

Diplomarbeit

**Langzeitverlauf nach zerebraler Sinusvenenthrombose
in Abhängigkeit vom venösen Rekanalisierungsgrad**

eingereicht von

Marion Ertler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler

Ass.-Prof. Priv.-Doz. DDr. Thomas Gattringer

Graz, am 11.09.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.09.2021

Marion Ertler eh.

Danksagungen

Ich möchte die Gelegenheit nutzen und mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken, die am Entstehen dieser Diplomarbeit in den unterschiedlichsten Formen beteiligt waren und mich mit ihrer Zeit und Expertise auf so vielen Ebenen unterstützt haben.

Allen voran gilt mein herzlichster Dank meinem Diplomarbeitsbetreuer Priv.-Doz. DDR. Simon Fandler-Höfler, der mir den gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit hindurch mit beispiellosem Engagement, Hilfsbereitschaft und wissenschaftlicher Expertise jederzeit zur Seite stand. Von fachlichen Angelegenheiten, über organisatorische Tipps bis hin zu unzähligen Manuskripten, die ich ihm schicken durfte, unterstützte er mich fortwährend und beantwortete sämtliche Fragen unverzüglich; jedoch nicht ohne mich in etwaige Entscheidungsprozesse bzw. Überlegungen einzubinden, den Sachverhalt ausführlich darzulegen oder mir Fachwissen zu vermitteln und so zu einem immensen Lernprozess meinerseits beizutragen. Mit seinem bewundernswerten Engagement, seiner fachlichen Kompetenz und Menschlichkeit hätte ich mir keinen besseren Betreuer wünschen können.

Großer Dank gilt auch meinem zweiten Betreuer Ass.-Prof. Priv.-Doz. DDR. Thomas Gattringer, welcher mir die Bearbeitung dieses Themas überhaupt erst ermöglichte und unter dessen Leitung, herausragender wissenschaftlicher Kompetenz sowie Erfahrung sich das Projekt mit viel Gestaltungsfreiraum entwickeln konnte. Er stand ebenfalls jederzeit für Rückfragen zur Verfügung und bereicherte diese Arbeit besonders in der Endphase mit hilfreichen Anregungen und präziser sowie konstruktiver Kritik.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Freund_innen sowie Wegbegleiter_innen bedanken, die während der gesamten Studienzeit und speziell auch während des Schreibprozesses mit ihrer Zeit, offenen Ohren, aufbauenden Worten, viel Humor und Motivation einen enormen Rückhalt für mich darstellten. Sie prägten diese unvergessliche Zeit voller Herausforderungen, Spaß und Abenteuer.

Insbesondere möchte ich mich noch von Herzen bei meinen Großeltern bedanken, die mich von klein auf prägten und mir mit bedingungsloser Unterstützung und Vertrauen den Weg bereiteten, und ihnen diese Arbeit widmen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	iii
Inhaltsverzeichnis.....	iv
Glossar und Abkürzungen.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	vi
Tabellenverzeichnis.....	vii
Zusammenfassung.....	viii
Abstract.....	x
1 Einleitung.....	12
1.1 Epidemiologie.....	13
1.1.1 Inzidenz.....	13
1.1.2 Risikofaktoren.....	14
1.2 Anatomie.....	16
1.3 Pathophysiologie.....	18
1.4 Diagnostik.....	20
1.4.1 Klinik.....	20
1.4.2 Labor.....	21
1.4.3 Bildgebung.....	22
1.5 Therapie.....	27
1.5.1 Heparin.....	27
1.5.2 Endovaskuläre Therapie.....	27
1.5.3 Orale Antikoagulation.....	29
1.6 Prognose.....	30
1.7 Rekanalisierung.....	32
2 Material und Methoden.....	34
3 Ergebnisse.....	37
3.1 Deskriptive Statistik.....	37
3.2 Akutvorstellungen und Kopfschmerzen im Verlauf.....	43
4 Diskussion.....	47
5 Literaturverzeichnis.....	53

Glossar und Abkürzungen

AV	-	arterio-venös
BMI	-	Body Mass Index
bzw	-	beziehungsweise
CVST	-	zerebrale Venen- und Sinusthrombose
CT	-	Computertomographie
D-Dimere	-	Spaltprodukte von Fibrin
DOAK	-	direkte orale Antikoagulantien
EVT	-	endovaskuläre Therapie
ICD10	-	Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen
INR	-	International Normalized Ratio
Jhdt.	-	Jahrhundert
LKH	-	Landeskrankenhaus
LMWH	-	niedermolekulares Heparin
mRS	-	modified Rankin Scale
MRT	-	Magnetresonanztomographie
OAK	-	orale Antikoagulantien
PAE	-	Pulmonalarterienembolie
STEMI	-	ST- elevation myocardial infarction
SWI	-	susceptibility weighted imaging
TOF	-	time of flight
TVT	-	tiefe Venenthrombose
UFH	-	unfraktioniertes Heparin
US	-	United States of America
V., Vv.	-	Vena, Venae
z.B.	-	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des zerebralen venösen Systems.....	17
Abbildung 2: CCT axial nativ. Thrombus Sinus transversus links.	22
Abbildung 3: CT-Venographie und Rekonstruktion. Thrombus Sinus transversus links... 23	
Abbildung 4: Verschiedene MRT-Sequenzen (siehe Bildtext) bei Thrombose des Sinus transversus links.	25
Abbildung 5: Verschiedene MRT-Sequenzen (siehe Bildtext). Venöse, hämorrhagische Infarzierung parietal rechts, Thrombose des Sinus transversus rechts.....	26
Abbildung 5: Geschlechterverteilung nach Alter der Studienpopulation.....	37
Abbildung 6: Symptome der Studienpopulation bei Indexereignis.....	38
Abbildung 7: Thromboselokalisation der Studienpopulation.....	39
Abbildung 8: Risiko- und assoziierte Faktoren für CVST in der Studienpopulation.....	39
Abbildung 9: Aufgetretene Ereignisse im Langzeitverlauf in der Studienpopulation	41
Abbildung 10: Rekanalisierungsraten der Studienpopulation im Langzeitverlauf	42
Abbildung 11: Gründe für eine neurologische Akutvorstellung im Langzeitverlauf.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für CVST: Modifiziert aus (27)	15
Tabelle 2: Klinische Charakterisierung von Patient_innen mit und ohne Kopfschmerzen im Verlauf.....	44
Tabelle 3: Klinische Charakterisierung von Patient_innen mit und ohne neurologischen Akutvorstellungen im Verlauf.....	46

Zusammenfassung

Einleitung: Die zerebrale Venen- und Sinusthrombose (CVST) ist eine seltene zerebrovaskuläre Erkrankung, die etwa 0,5% aller Schlaganfälle zugrunde liegt und hauptsächlich junge Frauen betrifft. Aus der klinischen Praxis ist bekannt, dass sich CVST-Patient_innen, die in der Regel eine gute funktionelle Akutprognose aufweisen, häufig mit rezidivierenden neurologischen Beschwerden im Krankenhaus wiedervorstellen. Derzeit liegen nur wenige Untersuchungen zum Langzeitverlauf von Patient_innen mit stattgehabter CVST vor. Ziel dieser Studie war es, Wiedervorstellungen von CVST-Patient_innen systematisch zu untersuchen und Vorstellungsgründe, Thromboserezidive bzw. auch die Rekanalisierung der Hirnvenen als möglichen Risikofaktor für wiederkehrende Beschwerden zu analysieren.

Methoden: Über eine Datenabfrage in unserem elektronischen Krankenhausinformationssystem MEDocs wurden retrospektiv alle Patient_innen, welche im Zeitraum von Jänner 2006 bis Juli 2018 aufgrund einer CVST an der Univ.-Klinik für Neurologie des LKH-Universitätsklinikums Graz stationär behandelt wurden, erfasst. Wiedervorstellungen und andere krankheitsbezogene Ereignisse wurden über das bundeslandweite Krankenhausinformationssystem erhoben. Als Hauptzielgröße analysierten wir die Häufigkeit und die Gründe von Wiedervorstellungen sowie das Auftreten von Kopfschmerzen im Langzeitverlauf (Zeitraum: Entlassung nach Indexereignis bis 01.01.2019). Nebenzielparameter umfassten die Rekanalisierungsrate der Venen- und Sinusthrombose in Kontrolluntersuchungen, das Auftreten anderer vaskulärer Erkrankungen, Risikofaktoren, Begleiterkrankungen sowie demografische Faktoren.

Ergebnisse: Wir konnten 109 Patient_innen mit einem durchschnittlichen Alter von 42 Jahren (Reichweite 18-86) in diese Studie einschließen. Frauen stellten mit einem Anteil von 77,1 % (n=84) eine deutliche Mehrheit am Patient_innen-Kollektiv dar. 82,5% (n = 90) der Patient_innen wiesen zum Zeitpunkt der Entlassung nach der stationären Akutbehandlung einen exzellenten funktionell-neurologischen Outcome (modifizierte Rankin-Skala 0 oder 1) auf.

53,3 % (n=56) stellten sich in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,6 Jahren (Reichweite 0,4-12,9) zumindest einmal ungeplant aufgrund einer (meist unspezifischen)

neurologischen Symptomatik in einer Notaufnahme vor. Der häufigste Grund einer Akutvorstellung lag in Kopfschmerzen (66,1%, n=37), gefolgt von Schwindel (21,4%), Sensibilitäts- und Sehstörungen (jeweils 19,6%). Ein CVST-Rezidiv wurde im gesamten Beobachtungszeitraum nur bei einer einzelnen Patientin festgestellt.

Die Beurteilung des Rekanalisierungsstatus erfolgte anhand der MRT-Kontrolluntersuchungen ab dem Indexereignis; im Beobachtungszeitraum wurden im Mittel 2,7 MRT-Kontrollen (Reichweite 1-9) durchgeführt. Wir konnten keine Assoziation zwischen dem Rekanalisierungsstatus und dem Auftreten von Kopfschmerzen oder akut-neurologischen Wiedervorstellungen im Langzeitverlauf feststellen.

Diskussion: Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die Anzahl ungeplanter Wiedervorstellungen, Kopfschmerzen und psychosozialer Beschwerden trotz formal gutem neurologischen Outcome (gemessen an der modifizierten Rankin Skala) bedeutend ist. Dies gilt es in Zukunft sowohl bei der Prognoseeinschätzung als auch bei der Planung zielgerichteter Nachsorgeuntersuchungen zu beachten. Der Rekanalisierungsstatus zeigte in unseren Untersuchungen keinen Einfluss auf die untersuchten Outcomeparameter im Langzeitverlauf. Prospektive Studien mit größeren Kohorten (idealerweise in multiplen Zentren) sind notwendig, um medizinische wie psychosoziale Folgen der CVST exakter zu erfassen.

Abstract

Introduction: Cerebral venous and sinus thrombosis (CVST) is an uncommon cerebrovascular disease, accounting for 0.5% of all strokes and mainly affecting young women. Analyses of the functional recovery after CVST from previous studies indicate a good outcome with about 80% of patients achieving independence after a short-term follow-up. Despite an overall good prognosis, unscheduled emergency department visits due to neurological symptoms can be observed in a substantial number of patients after CVST. Generally, long-term outcomes after acute CVST are poorly investigated. This study aims to systematically investigate patients' recurrent visits at emergency departments and their causes. Further examined parameters were recurrence rates of thrombosis and the recanalisation status as a potential predictor of recurrent conditions.

Methods: In this retrospective cohort study, we identified all consecutive CVST patients treated at the university hospital of Graz over an eleven-year period (2006-2018). Unscheduled follow-up presentations and other relevant health events were extracted from our electronic medical documentation system. Our primary objective was to analyse frequency and causes of unscheduled emergency departments visits as well as the occurrence of headache in the long course (time period between discharge after acute treatment and 01.01.2019). Furthermore, we examined recanalisation rates, occurrence of other vascular diseases, risk factors and demographic data.

Results: 109 patients were included in this study (mean age 42 ± 16 years, 77% female), of which 82.5% showed a favorable functional outcome scoring 0-1 on the modified Rankin Scale.

During the observation period (mean 5.6 years, range 0.4-12.9), 53.3% of the surviving patients sought an emergency medical consultation at least once; mainly due to unspecific neurologic symptoms. The main reasons for presentation were headache (66.1%), vertigo (21.4%), paresthesia and visual disturbances (each 19.6%). Recurrence of CVST was found in just one patient.

Recanalisation status was analysed on the basis of control MRI scans following the index CVST (mean number of control MRI scans 2.7, range 1-9). We were unable to demonstrate

any association between venous recanalisation and the occurrence of headache or acute neurological emergency department visits.

Discussion: Functional recovery after CVST may appear formally good if measured with mRS, but a majority of patients report residual symptoms such as headache, psychosocial or neuropsychological difficulties and the number of unscheduled emergency visits is high. This should be considered in assessing the prognosis of CVST and planning targeted follow-up investigations. In our study, recanalization status showed no impact on our patients' long-term outcomes. Further larger prospective cohort studies (preferably multi-centered) are required to gather more precise knowledge concerning physical and psychosocial consequences of CVST.

1 Einleitung

Das zerebrale venöse System ist ein ungewöhnlicher Ort für Thrombosen und dessen Thrombosierung eine seltene Form des Schlaganfalls. Im Gegensatz zu Schlaganfällen arterieller Genese, sind in der Regel jüngere Patient_innen betroffen, insbesondere Frauen. Auch die Symptomatik unterscheidet sich von jener eines arteriellen Schlaganfalls und kann von isoliertem Kopfschmerz bis hin zu schweren Bewusstseinsstörungen reichen. Aufgrund der Variabilität der Symptome und dem eher seltenen Auftreten dieses Krankheitsbilds, kann die zerebrale Venen- und Sinusthrombose (CVST) eine diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen. (1-3)

Die erste dokumentierte CVST-Fall geht auf den französischen Arzt Ribes zurück. Er beschrieb 1825 einen Patienten mit einem sechsmonatigen Verlauf von schwerem Kopfschmerz, epileptischen Anfällen und Delirium, bis dieser schließlich verstarb. Die Obduktion bestätigte eine CVST als Ursache der Symptome des 45-Jährigen. (4, 5)

In den folgenden Jahrzehnten wurden viele Fallberichte und -serien zu CVST publiziert; zunächst hauptsächlich auf Basis von Obduktionen (6). Erst mit der Einführung der Katheterangiographie ab dem späten 20.Jhdt, und damit der Möglichkeit zur intravitalen Diagnosestellung, folgten größere klinische Studien (5-10). Die großflächige Verfügbarkeit der CT mit Venographie ab den späten 80ern sowie der MRT einige Jahre später, ermöglichte eine frühe nicht-invasive Diagnose (11, 12).

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Inzidenz

Die ersten Berechnungen zur Inzidenz der CVST wurden ebenfalls aus Autopsie-Berichten errechnet und lieferten Schätzungen von 0,1 - 0,2/100 000 (13).

Neuere Studien aus einkommensstarken Ländern (z.B.: Australien, Niederlande) berichten von einer Inzidenz von 1.3-1.6/100.000. (14, 15). Dieser - im Vergleich zu älteren Studien - fast zehnfach höhere Wert wird zum Teil auf eine Veränderung der Risikofaktoren zurückgeführt, in erster Linie aber mit der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren und folglich Diagnosestellung auch leichterer Fälle erklärt (2).

Insgesamt sind wenige qualitativ hochwertige epidemiologische Studien über CVST verfügbar. Darüber hinaus variieren die Daten zur Inzidenz auch von Land zu Land in unterschiedlichem Ausmaß. (3). Beispielsweise scheint die Inzidenz in Asien und im Mittleren Osten, möglicherweise bedingt durch häufigere Schwangerschaften oder eine hohe Prävalenz von bestimmten Risikofaktoren wie Infektionen und Mangelernährung, noch höher zu sein (16-18).

Ein 8829 CVST-Patient_innen umfassender Review ermittelte bei den Patient_innen ein mittleres Alter von 32,9 Jahren und einen Frauenanteil von 65% (19). Die International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), eine prospektive Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2004, umfasste 624 Patient_innen mit CVST. Der Großteil von ihnen war zwischen 20 und 50 Jahre alt und nur unter 10% überschritten ein Alter von 65 Jahren; der Frauenanteil betrug 75%. Weiters wiesen 65% der untersuchten Frauen einen genderspezifischen Risikofaktor (wie die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft/Puerperium oder Hormonersatztherapie) auf (20-22).

1.1.2 Risikofaktoren

Beobachtet man die Geschlechterverteilung bei CVST über einen längeren Zeitraum bis in die 60er Jahre zurück, fällt über den Zeitverlauf bis heute eine Verschiebung der Verteilung in Richtung Frauen auf. Diese Veränderung steht möglicherweise im Zusammenhang mit der deutlichen Zunahme der Einnahme oraler Kontrazeptiva (23).

Im Gegensatz dazu gestaltet sich die Geschlechterverteilung bei älteren CVST-Patient_innen gleichmäßig. In dieser Altersgruppe ist der Risikofaktor Krebs häufiger vertreten und der Outcome schlechter als in der jüngeren Population (20, 24).

Eine Reihe weiterer Risikofaktoren wurde mit der Entstehung von CVST assoziiert, bei etwa 85% der Patient_innen kann zumindest ein Risikofaktor identifiziert werden (22, 25). Viele davon, wie hereditäre Thrombophilien, entzündliche Erkrankungen oder Krebs, sind generelle Risikofaktoren für eine Venenthrombose, während andere, z.B. neurochirurgische Eingriffe, AV-Malformationen, Verletzungen oder Infektionen im Kopf-Hals-Bereich ein spezifisches Risiko für das Entstehen einer CVST darstellen (1, 26-28).

Auch Übergewicht und Adipositas wurden bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine CVST assoziiert, insbesondere in Kombination mit oralen Kontrazeptiva. So haben adipöse Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein 29-fach erhöhtes Risiko gegenüber nicht-adipösen Frauen ohne Kontrazeptiva-Einnahme (29).

Aufgrund der Seltenheit von CVST ist die Anzahl kontrollierter Studien, die eine Assoziation zwischen potenziellen Risikofaktoren und der Erkrankung untersuchen, begrenzt (27). Für einige der Faktoren existiert solide Evidenz einer Assoziation mit CVST, entweder durch qualitativ hochwertige Studien (z.B. Thrombophilie) oder aufgrund einer sehr hohen CVST-Inzidenz bei speziellen Krankheitsbildern (z.B. akute lymphatische Leukämie). Für andere ist die wissenschaftliche Evidenz beschränkt auf einzelne Fallberichte und kleine Fallserien, weshalb das Maß an Sicherheit der Assoziation mit CVST zwischen den unterschiedlichen Risikofaktoren variiert. (28)

Auch unterscheidet sich die Prävalenz der Risikofaktoren in unterschiedlichen Ländern und Regionen (30). Dehydration, Schwangerschaft und Puerperium sowie Infektionen stellen in Asien und im Mittleren Osten häufige assoziierte Faktoren dar, während sie in großen internationalen und europäischen Registern seltener vertreten sind (17, 22, 25, 31, 32).

Im Mittelmeerraum sowie im Mittleren Osten ist Mb. Behçet ein nicht unwesentlicher Faktor (33, 34). **Tabelle 1** liefert einen groben Überblick über Risikofaktoren und potenzielle Auslöser einer CVST:

Tabelle 1: Risikofaktoren für CVST: Modifiziert aus (27)
*Prozent der Frauen

	Risikofaktor	Prävalenz	Studienart
Geschlechterspezifisch*			
	Orale Kontrazeptiva	54 - 71%	Fall-Kontroll
	Schwangerschaft und Puerperium	11 - 59%	Kohorte
	Hormonersatztherapie	4%	Fallberichte
Hereditäre Thrombophilie			
	Faktor V Leiden Mutation	9 - 13%	Fall-Kontroll
	Prothrombinmutation G20210A	9 - 21%	Fall-Kontroll
	Antithrombin Mangel	3%	Fall-Kontroll
	Protein S Mangel	2 - 3%	Fall-Kontroll
	Protein C Mangel	2 - 5%	Fall-Kontroll
Systemische Erkrankungen			
	Krebs	7%	Kohorte
	Myeloproliferative Neoplasien	2 – 3%	Kohorte
	Entzündl. Darmerkrankungen	2 – 3%	Kohorte
	Morbus Behçet	1%	Kohorte
	Schilddrüsenerkrankungen	2%	Fallberichte
	Systemischer Lupus erythematodes	1%	Fallserie
	Antiphospholipid Antikörper	6 – 17%	Kohorte
	Nephrotisches Syndrom	1%	Fallberichte
	Sarkoidose	< 1%	Fallberichte
Verschiedenes			
	Anämie	9 – 27%	Fall-Kontroll
	Iatrogen	4%	Fallberichte
	Adipositas	23%	Fall-Kontroll
	Infektionen	8 - 11%	Kohorte
	Kopfverletzungen	1 – 3%	Kohorte
	Durale AV-Fistel	2%	Kohorte
	Dehydratation	2%	Kohorte

1.2 Anatomie

Das zerebrale venöse System kann anatomisch grob in Sinus und Venen (diese wiederum in oberflächliche und tiefe) eingeteilt werden und unterscheidet sich von den restlichen systemischen Venen im Körper. Die Venen sind klappenlos und verlaufen in der Regel unabhängig vom arteriellen zerebralen Verteilungsmuster. Nicht verwunderlich ist daher, dass sich zerebrale venöse Verschlüsse von arteriellen hinsichtlich ihrer klinischen Symptomatik oft deutlich unterscheiden. (35)

Der venöse Abfluss verläuft hauptsächlich über die Sinus durae matris. Diese Blutleiter verlaufen zwischen den beiden Blättern der Dura mater und verlassen schließlich in der hinteren Schädelgrube über die V.jugularis den Schädel. Außerdem stehen sie auch über die Vv. emissariae mit dem extrazerebralen Venensystem in Verbindung. (36)

Der Sinus sagittalis superior verläuft von der Crista galli am Ansatz der Hirnsichel nach dorsal und dann in den Confluens sinuum. Dieser, auch Trochilus herophili genannte Mündungsbereich liegt in Höhe der Protuberantia occipitalis interna und entsteht aus Vereinigung von Sinus sagittalis superior, Sinus rectus, Sinus occipitalis und den beiden oft asymmetrisch angelegten Sinus transversus. Die Sinus transversus ziehen vom Confluens sinuum paarig bis zur oberen Kante der Felsenbeinpyramide, wo sie sich beiderseits in die Sinus sigmoideus fortsetzen, die nach bogenförmigem Verlauf in der hinteren Schädelgrube, am Foramen jugulare jeweils in den Bulbus V. jugularis interna münden. Der Sinus sagittalis inferior verläuft am Unterrand der Hirnsichel nach hinten und fließt in den Sinus rectus, der, noch vor Mündung in den Confluens sinuum, die V. cerebri magna (Galenii) und mit ihr das Blut aus den tiefen Hirnvenen, aufnimmt. Die Sinus cavernosus sind paarig zu Seiten der Sella turcica angelegt und haben Verbindungen zu den Sinus sphenoparietales, den unteren Hirnvenen und der V. ophthalmica superior. Zusätzlich bestehen Anastomosen mit den extrakraniellen Venen der Schädelbasis sowie mit dem Plexus basilaris. (36)

Die oberflächlichen (kortikalen) Venen nehmen das Blut des zerebralen Kortex auf und leiten es in die Sinus ab. Sie sind reich und variabel an Anastomosen. Die Vv. cerebri superiores ziehen von der Außenfläche der Hemisphären über die sogenannten Brückenvenen zum Sinus sagittalis superior. Die V. cerebri media superficialis sammelt Blut aus den Opercula der Insel zieht zum Sinus cavernosus oder sphenoidalis. Über eine V.

anastomica superior (Trolard) kann sie mit den Vv. cerebri superiores und durch eine V. anastomica inferior (Labbé) mit den Vv. cerebri inferiores der Hirnbasis in Verbindung stehen. (36)

Das tiefe venöse System des Hirns besteht aus mehreren Venen, die das Blut aus den zentralen Anteilen des Gehirns direkt, oder über Umwege, in die V. cerebri interna bzw. die V. cerebri magna (Galen) drainieren. Sie entsteht aus der Vereinigung der paarig angelegten Vv. cerebri internae und mündet in den Sinus rectus. (36)

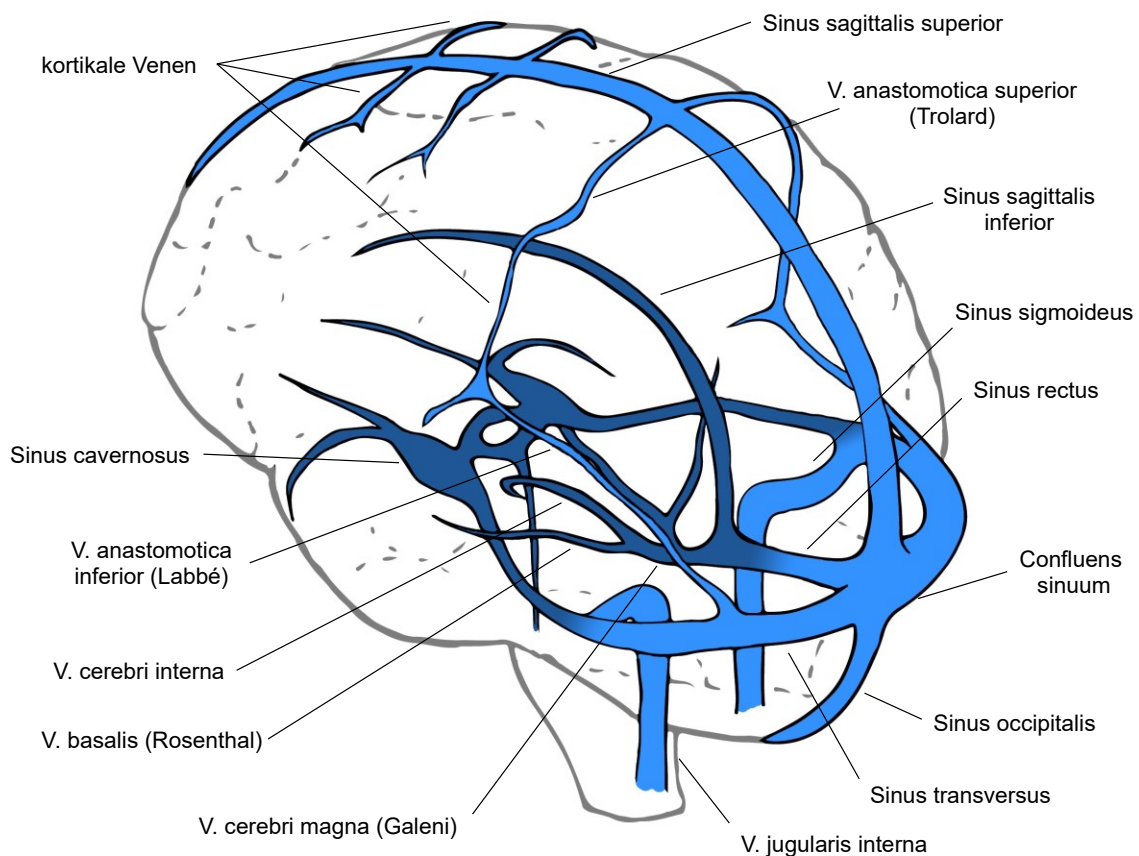


Abbildung 1: Anatomie des zerebralen venösen Systems.

Modifiziert nach: Pendl T, Gattringer T: Die zerebrale Sinusvenenthrombose: Eine seltene zerebrovaskuläre Erkrankung vorwiegend junger Patientinnen Zeitschrift für Gefäßmedizin 2019; 16 (3), 5-9.

1.3 Pathophysiologie

Durch ein lokales Ungleichgewicht zwischen prothrombotischen und thrombolytischen Faktoren kann es zu einer Thrombusbildung in den zerebralen Venen und/oder Sinus kommen. Pathophysiologisch stellt der Thrombus ein Abflusshindernis in der venösen Strombahn dar, wodurch sich das Blut ins vorgeschaltete Gefäßsystem zurückstaut und den lokalen Druck erhöht. (37, 38)

Die spezifische Anatomie des zerebralen venösen Systems mit ihren ausgeprägten Anastomosen führt oft zur Entstehung eines Umgehungskreislaufes, der - je nach Ausmaß des Thrombus und dem Vorhandensein bzw. der Ausprägung von Kollateralen - die Druckschwankungen kompensieren kann. Ist er nicht ausreichend, kommt es durch Rückstau des Blutes in die vorgeschalteten Venen und Kapillaren zu einem weiteren Anstieg des venösen und kapillaren Drucks. (39).

Mit dem steigenden lokalen venösen Druck steigt konsekutiv der intrakranielle Druck. Damit sinkt der zerebrale Perfusionsdruck, wodurch es zu Ischämien mit zytotoxischem Ödem kommen kann. Eine Disruption der Blut-Hirn-Schranke kann zur Ausbildung eines vasogenen Ödems führen. Rupturieren die Venen- oder Kapillarwände, können Einblutungen ins Hirnparenchym die Folge sein. (38-41)

Eine Studie aus 2015 konnte allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß venöser Kollateralen und der Schwere des klinischen Verlaufs oder der Prognose nachweisen (42).

Es wurde die Vermutung in den Raum gestellt, parenchymale Läsionen würden nur im Fall einer Ausbreitung des Thrombus in kortikale Venen auftreten, Tierstudien weisen allerdings darauf hin, dass ein Verschluss der Hauptsinus bereits ausreicht, um einen venösen Infarkt zu verursachen (39, 43).

Neben der Drainage des Blutes spielen die zerebralen Sinus über die Villi arachnoidales auch eine Rolle bei der Liquorabsorption. Diese - auch Pacchioni Granulationen genannten - Strukturen sind kleine Ausstülpungen der Arachnoidea in die Sinus, die den Liquor aus dem Subarachnoidalraum ins Blut ableiten. (44, 45)

Der Liquor wird normalerweise von den Ventrikeln durch die subarachnoidalen Räume an der Basis und der Oberfläche des Gehirns zu den Villi arachnoideales transportiert, dort absorbiert und überwiegend in den Sinus sagittalis superior drainiert (26).

Eine Obstruktion des Sinus stört diesen Transport und kann so zu einer verminderten Liquorresorption aus dem Subarachnoidalraum und in weiterer Folge zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks führen, was die intrazerebrale Perfusion weiter verschlechtert. (46)

1.4 Diagnostik

1.4.1 Klinik

Die Symptomatik der CVST ist äußerst variabel. Das Spektrum kann von einer Vorstellung in der Klinik mit seit Wochen bestehendem Kopfschmerz bis zu ausgeprägten Bewusstseinsstörungen reichen. Diese Bandbreite an klinischen Symptomen kann die richtige Diagnosestellung erschweren bzw. zur Diagnoseverzögerung oder zu Fehldiagnosen führen. (2, 47)

Kopfschmerzen sind nicht nur das verbreitetste, sondern meist auch das erste Symptom und bestehen in 60-90% der Fälle (2, 48, 49). Weitere häufige Symptome sind laut einer großen multizentrischen Studie (VENOST) Übelkeit und Erbrechen (27,7%), Krampfanfälle (23,7%), Sehstörungen (26,5%), andere fokale neurologische Defizite (18,2%) oder ein veränderter Bewusstseinszustand (17,8%) (49). Bei älteren Patient_innen werden Kopfschmerzen als Symptom vergleichsweise seltener, Bewusstseinsstörungen dafür häufiger beobachtet (20, 24). Ein Teil der Patient_innen berichtet von peitschenschlagartigem Kopfschmerz, ähnlich einer subarachnoidalen Blutung (50).

Epileptische Anfälle können fokal oder generalisiert auftreten und manchmal auch in einem Status epilepticus münden (3). Sie treten gehäuft bei parenchymalen Läsionen sowie bei Thrombosierung des oberflächlichen venösen Systems auf (51, 52). Die CVST-Fallauswertung einer großen, national repräsentativen US-Datenbank kam zu dem Ergebnis, dass 16% der aufgrund einer CVST hospitalisierten Patient_innen einen epileptischen Anfall erlitten (53). Andere Studien berichten über einen höheren Anteil an epileptischen Anfällen von bis zu 39%. (22, 49, 51). Jedenfalls scheint das Risiko in der akuten Phase der CVST einen epileptischen Anfall zu erleiden, gegenüber jenem in der akuten Phase von arteriellen Schlaganfällen auftretenden, merkbar erhöht zu sein (2).

Obwohl sämtliche Kombinationen von Symptomen möglich sind, weisen CVST-Patient_innen meist spezifische Muster auf: Patient_innen mit isolierter intrakranieller Hypertonie, präsentieren sich oft mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Papillenödem, vermindertem Visus und Tinnitus. Patient_innen mit Parenchymläsionen (Stauungsinfarkte oder -blutungen) zeigen darüber hinaus fokal-neurologische Defizite, oft in Kombination mit epileptischen Anfällen. Thrombosen des tiefen venösen Systems mit Ödem der Basalganglien und Thalami können zu diffusen Enzephalopathien bis Koma führen.

Thrombosen des Sinus cavernosus sind oft mit orbitalen Schmerzen, Chemosis, Proptosis und Ophthalmoplegie verbunden. (2, 26, 54)

1.4.2 Labor

Es gibt derzeit keine validen Vortestwahrscheinlichkeit-Scores oder Laboruntersuchungen, die eine CVST mit Sicherheit ausschließen können. (3)

D-Dimere werden bezüglich ihrer diagnostischen Bedeutung unterschiedlich beurteilt (55); die Bestimmung alleine ist jedoch weder ausreichend, um eine CVST zu diagnostizieren, noch um diese auszuschließen (56). Auch wenn die D-Dimer-Bestimmung eine potentiell nützliche und unterstützende Untersuchung vor der Bildgebung ist, können falsch negative Ergebnisse vorkommen, besonders bei Patient_innen mit chronischem Verlauf oder isoliertem Kopfschmerz (57). Die Entscheidung für oder gegen eine zerebrale Bildgebung sollte daher nicht alleine auf Basis der D-Dimere getroffen werden (55).

Eine Routinelaboruntersuchung inklusive Blutbild, klinischer Chemie und einfachen Gerinnungsuntersuchungen (Prothrombinzeit bzw. Quick sowie aktivierte partielle Thromboplastinzeit) wird für Patient_innen mit Verdacht auf CVST empfohlen. Diese Untersuchungen können die CVST zwar nicht bestätigen oder ausschließen, liefern aber wertvolle Hinweise auf das Vorliegen von Infektionen, Entzündungen, Anämien, Hyperkoagulabilität oder anderen begünstigenden Faktoren. Eine Lumbalpunktion sollte nur durchgeführt werden, wenn der Verdacht auf eine ZNS-Infektion besteht und keine Kontraindikationen vorliegen (58). (59, 60)

Die European Stroke Organisation empfiehlt in ihren Leitlinien von 2017 keine generelle Durchführung eines Screenings auf Gerinnungsstörungen zur Verbesserung von Mortalität, funktionellem Ergebnis oder Prävention weiterer Thrombosen. Ein Screening kann in Fällen, in welchen eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine schwere Thrombophilie vorliegt, d.h. bei Patient_innen ohne Risikofaktoren, mit rezidivierenden Thrombosen, auffälliger Familiengeschichte oder jungem Alter in Erwägung gezogen werden. Es wird keine Empfehlung für ein systematisches Malignomscreening abgegeben. (61)

1.4.3 Bildgebung

Die Diagnosestellung der CVST kann sich aufgrund ihrer vielfältigen Präsentationen in der Notaufnahme schwierig gestalten (22, 31, 47). Sobald allerdings der Verdacht auf eine CVST besteht, ist unverzüglich eine zerebrale Bildgebung zu veranlassen (59, 61).

Es stehen grundsätzlich drei bildgebende Verfahren zur Verfügung, um die Diagnose zu stellen: MRT mit Venographie, CT mit Venographie und die Katheterangiographie, wobei letztere nur noch in sehr speziellen Fällen zur Anwendung kommt (59). CT und MRT, beide mit Venographie, sind für die Diagnose einer CVST als gleichwertig anzusehen und haben jeweils unterschiedliche Vor- bzw. Nachteile. (55, 61).

Im nativen CT-Bild stellt sich der akut thrombosierte Sinus klassischerweise akzentuiert dar (62, 63). Je nach Lokalisation, lässt sich z.B. ein „dense triangle sign“ bei einer Thrombosierung des Sinus sagittalis superior oder, sind kortikale oder tiefe Venen betroffen, ein „cord sign“ beobachten. Nach Kontrastmittelapplikation kommt oft ein sogenanntes „empty delta sign“ zur Darstellung (64-66). Diese Zeichen findet man allerdings nicht bei allen Patient_innen, insbesondere in subakuten oder chronischen Fällen sind sie seltener. (62, 67)

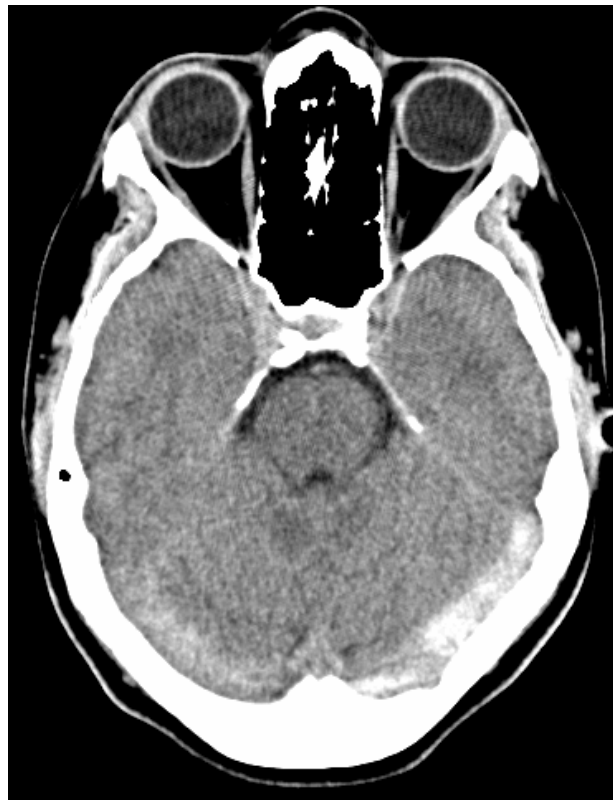


Abbildung 2: CCT axial nativ. Thrombus Sinus transversus links.
Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz.

Einige kleinere Studien der letzten zehn Jahre legten nahe, dass die native CT-Bildgebung in den meisten Fällen ausreichend sein sollte, um eine CVST zu diagnostizieren (62, 67-70). In einer rezenten großen multizentrischen Studie konnte dies allerdings nicht bestätigt werden. So erreichte man durch Interpretation nativer CT-Bilder zwar eine hohe Spezifität, jedoch stellte sich die Sensitivität als unzureichend heraus und einer von vier CVST-Patient_innen konnte auf diese Weise nicht identifiziert werden. (71)

Die CT-Venographie liefert eine detaillierte Darstellung des zerebralen venösen Systems (72) und ist eine schnelle und verlässliche Methode zur Diagnose einer CVST (59, 61); vor allem bei Patient_innen, bei denen eine MRT (z.B. aufgrund schwerer Symptomatik, nach einem Krampfanfall oder bei Bestehen von Kontraindikationen) möglicherweise nicht durchführbar ist. Manchmal kann eine MRT auch schlichtweg nicht verfügbar sein (3).

Die CT-Venographie ist bei geringem Blutfluss sensitiver als die time-of-flight (TOF) MR-Venographie, welche, in Fällen partieller Verschlüsse, dazu führen kann, den Grad der Thrombosierung zu überschätzen (73-75).

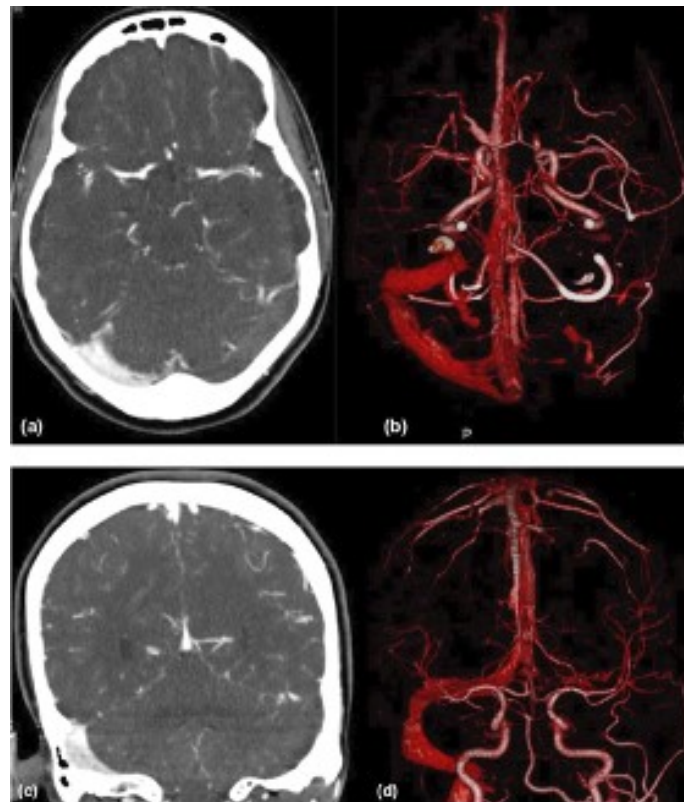


Abbildung 3: CT-Venographie und Rekonstruktion. Thrombus Sinus transversus links.
(a): CT-Venographie axial (b): Rekonstruktion CT-Venographie axial
(c): CT-Venographie koronar (d): Rekonstruktion CT-Venographie koronar
Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz.

Allerdings wird die Diagnostik durch verschiedene anatomische Varianten erschwert. So können beispielsweise Hypoplasien der Sinus oder durch die arachnoidalen Granulationen verursachte Füllungsdefekte eine CVST vortäuschen. Auch die Detektion isolierter kortikaler Venenthrombosen kann sich mittels CT-Venographie schwierig gestalten. (75, 76) Als zusätzliche potenzielle Limitationen sind Strahlenexposition und die Notwendigkeit einer Kontrastmittelapplikation zu erwähnen. Nichtsdestotrotz ist die CT-Venographie eine verlässliche und gut verfügbare Alternative zur MRT. (2)

Die Interpretation der MRT gestaltet sich etwas komplexer, lässt aber auch umfangreichere Schlüsse als die CT-Untersuchung zu (55). So hat sie den Vorteil den Thrombus selbst eindeutiger darstellen zu können und ist auch sensitiver bei der Darstellung parenchymaler Läsionen (54, 59, 77). Außerdem kann sie aufgrund fehlender Strahlenbelastung bedenkenlos bei jüngeren Patient_innen und in der Schwangerschaft eingesetzt werden (55).

In Abhängigkeit des Alters des Thrombus stellt sich das MRT-Signal, aufgrund der unterschiedlichen paramagnetischen Effekte der Abbauprodukte des Hämoglobins, zwischen den verschiedenen Sequenzen unterschiedlich dar. Es ist daher notwendig mehrere Sequenzen in der Interpretation miteinander zu kombinieren und sich den verschiedenen Stadien der Thrombusentwicklung und den daraus folgenden unterschiedlichen Signalintensitäten bewusst zu sein. (35, 55) Das Thrombussignal kann in der akuten Phase in T1 und T2 Bildern fälschlicherweise einen normalen venösen Fluss vortäuschen. (35, 77, 78)

Demnach wird die Verwendung von T2*GRE-Aufnahmen (T2*- weighted gradient recalled echo) oder SWI-Aufnahmen (susceptibility weighted imaging) empfohlen, um die diagnostische Treffsicherheit, vor allem in der akuten Phase einer CVST oder bei isolierten kortikalen Venenthrombosen, zu verbessern (77, 79). Diese Sequenzen erlauben eine direkte intraluminale Darstellung des Thrombus als hypointenses Areal, verursacht durch den erhöhten Desoxyhaemoglobin-Gehalt des Thrombus. (78, 80-82)

Ein weitere Technik zur Darstellung des zerebralen venösen Systems, die 3D Black-Blood T1-Sequenz, erlaubt eine gute Darstellung des akuten Thrombus (T1 isointens) gegen das normal schwarze Blut und kann helfen Probleme mit Artefakten bei TOF-Sequenzen zu umgehen (83, 84).

Die Untersuchung der zerebralen venösen Strukturen mittels MR-Venographie kann mit oder ohne Anwendung eines intravenösen Kontrastmittels erfolgen. Techniken ohne Kontrastmittel sind beispielsweise die 2D/3D time-of-flight (TOF) MR-Venographie oder die 3D-Phasenkontrast-Venographie (PCV). (35)

Für die MR-Venographie werden am häufigsten time-of-flight Sequenzen benutzt, da für diese keine Kontrastmittelgabe benötigt wird, obwohl die kontrastmittelgestützte MR-Venographie das venöse System besser zur Darstellung bringt (85). Sie ist sensitiver als die TOF, insbesondere bei Sinus mit kleinem Durchmesser und/oder niedrigem Blutfluss (77, 85).

Allein genutzt hat die MR-Venographie verschiedene Einschränkungen, besonders bei Patient_innen mit hypoplastischen Sinus, kortikalen Venenthrombosen oder partiellem Sinusverschluss, deshalb ist eine komplette MRT-Untersuchung nötig, um eine CVST zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. (77, 86)

Nachteil bei kontrastmittelgestützten MR-Untersuchungen ist die nicht völlig risikofreie Verabreichung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel. Außerdem ist die MR-Bildgebung insgesamt zeitintensiver und auch nicht überall so gut verfügbar, wie die CT-Untersuchung (87, 88).

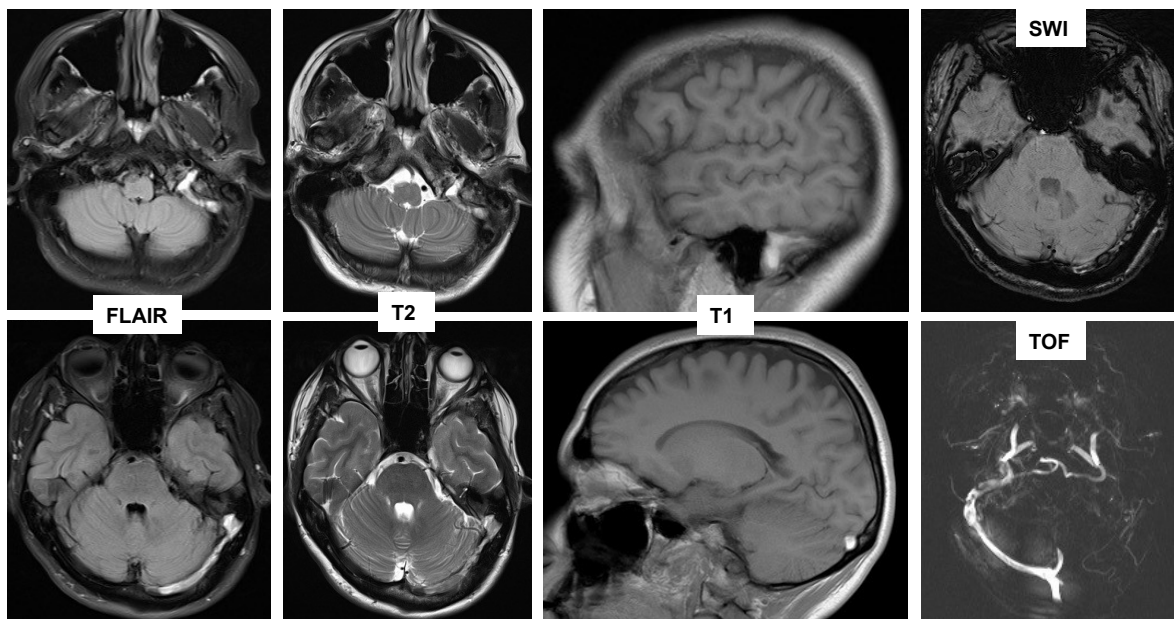


Abbildung 4: Verschiedene MRT-Sequenzen (siehe Bildtext) bei Thrombose des Sinus transversus links.
Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz.

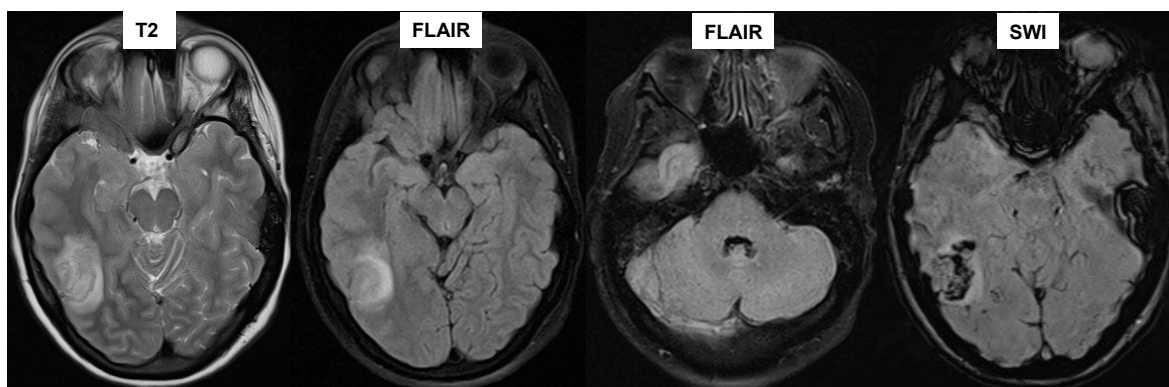


Abbildung 5: *Verschiedene MRT-Sequenzen (siehe Bildtext). Venöse, hämorrhagische Infarzierung parietal rechts, Thrombose des Sinus transversus rechts.
Mit freundlicher Genehmigung der Universitätsklinik für Radiologie Graz.*

Theoretisch bleibt die Katheterangiographie der Goldstandard zur Diagnose der CVST. Allerdings ist diese heutzutage nur noch in seltenen Fällen erforderlich, da CT und MR-Venographie eine im Vergleich ausreichende Sensitivität sowie Spezifität aufweisen und somit für die Diagnose bzw. den Ausschluss einer CVST geeignet sind. Die Katheterangiographie ist eine invasive Technik, welche potenziell auch mit Komplikationen verbunden sein kann. Deshalb sollte ein_e Patient_in dieser Prozedur nur unterzogen werden, wenn der klinische Verdacht auf eine CVST hoch ist und CT- sowie MR-Venographie nicht schlüssig sind. Weitere Indikationen sind der Ausschluss einer duralen AV-Fistel oder ein geplanter therapeutischer endovaskulärer Eingriff. (61, 75, 89, 90)

Neben dem fehlenden Fluss im zerebralen venösen System, können verschiedene Läsionen des Hirnparenchyms in der Bildgebung sichtbar werden, sie treten bei rund 60% der Patient_innen auf und unterscheiden sich von jenen eines Schlaganfalls. Sie kreuzen arterielle Grenzen der Versorgungsgebiete, haben in fast 2/3 der Fälle eine hämorrhagische Komponente und bestehen oft aus einer Kombination von vasogenem und zytotoxischem Ödem. Sind Parenchymläsionen in der Bildgebung zu sehen, sollten charakteristische Muster den Verdacht auf eine CVST lenken. (2, 22, 91, 92)

Kleine juxtakortikale Blutungen, Einblutungen an der Grenze zwischen dem oberflächlichen und tiefen venösen Drainagesystem, wurden spezifisch mit einem Verschluss des Sinus sagittalis superior assoziiert (92).

1.5 Therapie

1.5.1 Heparin

Wie bei extrazerebralen venösen Thrombosen, kommt auch in der Akutphase der CVST Heparin zum Einsatz. Laut den Leitlinien der European Stroke Organisation sollte bei Erwachsenen eine Therapie mit Heparin im therapeutischen Bereich, unabhängig vom Vorhandensein einer intrazerebralen Blutung eingeleitet werden (55, 93).

Sie empfiehlt ebenfalls, bei schwachem Evidenzgrad, die bevorzugte Behandlung mit niedermolekularem Heparin (LMWH) gegenüber unfractioniertem Heparin (UFH). Diese Empfehlung gilt nicht für Patient_innen mit Kontraindikationen für LMWH oder in Situationen in denen eventuell eine rasche Aufhebung des antikoagulativen Effekts nötig ist (beispielsweise Patient_innen die sich potenziell zeitnah einer neurochirurgischen Intervention unterziehen müssen). (93)

Ein systematischer Review, der die Verwendung von LMWH und UFH bei Erwachsenen mit CVST vergleicht, berichtet von einem Trend zur Verbesserung der Mortalität und des funktionellen Outcomes bei Patient_innen, die mit LWMH therapiert wurden und unterstützt damit diese Empfehlungen; betont aber ebenfalls, dass aufgrund der eingeschränkten Datenlage kein Ergebnis statistische Signifikanz erreichte. (94)

1.5.2 Endovaskuläre Therapie

Aufgrund der niedrigen Qualität der Evidenzlage, spricht die European Stroke Organisation in ihren 2017 veröffentlichten Leitlinien keine Empfehlungen aus und rät lediglich von einer lokalen (kathetergestützten) Thrombolyse bei Patient_innen mit akuter CVST und niedrigem Risiko für einen schlechten Outcome ab (61). Laut den vor fast zehn Jahren veröffentlichten Leitlinien der American Heart Association und American Stroke Association kann eine Thrombolyse bei Patient_innen in Betracht gezogen werden, die sich trotz Antikoagulation klinisch verschlechtern (59).

Während die Behandlung mit Heparin akut in erster Linie die lokale Ausbreitung der Thrombose bzw. die Entstehung von Embolien verhindern soll, zielen endovaskuläre Behandlungsverfahren durch lokale Anwendung von thrombolytischen Medikamenten

und/oder mechanische Entfernung des Thrombus auf eine möglichst schnelle Rekanalisierung ab. (95)

Die Thrombektomie kommt seit den 1980er Jahren bei CVST zum Einsatz – vor allem in schweren Fällen oder bei Patient_innen die sich trotz der Standardbehandlung verschlechtern (96). Seitdem wurden einige Fallserien und Kohorten-Studien veröffentlicht, die von einem guten Outcome nach endovaskulärer Therapie (EVT) berichten. Allerdings waren diese fast alle klein, retrospektiv sowie unkontrolliert und liefern daher keine hinreichende Evidenz, um Schlüsse bzgl. der Effektivität der EVT zu ziehen. (97)

Mehrere Reviews haben trotz dieser methodischen Schwächen der verfügbaren Studien versucht, die Effektivität und Sicherheit der Thrombektomie abzuschätzen. Nach deren Ergebnissen scheint die endovaskuläre Therapie zwar gute Rekanalisierungsraten aufzuweisen, ist aber auch mit einem höheren Risiko für Blutungskomplikationen vergesellschaftet, ohne dass bisher eine Verbesserung des klinischen Outcomes gezeigt werden konnte. (55, 98, 99)

Die Auswertung der „Nationwide Inpatient Sample 2004 – 2014“, zeigte nach Bereinigung von Alter und CVST-assoziierten Komplikationen, gar eine höhere Mortalität bei Patient_innen, die eine endovaskuläre Behandlung erhielten. (100)

Die meisten Patient_innen mit CVST haben unter Behandlung mit Antikoagulantien alleine eine günstige Langzeitprognose (19, 22, 97). Vor allem Patient_innen ohne schwerwiegendere Komplikationen, Bewusstseinsstörungen, Koma, Thrombosen des tiefen venösen Systems oder intrazerebraler Blutung, weisen ein nur sehr geringes Risiko für einen schlechten klinischen Outcome auf. (61)

Auch der „Thrombolysis or Anticoagulation for Cerebral Venous Thrombosis Trial (TO-ACT)“, derzeit die einzige publizierte randomisierte Studie, die Effektivität und Sicherheit der endovaskulären Therapie bei Patient_innen mit CVST untersuchte, schloss Patient_innen mit niedrigem Risiko für einen schlechten klinischen Outcome aus. (101)

Der TO-ACT wurde entworfen, um zu überprüfen, ob die endovaskuläre Thrombolyse - mit oder ohne mechanischer Thrombusentfernung – zusätzlich zur medikamentösen Standardtherapie (Heparin im therapeutischen Bereich) das klinische Outcome von Patient_innen mit schwerer CVST im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Standardtherapie verbessert (95). Er wurde allerdings vorzeitig beendet, da bei den 67 untersuchten Probanden kein Unterschied im klinischen Outcome zwischen den beiden

Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte. Auf Basis dieser Ergebnisse kann eine EVT also nicht als Therapie für CVST empfohlen werden. (95, 97, 101)

1.5.3 Orale Antikoagulation

Nach der initialen parenteralen Antikoagulation sollte bei Patient_innen ohne Kontraindikation zur Prävention von CVST Rezidiven und anderen venösen thrombembolischen Ereignissen, die Antikoagulation oral für einen variablen Zeitraum von 3-12 Monaten fortgesetzt werden. In der Vergangenheit wurden hier in erster Linie Vitamin K-Antagonisten eingesetzt. Bei Patient_innen mit rezidivierenden venösen thrombembolischen Ereignissen oder mit einem hohen thrombotischen Risiko kann eine permanente Antikoagulation notwendig sein. (61)

Die optimale Dauer der Antikoagulation ist nicht bekannt und wird derzeit im der „extending oral anticoagulant treatment after cerebral vein and dural sinus thrombosis (EXCOA-CVT)“ - Studie untersucht. (2, 102)

Die europäischen Leitlinien sprachen sich 2017 aufgrund mangelhafter Datenlage – nur kleine Fallserien ohne Kontrollgruppen - gegen den Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien - kurz DOAKs (Faktor Xa- oder Thrombin-Hemmer) aus.

Bei Patient_innen mit Beinvenenthrombosen oder Vorhofflimmern, wurde für DOAKs eine ähnliche Effektivität wie für Heparin und anschließender Therapie mit Vitamin K-Antagonisten gezeigt, allerdings wurden sie mit einer deutlichen Reduktion des Risikos für intrazerebrale Blutungen assoziiert. Das bessere Sicherheitsprofil und die unkompliziertere Verwendung von DOAKs gegenüber Vitamin K-Antagonisten machen sie zu einer potenziell attraktiven Strategie zur Behandlung von CVST. (103, 104)

Kürzlich wurden die Ergebnisse des „RE-SPECT CVT“, einer prospektiven randomisierten klinischen Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran (einem Thrombininhibitor) mit der von Warfarin, zur Prävention von rezidivierenden venösen Thrombembolien bei Patient_innen mit stattgehabter CVST verglich, veröffentlicht. 120 CVST-Patient_innen wurden randomisiert 2 Behandlungsgruppen zugeteilt und erhielten entweder Dabigatran oder Warfarin (Ziel-INR 2-3) für einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass beide Medikamente, Dabigatran und Warfarin, sicher und effektiv zur Prävention von rezidivierenden Thrombosen bei

Patient_innen mit CVST eingesetzt werden können. Beide Gruppen wiesen ein geringes Risiko rezidivierender Venenthrombosen sowie ein ähnliches Blutungsrisiko auf. (105)

1.6 Prognose

Der Verlauf einer CVST ist innerhalb der ersten Tage nach der Diagnosestellung schwierig einzuschätzen; trotz medizinischer Behandlung verschlechtern sich etwa $\frac{1}{4}$ der Patient_innen in diesem Zeitraum klinisch (2).

Ferro et al. zeigten im ISCVT eine Mortalität von 4.3 % in der akuten Phase der CVST (22). Neuere Studien berichten von einer niedrigeren Mortalität (0 - 2%) in diesem Zeitraum (49, 106). Ist in schweren Fällen ein Aufenthalt auf einer ICU erforderlich, kann die Mortalität allerdings bis zu etwa 25% steigen (107). In solchen Fällen liegt die Todesursache oft in ausgedehnten zerebralen Ödemen oder Blutungen, die in weiterer Folge zu einer zerebralen Herniation führen (108). Patient_innen mit einer septischen CVST haben das größte Risiko in der akuten Phase zu sterben. Auch Hydrozephalus, intrakranielle Blutungen, und motorische Defizite wurden mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert. (106). Pulmonalarterienembolien wurden ebenfalls als Todesursache festgemacht, sie treten allerdings weitaus seltener auf als nach TVT (109).

Der Outcome der meisten Patient_innen im Langzeitverlauf scheint günstig zu sein, etwa 80% erholen sich und tragen keine permanente physische Behinderung (mRS 0-1) davon. Das Risiko einer physischen Behinderung oder zu sterben besteht im Langzeitverlauf für etwa 15% - wobei ca. die Hälfte der im Langzeitverlauf auftretenden Todesfälle nicht als direkte Folge der CVST anzusehen und auf eine andere zugrundeliegende Ursache (beispielsweise Krebs) zurückzuführen ist. (2, 22)

Insgesamt wurde über die letzten Jahrzehnte ein rückläufiger Trend der Mortalität bei CVST-Patient_innen beobachtet, was unter anderem mit der Diagnose auch weniger schwerer Fälle durch die verbesserte Bildgebung erklärt wird (97).

Als Prädiktoren für einen schlechten klinischen Outcome wurden fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Koma, Bewusstseinsstörungen, intrazerebrale Blutungen, Thrombosierung des tiefen venösen Systems, ZNS-Infektion, Krebs und Hyperglykämie bei Aufnahme identifiziert (110, 111). (2)

Das Risiko einer erneuten Venenthrombose, zerebral oder peripher, nach stattgehabter CVST liegt bei ~ 4 per 100 Personenjahre und findet meist innerhalb des ersten Jahres nach dem Erstereignis statt (112).

Als Risikofaktoren für rezidivierende venöse thrombotische Ereignisse nach CVST wurden männliches Geschlecht, myeloproliferative Neoplasien und Faktor-V-Leiden-Mutation bestätigt.

Etwa 10% der Patient_innen leiden im Langzeitverlauf unter epileptischen Anfällen. Sie treten gehäuft bei Patient_innen auf, die bereits Krampfanfälle im akuten Stadium erlitten, motorischen Defizite oder supratentorielle Läsionen aufweisen (116-118).

Der Langzeit-Outcome von CVST -Patient_innen mag gut aussehen, wird er mit der mRS gemessen. Diese Skala dient der Erfassung des Grades körperlicher Behinderung nach einem Schlaganfall und reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 6 (Tod) (119). Die meisten Patient_innen erholen sich ohne verbleibende physische Einschränkungen (entsprechend einem mRS 0-1); allerdings klagen diese -vermeintlich vollständig genesenen- Patient_innen oft über subtilere von der mRS nicht erfasste residuale Symptome und können teilweise nicht mehr ins normale Arbeitsleben zurückkehren. (22, 117) So leidet etwa die Hälfte aller Patient_innen im Langzeitverlauf unter Kopfschmerzen und viele berichten von weiteren residualen Symptomen wie neuropsychologischen Schwierigkeiten, Depression oder Fatigue. (117, 120-122)

Diese Beschwerden werden oft mit einem negativen Effekt auf den Beschäftigungsstatus assoziiert. Trotz des im Schnitt jungen Alters der Patient_innen sind etwa 20-40% nicht in der Lage zu ihrem vorhergehenden Arbeitsleben zurückzukehren (117, 120-122). Dies wurde häufiger bei Frauen und Patient_innen mit Parenchymläsionen beobachtet (123). Hiltunen et al. zeigten in einer Studie einen Zusammenhang zwischen einem niedrigem Bildungsgrad und einem erhöhtem Risiko für Arbeitslosigkeit nach CVST (117).

1.7 Rekanalisierung

Bei etwa 85% aller Patient_innen mit OAK-Therapie konnte im Rahmen von Follow-Up-Untersuchungen eine Rekanalisierung der betroffenen Sinus festgestellt werden (124, 125). Diese scheint großteils innerhalb der ersten Monate nach dem Verschluss aufzutreten, kann aber auch bis zu ein Jahr oder länger in Anspruch nehmen (126-128).

Eine kürzlich veröffentlichte 68 CVST -Patient_innen umfassende prospektive Kohortenstudie, zeigte, dass die Rekanalisierung oft schon früh nach Einleitung der antikoagulativen Therapie beginnt. Innerhalb der ersten acht Tage nach Therapiebeginn wiesen bereits 68% eine partielle und 6% eine vollständige Rekanalisierung auf. Der funktionelle Outcome nach drei Monaten zeigte allerdings keine Assoziation mit einer frühen Rekanalisierung. (129)

Verschiedene Studien, die das Verhältnis zwischen Rekanalisierungsgrad und klinischem Outcome untersuchten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen (124, 127, 128, 130).

Eine Assoziation zwischen schlechterem klinischen Outcome und dem Mangel an venöser Rekanalisierung zeigte allerdings 2018 eine Meta-Analyse antikoagulierter CVST -Patient_innen. Das Auftreten einer Rekanalisierung war mit einem 3,3-fachen Anstieg der Chance auf komplette funktionelle Genesung verbunden. Die Daten zum zeitlichen Profil der Rekanalisierung waren allerdings begrenzt, so konnten keine Schlussfolgerungen bezüglich eines potenziellen kritischen Zeitfensters für eine Rekanalisierung gezogen werden. Außerdem war es nicht möglich andere Prädiktoren der Prognose miteinzubeziehen, weshalb die Assoziation zwischen Outcome und Rekanalisierung auch von anderen klinischen oder radiologischen Faktoren abhängen könnte (110). (125)

Die meisten Studien untersuchten zudem lediglich die Assoziation zwischen Behinderungsgrad gemessen mit der mRS und dem Rekanalisierungsgrad bei CVST-Patient_innen. Dementsprechend sind Daten, die belegen könnten, ob bzw. inwiefern häufige residuale Beschwerden - wie beispielsweise Kopfschmerz - mit dem Rekanalisierungsgrad in einem Verhältnis stehen, selten. (129)

Auch mangelt es an Untersuchungen eines möglichen Zusammenhangs zwischen persistierender Sinus-Venen-Okklusion und CVST-Rezidiven. Zwar wurden diesbezüglich

Assoziationen bei pädiatrischen Patient_innen gezeigt, diese konnten aber bei Erwachsenen nicht gezeigt werden. (2, 128, 131)

Es werden weitere Studien benötigt, die den Zusammenhang von Rekanalisierungsstatus und Outcome bzw. dem Auftreten von Rezidiven, sowie den Einfluss des Zeitrahmens und Ausmaßes der Rekanalisierung auf diese Assoziation untersuchen, um verlässliche Aussagen diesbezüglich treffen zu können und so die Behandlung von CVST -Patient_innen zu optimieren (125).

Unabhängig davon kann es sich als klinisch nützlich erweisen, den Rekanalisierungsgrad anhand von MRT-Untersuchungen im Rahmen der Follow-Ups zu dokumentieren. So erleichtert dies zum Beispiel die Diagnostik bei Verdacht auf ein Rezidiv. Ohne die geplanten Follow-Up-Untersuchungen, kann es sich schwieriger gestalten, ein mögliches CVST-Rezidiv bei Patient_innen mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Kopfschmerzen auszuschließen. (3)

2 Material und Methoden

Durch eine Datenabfrage in unserem elektronischen Krankenhausinformationssystem MEDocs wurden über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz retrospektiv alle Patient_innen, welche im Zeitraum von 1.1.2006 bis 31.07.2018 aufgrund einer CVST an der Univ.-Klinik für Neurologie des LKH-Universitätsklinikums Graz stationär behandelt wurden, erfasst. Die Identifikation der Patient_innen erfolgte mittels freier Textsuche sowie Abfrage von ICD10-Codes in den Entlassungsdiagnosen. Die Suchstrategie umfasste folgende Elemente:

- "Sinusvenenthrombose" und/oder
- "SVT" und/oder
- "zerebral*" und "*thrombose*" in derselben Diagnose und/oder
- "Sinus*" und "*thrombose*" in derselben Diagnose und/oder
- "Thrombose*" und "*S.*" in derselben Diagnose und/oder
- ICD10-Codes G08, G95.1, I67.6, O22.5, O87.3

Es wurden Patient_innen beider Geschlechter ab einem Alter von 18 Jahren in die Studie eingeschlossen; so konnten insgesamt 122 Personen mit stattgehabter CVST identifiziert werden. Patient_innen, deren CVST auf eine septische, posttraumatische, postoperative oder tumorbedingte Genese zurückgehen, wurden nicht in diese Studie miteinbezogen (n=13). Nach Selektion auf Basis der eben genannten Ausschlusskriterien standen 109 Patient_innen für unsere Studie zur Verfügung. Eine Analyse des Rekanalisierungsstatus wurde bei Patient_innen mit mindestens einer MRT-Untersuchung im Langzeitverlauf durchgeführt (n=86).

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war die Einholung einer individuellen Einverständniserklärung der Patient_innen nicht notwendig.

Klinische Informationen zum Index-Ereignis wurden im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung aus MEDocs extrahiert und umfassten demografische Daten, Risikofaktoren, radiologische Befunde, den klinischen Verlauf und die Therapie.

Als Hauptzielgröße wurden die Häufigkeit und der Grund von Wiedervorstellungen sowie das Auftreten von Kopfschmerzen im Langzeitverlauf analysiert. Die Rekanalisierungsrate der CVST in den Kontrolluntersuchungen, das Auftreten von Depressionen, Panikattacken, rezidivierenden thrombotischen Ereignissen und CVST-Rezidiven, sowie die Mortalität wurden von uns als Nebenzielparameter untersucht. Darüber hinaus wurde die modifizierte Rankin Skala (mRS) bei Entlassung und im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen erhoben.

Alle Patient_innen, welche die CVST überlebt haben, wurden in unsere Langzeituntersuchung miteinbezogen; analysiert wurde der Zeitraum zwischen der Entlassung nach Akutbehandlung des Indexereignisses und dem 01.01.2019. Entsprechend dem Fokus der Diplomarbeit erfassten wir aus den Daten unseres Krankenhausinformationssystems das Auftreten von Kopfschmerzen, sämtliche Wiedervorstellungen (Differenzierung zwischen geplanten Kontrolluntersuchungen und Akutvorstellungen, Anzahl und Ursachen der Konsultationen, ambulante/stationäre Behandlungen) sowie radiologische Kontrolluntersuchungen; diese insbesondere hinsichtlich der Rekanalisierungsrate und möglicher Rezidive.

Die Beurteilung des Rekanalisierungsstatus erfolgte nur bei jenen Patient_innen, die zumindest eine MRT-Folgeuntersuchung vorliegen hatten und wurde anhand der verfügbaren MRT-Untersuchungen (geplant wie ungeplant) beurteilt, indem die radiologischen Befunde auf Aussagen zur Rekanalisierung durchsucht wurden. Wir legten drei Grade zur Beschreibung der Rekanalisierung fest: Ein Blutfluss ohne Unterbrechung in allen zuvor thrombosierte Blutleitern wurde als „vollständige Rekanalisierung“ definiert. Eine „partielle Rekanalisierung“ lag unserer Wertung nach vor, sofern die Kriterien einer vollständigen Rekanalisierung nicht erfüllt waren, jedoch zumindest ein zuvor thrombosierte Gefäß Zeichen eines Rekanalisierungsprozesses aufwies. „Keine Rekanalisierung“ entsprach dem Fehlen jeglicher Rekanalisierungszeichen in der MRT-Untersuchung.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit „SPSS Statistics 26“ und umfasst sowohl eine deskriptive Beschreibung der Studienpopulation und Indexereignisse als auch eine Analyse der Langzeitbeschwerden der Patient_innen und möglicher Risikofaktoren hierfür, mit besonderem Augenmerk auf den Rekanalisierungsstatus.

In der deskriptiven Statistik wurden numerische Werte und Prozentzahlen sowie Mittelwert und Standardabweichung zur Darstellung der Daten verwendet und diese in Tabellen graphisch dargestellt.

Gemäß dem Ziel der Arbeit, Prädiktoren für den Outcome im Langzeitverlauf zu ermitteln, verglichen wir das Auftreten unserer Hauptzielgrößen (Kopfschmerzen, akutneurologische Wiedervorstellungen) jeweils mit verschiedenen potenziellen Einflussgrößen, wie, unter anderem, dem Rekanalisierungsstatus. Zur Verifizierung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen (welche mit $p < 0,05$ festgelegt wurde), erfolgte bei dichotomen Variablen eine Auswertung mithilfe des Chi-Quadrat-Tests; bei kontinuierlichen Variablen wurde der t-Test verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Schlussendlich konnten in der Datenanalyse 109 Patient_innen mit einem Altersschnitt von 41,9 Jahren (Reichweite 18-86) berücksichtigt werden. Wie zu erwarten, hielten Frauen mit einem Anteil von 77,1 % (n=84) eine deutliche Mehrheit am Patient_innen-Kollektiv und waren mit einem mittleren Alter von 40,0 Jahren etwa 8 Jahre jünger als die männliche Gruppe, bei der das mittlere Alter 48,3 betrug.

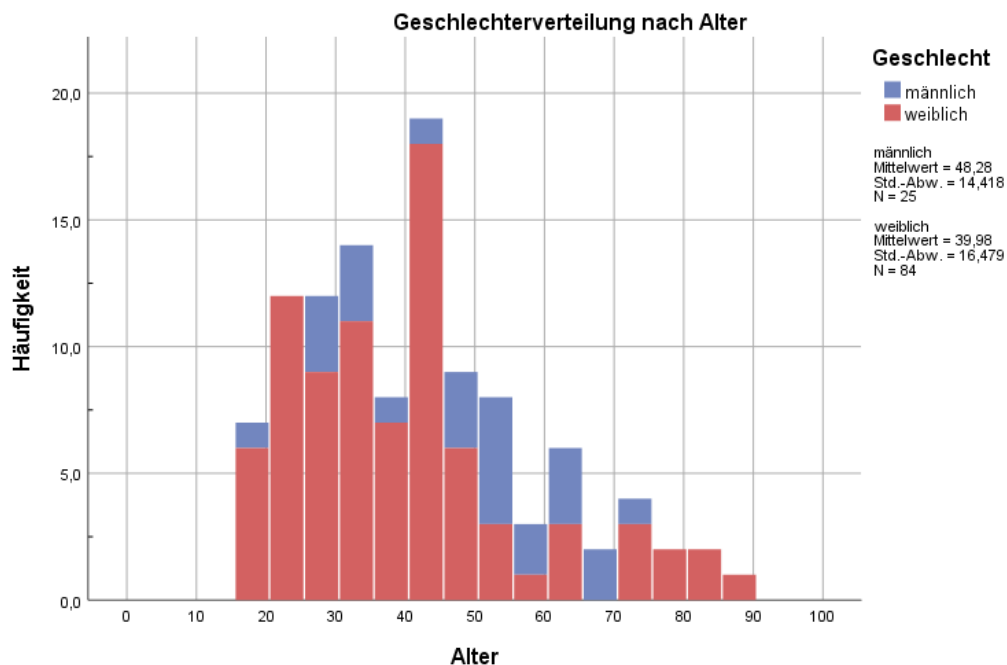


Abbildung 6: Geschlechterverteilung nach Alter der Studienpopulation

Der überwiegende Anteil der Studienpopulation von 73,4% (n=80) befand sich in der Altersgruppe <50 Jahre. In dieser Altersgruppe zeigte sich auch der Frauenanteil mit einem Verhältnis von 5,7:1 besonders hoch, wohingegen sich die Geschlechterverteilung in der Altersgruppe ≥ 50 Jahre mit einem Verhältnis von 1,2:1 ausgeglichener darstellte. Frauen in der Altersgruppe <50 Jahre machten 62,4% (n=68) aller untersuchten Personen aus (siehe **Abbildung 5**).

Das am häufigsten erhobene Symptom zum Zeitpunkt der Vorstellung waren bei 82,6% (n=90) Kopfschmerzen. 31,2% (n=34) klagten über Übelkeit und/oder Erbrechen, jeweils

28,4% (n=31) erlitten einen epileptischen Anfall oder fokale Symptome, 13,8% (n=15) präsentierten sich mit einer Sehstörung (siehe **Abbildung 6**).

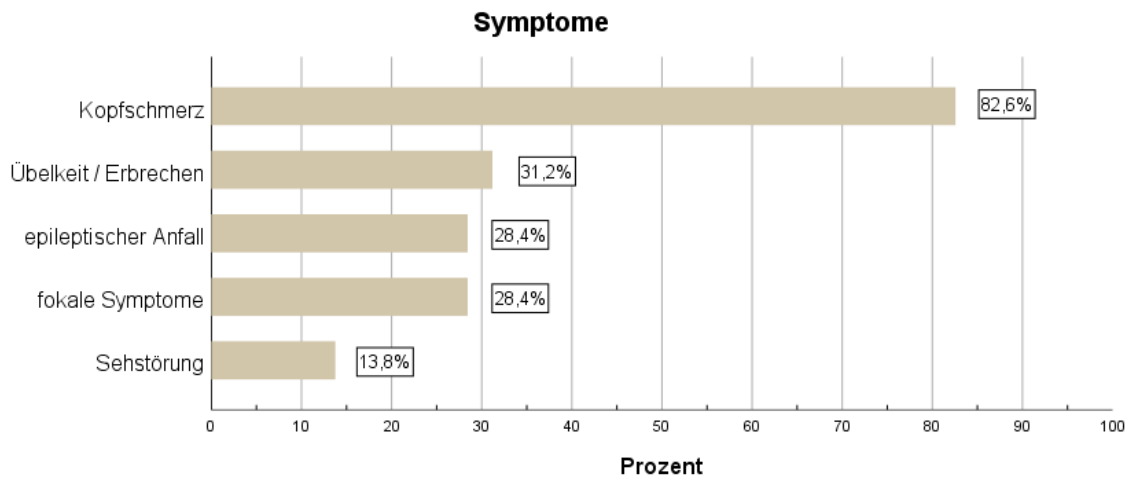


Abbildung 7: Symptome der Studienpopulation bei Indexereignis

Besonders häufig betroffene Strukturen waren die paarig angelegten lateralen ableitenden Strukturen (Sinus transversus, Sinus sigmoideus und V. jugularis) mit 81,7% (n=89) sowie der Sinus sagittalis superior 45,0% (n=49). Bei 43,1% (n=47) der Patient_innen konnten bildgebend Parenchymläsionen (wie hämorrhagische Infarzierungen und/oder Ödeme) nachgewiesen werden (siehe **Abbildung 7**).

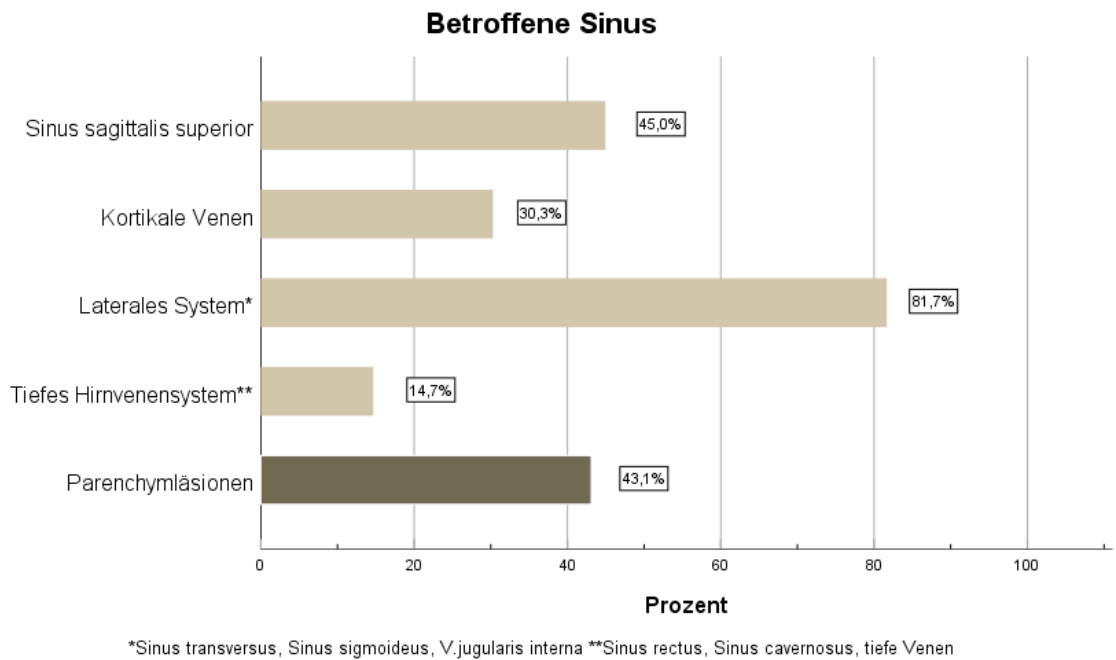


Abbildung 8: *Thromboselokalisation der Studienpopulation*

Wie in **Abbildung 8** ersichtlich, war die Einnahme oraler Kontrazeptiva mit 37,6% (n=41) als häufigster Risikofaktor erkennbar (48,8% der Frauen). Zu den weiteren häufig auftretenden Faktoren zählten ein BMI >25, rezente Infekte, prothrombotische Medikation und Thrombophilie.

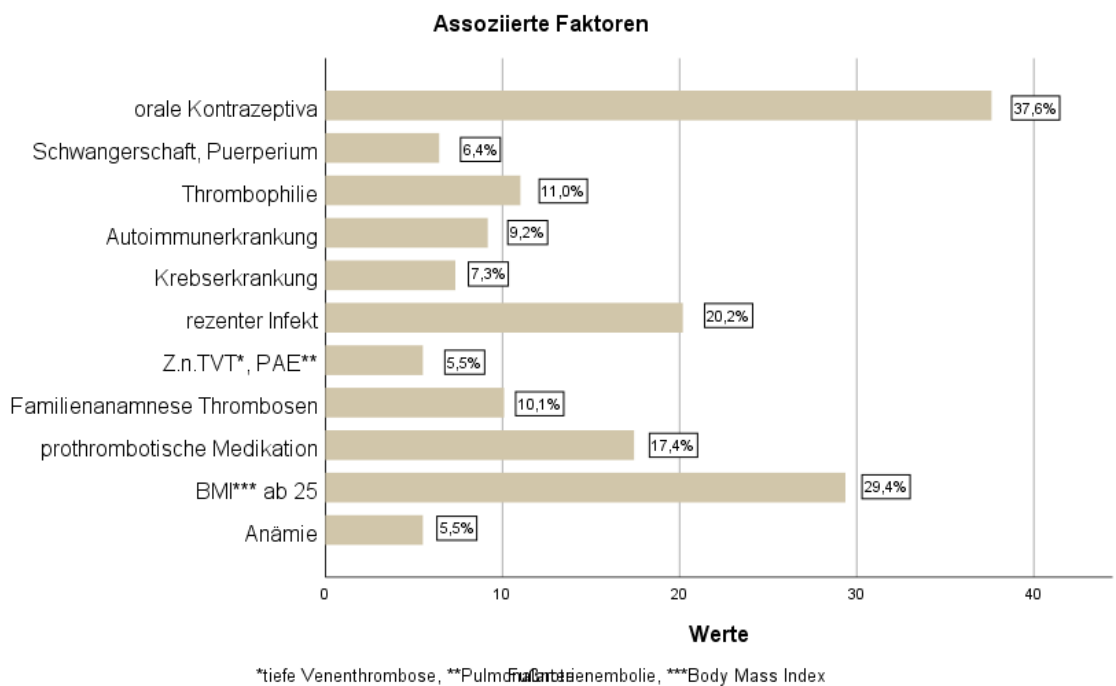


Abbildung 9: *Risiko- und assoziierte Faktoren für CVST in der Studienpopulation*

Bei Entlassung nach der Akutbehandlung nahmen 84,6% (n=88) der Probanden einen Vitamin K-Antagonisten ein. Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) kamen bei 1,9% (n=2) Patient_innen zum Einsatz, 12,5% (n=13) wurden mit niedermolekularen Heparinen (NMH) entlassen und 1,0% (n=1) erhielt keine Antikoagulation (Entlassung unter „best supportive care“ bei fortgeschrittener Krebserkrankung in einem Einzelfall). Darüber hinaus wurde bei 30,8% (n=32) zum Zeitpunkt der Entlassung eine Behandlung mit Antiepileptika durchgeführt.

Zur Objektivierung des Grades der Behinderung nach der CVST wurde bei Entlassung die mRS (modifizierte Rankin-Skala) erhoben. 82,5% (n = 90) hatten keine längerfristigen Einschränkungen bzw. keine oder nur leicht ausgeprägte Symptome und dementsprechend einen mRS-Wert von 0 oder 1. Vier Patient_innen verstarben noch während des Krankenhausaufenthalts.

Der individuelle Beobachtungszeitraum des Langzeitverlaufs erstreckte sich vom Zeitpunkt der Entlassung nach Akutbehandlung des Indexereignisses bis zum 01.01.2019 und betrug im Mittel 5,6 Jahre (Reichweite 0,4-12,9).

Bei 81,9% (n=86) der Patient_innen wurde zumindest eine Follow-Up Untersuchung durchgeführt; im Mittel waren es 3,2 Follow-Up-Untersuchungen (Reichweite 1-19) über einen mittleren Zeitraum von 1,3 Jahren (Reichweite 0,1–10,3).

Bei ebenfalls 81,9% (n=86) der Patient_innen wurde mindestens eine MRT-Kontrolle durchgeführt, welche in dieser Untersuchung als Grundlage zur Bestimmung des Rekanalisierungsgrades herangezogen wurde. Hier erfolgten über den analysierten Beobachtungszeitraum im Mittel 2,7 MRT-Kontrollen (Reichweite 1 - 9) pro Patient_in. Der mittlere Zeitraum zwischen Entlassung nach Akutbehandlung der CVST und letzter MRT-Kontrolle lag bei 1,5 Jahren (Reichweite 0,01-9,9).

53,3% (n=56) der untersuchten Gruppe stellten sich im Beobachtungszeitraum zumindest einmal ungeplant aufgrund einer neurologischen Symptomatik in einer Notaufnahme vor. Im Mittel erfolgten pro Patient_in 1,3 ungeplante Vorstellungen (Reichweite 0 - 15). 14,3%

(n=15) wurden wegen aufgetretener Beschwerden an einer neurologischen Station aufgenommen und behandelt.

Ein CVST-Rezidiv konnte im gesamten Beobachtungszeitraum lediglich bei einer einzelnen Patientin nachgewiesen werden. Fünf Patient_innen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums (Todesursachen: plötzlicher Herztod nach STEMI, akutes Nierenversagen bei Urosepsis und Multimorbidität, Pneumonie, Mesenterialarterienverschluss, Ösophagus-Perforation).

Weiters wurden sämtliche in MEDocs verfügbare Aufzeichnungen zu den CVST - Patient_innen ab dem Indexereignis auf Langzeitbeschwerden durchsucht. Im Speziellen wurde die Anzahl von Kopfschmerzen (47,6%, n=50), Depressionen (10,5%, n=11), Panikattacken (3,8%, n=4), extrakraniellen thrombotischen Ereignissen (7,6%, n=8), Krebserkrankungen (3,8%, n=4) und CVST-Rezidiven (1,0%, n=1) ermittelt (siehe **Abbildung 9**).

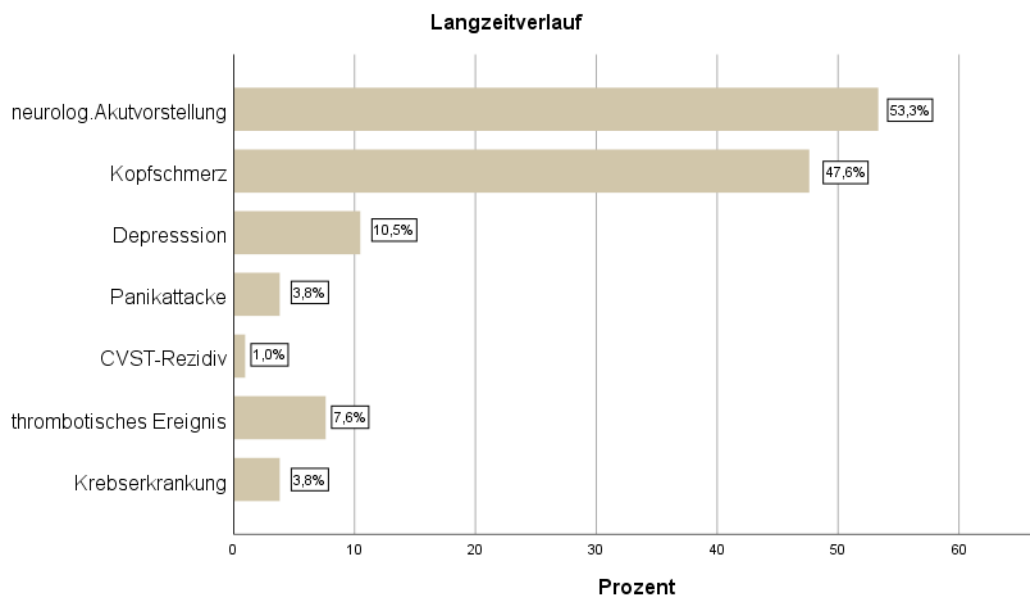


Abbildung 10: Aufgetretene Ereignisse im Langzeitverlauf in der Studienpopulation

Wie beschrieben, erfolgte die Analyse der Rekanalisierung anhand von MRT-Befunden, welche großteils im Rahmen der Follow-Up-Untersuchungen erhoben wurden. Sie ergab eine zumindest partielle Rekanalisierung bei 89,5% (n=77) der 86 Patient_innen mit vorliegender MRT-Kontrolle. Bei 50,0% (n=43) der Patient_innen wurde eine vollständige

Rekanalisierung festgestellt, 39,5% (n=34) waren zum Zeitpunkt der Analyse lediglich partiell rekanalisiert und 10,5% (n=9) wiesen keine Rekanalisierung auf (**Abbildung 10**).

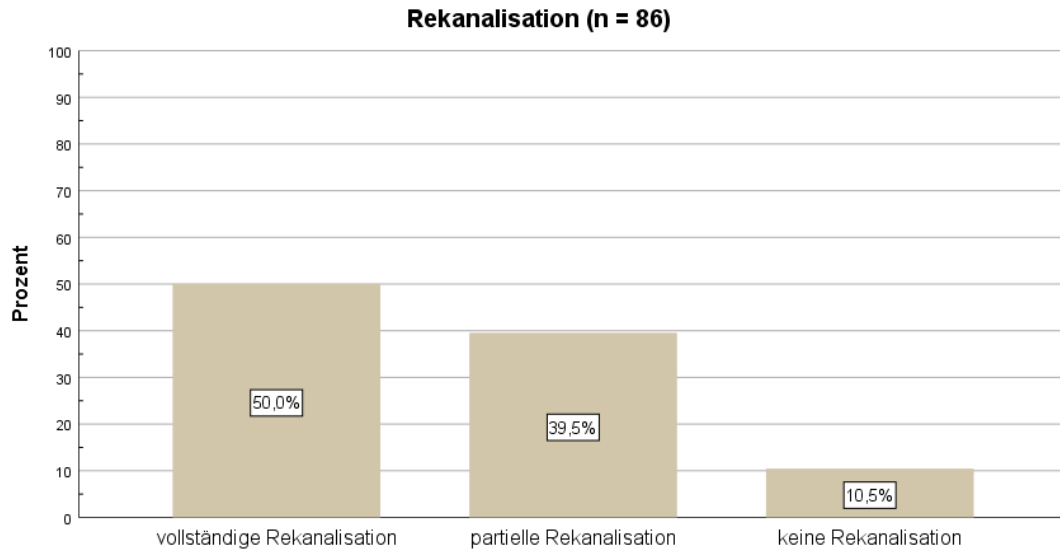


Abbildung 11: *Rekanalisierungsraten der Studienpopulation im Langzeitverlauf*

3.2 Akutvorstellungen und Kopfschmerzen im Verlauf

105 Patient_innen überlebten das Akutereignis und standen somit für die Analyse des Langzeitverlaufs zur Verfügung. Es erfolgte die Erhebung des Auftretens von Kopfschmerzen aus den Aufzeichnungen in MEDocs ab dem Indexereignis; insbesondere aus den Dokumentationen der Follow-Up-Untersuchungen, aber auch im Rahmen anderer geplanter sowie ungeplanter Krankenhauskontakte.

Die 50 (47,6%) CVST-Patient_innen, die sich im Langzeitverlauf zumindest einmal mit Kopfschmerzen akut vorstellten, waren im Schnitt 11 Jahre jünger, präsentierten sich auch im Akutstadium der CVST bereits öfters mit Kopfschmerzen und hatten häufiger den Risikofaktor Schwangerschaft oder Puerperium zugrundeliegend. Außerdem wies diese Patient_innen-Gruppe seltener Parenchymläsionen auf.

Darüber hinaus zeigten sich keine demographischen oder klinischen Prädiktoren hinsichtlich Kopfschmerzen im Langzeitverlauf (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Klinische Charakterisierung von Patient_innen mit und ohne Kopfschmerzen im Verlauf

	Kohorte n=105	Kopfschmerzen im Verlauf n=50	Keine Kopfschmerzen im Verlauf n=55	p-Wert
	41,9 ± 16,3	35,5 ± 13,2	46,5 ± 16,9	<0,001
Weibliches Geschlecht	81 (77,1%)	41 (82,0%)	40 (72,7%)	0,26
Symptome bei Index CVST				
Kopfschmerz	89 (84,8)	48 (96,0%)	41 (74,5%)	0,002
Übelkeit/Erbrechen	33 (31,4%)	17 (34,0%)	16 (29,1%)	0,59
Sehstörung	15 (14,3%)	10 (20,0%)	5 (9,1%)	0,11
Epileptischer Anfall	28 (26,7%)	10 (20,0%)	18 (32,7%)	0,14
Fokale Symptome	30 (28,6%)	15 (30,0%)	15 (27,3%)	0,76
Risikofaktoren				
Z.n. TVT/PAE	6 (5,7%)	4 (8,0%)	2 (3,6%)	0,34
Thrombophilie	12 (11,4%)	6 (12,0%)	6 (10,9%)	0,86
Schwangerschaft	7 (6,7%)	7 (14,0%)	0 (0%)	0,004
Orale Kontrazeptiva	41 (39,0%)	22 (44,0%)	19 (34,5%)	0,32
Autoimmunerkrankung	10 (9,5%)	7 (14,0%)	3 (5,5%)	0,14
Prothrombotische Medikation	18 (17,1%)	10 (20,0%)	8 (14,5%)	0,46
Nikotinabusus	30 (28,6%)	18 (36,0%)	12 (21,8%)	0,11
Betroffene Sinus				
Sinus sagittalis superior	47 (44,8 %)	24 (48,0%)	23 (41,8%)	0,53
Kortikale Venen	30 (28,6%)	13 (26,0%)	17 (30,9%)	0,58
Tiefes venöses System	15 (14,3%)	7 (14,0%)	8 (14,5%)	0,94
Laterales System	86 (81,9%)	38 (76,0%)	48 (87,3%)	0,13
Parenchymläsionen	43 (41,0%)	14 (28,0%)	29 (52,7%)	0,01
Outcome				
mRS Entlassung 0-1	90 (85,7%)	48 (96,0%)	42 (76,4%)	0,004
mRS Entlassung 2-6	15 (14,3%)	2 (4,0%)	13 (23,6%)	0,004
Keine Rekanalisierung (n=86)	9 (10,5%)	4 (9,3%)	5 (11,6%)	0,73
Rekanalisierung mind. partiell (n=86)	77 (89,5%)	39 (90,7%)	38 (88,4%)	0,73
Rekanalisierung vollständig (n=86)	43 (50,0%)	23 (53,5%)	20 (46,5%)	0,52
Thrombotisches Rezidivereignis	8 (7,6%)	3 (6,0%)	5 (9,1%)	0,55
Depression	11 (10,5%)	7 (14,0%)	4 (7,3%)	0,26
Panikattacke	4 (3,8%)	3 (6,0%)	1 (1,8%)	0,26

53,3 % (n=56) stellten sich im Beobachtungszeitraum zumindest einmal ungeplant aufgrund einer neurologischen Symptomatik in einer Notaufnahme vor. Der häufigste Grund der Akutvorstellungen lag in einer Kopfschmerzsymptomatik (66,1%, n=37), gefolgt von Schwindel (21,4%), Sensibilitäts- und Sehstörungen (jeweils 19,6%). Des Weiteren wurden motorische Defizite, Kollaps, Tinnitus, Krampfanfälle, Sprachstörungen und Panikattacken als Vorstellungsgründe erhoben (Siehe **Abbildung 11**). Ein CVST-Rezidivereignis fand nur einmal statt.

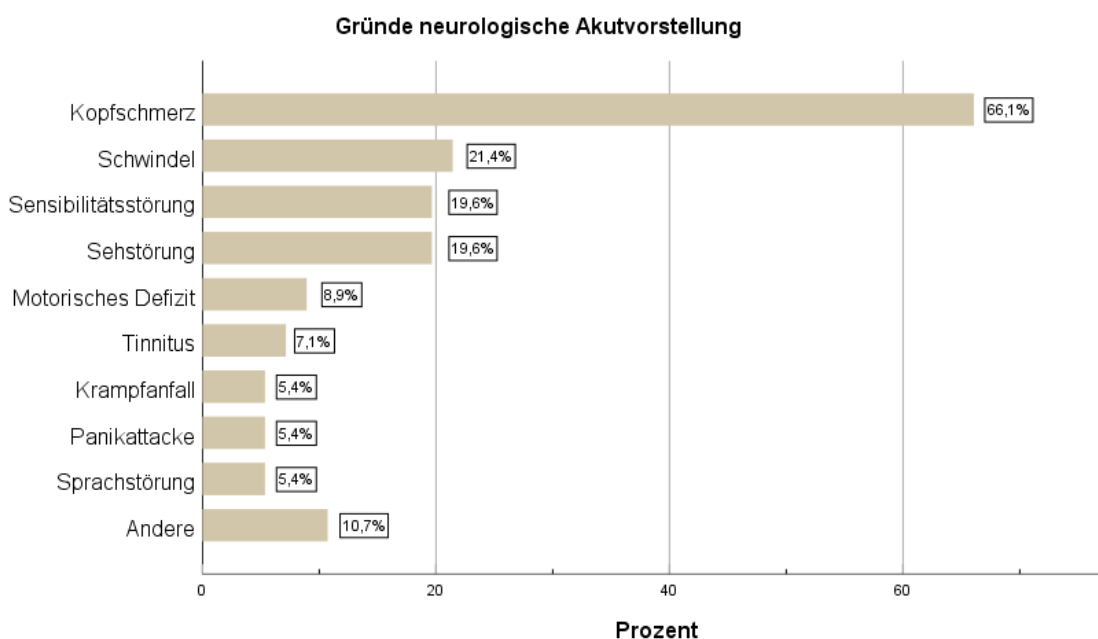


Abbildung 12: Gründe für eine neurologische Akutvorstellung im Langzeitverlauf

Jene Patient_innen, die sich aufgrund neurologischer Beschwerden in einer Notaufnahme vorstellten, zeigten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich demographischen und klinischen Charakteristika abseits einer geringeren Anzahl von epileptischen Anfällen zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung. Außerdem war in dieser Patient_innengruppe das laterale Sinus-System weniger oft Lokalisation der zerebralen Thrombose (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Klinische Charakterisierung von Patient_innen mit und ohne neurologischen Akutvorstellungen im Verlauf

	Kohorte n=105	Neurolog. Akutvorstellung n=56	Keine neurolog. Akutvorstellung n=49	P-Wert
Alter	41,9 ± 16,3	38,7 ± 17,0	44,2 ± 14,7	0,08
Weibliches Geschlecht	81 (77,1%)	47 (83,9%)	34 (69,4%)	0,08
Symptome bei Index CVST				
Kopfschmerz	89 (84,8)	49 (87,5%)	40 (81,6%)	0,40
Übelkeit/Erbrechen	33 (31,4%)	17 (30,4%)	16 (32,7%)	0,80
Sehstörung	15 (14,3%)	10 (17,9%)	5 (10,2%)	0,26
Epileptischer Anfall	28 (26,7%)	10 (17,9%)	18 (36,7%)	0,03
Fokale Symptome	30 (28,6%)	16 (28,6%)	14 (28,6%)	1
Risikofaktoren				
Z.n. TVT/PAE	6 (5,7%)	3 (5,4%)	3 (6,1%)	0,87
Thrombophilie	12 (11,4%)	7 (12,5%)	5 (10,2%)	0,71
Schwangerschaft	7 (6,7%)	6 (10,7%)	1 (2,0%)	0,08
Orale Kontrazeptiva	41 (39,0%)	23 (41,1%)	18 (26,7%)	0,65
Autoimmunerkrankung	10 (9,5%)	7 (12,5%)	3 (6,1%)	0,27
Prothrombotische Medikation	18 (17,1%)	11 (19,6%)	7 (14,3%)	0,47
Nikotinabusus	30 (28,6%)	19 (33,9%)	11 (22,4%)	0,19
Betroffene Sinus				
Sinus sagittalis superior	47 (44,8 %)	25 (44,6%)	22 (44,9%)	0,98
Kortikale Venen	30 (28,6%)	12 (21,4%)	18 (36,7%)	0,08
Tiefes venöses System	15 (14,3%)	7 (12,5%)	8 (16,3%)	0,58
Laterales System	86 (81,9%)	42 (75,0%)	44 (89,8%)	0,05
Parenchymläsionen	43 (41,0%)	19 (33,9%)	24 (49,0%)	0,12
Outcome				
mRS Entlassung 0-1	90 (85,7%)	51 (91,1%)	39 (79,6%)	0,09
mRS Entlassung 2-6	15 (14,3%)	5 (8,9%)	10 (20,4%)	0,09
Keine Rekanalisierung (n=86)	9 (10,5%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	0,54
Rekanalisierung mind. partiell (n=86)	77 (89,5%)	43 (87,8%)	34 (91,9%)	0,54
Rekanalisierung vollständig (n=86)	43 (50,0%)	23 (46,9%)	20 (54,1%)	0,51
Thrombotisches Ereignis	8 (7,6%)	5 (8,9%)	3 (6,1%)	0,59
Depression	11 (10,5%)	6 (10,7%)	5 (10,2%)	0,93
Panikattacke	4 (3,8%)	4 (7,1%)	0 (0%)	0,06

4 Diskussion

Da derzeit nur wenige Untersuchungen zum Langzeitverlauf von Patient_innen mit CVST vorliegen, haben wir in dieser Arbeit Langzeitfolgen nach CVST systematisch erhoben. Diese Folgen umfassen Anzahl und Ursachen von Krankenhausvorstellungen sowie das Auftreten von rezidivierenden Kopfschmerzen und potenzielle Prädiktoren hierfür - wie beispielsweise die Rekanalisierungsrate. Dies geschah mit dem Ziel, in Zukunft nicht nur zu einer Verbesserung der Prognoseeinschätzung, sondern auch der Planung zielgerichteter Nachsorgeuntersuchungen beizutragen.

Der mittlere Beobachtungszeitraum des Langzeitverlaufs und betrug 5,6 Jahre (Reichweite 0,4-12,9). Unter den 86 Patient_innen, bei denen im Verlauf eine oder mehrere MRT-Untersuchungen vorlagen, konnten wir eine zumindest partielle Rekanalisierungsrate von 89,5% erheben. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zu diesem Thema. So berichtet beispielsweise eine Metaanalyse von 2018 über Rekanalisierungsraten von etwa 85% im Rahmen eines Follow-Up (125). 50% der Patient_innen waren zum Zeitpunkt der Analyse vollständig, 39,5% lediglich partiell rekanalisiert und 10,5% wiesen keine Rekanalisierung auf.

Nachdem 4 (3,7 %) Patient_innen direkt im Rahmen der akuten CVST verstarben (3 davon hatten eine zugrundeliegende Krebserkrankung), gab es im Langzeitverlauf 5 (4,6%) weitere Todesfälle zu verzeichnen. Insgesamt verstarben während des Beobachtungszeitraums also 8,3% (n=9) der gesamten Studienpopulation, wobei zwei Drittel davon an invasiven Krebserkrankungen litten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Aussagen eines umfassenden Reviews aus dem Jahr 2017 überein, der die Langzeitmortalität bei ~8–10% ansetzt (2). Auch in diesem Beitrag wird angemerkt, dass etwa die Hälfte dieser Todesfälle auf eine andere zugrundeliegende Erkrankung -oft Krebs- zurückzuführen ist. Ein neuerer, 2019 veröffentlichter Review beschreibt eine Todesrate von 0-2% im akuten CVST -Stadium (3).

Zur Objektivierung der Beeinträchtigung nach einer zerebralen Venen- und Sinusthrombose wurde bei Entlassung die mRS (modified Rankin Scale) erhoben. 82,6% (n=90) waren entweder beschwerdefrei oder hatten nur leicht ausgeprägte Symptome und dementsprechend einen mRS-Wert von 0 oder 1. 13,8% (n=15) hatten einen mRS-Wert von

≥2, also eine schwerwiegendere Beeinträchtigung. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit jenen vorhergehender Studien und Metaanalysen, welche – auch nach Jahren – einen guten funktionellen Outcome zeigen (22, 117, 128). Wie erwähnt wurde der mRS zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem Akutereignis erhoben und im Langzeitverlauf nicht systematisch dokumentiert. Zu einem CVST-Rezidiv kam es lediglich bei einer Patientin.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass viele CVST-Patient_innen trotz guter mRS-Werte unter verbleibenden chronischen Symptomen wie Kopfschmerzen, subtilen neuropsychologischen Schwierigkeiten, Depressionen oder Panikattacken leiden (2, 117, 123, 128). Diese Beschwerden werden durch die mRS, die in den meisten CVST-Studien zur Bewertung des Outcomes herangezogen wird, nicht erfasst; nichtsdestotrotz scheinen sie spürbare negative Auswirkungen auf die psychosoziale Gesundheit und den Erwerbsstatus zu haben (117, 120, 123).

Dies hat uns veranlasst, unser Hauptaugenmerk auf das Auftreten von Kopfschmerzen sowie von ungeplanten Wiedervorstellungen im Langzeitverlauf zu legen, um dadurch mögliche, von der mRS nicht erfasste Auswirkungen festzustellen.

Basierend auf elektronischen Patient_innen-Akten konnten wir erheben, dass bei 47,6% aufgrund von Kopfschmerzen erneut elektive oder akute Konsultationen in Krankenhäusern erfolgten. In vorhergehenden Studien variierte die Prävalenz von Kopfschmerzen im Langzeitverlauf in einem Rahmen von 10% bis 50% der Patient_innen, abhängig von den gewählten Definitionskriterien (22, 117, 120, 123, 130, 132).

In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Vorstellung mit Kopfschmerzen und dem Rekanalisierungsstatus der betroffenen Patient_innen. Ein Zusammenhang zwischen Rekanalisierung und Outcome ist nicht restlos geklärt. In den letzten Jahren untersuchten einige wenige kleinere Studien mit kurzen Follow-Up-Zeiträumen dieses Verhältnis bezüglich Rekanalisierung und funktionellem Outcome; diese lieferten widersprüchliche Ergebnisse (126-128, 133). De Sousa et.al konnten in ihrer Metaanalyse 2018 allerdings eine Assoziation zwischen gutem Outcome (mRS 0-1) und Rekanalisierung nachweisen. Das Auftreten einer Rekanalisierung wurde mit einer 3,3-fach höheren Wahrscheinlichkeit auf vollständige funktionelle Genesung Verbindung gebracht (125). Wie bei den meisten Studien dieser Art, wurde auch hier nur eine mögliche Assoziation des neurologischen Outcomes anhand der mRS untersucht, die andere Langzeitbeschwerden,

wie erwähnt, nicht berücksichtigt. Dementsprechend ist die Datenlage betreffend eines Zusammenhangs von Rekanalisierung und Kopfschmerzen bzw. psychosomatischen Langzeitbeschwerden noch limitierter.

Entgegen unseren Erwartungen, das Alter würde sich als Risikofaktor für einen schlechten Outcome auch in den Kopfschmerz-Raten widerspiegeln (22, 49, 110), waren die Patient_innen mit rezidivierenden Kopfschmerzen im Schnitt 11 Jahre jünger, obwohl die im Follow-Up untersuchte Gruppe in der Altersverteilung nicht wesentlich von der Grundkohorte abwich.

Das ist jedoch insofern nachvollziehbar, als dass sich jüngere Patient_innen im Akutstadium der CVST häufiger mit Kopfschmerzen präsentieren; beispielsweise stellte der ISCVT ein mittleres Alter von 35 Jahren (bei Kopfschmerzen als Leitsymptom) gegenüber 42 Jahren (bei fehlenden Kopfschmerzen) fest. (20, 22, 24)

Dies könnte mit der im Alter zunehmenden zerebralen Atrophie und deren Effekt, einer intrakraniellen Hypertension entgegenzuwirken, zusammenhängen oder auch mit einer altersabhängigen verminderten Schmerzreaktivität erklärt werden. (20, 24)

In Einklang damit präsentierten sich in unserer Studie jüngere Patient_innen sowohl häufiger im Akutstadium der CVST als auch im Langzeitverlauf mit Kopfschmerzen und jene, die sich bereits im Akutstadium mit Kopfschmerzen präsentierten, litten auch im Langzeitverlauf öfters unter diesen.

Außerdem wiesen Patient_innen mit Kopfschmerzen im Langzeitverlauf seltener Parenchymläsionen im Akutstadium und öfters den Risikofaktor einer Schwangerschaft/Puerperium-Assoziation auf. Parenchymläsionen bzw. intrakranielle Blutungen wurden in einigen Studien mit einem schlechten funktionellen Outcome assoziiert (22, 49, 110, 134). Darüber hinaus wurden Parenchymläsionen (im Akutstadium) in einer Studie mit einem negativen Effekt auf den Beschäftigungsstatus in Verbindung gebracht (123). Dementsprechend ist dieses Ergebnis überraschend und bleibt derzeit ohne Erklärung. Eine häufigere Schwangerschaftsassoziatioon könnte sich, wie oben erläutert, durch das jüngere Alter von gebärfähigen Frauen erklären lassen. Darüber hinaus zeigten sich keine demographischen oder klinischen Prädiktoren hinsichtlich Kopfschmerzen im Langzeitverlauf.

Aus der klinischen Praxis ist bekannt, dass sich CVST-Patient_innen, die in der Regel eine gute Akutprognose aufweisen, häufig im Krankenhaus wiedervorstellen. Ursachen hierfür sind oft Kopfschmerzen mit der primären Sorge einer erneuten CVST sowie rezidivierende psychosoziale und funktionelle neurologische Beschwerden.

53,3 % (n=56) stellten sich im Beobachtungszeitraum zumindest einmal ungeplant aufgrund einer neurologischen Symptomatik in einer Notaufnahme vor; im Mittel konnten wir 1,3 ungeplante Vorstellungen (Reichweite 0 - 15) pro Person erheben. Der häufigste Grund einer Akutvorstellung lag, wie erwartet, in einer Kopfschmerzsymptomatik (66,1%, n=37), gefolgt von Schwindel, Sensibilitäts- und Sehstörungen. Ein tatsächliches Rezidivereignis fand nur einmal statt.

Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Rekanalisierungsstatus und akut-neurologischen Wiedervorstellungen feststellen. Nachdem - wie weiter oben bereits beschrieben - eine fehlende Rekanalisierung mit einem schlechteren Outcome assoziiert wurde (125), wäre in der Gruppe der Personen, die sich in der Notaufnahme vorstellten, ein häufigeres Fehlen der Rekanalisierung durchaus denkbar gewesen.

Ein Unterschied zeigte sich hingegen im Auftreten von epileptischen Anfällen bei der Erstpräsentation im Rahmen des Indexereignisses. Jene Patient_innen, die im Akutstadium einen epileptischen Anfall erlitten, wurden im Langzeitverlauf seltener in einer Notfallambulanz vorstellig. Studien zeigen, dass Patient_innen mit epileptischen Anfällen in der Akutphase der Erkrankung ein höheres Langzeit-Risiko haben, einen weiteren epileptischen Anfall zu erleiden (116-118). Grundsätzlich könnte also eine Epilepsie zu häufigeren Vorstellungen in einer Notfallambulanz führen; von den 31 im Indexereignis mit einem epileptischen Anfall vorstelligen Patient_innen präsentierten sich im Langzeitverlauf allerdings nur 3 Personen aufgrund eines neuerlichen epileptischen Anfalls. Die seltenere Vorstellung könnte unter anderem dadurch zu erklären sein, dass Patient_innen mit Epilepsie grundsätzlich regelmäßigen, engmaschigeren geplanten medizinischen Kontrollen unterliegen und so das Risiko respektive die Notwendigkeit einer ungeplanten Ambulanzvorstellung reduziert wird.

Außerdem kam es bei Patient_innen mit einer Lokalisation der Thrombose im lateralen venösen System ebenfalls seltener zu neurologischen Akutvorstellungen. In vorhergehenden

Studien wurde eine Thrombosierung des tiefen venösen Systems als Prädiktor für einen schlechten Outcome festgemacht (22, 110). In der VENOST-Studie wurde im Follow-Up eine Thrombosierung des Sinus transversus mit einer guten Prognose in Verbindung gebracht (49), was eine seltenere Wiedervorstellung erklären würde.

Darüber hinaus konnten wir im Beobachtungszeitraum bei 10,5% der Patient_innen Depressionen, bei 3,6% Panikattacken erheben. Es ist wahrscheinlich, dass diese eher niedrigen Raten maßgeblich durch die Art der Datenerhebung beeinflusst wurden und nicht die tatsächliche Prävalenz von Depressionen und Panikattacken nach CVST widerspiegeln. Auch andere Studien berichten von teils deutlich höheren Fallzahlen (117, 120, 123).

Dies führt uns zu den Limitationen dieser Studie. Die wichtigste Einschränkung ist, dass in der Studienkohorte keine uniformen Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt wurden. Auch wenn bei der Mehrzahl der Patient_innen zumindest eine Follow-Up-Untersuchung nach drei Monaten durchgeführt wurde, variierte die Anzahl und der Zeitraum elektiver Follow-Up-Untersuchungen insgesamt stark (im Mittel 3,2 Follow-Up-Untersuchungen, Reichweite 1-19). Klinische Outcomeereignisse wurden retrospektiv über Recherche in der elektronischen Krankenakte der Patient_innen erhoben – daher ist davon auszugehen, dass nicht alle Ereignisse erfasst werden konnten, wie insbesondere Vorstellungen im ambulanten Bereich und in anderen Bundesländern. Die Häufigkeit und die Schwere des Auftretens von Kopfschmerzen konnte ebenfalls nicht exakt erfasst werden. In unserer Studie konnten wir nur die Häufigkeit der Akutvorstellungen in Krankenhäusern aufgrund von Kopfschmerzen sowie die Angabe chronischer Kopfschmerzen in geplanten Follow-Up-Untersuchungen erheben. Auch psychosoziale Folgen konnten daher nicht umfassend erhoben werden.

Die unterschiedliche Anzahl und Dauer an Follow-Up-Untersuchungen ging auch mit einer unterschiedlichen Häufigkeit von MRT-Kontrollen einher (im Mittel 2,7 MRT-Kontrollen, Reichweite 1 - 9) – und folglich mit einer unterschiedlich hohen Sicherheit des Erkennens von (partieller) Rekanalisierung. Darüber hinaus geht das unizentrische Studiendesign generell mit einer schlechteren Generalisierbarkeit der Ergebnisse einher.

Zusammenfassend konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass die Anzahl von ungeplanten Wiedervorstellungen, Kopfschmerzen und psychosozialen Beschwerden trotz formell guter mRS-Scores hoch und bedeutend ist. Dies gilt es in Zukunft sowohl bei der

Prognoseeinschätzung als auch bei der Planung zielgerechterer Nachsorgeuntersuchungen zu beachten. Prospektive Studien mit größeren Kohorten (idealerweise in multiplen Zentren) wären notwendig, um medizinische wie psychosoziale Folgen von CVST exakter zu erfassen.

5 Literaturverzeichnis

1. Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S238-44.
2. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(9):555-65.
3. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74.
4. Ribes M. Des recherches faites sur la phlébite *Revue Medical Francais et Etrangere et Journal de clinique del' Hotel Dieu et de la Charite de Paris* 1825; 3: 5.
5. Kalbag RM, Woolf AL. Cerebral venous thrombosis: with special reference to primary aseptic thrombosis: Oxford University Press; 1967.
6. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis--a review of 38 cases. *Stroke.* 1985;16(2):199-213.
7. Krayenbühl HA. Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg.* 1966;14:1-24.
8. Huhn A. [Clinical aspects of intracranial venous thrombosis]. *Radiologe.* 1971;11(11):377-90.
9. Bansal BC, Gupta RR, Prakash C. Stroke during pregnancy and puerperium in young females below the age of 40 years as a result of cerebral venous/venous sinus thrombosis. *Jpn Heart J.* 1980;21(2):171-83.
10. Bousser MG. [Cerebral venous thrombosis. Report of 76 cases]. *J Mal Vasc.* 1991;16(3):249-54; discussion 54-5.
11. Goldberg AL, Rosenbaum AE, Wang H, Kim WS, Lewis VL, Hanley DF. Computed tomography of dural sinus thrombosis. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10(1):16-20.
12. Mattle HP, Wentz KU, Edelman RR, Wallner B, Finn JP, Barnes P, et al. Cerebral venography with MR. *Radiology.* 1991;178(2):453-8.
13. Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. *Adv Neurol.* 2003;92:225-32.
14. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral Venous Sinus Thrombosis Incidence Is Higher Than Previously Thought: A Retrospective Population-Based Study. *Stroke.* 2016;47(9):2180-2.
15. Coutinho JM, Zuurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke.* 2012;43(12):3375-7.

16. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarrad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(2):117-21.
17. Khealani BA, Wasay M, Saadah M, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke.* 2008;39(10):2707-11.
18. Wasay M, Kaul S, Menon B, Venketasubramanian N, Gunaratne P, Khalifa A, et al. Ischemic stroke in young Asian women: risk factors, subtypes and outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(4):418-22.
19. Coutinho JM, Zuurbier SM, Stam J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke.* 2014;45(5):1338-41.
20. Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke.* 2005;36(9):1927-32.
21. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Cantu C, Bousser MG, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009;40(7):2356-61.
22. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke.* 2004;35(3):664-70.
23. Zuurbier SM, Middeldorp S, Stam J, Coutinho JM. Sex differences in cerebral venous thrombosis: A systematic analysis of a shift over time. *Int J Stroke.* 2016;11(2):164-70.
24. Zuurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E, Silvis SM, Jood K, Devasagayam S, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Older Patients. *Stroke.* 2018;49(1):197-200.
25. Dentali F, Poli D, Scoditti U, Di Minno MN, De Stefano V, Siragusa S, et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1297-302.
26. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1791-8.
27. Silvis SM, Middeldorp S, Zuurbier SM, Cannegieter SC, Coutinho JM. Risk Factors for Cerebral Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(6):622-31.
28. Green M, Styles T, Russell T, Sada C, Jallow E, Stewart J, et al. Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res.* 2018;169:15-22.
29. Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, Broeg-Morvay A, Silvis SM, Heldner MR, et al. Risk of Cerebral Venous Thrombosis in Obese Women. *JAMA Neurol.* 2016;73(5):579-84.
30. Maali L, Khan S, Qeadan F, Ismail M, Ramaswamy D, Hedna VS. Cerebral venous thrombosis: continental disparities. *Neurol Sci.* 2017;38(11):1963-8.

31. Pai N, Ghosh K, Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: a study from India. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(5):540-3.
32. Zuurbier SM, Coutinho JM, Stam J, Canhao P, Barinagarrementeria F, Boussier MG, et al. Clinical Outcome of Anticoagulant Treatment in Head or Neck Infection-Associated Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2016;47(5):1271-7.
33. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R, et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol*. 2009;256(7):1134-42.
34. Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):600-8.
35. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, Macdonald K, Jampana R. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol*. 2020.
36. Ingo Bechmann RN. Zentrales Nervensystem, Systema nervosum centrale, Gehirn, Encephalon und Rückenmark, Medulla spinalis. In: Friedrich A, Franz P, Johannes S, editors. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. 19 ed. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012. p. 1021, 33-36.
37. Gotoh M, Ohmoto T, Kuyama H. Experimental study of venous circulatory disturbance by dural sinus occlusion. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;124(2-4):120-6.
38. Ueda K, Nakase H, Miyamoto K, Otsuka H, Sakaki T. Impact of anatomical difference of the cerebral venous system on microcirculation in a gerbil superior sagittal sinus occlusion model. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(1):75-82.
39. Schaller B, Graf R, Sanada Y, Tolnay M, Rosner G, Wienhard K, et al. Hemodynamic changes after occlusion of the posterior superior sagittal sinus: an experimental PET study in cats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(9):1876-80.
40. Schaller B, Graf R. Cerebral venous infarction: the pathophysiological concept. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(3):179-88.
41. Röttger C, Bachmann G, Gerriets T, Kaps M, Kuchelmeister K, Schachenmayr W, et al. A new model of reversible sinus sagittalis superior thrombosis in the rat: magnetic resonance imaging changes. *Neurosurgery*. 2005;57(3):573-80; discussion -80.
42. Barboza MA, Mejías C, Colin-Luna J, Quiroz-Compean A, Arauz A. Intracranial venous collaterals in cerebral venous thrombosis: clinical and imaging impact. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1314-8.
43. Kurokawa Y, Hashi K, Okuyama T, Uede T. Regional ischemia in cerebral venous hypertension due to embolic occlusion of the superior sagittal sinus in the rat. *Surg Neurol*. 1990;34(6):390-5.
44. Brunori A, Vagnozzi R, Giuffrè R. Antonio Pacchioni (1665-1726): early studies of the dura mater. *J Neurosurg*. 1993;78(3):515-8.

45. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010;7:9.
46. Leach JL, Meyer K, Jones BV, Tomsick TA. Large arachnoid granulations involving the dorsal superior sagittal sinus: findings on MR imaging and MR venography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(7):1335-9.
47. Liberman AL, Gialdini G, Bakradze E, Chatterjee A, Kamel H, Merkler AE. Misdiagnosis of Cerebral Vein Thrombosis in the Emergency Department. *Stroke.* 2018;49(6):1504-6.
48. Salottolo K, Wagner J, Frei DF, Loy D, Bellon RJ, McCarthy K, et al. Epidemiology, Endovascular Treatment, and Prognosis of Cerebral Venous Thrombosis: US Center Study of 152 Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6).
49. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, et al. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):1848-57.
50. de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet.* 1996;348(9042):1623-5.
51. Lindgren E, Silvis SM, Hiltunen S, Heldner MR, Serrano F, de Scisco M, et al. Acute symptomatic seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology.* 2020;95(12):e1706-e15.
52. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke.* 2008;39(4):1152-8.
53. Leavell Y, Khalid M, Tuhim S, Dhamoon MS. Baseline Characteristics and Readmissions after Cerebral Venous Sinus Thrombosis in a Nationally Representative Database. *Cerebrovasc Dis.* 2018;46(5-6):249-56.
54. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):162-70.
55. Weimar C, Holzhauser S, Knoflach M, Koennecke HC, Masuhr F, Mono ML, et al. [Cerebral venous and sinus thrombosis : S2k guidelines]. *Nervenarzt.* 2019;90(4):379-87.
56. Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N, Allendörfer J, Pabst W, Kaps M, et al. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurol.* 2011;11:69.
57. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):582-9.
58. Canhão P, Abreu LF, Ferro JM, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, et al. Safety of lumbar puncture in patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol.* 2013;20(7):1075-80.

59. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, 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(4):1158-92.
60. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88.
61. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017;24(10):1203-13.
62. Buyck PJ, De Keyser F, Vanneste D, Wilms G, Thijs V, Demaerel P. CT density measurement and H:H ratio are useful in diagnosing acute cerebral venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(8):1568-72.
63. Roland T, Jacobs J, Rappaport A, Vanheste R, Wilms G, Demaerel P. Unenhanced brain CT is useful to decide on further imaging in suspected venous sinus thrombosis. *Clin Radiol*. 2010;65(1):34-9.
64. Ford K, Sarwar M. Computed tomography of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1981;2(6):539-43.
65. Virapongse C, Cazenave C, Quisling R, Sarwar M, Hunter S. The empty delta sign: frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology*. 1987;162(3):779-85.
66. Rizzo L, Crasto SG, Rudà R, Gallo G, Tola E, Garabello D, et al. Cerebral venous thrombosis: role of CT, MRI and MRA in the emergency setting. *Radiol Med*. 2010;115(2):313-25.
67. Black DF, Rad AE, Gray LA, Campeau NG, Kallmes DF. Cerebral venous sinus density on noncontrast CT correlates with hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(7):1354-7.
68. Besachio DA, Quigley EP, 3rd, Shah LM, Salzman KL. Noncontrast computed tomographic Hounsfield unit evaluation of cerebral venous thrombosis: a quantitative evaluation. *Neuroradiology*. 2013;55(8):941-5.
69. Zaheer S, Iancu D, Seppala N, Patro S, Glikstein R, Thornhill RE, et al. Quantitative non-contrast measurements improve diagnosing dural venous sinus thrombosis. *Neuroradiology*. 2016;58(7):657-63.
70. Avsenik J, Oblak JP, Popovic KS. Non-contrast computed tomography in the diagnosis of cerebral venous sinus thrombosis. *Radiol Oncol*. 2016;50(3):263-8.
71. Buyck PJ, Zuurbier SM, Garcia-Esperon C, Barboza MA, Costa P, Escudero I, et al. Diagnostic accuracy of noncontrast CT imaging markers in cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 2019;92(8):e841-e51.

72. Linn J, Ertl-Wagner B, Seelos KC, Strupp M, Reiser M, Brückmann H, et al. Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(5):946-52.
73. Ozsvath RR, Casey SO, Lustrin ES, Alberico RA, Hassankhani A, Patel M. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(6):1699-707.
74. Wetzel SG, Kirsch E, Stock KW, Kolbe M, Kaim A, Radue EW. Cerebral veins: comparative study of CT venography with intraarterial digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(2):249-55.
75. Rodallec MH, Krainik A, Feydy A, Hélias A, Colombani JM, Jullès MC, et al. Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S5-18; discussion S42-3.
76. Coutinho JM, Gerritsma JJ, Zuurbier SM, Stam J. Isolated cortical vein thrombosis: systematic review of case reports and case series. *Stroke.* 2014;45(6):1836-8.
77. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shipley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S19-41; discussion S2-3.
78. Idbaih A, Boukobza M, Crassard I, Porcher R, Bousser MG, Chabriat H. MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke.* 2006;37(4):991-5.
79. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, Hoeffel C, Reizine D, Ille O, et al. MRI and MRA for diagnosis and follow-up of cerebral venous thrombosis (CVT). *Clin Radiol.* 1997;52(9):672-9.
80. Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, Chabriat H. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(2):344-8.
81. Linn J, Brückmann H. Cerebral venous and dural sinus thrombosis* : state-of-the-art imaging. *Clin Neuroradiol.* 2010;20(1):25-37.
82. Robinson RJ, Bhuta S. Susceptibility-weighted imaging of the brain: current utility and potential applications. *J Neuroimaging.* 2011;21(4):e189-204.
83. Niu PP, Yu Y, Guo ZN, Jin H, Liu Y, Zhou HW, et al. Diagnosis of non-acute cerebral venous thrombosis with 3D T1-weighted black blood sequence at 3T. *J Neurol Sci.* 2016;367:46-50.
84. Yang Q, Duan J, Fan Z, Qu X, Xie Y, Nguyen C, et al. Early Detection and Quantification of Cerebral Venous Thrombosis by Magnetic Resonance Black-Blood Thrombus Imaging. *Stroke.* 2016;47(2):404-9.
85. Farb RI, Scott JN, Willinsky RA, Montanera WJ, Wright GA, terBrugge KG. Intracranial venous system: gadolinium-enhanced three-dimensional MR

- venography with auto-triggered elliptic centric-ordered sequence--initial experience. *Radiology*. 2003;226(1):203-9.
86. Ayanzen RH, Bird CR, Keller PJ, McCully FJ, Theobald MR, Heiserman JE. Cerebral MR venography: normal anatomy and potential diagnostic pitfalls. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(1):74-8.
 87. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology*. 2015;276(1):228-32.
 88. Fraum TJ, Ludwig DR, Bashir MR, Fowler KJ. Gadolinium-based contrast agents: A comprehensive risk assessment. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):338-53.
 89. Qu H, Yang M. Early imaging characteristics of 62 cases of cerebral venous sinus thrombosis. *Exp Ther Med*. 2013;5(1):233-6.
 90. Conforto AB, Nader SN, Puglia Junior P, Yamamoto FI, Gonçalves MR, Vasconcelos FR, et al. Dural arteriovenous fistula and cerebral venous thrombosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(6):548.
 91. Mullins ME, Grant PE, Wang B, Gonzalez RG, Schaefer PW. Parenchymal abnormalities associated with cerebral venous sinus thrombosis: assessment with diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(10):1666-75.
 92. Coutinho JM, van den Berg R, Zuurbier SM, VanBavel E, Troost D, Majoie CB, et al. Small juxtacortical hemorrhages in cerebral venous thrombosis. *Ann Neurol*. 2014;75(6):908-16.
 93. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J*. 2017;2(3):195-221.
 94. Qureshi A, Perera A. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the management of cerebral venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;17:22-6.
 95. Coutinho JM, Zuurbier SM, Bousser MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, et al. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(8):966-73.
 96. Scott JA, Pascuzzi RM, Hall PV, Becker GJ. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusion. Case report. *J Neurosurg*. 1988;68(2):284-7.
 97. Coutinho JM, Ferro JM, Stam J. Endovascular Treatment for Cerebral Venous Thrombosis. *World Neurosurg*. 2020;144:194-5.
 98. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, et al. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):1055-62.

99. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, et al. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke*. 2015;46(5):1263-8.
100. Siddiqui FM, Weber MW, Dandapat S, Scaife S, Buhnerkempe M, Ortega-Gutierrez S, et al. Endovascular Thrombolysis or Thrombectomy for Cerebral Venous Thrombosis: Study of Nationwide Inpatient Sample 2004-2014. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(6):1440-7.
101. Coutinho JM, Ferro JM, Zuurbier SM, Mink MS, Canhão P, Crassard I, et al. Thrombolysis or anticoagulation for cerebral venous thrombosis: rationale and design of the TO-ACT trial. *Int J Stroke*. 2013;8(2):135-40.
102. Miranda B, Aaron S, Arauz A, Barinagarrementeria F, Borhani-Haghighi A, Carvalho M, et al. The benefit of EXtending oral antiCOAgulation treatment (EXCOA) after acute cerebral vein thrombosis (CVT): EXCOA-CVT cluster randomized trial protocol. *Int J Stroke*. 2018;13(7):771-4.
103. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1486-90.
104. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):Cd010956.
105. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alashev A, Canhão P, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran Etexilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1457-65.
106. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Saposnik G, Rabinstein AA. Mortality in cerebral venous thrombosis: results from the national inpatient sample database. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(1):40-4.
107. Soyer B, Rusca M, Lukaszewicz AC, Crassard I, Guichard JP, Bresson D, et al. Outcome of a cohort of severe cerebral venous thrombosis in intensive care. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):29.
108. Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2005;36(8):1720-5.
109. Liberman AL, Merkler AE, Gialdini G, Messé SR, Lerario MP, Murthy SB, et al. Risk of Pulmonary Embolism After Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2017;48(3):563-7.
110. Ferro JM, Bacelar-Nicolau H, Rodrigues T, Bacelar-Nicolau L, Canhao P, Crassard I, et al. Risk score to predict the outcome of patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(1):39-44.

111. Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T, Peters GM, Silvis SM, Haapaniemi E, et al. Admission Hyperglycemia and Clinical Outcome in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2016;47(2):390-6.
112. Miranda B, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke*. 2010;41(9):1901-6.
113. Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, Randi ML, Santarossa C, Rambaldi A, et al. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. *Am J Hematol*. 2014;89(11):E200-5.
114. Lim HY, Ng C, Donnan G, Nandurkar H, Ho P. Ten years of cerebral venous thrombosis: male gender and myeloproliferative neoplasm is associated with thrombotic recurrence in unprovoked events. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(3):423-31.
115. Pires GS, Ribeiro DD, Oliveira JAQ, Freitas LC, Vaez R, Annichino-Bizzacchi JM, et al. Risk factors associated with recurrent venous thromboembolism after a first cerebral venous thrombosis event: A cohort study. *Thromb Res*. 2019;178:85-90.
116. Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(1-2):78-83.
117. Hiltunen S, Putaala J, Haapaniemi E, Tatlisumak T. Long-term outcome after cerebral venous thrombosis: analysis of functional and vocational outcome, residual symptoms, and adverse events in 161 patients. *J Neurol*. 2016;263(3):477-84.
118. Sánchez van Kammen M, Lindgren E, Silvis SM, Hiltunen S, Heldner MR, Serrano F, et al. Late seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 2020;95(12):e1716-e23.
119. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*. 2017;48(7):2007-12.
120. Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, van der Meer J, De Keyser J, Luijckx GJ. Long-term sequelae after cerebral venous thrombosis in functionally independent patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(3):198-202.
121. Bugnicourt JM, Guegan-Massardier E, Roussel M, Martinaud O, Canaple S, Triquenot-Bagan A, et al. Cognitive impairment after cerebral venous thrombosis: a two-center study. *J Neurol*. 2013;260(5):1324-31.
122. Buccino G, Scoditti U, Patteri I, Bertolino C, Mancina D. Neurological and cognitive long-term outcome in patients with cerebral venous sinus thrombosis. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(5):330-5.
123. Lindgren E, Jood K, Tatlisumak T. Vocational outcome in cerebral venous thrombosis: Long-term follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(3):299-307.
124. Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood*. 2006;108(4):1129-34.

125. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Canhão P, Ferro JM. Recanalization in Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke*. 2018;49(8):1828-35.
126. Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2010;292(1-2):11-5.
127. Herweh C, Griebbe M, Geisbüsch C, Szabo K, Neumaier-Probst E, Hennerici MG, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2016;23(4):681-7.
128. Arauz A, Vargas-González JC, Arguelles-Morales N, Barboza MA, Calleja J, Martínez-Jurado E, et al. Time to recanalisation in patients with cerebral venous thrombosis under anticoagulation therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(3):247-51.
129. Aguiar de Sousa D, Lucas Neto L, Arauz A, Sousa AL, Gabriel D, Correia M, et al. Early Recanalization in Patients With Cerebral Venous Thrombosis Treated With Anticoagulation. *Stroke*. 2020;51(4):1174-81.
130. Strupp M, Covi M, Seelos K, Dichgans M, Brandt T. Cerebral venous thrombosis: correlation between recanalization and clinical outcome--a long-term follow-up of 40 patients. *J Neurol*. 2002;249(8):1123-4.
131. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, 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(7):595-603.
132. Ferro JM, Lopes MG, Rosas MJ, Ferro MA, Fontes J. Long-term prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. results of the VENOPORT study. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13(4):272-8.
133. Stolz E, Trittmacher S, Rahimi A, Gerriets T, Röttger C, Siekmann R, et al. Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke*. 2004;35(2):544-7.
134. Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, Stam J, Barinagarrementeria F, Stolz E. Cerebral venous thrombosis with nonhemorrhagic lesions: clinical correlates and prognosis. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(5):440-5.