

Aus der Klinik für Neurologie der Charité – Campus Mitte

Direktor: Professor Dr. med. K.M. Einhäupl

Habilitationsschrift

Diagnostik und Prognose

blander zerebraler Sinusvenenthrombosen

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Florian Stefan Masuhr

geboren am 8. Januar 1968 in Neuwied am Rhein

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Mattle

2. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Kaps

Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag: 11.02.2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1	Behandlung zerebraler Sinusvenenthrombosen	4
1.2	Schwangerschaft nach zerebraler Sinusvenenthrombose	5
1.3	Thrombophilie-Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose	6
1.4	Bildgebende Diagnostik zerebraler Sinusvenenthrombosen	6
2.	Behandlung zerebraler Sinusvenenthrombosen	8
2.1	Mehraein S, Schmidtke K, Villringer A, Valdueza JM, Masuhr F . Heparin treatment in cerebral sinus and venous thrombosis: patients at risk of fatal outcome. <i>Cerebrovascular Diseases</i> 2003;15:17-21.	8
2.2	Masuhr F , Mehraein S. Cerebral venous and sinus thrombosis. Patients with a fatal outcome during intravenous dose-adjusted heparin treatment. <i>Neurocritical Care</i> 2004;1:355-61.	14
2.3	Masuhr F , Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, Neumann K, Einhäupl K, Mehraein S. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. <i>European Journal of Neurology</i> 2006;13:852-6.	22
3.	Schwangerschaft nach zerebraler Sinusvenenthrombose	28
3.1	Mehraein S, Ortwein H, Busch M, Weih M, Einhäupl K, Masuhr F . Risk of recurrence of cerebral sinus and venous thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry</i> 2003;74:814-6.	
4.	Thrombophilie-Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose	32
4.1	Amberger N, Masuhr F , Valdueza JM, Vetter B, Weih M. A negative personal and family history for venous thrombotic events is not sufficient to exclude thrombophilia in patients with cerebral venous thrombosis. <i>European Journal of Neurology</i> 2004;11:555-8.	
5.	Bildgebende Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose	37
5.1	Klingebiel R, Bauknecht HC, Bohner G, Kirsch R, Berger J, Masuhr F . Comparative evaluation of 2D time-of-flight and 3D elliptic centric contrast enhanced MR venography in patients with presumptive cerebral venous and sinus thrombosis. <i>European Journal of Neurology</i> 2007; 14:139-41.	

6.	Diskussion	44
6.1	Behandlung zerebraler Sinusvenenthrombosen	44
6.2	Schwangerschaft nach zerebraler Sinusvenenthrombose	49
6.3	Thrombophilie-Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose	50
6.4	Bildgebende Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose	51
7.	Zusammenfassung	53
8.	Abkürzungen	55
9.	Literaturverzeichnis	56
10.	Eidesstattliche Erklärung	60

1. Einleitung

1.1 Behandlung zerebraler Sinusvenenthrombosen

Bleibe zerebrale Sinusvenenthrombosen sind selten und machen weniger als 1% aller Schlaganfälle aus. Da Daten zur Inzidenz aus epidemiologischen Studien fehlen, orientieren sich die Angaben zur Häufigkeit an den Ergebnissen prospektiver klinischer Serien, nach denen in Universitätskliniken mit einer Häufigkeit von etwa 5-8 Fällen pro Jahr gerechnet werden kann (Bousser et al. 1985, Einhüpl et al. 1990). Das seltene Auftreten ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass bis heute wesentliche Fragen in der Behandlung nicht endgültig geklärt sind. Zwar konnten zwei kleine Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt 79 Patienten (Einhüpl et al. 1991, de Bruijn und Stam 1999) einen günstigen Effekt einer Antikoagulation (AK) entweder mit intravenösem unfraktioniertem Heparin (UFH) oder subkutan appliziertem nieder-molekularem Heparin zeigen, jedoch war weder eine Studie für sich allein, noch eine Metaanalyse aus beiden Studien für Letalität und Pflegebedürftigkeit statistisch signifikant (Stam et al. 1991, de Bruijn und Stam 1999). Beide Studien belegten aber die Sicherheit einer Heparintherapie auch bei Patienten mit hämorrhagischen Infarkten oder ausgedehnten Blutungen, da es zu keiner Blutungszunahme unter der AK kam. Obwohl als Therapie der Wahl heute allgemein akzeptiert, ist die Antikoagulation zwar eine gute therapeutische Empfehlung, aber streng genommen keine Evidenz-basierte Behandlung (Einhüpl et al. 2006). Eine neue Placebo-kontrollierte Studie zum Wirksamkeitsnachweis der Heparintherapie müsste etwa 300 Patienten einschließen (de Bruijn und Stam 1999), ist aber weder geplant noch zu erwarten, zumal die Mehrzahl der Patienten (ca. 80%) unter der therapeutischen AK einen guten klinischen Verlauf zeigt. Daher steht die Frage, für welche Patienten mit zerebraler Sinusvenenthrombose (SVT) eine AK nicht ausreichend ist, im Mittelpunkt des klinisch-wissenschaftlichen Interesses (Bousser 1999).

In den ersten beiden Originalarbeiten der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift wurde zunächst untersucht, welche Patienten mit SVT trotz einer standardisierten intravenösen Behandlung mit UFH versterben, um Risikofaktoren zu finden, die eine spezielle klinische Charakterisierung dieser Patienten erlauben. Ziel war es, die besonders gefährdeten Patienten mit bisher schlechter Prognose so früh wie möglich zu identifizieren, bei denen ein alternatives therapeutisches Vorgehen, beispielsweise in Form einer lokalen thrombolytischen Therapie, notwendig sein kann und deren Einschluss in zukünftige Therapiestudien

gerechtfertigt ist. In einem weiteren Schritt wurde dezidiert der klinische Verlauf analysiert, um die genaue Todesursache zu ermitteln und damit möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Behandlung dieser Patienten aufzuzeigen.

Ein offener Punkt in der Behandlung der zerebralen Sinusvenenthrombose ist ferner die Frage nach einer präventiven antiepileptischen Therapie. Epileptische Anfälle sind neben Kopfschmerzen und fokalen neurologischen Defiziten das häufigste Symptom bei der initialen Vorstellung der Patienten und treten in 34-50% aller Fälle im Krankheitsverlauf auf (Einhäupl et al. 1990, Ameri und Bousser 1992, Breteau et al. 2003, Ferro et al. 2004). Obwohl epileptische Anfälle keinen unabhängigen Risikofaktor für eine ungünstige Prognose im Langzeitverlauf der SVT darstellen, 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). Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Vorkommen und Letalität dieser Anfälle zu ermitteln sowie Prädiktoren für epileptische Anfälle in der Akutphase der Erkrankung zu identifizieren. Damit soll erreicht werden, eine präventive Behandlung auf diejenigen Patienten zu beschränken, die ein hohes Risiko für das Auftreten früher epileptischer Anfälle haben.

1.2 Schwangerschaft nach zerebraler Sinusvenenthrombose

Zerebrale Sinusvenenthrombosen treten bei Frauen etwa 3-5 mal häufiger auf als bei Männern (de Bruijn et al. 2001, Ferro et al. 2004), da insbesondere hormonelle Faktoren wie die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Schwangerschaft und Wochenbett eine ätiopathogenetische Rolle spielen (de Bruijn et al. 1998). Tritt eine SVT während der Einnahme oraler Kontrazeptiva auf, wird pragmatisch eine andere Verhütungsmethode empfohlen (Masuhr et al. 2004). Dies gilt besonders, wenn gleichzeitig eine hereditäre Thrombophilie vorliegt, da die Kombination beider Faktoren mit einem deutlich erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht (Martinelli et al. 1998a). Bezüglich des Rezidivrisikos während einer Schwangerschaft liegen nur spärliche Daten vor, da diese Frage nie systematisch untersucht wurde. Dies gilt sowohl für Frauen, die unabhängig von einer vorausgegangenen Schwangerschaft an einer SVT erkrankten, als auch für Thrombosen, die während einer früheren Schwangerschaft oder im

Wochenbett auftraten. Die Beratung dieser Patientinnen stellt daher in der klinischen Praxis ein schwieriges Problem dar. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, innerhalb des eigenen Patientinnenguts nachfolgende Schwangerschaften zu untersuchen. Erfasst werden sollten zerebrale und extrazerebrale venöse Thrombosen, die während einer erneuten Schwangerschaft oder im Wochenbett auftraten sowie weitere klinische Komplikationen und die Anzahl der gesund geborenen Kinder. Eine weitere Frage war, ob und wann im Verlauf der Schwangerschaft eine prophylaktische Antikoagulation mit Heparin erfolgte.

1.3 Thrombophilie-Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose

Eine hereditäre Thrombophilie ist neben hormonellen Faktoren der häufigste Risikofaktor für eine zerebrale Sinusvenenthrombose (Ferro et al. 2004). Obwohl sich bei 20-30% der Patienten nach umfangreichen genetischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen auch tatsächlich eine Thrombophilie nachweisen lässt (Weih et al. 2000), stellt sich die Frage, ob nicht bestimmte klinische Faktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder den Ausschluss einer Thrombophilie soweit eingrenzen, dass eine gezielte und damit auch stärker Kosten-effiziente Diagnostik möglich ist. Es ist bekannt, dass eine positive Familienanamnese ein klinisches Charakteristikum von Patienten mit einer hereditären Thrombophilie ist (de Stefano et al. 1996), ohne dass jedoch systematische Untersuchungen zur Wertigkeit einer detaillierten Eigen- und Familienanamnese als Screening-Methode zur Diagnostik einer Thrombophilie bei Patienten mit SVT vorliegen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, ob mit Hilfe einer detaillierten Eigen- und Familienanamnese eine ausreichend große diagnostische Sicherheit erreicht werden kann, um ungezielte und teure genetische bzw. gerinnungsphysiologische Untersuchungen zu vermeiden.

1.3 Bildgebende Diagnostik zerebraler Sinusvenenthrombosen

Die klinische Symptomatik zerebraler Sinusvenenthrombosen reicht von isolierten Kopfschmerzen über fokale-neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle bis hin zu hochgradigen Vigilanzstörungen. Aufgrund der Vielfalt der klinischen Syndrome und der Variabilität des klinischen Verlaufs kommen viele Differenzialdiagnosen in Frage, so dass eine rein klinische Diagnosestellung in der Regel nicht möglich ist.

Dies erklärt den hohen Stellenwert der neuroradiologischen Diagnostik, die erst eine definitive Sicherung der Diagnose erlaubt. Die konventionelle oder digitalisierte arterielle 4-Gefäß-Angiographie war lange Zeit der „Gold-Standard“ in der Diagnostik der SVT (Barnes et al. 1983, Bousser et al. 1985). Heute stehen mit der zerebralen Computertomographie (CCT) in Kombination mit einer venösen CT-Angiographie (CTA) sowie der Magnetresonanztomographie (MRT) in Kombination mit der Magnetresonanzvenographie (MRV) weniger invasive Verfahren zur Sicherung der Diagnose zur Verfügung (Übersicht bei Masuhr et al. 2004). Die MRT und nicht-invasive zwei-dimensionale (2D) MRV in der „time-of-flight“ (TOF) Technik sind heute die am weitesten verbreiteten bildgebenden Verfahren in der Diagnostik zerebraler Sinusvenenthrombosen. Die 2D TOF MRV nutzt die Bewegung der Protonen im Blutfluss zur Darstellung der Gefäße und ist daher anfällig für Artefakte in Bereichen, in denen aufgrund anatomischer Varianten eine Verminderung des Blutflusses vorliegt. Hier kann häufig nicht sicher zwischen einem hypoplastischen Sinus oder einem thrombotischen Verschluss differenziert werden. In der klinischen Praxis werden daher nicht selten Patienten unter dem Verdacht einer SVT als Notfälle ins Krankenhaus eingewiesen, bei denen aufgrund von Kopfschmerzen eine MRT und 2D TOF MRV angefertigt wurden, die dann, methodisch bedingt, einen Artefakt mit „Verdacht auf den Verschluss eines Sinus“ zeigen. Ziel dieser Arbeit war es, die 2D TOF MRV mit einer neuen kontrastverstärkten MRV hinsichtlich Bildqualität, Beurteilung der venösen Sinus und Hirnvenen sowie der Notwendigkeit weiterführender diagnostischer Schritte zum definitiven Ausschluss oder Nachweis einer SVT zu vergleichen.

2. Behandlung zerebraler Sinusvenenthrombosen

2.1 Heparin-Therapie der zerebralen Sinusvenenthrombose: Risikofaktoren für einen letalen Krankheitsverlauf.

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

In dieser Studie untersuchten wir den Krankheitsverlauf von 79 Patienten mit zerebraler Sinusvenenthrombose, die alle Dosis-adaptiert intravenös mit unfraktioniertem Heparin (UFH) behandelt wurden, um Faktoren für einen letalen Krankheitsverlauf unter einem standardisierten Therapieregime zu ermitteln. Acht (10%) der 79 Patienten verstarben, wobei es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Letalität und Grad der Vigilanzstörung zu Beginn der Behandlung gab. Während alle 64 bei Behandlungsbeginn wachen oder allenfalls somnolenten Patienten überlebten, verstarben acht von 15 Patienten (53%), die beim Start der Heparintherapie soporös oder komatös waren ($p < 0,00001$). Weiterhin fanden sich ein höheres Lebensalter und das Ausmaß der Verlängerung der mittleren venösen intrakraniellen Zirkulationszeit in der digitalen Subtraktionsangiographie als signifikante Faktoren, die mit einer erhöhten Letalität assoziiert waren. Für eine Beteiligung der inneren Hirnvenen und das Vorliegen einer intrakraniellen Blutung vor Behandlungsbeginn fand sich lediglich ein statistischer Trend. Insgesamt war eine ausgeprägte Vigilanzstörung vor Beginn der Behandlung der wichtigste Faktor für einen letalen Verlauf der zerebralen Sinusvenenthrombose unter einer standardisierten intravenösen Therapie mit Dosis-adaptiertem UFH. Die hochgradig vigilanzgestörten Patienten stellen eine Subgruppe dar, für die möglicherweise alternative Therapiestrategien wie eine lokale Thrombolyse in Frage kommen. Zukünftige Therapiestudien, die eine lokale Thrombolyse mit einer Antikoagulation vergleichen, sollten insbesondere Patienten mit einer Vigilanzstörung zu Beginn der Behandlung rekrutieren.

2.2 Tödliche Verläufe einer zerebralen Sinusvenenthrombose unter einer standardisierten Dosis-adaptierten intravenösen Heparintherapie.

Masuhr F, Mehraein S. Cerebral venous and sinus thrombosis. Patients with a fatal outcome during intravenous dose-adjusted heparin treatment.

Neurocritical Care 2004;1:355-61.

In dieser Arbeit analysierten wir detailliert den klinischen Verlauf von acht Patienten mit einer SVT, die unter einer standardisierten Dosis-adaptierten intravenösen Behandlung mit unfraktioniertem Heparin verstarben. Alle Patienten wiesen bei Behandlungsbeginn eine hochgradige Vigilanzstörung auf, zwei waren soporös, sechs komatös. Angiographisch war bei allen Patienten eine ausgeprägte Thrombosierung des zerebralen Venensystems nachweisbar. Bei drei Patienten konnte keine suffiziente therapeutische Antikoagulation innerhalb von 36 Stunden erreicht werden, zwei Patienten verstarben innerhalb dieses Zeitraums. Bei zwei Patienten kam es nach einer deutlichen Besserung des klinischen Zustandes während einer Unterbrechung der Antikoagulation zu einer sekundären Verschlechterung mit letalem Ausgang. Todesursache bei sieben Patienten war ein unkontrollierbarer Anstieg des intrakraniellen Drucks mit der Folge einer transtentoriellen Herniation. Ein Patient verstarb infolge eines Kreislaufversagens aufgrund einer schweren extrakraniellen Blutungskomplikation. Obwohl einerseits eine insuffiziente Antikoagulation die Teilursache des letalen Verlaufs bei einigen Patienten gewesen sein könnte, ist andererseits eine Heparintherapie bei Patienten mit ausgeprägter Vigilanzstörung und extensiver Thrombosierung des zerebralen Venensystems wahrscheinlich nicht ausreichend, um eine rasche Rekanalisation und damit suffiziente Reduktion des intrakraniellen Drucks zu erreichen. Diese Patienten sollten zukünftig in Behandlungsstudien eingeschlossen werden, die therapeutische Ansätze wie beispielsweise eine lokale thrombolytische Therapie oder eine Kraniektomie zur Behandlung der intrakraniellen Drucksteigerung untersuchen, da eine transtentorielle Herniation die führende Todesursache dieser Patienten war.

2.3 Inzidenz und Prädiktoren früher epileptischer Anfälle in der Akutphase der zerebralen Sinusvenenthrombose.

Masuhr F, Busch M, Amberger N, Ortwein H, Weih M, Neumann K, Einhäupl K, Mehraein S. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis.

European Journal of Neurology 2006;13:852-6.

Epileptische Anfälle gehören zu den häufigsten Symptomen zerebraler Sinusvenenthrombosen. In dieser Studie untersuchten wir Risiko und Prädiktoren für frühe epileptische Anfälle in der Akutphase der Erkrankung. Demographische, klinische und radiologische Charakteristika von 194 konsekutiven Patienten wurden in einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich einer signifikanten Assoziation mit frühen epileptischen Anfällen untersucht. Bei 86 Patienten (44,3%) traten in der Akutphase epileptische Anfälle auf, ein Status epilepticus fand sich bei 11 (12,8%) dieser Patienten und war mit einer dreifach höheren Letalität verbunden (36,4% gegenüber 12%). In der multivariablen Analyse zeigten sich ein fokales motorisches Defizit (OR 5,8; 95% CI 2,98 – 11,42; $p < 0,001$), das Vorliegen einer intrakraniellen Blutung (OR 2,8; 95% CI 1,46 – 5,56; $p = 0,002$) sowie eine kortikale Venenthrombose (OR 2,9; 95% CI 1,43 – 5,96; $p = 0,003$) als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten von frühen epileptischen Anfällen in der Akutphase der zerebralen Sinusvenenthrombose. Patienten mit fokalen motorischen Ausfällen, kortikaler Venenthrombose und einer intrakraniellen Blutung hatten das höchste Risiko für das Auftreten von frühen epileptischen Anfällen. Sie stellen eine Patientengruppe dar, für die eine prophylaktische antiepileptische Therapie erwogen werden sollte, da jeder achte Patient mit frühen epileptischen Anfällen einen Status epilepticus hatte, und dieser mit einer erhöhten Letalität verbunden war.

3. Schwangerschaft nach zerebraler Sinusvenenthrombose

3.1 Rezidivrisiko einer zerebralen Sinusvenenthrombose während nachfolgender Schwangerschaft und im Wochenbett.

Mehraein S, Ortwein H, Busch M, Weih M, Einhäupl K, Masuhr F. Risk of recurrence of cerebral sinus and venous thrombosis during subsequent pregnancy and puerperium *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2003;74:814-6.

Hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft und im Wochenbett sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von zerebralen und extrazerebralen venösen Thrombosen verbunden. Wir untersuchten das Rezidivrisiko für zerebrale Sinusvenenthrombosen (SVT) während nachfolgender Schwangerschaften bei Patientinnen, die im gebärfähigen Alter an einer SVT erkrankt waren. Aus einer Serie von 125 konsekutiven Patienten identifizierten wir 39 Frauen, die dieses Kriterium erfüllten und nachuntersucht werden konnten. Die Datenerhebung erfolgte telefonisch anhand eines standardisierten Fragebogens. Bei 14 dieser 39 Frauen traten in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 10,2 Jahren 22 Schwangerschaften auf. Das mittlere Erkrankungsalter zum Manifestationszeitpunkt der SVT betrug 25,6 Jahre, die mittlere Latenz bis zur ersten nachfolgenden Schwangerschaft betrug 5,3 Jahre. Bei vier Frauen waren die Hirnvenenthrombosen während vorausgegangener Schwangerschaften aufgetreten. Innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums kam es bei keiner dieser Frauen während der Schwangerschaft oder im Wochenbett zu einem Rezidiv der Sinusvenenthrombose und es traten auch keine extrazerebralen Thrombosen auf. Es wurden 19 gesunde Kinder geboren, eine Schwangerschaft trat unter einer Behandlung mit Marcumar auf und wurde aufgrund des teratogenen Risikos unterbrochen, zwei endeten mit einem spontanen Abort. Während der Mehrzahl der Schwangerschaften erfolgte keine prophylaktische Antikoagulation mit Heparin. Unsere Serie sowie weitere Kasuistiken aus der Literatur legen nahe, dass das Rezidivrisiko bei nachfolgenden Schwangerschaften gering ist und eine vorausgegangene Sinusvenenthrombose nicht gegen eine zukünftige Schwangerschaft spricht.

4. Thrombophilie-Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose

4.1 Eine negative Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich früherer venöser Thrombosen ist nicht ausreichend um eine Thrombophilie bei Patienten mit zerebralen Venenthrombosen auszuschließen.

Amberger N, Masuhr F, Valdueza JM, Vetter B, Weih M. A negative personal and family history for venous thrombotic events is not sufficient to exclude thrombophilia in patients with cerebral venous thrombosis.

European Journal of Neurology 2004;11:555-8.

Eine hereditäre Thrombophilie findet sich bei 20-30% der Patienten mit zerebraler Sinusvenenthrombose (SVT) als Risikofaktor. Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob eine ausführliche Eigenanamnese (EA) und Familienanamnese (FA) bezüglich venöser thrombotischer Ereignisse in der Vorgeschichte anhand eines strukturierten Fragebogens als einfaches klinisches Kriterium ausreichend ist, um eine mögliche hereditäre Thrombophilie mit hinreichender Sicherheit anzunehmen oder auszuschließen. In die Studie wurden 56 Patienten mit Sinusvenenthrombose eingeschlossen, bei denen eine vollständige Untersuchung bezüglich thrombophiler Faktoren (Faktor V Leiden Mutation, Prothrombin G20210A Mutation, Antithrombin Mangel, Protein S und Protein C Mangel) erfolgt war. Bei 14 (25%) der 56 Patienten fanden sich ein oder mehrere thrombophile Faktoren, hauptsächlich eine heterozygote Faktor V Leiden Mutation. Patienten mit einer Sinusvenenthrombose und einer hereditären Thrombophilie hatten häufiger eine positive Familien- und Eigenanamnese für vorausgegangene venöse Thrombosen als Patienten ohne Thrombophilie (43% vs. 31%; $p=0,52$ und 14% vs. 10%; $p=0,63$), jedoch war der Unterschied nicht groß genug, um die beiden Gruppen mit ausreichender Sicherheit zu unterscheiden. Der positive prädiktive Wert einer positiven Familien- und Eigenanamnese für eine Thrombophilie bei SVT war sehr niedrig (FA:0,31; EA:0,33). Der negative prädiktive Wert war deutlich höher (FA:0,78; EA:0,76), jedoch nicht hoch genug, um eine Thrombophilie bei negativer Familien- und Eigenanamnese auszuschließen. Zusammengefasst ist eine negative Eigen- und Familienanamnese unzureichend, um eine Thrombophilie mit ausreichender Sicherheit auszuschließen, so dass alle Patienten mit einer Sinusvenenthrombose auf das Vorliegen einer Thrombophilie untersucht werden sollten.

5. Bildgebende Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose

5.1 Vergleich der 2D time-of-flight und der 3D elliptisch-zentrischen kontrastverstärkten Magnetresonanzenvenographie bei Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer zerebralen Sinusvenenthrombose.

Klingebiel R, Bauknecht HC, Bohner G, Kirsch R, Berger J, Masuhr F. Comparative evaluation of 2D time-of-flight and 3D elliptic centric contrast-enhanced MR venography in patients with presumptive cerebral venous and sinus thrombosis.

European Journal of Neurology 2007; 14:139-43.

Die zwei-dimensionale time-of-flight (2D TOF) Magnetresonanzenvenographie (MRV) ist heute das am weitesten verbreitete nicht invasive Verfahren in der Diagnostik zerebraler Sinusvenenthrombosen (SVT). Die 2D TOF MRV nutzt die Bewegung der Protonen im Blutfluss zur Darstellung der Gefäße und ist daher anfällig für Artefakte in Bereichen, in denen aufgrund anatomischer Varianten eine Verminderung des Blutflusses vorliegt. Hier kann häufig nicht sicher zwischen einem hypoplastischen Sinus oder einem thrombotischen Verschluss differenziert werden. Wir verglichen daher die 2D TOF MRV mit einer kontrastverstärkten drei-dimensionalen Gradienten-Echo Sequenz MRV (3D MRV), die als besonderes Merkmal eine elliptisch-zentrische k-Raum Auslesung beinhaltet. Im Zentrum des sogenannten k-Raumes, eines virtuellen Datenraumes in der MR-Bildgebung, wird die Kontrast-Information des MR-Bildes abgelegt, so dass eine zeitgerechte Auslesung dieser Bildinformation kontrastreiche Bilder liefert. Damit werden kleinere Gefäße und geringere Kontraste z.B. bei Flussminderungen im Bild erfasst, die sonst nicht adäquat visualisierbar wären. Insgesamt wurden 25 Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer zerebralen SVT mit beiden Techniken untersucht. Die Ergebnisse wurden geblindet von zwei Neuroradiologen hinsichtlich der Bildqualität, Beurteilung der venösen Sinus und Hirnvenen sowie der Notwendigkeit weiterführender diagnostischer Schritte zum definitiven Ausschluss oder Nachweis einer SVT beurteilt. Dabei ergaben sich eine signifikant bessere Bildqualität in der 3D MRV und eine bessere Beurteilungsmöglichkeit der venösen Gefäße im Vergleich zur 2D TOF MRV. Sensitivität und Spezifität betragen 85,7% bzw. 97,2% für die 3D MRV im Vergleich zu 71,4% bzw. 55,6% für die 2D TOF MRV. Eine weiterführende Diagnostik war signifikant seltener bei der 3D MRV notwendig (28% vs. 66% für die 2D TOF MRV, $p < 0,001$) und auch die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern in der Beurteilung der

Bilder war signifikant besser für die 3D MRV (93,1% vs. 70,9% für die 2D TOF MRV, $p < 0,001$). Die Ergebnisse dieser Studie liefern weitere Hinweise für die Überlegenheit einer 3D MRV gegenüber einer 2D TOF MRV für die Diagnose oder den Ausschluss einer zerebralen Sinusvenenthrombose.

6. Diskussion

6.1 Behandlung zerebraler Sinusvenenthrombosen

In der vorliegenden Arbeit war eine schwere Vigilanzstörung zu Beginn der intravenösen Therapie mit UFH der wichtigste Faktor, der mit erhöhter Letalität assoziiert war. Die Hälfte der Patienten, die zu Beginn der Antikoagulation soporös oder komatös waren, verstarb. Demgegenüber starb kein Patient, der bei Therapiebeginn wach oder somnolent war. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen der einzigen publizierten Studie, in der Letalität ebenfalls der alleinige Endpunkt war und fast alle der verstorbenen Patienten (93%) mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin (low-molecular-weight heparin, LMWH) behandelt worden waren (Canhão et al. 2005). Bei dieser Studie handelt es sich um eine Subgruppenanalyse der Internationalen Studie zum Verlauf zerebraler Sinusvenenthrombosen (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis, ISCVT), die mit 624 eingeschlossenen Patienten die bisher größte prospektive Observationsstudie darstellt (Ferro et al. 2004). Im Verlauf der akuten Phase der SVT bis zur Krankenhausentlassung verstarben 27 (4,3%) der 624 Patienten, 21 (3,4%) von diesen innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn. Ein Koma war der stärkste Prädiktor für Letalität. Weitere Prädiktoren waren eine Beteiligung der inneren Hirnvenen sowie intrazerebrale Blutungen, die in unserer Studie vermutlich aufgrund der niedrigen Fallzahl nur einen statistischen Trend hinsichtlich einer erhöhten Letalität zeigten. Neben den bereits genannten Prädiktoren waren epileptische Anfälle und eine strukturelle Läsion (Blutung oder venöser Infarkt) in der hinteren Schädelgrube statistisch signifikant mit erhöhter Letalität assoziiert (Canhão et al. 2005). Ein Nachteil der vorliegenden Studie im Vergleich zur ISCVT-Subgruppenanalyse liegt in der Methodik begründet. Obwohl es sich um eine prospektive Serie konsekutiver Patienten handelt, gab es keine präspezifizierten Endpunkte oder Hypothesen, so dass es sich streng genommen um eine retrospektive Analyse handelt. Auch war die Anzahl der letalen Verläufe gering, so dass keine multivariable Analyse in Frage kam. Mittlerweile wurden von uns 141 konsekutive Patienten nach einem standardisierten Therapieprotokoll behandelt. Eine multivariable Analyse (unveröffentlichte Ergebnisse) dieser Daten mit dem kombinierten Endpunkt ‚Tod oder Pflegebedürftigkeit‘ (Punktwert von ≥ 3 auf der modifizierten Rankin Skala), ergibt Koma, intrakranielle Blutung bei der Aufnahme, Alter, männliches Geschlecht und das Vorliegen von Paresen als unabhängige Prädiktoren eines ungünstigen Outcomes, was mit den Ergebnissen prospektiver

Studien gut vereinbar ist. In der Placebo-kontrollierten Therapiestudie von de Bruijn und Mitarbeitern (2001) waren Koma und zerebrale Blutung in der multivariablen Analyse signifikant mit einem schlechten Krankheitsverlauf assoziiert. Die Hälfte der eingeschlossenen Patienten waren in therapeutischer Dosis mit LMWH behandelt worden. In der ISCVT-Studie waren neben ätiologischen Faktoren (Malignome und Infektionen) Koma bei der Aufnahme, Alter, männliches Geschlecht, Nachweis von Blutungen im CCT und Beteiligung der inneren Hirnvenen, Prädiktoren für einen ungünstigen Krankheitsverlauf (Ferro et al. 2004). Die in weiten Teilen übereinstimmenden Ergebnisse aller Arbeiten sprechen für die Plausibilität der Einzelstudien.

Die vorliegende Studie bietet im Vergleich zu den genannten Arbeiten den Vorteil, dass alle 79 Patienten nach einem einheitlichen Protokoll Dosis-adaptiert unter regelmäßigem Monitoring der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit intravenös mit UFH behandelt wurden, und damit ein standardisiertes Behandlungsregime vorlag. In der Studie von de Bruijn und Mitarbeitern (2001) waren lediglich 30 Patienten antikoaguliert worden, so dass die Autoren keine separate Analyse der behandelten Patienten allein vornahmen. In der multi-zentrischen ISCVT-Studie (Ferro et al. 2004) unterlag die Behandlung den lokalen Gegebenheiten. In der akuten Phase wurden 83% der Patienten entweder mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin behandelt, wobei keine Angaben über Dosis (LMWH), Zielwerte (UFH) oder Verlauf der therapeutischen AK gemacht wurden. Dies wird dann relevant, wenn man versucht, die letalen Behandlungsverläufe zu analysieren. Sowohl in der ISCVT-Subgruppenanalyse (20 von 27 Patienten), als auch in unserer Studie (7 von 8 Patienten), war ein unkontrollierbarer Anstieg des intrakraniellen Drucks mit der Folge einer transtentoriellen Herniation die führende Todesursache (Canhão et al. 2005). Dabei konnten zwei Mechanismen unterschieden werden. Entweder kam es aufgrund einer großen unilateralen hemispheriellen Blutung zu einer lateralen Einklemmung, oder es lag ein generalisiertes Hirnödem mit multifokalen Läsionen und konsekutiver axialer Einklemmung vor. In einer Analyse des Behandlungsverlaufs unserer Patienten konnte aufgrund der regelmäßigen Kontrolle der AK gezielt nach Abweichungen vom Behandlungsprotokoll gesucht werden. So war es bei zwei der verstorbenen Patienten trotz einer zunächst deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik nach einer Reduktion der Intensität oder Unterbrechung der AK zu einer dramatischen Verschlechterung mit letalem Ausgang gekommen. Eine insuffiziente Antikoagulation ist die häufigste Ursache für eine sekundäre Verschlechterung (Bousser 1999). Bei drei Patienten konnte keine ausreichende therapeutische AK innerhalb von 36 Stunden erreicht werden, zwei Patienten starben innerhalb dieses Zeitraums. Damit könnte

zumindest bei fünf der acht Patienten eine insuffiziente AK für den letalen Verlauf verantwortlich gewesen sein. In der ISCVT-Studie (Canhão et al. 2005) waren 19 (70%) der 27 in der akuten Phase gestorbenen Patienten mit UFH in einer therapeutischen Dosis behandelt worden. Hier wäre eine Analyse des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit von der AK sinnvoll, da auch bei diesen Patienten ein Zusammenhang zwischen Unterbrechung oder unzureichender Intensität der Heparintherapie und dem letalen Verlauf bestehen könnte. Bei fünf gestorbenen Patienten in unserer Studie war es entweder zur Progredienz oder Rezidiven von intrazerebralen Blutungen im Krankheitsverlauf gekommen. Ein Zusammenhang mit der AK ist bei vier dieser Patienten unwahrscheinlich, da die Blutungen unter einer insuffizienten bzw. pausierten Heparintherapie auftraten und autoptisch für SVT typische Diapedeseblutungen nachgewiesen werden konnten.

Vermutlich sind die Blutungskomplikationen vielmehr Folge eines ausgedehnten und progredienten thrombotischen Verschlusses der Hirnvenen und weniger als Komplikationen der Heparintherapie zu sehen. Für diese Hypothese spricht auch eine weitere ISCVT-Subgruppenanalyse, die gezielt den Krankheitsverlauf von Patienten mit SVT und intrazerebralen Blutungen untersucht hat (Girot et al. 2007). Insgesamt erhielten 73% dieser Patienten Heparin in therapeutischer Dosis. Alle Patienten, bei denen es im Behandlungsverlauf zum Auftreten neuer intrazerebraler Blutungen kam und die trotzdem einen günstigen Krankheitsverlauf zeigten, waren in therapeutischer Dosis antikoaguliert. Patienten mit neuen Blutungen, die einen schlechten Krankheitsverlauf hatten, waren signifikant seltener therapeutisch antikoaguliert und hatten signifikant häufiger bereits eine initiale Blutung bei Präsentation. Dies deutet auch auf einen in einzelnen Studienzentren zurückhaltenden Einsatz von Heparin bei intrazerebralen Blutungen, obwohl die Sicherheit der Antikoagulation bei SVT auch in dieser Konstellation nachgewiesen ist (Einhäupl et al. 1991, de Bruijn und Stam 1999). In unserer Analyse von 141 therapeutisch antikoagulierten Patienten (unveröffentlichte Daten) war, wie in der ISCVT-Studie (Ferro et al. 2004), eine intrazerebrale Blutung ein prognostisch ungünstiger Faktor. Fügt man jedoch auch Veränderungen im Behandlungsverlauf in eine multivariable Analyse ein, so war nur die Kombination aus einer initialen Blutung und einer sekundären Blutung prognostisch ungünstig, nicht jedoch die initiale oder die sekundäre Blutung allein. Auch diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Auftreten von sekundären Blutungen im Verlauf einer therapeutischen AK nicht als Komplikation der Heparintherapie zu werten ist, sondern die Antikoagulation, zumindest wenn sie suffizient durchgeführt wurde, nicht ausreichend ist, den progredienten thrombotischen Prozess aufzuhalten.

Aus den Ergebnissen der publizierten Studien lässt sich ein Risikoprofil für letale Krankheitsverläufe identifizieren, so dass der Einschluss hochgradig gefährdeter Patienten mit SVT in zukünftige kontrollierte Therapiestudien gerechtfertigt scheint: Patienten mit progredienter Vigilanzstörung und einer hemispheriellen Blutung mit drohender transtentorieller Herniation könnten – wie in Einzelfällen bereits beschrieben (Stefini et al. 1999) – einer dekompressiven Trepanation zugeführt werden. Die Blutung sollte dabei nicht ausgeräumt werden, da aufgrund der Pathophysiologie der Diapedeseblutung eine komplette Resorption auch großer Blutungen nach Normalisierung des venösen Abflusses ohne schwere neurologische Defizite möglich ist (Villringer et al. 1994). Nach Kontrolle des intrakraniellen Drucks durch die Operation wäre eine Randomisierung der Patienten in zwei Gruppen möglich, eine zur therapeutischen AK, die andere zur lokalen Thrombolyse. Dieses Vorgehen wäre prinzipiell auch bei Patienten mit bihemispheriellen Läsionen und drohender axialer Herniation denkbar. In jedem Fall muss eine solche Studie multi-zentrisch im Rahmen internationaler Kooperation angelegt werden, um die notwendige Patientenzahl zu erreichen.

Frühe epileptische Anfälle traten in unserer Serie bei 86 (44,3%) der 194 eingeschlossenen Patienten auf. Die vorliegende Studie bestätigt damit die hohe Inzidenz epileptischer Anfälle bei zerebralen Sinusvenenthrombosen. Ein Status epilepticus fand sich bei über 12% der Patienten mit frühen epileptischen Anfällen, und war mit einer dreifach erhöhten Letalität assoziiert. In der ISCVT-Studie waren epileptische Anfälle kein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Morbidität und Letalität innerhalb eines medianen Nachbeobachtungszeitraums von 16 Monaten (Ferro et al. 2004). In der Subgruppenanalyse der ISCVT-Studie, die Todesursachen und Prädiktoren für einen frühen Tod innerhalb von 30 Tagen nach Symptombeginn analysierte (Canhão et al. 2005), waren epileptische Anfälle jedoch neben Koma, einer Beteiligung der inneren Hirnvenen, intrazerebralen Blutungen sowie Läsionen der hinteren Schädelgrube in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse signifikant mit einer frühen Letalität assoziiert. Damit stellen epileptische Anfälle bei einzelnen Patienten mit SVT eine potenziell letale Komplikation dar. Zudem erforderten Serien von epileptischen Anfällen, insbesondere ein Status epilepticus, in unserer Studie eine längere intensivmedizinische Behandlung. Vor dem Hintergrund dieser Daten muss die Frage nach einer präventiven antiepileptischen Therapie gestellt werden. In einer kürzlich publizierten europäischen Leitlinie zur Behandlung der SVT (Einhäupl et al. 2006) wurde empfohlen, eine präventive Behandlung nur bei Patienten mit einem hohen Risiko für frühe epileptische Anfälle in Erwägung zu ziehen, da es keine kontrollierten Daten gibt, die die Effektivität einer

solchen Therapie belegen. Da eine kontrollierte Therapiestudie zumindest in absehbarer Zeit nicht zu erwarten ist, kommt der Identifizierung von klinischen und neuroradiologischen Prädiktoren früher epileptischer Anfälle eine wichtige Bedeutung zu, um Hochrisikopatienten besser zu charakterisieren. Bei Erstellung der Therapieleitlinie lag zu diesem Thema nur eine Studie vor, die fokale sensible Defizite und eine strukturelle Läsion im Aufnahme CCT/MRT als unabhängige Prädiktoren nachwies (Ferro et al. 2003). Die vorliegende Studie ergibt zusätzlich eine kortikale Venenthrombose und fokale motorische Ausfälle als Prädiktoren früher epileptischer Anfälle. Eine intrazerebrale Blutung ist der maßgebliche neuroradiologische Befund, der signifikant mit einem erhöhten Anfallsrisiko assoziiert ist.

Fasst man die Ergebnisse beider Studien zusammen, so sind strukturelle Läsionen (intrazerebrale Blutung und venöser Infarkt bzw. Ödem) in der neuroradiologischen Bildgebung, kortikale Venenthrombosen sowie fokale neurologische Defizite (sensible Ausfälle und Paresen) die bisher identifizierten Risikofaktoren für das Auftreten früher epileptischer Anfälle. Bei diesen Patienten mit SVT kann eine präventive antiepileptische Behandlung erwogen werden, während Patienten ohne diese Risikofaktoren (z.B. Patienten mit einer isolierten intrakraniellen Hypertension aufgrund einer nachgewiesenen SVT) nicht antiepileptisch behandelt werden sollten.

Die optimale Dauer einer Therapie von Patienten mit frühen epileptischen Anfällen im Kontext einer zerebralen Sinusvenenthrombose ist unbekannt. Im Vergleich zur hohen Inzidenz von epileptischen Anfällen während der akuten Phase der Erkrankung (35-50%), sind späte epileptische Anfälle im Nachbeobachtungszeitraum mit 4-14% wesentlich seltener (Preter et al. 1996, Ferro et al. 2003 und 2004, Breteau 2003). Von den Patienten mit späten epileptischen Anfällen hatten 85% auch frühe epileptische Anfälle erlitten, und fast alle späten Anfälle traten innerhalb des ersten Jahres auf. Ein Blutungsnachweis im Aufnahme CCT/MRT war der stärkste Prädiktor für späte Anfälle. Eine pragmatische Behandlung könnte demnach für die Dauer eines Jahres bei Patienten mit frühen epileptischen Anfällen und dem Nachweis einer hämorrhagischen Läsion in der zerebralen Bildgebung befürwortet werden. Wahrscheinlich wird die in Kürze verfügbare Analyse der ISCVT-Studie zu diesem Thema weitere Aspekte ergeben.

6.2 Schwangerschaft nach zerebraler Sinusvenenthrombose

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen nicht gegen eine Schwangerschaft nach anamnestisch bekannter zerebraler Sinusvenenthrombose. Während der 22 Schwangerschaften in unserer Untersuchung kam es bei keiner Patientin zu einem Rezidiv oder zum Auftreten extrazerebraler venöser thromboembolischer Komplikationen. Dies galt auch für die vier Patientinnen unserer Serie, bei denen die vorausgegangene SVT in einer Schwangerschaft aufgetreten war. Weitere 41 Schwangerschaften nach SVT ohne zerebrale oder extrazerebrale venöse Thrombosen fanden sich in publizierten Fallberichten oder Serien, wobei 17 Patientinnen zuvor eine Schwangerschafts-assoziierte Hirnvenenthrombose erlitten hatten. In der ein Jahr später publizierten ISCVT-Studie (Ferro et al. 2004) wurden im Nachbeobachtungszeitraum 34 Frauen schwanger. Während dieser Schwangerschaften trat bei einer Patientin ein Rezidiv auf, zwei Patientinnen litten unter extrazerebralen venösen Thrombosen. Insgesamt sprechen auch die Ergebnisse der ISCVT-Studie dafür, dass eine vorausgegangene SVT keine Kontraindikation für nachfolgende Schwangerschaften darstellt. Die bisher publizierten Studien sind jedoch nicht in der Lage, die Notwendigkeit bzw. den Nutzen einer prophylaktischen AK zu beurteilen. In der ISCVT-Studie kamen bei 9% der Frauen während der nachfolgenden Schwangerschaft venöse Thrombosen vor. Abzüglich der Schwangerschafts-assoziierten venösen Thrombosen traten zerebrale (13 Patienten) oder extrazerebrale (17 Patienten) Thrombosen jedoch nur bei 5,2% aller Patienten im Nachbeobachtungszeitraum auf. Damit waren venöse thrombotische Ereignisse während der Schwangerschaft zwar insgesamt selten, jedoch fast doppelt so häufig wie in der Gesamtpopulation. Dies ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass in der ISCVT-Studie lediglich eine von 37 Patientinnen während der Schwangerschaft mit LMWH behandelt wurde (in unserer Serie wurden vier von 14 Patientinnen in prophylaktischer Dosis antikoaguliert). Weiteren Aufschluss könnte eine detaillierte Analyse der Risikofaktoren, insbesondere das Vorliegen einer Thrombophilie, der ISCVT-Patientinnen ergeben. Von extrazerebralen venösen Thrombosen ist bekannt, dass das Rezidivrisiko während nachfolgender Schwangerschaften gering ist, wenn keine hereditäre oder erworbene Thrombophilie vorliegt, und es sich um einen transienten Risikofaktor (z.B. Einnahme oraler Kontrazeptiva) gehandelt hat (Brill-Edwards et al. 2000). Unter diesen Umständen kann auf eine prophylaktische AK verzichtet werden. Umgekehrt ist das Risiko für rezidivierende Thrombosen im Kontext einer Thrombophilie deutlich erhöht.

Das Vorliegen einer Thrombophilie könnte auch unter einem weiteren Aspekt der Analyse wichtig sein. In der ISCVT-Studie traten in 13,5% der Schwangerschaften spontane Aborte auf. Auch hier ist bekannt, dass das Risiko für spontane Aborte bei einigen Thrombophilien wie einer Faktor V Leiden Mutation, einer Prothrombin G20210A Mutation oder einem Protein S Mangel ansteigt (Rey et al. 2003). In unserer Studie traten zwei spontane Aborte bei Frauen auf, die nicht antikoaguliert waren. Ein Nachteil unserer Studie ist jedoch, dass aufgrund des langen Nachbeobachtungszeitraums keine systematischen genetischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen erfolgten. In der ISCVT-Studie erfolgte die systematische Suche nach einer Thrombophilie in 75% der beteiligten Zentren, so dass für die Mehrzahl der Patientinnen Daten vorliegen sollten.

Das höchste Risiko für das Auftreten extrazerebraler Thrombosen besteht im Wochenbett (Ray et al. 1999), so dass eine prophylaktische Antikoagulation bei Frauen mit einer venösen Thrombose in der Vorgeschichte empfohlen wird (Ginsberg et al. 2001). In der ISCVT-Studie werden keine Angaben gemacht, zu welchem Zeitpunkt die venösen Thrombosen bei den drei Patientinnen auftraten. Auch dieser Gesichtspunkt ist für eine weitere Analyse von Bedeutung.

Zusammengefasst sind Komplikationen einer Schwangerschaft nach SVT auch bei unbehandelten Frauen selten. Wenn Kinderwunsch besteht, sollte Patientinnen daher nicht von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Weitere prospektive Studien sind jedoch notwendig, um Nutzen, Risiko und den optimalen Zeitpunkt einer prophylaktischen Antikoagulation zu untersuchen. Therapieentscheidungen können derzeit nur im Analogieschluss nach den Behandlungsempfehlungen für extrazerebrale venöse Thrombosen getroffen werden.

6.3 Thrombophilie-Diagnostik bei zerebraler Sinusvenenthrombose

Das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie hat bei Patienten mit extrazerebralen venösen Thrombosen einen Einfluss auf die empfohlene Dauer einer nachfolgenden oralen Antikoagulation (Büller et al. 2004). Da es keine kontrollierten Daten zur optimalen Dauer einer oralen AK nach einer SVT gibt, richtet sich derzeit die Therapieentscheidung nach dem individuellen Risikoprofil analog zu den Empfehlungen für extrazerebrale venöse Thrombosen. In einer jüngst publizierten europäischen Leitlinie zur Behandlung der SVT

(Einhäupl et al. 2006) wird beim Vorliegen einer „milden“ Thrombophilie wie Protein S und Protein C Mangel, Prothrombin G20210A Mutation sowie heterozygoten Faktor V Leiden Mutation die orale AK für sechs bis 12 Monate empfohlen. Liegt eine „schwere“ Thrombophilie wie Antithrombin Mangel oder homozygote Faktor V Leiden Mutation vor, wird auch nach einer ersten SVT bereits die lebenslange AK empfohlen. Daher wird heute regelhaft bei Patienten mit SVT systematisch nach einer Thrombophilie gesucht (Ferro et al. 2004), obwohl bei einer zu erwartenden Prävalenz von 20-30% (Weih et al. 2000, Ferro et al. 2004) die Mehrzahl der Untersuchungen negativ ausfällt. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch, dass eine gezielte Untersuchung in Abhängigkeit von der Eigen- und Familienanamnese der Patienten für vorausgegangene venöse Thrombosen keine ausreichende Sicherheit besitzt, um auf ein generelles Thrombophilie-Screening zu verzichten. Obwohl Patienten mit einer bekannten Thrombophilie häufiger eine positive Eigen- und Familienanamnese aufwiesen als Patienten ohne Thrombophilie, fand sich bei 21% der Patienten mit negativer Familienanamnese mindestens einer der genannten thrombophilen Faktoren. Dies liegt vermutlich daran, dass eine hereditäre Thrombophilie selten für die Entwicklung einer SVT allein verantwortlich ist; wesentlich häufiger wird diese erst in Kombination mit weiteren Risikofaktoren (orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Malignome) klinisch manifest. Neben der geringen Thrombogenität der meisten Thrombophilien kommt oft auch noch eine geringe Penetranz des genetischen Defekts hinzu, so dass es trotz hereditärer Thrombophilie wahrscheinlicher ist, nicht an einer venösen Thrombose zu erkranken, wenn kein zusätzlicher Risikofaktor vorliegt (Martinelli et al. 1998b).

6.3 Bildgebende Diagnostik bei zerebralen Sinusvenenthrombosen

Minimal oder nicht-invasive Methoden stehen im Mittelpunkt der neuroradiologischen Diagnostik zerebraler Sinusvenenthrombosen (zur Übersicht Masuhr et al. 2004). Insbesondere die Einführung der Mehrschicht-Spiral-CT erlaubt in der Notfalldiagnostik eine rasche und umfassende Visualisierung des gesamten zerviko-zerebralen Gefäßsystems (Klingebiel et al. 2002), ein Vorteil, der bei der Untersuchung der SVT auch von differentialdiagnostischer Bedeutung sein kann. Die Strahlenbelastung und die Verwendung ionisierender Kontrastmittel limitieren jedoch die Indikation dieses Verfahrens insbesondere für Verlaufsuntersuchungen. Im Bereich der kernspintomographischen Untersuchungsverfahren ist die häufig eingesetzte zwei-dimensionale Magnetresonanzenzvenographie in der

„time-of-flight“ Technik (2D TOF MRV) aufgrund methodischer Probleme anfällig für Artefakte in Bereichen, in denen aufgrund anatomischer Varianten eine Verminderung des Blutflusses vorliegt (Ayanzen et al. 2000). In diesen Fällen erwies sich eine kontrastverstärkte drei-dimensionale Gradienten-Echo Sequenz MRV, die als besonderes Merkmal eine elliptisch-zentrische k-Raum Auslesung beinhaltet, in unserer Studie als überlegen. Dabei war der offensichtliche Selektionsbias gewünscht, da es ausschließlich um die Patienten ging, in denen die 2D TOF MRV unklare oder falsch positive Ergebnisse zeigte. Damit konnte also keinesfalls die generelle Überlegenheit einer kontrastverstärkten MRV gegenüber der TOF MRV in der Diagnostik der SVT gezeigt werden. Die Ergebnisse legen jedoch nahe, dass aufgrund der besseren Bildqualität und dadurch genaueren Beurteilung der einzelnen venösen Sinus und Hirnvenen, Fehldiagnosen vermieden werden können und ergänzende neuroradiologische Untersuchungen nur selten notwendig sind.

Die konventionelle arterielle 4-Gefäß-Angiographie bietet gegenüber den etablierten minimal invasiven Untersuchungsverfahren vor allem noch den Vorteil, dass eine Bestimmung der venösen Zirkulationszeiten möglich ist, was von prognostischer Bedeutung sein könnte. Bei unseren Patienten mit einem letalen Krankheitsverlauf unter Heparintherapie waren die venösen Zirkulationszeiten signifikant länger als bei den überlebenden Patienten. Eine dynamische Beurteilung des venösen Abflusses könnte auch bei der Frage nach einem Rezidiv einer SVT hilfreich sein. Für die klinische Besserung der Patienten ist nicht die komplette Rekanalisation der verschlossenen Hirnvenen notwendig, sondern eine Normalisierung des venösen Abflusses. Eine inkomplette oder auch vollständig fehlende Rekanalisation wurde in Nachuntersuchungen mittels MRT und MRV bei bis zu 40% der Patienten nachgewiesen (Strupp et al. 2002, Baumgartner et al. 2003). Kommt es nach initialer Besserung im weiteren Verlauf erneut zu Beschwerden wie beispielsweise Kopfschmerzen, kann bei inkompletter oder fehlender Rekanalisation eine differenzialdiagnostische Zuordnung schwierig sein. Hier wäre der Nachweis von normalen oder pathologisch verlängerten venösen Zirkulationszeiten (insbesondere im Verlauf) von großer Bedeutung. Die Einführung einer dynamischen Magnetresonanzenzvenographie stellt eine der zukünftigen wissenschaftlichen Fragestellungen im Bereich der neuroradiologischen Diagnostik der SVT dar.

7. Zusammenfassung

In den vorliegenden Arbeiten werden die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zur Klinik und Bildgebung der zerebralen Sinusvenenthrombosen erörtert. Von großer prognostischer Bedeutung für die häufig komplizierten und trotz Antikoagulationstherapie zum Teil letalen Verläufe, die genau analysiert werden, sind progrediente Vigilanzstörungen und frühe epileptische Anfälle. Darüber hinaus werden hereditäre und hormonelle Risikofaktoren der zerebralen und extrazerebralen venösen Thrombosen, darunter auch anamnestische Hinweise auf hereditäre Thrombophilien und spezielle katamnestische Daten zu abgelaufenen und nachfolgenden Schwangerschaften diskutiert, insbesondere im Hinblick auf die Antikoagulationstherapie und Prävention. Schließlich wird über erste Resultate der gezielten Anwendung neuer bildgebender Verfahren, wie der drei-dimensionalen kontrastverstärkten Magnetresonanzenzvenographie, im Vergleich mit anderen neuroradiologischen Techniken berichtet.

In der Behandlung der SVT war eine hochgradige Vigilanzstörung bei Beginn einer Dosisadaptierten intravenösen Heparintherapie der wichtigste Faktor, der mit einer erhöhten Letalität assoziiert war. Die Hälfte der Patienten, die zu Beginn der therapeutischen Antikoagulation stuporös oder komatös waren, verstarb. Todesursache bei diesen Patienten war eine transtentorielle Herniation infolge von uni- oder bilateralen Blutungen, Ödemen und venösen Infarkten. Patienten mit ausgeprägten Vigilanzstörungen sollten in zukünftige Therapiestudien eingeschlossen werden, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer lokalen thrombolytischen Behandlung und einer dekompressiven Kraniektomie untersuchen.

Intrazerebrale Blutungen, kortikale Venenthrombosen und fokale motorische Defizite waren Risikofaktoren, die signifikant mit dem Auftreten von frühen epileptischen Anfällen assoziiert waren. Bei fast jedem siebten Patienten mit frühen epileptischen Anfällen trat ein Status epilepticus auf, der mit einer dreifach erhöhten Letalität verbunden war. Damit stellen epileptische Anfälle bei einzelnen Patienten mit SVT eine potenziell tödliche Komplikation dar. Beim Vorliegen der oben genannten Risikofaktoren kann eine präventive anti-epileptischen Behandlung in Betracht gezogen werden, auch wenn deren Wirksamkeit bisher nicht durch systematische Studien nachgewiesen wurde.

Eine vorausgegangene zerebrale Sinusvenenthrombose ist kein Beratungsargument gegen einen weiteren Kinderwunsch. Bei keiner unserer Patientinnen traten während nachfolgender Schwangerschaften zerebrale oder extrazerebrale venöse Thrombosen auf, obwohl die Mehrzahl nicht prophylaktisch mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin behandelt wurde. Ob eine engmaschige klinische Kontrolle während der Schwangerschaft ausreichend ist, oder ob zumindest bei einigen Patientinnen in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil eine prophylaktische Antikoagulation erfolgen sollte, muss in prospektiven Studien weiter untersucht werden.

Die Erhebung einer ausführlichen Eigen- und Familienanamnese bezüglich venöser Thrombosen in der Vorgeschichte reicht nicht aus, um eine hereditäre Thrombophilie bei Patienten mit einer SVT anzunehmen oder auszuschließen. Es gelang bisher nicht, ein einfaches klinisches Instrument zu etablieren, das diesbezüglich eine gezielte Untersuchung ausgewählter Patienten erlaubt. Aufgrund der therapeutischen Relevanz für die weitere Sekundärprävention, sollten daher alle Patienten mit einer SVT, unabhängig von ihrer Eigen- oder Familienanamnese, auf das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie untersucht werden.

Eine drei-dimensionale kontrastverstärkte Magnetresonanzenzvenographie war hinsichtlich der Bildqualität und zur Beurteilung der einzelnen zerebralen Sinus und Hirnvenen einer zwei-dimensionalen „time-of-flight“ Magnetresonanzenzvenographie (2D TOF MRV) deutlich überlegen. In zweifelhaften Fällen, insbesondere, wenn die 2D TOF MRV einen falsch positiven Befund ergab, erlaubte die kontrastverstärkte MRV den sicheren Ausschluss einer SVT. In Zukunft könnte die Kontrastmittel gestützte MRV dazu beitragen, bei Patienten mit dem Verdacht auf eine SVT Fehldiagnosen zu vermeiden, und die Anzahl neuroradiologischer Zusatzuntersuchungen zu reduzieren.

8. Abkürzungen

AK	Antikoagulation
CT	Computertomographie
CCT	zerebrale Computertomographie
CI	95% Konfidenzintervall
ISCVT	International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis
LMWH	Low-molecular-weight heparin
MRT	Magnetresonanztomographie
MRV	Magnetresonanzenographie
OR	odds ratio
SVT	Sinusvenenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
2D TOF MRV	zwei-dimensionale „time-of-flight“ Magnetresonanzenographie
3D MRV	drei-dimensionale, kontrastverstärkte, elliptische-zentrische Magnetresonanzenographie

9. Literaturverzeichnis

Ameri A, Bousser MG (1992) Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 19:87-111.

Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR, Heiserman JE (2000) Cerebral MR venography: normal anatomy and potential pitfalls. *AJNR* 21:74-84.

Barnes BD, Brant-Zawadzki M, Menzer W (1983) Digital subtraction angiography in the diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis. *Neurology* 33:508.

Baumgartner RW, Studer A, Arnold M, Georgiadis D (2003) Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:459-61.

Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P (1985) Cerebral venous thrombosis - a review of 38 cases. *Stroke* 16:199-213.

Bousser MG (1999) Cerebral venous thrombosis. Nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 30:481-3.

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

Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whittom R, Couture G; Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group (2000) Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343:1439-44.

Büller HR, Agnelli G, Hull RH, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE (2004) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126:401S-28S.

Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barrinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators (2005) Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 36:1720-5.

De Bruijn SFTM, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group (1999) Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 30:484-8.

De Bruijn SFTM, de Haan RJ, Stam J for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group (2001) Clinical features and prognostic factors of cerebral venous and sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:105-8.

De Bruijn SFTM, Stam J, Koopmann MMW, Vandenbroucke JP for the Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group (1998) Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 316: 589-92.

De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM (1996) Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 87:3531-44.

Einhäupl KM, Villringer A, Haberl RL (1990) Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. In: Einhäupl KM, Kempfski O. and Baethmann A. (eds.). *Cerebral Sinus Thrombosis: Experimental and Clinical Aspects*. Plenum Press, New York, 149-55.

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

Einhäupl KM, Bousser MG, de Bruijn SFTM, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, Stam J (2006) EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 13:553-9.

Einhäupl KM, Masuhr F (1994) Cerebral venous and sinus thrombosis - an update. *Eur J Neurol* 1:109-26.

Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barrinagarrementeria F, for the ISCVT Investigators (2004) Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 35:664-70.

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

Ginsberg JS, Greei I, Hirsh J (2001) Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 119:122S-31S.

Girot M, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, Leys D, for the ISCVT Investigators (2007) Predictors of outcome in patients with cerebral venous thrombosis and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 38:337-42.

Klingebl R, Busch M, Bohner G, Zimmer C, Hoffmann O, Masuhr F (2002) Multi-slice CT angiography in the evaluation of patients with acute cerebrovascular disease – a promising new diagnostic tool. *J Neurol* 249:43-9.

Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM (1998a) High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Eng J Med* 338:1793-7.

Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM (1998b) Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 92:1353-58.

Masuhr F, Mehraein S, Einhäupl K (2004) Cerebral sinus and venous thrombosis. *J Neurol* 251:11-23.

Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG (1996) Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis – Follow-up of 77 patients. *Stroke* 27: 243-6.

Ray JG, Chan WS (1999) Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 54: 265-71.

Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 361:901-8.

Stam J, Lensing AWA, Vermeulen M, Tijssen JGP (1991) Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis. *Lancet* 338:1154.

Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A (1999) Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery* 45:626-9.

Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T (2002) Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome – a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol* 249:1123-4.

Villringer A, Mehraein S, Einhüpl KM (1994) Pathophysiological aspects of cerebral sinus venous thrombosis. *J Neuroradiol* 21:72-80.

Weih M, Junge-Hülsing J, Mehraein S, Ziemer S, Einhüpl KM (2000) Hereditary thrombophilia with ischemic stroke and sinus thrombosis. Diagnosis, therapy and meta-analysis. *Nervenarzt* 71:936-45.

10. Eidesstattliche Versicherung gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Charité

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

Berlin, den 12.02.2007

Dr. med. Florian Masuhr