

KAPITEL
Vaskuläre Erkrankungen

Zerebrale Sinus- und Venenthrombose

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
Gültig bis: 12/2014
AWMF-Registernummer: 030/098
[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Christian Weimar, Essen
christian.weimar@uk-essen.de

Was gibt es Neues?

- Derzeit ist unklar, ob eine intravenöse dosisadaptierte Behandlung mit unfraktioniertem Heparin und die gewichtsadaptierte Behandlung mit niedermolekularen Heparinen (NMH) gleichwertig sind. In einer nicht randomisierten prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit zerebralen Sinus-/Venenthrombosen war die Behandlung mit gewichtsadaptierten NMH mit einer besseren Wirksamkeit und weniger Blutungskomplikationen im Vergleich zu einer intravenösen dosisadaptierten Behandlung mit unfraktioniertem Heparin assoziiert (Coutinho et al. 2010). Besonders Patienten mit vorbestehenden hämorrhagischen Infarkten schienen von einer Behandlung mit NMH zu profitieren.
- Unkontrollierte Fallserien mit lokal applizierter Urokinase bzw. rt-PA alleine oder in Kombination mit einer Thrombektomie wiesen zwar hohe Rekanalisationsraten auf, waren jedoch mit höheren Blutungskomplikationen assoziiert (Einhäupl et al. 2010). Insbesondere Patienten mit großen raumfordernden hämorrhagischen Infarkten profitierten nicht von einer thrombolytischen Therapie, da eine Größenzunahme der Blutung den Prozess der drohenden Einklemmung beschleunigte (Stam et al. 2008b). Diese Therapie kommt daher nur als individueller Heilversuch bei ausgedehnten Befunden mit progredienten Symptomen nach Versagen der konventionellen antithrombotischen Therapie in Betracht.
- Bei Patienten mit großen hämorrhagischen Infarkten und drohender lateraler Einklemmung sollte eine dekompressive Kraniektomie rasch erfolgen, jedoch ohne gleichzeitige Hämatom- oder Infarktausräumung (Einhäupl et al. 2010).
- In Ermangelung von Evidenz wird eine Behandlungsdauer mit oraler Antikoagulation (INR 2–3) zwischen 3 und 12 Monaten empfohlen und eine langfristige Antikoagulation unter regelmäßiger Nutzen-/Risikobewertung nur bei schwerwiegender Thrombophilie (wie bei Antiphospholipid-Syndrom, homozygoter Prothrombin-G20210A-Mutation, homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C-, -S- oder Antithrombin-Mangel oder bei kombinierten Thrombophilien) (Abers et al. 2008, Saposnik et al. 2011).
- Zur Abschätzung des Rezidivrisikos einer zerebralen Sinus-/Venenthrombose bei erneuter Schwangerschaft existieren lediglich Fallserien, die auf kein erhöhtes Risiko hinweisen (Miranda et al. 2010).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik

- Bei klinischem Verdacht auf eine zerebrale Sinus-/Venenthrombose muss unverzüglich eine bildgebende Diagnostik erfolgen.

- Die Diagnose einer zerebralen Sinus-/Venenthrombose soll mit einem Schnittbildverfahren (Computer- oder Magnetresonanztomografie) vorgenommen werden.
- Die Angiografie spielt nur noch bei der Vorbereitung eines interventionellen Eingriffes eine Rolle, nicht jedoch als eigentliches diagnostisches Verfahren.
- Eine zerebrale Sinus-/Venenthrombose mit Fokalneurologie ist im Akutstadium in 97 % mit D-Dimeren > 500 ng/ml assoziiert (Kosinski et al. 2004). Umgekehrt schließen D-Dimere < 500 ng/ml eine zerebrale Sinus-/Venenthrombose nicht sicher aus, vor allem wenn nur isolierte Kopfschmerzen bestehen.
- Im weiteren Verlauf muss eine genaue Ursachenklärung erfolgen.

Therapie

- In der Akutphase nach Diagnosesicherung erfolgt die Behandlung mit intravenös verabreichtem unfractioniertem Heparin; Ziel-PTT: 1,5–2-fache Verlängerung im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Therapie.
- Alternativ zur intravenösen Heparinisierung kann die Behandlung mit gewichtsadaptiertem, niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung gemäß Herstellerangaben durchgeführt werden (► Tab. 29.1).
- In der Postakutphase wird im Anschluss an eine Heparinabgabe eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten mit einem Ziel-INR von 2–3 bis zu 12 Monate nach dem Ereignis empfohlen. In Einzelfällen wie z. B. schwerer Thrombophilie oder klinischen Rezidiven kann eine länger dauernde Antikoagulation unter regelmäßiger Nutzen-/Risikobewertung diskutiert werden.
- Die Thrombolyse mit rt-PA intraarteriell und selektiv transvenös kann in Einzelfällen erwogen werden, z. B. bei Patienten mit Koma oder rascher Verschlechterung unter Heparin.
- Die transfemorale, intravenöse Thrombektomie kommt nur in Einzelfällen infrage, z. B. bei Patienten mit Koma oder rascher Verschlechterung unter Heparin.
- Antiepileptika sind nach einem symptomatischen epileptischen Anfall indiziert und ggf. prophylaktisch bei kortikalen Läsionen. Die Behandlungsdauer ist individuell unterschiedlich.
- Eine spezifische Hirndruckbehandlung (Lumbalpunktion, Acetazolamid, ventrikuloperitoneale Shuntanlage) kann bei Visusverschlechterung und Hirndruckzeichen erforderlich sein.
- Bei drohender lateraler Einklemmung bei erhöhtem Hirndruck sollte nach Versagen konservativer Maßnahmen rasch eine dekompressive Kraniektomie erfolgen.
- Häufige Fehler sind das Absetzen der Antikoagulation bei im CCT nachweisbaren zerebralen Blutungen, die zeitlich unbegrenzte orale Antikoagulation bei erstmaliger Thrombose sowie eine Gerinnungsdiagnostik unter Antikoagulation. Letztere sollte mindestens 2 Wochen zuvor beendet worden sein.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Thrombose der venösen Blutleiter im Gehirn mit Entwicklung einer venösen Abflussstörung

Klassifikation

Es wird unterschieden zwischen einer septischen und einer aseptischen zerebralen Sinus-/Venenthrombose.

Aspekte, die diese Leitlinie nicht behandelt

Epidemiologie, Differenzialdiagnosen, Komorbiditäten

Diagnostik

Die Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT), jeweils mit Angiografie, sind als gleichwertig bei der Diagnostik der Sinusthrombosen anzusehen. Bei schwangeren Patientinnen wird die MRT bevorzugt eingesetzt. Bei kortikalen Venenthrombosen ist die MRT der CT überlegen. D-Dimere sind zum Ausschluss einer zerebralen Sinus-/Venenthrombose alleine nicht zuverlässig geeignet.

Computertomografie

Die Nativ-CT zeigt mit hoher Genauigkeit selbst kleinere Stauungsblutungen, schließt jedoch eine Sinus-/Venenthrombose nicht aus. In der kontrastangehobenen CT sieht man in den großen Sinus gelegentlich ein sog. Empty Triangle Sign als Ausdruck eines kontrastmittelumspülten Thrombus oder ein Cord Sign (Thrombus in kortikalen Venen). Diese indirekten Zeichen einer zerebralen Sinus-/Venenthrombose spielen aufgrund der hohen diagnostischen Sicherheit der CT-Venografie keine wesentliche Rolle mehr. Die dynamische, kontrastmittel-angehobene CT-Venografie sollte mit einer Schichtdicke von 1–1,5 mm in der venösen Phase des Kontrastmittelbolus durchgeführt werden. Die Analyse der Quellenbilder kann durch multiplanare Rekonstruktionen ergänzt werden. In einer kleineren Studie lag die Sensitivität bei 95 % und die Spezifität bei 91 % gegenüber der digitalen Subtraktionsangiografie (DSA) (Wetzel et al. 1999).

Magnetresonanztomografie

Die MRT in Kombination mit der MR-Venografie ist bei Verdacht auf eine zerebrale Sinus-/Venenthrombose die Methode der Wahl (Agid et al. 2008). Eine native MRT schließt dagegen eine Sinus-/Venenthrombose nicht aus. Die Interpretation der MRT ist komplex, erlaubt aber weitergehende Schlussfolgerungen als die CT. Das Signal von thrombosiertem Blut ist abhängig vom Alter des Thrombus. Deshalb ist es in der Regel notwendig, mehrere Sequenzen und Schichtorientierungen miteinander zu kombinieren. Axiale und sagittale T1- und T2-Bilder zeigen keine Signalauslöschung im thrombosierten Sinus, im Idealfall sogar eine deutliche Signalanhebung durch den Methämoglobingehalt des Thrombus. Der direkte Thrombusnachweis gelingt mit T1- oder T2*-gewichteten bzw. SWI-Aufnahmen (Susceptibility Weighted Imaging) in Abhängigkeit von Thrombuslokalisation und -alter zumeist sehr sensitiv (Selim et al. 2002, Leach et al. 2006). Hiermit lassen sich neben den verschlossenen Sinus auch einzelne thrombosierte Venen als hypointense Strukturen darstellen (Linn et al. 2010). Diese müssen allerdings gegenüber lokalen subpialen oder subarachnoidalen Blutungen abgegrenzt werden, die sich in der T2*-Wichtung ebenfalls hypointens darstellen. Als Ausdruck einer isolierten Brückenvenenthrombose findet sich manchmal eine umschriebene sulkale Subarachnoidalblutung (Urban et al. 2005). Nach Kontrastmittelgabe ist die Kontrastmittelaussparung im thrombosierten Sinus ähnlich wie im Computertomogramm erkennbar. Bei hohem Methämoglobingehalt des Thrombus zeigt die Time-of-Flight-Angiografie in den Quellbildern auch ein hohes Signal im Sinus; dieses darf aber nicht irrtümlich als Flussignal gedeutet werden.

An dieser Stelle sei auf die nicht geringe Häufigkeit von Anlagevarianten der Sinus sowie auf den ebenfalls häufigen Nachweis normaler, intrasinusoidaler Strukturen (Pacchionische Granulationen, Septen etc.) hingewiesen (Liang et al. 2002, Alper et al. 2004), da dies mitunter zu falsch positiven Befunden mit konsekutiver Antikoagulation Anlass gibt.

Digitale Subtraktionsangiografie

Die digitale Subtraktionsangiografie ist nur noch selten indiziert zum Nachweis von kortikalen Thrombosen. Ansonsten spielt sie heute bei der Diagnostik der zerebralen Sinus-/Venenthrombose praktisch keine Rolle mehr.

Thrombose-spezifische Ursachenabklärung

Ursachen einer blanden zerebralen Sinus-/Venenthrombose (in der Reihenfolge der Häufigkeiten):

- idiopathisch (20–35 % der Fälle)
- orale Kontrazeptiva (in 10 % der Fälle alleiniger Auslöser), postpartal, seltener im letzten Trimenon der Schwangerschaft
- Gerinnungsstörungen:
 - heterozygote oder homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation (10–25 % der Fälle)
 - heterozygote oder homozygote Prothrombin-Mutation G 20210 A
 - angeborener Antithrombin-Mangel
 - angeborener Protein-C- oder Protein-S-Mangel
 - persistierend erhöhter Faktor VIII
 - Antiphospholipidantikörper (einschließlich Lupus-Antikoagulanzen, Anticardiolipin IgG, Anticardiolipin IgM, Anti-β2-Glykoprotein I IgG, Anti-β2-Glykoprotein I IgM, nur klinisch relevant, bei wiederholt positivem Nachweis mindestens 3 Monate nach dem erstmaligen Nachweis) (Pengo et al. 2009)
 - Hyperhomozysteinämie
 - sehr selten Dysfibrinogenämien, disseminierte intravasale Gerinnung, heparininduzierte Thrombozytopenie

Bei Kindern und Jugendlichen mit venösen Thrombosen einschließlich zerebraler Sinus- und Venenthrombosen ist der Zusammenhang zwischen der Erstmanifestation einer Thrombose bzw. thromboembolischen Rezidiven und angeborenen thrombophilen Risikofaktoren stärker ausgeprägt als bei Erwachsenen (Kenet et al. 2007, Young et al. 2008, Kenet et al. 2010)

- Malignome: Karzinom, Lymphom, Karzinoid, Leukämie
- hämatologische Erkrankungen: Polyzythämie, Sichelzellanämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, hypochrome bzw. immunhämolytische Anämie, Thrombozythämie
- Kollagenosen: Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom
- Vaskulitiden: Morbus Behçet, Wegener-Granulomatose, Sarkoidose

Sehr selten:

- intrakranielle Hypotension (Liquorunterdrucksyndrom)
- lumbale Liquorpunktion: Zerebrale Sinus-/Venenthrombosen können mit zeitlicher Verzögerung nach einer Liquorpunktion auftreten. In diesen Fällen nimmt im Gegensatz zum Liquorunterdrucksyndrom der Kopfschmerz im Liegen zu.
- lokal: Schädel-Hirn-Trauma, neurochirurgische Operationen, mechanische Abflussbehinderung durch Tumoren
- Störungen mit venöser Stase: zentralvenöse Katheter, Strangulation, durale arteriovenöse Malformation
- medikamentös-toxische Ursachen: Androgene, Chemotherapeutika, Kortikosteroide, Erythropoetin, Vitamin-A-Überdosierung, aus E. coli gewonnene Asparaginase in Kombination mit Prednison, Drogen
- metabolische Erkrankungen: Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Urämie, nephrotisches Syndrom

- Magen-Darm-Trakt: Leberzirrhose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- kardiale Erkrankungen: Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie

Lokal-infektiös:

- Infektionen im Mittelgesichtsbereich
- Mastoiditis, Otitis media, Tonsillitis, Sinusitis
- Stomatitis, Zahnabszesse
- Hirnabszess, Empyem, Meningitis

Generalisiert-infektiös:

- bakteriell: Septikämie, Endokarditis, Typhus, Tuberkulose
- viral: Masern, Hepatitis, Enzephalitis (HSV, HIV), Zytomegalie-Virus
- parasitär: Malaria, Trichinose
- Pilzinfektionen: Aspergillose

Angesichts der Vielzahl potenzieller Ursachen bzw. mit zerebraler Sinus-/Venenthrombose assoziierter Krankheitsbilder muss darauf hingewiesen werden, dass eine Komorbidität vor allem mit häufigeren Erkrankungen keineswegs auch immer Kausalität bedeutet.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Analog zur Behandlung extrazerebraler venöser Thrombosen werden zerebrale Sinus-/Venenthrombosen in der Akutphase mit Heparin antikoaguliert. Diese Behandlung erfolgt mit dem Ziel, eine Propagation des Thrombus bzw. den erneuten thrombotischen Verschluss von bereits durch die körpereigene Fibrinolyse wieder geöffneten Gefäßabschnitten zu verhindern. Eine Antikoagulation ist auch dann indiziert, wenn bei nachgewiesener zerebraler Sinus-/Venenthrombose eine intrakranielle Blutung vorliegt.

Septische bzw. infektiös bedingte zerebrale Sinus-/Venenthrombosen werden je nach zugrunde liegender Krankheit antibiotisch und ggf. operativ (z. B. Mastoiditis, Sinusitis) behandelt. Obwohl kontrollierte, prospektive Studien zur Frage der Antikoagulation bei der septischen zerebralen Sinus-/Venenthrombose bislang fehlen, erscheint aus pathophysiologischen Gründen und vor dem Hintergrund der trotz antiinfektiöser Behandlung höheren Mortalität im Vergleich zur blanden Verlaufsform auch hier die Gabe von Antikoagulanzen nach dem gleichen Schema gerechtfertigt. Wie auch beim Schlaganfall sollte die Akutbehandlung unter Monitorbedingungen auf einer neurologischen Stroke Unit erfolgen, um eine klinische Verschlechterung oder Komplikationen frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können. Spätestens bei Auftreten von Hirndruckzeichen ist eine Verlegung in ein Zentrum mit interventioneller Neuroradiologie und Neurochirurgie zu empfehlen.

Pharmakotherapie

Heparin

Eine Übersicht über die randomisierten und Beobachtungsstudien zur Antikoagulation bei zerebraler Sinus-/Venenthrombose findet sich in den aktuellen Leitlinien der American Heart Association/American Stroke Association (Saposnik et al. 2011). Die Evidenz für die Wirksamkeit einer Heparintherapie in der Akutphase stammt aus zwei randomisierten und placebokontrollierten Studien mit zusammen lediglich 79 Patienten. Die erste Studie (Einhäupl et al. 1991) untersuchte eine dosisadaptierte PTT-gesteuerte intravenöse Behandlung mit unfraktioniertem Heparin versus Placebo bei 20 Patienten. Während 8 Patienten in der Heparintherapiegruppe eine komplette Restitution zeigten und kein Patient verstarb, kam es in der Placebogruppe nur bei einem Patienten zu einer vollständigen Erholung und 3 Patienten starben. In der mit Heparin behandelten Gruppe traten unter der Therapie keine neuen intrakraniellen Blutungen auf, während es in der Placebogruppe zu zwei neuen intrazerebralen Blutungen kam.

Die zweite Studie (de Bruijn u. Stam 1999) verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan appliziertem Fraxiparin (2 × 90 mg/kg KG/d) über 3 Wochen gegenüber Placebo bei 59 Patienten. Dabei ergab sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH). Auch in dieser Studie traten unter der Behandlung keine neuen intrakraniellen Blutungen auf und es kam zu keiner sekundären Verschlechterung bei vorbestehender Blutung.

Eine Metaanalyse der beiden Studien zeigte, dass eine Heparinbehandlung das relative Risiko für Tod und Pflegebedürftigkeit um 54 % reduzierte (Stam et al. 2008a). Auch wenn dies ebenfalls nicht signifikant war, zeigten doch beide Studien übereinstimmend, dass eine Behandlung mit Heparin das Risiko eines ungünstigen Krankheitsverlaufes reduzieren kann und mit Blick auf das Risiko intrakranieller Blutungskomplikationen sicher ist. Trotz der schlechten Evidenzbasis besteht daher unter den Autoren Konsens für eine Antikoagulation in der Akutphase auch bei blanden klinischen Verläufen.

Derzeit ist unklar, ob eine intravenöse dosisadaptierte Behandlung mit unfraktioniertem Heparin und die gewichtsadaptierte Behandlung mit NMH gleichwertig sind. In einer nicht randomisierten prospektiven Observationsstudie bei Patienten mit zerebralen Sinus-/Venenthrombosen war die Behandlung mit NMH mit einer besseren Wirksamkeit und weniger Blutungskomplikationen assoziiert (Coutinho et al. 2010). Besonders Patienten mit vorbestehenden hämorrhagischen Infarkten schienen von einer Behandlung mit NMH zu profitieren. Da die Behandlung mit NMH keinen intravenösen Zugang und keine regelmäßigen Laborkontrollen erfordert, ist sie auch in der praktischen Anwendung zu bevorzugen (empfohlene Dosierung siehe ► Tab. 29.1). Die europäischen Leitlinien zur Therapie der zerebralen Sinus-/Venenthrombose (Einhäupl et al. 2010) empfehlen daher, ebenso wie die AWMF-S2-Therapieleitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren Venenthrombose und der Lungenembolie (AWMF-Leitlinienregister 065/002 2010), die Behandlung mit gewichtsadaptiertem NMH. Einen möglichen Vorteil hat unfraktioniertes Heparin bei intensivpflichtigen Patienten mit eventuell kurzfristig erforderlicher, operativer Intervention, da hier nach Beendigung der intravenösen Heparintherapie innerhalb von 1–2 Stunden eine Normalisierung der Gerinnung eintritt.

NMH führen wesentlich seltener zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II als unfraktionierte Heparine. Klinische Probleme mit Thrombozytenabfall und konsekutiven neuen Gefäßverschlüssen sind mit beiden Heparinarten nicht vor dem 5. und selten nach dem 14.Tag zu erwarten, sofern keine Vorbehandlung erfolgte. Kontrollen der Thrombozytenzahl sollten deshalb bei einer Behandlungsdauer von mehr als 5 Tagen für 2 Wochen vorgenommen werden (AWMF-Leitlinienregister 065/002 2010).

Eine Schwangerschaft ist keine Kontraindikation für unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin. Wegen des hohen Blutungsrisikos unmittelbar peripartal sowie des hohen Thromboembolierisikos in der peri- und postpartalen Phase ist über eine Reduktion der Antikoagulationsintensität unmittelbar peripartal individuell zu entscheiden (AWMF-Leitlinienregister 065/002 2010).

Tab. 29.1 Niedermolekulare Heparine bei zerebraler Sinus-/Venenthrombose (nach AWMF-Leitlinienregister 065/002 2010).

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung (s. c.)	Intervall
Certoparin	Mono-Embolex	Novartis	8000 IE	2 × tgl.
Dalteparin	Fragmin	Pfizer	100 IE/kg KG	2 × tgl.
	Fragmin	Pfizer	S200 IE/kg KG	1 × tgl.
Enoxaparin	Clexane	Sanofi-Aventis	1,0 mg/kg KG	2 × tgl.
Nadroparin	Fraxiparin	GlaxoSmithKline	0,1 ml/10 kg KG	2 × tgl.
	Fraxodi	GlaxoSmithKline	0,1 ml/10kg KG	1 × tgl.
Reviparin	Clivarin	Abbott	0,5, 0,6 oder 0,9 ml je nach KG	2 × tgl.
	Clivarodi	Abbott	0,6 ml bei KG > 60 kg	1 × tgl.
Tinzaparin	Innohep	LEO Pharma	175 IE/kg KG	1 × tgl.

Orale Antikoagulation

Daten zur optimalen Dauer einer Langzeitbehandlung liegen nicht vor. MR-angiografische Verlaufsuntersuchungen deuten darauf hin, dass eine Rekanalisation innerhalb von 4 Monaten unabhängig von einer weiteren Fortsetzung der oralen Antikoagulation erfolgt (Baumgartner et al. 2003). Allerdings ist einschränkend zu sagen, dass kein Zusammenhang zwischen der Rekanalisationsrate und der Rezidivhäufigkeit nachgewiesen worden ist. In Ermangelung von Evidenz empfehlen andere Leitlinien eine Behandlungsdauer mit dosisadaptierten Vitamin-K-Antagonisten (INR 2–3) zwischen 3 und 12 Monaten und eine langfristige Antikoagulation unter regelmäßiger Nutzen-/Risikobewertung nur bei schwerwiegender Thrombophilie (wie bei Antiphospholipid-Syndrom, homozygoter Prothrombin-G20210A-Mutation, homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation, Protein-C-, -S- oder Antithrombin-Mangel oder bei kombinierten Thrombophilien) (Albers et al. 2008, Saposnik et al. 2011). Für Kinder und Jugendliche < 18 Jahre scheint die Rezidivrate zusätzlich bei der heterozygoten Prothrombin-G20210A-Mutation höher zu sein. In diesen Fällen sollte der individuellen Basis in Analogie zum Antiphospholipid-Syndrom eine länger dauernde Antikoagulation unter regelmäßiger Nutzen-/Risikobewertung diskutiert werden (Kenet et al. 2007). Kinder im Entwicklungsstadium > 2 nach Tanner sollten wie Erwachsene behandelt werden. Für die neuen oralen Antikoagulanzen (Dabigatran, Ximelagatran, Apixaban) liegen derzeit noch keine klinischen Erfahrungen zum Einsatz bei zerebraler Sinus-/Venenthrombose vor.

Rezidivprophylaxe in Risikosituationen

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos einer zerebralen Sinus-/Venenthrombose bei erneuter Schwangerschaft existieren lediglich Fallserien, die auf kein erhöhtes Risiko hinweisen (Miranda et al. 2010, Furie et al. 2011). Auch nach einer ersten schwangerschaftsassozierten, peripheren Thrombose ist das Risiko einer Rezidivthrombose bei einer weiteren Schwangerschaft gering (AWMF-Leitlinienregister 065/002 2010). Dennoch sollte analog zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie bei einer Schwangerschaft nach vorausgehender zerebraler Sinus-/Venenthrombose wahrscheinlich eine prophylaktische Antikoagulation mit einem gewichtsadaptierten niedermolekularen Heparin bis 6

Wochen nach der Entbindung erfolgen (AWMF-Leitlinienregister 003/001 2009).

Kinder und Jugendliche, die bereits eine zerebrale Sinus-/Venenthrombose erlitten haben, sollten in Risikosituationen, wie z. B. bei einer Immobilisierung > 4 Tage, Erkrankungen aus dem rheumatischen und onkologischen Formenkreis, erneuter Exposition von E. coli, Asparaginase und Steroiden, Anlage zentraler Venenkatheter, Flugreisen > 4 Stunden, eine Thromboembolieprophylaxe mit gewichtsadaptiertem, niedermolekularem Heparin erhalten (Monagle et al. 2008).

Für Erwachsene mit vorausgehender zerebraler Sinus-/Venenthrombose gilt die entsprechende Empfehlung der aktuellen AWMF-S3-Leitlinien zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie für die Gruppe mit hohem venösem Thromboembolierisiko, d. h., in Risikosituationen sollte eine medikamentöse Prophylaxe mit einem Antikoagulans durchgeführt werden (AWMF-Leitlinienregister 003/001 2009).

Antikonvulsiva

Epileptische Anfälle treten bei 40–50 % der Patienten mit zerebralen Sinus-/Venenthrombosen auf und können zu einer abrupten und anhaltenden klinischen Verschlechterung des Patienten führen (Masuhr et al. 2006, Ferro et al. 2008). Insbesondere Patienten mit kortikalen Venenthrombosen, motorischen Defiziten und hämorrhagischen Infarkten sind bezüglich des Auftretens von epileptischen Anfällen bis hin zum Status epilepticus besonders gefährdet. Auch wenn keine Studien existieren, die den Nutzen einer prophylaktischen antiepileptischen Behandlung belegen (Kwan u. Wood 2010), kann daher im Einzelfall eine prophylaktische Behandlung erwogen werden (Ferro et al. 2008). Beim Auftreten von epileptischen Anfällen ist eine rasche, vorzugsweise intravenöse Behandlung indiziert. Das größte Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, haben Patienten mit frühen epileptischen Anfällen und hämorrhagischen Infarkten. In dieser Patientengruppe könnte eine längere antiepileptische Behandlung (12 Monate) von Vorteil sein. Bei allen anderen Patienten ist bei Anfallsfreiheit die Behandlung nach 3–6 Monaten zu beenden. Das Auftreten einer residuellen Epilepsie nach einer zerebralen Sinus-/Venenthrombose ist im Vergleich zu der hohen Inzidenz von akuten epileptischen Anfällen gering.

Weitere, spezielle Therapieformen

Thrombolyse

Randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer lokalen Thrombolyse bei zerebralen Sinus-/Venenthrombosen untersuchen, liegen nicht vor (Cicone et al. 2004). Unkontrollierte Fallserien mit lokal applizierter Urokinase (in Deutschland nicht mehr auf dem Markt) oder rt-PA allein oder in Kombination mit einer Thrombektomie wiesen zwar hohe Rekanalisationsraten auf, waren jedoch mit höheren Blutungskomplikationen assoziiert (Einhäupl et al. 2010). Insbesondere Patienten mit großen raumfordernden hämorrhagischen Infarkten profitierten nicht von einer thrombolytischen Therapie, da eine Größenzunahme der Blutung den Prozess der drohenden Einklemmung beschleunigte (Stam et al. 2008b). Die lokale Thrombolyse kann insbesondere bei Patienten mit Thrombosen der inneren Hirnvenen oder ausgedehnten thrombotischen Prozessen ohne große intrakranielle Blutungen eine Therapieoption sein. Diese kommt daher als individueller Heilversuch bei ausgedehnten Befunden mit progredienten Symptomen nach Versagen der konventionellen antithrombotischen Therapie in Betracht. Die Methodik besteht in der langsamen Fibrinolysebehandlung des Thrombus von arterieller Seite über einen Mikrokatheter, ggf. in Kombination mit transvenöser mechanischer Rekanalisation, z. B. mittels eines Absaugkatheters (Stam et al. 2008b, Rahman et al. 2009). Die optimalen Modalitäten der Behandlung (Dosierung, Applikationsweise, Zugang, Heparinabgabe) sind nicht bekannt. Eine intravenöse Thrombolyse stellt keine Behandlungsoption der zerebralen Sinus-/Venenthrombose dar.

Hirndrucktherapie

Obwohl bei bis zu 50 % aller Patienten mit zerebraler Sinus-/Venenthrombose in der Bildgebung ein Hirnödem nachweisbar ist, sind spezifische hirndrucksenkende Maßnahmen nur in einer geringen Anzahl der Fälle notwendig. Die beste Hirndruckbehandlung ist eine ausreichende Antikoagulation, da hier der venöse Abfluss verbessert wird, was zu einer Reduktion des intrakraniellen Drucks führt. Bei Patienten mit einem Pseudotumor cerebri (idiopathische intrakranielle Hypertension) und drohendem Visusverlust können wiederholte Liquorpunktionen vor Beginn der Antikoagulation notwendig sein. In den Fällen mit einer weiteren Verschlechterung des Visus trotz wiederholter Liquordruckentlastung kann die Anlage einer lumbalen oder ventrikulären Liquordrainage erforderlich sein.

Eine spezifische Hirndruckbehandlung ist maximal bei 20 % der Patienten indiziert und folgt dabei den grundsätzlichen Regeln der Hirndrucktherapie (Oberkörperhochlagerung, Hyperventilation mit einem Ziel-PaCO₂ von 30–35 mmHg, kurzfristige intravenöse Gabe von Osmotherapeutika). Allerdings sind die genannten Verfahren zur Hirndrucksenkung nur von kurzer Wirksamkeit und der Effekt insgesamt gering. In einer kleinen Fallserie war die Prognose bei 6 von 8 Patienten nach operativer Dekompression sehr gut trotz klinischer oder radiologischer Zeichen einer transtentoriellen Einklemmung (Theaudin et al. 2010). Insbesondere bei Patienten mit großen hämorrhagischen Infarkten und drohender lateraler Einklemmung sollte eine dekompresive Kraniektomie rasch erfolgen, jedoch ohne gleichzeitige Hämatom- oder Infarktausräumung (Einhäupl et al. 2010). Postoperativ sollte dann innerhalb von 12–24 Stunden die Antikoagulation wieder aufgenommen werden. Eine Volumenrestriktion zur Hirndrucksenkung ist zu vermeiden. Steroide sind aufgrund ihrer prothrombotischen Wirkungen und ihrer fehlenden Wirksamkeit kontraindiziert.

Versorgungskoordination

Die initiale Diagnostik und Akuttherapie werden in der Regel stationär durchgeführt. Nach klinischer Stabilisierung und Beendigung einer intravenösen Heparinisierung erfolgt eine ambulante Weiterbehandlung mit Kontrolle der Gerinnungswerte sowie Verlaufskontrolle der Rekanalisierung mittels zerebraler Bildgebung.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Franz Aichner, Neurologie, Wagner-Jauregg-Krankenhaus, Linz
Prof. Dr. Jens Fiehler, Klinik und Poliklinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
PD Dr. Hans-Christian Koennecke, Neurologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin
Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last, Gefäßzentrum, Schwerpunkt Angiologie/ Hämostaseologie, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
PD Dr. Florian Masuhr, Neurologie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin
Dr. Marie-Luise Mono, Inselspital Bern
Prof. Dr. Ulrike Nowak-Göttl, Gerinnungszentrum UKSH (Campus Kiel und Lübeck), Institut für Klinische Chemie, Kiel
Prof. Dr. Christian Weimar, Neurologische Universitätsklinik Essen

Federführend: Prof. Dr. Christian Weimar, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen, Fax 0201/7235919

E-Mail: christian.weimar@uk-essen.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Entstandene Kosten wurden durch die Autoren übernommen.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen s. Redaktionskomitee

Es wurden keine weiteren Gruppen beteiligt

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Basierend auf den aktuellen Leitlinien der EFNS (Einhäupl et al. 2010) erfolgte eine ergänzende Literaturrecherche durch F. Masuhr in MEDLINE 2009-2010 und EMBASE 2009-2010 mit den folgenden Schlüsselwörtern: 1. CVST, 2. cerebral venous sinus thrombosis, 3. cortical vein thrombosis, 4. intracranial thrombosis. Eines dieser 4 Schlüsselwörtern wurde kombiniert mit jedem der folgenden Schlüsselwörter: 7. treatment, 8. medication, 9. therapy, 10. controlled clinical trial, 11. randomized controlled trial, 12. multicentre study, 13. Meta-analysis, 14. AC, 15. thrombolysis, 16. local thrombolysis, 17. antiepileptic therapy, 18. intracranial pressure, 19. steroids, 20. hyperventilation, 21. osmotic diuretics, 22. craniectomy, 23. decompressive surgery.

Verfahren zur Konsensfindung

Die Konsensusbildung unter allen Autoren dieses Kapitels erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

Literatur

- Agid R, Shelef I, Scott JN et al. Imaging of the intracranial venous system. *Neurologist* 2008; 14: 12–22
- Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 630S–669S
- Alper F, Kantarci M, Dane S et al. Importance of anatomical asymmetries of transverse sinuses: an MR venographic study. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 236–239
- AWMF-Leitlinienregister 003/001. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2009
- AWMF-Leitlinienregister 065/002. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, 2010
- Baumgartner RW, Studer A, Arnold M et al. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 459–461
- Ciccone A, Canhão P, Falcão F et al. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (1): CD003693
- Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P et al. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2010; 41: 2575–2580

- de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484–488
- Einhäupl K, Stam J, Bousser MG et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1229–1235
- Einhäupl KM, Villringer A, Meister W et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597–600
- Ferro JM, Canhao P, Bousser MG et al. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008; 39: 1152–1158
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–276
- Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 595–603
- Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010; 121: 1838–1847
- Kosinski CM, Mull M, Schwarz M et al. Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* 2004; 35: 2820–2825
- Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1): CD005398
- Leach JL, Fortuna RB, Jones BV et al. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006; 26 (Suppl. 1): S19–S41; discussion S42
- Liang L, Korogi Y, Sugahara T et al. Normal structures in the intracranial dural sinuses: delineation with 3D contrast-enhanced magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo imaging sequence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1739–1746
- Linn J, Bruckmann H. Cerebral venous and dural sinus thrombosis: state-of-the-art imaging. *Klin Neuroradiol* 2010 Feb 28 [Epub ahead of print]
- Masuhr F, Busch M, Amberger N et al. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13: 852–856
- Miranda B, Ferro JM, Canhao P et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke* 2010; 41: 1901–1906
- Monagle P, Chalmers E, Chan A et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (Suppl. 6): 887S–968S
- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2009; 8: 237–242
- Rahman M, Velat GJ, Hoh BL et al. Direct thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis. *Neurosurg Focus* 2009; 27: E7
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158–1192
- Selim M, Fink J, Linfante I et al. Diagnosis of cerebral venous thrombosis with echo-planar T2*-weighted magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2002; 59: 1021–1026
- Stam J, de Bruijn S, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008a; (4): CD002005
- Stam J, Majoie GB, van Delden OM et al. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2008b; 39: 1487–1490
- Theaudin M, Crassard I, Bresson D et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis? A series of 12 patients. *Stroke* 2010; 41: 727–731
- Urban PP, Muller-Forell W. Clinical and neuroradiological spectrum of isolated cortical vein thrombosis. *J Neurol* 2005; 252: 1476–1481
- Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW et al. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 249–255
- Young G, Albisetti M, Bonduel M et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118: 1373–1382

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012