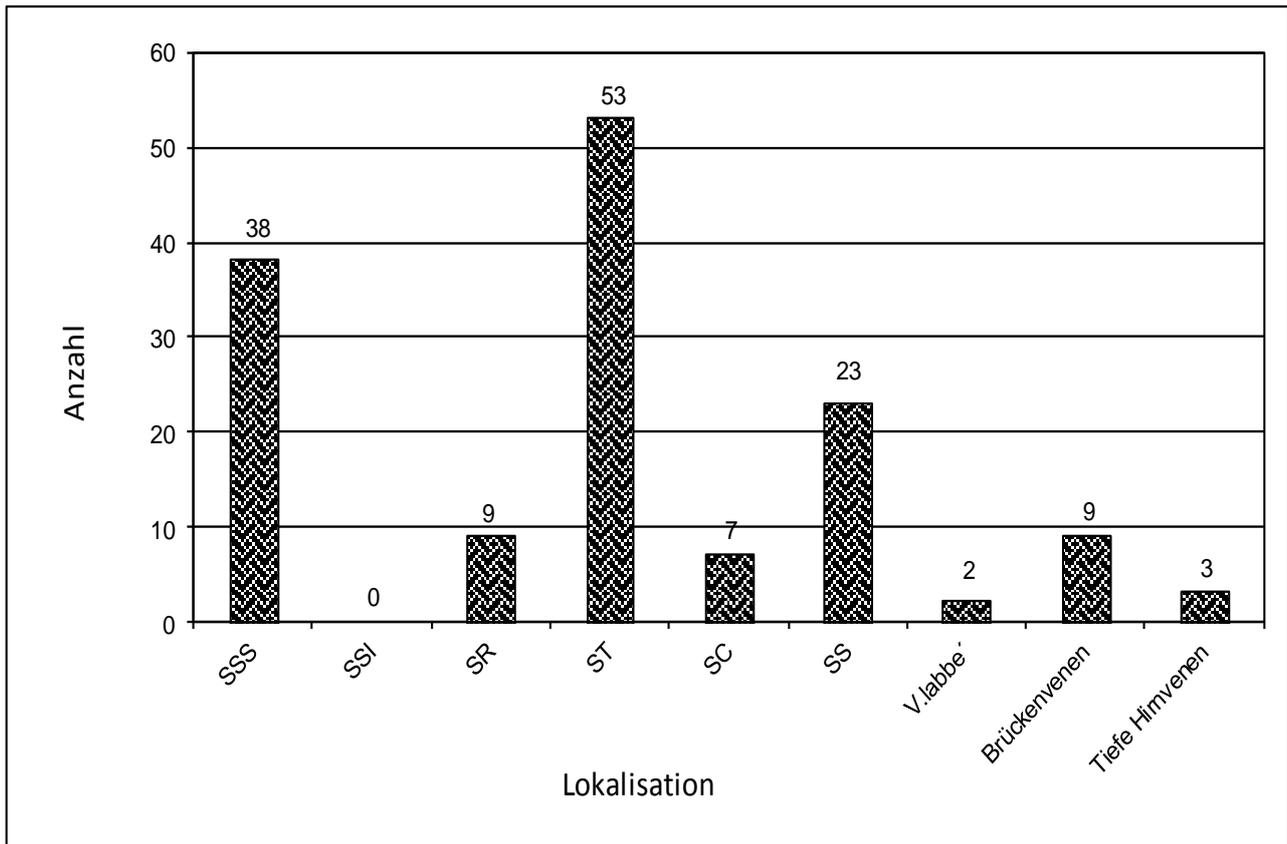


Abb. 2 Lokalisation der intrakraniellen Thrombosen.

Bei manchen Patienten waren mehr als ein Sinus betroffen. SSS: Sinus sagittalis superior; SSI: Sinus sagittalis inferior; SR: Sinus rectus; ST: Sinus transversus; SC: Sinus cavernosus; SS: Sinus sigmoideus

3.6 Infarkte und intrazerebrale Blutung

Insgesamt 26 der Patienten (34,6 %) erlitten als Komplikation der Thrombose eine oder mehrere intrakranielle Blutungen, acht (11 %) einen Infarkt. Bei drei der Patienten (4 %)

traten sowohl eine Blutung als auch ein Infarkt auf. Bei 45 der Patienten (60 %) zeigten sich bei der in der Akutphase durchgeführten Bildgebung weder Hinweise auf eine Ischämie noch auf eine Blutung. 26 der 75 Patienten (34,6 %) hatten bei der Akutaufnahme im Rahmen der SVT eine zerebrale Einblutung (ICB: 21; SAB: 3; SDB: 2) und 8 Patienten (11 %) hatten eine oder multiple venöse Infarkte. Die Patienten mit der ICB hatten trotz einer PTT wirksamen Heparinisierung keine weiteren Blutungskomplikationen. Diese - bis auf einen - hatten trotz der Blutung, ohne einschränkende neurologische Defizite, überlebt. Lediglich einer unserer Patienten mit ausgeprägter ICB ohne vorherige AK war daran verstorben. Einen epileptischen Anfall erlitten im Akutverlauf 26 Patienten (34,6 %). Dabei wiesen 15 dieser 26 Patienten computertomographisch eine Stauungsblutung auf. Da somit 57 % der Patienten mit epileptischem Anfall eine Stauungsblutung hatten, scheint eine Stauungsblutung das Auftreten dieser Komplikation zu begünstigen.

3.7 Therapie bei SVT

Die effektive Heparinisierung erfolgte mit einer Ziel aPTT von 80-100 Sekunden (s) in der Akutphase. Danach wurden die Patienten für mindestens sechs Monate mit Phenprocoumon antikoaguliert. Je nach Thromboseneigung und Risikofaktoren wurde die OAK auch lebenslang empfohlen. 50 Patienten (66,7 %) mit bestehendem Risikoprofil für SVT wurden für einen Zeitraum von 6-12 Monaten antikoaguliert. 21 Patienten (28 %) mit Thrombosen in der Anamnese wurde eine lebenslängliche Antikoagulation empfohlen. Bei der Nachuntersuchung waren 23 Patienten (32 %) noch mit Phenprocoumon behandelt. 19 (26,7 %) waren auf Acetylsalicylsäure (ASS) umgestellt. Die übrigen 29

(41 %) Patienten erhielten bei der WV weder Phenprocoumon noch ASS. Vier Patienten (5 %) waren verstorben.

3.8 Rekanalisationsrate nach effektiver Antikoagulation

Die gesamten Rekanalisationsraten (vollständige plus partielle Rekanalisation) waren in Abhängigkeit von der betroffenen Hirnvene beziehungsweise dem Sinus weitgehend konstant und reichten von 75 % bis 100 %, wie in Tab. 2 dargestellt. Auch die quantitative Aufteilung in vollständige und partielle Rekanalisation war weitgehend konstant. Etwa 11-22 % der jeweiligen venösen Leiter zeigten eine partielle und zwischen 61-86 % eine komplette Wiederherstellung des Lumens, wobei bei allen sieben Patienten mit Thrombose des SC eine Rekanalisation nachweisbar war.

Tab. 2: Übersicht Rekanalisationsraten

Anzahl **n** und in Klammern prozentualer Anteil an der jeweiligen Gefäßgruppe der initial verschlossenen Venen, ihre vollständige bzw. partielle Rekanalisation und persistierender Verschluss.

Vene	Anzahl n initial verschlossen	vollständig rekanalisiert	partiell rekanalisiert	Verschlossen
Sinus sagittalis Superior	38	27 (71 %)	7 (18 %)	4 (11 %)
Sinus transversus	53	33 (62 %)	8 (16 %)	12 (22 %)
Sinus cavernosus	7	6 (86 %)	1 (14 %)	0
Sinus rectus	9	6 (67 %)	1 (11 %)	2 (22 %)
Sinus sigmoideus	23	14 (61 %)	4 (17 %)	5 (22 %)
Brückenvenen	8	6 (75 %)	0	2 (25 %)
Gesamt	138	92 (67 %)	21 (15 %)	25 (18 %)

3.9 Fallbeispiele aus dieser Studie

Die folgenden Abbildungen zeigen die Kontroll-MRA-Bilder von zwei Patienten bei WV (Quelle: Radiologie Praxis Dr. Nüchel und Partner). Bei Patient 1 in Abb. 3 sind nach Akutverschluss des ST und SS rechts in der Kontrolle beide Gefäße wieder rekanalisiert.

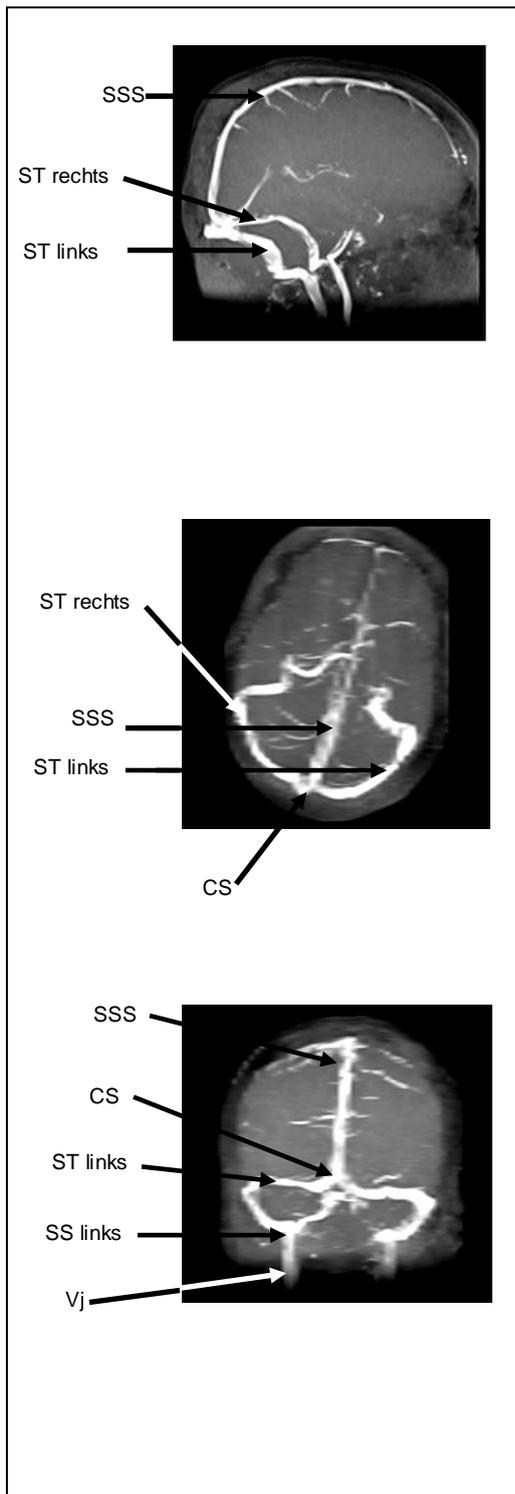


Abb. 3: MR-Angiografie Patient 1:

Bild oben: Darstellung von rechts lateral, anterior auf der rechten Bildseite. Erläuterung Abkürzung: SSS: Sinus sagittalis superior; ST: Sinus transversus

Bild mitte: Darstellung von oben, linke Hirnseite ist rechte Bildseite, oben ist anterior. Sinus sagittalis superior (SSS) fließt über den Confluens sinuum (CS) in den rechten und linken Sinus transversus ST.

Bild unten: Darstellung von posterior, rechte Hirnseite ist rechts. Darstellung des Sinus sagittalis superior (SSS) von posterior mit Fluss über den Confluens sinuum (CS) in den rechten und linken Sinus transversus (ST) weiter in den Sinus sigmoideus (SS) nach unten in die Vena jugularis (Vj).

Quelle: Radiologie Praxis Dr. Nüchel und Partner

Auch bei Patient 2 in Abb. 4 stellt sich der Sinus sagittalis superior (SSS) nach Akutverschluss nun rekanalisiert dar.

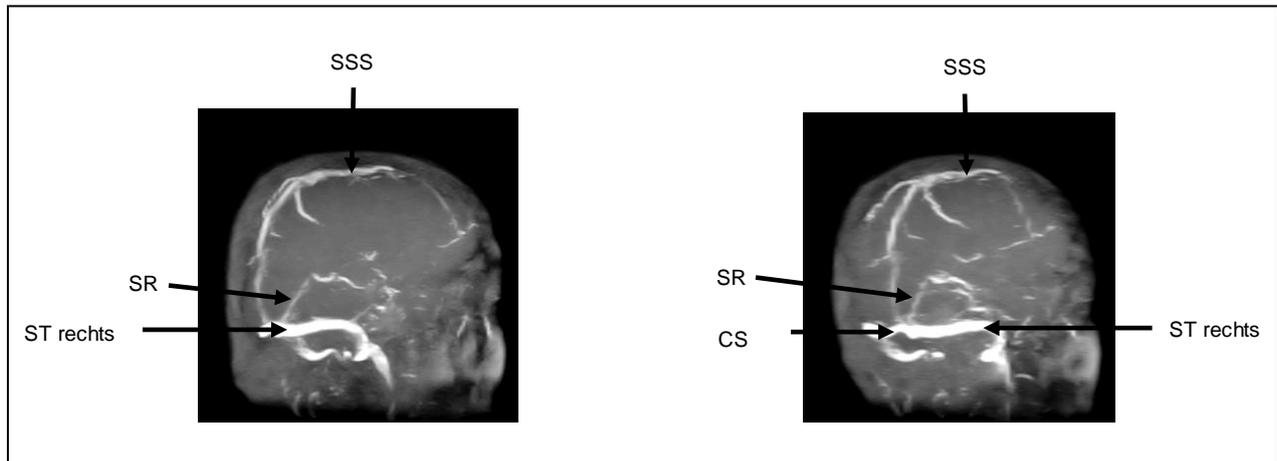


Abb. 4: MR-Angiographie Patient 2:

Bild links: Darstellung von rechts lateral, anterior auf der rechten Bildseite. Sinus sagittalis superior (SSS) fließt von anterior nach posterior und mündet mit dem Sinus rectus (SR) mündet er über den Confluent sinuum (CS) in den Sinus transversus (ST).

Bild rechts: Darstellung von posterior, rechte Hirnseite ist rechte Bildseite. SSS: Sinus sagittalis superior; SR: Sinus rectus; ST: Sinus transversus; CS: Confluent sinuum.

Quelle: Radiologie Praxis Dr. Nüchel und Partner

3.10 Neurologischer Status bei Wiedervorstellung

3.10.1 National Institute of Health Stroke Scale

Wie in Abb. 5 dargestellt hatte keiner der Patienten bei Aufnahme und im Verlauf einen NIHSS von mehr als 10 Punkten. 75 % der Patienten hatten bei der Akutaufnahme zwischen 1-10 Punkte. Der Anteil der Patienten mit einem Score von 0 Punkten – welches Symptommfreiheit anzeigt – hatte sich im Verlauf bis zur Wiedervorstellung verdreifacht. Vier Patienten waren in der Zwischenzeit verstorben. Der NIHSS hat sich nach dem Wilcoxon Test für verbundene Stichproben bei Kontrolle im Vergleich zum Aufnahmezustand signifikant verbessert ($p < 0,001$).

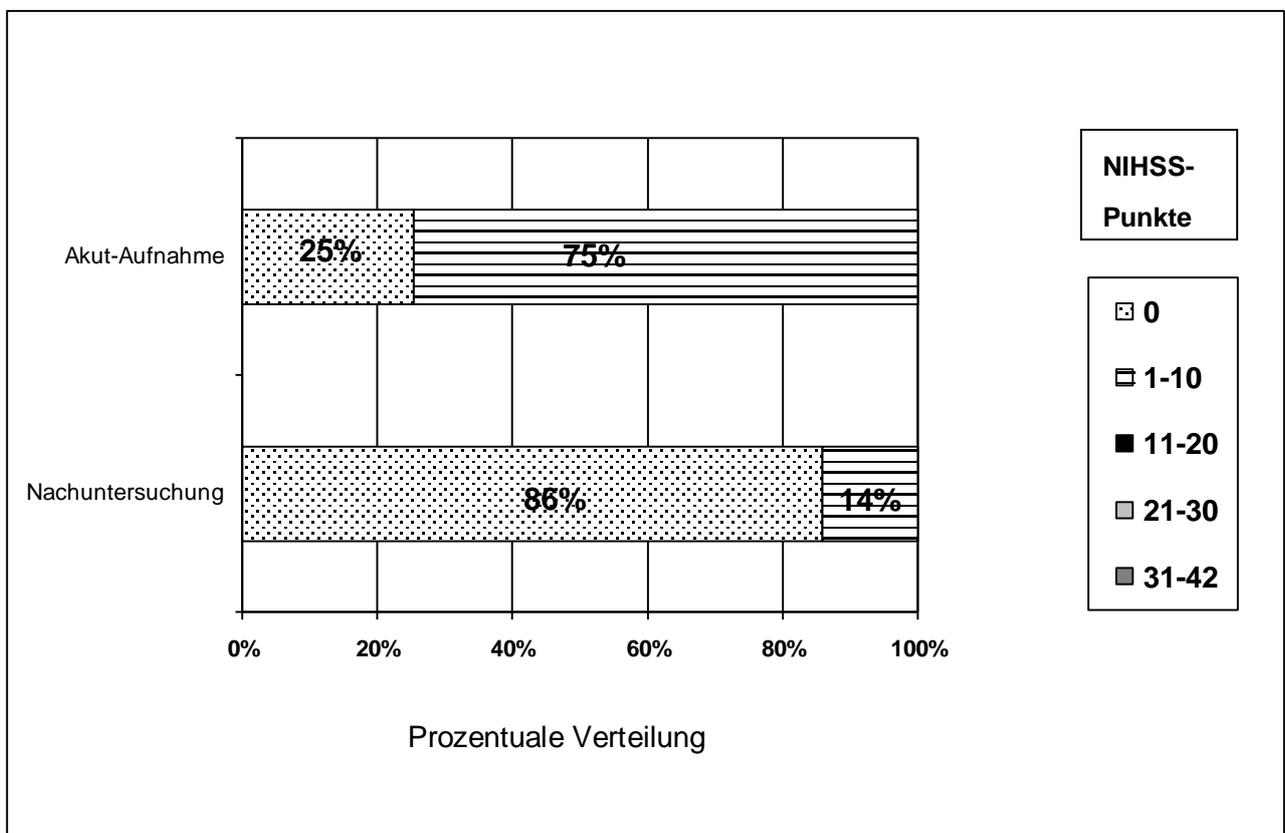


Abb. 5: Prozentuale Verteilung des National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bei der Akut-Aufnahme und bei der Nachuntersuchung. Ein NIHSS über 10 Punkten war in der Akutuntersuchung und der Nachfolgeuntersuchung nicht vertreten.

3.10.2 Modifizierte Rankin-Scale

In Abb. 6 wird die prozentuale Verteilung des mRS in der Akut- und Nachuntersuchung gezeigt. Vier Patienten waren bei der Nachuntersuchung in der Zwischenzeit verstorben. 71 % der Patienten hatten bei Aufnahme in der Akutsituation einen Ausgangs-mRS-Wert von ≤ 1 . Dies bedeutet, dass der klinische Schweregrad vom behandelnden Arzt nicht als schwerwiegend eingestuft wurde; der prozentuale Anteil dieser Gruppe konnte bei der Nachuntersuchung um 19 % auf 91 % verbessert werden. 72 % hatten bei der Nachuntersuchung einen mRS Grad 0.

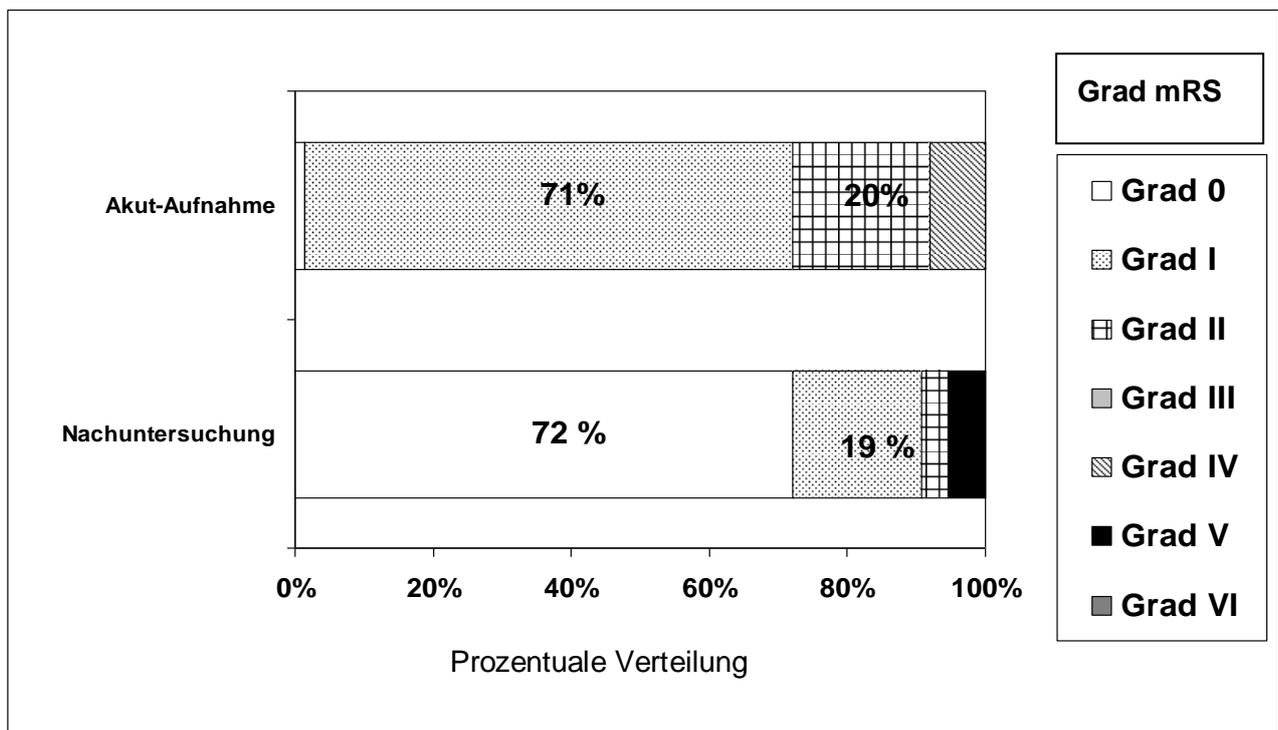


Abb. 6: Prozentuale Verteilung des modifizierten Rankin Scale (mRS) bei der akuten Aufnahme und bei der Nachuntersuchung. Bei der Nachuntersuchung waren in der Zwischenzeit vier Patienten verstorben.

3.10.3 Barthel-Index

In Abb. 7 wird die prozentuale Verteilung des BI in der Akut- und Nachuntersuchung gezeigt. Der prozentuale Anteil der Patienten mit mehr als 80 Punkten beim BI stieg bei der Kontrolluntersuchung von 73 % auf 98 %. Bei der Wiedervorstellung hatte kein Patient weniger als 61 Punkte. Zusammenfassend lässt sich demnach feststellen, dass Patienten mit einer intrakraniellen Thrombose bei Aufnahme in eine neurologische Akutklinik zum Zeitpunkt der Aufnahme in den meisten Fällen neurologisch nicht schwer betroffen sind. In der ambulanten Nachuntersuchung weisen sie in der Mehrzahl eine weitere Verbesserung und teilweise eine nahezu vollständige Rückbildung der neurologischen Symptomatik auf.

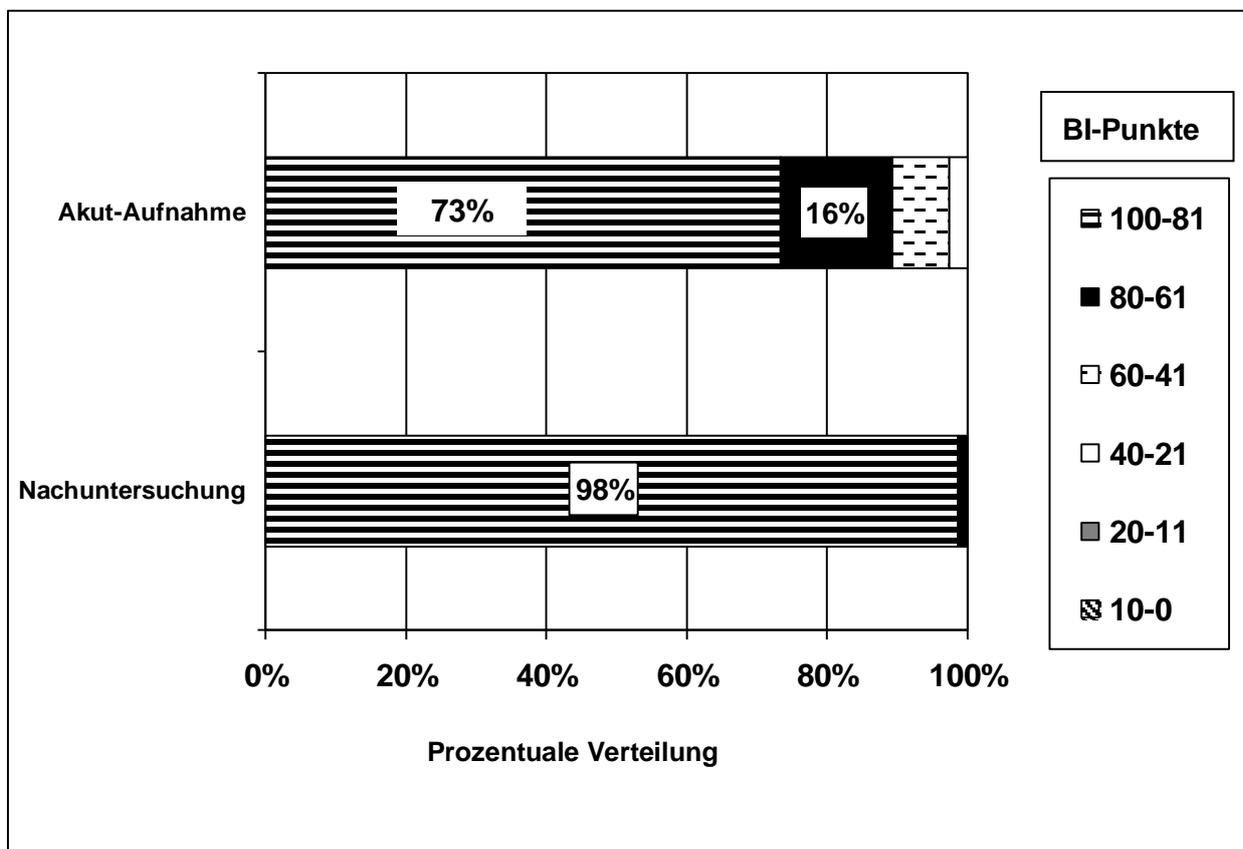


Abb. 7: Verteilung des Barthel-Index (BI) in der Patientengruppe bei der akuten Aufnahme und bei der Nachuntersuchung. Bei der akuten Aufnahme hatte kein Patient eine BI von unter 21, bei der Nachuntersuchung hatte kein Patient einen BI von unter 61.

3.11 Gerinnungsuntersuchung

Bei 70 Patienten wurde eine Thrombophilie Diagnostik durchgeführt. Insgesamt acht Patienten wiesen eine Faktor-V-Leiden-Mutation auf, zwei davon homozygot, sechs heterozygot. Bei 11 Patienten wurde eine MTHFR-Mutation nachgewiesen, fünf davon waren homozygot und sechs heterozygot. Sieben Patienten wiesen eine heterozygote Prothrombinmutation auf. Eine AK der Patienten war vor Erstbestimmung der Gerinnung nicht erfolgt.

Bei 62 unserer 75 Patienten erfolgte bei Aufnahme in der Akutphase eine Bestimmung der D-Dimer-Konzentrationen. Dabei war der Wert bei 49 der 62 Patienten (79 %) erhöht (oberhalb von 0,5 µl/ml). 13 dieser 62 Patienten (21 %), bei denen in der Akutphase die D-Dimere im Blut bestimmt wurden, hatten bei der Akut-Aufnahme normwertige D-Dimere. Allerdings hatten sechs von den 13 Patienten mit normal gemessenen D-Dimeren in der Akutaufnahme ihre Symptome bereits länger als vier Wochen. Es ist bei diesen Patienten anzunehmen, dass sich der D-Dimer-Level bereits normalisiert haben könnte. Diese Patienten, deren Symptomatik bereits über vier Wochen andauerte, sind nicht in die Tab. 3 aufgenommen, weil sich bei länger bestehender Thrombose die D-Dimer-Konzentration

Wochen vor der Akutaufnahme auftraten.

Bei vier dieser 13 Patienten mit normwertigen D-Dimeren war die Thrombose nicht älter als zwei Wochen. Diese vier Patienten normalisiert. Bei sieben dieser 13 Patienten mit normwertigen D-Dimeren bestand die Symptomatik vor der D-Dimer-Bestimmung unter vier beziehungsweise zwei Wochen.

Es wurden weiterhin unterschieden: Patienten, deren Symptome bis zu 14 Tagen, bis zu vier Wochen und vor über vier wiesen von Symptombeginn bis Einweisung in die Klinik eine Zeitspanne von unter 14 Tagen auf. Die Symptomatik ist somit als akut anzusehen. Bei drei weiteren der sieben Patienten war die Zeitspanne bis zur Vorstellung in der Klinik unter vier Wochen und bei sechs der 13 mehr als vier Wochen.

Trotz der normwertigen D-Dimere hatten diese Patienten SVT, die erst bei der bildgebenden Diagnostik bestätigt wurden. Die Daten jener Patienten, deren D-Dimer-Bestimmung nicht am Aufnahmetag erfolgte, sind nicht in die Tab. 3 aufgenommen worden, auch wenn diese normwertig waren. Bei vier der sieben Patienten mit normwertigen D-Dimeren und einer Symptombdauer unter vier Wochen waren die D-Dimere im Verlauf unter AK weiter rückläufig. In den übrigen drei Fällen dieser Subgruppe wurden die D-Dimere im Verlauf nicht bestimmt.

Tab.3: Patienten mit bei Aufnahme gemessenen normwertigen D-Dimeren und deren Verlauf. Bei drei Patienten wurde in der Akutaufnahme keine Verlaufskontrollbestimmung der D-Dimere durchgeführt.

Patient	Aufnahmetag	Erstmessung	Folgemessung	Folgemessung	Wiedervorstellung
P1	0,21	0,31	0,23	0,14	0,11
P2	0,36	-	-	-	0,25
P3	0,49	0,28	0,3	0,29	-
P4	0,22	0,17	0,12	-	-
P5	0,11	-	-	-	-
P6	0,47	-	-	-	0,11
P7	0,35	0,12	0,14	0,13	-

Um zu erfassen, inwieweit die Konzentration der D-Dimere als Indikator der Gerinnungsstörung über den klinischen Schweregrad eine Aussage machen kann, sind in Abb. 8 die Höhe der D-Dimere mit dem NIHSS korreliert worden.

Dabei zeigt sich, dass die gemessene Höhe der D-Dimere nicht mit dem klinischen Schweregrad, soweit er sich am NIHSS ableiten ließ, korrelierte (Korrelationskoeffizient $r=0,367$). Somit konnten vom aktuellen Wert der D-Dimere das Ausmaß der Venenthrombose und die Schwere der klinischen Beeinträchtigung nicht abgeleitet werden.

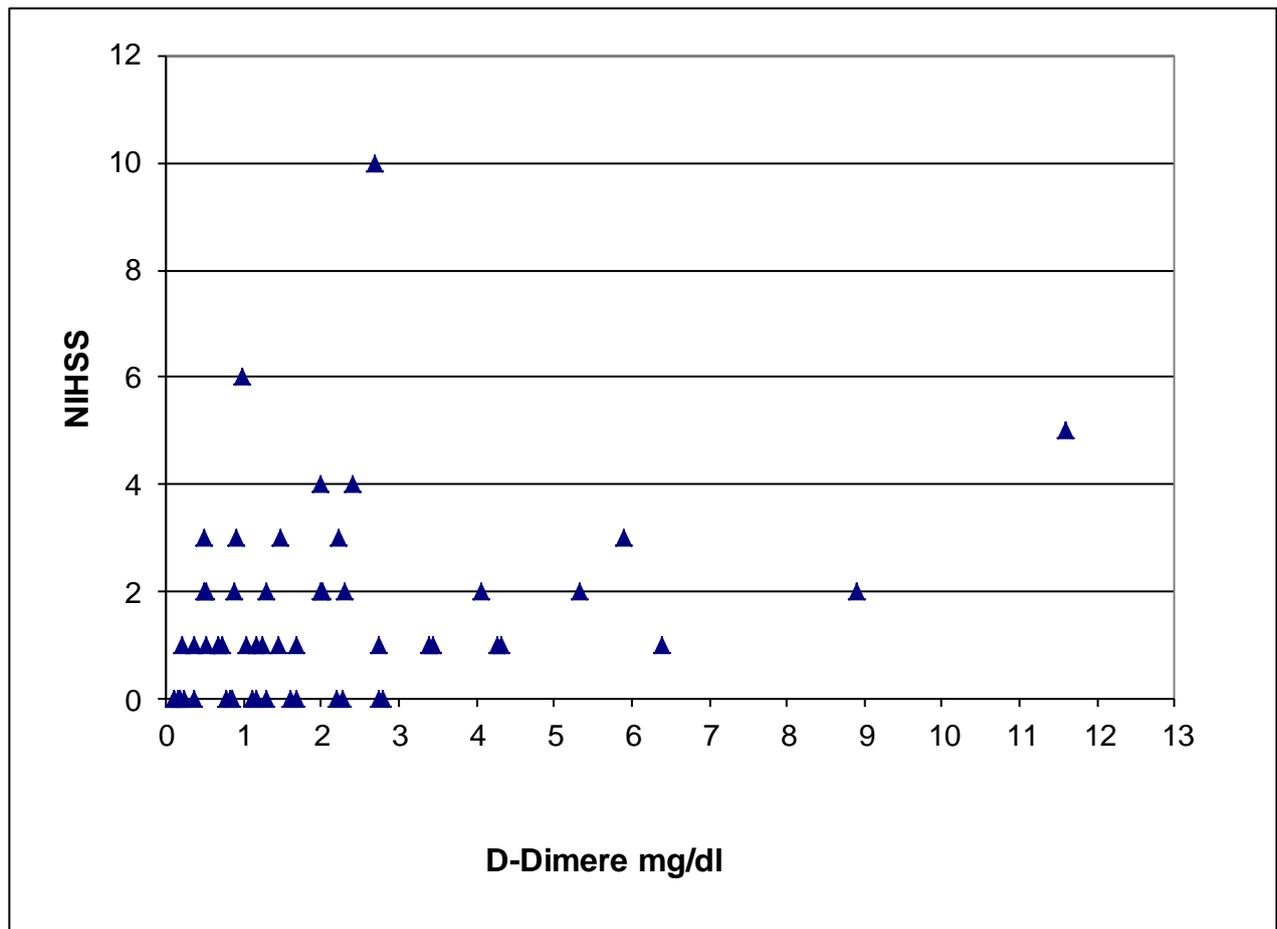


Abb. 8: Korrelation Konzentration von D-Dimeren (mg/dl) mit dem National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS); (Korrelationskoeffizient $r=0,367$). Die Schwere der Erkrankung korreliert nicht mit der Höhe der D-Dimer-Konzentration.

3.12 Komplikationen

Vier Patienten waren vor der WV verstorben. Bei zwei von 75 Patienten (3 %) ereignete sich eine zerebrale Einblutung während der oralen AK. Obwohl bei 24 von 75 Patienten (32 %) bei Aufnahme eine Stauungsblutung festgestellt wurde, traten bei der Heparinisierung keine weiteren Blutungskomplikationen auf. Lediglich bei einer Patientin wurde im Verlauf der Heparinisierung eine Einblutung registriert. Dies unterstreicht, dass prinzipiell alle Patienten mit einer SVT anfänglich mit einer therapeutischen AK behandelt werden können. Eine effektive Heparinisierung erhöht die Blutungskomplikation auch bei Patienten mit bestehender intrakranieller Blutung nicht.

Eine Patientin mit Blutungskomplikation unter der AK hat die Behandlung ohne neurologische Ausfälle gut überstanden. Keiner unserer Patienten erlitt bis zur Nachuntersuchung in der Folge einen oder multiple venöse Infarkte.

26 der 75 Patienten (34,6 %) erlitten initial einen epileptischen Anfall. Zehn dieser Patienten hatten eine ICB. Bei drei Patienten mit einem epileptischen Anfall wurde im MRT ähnlich der Nachuntersuchung ein Infarkt nachgewiesen. Bei zwei von 26 Patienten wurde sowohl eine ICB als auch ein Infarkt dargestellt. 21 von 26 wurden in der Akutsituation antikonvulsiv therapiert, bei der Wiedervorstellung noch 15. Einen erneuten epileptischen Anfall erfuhren vier der antiepileptisch behandelten Patienten trotz der Gabe von Antikonvulsiva, drei während des Verlaufs des stationären Aufenthaltes und einer in der Reha-Einrichtung. Vier Patienten befanden sich in der Ausschleichphase der Antikonvulsiva bei anhaltender Anfallsfreiheit.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, den Langzeitverlauf nach SVT zu beurteilen und zu untersuchen, inwieweit die D-Dimer-Bestimmung einen zuverlässigen Parameter zur Diagnosestellung bietet. In einer retrospektiven Analyse des Verlaufes der Akutphase und der prospektiven Nachuntersuchung nach Entlassung sollte bei Patienten mit Hirnvenenthrombose überprüft werden, wie die klinische Entwicklung unter einer therapeutischen Antikoagulation verlief. Dabei wurden anhand neurologischer Skalen und Testverfahren der neurologische Status und die kognitiven Fähigkeiten geprüft. Es wurden insgesamt 75 Patienten in die Studie mit eingeschlossen. Bis zur Wiedervorstellung waren in der Zwischenzeit vier Patienten verstorben. Das mittlere Wiedervorstellungsintervall zwischen Akutereignis und Nachuntersuchung betrug im Mittel 22 Monate.

Die klinische Diagnosestellung der Hirnvenenthrombose ist vor allem aufgrund der vielfältigen klinischen Manifestationen erschwert (Bousser und Ferro, 2007). Bei Patienten, die sich mit dem Symptom Kopfschmerz notfallmäßig in der Ambulanz vorstellen, sollte SVT als mögliche Ursache in der differenzialdiagnostischen Überlegung Berücksichtigung finden (Bushnell et al.; 2014).

Bei unseren Fällen waren zwar die Anfangssymptome Kopfschmerz (73 %) und Krampfanfall (35 %) häufig, doch traten bei 11 % beziehungsweise 6 % der Patienten auch nicht richtungsweisende Erstsymptome, wie Doppelbilder oder Aphasie, auf. Somit ist eine zügige Diagnosestellung vor allem dann möglich, wenn bei typischen aber auch untypischen Symptomen an die Möglichkeit des Vorliegens einer SVT gedacht wird.

Randomisierte Studien über die langfristige Sekundärprävention der SVT lassen sich in der deutsch- und englischsprachigen Literatur nicht finden (die Literatursuche erfolgte über pubmed mit den Stichworten: *cerebral venous thrombosis*, *sinus venous thrombosis*), so dass auch risikostratifizierte Empfehlungen nicht vorliegen. In mehreren nicht-randomisierten Prognose-Studien (Bucciarelli et al., 2010; De Bruijn, Haan et al., 2000; Ferro, Canhão et al., 2004; Martinelli, Preter, Tzourtio et al., 1996) wird die gute Prognose nach SVT und Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe aufgezeigt.

4.1 Ursachen bei Sinusvenenthrombose SVT

Zu den Risikofaktoren für eine SVT gehören zum einen erworbene Faktoren, wie Schwangerschaft, Einnahme oraler Kontrazeptiva (OK), Sepsis, Trauma, und zum anderen die nicht erworbenen genetischen Faktoren wie die Thrombophilie. Bei genetisch bedingten Risikofaktoren für SVT, wie die Thrombophilie oder bei externen, persistierenden Risikosituationen, wie beispielsweise dem Vorhandensein einer Krebserkrankung, ist das Wiederholungsrisiko höher. So lag diese in einer internationalen Studie von Ferro und Kollegen bei 7,4 % der SVT Patienten eine Tumorerkrankung vor (Ferro et al. 2004). Etwa 2 % aller mit einer Schwangerschaft assoziierten Schlaganfälle werden auf die SVT zurückgeführt (Saposnik et al., 2011). In unserem Patientengut hatten vier (7 %) der Patientinnen im Verlauf einer Schwangerschaft eine SVT erlitten. Häufigster Kofaktor bei zwei (50 %) der Schwangeren war hierbei eine Prothrombinmutation. Bei sieben (12,3 %) von 57 Patientinnen ereignete sich die SVT postpartal. Einer der weiteren wichtigen Risikofaktoren bei jungen Frauen ist die Einnahme OK. Sie geht bei bestehender Thrombophilie mit einem 20-fach erhöhten Risiko für thrombembolische Er-

eignisse einher und ist in einer Studie von Martinelli sogar bei 10 % der Frauen der alleinige ätiologische Faktor (Martinelli et al., 1998).

14 (24,6 %) der bei uns vorgestellten 57 Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt der Erkrankung OK ein. Bei acht dieser 14 Patientinnen war zum Zeitpunkt der Erkrankung zusätzlich ein weiterer Risikofaktor (Thrombophilie, MTHFR) nachgewiesen worden. Bei 25 (43,9 %) aller 57 Patientinnen stellten die OK den einzigen ätiologischen Faktor dar. In dem Patientenpool einer italienischen Studie von Martinelli und Kollegen nahmen sogar 71 % aller Patientinnen mit SVT OK ein (Martinelli et al., 2003). In dieser Studie stellte man auch fest, dass das Risiko für SVT bei Patientinnen mit Hyperhomocysteinämie unter oraler Kontrazeptiva-Einnahme vierfach erhöht ist. In einer zuletzt veröffentlichten Studie aus dem Iran stellen OK eines der führenden Ursachen bei Patienten mit SVT dar. 37,5 % der Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt der Erkrankung lediglich OK ein (Yadegari et al.; 2016).

In einer weiteren iranischen Studie stellte man fest, dass bei dem untersuchten Patientenpool eine niedrige Prävalenz für das Vorkommen von Thrombophilie (Faktor-V-Leiden, Prothrombinmutation) als Ursache einer SVT vorlag. Die Autoren konnten daher eine Routine Thrombophilie Diagnostik bei persischen Patienten auf Grund der Kostenintensität nicht empfehlen (Saadatnia et al.; 2015). In einer Publikation von Gonzalez und Kollegen wird in einem systematischen Review ein signifikanter Zusammenhang von Prothrombinmutation und Vorkommen von SVT gezeigt, wobei die Kollegen auf regional unterschiedliche Prävalenz hinweisen. Sie stellten fest, dass die Prävalenz der Prothrombinmutation in Europa höher ist als in Asien (Gonzalez et al, 2016). In der kleinen retrospektiven Studie von Boncoraglio und Kollegen hatten 38,5 % (10 von 26) der

SVT Patienten eine Hyperhomocysteinämie, wobei lediglich bei dreien dieser 26 eine homozygote MTHFR-Mutation als isolierter Risikofaktor vorlag. Alle weiteren Patienten wiesen weitere Risikofaktoren wie Thrombophilie oder orale Kontrazeptiva u.a. auf (Boncoraglio et al., 2004). Patientinnen mit einer Thrombophilie oder einer MTHFR-Mutation unter Einnahme von OK hatten ein bedeutend höheres Risiko für die Entstehung einer SVT (Dentali et al., 2006). Eine Thrombophilie-Diagnostik sollte daher bei langfristiger Einnahme OK durchgeführt werden, da sich daraus Behandlungskonzepte ableiten. 70 Patienten unserer Studienteilnehmer wurden auf MTHFR-Mutation untersucht. Bei 11 dieser 70 Patienten (16 %) lag eine MTHFR-Mutation vor, davon waren acht (72,2 %) weiblichen Geschlechts. Bei den 11 Patienten mit der homozygoten MTHFR-Mutation zeigte sich nur bei drei Patienten in der Laborbestimmung eine leichte Erhöhung des Homocysteinspiegel, bei diesen dreien konnte man auch keinen weiteren Risikofaktor nachweisen. Letztlich sollte eine MTHFR-Mutation insbesondere bei Vorliegen anderer Risikofaktoren Berücksichtigung finden.

Ein sehr seltener, aber insbesondere bei jüngeren Patienten in Betracht zu ziehender Risikofaktor ist der Protein-S-Mangel. Dieser wurde in einer 1992 veröffentlichten Studie von Heistinger und Kollegen anhand einer Fallstudie vorgestellt (Heistinger et al.; 1992). Berichtet wurde über eine 38-jährige Patientin mit Thrombose des SSS mit klassischer Vorgeschichte. In der Anamneseerhebung stellte sich heraus, dass sie in der Vergangenheit an rezidivierenden Thrombosen litt. Allerdings wies sie neben dem Protein-S-Mangel andere Risiken auf, wie Einnahme von OK, Nikotinabusus und positive Familienanamnese für Thrombosen. Kuwahara hatte im Jahre 2000 in einem Fallbericht von einem 47-jährigen Patienten mit SVT berichtet, der eine Hemiparese entwickelte (Ku-

wahara et. al., 2000). Laborchemisch zeigte sich bei diesem Patienten lediglich ein Protein-C-Mangel. Dieser Patient entwickelte unter einer nicht effektiven oralen Antikoagulation OAK, die er im Rahmen von rezidivierenden Thrombophlebitiden bereits einnahm, eine Thrombose des SSS. Das Thrombembolierisiko bei Protein-S/-C-Mangel wird in der Literatur mit 10-fach angegeben (Herold, 2013).

Vier unserer 75 Patienten hatten einen erniedrigten Protein-S-Spiegel und bei zweien zeigte sich ein Protein-C-Mangel. Von den vier Patienten mit Protein-S-Mangel hatte die Hälfte zusätzlich ein Faktor-V-Leiden Mutation, die andere Hälfte nahm zusätzlich OK. Die beiden Patienten mit dem Protein-C-Mangel wiesen ebenfalls einen weiteren Risikofaktor, nämlich die zusätzliche Einnahme von OK auf. Bei Vorliegen einer SVT sollte daher auch an seltene Risikofaktoren gedacht werden, denn je nach Risikoprofil und Wiederholungsrisiko muss die Therapie angepasst werden.

Bei 15-30 % der Patienten konnte in der Studie von Bousser und Kollegen keine Ursache der SVT festgestellt werden (Bousser und Russel, 1997). Bei unserem Patientenkollektiv konnten bei 30 % keine Ursache der SVT festgestellt werden. Mit etwa 28 % stehen die Thrombophilien auf den zweiten Platz der Ursachen der SVT, gefolgt von hormonellen Veränderungen, die z.B. in Rahmen der Einnahme von OK, während der Schwangerschaft oder postpartal auftreten. Im Übrigen bestätigen sich die gängigen Risikofaktoren bei SVT. Eine isolierte Hyperhomocysteinämie als einziger Risikofaktor war selten und ließ sich nur bei homozygoter MTHFR-Mutation nachweisen. Die übrigen Patienten mit MTHFR-Mutation waren heterozygot ohne Spiegelerhöhung des Homocysteins; meist hatten diese Patienten weitere Risikofaktoren, wie Thrombophilie o-

der u.a. die Einnahme OK. Eine Thrombophilie ließ sich bei 15 Patienten nachweisen (acht Patienten mit F-V-Leiden-Mutation, sieben Patienten mit Prothrombinmutation).

4.2 Komplikationen bei Patienten mit SVT

Rezidivthrombose, intrakranielle Blutung, Hirnödeme, venöser Infarkt oder auch Krampfanfall gehören zu den gängigen Komplikationen bei SVT.

In der hier vorgelegten Studie lag das Rezidivrisiko nach einer SVT bei 5 %. In einer Studie von Ferro et al. war das Wiederholungsrisiko der SVT etwa 6 % (Ferro et al., 2002). In der Mayo Clinic Studie wurden innerhalb von 13 Jahren 154 Patienten mit SVT oder einer Thrombembolie in eine Beobachtungsstudie eingeschlossen (Gosk-Bierska, et al., 2006). Über einen Beobachtungszeitraum von 36 Monate wurde bei 13 % ein erneutes Thromboseereignis und bei 11 Patienten (7,1 %) eine erneute SVT registriert, dieses vorwiegend im ersten Jahr und zum Teil auch unter OAK.

Maqueda und Thijs untersuchten 54 Patienten mit SVT: fünf Frauen und drei Männer (15 %) erlitten über einen Beobachtungszeitraum von im Median drei Jahren ein erneutes Thromboseereignis, vorwiegend innerhalb von zwei Monaten nach Therapiebeginn: eines davon war eine SVT (Maqueda und Thijs, 2006). Drei dieser Patienten hatte als Risikofaktor eine Faktor-V-Leiden Mutation. Bei drei weiteren lag als Risikofaktor die Einnahme OK vor. Nur zwei dieser acht Patienten hatten OAK zum Zeitpunkt der Thrombose beziehungsweise Thrombembolie genommen, wobei die OAK nicht grundsätzlich effektiv war; der INR Wert des einen Patienten lag bei 1,6 und bei dem anderen grenzwertig bei 2,1. In der Studie von Preter zeigten sogar 11 der Patienten (14 %) eine erneute SVT und neun (12 %) ein thrombembolisches Ereignis. Von den 11 Patienten,

die eine erneute SVT hatten, konnte bei etwa der Hälfte keine Ursache festgestellt werden. Bei drei Patienten wurde die Behçet-Erkrankung und bei einer eine Tumorerkrankung festgestellt. Somit kam es bei 2,7 pro 100 Patientenjahre zu einem Rezidivereignis beziehungsweise thrombembolischem Ereignis.

Lediglich vier von 75 Patienten (5 %) unseres Patientenkollektivs hatten ein Rezidiv beziehungsweise ein anderes Thromboseereignis. Eine Patientin erfuhr eine Progredienz der Thrombose in der Akutphase trotz bestehender effektiver Heparinisierung; glücklicherweise konnten bei dieser Patientin Infarktereignisse ausgeschlossen werden. Ein Patient verstarb bei fulminanter Lungenembolie und ausgeprägter Pfortaderthrombose im Rahmen eines HIT II.

Bei weiteren zweien der von uns nachuntersuchten Patientinnen kam es zu einem Rezidiv der SVT im weiteren Verlauf. Beide Patientinnen wiesen bei der Wiedervorstellung erhöhte D-Dimere auf und waren zum Zeitpunkt des Rezidivereignisses nicht antikoaguliert. Eine dieser Patienten hatte eine bekannte heterozygote Prothrombinmutation und eine heterozygote MTHFR-Mutation mit bereits mehreren Thromboseereignissen in der Vorgeschichte. Die andere Patientin hatte im Rahmen einer Tamoxifen-Therapie bei Tumorleiden ein Rezidiv-SVT erlitten. Es wurde empfohlen, die Tamoxifen-Therapie zu beenden.

Das Rezidivrisiko bei SVT ist insgesamt sehr selten. Das Rezidivrisiko einer SVT bei dem Patientenkollektiv in der Mayo Studie betrug 2 in 100 Patientenjahren. Das Rezidivrisiko bei uns betrug 3 in 100 Patientenjahren. Es gibt persistierende Risikofaktoren wie eine Thrombophilie. Grundsätzlich sollte bei rezidivierenden Thrombosen in der Vorgeschichte eine dauerhafte OAK empfohlen werden.

Ein zusätzliches Problem im Verlauf der Thrombosen im intrakraniellen Raum stellen die Blutungskomplikationen dar. In einer internationalen Studie von Girot und Kollegen konnte man bei 39 % eine ICB nachweisen (Girot et al., 2007). In jener Studie wurde erstmals fokussiert nach Prädiktoren zum Outcome bei Patienten mit SVT und ICB gesucht. Hierbei zeigte sich, dass höhere Raten an Pflegeabhängigkeit oder schwere neurologische Betroffenheit und Tod nach sechs Monaten bei Patienten in hohem Alter, männlichem Geschlecht, Patienten mit tiefen Hirnvenenthrombosen und jenen mit ausgeprägten motorischen Ausfällen als Prädiktoren nachzuweisen waren (Girot et al., 2007). Dies kann anhand der Beobachtungen in unserer Studie so nicht bestätigt werden, da 70 % der Patienten einen mRS von < 1 hatten und im Vergleich nicht so schwer betroffen waren. Lediglich drei unserer Patienten wiesen eine tiefe Venenthrombose auf. Diese drei Patienten mit tiefen Venenthrombosen überlebten und hatten bei WV einen mRS von < 2 . Prozentual haben wir in etwa gleich viele Männer in die Studie eingeschlossen (24 % versus 25 %), (Girot et al., 2007). Möglicherweise liegt dies an der niedrigen Anzahl tiefer Venenthrombosen in unserer Studie. In der Studie von Girot waren es 32 Patienten.

In unserem Patientenkollektiv verstarben vier Patienten; ein Patient im mittleren Alter im Rahmen einer fulminanten Lungenembolie, eine Patientin ebenfalls im mittleren Alter mit ihrer ausgeprägter ICB vor effektiver Heparinisierung und die dritte Patientin im Alter von Mitte 20 bei Rezidivthrombose in einer auswärtigen neurologischen Klinik. Eine in einer Rehabilitationsklinik unklarer Ursache. Drei dieser Patienten waren in der Akutaufnahme neurologisch schwerer betroffen mit einem NIHSS > 6 .

In unserer Studie erlitten insgesamt 26 von 75 Patienten (34,6 %) der hier untersuchten Patienten eine ICB. Eine ICB bei Patienten mit SVT wird in der Literatur mit etwa 30-40 % angegeben, während subdurale Blutungen 0,8 % ausmachen (Girod et al., 2007, Wasay et al., 2008). Bei acht (11 %) Patienten wurden in der Akutphase ein oder multiple venöse Infarkte nachgewiesen. In der Literatur findet man im MRT Nachweis einer Ischämie in bis zu 25 % (Leach et al., 2008, de Veber et al., 2001, Tsai Y et al., 1995). Drei der Patienten (4 %) wiesen sowohl Parenchymlutungen als auch einen Infarkt auf. Bis auf einen Patienten, der bereits vor der effektiven Heparinisierung verstarb, und einer Patientin, bei der es unter der Heparinisierung zu einer Blutung kam, traten bei den übrigen trotz effektiver Heparinisierung keine Blutungskomplikationen auf. Diese eine Patientin mit der Blutung unter Heparin konnte ohne bleibende fokale neurologische Defizite entlassen werden.

Der mRS als Grad der Einschätzung der klinischen Betroffenheit lag bei der Wiedervorstellung unserer Patienten maximal bei Grad 2. Etwa 25 % (18) hatten bei der WV einen Rankin Score von Grad 2. Etwa 5 % (4) hatten ein mRS von Grad 3. Etwas mehr als die Hälfte (46 von 75 Patienten, 61,4 %) war komplett symptomfrei mit einem Rankin Grad 0. Insgesamt kann anhand der hier vorgelegten Patientendaten kein sicherer Prädiktor für einen klinisch ungünstigen Verlauf aufgrund des Auftretens einer ICB angegeben werden, obwohl die Rate des Auftretens (34,6 %) hoch war. Sogenannte Stauungsinfarkte bei Parenchymlutungen kamen selten vor.

Eine weitere Komplikation bei Patienten mit SVT stellten fokale oder generalisierte epileptische Anfälle dar. Obwohl epileptische Anfälle keinen unabhängigen Risikofaktor für eine ungünstige Prognose im Langzeitverlauf der SVT sind, können sie bei einzelnen

Patienten während der akuten Phase der Erkrankung zum Tode führen (Ferro et al., 2003). Während einige Autoren eine präventive antiepileptische Behandlung empfehlen (Einhäupl und Masuhr, 1994), verordnen andere Autoren nur dann Antiepileptika, wenn bereits ein Anfall aufgetreten ist (Ameri und Bousser, 1992). Es existieren keine randomisierten Studien zur Primär- oder Sekundärprävention epileptischer Anfälle bei SVT.

Bei 26 unserer 75 Patienten kam zu einem oder mehreren Krampfanfällen.

14 unserer 26 Patienten mit epileptischem Anfall hatten eine Stauungsblutung. Eine Stauungsblutung scheint Voraussetzung für das Auftreten dieser Komplikation zu sein (Ferro, Canhão, Bousser et al., 2008).

21 der Patienten mit Anfällen wurden im Akutverlauf antikonvulsiv therapiert. Bei der WV nahmen lediglich acht Patienten Antikonvulsiva ein. Bei vier Patienten war bei WV bereits mit einem Ausschleichen der Antikonvulsiva-Therapie begonnen worden. Lediglich bei drei der 21 Patienten kam es zu einem Rezidivereignis eines Krampfanfalls, wobei sich keiner der Patienten in der Ausschleichphase befand. Zwei von den vier Patienten, die verstorben waren, hatte einen Krampfanfall. In der Studie von Preter und Kollegen (Preter et al., 1996) war bei 36 % einen epileptischen Krampfanfall nachgewiesen worden, 14 % hatten einen Rezidiv-Krampfanfall. Aus der Arbeit geht nicht hervor, ob einer der acht dort mitgeteilten Todesfälle an Krampfanfällen litt. Insgesamt kann man sagen, dass bei nahezu einem Drittel der Patienten Krampfanfälle auftreten, aber dennoch ist die Prognose bei SVT trotz Krampfanfall gut. Durch eine frühzeitige Therapie nach Diagnosestellung der SVT konnte mittlerweile die Letalität von 30-69 % auf unter 10 % gesenkt werden, was auch möglicherweise auf die frühzeitige Behandlung der Krampfanfälle zurückzuführen ist (Wildberger et al., 1997).

4.3 Therapiestrategie bei Patienten mit SVT

Während eine OAK bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall als Sekundärprophylaxe etabliert ist (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie), wird die frühe AK mit Heparin bei ischämischen Schlaganfällen kontrovers diskutiert. Wegen der geringen Inzidenz und Heterogenität der SVT gibt es wenige randomisierte Therapiestudien. Die Therapieempfehlungen beruhen weitgehend auf pathophysiologischen Überlegungen und Folgerungen aus Fallserien (Schwarz et al., 2003). Seit 1982 sind insgesamt 13 Publikationen erschienen, die sich mit der AK als therapeutischer Maßnahme bei der SVT im Rahmen von Beobachtungsstudien bzw. klinischen Studien beschäftigen (Breteau et al., 2003; Brucker et al., 1998; Cakmak et al., 2003; Daif et al., 1995; De Bruijn und Stam, 1999; De Bruijn et al., 1999; Einhüpl et al., 1991; Ferro et al., 2004; Giroto et al., 2007; Mak et al., 2001; Maqueda et al., 2006; Preter et al., 1996; Stolz et al., 2005).

Drei dieser Studien wurden randomisiert durchgeführt (de Bruijn et al., 1999; de Bruijn, et al., 2000; Einhüpl et al., 1991). Die Patientenzahlen reichten von 13 bis 624 Patienten, die Beobachtungszeit von 3-63 Monaten. Die Mortalität war in diesen Studien maximal 8,3 %, die Patienten wurden mit fraktioniertem oder unfraktioniertem Heparin behandelt, die klinische Entwicklung war oft günstig. Die Rate der ICB reichte bis 6 %, die Thrombose- bzw. Thrombembolierate bis 14 %. Trotz der Antikoagulantientherapie war jedoch bei bis zu 15 % (Stolz et al., 2004) der so behandelten ein ungünstiger Verlauf während der stationären Therapiephase festzustellen. So starben in der Studie von Stolz und Kollegen zwei Patienten bereits vor der Antikoagulation. Zwei Patienten star-

ben aufgrund einer HIT. Die übrigen neun Patienten verstarben ebenfalls trotz effektiver OAK an Hirnödemen.

Bei allen unseren Patienten, auch bei jenen mit einer Stauungsblutung, kam es trotz der aPTT-wirksamen Heparinisierung zu keinen lebensbedrohlichen Komplikationen. Blutungskomplikationen unter der Heparinisierung konnten in unserer Studie lediglich bei zwei Patienten festgestellt werden. Ein Patient überlebte ohne bleibende Ausfälle. Die andere Patientin erlag ihrer bereits vor der Heparinisierung bestehenden, ausgedehnten intrakraniellen Blutung. Cakmak und Kollegen haben 16 Patienten nachuntersucht, die alle bis auf zwei mit UFH und anschließend OAK behandelt wurden (Cakmak et al., 2003). Lediglich zwei der dort behandelten Patienten hatten bei der Nachuntersuchung einen mRS, der größer oder gleich drei Punkten betrug.

Es liegen Daten aus kontrollierten Studien vor, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass durch eine Antikoagulation das Risiko für einen letalen Ausgang oder ein schweres bleibendes neurologisches Defizit reduziert werden kann, ohne dass es zu einer Zunahme von intrakraniellen Blutungen kommt (Einhäupl et al., 1991). In der prospektiven Studie von Einhäupl und Kollegen, die 20 Patienten mit einer Vollheparinisierung mit intravenös appliziertem UFH versus Placebogabe verglichen haben, kam es bei acht der mit Heparin behandelten Patienten zu einer vollständigen klinischen Remission und zu keinem einzigen Todesfall, während in der Kontrollgruppe nur ein Patient eine vollständige Restitution zeigte und drei Patienten verstarben. Darüber hinaus kam es bei drei Patienten, die mit Heparin behandelt worden waren und die vor Therapiebeginn intrakranielle Blutungen aufwiesen, zu einer vollständigen Rückbildung ohne Auftreten von neuen Blutungen.

tungen, während in der Placebo-Gruppe zwei Patienten mit zuvor bestehenden intrakraniellen Blutungen starben und bei zwei anderen neue intrakranielle Blutungen auftraten. Die Sicherheit und das gute Ansprechen von Patienten mit Sinusvenenthrombose auf eine Antikoagulation trotz bereits bestehender intrakranieller Blutungen konnten Einhäupl und Kollegen somit in ihrer Studie zeigen (Einhäupl et al., 1991). Es zeigte sich, dass eine zügige effektive Heparinisierung mit nachfolgender OAK dem Progress der neurologischen Symptomatik entgegenwirkt und bei den meisten Patienten zur Verbesserung der neurologischen Symptomatik bis hin zur Remission führt. Qureshi und Perera konnten in ihrem systematischen Review und Metaanalyse keinen Unterschied zwischen unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin in der Therapie von SVT nachweisen (Qureshi und Perera, 2017).

Nach effektiver Heparinisierung mit anschließender effektiver OAK für sechs Monate kam es in der hier vorgelegten Studie bei 78-100 % zur partiellen beziehungsweise vollständigen Rekanalisation. In einer Übersichtarbeit von Dentali und Kollegen (2006) zeigte sich, dass es in einem Ein-Jahres-Follow-up bis zu einer 85 % Rekanalisation der Hirnvenen kam, wobei bei Erwachsenen eine Rekanalisation des betroffenen Gefäßes nicht mit dem klinischen Outcome korrelierte (Stupp et al.; 2002). Bei zwei der Patienten trat im Verlauf der Heparinisierung ein HIT II auf. Bei diesen Patienten erfolgte die problemlose Umstellung auf Hirudin. Auch diese Patienten hatten einen unauffälligen weiteren Verlauf.

Unsere Studie bestätigt, dass der klinische Langzeitverlauf bei Patienten mit intrakraniellen Thrombosen bei rechtzeitiger Diagnosestellung und effektiver Heparinisierung gut ist. Alle unsere Patienten wurden, bis auf eine Patientin, die bereits vor der Heparinisie-

zung schwere intrakranielle Blutungen hatte, effektiv heparinisiert mit einem Ziel PTT von 80-100 s. Danach wurden 50 (66,7 %) der Patienten für 6-12 Monate antikoaguliert. 21 Patienten (28 %) musste bei persistierendem Risikoprofil und rezidivierenden Thrombosen sogar eine lebenslange Antikoagulation empfohlen werden. 19 andere Patienten (26,7 %) wurden nach der OAK auf ASS umgestellt. 29 Patienten (41 %) der Gesamtgruppe hatten bei der Wiedervorstellung weder eine OAK, noch eine ASS-Therapie. Lediglich bei 5 % (4) kam es zu einer Rethrombose. Somit sind bei der in der klinischen Praxis gängigen frühen Antikoagulation eine frühzeitige, sichere Diagnostik einerseits und andererseits die Erfassung behandlungsfähiger Risikofaktoren von Bedeutung, sobald der klinische Verdacht auf eine neue oder wiederholte SVT auftritt. Prospektive Daten zur optimalen Dauer einer OAK bei SVT liegen derzeit nicht vor. In den Guidelines der europäischen Gesellschaft für Neurologie wird eine drei monatige OAK bei transienten Risikofaktoren, eine sechs bis 12 monatige bei fehlender oder milden Risikofaktoren und eine lebenslange bei rezidivierenden thrombotischen Ereignissen oder schwerer Thrombophilie empfohlen (Saposnik et al., 2011).

Es gibt eine Fallstudie mit sieben Patienten, die mit Rivaroxaban, einem der direkten oralen Antikoagulantien, behandelt wurden. Geisbüsch und Kollegen weisen auf den guten Verlauf unter der Therapie mit Rivaroxaban hin, bei der keine lebensbedrohlichen Blutungen auftraten (Geisbüsch, et al., 2014). In einer anderen - der RE-SPECT-CVT-Studie wurde randomisiert Dabigatran versus Warfarin verglichen. Zwar war die Studie mit 120 Patienten nicht für einen statistischen Vergleich gepowert; sie zeigte jedoch während der 24 wöchigen Therapie nach der Akutphase ähnlich geringe Raten an schweren Blutungsereignissen oder erneute Thrombosen 1,7 % versus 3,3 % sowie ho-

he Rekanalisationsraten 60 % versus 67 % (Ferro, Dentali, Coutinho et al., 2018). Allerdings wird derzeit bei Fehlen relevanter klinischer Erfahrung mit direkten Antikoagulantien und fehlender Phase III Studien die OAK mit Phenprocoumon durchgeführt (Ageno et al., 2016).

4.4 Der neurologische Langzeitverlauf

Es gibt nur wenige Studien und Übersichtsarbeiten über die Prognose und den Langzeitverlauf von SVT (Saposnik et al.; 2011). In einigen Studien wurde die günstige Prognose nach SVT gezeigt (de Bruijn et al., 2001; Breteau et al., 2003; Cakmak et al., 2003; Ferro et al., 2002; Preter et al., 1996). Dennoch kommt es in bis zu 15 % zu Tod oder Abhängigkeit (Ferro, Canhão et al., 2004). Prädiktoren für einen ungünstigen Verlauf / Tod sind in der Arbeit von Canhão und Kollegen tiefe Hirnvenenthrombose, Blutung, multiple Infarkte (Canhão et al., 2005). Die überwiegende Zahl dieser Studien ist retrospektiv angelegt worden. Stolz und Kollegen haben in einer prospektiven Studie den Einfluss der Rekanalisation auf das Outcome von SVT-Patienten beschrieben (Stolz et al., 2005). Dabei wurden 37 Patienten untersucht, deren neurologischer Status mittels NIHSS und mRS bei Aufnahme und bei Entlassung erfasst wurde. Alle Patienten wurden nach initialer Heparinisierung für 12 Monate einer OAK zugeführt. Nach 12 Monaten betrug der mRS bei 89 % der Patienten 0 oder 1. Der NIHSS, welcher bei Aufnahme im Mittel um fünf Punkte betrug, verbesserte sich bei den Überlebenden deutlich auf einen Wert von 0-1 Punkt. Der Nachweis des Rekanalisationserfolges nach therapeutischer Antikoagulation erfolgte überwiegend mittels MRA. Dabei zeigte sich, dass eine Rekanalisation im Verlauf nicht mit dem NIHSS korrelierte (Stolz et al., 2005). Auch die von uns

nachuntersuchten Patienten zeigen eine hohe Rekanalisationsrate insbesondere des SSS und des SC. Dabei stellten wir fest, dass Patienten mit partieller Rekanalisation oder ohne Rekanalisation nicht zwingend bleibende, neurologische Defizite davongetragen haben.

Buccino und Kollegen untersuchten 34 Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2000 an SVT erkrankt und behandelt wurden (Buccino et al., 2003). Die Patienten erhielten eine neurologische Untersuchung, einen Funktionstest und mehrere kognitive Tests. Dabei zeigte sich, dass insbesondere der neurologische Langzeitverlauf nach SVT gut ist. Zwei weitere Arbeiten unterstützen den in unserer Arbeit anhand neurologischer Skalen (NIHSS, BI und mRS) objektivierten Nachweis des guten neurologischen Outcomes nach SVT. Preter und Kollegen haben in ihrer retrospektiven Kohorten Studie 77 Patienten mit SVT untersucht; 66 Patienten hatten bei der Nachuntersuchung keine neurologischen Defizite, während 11 neurologisch beeinträchtigt waren (Preter et al., 1996). De Bruijn und Kollegen untersuchten 1999 in einer randomisierten Studie die gerinnungshemmende Behandlung von 57 SVT-Patienten versus Placebo-behandelte Patienten. Acht Patienten starben in der akuten Phase der Erkrankung. Von den teilnehmenden 47 Patienten hatten 16 kognitive Einschränkungen, 19 Patienten zeigten leichtere Einschränkungen des alltäglichen Lebens, bei vier Patienten kam es zu deutlicherer Abhängigkeit. In einer weiteren Studie untersuchten die Autoren prognostische Faktoren für das Outcome bei Patienten mit SVT; dabei waren Papillenödem, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma und intrazerebrale Blutungen die wichtigsten Prädiktoren für schlechtes Outcome (de Bruijn, Haan et al., 2000). In einer aktuellen Studie von Duman

und Kollegen werden hohes Alter, maligne Erkrankung oder ein hämorrhagischer Infarkt prädisponierend für ein schlechtes Outcome festgestellt (Duman et al., 2017).

Der Anteil der Patienten ohne Behinderung hat sich nach effektiver Therapie auf 86 % aller Patienten in dieser Studie verfünffacht. Der NIHSS von 0 Punkten, also Patienten ohne neurologische Ausfälle, hat sich im Verlauf verdoppelt. Insgesamt zeigt sich in weiteren Studien, wenn auch nicht signifikant, dass Patienten, die anfangs heparinisiert wurden und danach oral antikoaguliert, ein gutes neurologisches Outcome haben (Cakmak et al., 2003; Kashkoush et al., 2017; Lee et al., 2017; Stolz et al., 2005)

4.5 Diagnostik bei Patienten mit SVT

Die in den Jahrzehnten verbesserte Prognose bei SVT ist nicht nur auf die veränderten therapeutischen Ansätze zurückzuführen. Moderne radiologische Techniken sowie neue Erkenntnisse über Ursachen und Verlauf zerebraler Venenthrombosen haben in den letzten Jahrzehnten neue Möglichkeiten für das diagnostische und therapeutische Vorgehen eröffnet (Schwarz et al., 2003). Die bildgebende Diagnostik erfolgte in der hier vorgelegten Studie zu 91 % mittels MRT/MRA. Lediglich bei 21 % (14 Patienten) wurde eine zusätzlich CT-Angiographie durchgeführt, wobei sich aus der Untersuchung keine neuen Aspekte ergaben. Bei 5 % (vier Patienten) wurde eine DSA durchgeführt. Als Goldstandard kann mittlerweile der Einsatz von MRT/MRA gesehen werden, insbesondere bei der Diagnostik der tiefen Venenthrombose (Kumar et al.; 2017).

4.6 Rolle der D-Dimere bei der Diagnosestellung

Neben der bildgebenden Diagnostik wird vielfach die Bestimmung der D-Dimere-Konzentration im Blut zur Diagnosesicherung vorgenommen. Als D-Dimere werden Spaltprodukte des Fibrins bezeichnet. Die Höhe der Konzentration gibt Hinweis auf die Aktivität der systemischen Thrombolyse. Normale D-Dimere schließen ein peripheres thromboembolisches Ereignis mit größter Wahrscheinlichkeit aus. Die Sensitivität ist bei peripherer Venen-thrombose je nach Testverfahren bis zu 96 % und die Spezifität bis 47 % (van der Graaf et al.; 2000). Anders als bei peripheren Thrombosen haben die D-Dimere-Spiegel bei intrakraniellen Thrombosen wenig Aussagekraft (Alons et al., 2015; Dentali, Squizzato et al. 2012; Lalive et al., 2003; Kosinski et al., 2004).

Es wurden zur Klärung der Nützlichkeit der Bestimmung der D-Dimere bei SVT viele Untersuchungen durchgeführt. Aufgrund der vielfältigen neurologischen Symptomatik erhoffte man sich von der Bestimmung der D-Dimere, ähnlich wie bei TVT, einen Parameter zu finden, der zuverlässig eine SVT ausschließt. Dies kann nur in der Akutphase der SVT zutreffen. Allerdings zeigt sich in einigen Studien und insbesondere bei Patienten mit subakutem oder chronischem SVT normale D-Dimere. Talbot und Kollegen zeigen bei kleiner Patientenzahl, dass normale D-Dimere eine SVT nicht mit Sicherheit ausschließen können (Talbot et al., 2002). In der Studie von Crassard und Kollegen haben 10 % der Patienten mit SVT normale D-Dimere (Crassard et al., 2005). Dabei wurden insgesamt 73 Patienten mit SVT, deren Symptomatik weniger als 30 Tage andauerte, in einem Zeitraum von 1999 bis 2003 in die Studie eingeschlossen. Es stellte sich heraus, dass negative D-Dimere eine SVT nicht zuverlässig ausschließen. Allerdings spielt bei der Frage der D-Dimere die Ätiologie der SVT eine Rolle. Ferner können Vor-

erkrankungen oder Risikofaktoren, wie zum Beispiel Schwangerschaft, Tumorerkrankungen und Niereninsuffizienz unter anderem mit erhöhten D-Dimer-Spiegeln assoziiert sein, da diese Erkrankungen mit einem erhöhten Thromboembolie-Risiko einhergehen. Crassard et al. stellten fest, dass bei Patienten mit persistierenden Kopfschmerzen und negativen D-Dimeren eine SVT jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden kann (Crassard et al., 2005). Allerdings können erhöhte D-Dimere auch die Diagnose SVT nicht mit Sicherheit einschließen, da auch viele andere zerebrovaskuläre Erkrankungen mit erhöhten D-Dimere-Konzentrationen einhergehen können. Eine persische Publikation aus dem Jahr 2016 konnte auch bestätigen, dass D-Dimere bei isolierten Kopfschmerzen nicht erhöht sind. Aber Patienten mit multiplen neurologischen Symptomen und insbesondere ältere Patienten weisen erhöhte D-Dimer-Spiegel auf (Hashami et al., 2016). Tardy und Kollegen (2002) befürworten die Bestimmung der D-Dimere in der Akut-Diagnostik bei Patienten mit akuten Kopfschmerzen mit oder ohne neurologische Defizite zur Diagnosestellung der SVT. Bei Werten unter $0,5 \mu\text{g/dl}$, so die Autoren, konnte bei ihrem Patientenpool eine SVT mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden.

Kosinski et al. (2004) zeigten in ihrer Multizenterstudie, dass sich die Bestimmung der D-Dimere als nützlich erweist. Sie schränken ihre Aussage auf Patienten mit akuter Symptomatik von unter zwei Wochen ein.

Eine positive Korrelation der D-Dimere mit dem Ausmaß der SVT konnte in unserer Studie allerdings nicht bestätigt werden. Bei unserem Patientenkollektiv wurde die normale D-Dimere-Grenze bei $0,5 \mu\text{g/dl}$ angesetzt. Dabei wurden nur die Patienten mit normalen D-Dimeren, deren Symptome weniger als 14 Tage andauerten, in die Gruppe der normwertigen D-Dimere eingeschlossen. Bei etwa 25 % unserer Patienten mit SVT und

Kopfschmerzen als Erstsymptom waren die D-Dimere negativ. In unserer Studie war bei über 10 % (7 von 62) der Patienten mit nachgewiesener SVT, bei denen in der Akutphase eine D-Dimer-Bestimmung durchgeführt worden war, die D-Dimer-Konzentration unauffällig, also im Normbereich. Es gab keine Korrelation zum Ausmaß der intrakraniellen Thrombose. Auch in unserer Studie hatten die Patienten mit normalen D-Dimeren alle Kopfschmerz als Erstsymptom. Zwei Patienten hatten zusätzliche Kopfschmerzen, eine Abduzensparese bzw. Übelkeit, so dass die in der Studie von Cassard und Kollegen (2005) gemachte Beobachtung bestätigt werden kann, dass bei Patienten mit Kopfschmerz als Erstsymptom die Bestimmung der D-Dimere nicht wegweisend ist. In jener Arbeit war bei Patienten mit normalen D-Dimeren meist ein einzelner Sinus betroffen und überwiegend isoliertem Kopfschmerz als Symptom angegeben worden. Bei allen diesen Patienten handelte es sich um ein Akutereignis. Die D-Dimere wurden in der Akutaufnahme bestimmt. Keiner von diesen Patienten mit normalen D-Dimeren hatte ein thrombembolisches Ereignis in der Anamnese. In der hier vorliegenden Studie waren bei den Patienten mit isoliertem Kopfschmerz und normalen D-Dimeren auch mehr als ein Sinus betroffen. Es zeigte sich somit, dass die Bestimmung der D-Dimere bei intrakraniellen Thrombosen keineswegs als Ausschluss- oder Nachweiskriterium genutzt werden kann und sie ferner auch keine Aussage über die Ausdehnung der intrakraniellen Thrombose erlaubt. Wir konnten bei unserem Patientenkollektiv auch keine Korrelation der D-Dimer-Höhe mit dem Schweregrad der neurologischen Klinik und der Ausdehnung der Thrombosen feststellen. Somit erscheint eine Bestimmung der D-Dimere als verlässliche Screening Methode zum Ausschluss einer SVT nicht geeignet. Insbesondere bei

Patienten mit chronischen Verlauf können normale D-Dimere kein thrombotisches Ereignis ausschließen (Hiltunen et al., 2013).

Nach Zusammenschau der veröffentlichten Arbeiten kann gefolgert werden, dass die Bestimmung der D-Dimere nur in der Akutphase bei negativem Befund eine SVT unwahrscheinlich macht. Negative D-Dimere können eine Erkrankung aber nicht ausschließen, so dass bei entsprechendem klinischen Bild und Risikoprofil eine weiterführende Bildgebung zum Ausschluss eines intrakraniellen Ereignisses unabdingbar ist.

4.7 Schlussfolgerung

Die SVT ist eine seltene Erkrankung, die häufig aufgrund des breiten Spektrums des klinischen Bildes verkannt wird. Sie macht etwa 1 % aller Schlaganfälle aus und kommt vorwiegend bei jüngeren Patienten vor.

Aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten kann nach gesicherter Diagnose mit der effektiven Heparinisierung und nachfolgender OAK begonnen werden. Die orale AK kann nach sechs Monaten, falls keine Thrombophilie oder anderer Risikofaktoren vorliegen, beendet werden.

Einhäupl und Kollegen legten dabei 1992 die Grundsteine der heutigen Therapiestrategie. Selbst Patienten mit ICB bei SVT können ohne erhöhte Komplikationsraten effektiv heparinisiert werden. Die Mortalität liegt derzeit bei unter 10 %.

Die Rekanalisationsraten sind recht hoch und der neurologische Verlauf nach SVT ist sehr gut. Dabei zeigt sich, dass eine Rekanalisation nicht mit dem NIHSS, also dem neurologischen Outcome korreliert.

In Anlehnung an periphere Thrombembolien erhoffen sich viele Kollegen durch die Bestimmung der D-Dimere eine schnelle Diagnosesicherung. Doch in unserer Studie zeigte sich, dass bei ca. 10 % der Patienten trotz gesicherter SVT normale D-Dimere vorlagen, sodass man bei klinischem Verdacht immer eine weitere Bildgebung durchführen sollte. Normale D-Dimere machen eine SVT unwahrscheinlich, schließen diese aber nicht aus.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Langzeitverlauf von 75 Patienten mit SVT Monate beziehungsweise Jahre nach Akutereignis erfasst und beurteilt. Das mittlere Alter der Patienten bei Datenerhebung liegt im Mittel bei 40 Jahren. Die Daten wurden anhand der retrospektiven Aktenauswertung und einer klinischen Nachuntersuchung sowie persönlicher Befragung generiert. Bei allen Patienten war der Befund anhand von MRTs sowohl im Akutstadium, wie auch bei der Nachuntersuchung überprüft worden. Die klinische Manifestation der SVT war vielfältig, daher ist eine zügige Diagnosesicherung von großer Bedeutung für die umgehend adäquate Therapie. Als Goldstandard ist als sensitivste Methode die Durchführung eines MRT/MRA zu empfehlen, da laborchemische Methoden, wie die Bestimmung der D-Dimere, eine intrakranielle Thrombose nicht sicher ausschließen können, ferner auch keine Aussage über die Ausdehnung der Thrombose machen. Bei ca. 10 % der Patienten lag trotz in der Bildgebung nachgewiesener SVT ein normaler D-Dimer-Wert vor. Die Rekanalisationsrate unter einer AK ist hoch.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Studie, dass der neurologische Verlauf bei Patienten mit intrakraniellen Thrombosen gut ist. Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektel hat sich die initiale Behandlung mit Heparin und einer nachfolgenden OAK als sicher erwiesen und kann weiter befürwortet werden. Die bisherige Therapiestrategie einer Vollheparinisierung mit darauf folgender OAK für drei bis sechs Monate muss angestrebt werden. Bei persistierenden Risikofaktoren muss eine dauerhafte OAK empfohlen werden. Weiterhin zeigte sich, dass der neurologische Verlauf dieser Patienten, der anhand der wichtigsten Skalen, wie National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel Index (BI) und der modifizierte Rankin Scale (mRS) erhoben wurde, vorwiegend gut war. Der NIHSS als Instrument des klinisch neurologischen Akutbefundes wies eine Verdreifachung des klinischen guten Skalenbereichs von 0 auf; der BI für die Einschätzung der Bewältigung täglicher Alltagsfunktionen zeigte im guten Bereich (100-81 Punkte) eine Prozentuale Zunahme von 73 % auf 98 % der Patienten.

Der mRS, welches durch den behandelnden Arzt die klinische Betroffenheit einschätzt, wies im Vergleich der Akut- und Nachuntersuchung einen Grad 0 (d.h. „Patient klinisch nicht eingeschränkt/betroffen“) bei keinem Patienten in der Akutphase auf, jedoch 72 % aller Patienten bei der Nachuntersuchung. Hierzu trug bei, dass alle Patienten im Akutstadium antikoaguliert wurden und die gerinnungshemmende Therapie auch während des poststationären weiteren ambulanten Verlaufs individuell durchgeführt wurde.

6. Skalen

6.1 National Institute of Health Stroke Scale

Diese Skala dient der Einschätzung des Schweregrades des neurologischen Defizits eines ischämischen Insults. Das NIHSS kann einerseits als Verlaufsparemeter, andererseits zur Beurteilung einer Therapie dienen. Es wird die Summe der Punkte aus den Fragen 1 bis 15 gebildet, maximal sind 42 Punkte möglich. Je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Infarkt-bedingte klinische Schweregrad. Eine Lyse bei ischämischem Infarkt ist in der Regel bei einem NIHSS-Wert > 6 und < 22 indiziert.

1a Bewusstseinsgrad

- wach, genau antwortend: 0 Punkte
- somnolent (durch geringe Stimulation erweckbar): 1 Punkt
- soporös (benötigt wiederholte Stimulationen oder ist lethargisch und reagiert auf starke/schmerzhaftige Stimulationen gezielt): 2 Punkte
- Koma (antwortet nicht oder nur mit motorischem Reflex): 3 Punkte

1b Bewusstseinsgrad-Fragen: Fragen nach dem aktuellen Monat und dem Alter des Patienten.

- beide Antworten richtig: 0 Punkte
- eine Antwort richtig (oder Patient kann nicht sprechen wegen Dysarthrie oder wegen Intubation): 1 Punkt
- keine Antwort richtig oder aphasischer oder stuporöser Patient: 2 Punkte

1c Bewusstseinsgrad-Befehle: Augen und nicht betroffene Hand öffnen und schließen lassen

- beide Befehle richtig ausgeführt: 0 Punkte
- einen Befehl richtig ausgeführt: 1 Punkt
- keinen Befehl richtig ausgeführt: 2 Punkte

2. Augenbewegungen: nur horizontale Bewegungen testen

- keine Blicklähmung: 0 Punkte
- partielle Blickparese: 1 Punkt
- starke Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen: 2 Punkte

3. Gesichtsfeld: alle Quadranten testen

- normal oder monookkulare Blindheit ohne Gesichtsfelddefizit des anderen Auges: 0 Punkte
- Quadrantenanopsie: 1 Punkt
- komplette Hemianopsie: 2 Punkte
- Blindheit (auch kortikale Blindheit): 3 Punkte

Fortsetzung NIHSS Fragebogen

4. Motorik des Gesichtes (Fazialisparese): Patient soll lachen, dann Augen schließen

- normale, symmetrische Bewegung: 0 Punkte
- geringe Parese (glatte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen): 1 Punkt
- komplette oder fast komplette Parese der unteren Gesichtshälfte: 2 Punkte
- komplette Parese im unteren und oberen Gesichtsbereich: 3 Punkte

5. Motorik des rechten Armes: rechten Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 10 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- Patient kann Arm halten, aber nicht vollständig Extendieren oder Arm sinkt und berührt Unterlage: 2 Punkte
- keine Anstrengung gegen Schwerkraft möglich: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

6. Motorik des linken Armes: linken Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 10 Sekunden : 1 Punkt
- Patient kann Arm halten, aber nicht vollständig Extendieren oder Arm sinkt und berührt Unterlage: 2 Punkte
- keine Anstrengung gegen Schwerkraft möglich: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

7. Motorik des rechten Beines: rechtes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 5 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder Bein sinkt und berührt Unterlage): 2 Punkte
- keine Überwindung der Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

8. Motorik des linken Beines: linkes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 5 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder Bein sinkt und berührt Unterlage): 2 Punkte
- keine Überwindung der Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

9. Ataxie: Finger-Nase-Versuch beiderseits und Seiltänzerengang bei geöffneten Augen (nicht testen bei unvollständiger Wachheit oder Plegie!)

- keine Ataxie oder Plegie oder nicht prüfbar: 0 Punkte
- vorhanden in einer Extremität: 1 Punkt
- vorhanden in zwei oder mehr Extremitäten: 2 Punkte

Fortsetzung NIHSS Fragebogen

10. Sensibilität: Prüfung mit spitzem Holzstäbchen an Gesicht, Arm, Stamm und Bein

- normal: 0 Punkte
- partieller Verlust (Berührung auf einer Seite schwächer oder bemerkt Berührung, aber nicht Spitze oder reagiert nur auf schmerzhaften Stimulus): 1 Punkt
- schwerer oder vollständiger Verlust: 2 Punkte

11. Sprache

- normal: 0 Punkte
- milde bis mäßige Aphasie (Paraphasien, Wortverwechslungen): 1 Punkt
- schwere Aphasie, Kommunikation weitgehend unmöglich: 2 Punkte
- stumm, globale Aphasie: 3 Punkte

12. Dysarthrie

- normale Artikulation oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- milde bis mäßige Dysarthrie (einzelne Wörter verwaschen): 1 Punkt
- nahezu unverständlich oder schlecht: 2 Punkte

13. Neglect-Syndrom: Nichtbeachtung von Umweltreizen auf einer Seite

- kein Neglect (alle Patienten, die bds. etwas wahrzunehmen scheinen): 0 Punkte
- Neglect in einer Modalität (visuell oder taktil) oder Hemineglect; 1 Punkt
- kompletter Neglect oder Hemineglect in mehr als einer Modalität (nimmt eigene Hand nicht wahr oder orientiert sich nur zu einer Seite): 2 Punkte

6.2 Modifizierter Rankin Scale

Sie gibt den Grad der Behinderung in Alltagsaktivitäten an und wird oft für das Ergebnis von Therapiestudien verwendet. Grad 6 dient gelegentlich dazu, den Tod zu dokumentieren.

- Grad 0: Keine Symptome
- Grad 1: Keine signifikante Behinderung
- Grad 2: Geringe Behinderung
- Grad 3: Mittelgradige Behinderung
- Grad 4: Mittelschwere Behinderung
- Grad 5: Schwere Behinderung
- Grad 6: Tod

6.3 Barthel-Index (Alltagsfunktionen nach einem Schlaganfall)

Der BI repräsentiert die Fähigkeit, die täglichen Alltagsaufgaben zu verrichten. Bei unauffälligem Befund erreicht der Patient 100 Punkte. Je nach Grad der Einschränkung der Alltagsfunktionen bis zu 0 Punkten. Dabei werden unter anderem Funktionen und Tätigkeiten des alltäglichen Lebens berücksichtigt, wie Baden, Waschen, Anziehen, Essen, Gehfähigkeit. Von einer schwersten Einschränkung spricht man bei einem BI von 0-15 Punkten; bei 20-25 Punkten besteht eine schwere Einschränkung. Bei 40-45 Punkten besteht eine mittelschwere Einschränkung, eine leichte Einschränkung bei 60-75 Punkten und geringe oder keine Einschränkung ab 80 Punkten

Funktion	Punkte
Essen	
Unfähig, allein zu essen	0
Braucht etwas Hilfe, z.B. beim Fleisch schneiden oder Butter auftragen	5
Selbständig, benötigt keine Hilfe	10
Baden	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Selbständig, benötigt keine Hilfe	5
Körperpflege (Rasieren, Kämmen, Zähneputzen)	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Selbständig, benötigt keine Hilfe	5
An- und Auskleiden	
Unfähig, sich allein an- und auszuziehen	0
Braucht etwas Hilfe, kann aber ca. 50% allein durchführen	5
Selbständig, benötigt keine Hilfe	10

Fortsetzung Fragebogen Barthel-Index	
Stuhlkontrolle	
Inkontinent	0
Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Woche)	5
Ständig kontinent	10
Urinkontrolle	
Inkontinent	0
Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Tag)	5
Ständig kontinent	10
Toilettenbenutzung	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Benötigt Hilfe wg. fehlenden Gleichgewichts oder beim Ausziehen	5
Selbständig, benötigt keine Hilfe	10
Bett- bzw. Stuhltransfer	
Abhängig von fremder Hilfe, fehlende Sitzbalance	0
Erhebliche physische Hilfe beim Transfer erforderlich, Sitzen selbständig	5
Geringe physische bzw. verbale Hilfe oder Beaufsichtigung erforderlich	10
Selbständig, benötigt keine Hilfe	15
Mobilität	
Immobil bzw. Strecke < 50 m	0
Unabhängig mit Rollstuhl, incl. Ecken, Strecke > 50 m	5
Unterstütztes Gehen möglich, Strecke > 50 m	10
Selbständiges Gehen möglich (Hilfsmittel erlaubt), Strecke > 50 m	15
Treppensteigen	
Unfähig, allein zu Treppen zu steigen	0
Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen	5
Selbständiges Treppensteigen möglich	10

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Darstellung der Häufigkeit der klinischen Manifestation der Erstsymptome in Prozent. 57 % der Patienten (n=43) berichten von mehr als einem Symptom.	43
Abb. 2 Lokalisation der intrakraniellen Thrombosen.	46
Abb. 3: MR-Angiografie Patient 1:.....	49
Abb. 4: MR-Angiografie Patient 2:.....	50
Abb. 5: Prozentuale Verteilung des National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) bei der Akut-Aufnahme und bei der Nachuntersuchung. Ein NIHSS über 10 Punkten war in der Akutuntersuchung und der Nachfolgeuntersuchung nicht vertreten.	51
Abb. 6: Prozentuale Verteilung des modifizierten Rankin Scale (mRS) bei der akuten Aufnahme und bei der Nachuntersuchung. Bei der Nachuntersuchung waren in der Zwischenzeit vier Patienten verstorben.....	52
Abb. 7: Verteilung des Barthel-Index (BI) in der Patientengruppe bei der akuten Aufnahme und bei der Nachuntersuchung. Bei der akuten Aufnahme hatte kein Patient eine BI von unter 21, bei der Nachuntersuchung hatte kein Patient einen BI von unter 61.	53

Abb. 8: Korrelation Konzentration von D-Dimeren (mg/dl) mit dem National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS); (Korrelationskoeffizient $r=0,367$). Die Schwere der Erkrankung korreliert nicht mit der Höhe der D-Dimer-Konzentration.....56

6.5 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die Thrombophilie-Diagnostik und Zahl der Patienten mit MTHFR-Mutation (Zwei Patienten hatten eine Kombination aus FV-LEIDEN und Protrombinmutation; zwei hatten eine Thrombophilie und eine MTHFR-Mutation).....45

Tab. 2: Übersicht Rekanalisationsraten Übersicht Rekanalisationsraten Anzahl n und in Klammern prozentualer Anteil an der jeweiligen Gefäßgruppe der initial verschlossenen Venen, ihre vollständige bzw. partielle Rekanalisation und persistierendem Verschluss.....48

Tab.3: Patienten mit bei Aufnahme gemessenen normwertigen D-Dimeren und deren Verlauf. Bei drei Patienten wurde in der Akutaufnahme keine Verlaufskontrollbestimmung der D-Dimere durchgeführt.55

7. Literaturverzeichnis

Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijedicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711

Agno W, Beyer-Westendorf J, Garcia David A, Lazo-Langner A, McBane Robert D, Paciaroni M. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41: 129-143

Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 630-669

Alecu C, de Bray JM, Penisson-Bresnier I, Pasco-Papon A, Dubas F. Trismus Syndrom pseudobulbare et thrombose veineuse profonde cerebral. *Rev. Neurol* 2000; 157: 309-312

Alper G, Berrak SG, Ekin G, Canpolat C, Erzen C. Sagittal sinus thrombosis associated with thrombocytopenia: a report of two patients. *Pediatric Neurology* 1999; 21: 573-575

Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol. Clin.* 1992; 10: 87-111

Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LT, Deus-Silva L, Voetsch B, Faria AV, Zanardi VA, Damasceno BP, Cendes F. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 371-378

Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ. Cerebral MR venography: Normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AM J Neuroradiol* 2000; 21: 74

Bagley LJ, Hurst RW, Galetta S, Teener J, Sinson GP. Use of a microsnares to aid direct thrombolytic therapy of dural sinus thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 784-786

Barnett HJM, Hyland HH. Non infectiv intracranial venous thrombosis. *Brain* 1953; 76: 36

Baumgartner RW, Landi T. Venous thalamic infarction. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2:353

Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 459-461

Bianchi D, Maeder P, Bogousslavsky J, Schnyder P, Meuli RA. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with routine magnetic resonance: an update. *Eur Neurol* 1998; 40: 179-190

Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999; 53: 1537-1542

Bombeli T, Basic A, Fehr J. Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* 2002; 70: 126-132

Boncoraglio G, Carriero MR, Chiapparini L, Ciceri E, Ciusani E, Erbetta A, Parati EA. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 405-409

Borhani-Haghighi A, Samangoie S, Ashjazadeh N, Nikseresht A, Shariat A, Yousefipour G, Safari A. Neurological manifestations of Behçet's disease. *Saudi Med J* 2006; 27: 1542-1546

Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 344-348

Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999; 30: 481-483

Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000; 247: 252-258

Bousser MG, Russel RR. *Cerebral Venous Thrombosis*. London, WB Saunders; 1997

Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6: 162-170

Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral sinus thrombosis. A review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-213

Bots G. Thrombosis of the galenic system veins in the adult. *Acta Neuropathol* 1971; 17: 227

Buccino G, Scoditti U, Patteri I, Bertolino C, Mancina D. Neurological and cognitive long-term outcome in patients with CVT. *Acta neurologica Scandinavica* 2003; 107: 330-335

Busch M, Masuhr F. Thromboprophylaxis and early antithrombotic therapy in patients with acute ischemic stroke and cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Med* 2004; 9: 199-206

Bushnell, C MD; Saposnik, G; FAHA, FRCP. Evaluation and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Lifelong Learning in Neurology: April 2014 - Volume 20 - Issue 2, Cerebrovascular Disease - p 335-351*

Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit JY, Mackowiak-Cordoliani MA, Girot M, Girot M, Bertheloot D, Hènon H, Lucas C, Leclerc X, Fourrier F, Pruvo JP, Leys D. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003; 250: 29-35

Brott T, Adams HP, Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864-870

Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M, Stieglbauer K, Felber S, Trenkler J, Deisenhammer E, Aichner F. Heparin treatment in acute cerebral sinus venous thrombosis: a retrospective clinical and MR analysis of 42 cases. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 331-337

Cakmak S, Derex L, Berruyer M, Nighoghossian N, Philippeau F, Adeleine P, Hermier M, Froment JC, Trouillas P. Cerebral venous thrombosis: clinical outcome and systematic screening of prothrombotic factors. *Neurology* 2003; 60: 1175-1178

Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, La Neve A, Striano P, Perucca E; SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:797-804

Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser MG. International study on cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 4-31

Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 159-166

Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005; 36: 1720-1725

Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium: review of 67 cases. *Stroke* 1993; 24: 1880-1884

Cantu C, Alonso E, Jara A, Martinez L, Fernandez M, Garcia I, Barinagarrementeria F. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylenetetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004; 35: 1790-1794

Chaloupka JC, Mangla S, Huddle DC. Use of mechanical thrombolysis via microballoon percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of acute dural sinus thrombosis: case presentation and technical report. *Neurosurgery* 1999; 45: 650–656

Choulakian A, Alexander MJ. Mechanical thrombectomy with the penumbra system for treatment of venous sinus thrombosis. *J NeuroIntervent Surg* 2010; 2: 153-156

Cipri S, Gangemi A. High-dose heparin plus warfarin administration in non-traumatic dural sinus thrombosis. *Journal of neurosurgical sciences* 1998; 4: 23-32

Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Bousser MG. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010; 41:2575-2580

Crassard I, Bousser MG. Headache in patients with cerebral venous thrombosis. *Rev Neurol* 2005; 161: 706-708

Crassard I, Soria C, Tzourio C, Woimant F, Drouet L, Ducros A, Bousser MG. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke* 2005; 36: 1716-1719

Cucciara B, Messe S, Taylor R, Clark J, Pollak E. Utility of D-dimer in the diagnosis of cerebral venous thrombosis. *J Thomb Haemost* 2005; 3: 387-379

Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1084-1087

Cure JK, Van Tassel P. Congenital and acquired abnormalities of the dural venous sinus. *Semin Ultrasound CT MR* 1994; 15: 520-539

Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, Abduljabbar M, Al Tahan AR, Obeid T, Malibary T. Cerebral venous thrombosis in adults. *Stroke* 1995; 26: 1193-1195

Davie CA, O'Brien P. Stoke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 240-245

de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-488

de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J; Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 105-108

de Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in Oral contraceptive users and in carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998; 316: 589-592

de Bruijn SF, Budde M, Teunisse S, de Haan RJ, Stam J. Long-term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. *Neurology*. 2000; 54: 1687-1689

De Cruz P, Lust M, Trost N, Wall A, Gerraty R, Connell WR. Cerebral venous thrombosis associated with ulcerative colitis. *Intern Med J* 2008; 38: 865-867

de Freitas GM, Bogousslavsky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 2008; 23: 23-54

de Veber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, Camfield CS, David M, Humphreys P, Langevin P, MacDonald EA, Gillett J, Meaney B, Shevell M, Sinclair DB, Yager J; Cerebral sinovenous thrombosis in children. Canadian Pediatric Ischemic Stroke Study Group. *N Engl J Med* 2001; 345: 417-423

Deckert M, Frerichs K, Mehraein P, Kempfski O, Baethmann A, Einhüpl KM . Cerebral sinus thrombosis: Experimental clinical aspects. Plenum Press, New York 1990; 39-42

Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006; 107: 2766-2773

Dentali F, Gianni M, Mark A, Ageno CW. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2005: 1129-1134

Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D-Dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systemic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012; 10:582-589

Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis: A systemic review of the literature. *Thromb Haemost* 2010; 104:1055-10629

Dentali F, Poli D, Scoditti U, di Minno MND, Stefano VD, Siragusa S, Kostal M, Palareti G, Sartori MT, Grandone E, Vedovati MC, Ageno W. Long term outcome of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost* 2012; 10:1297-1302

Dinubile MJ. Septic thrombosis of cavernous sinuses: neurological review. *Arch Neurol* 1988; 45: 567-574

Doege CA, Tavakolian R, Kerskens CM, Romero BI, Lehmann R, Einhüpl KM, Villringer A. Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in human cerebral venous thrombosis. *J Neurol* 2001; 248: 564-571

Ducreux D, Oppenheim C, Vandamme X, Dormont D, Samson Y, Rancurel G, Cosnard G, Marsault C. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. *AJNR* 2001; 22: 261-268

Duncan IC, Fourie PA. Imaging of cerebral isolated cortical vein thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1317-1319

Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, Milanlioglu A, Necioglu Orken D, Aluclu U; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with

Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 26(8): 1848-1857

Ehlers H, Curville CB. Thrombosis of internal cerebral veins in infancy and childhood: Review of literature and report of five cases. J Pediatrics 1936; 8: 600

Einhäupl KM, Masuhr F. Cerebral venous and sinus thrombosis – an update. Eur J Neurol. 1994; 109-126

Einhäupl KM, Villringer A, Haberl RL. Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. Plenum Press 1990; 149-155

Einhäupl KM, Bousser MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, Stam J. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol 2006; 13: 553-559

Einhäupl KM, Stam J, Bousser MG, De Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. European Journal of Neurology EFNS 2010; 17: 1229-1235

Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, Haberl RL, Pfister HW, Schmiedek P. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet 1991; 338: 597-600

Ekseth K, Boström S, Vegfors M. Reversibility of severe sagittal sinus thrombosis with open surgical thrombectomy combined with local infusion of tissue plasminogen activator: technical case report. Neurosurgery. 1998; 43: 960-965

English JD, Fields JD, Le S, Singh V. Clinical presentation and long-term outcome of cerebral venous thrombosis. Neurocrit Care 2009; 11: 330-337

Favrole P, Guichard JP, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. Diffusion-weighted imaging of intravascular clots in cerebral venous thrombosis. Stroke 2004; 35: 99-103

Ferro JM. Causes, predictors of death, and antithrombotic treatment in cerebral venous thrombosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 732-733

Ferro JM, Canhão P. Acute treatment of cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 126-137

Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho I, Cassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017; 24:1203-1213

Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008; 39: 1152-1158

Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-670

Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 78-83

Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the VENOPORT study. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 272-278

Ferro JM, Dentali F, Coutinho JM, Kobayashi A, Caria J, Desch M, Fraessdorf M, Huisman H, Diener HC. Rationale, design, and protocol of a randomized controlled trial of the safety and efficacy of dabigatran etexilate versus dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis. *Int J Stroke* 2018; 13:766-770

Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999; 30: 489-494

Gadelha T, André C, Jucá AA, Nucci M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 49-52

Garcin R, Pestel M. *Thrombophlebites cerebrales*. Paris: Masson 1949

Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, Ringleb PA, Nagel S. Novel factor Xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. *Stroke*. 2014 Aug; 45(8): 2469-2471

Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *The journal of the American Medical Association* 2000; 5; 284: 72-78

Giroit M, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Leys D; IS-CVT Investigators. Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral haemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 337-342

Goldstein LB, Bartels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of Neurology* 1989; 46: 660-662

Gonzalez Joaquín V, Barboza Andrés G, Vazquez Fernando J, Esteban Gándara, Pablo Garcia de Frutos. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in Patients with Cerebral Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One*. 2016; 11(3)

Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD Jr, Karnicki K, Grill D, Wiste H. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006; 12; 67: 814-819

Graeb DA, Dolman CL. Radiological and pathological aspects of dural arteriovenous fistulas. *J Neurosurg* 1986; 64: 962-967

Haley EC, Brasmear HR, Barth JT, et al. Deep cerebral venous thrombosis: clinical, neuroradiological and neuropsychological correlates. *Arch Neurol* 1989; 46: 337

Hanley DF, Feldman E, Borel CO, Rosenbaum AE, Goldberg AL. Treatment of sagittal sinus thrombosis associated with cerebral hemorrhage and intracranial hypertension. *Stroke*. 1988; 19: 903-909

Hashami Leila, Rakhshan Vahid, Karimian Hoda, Moghaddasi Mehdi. Diagnostic Value of D-Dimer's Serum Level in Iranian Patients with Cerebral Venous Thrombosis. *Neurol Int*. 2016 Jun 15; 8(2): 6310

Heisting M, Rumpl E, Illiasch H, Türck H, Kyrle PA, Pabinger I. Cerebral sinus thrombosis in a patient with hereditary protein S deficiency: case report and review of the literature. *Annals of hematology* 1992; 64: 105-109

Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Salonen O, Tatlisumak T. D-dimer and clinico-radiologic features in cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2013 Apr 15; 327(1-2)

Hinman JM, Provenzale JM. Hypointense thrombus on T2-weighted MR imaging: a potential pitfall in the diagnosis of dural sinus thrombosis. *Eur J Radiol* 2002; 41: 147-152

Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, Woimant F, Dehaene I, Tatu L, Besson G, Assouline G, Casselmann J. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology* 1996; 47: 376

James AH, Buschnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors of stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 509-516

Justich E, Lammer J, Fritsch G, Beitzke A, Walter GF. CT diagnosis of thrombosis of dural sinuses in childhood. *Eur J Radiol* 1984; 4: 294-295

Kalbag RM. Cerebral vein thrombosis. In: Kapp JP, Schmidek HH. *The cerebral venous system and its disorders*. Orlando: Grune and Stratton 1984: 505-536

Kalbag RM, Woolf AL. *Cerebral venous thrombosis*. Vol.1 Oxford University Press 1967

Kaplan JM, Biller J, Adams HP. Outcome in nonseptic spontaneous superior sagittal sinus thrombosis in adults. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 231-234

Kashkoush A, Ma H, Agarwal N, Panczykowski D, Tonetti D , Weiner GM , Ares W , Kenmuir C, Jadhav A , Jovin T, Jankowitz BT, Gross BA. Cerebral venous sinus thrombosis in pregnancy and puerperium: A pooled, systematic review. *Clin Neurosci*. 2017 May; 39: 9-15

Keller E, Pangalu A, Fandino J, Könü D, Yonekawa Y. Decompressive craniectomy in severe cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Acta Neurochir* 2005; 94: 177-183

Kersbergen KJ, de Vries LS, van Straaten HL, Benders MJ, Nievelstein RA, Groenendaal F. Anticoagulation therapy and imaging in neonates with a unilateral thalamic hemorrhage due to cerebral sinovenous thrombosis. *Stroke* 2009; 40: 2754-2760

Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, Kamal AK. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke* 2008; 39: 2707-2711

Kim KS, Walczak TS. Computed tomography of deep cerebral venous thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 386

Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35: 2820-2825

Krayenbuhl H. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 1967; 14: 1-24

Kumar Prabhat, Gargi Sasmal, Subodh Kumar Mahto, Shreya Gupta, Harish Gupta. Deep Cerebral Vein Thrombosis: A Clinical Masquerader. *J Clin Diagn Res*. 2017 Apr; 11(4): OD16–OD18

Kuwahara S, Abe T, Uga S, Mori K. Superior sagittal sinus and cerebral cortical venous thrombosis caused by congenital protein C deficiency. *Neurol Med Chir* 2000; 40: 645-649

Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, Hoeffel C, Reizine D, Ille O, Woimant F, Merland JJ. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol* 1997; 52: 672–679

Lan MY, Chang YY, Liu JS. Delayed cerebral venous thrombosis in a patient with spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia* 2007; 27: 1176-1178

Lalive PH, de Moerloose P, Lovblad K, Sarasin FP, Mermillod B, Sztajzel R. Is measurement of D-dimer useful in the diagnosis of cerebral venous thrombosis? *Neurology* 2003; 61: 1057-1060

Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000; 31: 1274-1282

Lanterna LA, Gritti P, Manara O, Grimod G, Bortolotti G, Biroli F. Decompressive surgery in malignant dural sinus thrombosis: report of 3 cases and review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2009; 26(6): E5

Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006; 26: 19-41

Lee DJ, Ahmadpour A, Binyamin T, Dahlin BC, Shahlaie K, Waldau B. Management and outcome of spontaneous cerebral venous sinus thrombosis in a 5-year consecutive single-institution cohort. *J Neurointerv Surg*. 2017 Jan; 9(1): 34-38.

Levine SR, Twyman RE, Gilman S. The role of anticoagulation in cavernous sinus thrombosis. *Neurology* 1988; 38: 517-521

Leys D, Cordonnier C. Cerebral venous thrombosis: update on clinical manifestations, diagnosis and management. *Ann Indian Acad Neurol* 2008; 11: 79-87

Lin A, Foroozan R, Danesh-Meyer HV, De Salvo G, Savino PJ, Sergott RC. Occurrence of cerebral venous sinus thrombosis in patients with presumed idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmology* 2006; 113: 2281-2284

Linn J, Ertl-Wagner B, Seelos KC, Strupp M, Reiser M, Brückmann H, Brüning R. Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 946-952

Linn J, Michal S, Pfefferkorn T, Wiesmann M, Hartz S, Dichgans M, Brückmann H. Cortical vein thrombosis: the diagnostic value of different imaging modalities. *Neuroradiology* 2010; 52: 899-911

Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 56-61

Majoie CB, van Straten M, Venema HW, den Heeten GJ. Multisection CT venography of the dural sinuses and cerebral veins by using matched mask bone elimination. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 787-791

Mak W, Mok KY, Tsoi TH, Cheung RT, Ho SL, Chang CM. Cerebral venous thrombosis in Hong Kong. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 282-283

Manzione J, Newman GC, Shapiro A, Santo-Ocampo R. Diffusion- and perfusion-weighted MR imaging of dural sinus thrombosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 68-73

Maqueda VM, Thijs V. Risk of thrombembolism after cerebral venous thrombosis. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 302-305

Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mannucci PM. Hyperhomocysteinemia in cerebral vein thrombosis. *Blood* 2003; 102: 1363-1366

Martinelli I, Landi G, Merati G, Cella R, Tosi A, Mannucci PM. Factor V Gene Mutation is a risk factor for CVT. *Stroke* 1996; 27: 1721-1723

Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338: 1793-1797

Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM, Battaglioli T, Previtali E, Mannucci PM. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation* 2010; 121: 2740-2746

Mas JI, Meder JF, Meary E. Dural sinus thrombosis: long term follow-up by magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 137-144

Masuhr F, Einhüpl K. Treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 2008; 23: 132-143

Masuhr F, Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, Neumann K, Einhüpl K, Mehraein S. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 852-856

Meder JF, Chiras J, Roland J. Venous territories of the brain. *J Neuroradiol* 1994; 21: 118-133

Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F. Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 17-21

Messé SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE; Chanti Investigators. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009; 11: 38-44

Milandre L, Gueriot C, Girard N, et al. Les thromboses veineuses cérébrales de l'adult aspects diagnostiques et thérapeutiques à propos de 20 cas. *Ann Med Interne* 1988; 139: 544-554

Misra UK, Kalita J, Bansal V, Nair PP. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfusion Medicine* 2008; 18: 308-311

Mullins ME, Grant PE, Wang B, Gonzalez RG, Schaefer PW. Parenchyma abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1666-1675

Murray BJ, Linas R, Caplan LR et al. Cerebral deep venous thrombosis presenting as acute micrographia and hypophonia. *Neurology* 2000; 54: 751

Nagaraja D, Rao BSS, Taly AB. Randomized controlled trial of heparin in therapy of cerebral venous/sinus thrombosis. *Nimhans J* 1995; 13: 111-115

Nagaraja D, Noone ML, Bharatkumar VP, Christopher R. Homocystein, folate and vitamin B(12) in puerperal cerebral venous thrombosis. *Journal of the neurological sciences* 2008; 272: 43-47

Newman DS, Levine SR, Curtis VL, Welch KMA. Migraine-like visual phenomena associated with cerebral venous thrombosis. *Headache* 1989; 29: 82-85

Noetzel H, Jerusalem F. Die Hirnvenen und Sinusthrombosen. *Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie* 1965; 106: 1-5

Ogata T, Kambouchi M, Kitazono T, Kuroda J, Ooboshi H, Shono T, Morioka T, Ibayashi S, Sasaki T, Lida M. Cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency anemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 426-428

Olesen, J. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial, neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96

Ozsvath RR, Casey SO, Lustrin ES, Alberico RA, Hassankhani A, Patel M. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 1699-1707

Pabst A, Wolfgang W, Kaps G, Stolz M. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurology* 2011; 10: 1186/1471-2377-11-69

Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdres L, Lunghi B, Bernardi F, Coccheri S. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation with drawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-318

Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Test S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *N Eng J Med* 2006; 355: 1780-1789

Patronas NJ, Duda EE, Mirfakhraee M, Wollmann RL. Superior sagittal sinus thrombosis diagnosed by computed tomography. *Surg Neurol* 1981; 15: 11-14

Persson L, Lilja A. Extensive dural sinus thrombosis treated by surgical removal and local streptokinase infusion. *Neurosurgery* 1990; 26: 117-121

Petit-Dutaillis D, Delmas A, Pertuiset B. Le reseau veineux du cortex cérébral. *Sem Hôp Paris* 1950; 26: 543-552

Pfefferkorn T, Crassard I, Linn J, Dichgans M, Boukobza M, Bousser MG. Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. *Journal of neurology* 2009; 256: 1839-1845

Poeck K, Hacke W. Hirnvenen und Sinusthrombosen. *Neurologie* 12. Auflage 2006; 236-241

Preter M, Tzourio L, Ameri A, Bousser MG. Long term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow up of 77 patients. *Stroke* 1996; 27: 243-246

Putala J, Hiltunen S, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. *Journal of the neurological sciences*. 2010; 292: 5-11

Pieter Jan Simons, MD, Geert Vanhooren, MD. Prothombin gene G20210: A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke*. Sep; 29: 1765-1769

Qureshia Anjum and Perera Andrea. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 17: 22-26

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 200-215

Ribes MF. Des recherches faites sur la plébite. *Revue Médicale Française et Étrangère et Journal de Clinique de l'Hotel-Dieu et de la Charité de Paris* 1825; 3: 5-41

Reuner KH, Ruf A, Grau A, Rickmann H, Stolz E, Jüttler E, Druschky KF, Patscheke Rizzo L, Crasto SG, Rudà R, Gallo G, Tola E, Garabello D, De Lucchi R. Cerebral venous thrombosis: role of CT, MRI and MRA in the emergency setting. *Radio. Med.* 2010; 115: 313-325

Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol* 2004; 24: 453-460

Roland T, Jacobs J, Rappaport A, Vanheste R, Wilms G, Demaerel P. Unenhanced brain CT is useful to decide on further imaging in suspected venous sinus thrombosis. *Clinical Radiology* 2010; 65: 34-39

Rondepierre P, Hamon M, Leys D, Leclerc X, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Pruvo JP. Thromboses veineuses cérébrales: étude de l'évolution. *Rev Neurol* 1995; 15: 100-104

Rosén SB, Sturk A. Activated Protein C Resistance- a major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 501-516

Röttger C, Trittmacher S, Gerriets T, Blaes F, Kaps M, Stolz E. Reversible MR imaging abnormalities following cerebral venous thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 607-613

Saadatnia M, Salehi M, Movahedian A, Ziaeddin S, Salari M, Tajmirriahi M, Asadimobarakeh E, Salehi R, Amini G, Ebrahimi H, Kheradmand E. Factor V Leiden, factor V Cambridge, factor II GA20210, and methylenetetrahydrofolate reductase in cerebral venous and sinus thrombosis: A case-control study. *J Res Med Sci.* 2015 Jun; 20(6): 554-562

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Jr Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, JM, Tsai FY. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* 2011; 42: 1158-1192

Schwarz S, Daffertshofer M, Schwarz T, Georgiadis G, Baumgartner RW, Hennerici M, Groden C. Aktuelle Probleme der Diagnose und Therapie zerebraler Venen und duraler Sinusthrombosen. *Der Nervenarzt* 2003; 639-653

Sébire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, Husson B, Williams AN, Wade A, Kirkham FJ. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005; 128: 477-489

Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bounameaux H, Bauer KA, Kessler CM, Cushmann M. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low intensity warfarin and the risk of recurrent venous thrombembolism. *J Thromb Haemost* 2008; 4: 1208-1214

Smith EE, Hassan KA, Fang J, Selchen D, Kapral MK, Saposnik G; Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN); Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group. Do all ischemic stroke subtypes benefit from organized inpatient stroke care? *Neurology* 2010; 75: 456-462

Southwick FS, Richardson EP Jr, Schwartz MN. Septic thrombosis of the dural venous sinuses. *Medicine Baltimore* 1986; 65: 82-106

Squizzato A, Ageno W. D-Dimer testing in ischemic stroke and cerebral sinus and venous thrombosis. *Seminars in vascular medicine* 2005; 5: 379-86

Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv Neurol* 2003; 92: 225-232

Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791-1798

Stam J, de Bruijn S, de Veber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 2003; 34: 1054-1055

Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2008; 39: 1487-1490

Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A. Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery* 1999; 45: 626-629

Stolz E, Rahimi A, Gerriets T, Kraus J, Kaps M. Cerebral venous thrombosis: an all or nothing disease? Prognostic factors and long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 99-107

Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, Gerriets T, Röttger C, Siekmann R, Kaps M. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2004; 35: 544-547.

Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome: a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol* 2002; 249: 1123-1124

Symonds CP. Cerebral thrombophlebitis. *BMJ* 1940; 2: 348

Symonds CP. Hydrocephalic and focal cerebral symptoms in relation to thrombophlebitis of the dural sinuses and cerebral veins. *Brain* 1937; 60: 531

Snyder TC, Sachdev HS. MR imaging of cerebral dural sinus thrombosis. *Journal of computer assisted tomography* 1986; 10: 889

Talbot K, Wright M, Keeling D. Normal d-dimer levels do not exclude the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol* 2002; 249: 1603-1604

Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N, Allendorfer J, Pabst W, Kaps M, Stolz E. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC neurology* 2011; 11: 69

Tardy B, Tardy-Poncet B, Viallon A, Piot M, Garnier P, Mohamedi R, Guyomarch S, Venet C. D-dimer levels in patients with suspected acute cerebral venous thrombosis. *Am J Med* 2002; 113: 238-241

Tehindrazanarivelo A, Evrad S, Schaison M, Mas J.L., Dormont D, Boussier M G. Prospective study of cerebral sinus venous thrombosis in patients presenting with benign intracranial hypertension. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2: 22-27

Terazzi E, Mittino D, Rudà R, Cerrato P, Sciolla R, Grasso E, Leone MA . Cerebral venous thrombosis: a retrospective multicentre study of 48 patients. *Neurological Sciences* 2005; 25: 311-315

Thron A, Wessel K, Linden D, Schroht G, Dichgans J. Superior sinus sagittal thrombosis: neuroradiological evaluation and clinical findings. *J Neurol* 1986; 233: 283-288

Tomasian A, Salamon N, Krishnam MS, Finn JP, Villablanca JP. 3D high-spatial-resolution cerebral MR venography at 3T: a contrast-dose-reduction study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 349-355

Towbin A. The syndrom of the latent cerebral venous thrombosis: its frequency a relation to age and congestive heart failure. *Stroke* 1973; 4: 419-430

Tsai FY, Kostanian V, Rivera M, Lee KW, Chen CC, Nguyen TH. Cerebral venous congestion as indication for thrombolytic treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 675-687

Tsai FY, Wang AM, Matovich VB, Lavin M, Berberian B, Simonson TM, Yuh WT. MR staging of acute dural sinus thrombosis: correlation with venous pressure measurements and implications for treatment and prognosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16: 102-1029

Tzourio C, Woimant F, Drouet L, Ducros A, Bousser MG. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. *Stroke* 2005; 36: 1716-1719

Urban PP, Müller-Forell W. Clinical and neuroradiological spectrum of isolated cortical vein thrombosis. *J Neurol* 2005; 252: 1476-1481

Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Bousser MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-222

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: 229-234

van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18; (4):CD001100.

Ventura P, Cobelli M, Marietta M, Panini R, Rosa MC, Salvioli G. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 405-409

Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, et al. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology* 1987; 162: 779-785

Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J* 2003; 20: 319-325

Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, Kojan S, Sheikh Z, Dai A, Cheema Z. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008; 17: 49-54

Wasenko JJ, Holsapple JW, Winfield JA. Cerebral venous thrombosis: demonstration with magnetic resonance angiography. *Clin. Imaging* 1995; 19: 153-161

Wildberger JE, Mull M, Kilbinger M, Schon S, Vorwerk D. Cerebral sinus thrombosis: rapid test diagnosis by demonstration of increased plasma D-dimer levels. *Rofo* 1997; 167: 527-529

Wilder-Smith E, Kothbauer-Margreiter I, Lämmle B, Sturzenegger M, Ozdoba C, Hauser SP. Dural puncture and activated protein C resistance: risk factors for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 351-356

Wu YW, Hamrick SE, Miller SP, Haward MF, Lai MC, Callen PW, Barkovich AJ, Ferriero DM. Intraventricular hemorrhage in term neonates caused by sinovenous thrombosis. *Ann Neurol* 2003; 54: 123-126

Yadegari S, Ghorbani A, Roohollah S, Abdollahi M, Rostami M. Clinical features, risk factors, and outcome of cerebral venous thrombosis in Tehran, Iran. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(4): 554-558

Zaragoza-Casares P, Gómez-Fernández T, Zato-Gómez de Liaño MA, Zaragoza-García P. Superior sagittal sinus thrombosis and bilateral sixth-nerve palsy in a child with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 753-755

8. Danksagung

Ich möchte dies zum Anlass nehmen, um mich bei den Menschen zu bedanken, die diese Arbeit möglich gemacht haben:

Bei Herr Professor Hartmann, der mir dieses Thema zur Verfügung gestellt hat und mich während der Anfertigung meiner Promotionsarbeit begleitet und mit zahlreichen Tipps und Anregungen und noch mehr Geduld unterstützt hat.

Ein Dank auch an die vielen Patienten, die sich nach Monaten und Jahren einer erneuten Untersuchung zur Verfügung gestellt haben.

Ich möchte mich auch bei meiner Schwester bedanken, die stets mit Verbesserungsvorschlägen und Formulierungshilfen zur Stelle war.

Und nicht zuletzt bei meinen Eltern, die mir wertvolle moralische Stützen sind, auf die ich mich immer verlassen kann und durch die mein Studium überhaupt erst möglich wurde.