

Diagnose og behandling af cerebral venøs sinustrombose

Peter Birkeland¹, Margit Vejen Stilling², Lisbeth Høgedal³, Mette Katrine Schulz¹, Jørgen Nepper-Rasmussen³ & Frantz Rom Poulsen¹



STATUSARTIKEL

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital
 2) Neuroanæstesiologisk Afsnit, Anæstesiologisk Afdeling V, Odense Universitetshospital
 3) Neuroradiologisk Sektion, Røntgenafdelingen, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2014;176:V02140084

Cerebral venøs sinustrombose (CVST) udgør mindre end 1% af apoplexia cerebri-tilfældene [1] og rammer oftest yngre mennesker [2]. I en undersøgelse med danske børn fandt man en årlig incidens på 0,25 pr. 100.000 [3]. I udenlandsk litteratur angives en årlig incidens hos børn og voksne på henholdsvis syv og 3-4 pr. 1.000.000 [4]. 75% af de voksne patienter er kvinder [4]. CVST blev først beskrevet i begyndelsen af det 19. århundrede, hvor man antog den for at være en infektionssygdom. Dengang blev diagnosen hyppigst stillet ved obduktion [1]. Moderne billeddiagnostiske undersøgelser har ført til, at diagnosen stilles hyppigere. Der er en række kendte risikofaktorer for udvikling af CVST: kranietraume, infektioner (otitis media, mastoiditis, sinuitis), trombofili, graviditet og puerperium, malign lidelse, hæmatologiske sygdomme, vaskulitis, neurokirurgiske indgreb, lumbalpunktur [1, 2, 4] og brug af hormonel kontraception [5]. I 15-20% af tilfældene finder man ingen risikofaktorer [1, 2, 4].

PATOFYSIOLOGI OG SYMPTOMER

Hjernen dræneres af såvel superficiele som dybe vener. De overfladiske vener drænerer cortex og løber via brovener ind i de durale venøse sinus (hvoraf de største er sinus sagittalis superior og inferior, sinus rectus, sinus transversus, sinus cavernosus og sinus petrosus superior). De dybe vener drænerer den hvide substans og de dybe kerner og løber henholdsvis langs ventrikelsystemets vægge og de basale cisterner som de parrede vena cerebri interna og vena basalis cerebri (Rosenthal) for at samles i vena Galeni. V. Galeni løber ind i sinus rectus, hvorved den overfladiske og dybe drænage samles. Sinus rectus og sinus sagittalis superior løber sammen i sinus confluens, og herfra løber der på hver sin side en sinus transversus til sinus sigmoideus for slutteligt at munde ud i v. jugularis interna. Der kan opstå trombose i alle venøse sinus, og en trombe kan også brede sig via brovener til at omfatte kortikale vener.

Der findes anastomoser mellem de forskellige vener (f.eks. Trolards og Labbés vener), men den kollaterale venedrænage er i nogle tilfælde utilstrækkelig, hvorfor en CVST kan føre til mindsket venøs drænage, øget kapillært tryk, vasogent ødem og udvikling

af venøse, ofte hæmoragiske infarkter. Eftersom cerebrospinalvæsken under normale forhold overvejende reabsorberes i sinus sagittalis superior, vil delvis eller fuldstændig trombose af denne venøse sinus føre til mindsket likvorabsorption. Disse patofysiologiske mekanismer kan føre til såvel fokale iskæmiske læsioner som intrakranial hypertension, og tilsvarende kan CVST give både fokale symptomer og symptomer på intrakranial hypertension.

Hovedpine, eksplosive opkastninger og papilødem som udtryk for intrakranial hypertension er derfor hyppige manifestationer af sygdommen. Hovedpine kan være det eneste symptom og kan være af akut indsættende karakter [1, 2, 4, 6]. Abducensparese ses også som et uspecifikt symptom på intrakranial hypertension.

Paraparese, hemiparese, afasi og/eller krampeanfald ses også som udtryk for fokale, evt. bilaterale iskæmiske læsioner i hjernen.

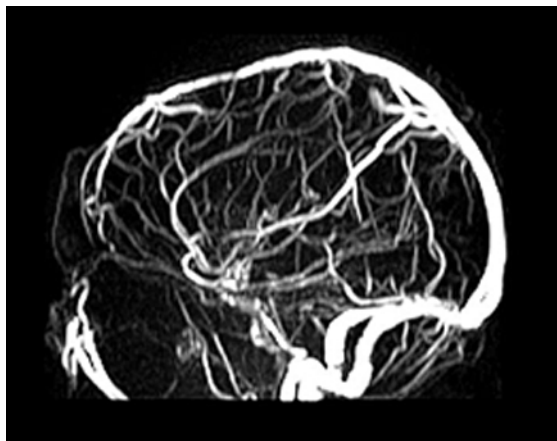
I de specielle tilfælde, hvor trombosen er lokaliseret i sinus cavernosus, ses kemose og smertefuld oftalmoplegi.

DIAGNOSE

Symptomer og fund er mangeartede, hvorfor diagnosen kan være vanskelig at stille. Fund af bilaterale hæmoragiske infarkter på en CT af hjernen bør vække mistanke om sinustrombose. Ofte findes der lavabsorptive områder i thalamus, ligesom de store vener er hyperdense på grund af koaguleret blod. Hvis undersøgelsen suppleres med indgift af intravenøs kontrast, vil manglende fyldning af den bageste del af sinus sagittalis superior (såkaldt *empty delta sign*) ofte ses og i så fald være udtryk for en trombose i denne sinus. Diagnosen stilles dog bedst ved en CT af hjernen med angiosekvenser eller en MR-skanning af hjernen med venografi, hvor man direkte ser de lukkede vener (**Figur 1**) samt eventuelle blødninger og infarkter (**Figur 2**). Forandringer i thalamus er særligt kritiske, da de er tegn på manglende afløb fra de centrale dele af hjernen. Man skal være opmærksom på, at hypoplasi eller aplasi af f.eks. sinus transversus kan tage sig ud som sinustrombose på et MR-venogram [2]. Måling af en normal D-dimer kan ikke anvendes til udelukkelse af CVST [6].

FIGUR 1

MR-venogram med manglende fyldning af sinus rectus, foreneligt med sinus rectus-trombose.



BEHANDLING

Det anbefales, at patienter med diagnosticeret CSVT behandles med ufraktioneret heparin eller lavmolekylært heparin i terapeutiske doser, og at behandlingen efter overstået akut forløb omstilles til peroral antikoagulation med K-vitaminantagonister. Der er ingen erfaring med dabigatranetexilat og lignende præparater. Forekomst af venøse hæmorrhagiske infarkter anses ikke for at være en kontraindikation mod behandlingen [7]. Såfremt man kan identificere en udløsende årsag, som kan behandles adækvat, antages tre måneders antikoagulationsbehandling som værende tilstrækkeligt. I særlige tilfælde, herunder recidiverende CVST, visse former for arvelig trombofili, tromboser uden tilstedeværelse af risikofaktorer, positiv lupusantikoagulation eller aktiv malign sygdom er der givetvis behov for længerevarende behandling, normalt 6-12 måneder, omend sikre anbefalinger på området ikke findes. Behandlingens varighed skal derfor vurderes individuelt [2, 8]. Denne del af behandlingen varetages oftest på en neurologisk afdeling.

Tromber i større sinus kan føre til faldende bevidsthedsniveau, som går over i bevidstløshed (Glasgow comascore < 9) enten på diagnosetidspunktet eller efter adækvat initialbehandling. Denne tilstand er kritisk, har traditionelt været forbundet med en høj mortalitet og udgør fortsat en behandlingsmæssig udfordring. Det er praksis, at patienter i denne tilstand indlægges på en neurointensiv afdeling. Behandlingen er tværdisciplinær og involverer neurokirurger, neuroanæstesiologer og neuroradiologer. På den neuroradiologiske afdeling placerer man et mikrokater i selve tromben og giver lokal trombolysebe-

FIGUR 2

MR-skanningsbilledet af ødem i thalamus bilateralt samt basalganglierne og mesencephalon på venstre side. Derudover let hydrocefalus samt periventrikulært ødem på venstre side.



handling med alteplase (og i visse tilfælde supplerende trombektomi). Behandlingen gives i op til 72 timer med daglig cerebral angiografi som kontrol af kateterets placering og effekten af behandlingen. Standardbehandlingen med ufraktioneret eller lavmolekylært heparin fortsættes under den endovaskulære behandling.

Behandlingen på den neurointensive afdeling er i øvrigt symptomatisk, retter sig mod det forhøjede intrakraniale tryk og har til formål at forhindre sekundære skader. Patienten intuberes, sederes og ventileres mekanisk. Der anlægges en intraparenkymatøs trykmåler til monitorering af det intrakraniale tryk. Det tilstræbes, at det intrakraniale tryk ikke overstiger 25 mmHg. Initialt søges dette opnået ved sedation, f.eks. med en kombination af midazolam og fentanyl, ofte suppleret med propofol til ønsket sedationsdybde, Richmond Agitation Sedation Score -4/-5 [9, 10]. Lykkes det ikke, vil de næste behandlingstiltag være anlæggelse af et eksternt ventrikelteter og likvordrænage samt infusion af hypertont saltvand eller mannitol i nævnte rækkefølge. Det er u hensigtsmæssigt at anvende hyperventilation til opnåelse af intrakranial trykkontrol, idet virkningen beror på cerebral vasokonstriktion, hvilket vil lede til yderligere forværring af en sekundær hjerneskade. I tilfælde af svært forhøjet intrakranialt tryk trods den givne behandling har man som en sidste udvej tyet til dekompressiv kraniektomi. Således følger behandlin-



FAKTABOKS

Cerebral venøs sinusstrombose (CVST) rammer årligt 3-4 personer pr. million voksne.

CVST forekommer tre gange så hyppigt hos kvinder som hos mænd.

Der er sammenhæng mellem oral antikonception og CVST.

Symptomer på forhøjet intrakranielt tryk som hovedpine, kvalme og opkastninger er hyppige. Synspåvirkning bl.a. pga. stasepapil, kranienerveparese (typisk n. abducens-parese) og evt. hemiparese samt kramper kan ses.

Diagnosen stilles ved MR-skanning af cerebrum med venogram.

Behandles med antikoagulan i op til 12 måneder (individuel).

I svære tilfælde benyttes intrasinusidale trombolysse/trombektomi, neurointensiv og neurokirurgisk behandling mhp. nedbringelse af forhøjet intrakranielt tryk.

gen for alle praktiske formål den algoritme, der er vedtaget for behandling af hovedtraumer [11].

RESULTATER

Der foreligger et Cochranereview, som omhandler behandling med ufraktioneret eller lavmolekylært heparin og er baseret på to randomiserede placebo-kontrollerede studier [12]. Man fandt en behandlingsrelateret reduktion af dødelighed og *dependency* (brug for hjælp til dagligdagsaktiviteter), men forskellen var ikke statistisk signifikant. Forskere fra The International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus har i et prospektivt observationsstudie fundet en mortalitet på 8% [13]. Samme gruppe har i en senere opgørelse fundet en mortalitet på 15,9% og et godt behandlingsresultat (modifieret Rankinscore: 0-2) hos 56,5% i den subgruppe, som fik foretaget kraniektomi [14]. Det relativt gode behandlingsresultat kan hænge sammen med, at patienterne snarere udvikler et reversibelt ødem end egentlige infarkter [14]. I en dansk publikation er resultaterne af kombineret neurokirurgisk, neurointensiv og neuroradiologisk behandling af ni patienter med svær CSVT (progredierende neurologiske udfald eller bevidsthedspåvirkning) opgjort [15]. En af de ni patienters sygehistorie er tidligere publiceret som en kasuistik [16]. Den endovaskulære behandling førte til delvis eller hel rekanalisering af den/de tromboserede sinus i alle tilfælde. Tre patienter fik foretaget dekompressiv kraniektomi pga. vedvarende forhøjet intrakranielt tryk. En patient døde. De otte øvrige overlevede med et godt behandlingsresultat ved opfølgning (modifieret Rankinscore: 0-2). Ingen patienter fik recidiv af CVST i observationsperioden.

PERSPEKTIVER

Som det fremgår, indgår der en række modaliteter i behandlingen af bevidstløse patienter med CVST.

Der foreligger imidlertid ingen randomiserede undersøgelser, hvor man har undersøgt effekten af de neurokirurgiske indgreb hos denne patientgruppe, herunder anlæggelse af intraparenkymatøse trykmåler, eksternt ventrikelkateter og dekompressiv kraniektomi [7], som alle har til formål at monitorere og behandle forhøjet intrakranielt tryk.

I et igangværende, internationalt studie randomiseres patienterne til enten standardbehandling med heparin eller lokal trombolyssebehandling og evt. trombektomi [17]. Indtil resultaterne af denne undersøgelse foreligger, må også dette aspekt af behandlingen betragtes som værende eksperimentel [2, 14, 18].

Omvendt tyder de foreliggende opgørelser på, at selv de dårligste patienter med en relevant tværdisciplinær indsats kan bringes igennem det akutte forløb og efterfølgende genoptrænes til et godt eller rimeligt funktionsniveau.

SUMMARY

Peter Birkeland, Margit Vejen Stilling, Lisbeth Høgedal, Mette Katrine Schulz, Jørgen Nepper-Rasmussen & Frantz Rom Poulsen:

Diagnosis and treatment of cerebral venous sinus thrombosis
Ugeskr Læger 2014;176:VO2140084

Thrombosis of the cerebral sinuses most often affects younger adults. Headache is a common complaint and can be accompanied by vomiting and papilloedema. The diagnosis rests on magnetic resonance imaging and the treatment consists of heparin or low-molecular weight heparin followed by vitamin K antagonists for three months or more. In fulminant cases local thrombolysis is administered, while symptomatic treatment for increased intracranial pressure is given. In retrospective analyses this approach has been associated with a good outcome – even in cases treated by decompressive craniectomy.

KORRESPONDANCE: Peter Birkeland, Department of Neurosurgery, King's College Hospital, Denmark Hill, SE5 9RS London, UK. E-mail: peter@birkeland.dk

ANTAGET: 1. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 11. august 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Boussier MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-70.
2. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
3. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994-2006: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 2011;100:543-9.
4. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.
5. Martinelli I, Sacchi E, Landi G et al. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
6. Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:877-83.
7. Einhäupl K, Stam J, Boussier M-G et al. EFNS guideline on the treatment of cere-

- bral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17:1229-35.
8. Martinelli I, Bucciarelli P, Passamonti SM et al. Long-term evaluation of the risk of recurrence after cerebral sinus-venous thrombosis. *Circulation*, 2010;121:2740-6.
 9. Ely EW, Truman B, Shintani A et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.
 10. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338-44.
 11. Welling KL, Eskesen V, Romner B et al. Neurointensiv behandling af svære traumatiske hjerneskader. *Ugeskr Læger* 2010;172:2091-4.
 12. Coutinho J, de Bruijn SFTM, deVeber G et al. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:cd002005.
 13. Ferro JM, Canhao P, Stam J et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
 14. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011;42:2825-31.
 15. Poulsen FR, Høgedal L, Stilling MV et al. Good clinical outcome after combined endovascular and neurosurgical treatment of cerebral venous sinus thrombosis. *Dan Med J* 2013;60:A4724.
 16. Soll NH, Vestergaard K, Nepper-Rasmussen J. Lokal trombolyse af sinustrombose. *Ugeskr Læger* 2009;171:3284-5.
 17. www.to-act-trial.org (10. jun 2014).
 18. Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA et al. Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis: consecutive case series and review of the literature. *Stroke* 2009;40:2233-5.