



CME

Zertifizierte Fortbildung

Sinus- und Hirnvenenthrombose

Ein Überblick über Ursachen, Diagnostik und Therapie

Jan Heckelmann · Manuel Dafotakis · Jörg B. Schulz

Neurologische Klinik, Universitätsklinik der RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

Zusammenfassung

Die Sinus-/Hirnvenenthrombose ist eine teils fulminant verlaufende, jedoch mit einer Inzidenz von 1,32 Fällen pro 100.000 Personenjahre eher seltene neurologische Diagnose. Nichtsdestotrotz ist die Erkrankung für etwa 0,5–1 % aller Schlaganfälle verantwortlich. Die neurologische Untersuchung zeigt oft ein unspezifisches Bild, gerade bei jüngeren Patientinnen mit akut bis subakut aufgetretenen, lageabhängigen Kopfschmerzen sollte diese Differenzialdiagnose jedoch unbedingt bedacht werden. Im Rahmen dieses Artikels erfolgt die Präsentation der häufigsten Ursachen, einschließlich eines Exkurses zur vakzininduzierten immuntrombotischen Thrombozytopenie (VITT), und es werden Empfehlungen zur klinischen, laborchemischen und bildgebenden Diagnostik gegeben. Zudem werden relevante Komplikationen, mit besonderem Augenmerk auf epileptische Anfälle im Rahmen der Krankheitsentität und die leitliniengemäße Akuttherapie und Sekundärprophylaxe dargestellt.

Schlüsselwörter

Schlaganfall · Vakzininduzierte immuntrombotische Thrombozytopenie · Antikoagulation · Epileptische Anfälle · Sekundärprophylaxe

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit
werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

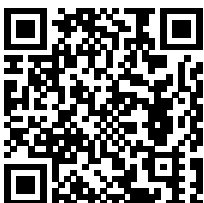
Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden
Sie im CME-Fragebogen am Ende des
Beitrags.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Weiterbildungsbeitrags ...

- kennen Sie die häufigsten Ursachen der Sinus- bzw. Hirnvenenthrombose,
- sind Sie in der Lage, die Akutdiagnostik beim Verdacht auf eine Sinus- bzw. Hirnvenenthrombose zu veranlassen,
- können Sie Akuttherapie und Sekundärprophylaxe der Erkrankung benennen,
- erkennen Sie mögliche Akutkomplikationen der Sinus-/Hirnvenenthrombose sicher und leiten hieraus mögliche Therapieoptionen ab.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Bei einer notfallmäßigen Vorstellung einer 25-jährigen Patientin aufgrund progredienter Kopfschmerzen über mehrere Tage und psychomotorischer Auffälligkeiten zeigten sich im Rahmen der klinischen Untersuchung keine sonstigen relevanten Auffälligkeiten. In der kraniellen Magnetresonanztomographie (cMRT) mit MR-Venographie erfolgt der Nachweis einer ausgedehnten tiefen Hirnvenenthrombose mit supratentoriellen Liquoraufstau (Abb. 1a,b). Trotz sofortigem Beginn einer i.v. Heparinisierung kam es zu einer progredienten Bewusstseinsstörung mit der Notwendigkeit einer Schutzintubation. Bei zunehmendem Liquoraufstau (Abb. 2a) erfolgte die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) und, aufgrund des fulminanten Verlaufs unter suffizienter Antikoagulation, die Entscheidung zur intraarteriellen Lyse im Rahmen einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA). Trotz konsekutiver partieller Wiedereröffnung der venösen Blutleiter entwickelte sich in rascher Folge eine konservativ nicht beherrschbare Hirndruckerhöhung mit bildmorphologisch beginnender Einklemmung (Abb. 2b). Daher erfolgte die Entscheidung zur Hemikraniektomie, hierbei jedoch mors in tabula durch vegetative Entgleisung.

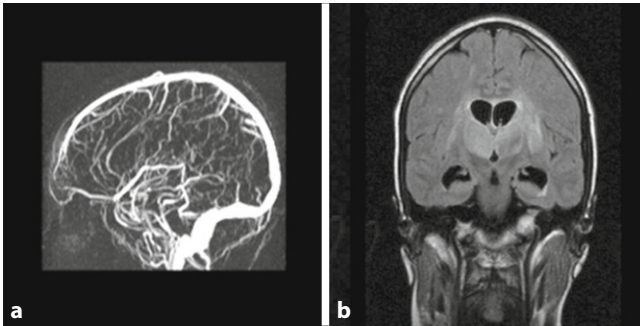


Abb. 1 ▲ **a** Magnetresonanzenvenographie: Verschluss Sinus rectus und innere tiefe Hirnvenen, **b** Magnetresonanztomographie-T2-FLAIR („T2-weighted-fluid-attenuated inversion recovery“; koronar): Schwellung/Ödem Basalganglien

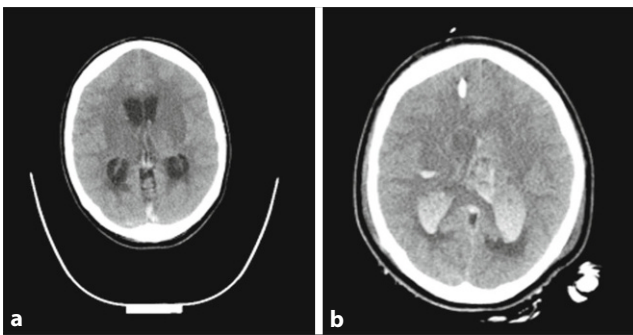


Abb. 2 ▲ **a** Native Computertomographie (CT; axial): progredienter Liquoraufstau und generalisiertes Hirnödeme mit Aufbrauchen der äußeren Liquorräume. Hyperintense innere Hirnvenen und Sinus rectus. **b** Native CT (axial): intraventriculäre Hämorrhagie und drohende Einklemmung, externe Ventrikeldrainage von rechts frontal

Hintergrund

Die 1825 von Ribes [1] erstbeschriebene Sinus- bzw. Hirnvenenthrombose umfasst sowohl Thrombosen der Sinus durae matris als auch der kortikalen und inneren Hirnvenen. Die Entität stellt im klinischen Alltag eine **diagnostische Herausforderung** dar, da

Cerebral venous sinus thrombosis. An overview of causes, diagnostics and treatment

In some cases, cerebral venous sinus thrombosis shows a fulminant progress but with an incidence of 1.32 cases per 100,000 person-years it is relatively rare. Nevertheless, the disease is responsible for around 0.5–1% of all stroke cases. The neurological examination often reveals nonspecific findings but especially in younger patients with acute to subacute position-dependent headaches, this differential diagnosis should definitely be considered. This article presents the most common causes, including a digression on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) as well as recommendations for clinical, laboratory testing and imaging diagnostics. In addition, relevant complications with particular reference to epileptic seizures within the framework of the disease entity and guideline-based acute treatment and secondary prophylaxis are presented.

Keywords

Stroke · Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia · Anticoagulation · Epileptic seizures · Secondary prophylaxis

es sich um eine eher **seltene Erkrankung** handelt und im Rahmen der neurologischen Untersuchung oftmals keine relevanten Auffälligkeiten nachweisbar sind. Aufgrund der **guten Prognose** bei adäquater Behandlung muss das Erkrankungsbild jedoch unbedingt rechtzeitig erkannt werden. Die Diskussion der Erkrankung im Rahmen der COVID („corona virus disease“)-Pandemie, sowohl als Folge einer Sars-CoV2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“)-Erkrankung als auch als potenzielle Impfnebenwirkung, hat zur diesbezüglichen Wachsamkeit maßgeblich beigetragen.

Epidemiologie

Coutinho et al. beschrieben in einer Studie aus dem Jahr 2012 eine Inzidenz des Erkrankungsbildes von 1,32 Fällen pro 100.000 Personenjahren mit einer maximalen Inzidenz von 2,38 bei 20- bis 50-jährigen Frauen. Die **Geschlechterverteilung** wird in der Studie mit etwa 1:3 (Männer:Frauen) angegeben [2]. Insgesamt werden etwa 0,5–1% aller Schlaganfälle durch eine Sinus- oder Hirnvenenthrombose ausgelöst [3, 4]. Aufgrund des teils **subklinischen Verlaufes** ist jedoch tendenziell von einer Unterdiagnose der Erkrankung auszugehen.

► Merke

Die Erkrankung tritt gehäuft bei Frauen im gebärfähigen Alter auf.

Ätiologie

Im Rahmen der Ursachenabklärung ist primär zwischen septischen und aseptischen Sinus- und Hirnvenenthrombosen zu unterscheiden. Eine **septische Genese** (etwa 10–15% der Fälle) wird durch eine **hämatogene Ausbreitung** einer Entzündung im Bereich der dem Sinus vorgeschalteten venösen Blutleiter ausgelöst. Entsprechend der typischen anatomischen Verhältnisse kommt es bei einem Entzündungsfokus im Bereich von Nasennebenhöhlen, der Orbita oder des Gesichtes meistens zu einer Thrombose des Sinus cavernosus, während inflammatorische Prozesse im Bereich

Tab. 1 Mögliche Auslöser von Sinus-/Hirnenvenenthrombosen [4, 5, 6, 7]	
Genetisch bedingte Gerinnungsstörungen	Antithrombinmangel
	Protein-C/S-Mangel
	Faktor-V-Leiden-Mutation
	Prothrombinmutation
	Homozysteinämie durch Methylentetrahydrofolatreduktasemutation
Erworbene Gerinnungsstörungen	Nephrotisches Syndrom
	Antiphospholipidsyndrom
	Homozysteinämie
	Schwangerschaft/Wochenbett
Entzündliche Systemerkrankungen	Systemischer Lupus erythematodes
	Morbus Wegener
	Sarkoidose
	Morbus Behçet
	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
Hämatologische Erkrankungen	Anämie
	Polyglobulie/Polyzythämie/Thrombozythämie
	Sichelzellerkrankung
	HIT-II
	VITT
	Hämatologische Malignome
Medikamente	Orale Kontrazeptiva
	Hormonersatztherapie
	Steroide
Infektionen	Sinusitis/Otitis/Mastoiditis
	Meningitis
	Sepsis
Traumata/iatrogen	Traumatische Kopfverletzung
	Neurochirurgische Eingriffe
	Lumbalpunktion/Ventrikelpunktion
	ZVK-Anlage jugulär
Sonstiges	Dehydratation
<i>HIT</i> heparininduzierte Thrombozytopenie, <i>VITT</i> vakzininduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie, <i>ZVK</i> zentraler Venenkatheter	

des Ohres (im Sinne von Otitiden bzw. Mastoiditis) eher zu einer Thrombose des ipsilateralen Sinus transversus oder des Sinus sigmoideus führen [5].

Bei **aseptischen Sinus-/Hirnenvenenthrombosen** gilt es eine Vielzahl nachweisbarer angeborener oder sekundär erworbener auslösender Faktoren zu beachten, idiopathische Fälle rücken durch die stetige Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten zunehmend in den Hintergrund (etwa 10–20% aller aseptischen Sinus-/Hirnenvenenthrombosen), hierzu tragen insbesondere die in den letzten Jahren relevant bessere Auflösung bildgebender Untersuchungen, z. B. bei tumorbedingter Genese, und die Verbesserungen der genetischen Panel-Diagnostik bei. Bei Betrachtung aller Fälle mit gesicherter Ursache, konnte in der Literatur zumeist ein alleiniger oder additiver Zusammenhang mit einem **prothrombotischen Zustand** nachgewiesen werden (Tab. 1). Bei nichtgenetischen Ursachen ist hierbei die **Steroidtherapie** als wichtigster

Risikofaktor zu nennen (18-fache Risikoerhöhung), bei genetischen Ursachen die **Protein-C-Defizienz** (11-fache Risikoerhöhung; [6]). Analog zur bekannten Virchow-Trias sind zudem Veränderungen der korpuskulären Blutanteile im Sinne einer hämatologischen Grunderkrankungen sowie von Änderungen der Flusseigenschaften des Blutes durch ausgeprägte Dehydratation, insbesondere bei Kindern und geriatrischen Patienten, als mögliche Auslöser zu nennen. Auch Nikotinabusus und die Einnahme einer oralen Kontrazeption sorgen für eine relevante Risikoerhöhung, sowohl isoliert als auch in Kombination.

Weitere, eher seltene, Ursachen sind **rheumatologische Erkrankungen** oder **chronisch-entzündliche Darmerkrankungen**, wohl auch wegen der oft notwendigen Steroidtherapie, sowie traumatische und iatrogene Ursachen im Sinne von Operationskomplikationen sowie durch die Anlage zentraler Venenkatheter oder externer Ventrikel- oder Lumbaldrainagen [4, 5, 6, 7].

► Merke

- Man unterscheidet die septische von der aseptischen Form.
- Wichtigste Risikofaktoren sind die Protein-C-Defizienz (genetische Ursache) sowie eine Steroidtherapie (nichtgenetische Ursache).

Exkurs VITT

Nach Etablierung von **COVID-19-Impfungen** wurde über das gehäufte Auftreten von Sinus- und Hirnenvenenthrombosen innerhalb der ersten 30 Tage nach der (meist ersten) Impfung berichtet, die mit einer ausgeprägten **Thrombozytopenie** einhergeht. Dieses Erkrankungsbild wird inzwischen als vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet. Es kommt durch ursächlich ungeklärte Plättchenfaktor(PF)-4-Antikörperbildung zu einer Aktivierung von Thrombozyten mit nachfolgender Thrombozytopenie. Zur Diagnose führen die für eine Sinus- und Hirnenvenenthrombose typischen Symptome, meist eine Erhöhung von D-Dimeren, der CT- oder MR-venographische Nachweis der Thrombose und der Nachweis einer Thrombozytopenie, positiver PF4-Antikörper und ein pathologischer Thrombozytenfunktionstest [8, 9]. Dieses Erkrankungsbild tritt ausschließlich nach Verwendung der **Vektorimpfstoffe** von AstraZeneca und Johnson&Johnson auf, aber nicht nach Impfung mit den mRNA-Präparaten von BioNTech oder Moderna [10].

Die Prognose der Sinus-/Hirnenvenenthrombose im Rahmen einer VITT ist, auf Basis der aktuellen Datenlage, im Vergleich zur Gesamtprognose der Erkrankung verschlechtert [11].

► Merke

VITT ist nicht mit mRNA-Impfstoffen assoziiert.

Klinische Auffälligkeiten

Häufigstes Symptom einer Sinus- bzw. Hirnenvenenthrombose ist der subakute bzw. akute, meist **lageabhängige Kopfschmerz** (etwa 70% aller Fälle; [12]). Chronische Zephalgien oder ein „thunderclap headache“ sind selten, schließen die Diagnose jedoch nicht aus. Da die Schmerzsymptomatik zumeist durch einen **erhöhten Hirndruck** ausgelöst wird, entweder aufgrund eines z. T. generalisierten

Hirnodems oder durch eine Einblutung, gelingt fundoskopisch oft der Nachweis eines **Papillenödems**, teils auch die Objektivierung von Gesichtsfelddefekten durch Druckschädigung der N. opticus. Bei Thrombosen des Sinus cavernosus, in den meisten Fällen durch eine septische Sinusthrombose, werden oft Augenmuskelparesen oder eine faciale Hypästhesie beobachtet, was durch die räumliche Nähe der entsprechenden Hirnnerven zum Sinus zu erklären ist. Auch eine Bulbusprotrusion ist bei ausgeprägter Thrombosierung theoretisch möglich, jedoch eher mit einer Karotis-Sinus-cavernosus-Fistel vergesellschaftet. Ein weiteres typisches Zeichen einer Sinusthrombose ist das sog. **Griesinger-Zeichen** [13], eine schmerzhafte, oftmals retroaurikuläre ödematöse Schwellung durch einen Aufstau im Bereich der Venae emissariae bei septischer Sinusthrombose im Bereich des Ohres bzw. Mastoiditis.

Fokalneurologische Defizite beim Verschluss einer oberflächlichen Hirnvene entstehen meist durch Ausbildung stauungsbedingter bzw. zytotoxischer Ödeme mit konsekutiver lokalisierter Parenchymschwellung und Verminderung der zerebralen Perfusion im betroffenen Areal [5] und der hierdurch verursachten Entwicklung ischämischer oder hämorrhagischer Stauungsinfarkte. Da es sich um venös bedingte Infarkte handelt, können hierbei klinische Befundkonstellationen auftreten, die sich nicht an „klassische“ Gefäßterritorien halten.

Bei ausgeprägten Sinus- oder Hirnvenenthrombosen mit **generalisiertem Hirnodem** oder bei Affektion der unpaaren V. cerebri magna Galeni mit konsekutiver Stauung im Bereich beider Thalami („innere Hirnvenenthrombose“), wie im o.g. Fallbeispiel, kann es zu ausgeprägten **Bewusstseinsstörungen** mit Notwendigkeit einer Schutzintubation kommen [14].

► Merke

- Typisch ist ein (sub)akuter, lageabhängiger Kopfschmerz.
- Stauungsinfarkte/-blutungen verursachen teils eine Symptomatik, die klassische Gefäßterritorien überschreitet.

Exkurs Epilepsie bei Sinus-/Hirnvenenthrombose

Ein epileptischer Anfall tritt in etwa 20–40 % aller Erkrankungsfälle auf [4, 7, 15], das Auftreten eines **Status epilepticus** ist eher selten, aber mit einer verschlechterten Prognose assoziiert [16]. Statistisch treten iktale Ereignisse primär in der **Frühphase**, d. h. als Initialsymptom bzw. innerhalb der ersten 2 Wochen, auf. Bemerkenswert ist zudem eine vergleichsweise hohe Rate an **postiktalen Todd-Paresen** [16]. **Risikofaktoren** für einen epileptischen Anfall sind das Bestehen einer Hirnvenenthrombose, die Affektion des Sinus sagittalis superior sowie ischämische supratentorielle Läsionen bzw. Hämorrhagien. Darüber hinaus scheinen Schwangerschaft bzw. Wochenbett, weibliches Geschlecht sowie die Faktor-V-Leiden-Mutation ein relevant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Krampfanfällen darzustellen [15, 17]. Bei Patienten, die im Rahmen einer Sinus- bzw. Hirnvenenthrombose einen Krampfanfall erlitten haben, besteht ein **verschlechtertes Outcome** innerhalb des ersten Monats nach Erkrankungsbeginn, meist durch die Entwicklung eines Status epilepticus. Im Anschluss konnten in den bisherigen Studien keine Unterschiede im Vergleich zu Patienten ohne iktales Ereignis nachgewiesen werden [17].

Trotz der recht hohen Rate an epileptischen Anfällen im Rahmen einer Sinus-/Hirnvenenthrombose wird eine prophylaktische Gabe eines **Antikonvulsivums** in den derzeitigen Leitlinien nicht empfohlen. Auch eine rezente Studie aus dem Jahr 2020 zeigte unterstützend kein signifikant erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle im Rahmen einer Sinus-/Hirnvenenthrombose, falls es nicht bereits vor der Diagnose zu einem solchen Ereignis im Sinne eines Frühanfalls gekommen war [18]. Sollte es jedoch im Rahmen der Erkrankung zu einem epileptischen Anfall kommen, wird eine umgehende antikonvulsive Behandlung zur **Prophylaxe** weiterer Anfälle bzw. eines Status epilepticus empfohlen, auch wenn formal noch keine Epilepsie vorliegen sollte [19, 20]. Die Dauer der antikonvulsiven Therapie muss individuell evaluiert werden. Sollten sich in der Verlaufsbildgebung keine relevanten, v. a. kortikalen, strukturellen Defekte zeigen und somit ein akut-symptomatischer Anfall vorliegen, kann die medikamentöse Therapie wieder beendet werden. Im Falle des Nachweises einer solchen persistierenden strukturellen Läsion und somit formalem Bestehen einer läsionellen Epilepsie, empfehlen sich eine längerfristige antikonvulsive Behandlung und die Evaluation eines Absetzversuches.

► Merke

- Epileptische Anfälle sind ein häufiges Symptom in der Frühphase.
- Eine prophylaktische antikonvulsive Therapie wird nicht empfohlen.

Diagnostik

Basis der Diagnose einer Sinus- bzw. Hirnvenenthrombose ist eine **zielgerichtete Anamnese**. Typischerweise berichten Patienten über akut bis subakut aufgetretene, im Verlauf eher zunehmende **Kopfschmerzen** mit Lageabhängigkeit. Im Rahmen des Anamnesegesprächs sollte außerdem eine zeitliche Assoziation zu einer **hormonellen Umstellung** (Beginn/Umstellung einer hormonellen Kontrazeption, Schwangerschaft, Stillzeit) bzw. zu Infektionen oder Operationen im Kopfbereich erfolgen. Mögliche klinische Auffälligkeiten sind, wie im Vorabschnitt dargestellt, vielfältig und primär von Lokalisation und Ausmaß der Thrombose abhängig.

Im Rahmen der **laborchemischen Untersuchungen** sollten, gerade bei Anhalt für die septische Form der Erkrankung, die üblichen **Inflammationsparameter** (Leukozyten, C-reaktives Protein, Prokalcitonin) bestimmt werden. Die europäische Leitlinie rät zudem bei Symptomatik seit weniger als 7 Tagen zur Bestimmung der **D-Dimere**. Diese stellen jedoch bei Sinus-/Hirnvenenthrombosen kein sicheres Ausschlusskriterium dar, sodass bei dringendem klinischem Verdacht auch bei negativen D-Dimeren eine Bildgebung erfolgen sollte [18, 20].

Zur bildgebenden Abklärung muss eine **Kontrastmittel(KM)-gestützte Untersuchung** durchgeführt werden, da mittels nativer Darstellung ein ausreichend sicherer Ausschluss der Krankheitsentität nicht möglich ist. Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** mit MR-Venographie ist hierbei die primäre Modalität der Wahl, insbesondere bei jungen Patienten und im Rahmen der Schwangerschaft. Neben der fehlenden Strahlenbelastung gelingen mittels MRT der Nachweis eines konsekutiven Ödems und der frühzeitige Nachweis von Stauungsinfarkten in der Diffusionsbildgebung deutlich vor einer Demarkation in der Computertomographie (CT).

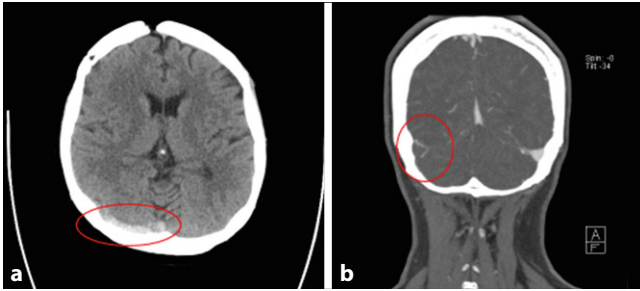


Abb. 3 ▲ **a** Computertomographie (CT; axial) mit hyperdensem Sinus, **b** CT-Venographie (koronar): „empty triangle sign“

Sollte es bereits zu Einblutungen gekommen sein, ist zudem durch Vergleich mehrerer Wichtungen eine grobe Schätzung der Erkrankungsdauer unter Berücksichtigung der jeweils typischen Intensitäten des Blutes möglich [21].

Aufgrund der rascheren Verfügbarkeit und kürzeren Untersuchungsdauer wird derzeit in der Praxis jedoch noch oft zunächst eine **kraniale Computertomographie** (CT) mit venöser CT-Angiographie durchgeführt. Hierbei kann bei ausgeprägten Befunden bereits im nativen Bild ein hyperdenter Sinus (**Abb. 3a**) als Hinweis auf eine Sinusthrombose nachgewiesen werden, darüber hinaus sind im Nativbild etwaige Stauungsblutungen bzw. -infarkte nachweisbar. In der **CT-Venographie** lässt sich beim Bestehen einer Sinus- oder Hirnvenenthrombose eine konsekutive KM-Aussparung nachweisen, pathognomonisch ist hierbei das „**empty triangle sign**“ (**Abb. 3b**), ein noch gering KM-umflossener randständiger Thrombus, der ansonsten das Lumen des Sinus komplett ausfüllt [22, 23]. Da es im Verlauf der Erkrankung zu einer relevanten Schwellung des Parenchyms kommen kann, sollten, sofern der Patient nicht ausreichend klinisch beurteilbar ist, regelmäßige bildgebende **Verlaufskontrollen** erfolgen.

Eine **digitale Subtraktionsangiographie** ist den o.g. Methoden zwar bei der Darstellung von Gefäßabbrüchen oder Thrombosierungen kortikaler Venen überlegen, unter Berücksichtigung des Interventionsrisikos besteht für die Durchführung dieser Untersuchung nur dann eine Evidenz, wenn, z. B. bei Thrombosierung mehrerer Sinus oder bereits starker Hirnparenchymschwellung, der gleichzeitige Versuch einer **interventionellen Therapie** als Ultima Ratio nötig erscheint.

Eine erweiterte Ursachenabklärung (z.B. Thrombophilie-/Vaskultisscreening oder Positronenemissionstomographie-CT zur Malignomsuche) wird in den aktuellen Leitlinien nur bei klinischem oder (familien-)anamnestischem Anhalt für eine entsprechende Erkrankung empfohlen. Erscheint eine **Thrombophilieabklärung** indiziert, muss beachtet werden, dass eine Antikoagulation, sowohl mit Heparin als auch mit Cumarinen oder direkten oralen Antikoagulanzen (**DOAKs**), die Ergebnisse der Diagnostik verfälschen kann. Konsekutiv sollte die Blutentnahme idealerweise noch vor der Etablierung einer solchen Therapie erfolgen. Des Weiteren ist zu beachten, dass zur Diagnose eines **Antiphospholipidsyndroms** nach aktueller Leitlinie ein Bestätigungstest mindestens 12 Wochen nach initialer Bestimmung erfolgen muss. Auch hier kann die Diagnostik, insbesondere die Bestimmung des Lupus-Antikoagulans, durch eine Antikoagulation gestört sein [24,

25]. Basierend auf dem Gendiagnostik-Gesetz muss zudem vor einer genetischen Testung, z. B. auf Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombinmutation, eine umfassende Aufklärung des Patienten durch einen entsprechend qualifizierten Arzt und eine schriftliche Einverständniserklärung erfolgen.

► Merke

- D-Dimere haben nur eine geringe diagnostische Konsequenz.
- Bildgebung der Wahl bei jungen bzw. schwangeren Patienten ist die MRT, bei fehlender Verfügbarkeit ist die CT-Venographie zur Diagnostik der Thrombose heranzuziehen.

Therapie

In der Akutphase besteht die Therapie in einer umgehenden **therapeutischen Antikoagulation**. Mittel der Wahl ist hierbei eine **Heparinisierung**, bei unkomplizierten Verläufen ist nach den aktuellen Leitlinien ein niedermolekulares Heparin in gewichtsadaptierter therapeutischer Dosierung zu bevorzugen. Bei Verwendung eines unfraktionierten Heparins, z. B. zur besseren Steuerbarkeit im Falle einer zu erwartenden Operation (Fokussanierung, Dekompression), sollte eine Verlängerung der Ausgangs-aPTT („activated partial thromboplastin time“) um das 2- bis 3-Fache angestrebt werden (üblicherweise 60–80s). Ziel der Therapie ist nicht die Auflösung des Thrombusmaterials, sondern die Verhinderung eines Fortschreitens der Thrombosierung und somit Aufrechterhaltung möglichst großer Anteile des venösen Blutabflusses. Im Gegensatz zu Hirnblutungen anderer Ätiologie muss auch beim Nachweis von Stauungsblutungen unbedingt eine Antikoagulation erfolgen. Eine systemische i.v. Lyse ist zur Behandlung der Sinus-/Venenthrombose nicht indiziert, bezüglich i.a. **Lysetherapien** oder mechanischen Thrombektomien besteht nur eine schwache Evidenz, insbesondere in puncto Lysetherapie auch der Nachweis eines negativen Outcomes [26, 27], sodass es sich hier um Einzelfallentscheidungen als Ultima Ratio handelt.

Grundsätzlich sollte, zumindest zu Beginn der stationären Behandlung, eine engmaschige Überwachung der Patienten auf einer Überwachungsstation (**Stroke-Unit**) erfolgen, um eine klinische Verschlechterung unmittelbar zu bemerken und mögliche Sekundärkomplikationen umfassend behandeln zu können. Bei Anhalt für eine relevante Hirndruckerhöhung sollte eine maximal-konservative **Hirndrucktherapie** (im Sinne einer tiefen Sedierung bei intubierten Patienten, 30°-Oberkörperhochlagerung, Normothermie, hochnormaler Natriumwert, niedrig-normaler pCO₂-Wert) erfolgen. Ergänzend ist eine kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Drucks (ICP) sinnvoll, sofern nicht kontraindiziert über eine Ventrikel- oder Lumbaldrainage zur gleichzeitigen Möglichkeit der Entlastung, ansonsten mittels Parenchymsonde.

Als lebensrettende Intervention bei nichtkonservativ beherrschbarem Hirndruck oder drohender Einklemmung sollte, unter Berücksichtigung des jeweiligen klinischen Vorzustands, dem Ausmaß etwaiger Infarzierungen und individueller gewünschter Therapielimitationen, eine **Hemikraniektomie** durchgeführt werden. Aufgrund der hierfür nötigen Pausierung der Antikoagulation mit Gefahr einer weiteren Thrombosierung und hohem peri- und postoperativem Blutungsrisiko, wie auch in der obigen Fallvorstellung

angesprochen, muss dies jedoch jeweils als Einzelfallentscheidung evaluiert werden [28].

Die **Sekundärprophylaxe** besteht in einer oralen Antikoagulation mit einem **Vitamin-K-Antagonisten** (z. B. Phenprocoumon), Studien mit DOAKs legen eine Nichtunterlegenheit nahe, eine entsprechende Zulassung besteht jedoch derzeit nicht [29]. Im Falle eines Antiphospholipidsyndroms als Ursache der Erkrankung sollte Phenprocoumon in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg eingesetzt werden.

Die **Dauer der Antikoagulation** ist grundsätzlich von der Ätiologie der Erkrankung abhängig und nicht einheitlich festgelegt. Insgesamt wird nach aktueller Leitlinie bei erstmaligem Ereignis eine Antikoagulation über zunächst **3 bis 12 Monate** empfohlen. Zur individuellen Evaluation der Dauer der Antikoagulation sollte nach 3 Monaten eine MRT mit MR-Venographie erfolgen. Zeigt sich hier ein rekanalisierter Sinus, kann bei ansonsten fehlenden negativen Kontextfaktoren eine Beendigung der Therapie bereits zu diesem Zeitpunkt erfolgen. Ansonsten sollte die Antikoagulation spätestens nach 12 Monate beendet werden, auch wenn der Sinus zu diesem Zeitpunkt weiter verschlossen ist, es sei denn es besteht ein erhöhtes Wiederholungsrisiko, z. B. durch Thrombophilieeigung oder Tumorerkrankung [20]. Im Falle einer Sinus-/Hirnvenenthrombose im Rahmen einer Schwangerschaft wird eine Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularen Heparins bei erneuter Schwangerschaft empfohlen.

Bei dem Verdacht auf eine **VITT** sollen auf eine Antikoagulation mit Heparinen verzichtet und heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT-)kompatible Präparate (z. B. Argatroban, Bivalirudin oder DOAKs) verwendet werden. Bei gesicherter VITT wird die Gabe **intravenöser Immunglobuline** (2 g/kg, aufgeteilt auf 2 oder 5 aufeinanderfolgende Tage) empfohlen. Auf die Gabe von Thrombozytenkonzentraten soll verzichtet werden.

► Merke

- Eine Antikoagulation mittels Heparinisierung sollte umgehend begonnen werden.
- Eine Antikoagulation muss auch beim Nachweis von Stauungsblutungen weitergeführt werden.
- Eine Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten oder einem DOAK (off-label) sollte mindestens 3 Monate durchgeführt werden.

Prognose

Mit einer **Restitutio ad integrum** bei ungefähr 80 % aller Krankheitsfälle und einer Mortalität von – nach aktueller Literatur – nur 2 % ist die Prognose der Erkrankung vergleichsweise gut [7]. Analog zum am Anfang des Übersichtsartikels dargestellten Fallbeispiel stellt eine Thrombose der inneren Hirnvenen einen negativen Kontextfaktor dar. Weitere **negative Prognosefaktoren** sind eine ausgeprägte Bewusstseinsstörung schon bei Aufnahme sowie eine septische Genese der Thrombose bzw. ein Auftreten im Rahmen einer VITT [11].

Bezüglich der Auswirkung einer **rekanalisierenden Therapie**, also i. a. Lyse oder Thrombektomie, auf das Outcome zeigt sich in der aktuellen Literatur ein inkonklusives Bild, insbesondere bezüg-

lich der i. a. Lyse, da es, wie in unserem Fallbeispiel, auch durchaus zu **Sekundärkomplikationen**, wie z. B. intrazerebralen Blutungen, kommen kann. Insgesamt kann somit derzeit keine sichere bzw. signifikante Prognoseverbesserung konstatiert werden. Sollte aufgrund einer relevanten Hirndruckerhöhung eine **Dekompresionsoperation** indiziert sein, behalten etwa 20 % der Patienten schwerste Einschränkungen zurück oder versterben [30].

Wie im vorherigen Abschnitt dargestellt, sollte nach etwa 3 Monaten eine **bildgebende Verlaufskontrolle** mittels MRT und MRV erfolgen, um eine eventuell nicht mehr nötige Antikoagulation mit möglichen konsekutiven Sekundärkomplikationen frühzeitig beenden zu können.

Fazit für die Praxis

- Die Sinus-/Hirnvenenthrombose ist eine seltene, jedoch teils fulminant verlaufende Erkrankung, deren typisches Red-flag-Symptom der (sub-)akut aufgetretene, lageabhängige Kopfschmerz darstellt.
- Die Bildgebung sollte möglichst mittels Magnetresonanztomographie (MRT) mit MR-Venographie erfolgen. Bei fehlender bzw. nur verzögerter Verfügbarkeit oder Kontraindikationen ist leitliniengemäß die Computertomographie(CT)-Venographie nicht unterlegen. D-Dimere sollten allenfalls additiv bestimmt werden.
- Die leitliniengemäße Akuttherapie ist die umgehende Heparinisierung, auch bei bereits vorhandenen Stauungsblutungen. Nach Entlassung aus der stationären Behandlung sollte die Etablierung einer Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten (oder off-label mit einem direkten oralen Antikoagulans) erfolgen, die Dauer der Sekundärprophylaxe muss individuell festgelegt werden.
- Die Prognose von Sinus- bzw. Hirnvenenthrombosen ist zumeist gut. Im Falle ausgeprägter Thrombosen, rascher initialer Bewusstseinsminderung, insbesondere im Rahmen der inneren Hirnvenenthrombose, oder großer Stauungsinfarkte besteht jedoch ein relevantes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko. Zudem ist auch bei Sinus-/Hirnvenenthrombose im Rahmen einer vakzininduzierten immuntrombotischen Thrombozytopenie von einer schlechteren Prognose auszugehen.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg B. Schulz
Neurologische Klinik, Universitätsklinik der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland
jschulz@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. J.B. Schulz: A. Finanzielle Interessen: J. Schulz gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Direktor einer Neurologischen Universitätsklinik | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie

(DGN), Deutsche Parkinson-Gesellschaft, Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, American Neurological Association, American Academy of Neurology, International Society for Neurochemistry, Society for Neuroscience. **M. Dafotakis:** A. Finanzielle Interessen: M. Dafotakis gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Oberarzt der Klinik für Neurologie, Uniklinik, RWTH Aachen | Mitgliedschaften: DGN, Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN), AK Botulinumtoxin. **J. Heckelmann:** A. Finanzielle Interessen: J. Heckelmann gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Arzt in Weiterbildung, Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen | Mitgliedschaft: DGN.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorgelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Ribes F (1825) Exposé succinct des recherches faites sur la phlébite. Gueffier, Paris
- Coutinho JM et al (2012) The incidence of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 43(12):3375–3377
- Boussier MG, Ferro JM (2007) Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 6(2):162–170
- Weimar C, Masuhr F, Hajjar K (2012) Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10(12):1545–1553
- Stam J (2005) Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352(17):1791–1798
- Green M et al (2018) Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 169:15–22
- Ferro JM, Aguiar de Sousa D (2019) Cerebral venous thrombosis: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19(10):74
- Greinacher A et al (2021) Thrombotic thrombocytopenia after ChAdox1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 384(22):2092–2101
- Schulz NH et al (2021) Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdox1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 384(22):2124–2130
- Schulz JB et al (2021) COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 90(4):627–639
- Sánchez van Kammen M et al (2021) Characteristics and outcomes of patients with cerebral venous sinus thrombosis in SARS-coV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *JAMA Neurol* 78(11):1314–1323
- Boussier MG et al (1985) Cerebral venous thrombosis—a review of 38 cases. *Stroke* 16(2):199–213
- Haas LF (1997) Neurological stamp: Wilhelm Griesinger (1817–68). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62(5):435
- Santos-Soares PC, Oliveira-Filho J (2017) Thrombosis of the vein of Galen: pitfalls, metamorphosis, and paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Case Rep Neurol* 9(2):168–172
- Ferro JM et al (2008) Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 39(4):1152–1158
- Masuhr F et al (2006) Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 13(8):852–856
- Uluduz D et al (2020) Epileptic seizures in cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of VENOST study. *Seizure* 78:113–117
- Lindgren E et al (2020) Acute symptomatic seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology* 95(12):e1706–e1715
- Ferro JM et al (2017) European stroke organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 24(10):1203–1213. <https://doi.org/10.1111/ene.13381>
- Weimar C et al (2019) Cerebral venous and sinus thrombosis: S2k guidelines. *Nervenarzt* 90(4):379–387
- Bonneville F (2014) Imaging of cerebral venous thrombosis. *Diagn Interv Imaging* 95(12):1145–1150
- Lee EYJ (2002) The empty delta sign. *Radiology* 224(3):788–789
- Shinohara Y, Yoshitoshi M, Yoshii F (1986) Appearance and disappearance of empty delta sign in superior sagittal sinus thrombosis. *Stroke* 17(6):1282–1284
- Baglin T et al (2010) Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 149(2):209–220
- Miyakis S et al (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306
- Coutinho JM et al (2020) Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe cerebral venous thrombosis: the TO-ACT randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 77(8):966–973
- Ilyas A et al (2017) Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg* 9(11):1086–1092
- Théaudin M et al (2010) Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke* 41(4):727–731
- Ferro JM et al (2019) Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 76(12):1457–1465
- Ferro JM et al (2011) Decompressive surgery in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 42(10):2825–2831



Sinus- und Hirnvenenthrombose

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-der-nervenarzt

? Welche ist die häufigste nichtgenetische Ursache der aseptischen Sinus-/Hirnvenenthrombose?

- Steroidtherapie
- Rauchen
- Dehydratation
- Anlage eines zentralen Venenkatheters
- Schädel-Hirn-Trauma

? Welches Symptom kommt im Rahmen der Sinus-/Hirnvenenthrombose am häufigsten vor?

- Kopfschmerz
- Epileptischer Anfall
- Hemiparese
- Vigilanzminderung
- Augenmuskelparese

? Welche der folgenden Aussagen zu epileptischen Anfällen im Rahmen einer Sinus-/Hirnvenenthrombose ist zutreffend?

- Epileptische Anfälle kommen nur in weniger als 10% aller Erkrankungsfälle vor.
- Eine antikonvulsive Medikation sollte prophylaktisch zum Zeitpunkt der Diagnose begonnen werden.
- Die meisten epileptischen Ereignisse treten später als 4 Wochen nach Diagnose auf.
- Infratentorielle Läsionen sind ein Risikofaktor für das Auftreten eines epileptischen Anfalls.
- Ein Status epilepticus ist mit einer verschlechterten Prognose assoziiert.

? Die vakzininduzierte immunologische thrombotische Thrombozytopenie (VITT) mit Ausbildung einer Sinus-/Hirnvenenthrombose ...

- tritt hauptsächlich bei Verwendung von mRNA-Impfstoffen auf.
- tritt vorwiegend innerhalb der ersten 30 Tage nach der ersten Impfung auf.
- betrifft vorwiegend Menschen > 80 Jahre.
- zeigt typischerweise in den meisten Fällen keine D-Dimer-Erhöhung.
- ist nicht mit der Bildung von Plättchenfaktor(PF)-4-Antikörpern assoziiert.

? Welche Maßnahme sollten sie im Rahmen einer vakzininduzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) keinesfalls durchführen?

- Gabe von Bivalirudin
- Antikoagulation mittels i.v. Heparinisierung
- Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIg)
- Antikoagulation mittels eines direkten oralen Antikoagulans (DOAK)
- Antikoagulation mittels Argatroban

? Eine 25-jährige schwangere Patientin stellt sich mit lageabhängigen Kopfschmerzen in Ihrer Notaufnahme vor. Welche diagnostische Maßnahme würden Sie zum Ausschluss einer Sinus-/Hirnvenenthrombose priorisieren?

- Kriale Computertomographie
- Magnetresonanztomographie (MRT) Neurokranium
- Bestimmung der D-Dimere
- Digitale Subtraktionsangiographie
- Duplexsonographie

? Welches der folgenden Zeichen ist ein typisches Zeichen einer Sinusthrombose im Rahmen der Bildgebung?

- Griesinger-Zeichen
- Hot-Cross-Bun-Zeichen
- „Empty triangle sign“
- „Dense artery sign“
- Empty-Sella-Syndrom

? Welcher Sinus bzw. welches der aufgeführten Gefäße ist am ehesten thrombosiert, wenn ein Patient mit Sinus-/Hirnvenenthrombose bereits bei Aufnahme eine komatöse Bewusstseinsstörung aufweist?

- Sinus sagittalis superior
- Sinus transversus
- V. cerebri magna (Galenii)
- Kortikale Hirnvene
- Sinus cavernosus

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen

Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.

– Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.

– Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

– Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.

– Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

– Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

Gutachter der CME-Fragen der Fortbildungen dieser Zeitschrift:

Dr. med. Matthias Kaltenmaier, Heidelberg;
Prof. Dr. med. Markus Weih, MME(Bern), Nürnberg

- ? Welche Akuttherapie sollte leitlinien­gemäß nach Diagnosesicherung einer Sinus-/Hirnvenenthrombose ohne Anhalt für eine relevante Hirndruckerhöhung zeitnah eingeleitet werden?**
- Heparinisierung
 - Duale Thrombozytenaggregationshemmung
 - Intravenöse Lysetherapie
 - Intraarterielle Lysetherapie
 - Mechanische Thrombektomie
- ? Eine 30-jährige Patientin erlitt im Rahmen der ersten Schwangerschaft eine Sinusthrombose und wünscht nun im Rahmen Ihrer Sprechstunde eine Beratung bei geplanter erneuter Schwangerschaft. Welche Empfehlung geben Sie der Patientin?**
- Sie raten von einer erneuten Schwangerschaft ab.
 - Sie raten zur Einnahme von ASS (Acetylsalicylsäure) 100 mg/Tag ab Konzeption.
 - Sie sehen keinen Handlungsbedarf.
 - Sie empfehlen den Beginn einer Thromboseprophylaxe mittels niedermolekularen Heparins.
 - Sie schlagen monatliche magnetresonanztomographische Untersuchungen zur rechtzeitigen Diagnose einer erneuten Sinus-/Hirnvenenthrombose vor.