

Zerebrale Venenthrombose

Fallbeschreibung und Vorgehen

Hintergrund

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen, die zur Vorstellung in der Sprechstunde oder in der Notfallambulanz führen. Die häufigsten Ursachen für Kopfschmerzen sind hinreichend bekannt. Oftmals handelt es sich um infekassozierte oder funktionelle Beschwerden, die entweder spontan abklingen oder z. B. auf die Gabe nichtsteroidaler Analgetika (NSAR) ansprechen. Dahinter können sich aber auch schwerwiegende Erkrankungen verbergen, welche im Fall eines Nichterkennens zu gravierenden Konsequenzen für die betroffenen Patienten führen können. Ausgehend von einem Fall zerebraler Venenthrombose (ZVT) wird anschließend näher auf das insgesamt seltene, aber nicht minder gefährliche Krankheitsbild eingegangen. Wichtig bei der Angabe von Kopfschmerzen ist insbesondere die Differenzialdiagnose.

Fallbeispiel

Anamnese

Eine 45-jährige Frau stellte sich in der Notfallambulanz vor. Sie klagte über stärksten präaurikulären und temporalen, tiefen Kopfschmerz, der vor 5–6 Tagen plötzlich eingesetzt hatte. Die Patientin hatte bereits in den Tagen zuvor zunächst ihren Hausarzt und dann den Notdienst aufgesucht und war erfolglos mit Paracetamol und Ibuprofen behandelt worden. Es bestanden weder ein akuter Infekt, noch Fieber oder ein vorausgegangenes Trauma.

Befunde

Der klinische HNO-Befund war unauffällig. Es lagen keine neurologischen Ausfälle vor. Eine Sonographie der Parotisregion war ebenso unauffällig wie die native Computertomographie (CT) des Kopfs. Die sonstigen Befunde und Informationen sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Wegen der Hartnäckigkeit der Beschwerden und der weitgehenden Unempfindlichkeit auf die gängigen Schmerzmittel wurde unmittelbar eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels durchgeführt. Es zeigte sich in den T2-gewichteten Sequenzen eine rechtstemporale Signalanreicherung als Zeichen für hirnorganische Veränderungen mit Hirnödemen und geringen Einblutungen (**Abb. 1**), sowie in den Sequenzen mit Gadolinium ein fehlendes Signal im Bereich des Sinus lateralis, bis in die V. jugularis hineinreichend (**Abb. 2**).

Diagnosestellung und Therapie

Es wurde daraufhin der Verdacht auf eine zerebrale Venen- bzw. Sinusthrombose (ZVT) gestellt. Die notfallmäßig veranlasste D-Dimer-Bestimmung bestätigte mit 1175 ng/ml die Verdachtsdiagnose. Es erfolgte daraufhin eine neurologische Abklärung mit intensiver Überwachung und therapeutischer Antikoagulation mit Enoxaparin. Diese wurde nach der Akutphase durch eine Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten über mehrere Monate abgelöst. Die Patientin erholte sich folgenlos von ihrer Erkrankung. Die Suche nach prädisponierenden Faktoren ergab lediglich die erst kürzlich umgestellte hormonale Kontrazeption. Die einzige Geburt, die sie hatte, lag ebenso

wie das inzwischen eingestellte Rauchen schon mehrere Jahre zurück.

Diskussion

Epidemiologie

Die zerebrale Venen- und Sinusthrombose ist eine bedrohliche, aber insgesamt seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von weniger als 1,5/100.000 pro Jahr [9]. Sie betrifft häufiger und in früherem Lebensalter Frauen als Männer und ist in seltenen Fällen auch im Neugeborenen- und Kindesalter zu beobachten. Die Dominanz des weiblichen Geschlechtes betrifft nur jüngere Frauen, nicht jedoch Kinder und ältere Erwachsene [2, 6]. Der Hals-Nasen-Ohrenarzt sieht das Krankheitsbild der Sinusthrombose ebenfalls, wenn auch selten, als Komplikation bei eitrigen Mittelohrprozessen mit schwerem Verlauf (z. B. bei der Mastoiditis oder beim Cholesteatom). In diesen Fällen ist meistens der Sinus sigmoideus betroffen.

Pathogenese und Klinik

Pathogenetisch liegt eine Thrombose der zerebralen Sinus bzw. Venen vor, welche zum einen zu Resorptionsstörungen des Liquors und damit zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks und zum anderen zu venösen Abflussstörungen und dadurch zu morphologischen hirnorganischen Störungen mit venösen Einblutungen, Hirnödemen und sogar Nekrosen mit sekundären Funktionsausfällen führt (venöser Infarkt). Der erhöhte intrakranielle Druck äußert sich klinisch durch Kopfschmerzen, begleitet von Übelkeit, Brechreiz, Papillenödem und Sehstörungen.

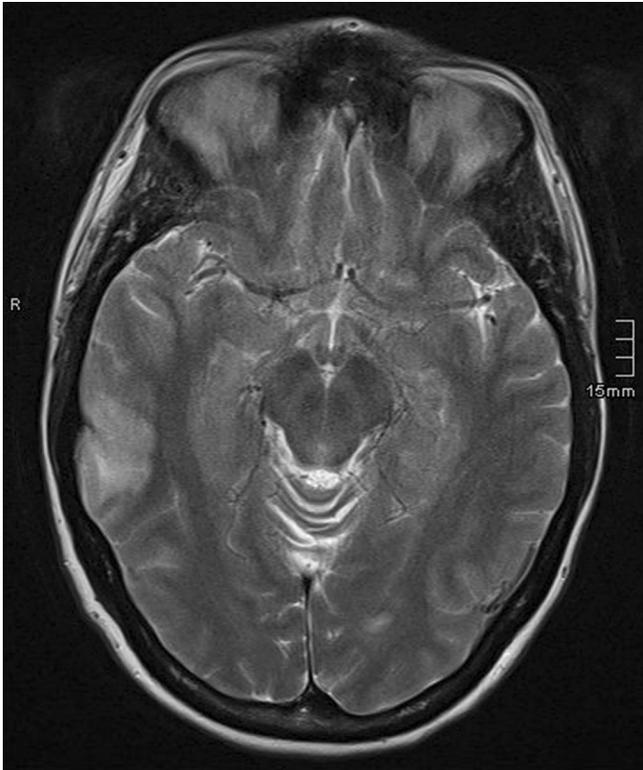


Abb. 1 ▲ T2-gewichtete MRT-Sequenz (Spinecho). Rechts temporal loco typico hyperintensives Signal (links im Bild, Drainagegebiet der Vene von Labbé)

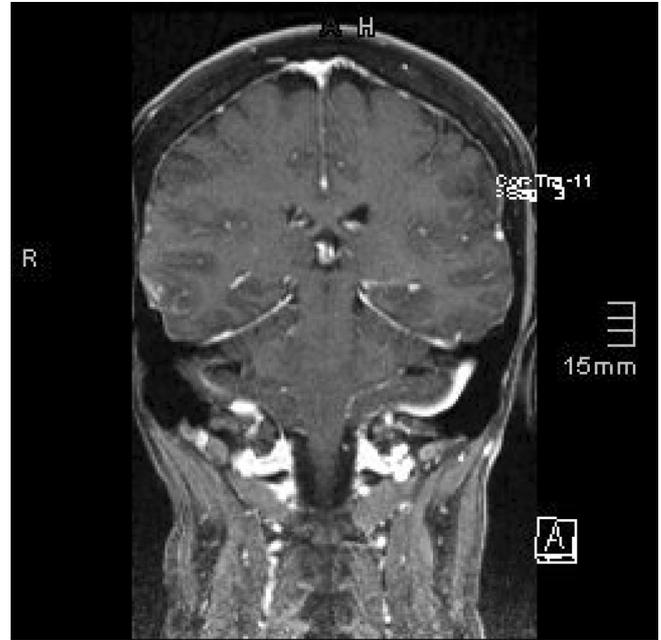


Abb. 2 ▲ MRT-Venographie (mit Gadolinium). Fehlendes Signal (links im Bild) im Bereich des Sinus sigmoideus und transversus rechts im Vergleich zu links

gen [1]. Die hirnrnorganischen, zytotoxischen und ödematösen Läsionen und Einblutungen können einerseits zu fokalen Ausfällen bzw. Lähmungen (sogar Hemiparese) und Krämpfen, andererseits zu allgemeinen hirnrnorganischen Symptomen führen. Bei Befall des linken Sinus lateralis kann eine Aphasie auftreten [3]. In schweren Fällen sind sogar kognitive Störungen und Bewusstseinsausfälle bis hin zu multifokalen Ausfällen beobachtet worden. Die Schwere der Symptomatik hängt ab von der Lokalisation und vom Ausmaß der die unterschiedlichen Sinus und Venen betreffenden Thrombose.

Während im frühen Kindesalter überwiegend Zeichen eines diffusen Hirngeschehens mit Stupor oder Koma sowie Krampfanfälle dominieren [6], ist das Kardinalsymptom im Erwachsenenalter besonders bei Frauen der Kopfschmerz (89 %; [8]). Die Kopfschmerzen können meist lokalisiert oder diffus und langsam progredient sein [10]. Häufig aber handelt es sich um ganz plötzlich einsetzende, massive Kopfschmerzen, welche fast unerträglich sind [4] und kaum auf die

gängigen Medikamente wie Paracetamol und NSAR ansprechen. Die Kopfschmerzen können entweder als Vorboten der anderen Symptome um Stunden bis Tage im Voraus auftreten oder aber das einzige Symptom sein. In einigen Fällen zeigen sie das typische Bild einer Migräne accompagnée oder einer Subarachnoidalblutung [4].

Diagnose

Neben dem klinischen Bild sind für die Diagnosestellung besonders die bildgebenden Verfahren wichtig. Die kraniale CT ist in der Regel heutzutage überall relativ schnell verfügbar. In bis zu 30 % der Fälle ist sie allerdings unauffällig, und oft sind die Befunde nicht spezifisch. Es hilft allerdings, andere differenzialdiagnostisch infrage kommende Erkrankungen auszuschließen (Hirnabszess, Mastoiditis, Cholesteatom, ...). In einem Drittel der Fälle zeigen sich in der CT relativ spezifische Zeichen der ZVT. Assoziierte Zeichen hämorrhagischer oder nichthämorrhagischer, hirnrnorganischer Schäden finden sich in 60–80 % der Fälle.

Sehr hilfreich ist die CT-Venographie, besonders in den Fällen, in denen die MRT bzw. die MR-Venographie nicht verfügbar oder kontraindiziert sind (z. B. bei Patienten mit Herzschrittmacher, [9]). Die CT-Venographie ist der MRT überlegen in den Fällen einer deutlichen Asymmetrie des Sinus bzw. der V. jugularis interna mit einseitiger Hypoplasie. In diesen Fällen entspricht das einseitig fehlende Signal in der MRT eben nicht einer Thrombose. Ansonsten sind die MRT (besonders in der T2-Gewichtung) und die MR-Venographie die Verfahren der ersten Wahl für die Darstellung thrombosierter Venen und Sinus sowie der daraus resultierenden ödematösen, eingebluteten oder gar nekrotisierenden Hirnschäden [9].

Die Bestimmung der D-Dimere (> 500 ng/ml) ist im positiven Fall sehr aussagekräftig. Ist der Titer jedoch normal, kann eine ZVT bei begründetem Verdacht nicht ausgeschlossen werden [9]. Je massiver der thrombotische Befall ist, d. h. je dramatischer sich das klinische Bild darstellt, desto wahrscheinlicher ist ein pathologisch erhöhter D-Dimer-Titer

Tab. 1 Patientendaten
45-jährige Frau, Nichtraucherin, Unipara
Hormonelle Kontrazeption
Body-Mass-Index (BMI): 24
Körpertemperatur: 37,6 °C
Blutdruck 120/80 mmHg, Puls 95/min
Standardlaborparameter: Blutbild normal, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 30 mm/h, C-reaktives Protein (CRP) 2,6 mg/dl

Tab. 2 Prothrombotische Bedingungen (genetisch, erworben)
Orale Kontrazeption
Schwangerschaft und Puerperium
Malignom
Infektionskrankheit
Schädel-Hirn-Trauma
Antithrombin-III-Mangel
Protein-C- bzw. -S-Mangel
Faktor-V-Leiden
Prothrombinmutation
Antiphospholipidsyndrom (APS)
Polyzythämie

(Sensitivität 94 %). Bei langsam progredientem, chronischem oder umschrieben begrenztem Geschehen kann der Titer eher grenzwertig und damit weniger aussagekräftig sein (Sensitivität 83 %, [5]).

Die *Lumbalpunktion* kann unter Beachtung der Kontraindikationen (bei schweren hirnorganischen Läsionen oder bei Einklemmungsgefahr) für die Differenzialdiagnose hilfreich sein, z. B. um eine Meningitis auszuschließen, trägt aber wegen unspezifischer Befunde wenig zur Diagnose der ZVT bei [5, 8, 9].

Die *transkranielle Farbdoppleruntersuchung* kann zur Abklärung beitragen und eignet sich besonders für die Verlaufskontrolle. Dabei hat sie den Vorteil, nicht invasiv zu sein. Dies gilt auch für den transfontanellären Ultraschall bei Neugeborenen [9].

Therapie

Antikoagulation

Ist die Diagnose gesichert, erfolgt die adäquate Therapie, die in Anbetracht der Ernsthaftigkeit und der Bedrohlichkeit des Krankheitsbilds unverzüglich ein-

HNO DOI 10.1007/s00106-015-0044-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

A. Koch · B. Schick

Zerebrale Venenthrombose. Fallbeschreibung und Vorgehen

Zusammenfassung

Die ZVT (zerebrale Venen- und Sinusthrombose) ist eine insgesamt seltene, aber aufgrund des letalen Risikos ernst zu nehmende Erkrankung, an die man denken sollte. Die Kardinalsymptome sind meist stärkste, akut einsetzende, umschriebene Kopfschmerzen, eventuell begleitet von fokalen oder allgemeinen zerebralen Ausfällen. Der Verdacht auf eine ZVT ergibt sich besonders bei thrombophilen Grunderkrankungen (genetisch bedingte oder erworbene Defekte des Gerinnungssystems) oder den bekanntesten Risikofaktoren (hormonelle Kontrazeption, Schwangerschaft, Puerperium, Raucheranamnese). Die Diagnose erfolgt ausgehend von den klinischen Befunden besonders mithilfe der Bildgebung (MRT

und MR-Venographie oder CT und CT-Venographie) sowie der Bestimmung der D-Dimere. Erfolgt die Therapie rechtzeitig, ist die Prognose gut. Andernfalls kann es zu irreversiblen zerebralen Ausfällen mit Krampfleiden oder gar zum Tod kommen. Es ist daher besonders wichtig, im Alltag bei der Fülle von Patienten mit ähnlichen oder unspezifischen Beschwerden, die erfahrungsgemäß meistens harmlos sind, daran zu denken und eine mögliche ZVT differenzialdiagnostisch zu erwägen.

Schlüsselwörter

Kopfschmerzen · Krampfanfälle · Zerebrale Bildgebung · D-Dimere · Risikofaktoren

Cerebral venous thrombosis. Case report and clinical procedures

Abstract

Cerebral venous and dural sinuses thrombosis (CVT) is a relatively rare but very serious disease, because of the risk of mortality. Cardinal symptoms are usually severe sudden-onset localized headaches, which may or not be accompanied by focal or generalized neurological deficits or seizures. It is particularly important to consider CVT in the presence of underlying prothrombotic conditions (genetically predisposed or acquired defects of the coagulation system) or well-known risk factors (hormonal contraception, pregnancy, puerperium, smoker status). Based on clinical findings, diagnosis is established using neuroimaging (MRI and

MR venography, CT and CT venography) and D-dimer measurement. In the case of early diagnosis and onset of antithrombotic treatment, the prognosis is good. Otherwise there is a high risk of irreversible neurological deficits or even mortality. In daily clinical routine, where many patients present with similar or unspecific symptoms—most of which are harmless—it is thus particularly important that CVT be considered in the differential diagnosis.

Keywords

Headache · Seizures · Neuroimaging · D-dimer · Risk factors

setzen sollte. In der akuten Phase erfolgt eine Antikoagulation mit therapeutischen Dosen von Heparin oder niedermolekularen Heparinen [8], gefolgt von einer längerfristigen Behandlung durch Vitamin-K-Antagonisten oder entsprechende neuere Ersatzpräparate [9]. Es wird eine Behandlungsdauer zwischen 3 und 12 Monaten beim Erwachsenen und zwischen 3 und 6 Monaten beim Kind empfohlen. Eine noch längere Behandlungsdauer ist bei rezidivierenden Thrombosen oder bei besonders ungünstiger prothrombotischer Grundkonstellation indiziert.

Die Behandlung wird überwacht durch die regelmäßige Bestimmung der Gerinnungsparameter (International Normalized Ratio, INR: zwischen 2 und 3, Soll bei 2,5) und wiederholte Bildgebungsuntersuchungen, um die Rückbildung bzw. Organisation des Thrombus und eventuelle hirnorganische Läsionen zu erfassen. Die Rekanalisierungsrate nach 3 Monaten beträgt etwa 85 %.

Thrombolyse

Bei einigen Patienten kommt es trotz therapeutischer Antikoagulation zur Verschlechterung des klinischen Zustands

und zur Progredienz der Thrombosierung. In diesen Fällen kann eine systemische oder endovaskuläre Thrombolyse (z. B. mit Urokinase) versucht werden. Auch eine endovaskuläre Thrombektomie kann diskutiert werden. Hierzu gibt es jedoch zurzeit keine kontrollierten Studien. In besonders kritischen Fällen scheint allerdings die Thrombolyse eine Verbesserung der Prognose zu bewirken. Sie beinhaltet jedoch die Gefahr einer möglichen intra- oder extrakraniellen Blutung mit entsprechenden Komplikationen.

Ursachenbehebung

Zur Akutbehandlung gehört weiterhin die Senkung und Kontrolle des intrakraniellen Drucks. Auch müssen bei fokalen oder generalisierten Krampfanfällen die nötigen Maßnahmen ergriffen werden [7]. Des Weiteren gilt es, nach Risikofaktoren bzw. prothrombotischen Konditionen zu suchen, um diese ggf. abzustellen [6, 9]. Da jedoch durch Heparin die Antithrombinkonzentration und durch die Kumarinderivate der Protein-C- und der Protein-S-Spiegel gesenkt und der Antithrombintiter erhöht werden kann, sollte dies bei der Wertung der Befunde in der Phase der Antikoagulation beachtet werden und die entsprechende Abklärung nochmals nach Absetzen der Behandlung erfolgen.

Bei der Venenthrombose als otogene Komplikation einer Mastoiditis oder eines Cholesteatoms muss zusätzlich eine chirurgische Sanierung der Grunderkrankung und eine Antibiotikatherapie erfolgen.

Risikofaktoren

Im Erwachsenenalter findet sich bei etwa 13 % der Patienten keine offensichtliche Prädisposition für eine Thrombophilie. In 85 % der Fälle bei Erwachsenen lässt sich jedoch mindestens eine prädisponierende Grunderkrankung oder prothrombotische Disposition nachweisen (Tab. 2; [8, 9]). Bei Frauen findet man als Risikofaktoren oft einzeln oder in Kombination neben einer hormonalen Kontrazeption eine positive Raucheranamnese oder eine Schwangerschaft

bzw. ein Puerperium. Es sollten unbedingt Antithrombin (AT III), Protein C, Protein S, die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-G20210A-Mutation bestimmt werden.

Da jedoch, wie bereits aufgeführt, die Behandlung durch Heparin oder Kumarinderivate die entsprechenden Titer beeinflussen kann, sollte die Abklärung nochmals nach Beendigung der Antikoagulation wiederholt werden. Ganz wichtig ist es bei ansonsten unauffälliger Anamnese besonders bei Frauen, ein Antiphospholipidsyndrom (APS) auszuschließen, welches im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus) vorliegen kann. Hierzu gehört insbesondere die Bestimmung von Lupus-Antikoagulans sowie Cardiolipin- und β_2 -Glykoprotein-1-Antikörpern.

Prognose

Die Prognose der ZVT ist bei rechtzeitig einsetzender Therapie gut. Allerdings liegt statistisch die frühe Letalität bei 5 % [10]. Die Langzeitletalität bzw. die Rate schwerster, zu definitiver Behinderung führender Ausfälle liegt bei 15 %. Letztlich hängt die Prognose vom Ausmaß der Thrombosierung hauptsächlich des tiefen Venensystems sowie vom Vorliegen mehr oder weniger ausgedehnter hirnorganischer Läsionen (Nekrosen, Einblutungen) ab. Sie ist besser bei jüngeren Patienten und Frauen mit einem oder mehreren geschlechtsspezifischen Risikofaktoren (wie Schwangerschaft, Puerperium, hormonelle Kontrazeption, ...). Frauen ohne diese Risikofaktoren haben eine vergleichbare Prognose wie Männer. Demnach erhöhen zwar die geschlechtsspezifischen Risikofaktoren bei Frauen die Wahrscheinlichkeit, an einer ZVT zu erkranken, die Prognose jedoch scheint in diesen Fällen besser zu sein [8]. Je schneller die adäquate Therapie eingeleitet wird, desto besser ist die Prognose.

Fazit für die Praxis

- Kopfschmerzen sind häufig, aber nicht immer harmlos. Bei entsprechender klinischer Symptomatik und den bekannten thrombophilen Risi-

kofaktoren sollte unbedingt an eine zerebrale Venenthrombose (ZVT) gedacht werden.

- Bei rechtzeitig einsetzender Therapie ist die Prognose dieser manchmal letal endenden Erkrankung durchaus gut.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Koch

Avenue de la Liberté 58, 1930 Luxembourg, Luxembourg
armand.koch@education.lu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Koch und P. Schick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Biousse V, Ameri A, Bousser MG (1999) Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 53:1537–1542
2. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J (2012) The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 43:3375–3377
3. Damak M, Crassard I, Wolff V, Bousser MG (2009) Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke* 40:476–481
4. de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ (1996) Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet* 348:1623–1625
5. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C et al (2012) D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 10:582–589
6. de Veber G, Andrew M, Adams C et al (2001) Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 345:417–423
7. Einhäupl K, Stam J, Bousser MG et al (2010) EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 17:1229–1235
8. Ferro JM, Canhão P, Stam J et al (2004) Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 35:664–670
9. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr et al (2011) Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:1158–1192
10. Stam J (2005) Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352:1791–1798