

**Die COVID-19- assoziierte Sinus- und
Hirnvenenthrombose im Vergleich:
Untersuchung des Schweregrades, der Behandlung
und der funktionellen Erholung**

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades Dr.med.
Des Fachbereichs Medizin
Der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Toska Maxhuni
Aus Prishtina, Kosovo

Gießen 2025

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-
Universität Gießen**

Aus der Neurologischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen

- 1. Gutachter:** PD Dr. Stefan Gerner
- 2. Gutachter:** Prof. Dr. Tobias Struffert

Tag der Disputation: 03.02.2025

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
2. Summary.....	3
3. Einleitung.....	5
3.1. Sinus- und Hirnvenenthrombose.....	5
3.1.1. Epidemiologie.....	5
3.1.2. Anatomie des intrakraniellen venösen Systems	6
3.1.3. Pathophysiologie	8
3.1.4. Ätiologie und Risikofaktoren	9
3.1.4.1. Erworbene Ursachen	10
3.1.4.2. Genetische Ursachen.....	11
3.1.5. Klinik und Diagnostik	13
3.1.5.1. Klinische Präsentation	13
3.1.5.2. Diagnostik.....	14
3.1.5.3. Labordiagnostische Biomarker	15
3.1.6. Therapie in der Akutphase	17
3.1.6.1. Kausale Akuttherapie zur Wiederherstellung des venösen Abflusses	18
3.1.6.2. Basis bzw. Intensivmanagement.....	20
3.1.6.3. Therapie von Komplikationen.....	21
3.1.7. Erhaltungstherapie zur Komplettrekanalisation der Sinus- und Hirnvenen	22
3.1.7.1. Dauer der Erhaltungstherapie	23
3.1.8. Prognosefaktoren und langfristiges Behandlungsergebnis.....	24
3.2. COVID-19.....	26
3.2.1. Eigenschaften, Übertragung und klinische Merkmale von COVID-19	26
3.2.2. Hyperkoagulabilität und thrombotisches Risiko in COVID-19	28
3.2.3. Venöse und arterielle Thromboembolien	29
3.3. SARS-CoV2-Impfung	33
3.3.1. Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT)	33
3.3.1.1. Diagnose der VITT	34
3.3.1.2. Therapie der VITT	36
3.4. Covid-19 und Sinusvenenthrombose	37
3.4.1. Aktuelle Datenlage	37
3.4.2. Ungeklärte Fragen	38
3.4.3. Fragestellung zur Arbeit	39
4. Methodik	40
4.1. Patientenselektion.....	40
4.2. Klinische und laborchemische Parameter	41
4.3. Bildgebung.....	44
4.4. Nachbeobachtung	45
4.5. Statistische Analyse	46
5. Ergebnisse.....	48
5.1. Demographische Daten und Risikofaktoren	48
5.2. Klinische Präsentation und Diagnose einschließlich laborchemischer Befunde.....	51
5.3. Akute Therapie und Behandlungsergebnis bei Entlassung	54

5.4. Funktionelles Behandlungsergebnis nach 6 Monaten und bei letzter Nachbeobachtung	57
5.5. Spezifische Unterschiede bei CoV19-SVT-Patienten (Infektion vs. Impfung).....	58
6. Diskussion	62
6.1. Milde Verläufe von COVID19-assoziierten Sinusvenenthrombosen.....	62
6.2. Vaskuläre Wiederherstellung bei CoV19-SVT: Eine Analyse der Langzeit-Ergebnisse und Rekanalisationsraten	63
6.3. Immunologischer Einfluss auf Rekanalisation und thrombotische Ereignisse zwischen CoV19- Infektion-SVT und -Impfung-SVT	65
6.4. Managementstrategien für SVT: Einordnung unserer Ergebnisse im Kontext aktueller Behandlungsrichtlinien.....	67
6.5. Limitationen der vorliegenden Arbeit	69
6.6. Schlussfolgerung.....	70
7. Literaturverzeichnis.....	71
8. Abbildungsverzeichnis	80
9. Tabellenverzeichnis	81
10. Abkürzungsverzeichnis	82
11. Danksagung	84

1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Die zerebrale Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT) stellt eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Ursache für Schlaganfälle dar. In mehreren Studien wurde über eine erhöhte Inzidenz von SHVT im Zusammenhang mit einer Infektion durch das Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19; i.e. CoV19) sowie nach SARS-CoV-2-Impfungen berichtet. Vergleichende Daten zu klinischen Charakteristika, radiologischen Befunden und Behandlungsergebnissen bei CoV19-assoziiertes versus nicht-CoV19-assoziiertes SHVT sind bislang nur unzureichend verfügbar.

Methoden:

In dieser monozentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Patientinnen und Patienten mit bildgebend gesicherter SHVT erfasst, die sich im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2022 in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen (UKGM) vorstellten. Die Patientenkohorte wurde in zwei Gruppen unterteilt: SHVT im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion oder COVID-19-Impfung (CoV19-SHVT) und SHVT ohne entsprechenden Zusammenhang (non-CoV19-SHVT). Die Gruppen wurden hinsichtlich demografischer Daten, Risikofaktoren, klinischer Präsentation, neuroradiologischer Befunde sowie Behandlungsergebnissen bei Entlassung, nach sechs Monaten und zum letzten verfügbaren Follow-up analysiert. Zusätzlich erfolgte eine Subgruppenanalyse zur Differenzierung zwischen infektionsassoziiertes und impfassoziiertes CoV19-SHVT.

Ergebnisse:

Es wurden insgesamt 122 Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf SHVT identifiziert. Nach Ausschluss von Fällen mit unvollständiger Datengrundlage (n = 20) oder fehlender bildgebender Diagnostik des zerebralen venösen Systems (n = 31) wurden 71 Fälle mit gesicherter SHVT in die finale Analyse eingeschlossen. Davon entfielen 11 Fälle auf die CoV19-SHVT-Gruppe (davon n = 3 nach SARS-CoV-2-Infektion, n = 8 nach Impfung), 60 Patienten wurden der non-CoV19-SHVT-Gruppe zugeordnet. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im medianen Alter (CoV19: 36 Jahre [IQR: 22–70] vs. non-CoV19: 41 Jahre [IQR: 27–64]) oder im Geschlechterverhältnis (weiblich: 36,4 % vs. 65,0 %).

Die CoV19-SHVT-Gruppe wies insgesamt eine geringere Prävalenz klassischer Risikofaktoren auf; bei 72,7 % wurde eine Vakzin-induzierte immunvermittelte Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura (VITT) als ätiologischer Faktor identifiziert. In der non-CoV19-SHVT-Gruppe waren hereditäre Thrombophilien mit 45,0 % am häufigsten vertreten. Keine Patientin bzw. kein Patient mit CoV19-SHVT wies bei Aufnahme eine Vigilanzminderung auf. Fokale neurologische Defizite traten bei 30,0 % der CoV19-SHVT-Fälle auf, verglichen mit 51,7 % in der Vergleichsgruppe. Intrakranielle Blutungen und venöse Infarkte wurden in der CoV19-SHVT-Gruppe bei 27,3 % bzw. 9,1 % dokumentiert, gegenüber 30,0 % bzw. 16,7 % in der non-CoV19-SHVT-Gruppe. Die Mortalität bei Entlassung betrug 9,1 % in der CoV19-SHVT-Gruppe im Vergleich zu 3,3 % in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der funktionellen Behandlungsergebnisse im Follow-up-Zeitraum ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Subgruppenanalyse zeigte keine relevanten Differenzen zwischen infektions- und impfasoziiertes CoV19-SHVT bezüglich klinischer, bildgebender oder therapeutischer Charakteristika.

Schlussfolgerung:

Diese monozentrische retrospektive Analyse zeigt, dass SHVT im Zusammenhang mit Covid19-Infektionen oder Covid-19-Impfungen hinsichtlich klinischer Präsentation, radiologischer Befunde und funktionellem Outcome nicht schwerwiegender verläuft als SHVT anderer Genese. Die beobachtete niedrigere Prävalenz klassischer Risikofaktoren und die Dominanz von VITT als Ätiologie unterstreichen jedoch die pathophysiologischen Besonderheiten der CoV19-SHVT. Multizentrische Registerstudien mit größeren Fallzahlen sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu validieren und das Risikoprofil betroffener Patientinnen und Patienten weiter zu charakterisieren.

2. Summary

Background:

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare but serious subtype of stroke. Recent studies have indicated an increased incidence of CVST following COVID-19 (CoV19) infection or vaccination. However, there is a lack of comprehensive data comparing the clinical characteristics, radiological profiles, and outcomes of patients with CoV19-associated CVST to those with non-CoV19-related CVST.

Methods:

This retrospective, monocentric study was conducted over a 10-year period (January 2013 to December 2022) at the University Hospital of Giessen (UKGM). It included consecutive patients with a confirmed CVST diagnosis based on imaging of the cerebral venous system. Patients were categorized into two groups: CoV19-CVST (either due to infection or post-vaccination) and non-CoV19-CVST. These groups were compared in terms of demographics, risk factors, clinical characteristics, imaging findings, and outcomes at discharge, six months, and at the last follow-up. Subanalyses were performed to compare CVST associated with CoV19 infection to CVST associated with vaccination.

Results:

A total of 122 patients with suspected CVST were identified. After excluding patients with incomplete data (n=20) or missing cerebral venous imaging (n=31), 71 patients with confirmed CVST were included in the final analysis. Of these, 11 patients had CoV19-CVST (infection n=3, vaccination n=8) and 60 had non-CoV19-CVST. There were no significant differences in median age (CoV19 36 [IQR: 22-70] vs. non-CoV19 41 [IQR: 27-64]) or the percentage of female patients (36.4% vs. 65%) between the groups. The CoV19 group exhibited a non-significantly lower rate of CVST risk factors, with vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT; 72.7%) being the most common risk factor, compared to hereditary coagulation disorders (45%) in the non-CoV19 group.

No patient with CoV19-CVST presented with impaired consciousness at presentation. Focal neurological deficits were observed in 30% of CoV19-CVST patients, compared to 51.7% in the non-CoV19 group. The incidence of CVST-related intracranial

hemorrhage or venous infarcts was 27.3% and 9.1%, respectively, in the CoV19 group, versus 30% and 16.7% in the non-CoV19 group. The mortality rate at discharge was 9.1% for CoV19-CVST patients, compared to 3.3% for non-CoV19-CVST patients, with no significant differences in functional outcomes during the follow-up period. Subanalyses revealed no significant differences in clinical, imaging, or treatment characteristics between CVST related to CoV19-infection and -vaccination.

Conclusion:

This monocentric study found no evidence of increased severity in CoV19-CVST compared to non-CoV19-CVST in terms of clinical characteristics, imaging profiles, or outcomes. Larger observational studies with detailed evaluations of CVST patients are necessary to confirm these findings.

3. Einleitung

3.1. Sinus- und Hirnvenenthrombose

Die zerebrale Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT) stellt eine seltene, jedoch potenziell lebensbedrohliche Ursache ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle dar. Sie ist gekennzeichnet durch die partielle oder vollständige Obstruktion der venösen Sinus und Hirnvenen infolge thrombotischer Prozesse. Der daraus resultierende Behinderungsgrad des venösen Blutabflusses kann zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks, einer venösen Kongestion sowie einer konsekutiven Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion führen. Diese pathophysiologischen Veränderungen bedingen eine unzureichende Sauerstoffversorgung des Hirngewebes und können vielfältige neurologische Symptome sowie schwerwiegende Komplikationen bis hin zum tödlichen Verlauf hervorrufen (Hacke & Poeck, 2016).

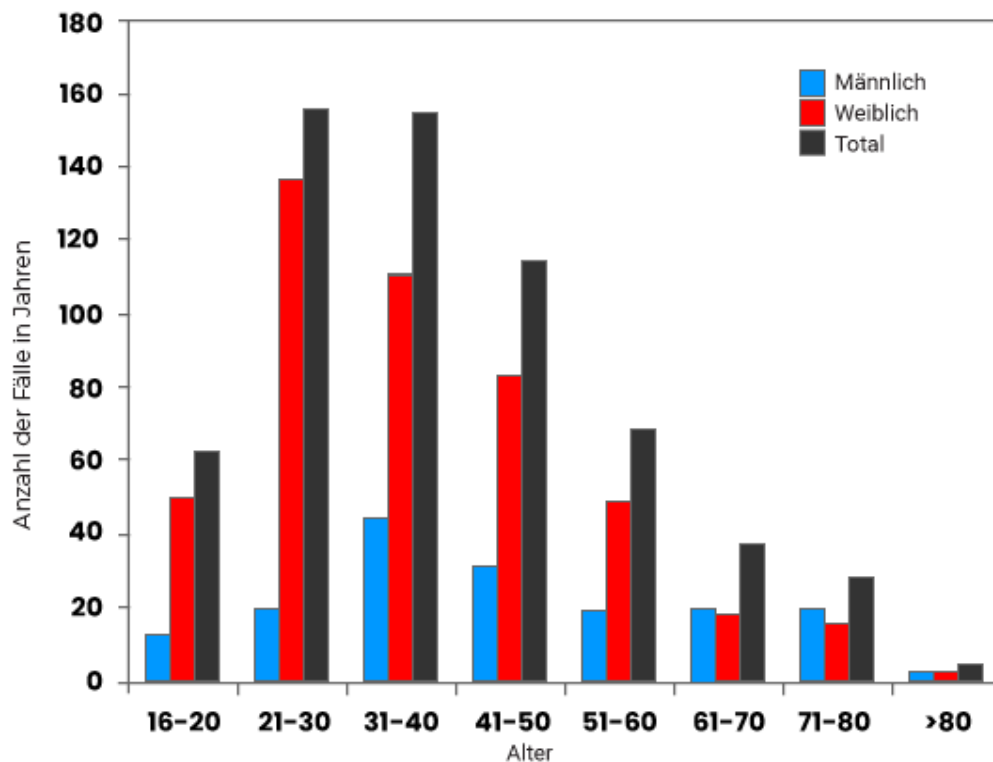
3.1.1. Epidemiologie

Die Sinus- und Hirnvenenthrombose stellt mit knapp 0,5 bis 1% eine seltene Ursache jedoch potenziell lebensbedrohliche Ursache ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle dar. Im Gegensatz zu einem arteriellen Schlaganfall tritt eine SHVT in der Regel häufiger bei jungen Menschen auf (Stam 2005).

Erstmals beschrieben wurde die SHVT zu Beginn des 19. Jahrhunderts. Ursprünglich galt sie als primär infektiöse Erkrankung, die typischerweise den Sinus sagittalis superior betraf. Die damit assoziierte Lokalisation führte häufig zu bilateralen oder alternierenden fokalen neurologischen Defiziten, epileptischen Anfällen und komatösen Zuständen, die nicht selten einen letalen Verlauf nahmen. Mit dem medizinischen Fortschritt und der Etablierung moderner bildgebender Verfahren wird die SHVT heute überwiegend als nicht-septische Entität mit heterogener klinischer Präsentation erkannt (Barnett and Hyland 1953).

Gemäß der größten Kohortenstudie (the International Study on cerebral and dural Sinuses Thrombosis, ISCVT), traten von 624 Fällen 487 (78%) bei Patienten im Alter von <50 Jahren auf (siehe Abbildung 1) (Saposnik, Barinagarmenteria et al. 2011). Frauen sind im Verhältnis 3:1 häufiger von Sinus- und Hirnvenenthrombosen betroffen als Männer (Bousser and Ferro 2007).

Abbildung 1: Die Alters- und Geschlechtsverteilung der zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT)



Daten wurden entnommen aus (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011).

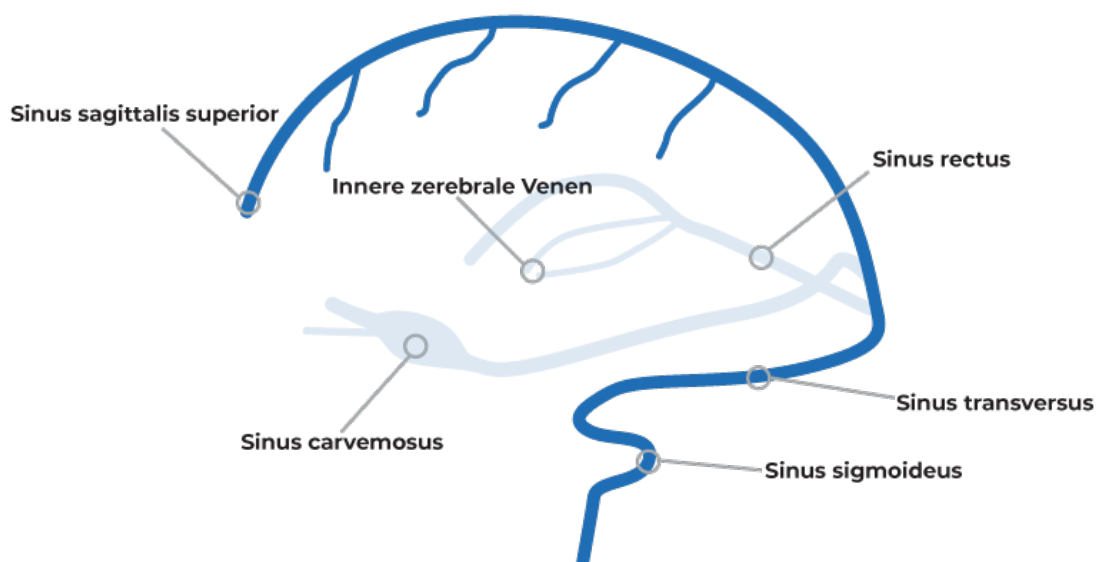
3.1.2. Anatomie des intrakraniellen venösen Systems

Der venöse zerebrale Abfluss wird unter Berücksichtigung der anatomischen und funktionellen Merkmale der Blutgefäße in das oberflächliche und tiefe venöse System eingeteilt (Tobinick and Vega 2006). Zerebrale Venen unterscheiden sich in zwei wesentlichen Punkten von den Venen der Extremitäten: Erstens fehlt ihnen eine Venenklappe, und zweitens ist die Venenwand dünn, da eine muskuläre Schicht fehlt. Das Fehlen dieser muskulären Schicht ermöglicht eine dauerhafte Dilatation der Venen. Dieser Mechanismus ermöglicht es den Venen, auch bei ausgedehnten Okklusionen weiterhin Blut abzuleiten, was die Bedeutung der venösen Kompression und Expansion im Fall von Zirkulationsstörungen verdeutlicht (Meder, Chiras et al. 1994).

Das oberflächliche Venensystem, das die duralen venösen Sinus umfasst, lässt sich in drei Haupt-Durchblutungssysteme unterteilen. Eine mediodorsale Gruppe, die in den Sinus sagittalis superior und den Sinus rectus drainiert, eine lateroventrale Gruppe, die in den Sinus lateralis drainiert und eine anterior Gruppe, die in den Sinus cavernosus drainiert (Uddin, Haq et al. 2006). Direkt hinter dem Foramen interventriculare von

Monro vereinigen sich drei Venen zur Bildung der Vena cerebri interna. Diese Venen umfassen die Vena choroidea, die Vena septi pellucidi und die Vena thalamostriata. Die Vena choroidea entspringt aus dem Plexus choroideus des Seitenventrikels. Die Vena septi pellucidi verläuft aus der Region des Septum pellucidum im Vorderhorn des Seitenventrikels. Die Vena thalamostriata anterior verläuft im Boden des Seitenventrikels in der Rinne zwischen Thalamus und Nucleus lentiformis. Der Punkt, an dem sich diese Venen vereinigen, wird als venöser Winkel bezeichnet (Wolf, Newman et al. 1955). Die tiefen Hirnvenen transportieren Blut aus der tiefen weißen Substanz und den Basalganglien und drainieren zunächst in den Sinus sagittalis inferior, der in den Sinus rectus übergeht. Von dort mündet der Blutfluss in den Sinus transversus. Das Blut fließt weiter über den Sinus sigmoideus hinaus, passiert den Confluent Sinuum und gelangt schließlich in die inneren Jugularvenen (Hartel, Kluczevska et al. 2015). Die Anatomie der zerebralen Venen und Sinus ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Anatomie der zerebralen Venen und Sinus



Die Abbildung wurde graphisch bearbeitet und entnommen aus (Capecchi, Abbattista et al. 2018).

3.1.3. Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Sinus- und Hirnvenenthrombosen basiert klassischerweise auf der Virchow-Trias, die Blutstau, Veränderungen der Gefäßwand und Veränderungen der Blutzusammensetzung umfasst. Diese Trias stellt ein Konzept zur Erklärung der Thromboseentstehung dar, das auf der Identifikation von Risikofaktoren basiert. Erstens kann ein langsamer oder gestörter Blutfluss in den Gefäßen dazu führen, dass sich Blutzellen und Gerinnungsfaktoren lokal ansammeln, wodurch die Bildung von Thromben begünstigt wird. Dieser Risikofaktor spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Thrombosen infolge von Immobilisierung, Venenklappeninsuffizienz oder Gefäßstenosen (Kushner, West et al. 2022). Zweitens können Schäden oder Entzündungen der Gefäßwand zur Exposition von Rezeptoren führen, die eine Ansammlung von Blutzellen und Gerinnungsfaktoren begünstigen und somit die Bildung von Thromben fördern. Diese Veränderungen können durch Entzündungen, Verletzungen oder chronische Erkrankungen ausgelöst werden (Wolberg, Aleman et al. 2012).

Schließlich führt eine erhöhte Gerinnungsneigung oder Veränderungen der Blutzusammensetzung, die zu einer Hyperkoagulabilität führen, zu einem weiteren Risikofaktor für die Thrombosebildung (Louw and Ntusi 2019).

Das klinische Erscheinungsbild der zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT) wird maßgeblich durch die Lokalisation der Thrombose und die jeweils betroffenen venösen Abflusswege bestimmt. Zwei pathophysiologisch unterschiedliche Mechanismen sind hierbei zu unterscheiden: einerseits die Thrombose der kortikalen Hirnvenen, andererseits die Obstruktion der großen Sinus durae matris (Stam, 2005). Die Thrombose der zerebralen Venen führt primär zu lokalen parenchymatösen Veränderungen infolge der venösen Abflussstörung und Stauung. In diesem Zusammenhang kann es zur Ausbildung eines lokalen Hirnödems sowie venöser Infarkte kommen. Dabei sind zwei Formen des zerebralen Ödems zu differenzieren: das zytotoxische und das vasogene Ödem. Das zytotoxische Ödem entsteht infolge ischämiebedingter Schädigung der energieabhängigen Zellmembranpumpen, was zu einer intrazellulären Flüssigkeitsansammlung führt. Demgegenüber resultiert das vasogene Ödem aus einer Störung der Blut-Hirn-Schranke, wodurch Blutplasmabestandteile in den interstitiellen Raum übertreten. Während das

zytotoxische Ödem meist irreversibel ist, kann ein vasogenes Ödem bei effektiver Behandlung der Grunderkrankung reversibel sein (Corvol, Oppenheim et al., 1998). Der zweite pathophysiologische Mechanismus betrifft die Thrombose der großen Sinus durae matris, insbesondere des Sinus sagittalis superior, was typischerweise zur Entwicklung einer intrakraniellen Hypertension führt. Der Liquor cerebrospinalis wird aus den Ventrikelsystemen über die subarachnoidalen Räume an der Basis und Konvexität des Gehirns zu den Arachnoidalzotten (Pacchioni-Granulationen) geleitet, wo er resorbiert und in die duralen Sinus drainiert wird. Eine Thrombose dieser venösen Strukturen führt zu einem erhöhten venösen Druck, beeinträchtigt die Liquorresorption und resultiert in einem pathologisch gesteigerten intrakraniellen Druck (Ferro, Canhão et al., 2004)

Bei etwa zwei Dritteln der Patienten betrifft die zerebrale Venen- und Sinusthrombose mehr als einen Sinus (Capecchi, Abbattista et al. 2018). Im Rahmen der zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombose sind der Sinus sagittalis superior und der Sinus transversus die am häufigsten involvierten venösen Strukturen. (Pathak, Chaurasia et al. 2020). Die auffällige Beteiligung des Sinus sagittalis superior in der Mehrzahl der Fälle kann darauf zurückgeführt werden, dass die oberflächlichen kortikalen Venen, die in ihn drainieren, dies gegen den Blutfluss im Sinus tun. Dies zusammen mit dem Vorhandensein von fibrösen Septen am unteren Winkel des Sinus verursacht Turbulenzen und begünstigt somit die Bildung venöser Thrombosen (Itrat, Shoukat et al. 2006).

3.1.4. Ätiologie und Risikofaktoren

Vielfältige prädisponierende Faktoren für eine Sinusvenenthrombose sind bekannt und umfassen eine breite Palette von Risikofaktoren. Diese reichen von genetischen Prädispositionen, wie erblichen Thrombophilien, bis hin zu prothrombotisch erworbenen Bedingungen, beispielsweise Infektionen, entzündlichen Erkrankungen, hormonellen Veränderungen und chirurgischen Eingriffen. Zusätzlich können systemische Erkrankungen, wie Krebserkrankungen oder hämatologische Störungen, sowie bestimmte Medikamente und Lebensstilfaktoren, wie Nikotinkonsum und Dehydratation, das Risiko einer SHVT erhöhen (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011).

Die Risikofaktoren sind in der Tabelle 1 präsentiert.

Tabelle 1: Risikofaktoren für Sinus- und Hirnvenenthrombose

Erworbene Ursachen		Genetische Ursachen
Transient	Permanent	
Orale Kontrazeptiva Hormonelle Therapie Adipositas Schwangerschaft und Wochenbett Infektionen (Kopf- und Nackeninfektion z.B. Mastoiditis, Sinusitis, Otitis etc.) Trauma Operationen (z.B. orthopädische Eingriffe)	Maligne Grunderkrankung (insbesondere bei höhergradigen Tumorerkrankungen) Systemische Erkrankungen (Antiphospholipid Syndrom) Autoimmunerkrankungen (SLE, Morbus Behçet, Vaskulitis) Hämatologische Erkrankungen (Sichelzellerkrankung, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)	Antithrombin-Mangel Protein C-Mangel Protein S-Mangel Faktor V Leiden Prothrombin G20210A Mutation Dysfibrinogenemia

Daten entnommen aus (Rosendaal 2005, Capecchi, Abbattista et al. 2018)

3.1.4.1. Erworbene Ursachen

Die Verwendung von oralen Kontrazeptiva ist bei weitem der häufigste Risikofaktor, der in mehr als 80% der Frauen in verschiedenen Studien berichtet wurde und mit einer geschätzten etwa 6-fach erhöhten Gefahr für SHVT verbunden ist (Dentali, Crowther et al. 2006). Schwangerschaft oder das Wochenbett sind für 5–20% der SHVT verantwortlich, mit einer Inzidenz von 12 Fällen pro 100.000 Geburten (Hartel, Kluczevska et al. 2015).

Ungefähr 7% der Patienten mit zerebraler Venen- und Sinusthrombose haben gleichzeitig einen soliden (zerebralen oder nicht-zerebralen) oder hämatologischen Krebs (Kim and Trobe 2000). Mögliche Mechanismen für eine Verbindung von Krebs mit SHVT umfassen die direkte Tumorkompression, die Tumorinvasion der Hirnvenensinusse oder den mit Krebs assoziierter Hyperkoagulabilität (Meininger, James et al. 1985).

Auch chemotherapeutische und hormonelle Mittel, die für die Krebsbehandlung verwendet werden, können eine Rolle spielen. Insbesondere Chemotherapie mit L-Asparaginase und die intrathekale Therapie mit Methotrexate können die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verändern und die Entstehung von Thromben begünstigen (Silvis, Hiltunen et al. 2018).

Andere Zustände wurden mit SHVT in Verbindung gebracht, darunter nephrotisches Syndrom, Eisenmangelanämie, Thrombozythämie, heparininduzierte Thrombozytopenie, thrombotische thrombozytopenische Purpura, Morbus Behçet, oder Lumbalpunktion (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011).

Thrombose ist eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation des nephrotischen Syndroms, die in der Regel früh im Verlauf der Erkrankung auftritt. Die Inzidenz von Thromboembolien lag bei Kindern mit nephrotischem Syndrom zwischen etwa 1,8% und 5,0% und bei Erwachsenen zwischen 20% und 30% (Wang, Meng et al. 2016). Eisenmangel stellt ein häufiges pädiatrisches Problem dar, das 20% bis 25% der Säuglinge weltweit betrifft und als Ursache für mehrere pädiatrische Fälle von zerebraler Venen- und Sinusthrombose berichtet wurde (Hartfield 2010). Es gibt jedoch nur wenige Berichte über SHVT bei erwachsenen Patienten mit Eisenmangelanämie. Einige dieser Fälle wurden von anderen anerkannten Risikofaktoren für SHVT begleitet, wie beispielsweise Kryoglobulinämie, ein hyperkoagulabler Zustand (erworbener Protein-C- und Protein-S-Mangel) und Dehydratation. Diese Faktoren können synergistische Effekte neben der Eisenmangelanämie haben und zur Bildung von SHVT beitragen (Huang, Su et al. 2010). Die vaskuläre Beteiligung des Morbus Behçet betrifft das venöse und arterielle System und tritt bei 15-38% der Patienten mit Morbus Behçet auf. Venöse Thrombosen scheinen die Hauptbeteiligung des Gefäßsystems auszumachen und machen 85% bis 93% der vaskulären Beteiligung aus (Houman, Neffati et al. 2007).

Eine Lumbalpunktion kann ebenfalls zu einer Sinusthrombose führen. Ein plausibler Grund dafür ist, dass ein niedriger Liquordruck nach einer Lumbalpunktion zu einer Abwärtsverschiebung des Gehirns führt, wodurch eine Zugbelastung auf die kortikalen Venen und Sinus entsteht. Die Verformung der venösen Wände kann eine Thrombose auslösen (Stam 2005).

3.1.4.2. Genetische Ursachen

Mangel an natürlichen Gerinnungshemmern (Mangel an Antithrombin, Protein C und seinem Cofaktor Protein S) tritt bei weniger als 1% der Bevölkerung auf. Dies erhöht das Thromboserisiko und ist daher häufiger bei Patienten mit Thrombosen zu finden. Diese Mängel stellen jedoch nur einen geringen Prozentsatz der Patienten mit Thrombosen dar (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011). Mangel an Protein C, Protein S und Antithrombin erhöht das Thromboserisiko bei Heterozygoten etwa um das 10-fache, wobei der höchste Risikofaktor für den Antithrombinmangel besteht. Homozygote Mängel sind extrem selten und führen zu einer lebensbedrohlichen Thromboseneigung (Purpura fulminans) kurz nach der Geburt (Tufano, Guida et al. 2014).

Faktor-V-Leiden Mutation wird bei 20% aller Patienten mit venösen Thrombosen und bis zu 50% der Patienten mit Thrombophilie gefunden. Faktor V Leiden führt aufgrund der Mutation einer der Spaltstellen, an der APC (aktiviertes Protein C) Faktor V inaktiviert, zu einer Resistenz gegenüber APC. Da die Inaktivierung des prokoagulanten mutierten Faktor V weniger effizient erfolgt, führt die "Persistenz von Faktor Va" zu einem erhöhten Thromboserisiko (Dentali, Crowther et al. 2006).

Prothrombin 20210A ist ziemlich verbreitet auch und tritt nur bei Kaukasiern auf. Die Mutation befindet sich im 3'-nicht übersetzten Bereich von Prothrombin an Position 20210 (G zu A, PT20210A) und geht mit erhöhten Prothrombinspiegeln einher (Rosendaal 2005).

Eine Variante im Gen für die Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), die eine Rolle im Homocystein-Stoffwechsel spielt, wurde mit leicht erhöhten Homocystein-Spiegeln in Verbindung gebracht (Tufano, Guida et al. 2014). Die Variante (C677T) ist verbreitet (etwa 10% der allgemeinen Bevölkerung sind homozygote Träger), aber der Anstieg der Homocystein-Spiegel ist so gering, dass nur wenig Einfluss auf das Risiko zu erwarten ist. Es wurde geschätzt, dass, wenn Hyperhomocysteinämie eine echte Ursache für Thrombosen ist, homozygote Träger der MTHFR-677T-Variante nicht mehr als ein um 16% erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen haben (Cattaneo, Tsai et al. 1997).

3.1.5. Klinik und Diagnostik

3.1.5.1. Klinische Präsentation

Sinus- und Hirnvenenthrombosen haben eine vielfältigere klinische Präsentation als andere Schlaganfalltypen, da sie selten als fokale neurologische Defizite auftreten (Ferro and Canhão 2014).

Kopfschmerzen, auch häufig als Cephalgien bezeichnet, sind in der Regel das erste und häufigste (ca. 90% der Patienten) Symptom beim Auftreten von SHVT. Nur in 10% der Fälle hat der Kopfschmerz einen plötzlichen Beginn, der dem bei einer Subarachnoidalblutung ähneln kann (De Bruijn and Stam 1999). Aufgrund der unspezifischen Symptomatik ist bei der zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT) ein hohes Maß an klinischem Verdachtsmoment erforderlich. Insbesondere neu aufgetretene, progredient stärker werdende Kopfschmerzen sollten Anlass zur diagnostischen Abklärung geben, da Kopfschmerz bei etwa 32 % der Betroffenen das alleinige Leitsymptom darstellt. Der pathophysiologische Mechanismus beruht primär auf einem Anstieg des intrakraniellen Drucks infolge einer gestörten Resorption des Liquor cerebrospinalis über die arachnoidalen Granulationen. Charakteristischerweise verstärken sich die Schmerzen in horizontaler Körperlage sowie nach einem Valsalva-Manöver, was die druckabhängige Komponente unterstreicht (Capecchi, Abbattista et al., 2018). SHVT ist eine wichtige diagnostische Überlegung bei Patienten mit Kopfschmerzen und Papillenödem oder Doppelbildern, die durch eine Lähmung des sechsten Hirnnervs verursacht werden, selbst ohne andere neurologische fokale Anzeichen, die auf eine idiopathische intrakranielle Hypertonie hindeuten (Appenzeller, Zeller et al. 2005). Wenn es aufgrund von venöser Ischämie oder Blutung zu einer fokalen Hirnschädigung kommt, treten oft neurologische Anzeichen und Symptome auf, die auf die betroffene Region zurückzuführen sind. Die Thrombose des Sinus sagittalis superior manifestiert sich am häufigsten mit diffusen Kopfschmerzen, Hemiparese und Aphasie (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011).

Epileptische Anfälle sind bei einem Drittel der Patienten mit SHVT das erste Symptom und treten bei etwas 40% der Patienten auf. Den fokalen Anfällen folgt häufig eine langandauernde postiktale Parese (Ferro, Correia et al. 2003, Hacke and Poeck 2016). Ungefähr 16% der Patienten mit zerebraler Venen- und Sinusthrombose haben eine Thrombose des tiefen zerebralen Venensystems (V. cerebri magna, Vv. cerebri basales, Vv. Cerebri interna), was zu Thalamus- oder basalganglien Infarkten führen kann. Die

klassischen Merkmale einer Thrombose des tiefen zerebralen Venensystems sind eine schwere Dysfunktion des Diencephalons, die sich durch Apathie, Verwirrtheit, starke mnestiche Störungen und, bei Kompression des Aquädukts, Hydrozephalus mit zunehmender Bewusstseinsstörung, manifestiert (van den Bergh, van der Schaaf et al. 2005). Sie gehen oft mit einem bilateralen Ödem des Thalamus und der Basalganglien einher. Die Prognose ist viel ungünstiger als bei anderen Lokalisationen (Hacke and Poeck 2016).

Bei Patienten mit Thrombosen des Sinus cavernosus können Ptosis, orbitaler Schmerz, Chemosis und Ophthalmoplegie entwickeln, die auf eine Parese der N. oculomotorius (III.), N. trochlearis (IV.) und N. abduzens (VI.) zurückzuführen sind (Capecchi, Abbattista et al. 2018).

3.1.5.2. Diagnostik

Wenn bei Erwachsenen der Verdacht auf eine SHVT besteht, ist die zerebrale Bildgebung Methode der ersten Wahl, um Hirntumoren, Abszessen oder Blutungen auszuschließen. Das native CT schließt jedoch eine Sinus- und Hirnvenenthrombose nicht aus (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien).

In der akuten Phase zeigt sich die SHVT in nativen CT-Scans als hyperdenses Signal im Gefäßlumen, das nach der ersten Woche isodens und dann hypodens wird (Crombé, Haven et al. 2003). Abhängig von der Lage der SHVT werden zwei spezifische radiologische Zeichen beschrieben: das "dichte Dreieckszeichen", wenn die Thrombose im superior sagittalen Sinus lokalisiert ist, und das "dichte Schnurzeichen", wenn sie in einer kortikalen oder tiefen Vene liegt. Solche Zeichen sind jedoch selten und sind nur bei 30% der Patienten mit SHVT positiv. Daher unter Berücksichtigung der geringen Sensitivität des nativen CT-Scans sollte in bildgebende Diagnostik der Akutphase eine venöse Angiographie ergänzt werden (Rodallec, Krainik et al. 2006). Die Angiographie erhöht die Sensitivität auf 99% für Sinusthrombosen und 88% für Venenthrombosen, die denen der Magnetresonanztomographie (MRT) ähnlich sind. Mittels Kontrastmittel ist ein spezifisches radiologisches Zeichen das "leere Delta-Zeichen", ein Füllungsdefekt in der Mitte des venösen Lumens mit einer peripheren Enhancement, darstellbar (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011).

Eine retrospektive Studie, die sich mit der Vergleichbarkeit der Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (MDCTA) und der Magnetresonanztomographie-Venographie (MRV) in der Visualisierung der zerebralen Sinus und tiefen Hirnvenen befasste, demonstrierte, dass bei jeder MDCTA-Untersuchung eine vollständige Visualisierung der Sinus sagittalis superior und inferior, des Sinus rectus sowie der Sinus transversus bei allen Patienten möglich war. Diese Daten deuten darauf hin, dass MDCTA mindestens gleichwertig zur MR-Bildgebung mit MR-Venographie in der Darstellung der zerebralen Sinus ist. Die tiefen Hirnvenen wurden in 87,6% der Fälle dargestellt, was geringfügig unter der Darstellung der venösen Sinus liegt (Linn, Ertl-Wagner et al. 2007).

Die venöse MR-Bildgebung wird heute allgemein als nichtinvasiver "Goldstandard" zur Diagnose von Thrombosen der zerebralen Venensinus angesehen. Da jedoch die CT die bevorzugte Technik ist, um eine intrakranielle Blutung in den meisten Einrichtungen auszuschließen, liegt es nahe, eine zerebrale Venen- und Sinusthrombose mit derselben Technik bzw. mit ergänzender CT-Angiographie zu bewerten (Linn, Ertl-Wagner et al. 2007). Vorteile der CT sind die Verfügbarkeit im Notfall und die Fähigkeit, lokale Komplikationen im Zusammenhang mit SHVT zu zeigen, wie subarachnoidale oder intraparenchymale Blutungen oder Hirnödeme. Nachteile sind die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und die Notwendigkeit von Kontrastmittel zur Erhöhung der Genauigkeit (Ford and Sarwar 1981).

Derzeit ist die MRT die bildgebende Referenzstandardtechnik für die Diagnose von SHVT, obwohl die genaue Sensitivität und Spezifität aufgrund des Mangels an geeigneten vergleichenden Studien mit der Katheterangiographie nicht bekannt sind. (Capecchi, Abbattista et al. 2018).

3.1.5.3. Labordiagnostische Biomarker

Zur ätiologischen Abklärung der Sinus- und Hirnvenenthrombose wird ein Thrombophilie-Screening veranlasst, um eine hereditäre Thrombophilie nachzuweisen und somit möglicherweise das Rezidivrisiko für Thrombosen medikamentös zu senken. Das Thrombophilie-Screening umfasst die Suche nach: Antithrombinmangel; Protein-C-Mangel; Protein-S-Mangel; Faktor-V-Leiden-Mutation; Prothrombin (Faktor-II)-G20210A-Mutation; Hyperhomocysteinämie; hohe Spiegel des Gerinnungsfaktors VIII;

Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern, einschließlich antikardiolipin- und/oder anti-beta-2-Glykoprotein-1-Antikörper und/oder lupusantikoagulans (Ferro, Bousser et al. 2017).

Die Messung des D-Dimers hat eine diagnostische Rolle bei der Ausschlussdiagnose von tiefen Venenthrombosen (TVT) oder Lungenembolien (LE) (Söffker, Janssens et al. 2023). D-Dimere sind Abbauprodukte von Fibrin, die nach Aktivierung des Gerinnungssystems im Blut entstehen. Sie zeigen an, dass Fibrin im Rahmen der Gerinnung gebildet und anschließend durch Fibrinolyse abgebaut wurde. Dies macht sie zu nützlichen Indikatoren für erhöhte Gerinnungsaktivität und Fibrinabbau, wie es bei thrombotischen Prozessen der Fall ist. Die Messung der D-Dimere ermöglicht Rückschlüsse auf das Vorhandensein und die Aktivität thrombotischer Ereignisse im Körper und unterstützt die Diagnose von Erkrankungen, die mit einer übermäßigen Gerinnungsneigung einhergehen. (Hacke and Poeck 2016).

Die D-Dimer-Bestimmung zur Diagnose von Sinus- und Hirnvenenthrombose besitzt eine ca. 97%ige Sensitivität für das Vorliegen einer Sinusvenenthrombose, jedoch können D-Dimere die SHVT weder sicher diagnostizieren noch ausschließen.

Insbesondere bei subakutem oder chronischem Verlauf einer SHVT können die D-Dimere auch normwertig sein (Tanislav, Siekmann et al. 2011).

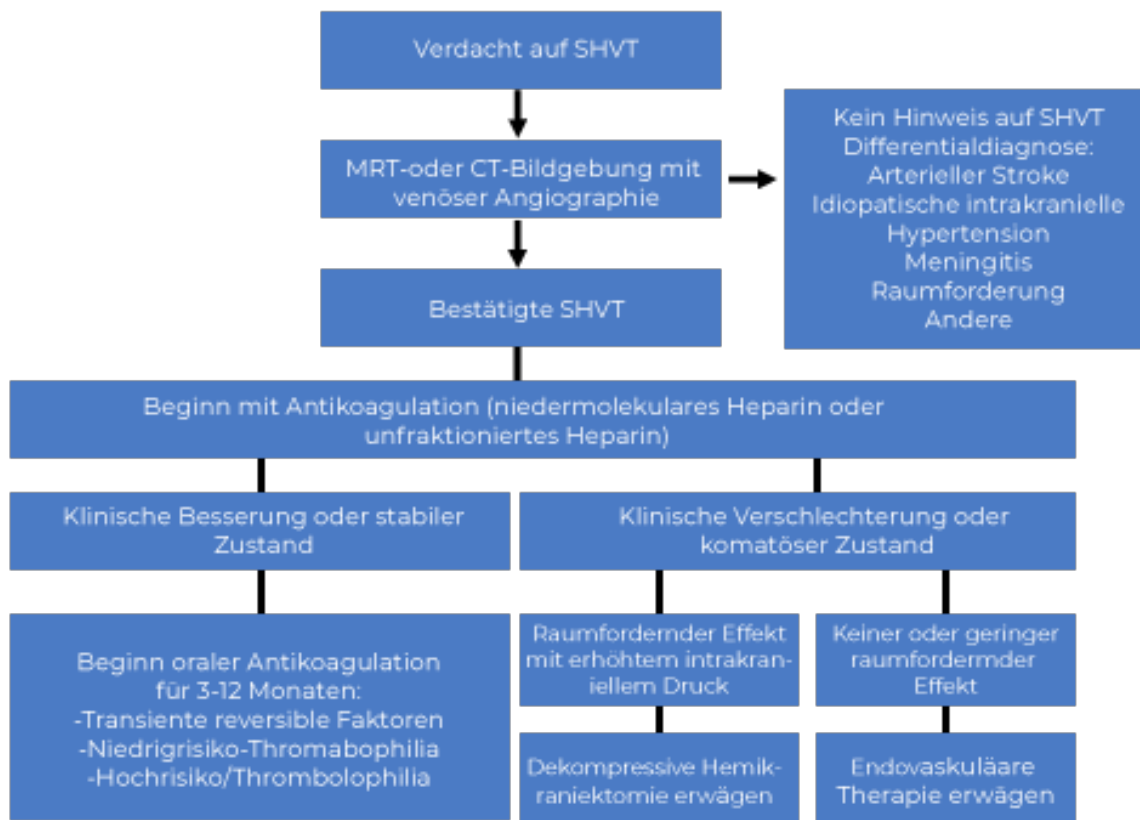
In einer prospektiven, multizentrischen Studie mit 343 Patienten, die sich mit Symptomen vorstellten, die auf SHVT hindeuten, wurde bei 34 von 35 Patienten mit bestätigter SHVT ein positiver D-Dimer-Wert (definiert als ein Wert von $\geq 500 \mu\text{g/L}$) festgestellt, während 27 von 308 Patienten ohne SHVT einen positiven D-Dimer-Wert aufwiesen. Dies ergab eine Sensitivität von 97,1%, eine Spezifität von 91,2%, einen negativen prädiktiven Wert von 99,6% und einen positiven prädiktiven Wert von 55,7%, was eine klinisch nützliche Rolle des D-Dimers beim Ausschluss von SHVT unterstützt (Kosinski, Mull et al. 2004). Ein normaler D-Dimer-Wert gemäß eines sensiblen Immunoassays oder schnellen ELISA kann dazu beitragen, Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit für SHVT zu identifizieren. Eine anschließende Studie mit 73 Patienten mit bestätigter SHVT ergab normale D-Dimer-Werte bei 7 Patienten (10%). Fünf der 7 Patienten mit bestätigter SHVT und negativem D-Dimer hatten nur Kopfschmerzen, was darauf hindeutet, dass diese Untergruppe besonders anfällig für falsch-negative Ergebnisse des D-Dimer-Tests sein könnte (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011).

Abschließend ist die Bestimmung des D-Dimers zur Diagnostik einer Sinus- und Hirnvenenthrombose unterstützend und sollte nicht als Entscheidungskriterium für eine zerebrale Bildgebung verwendet werden (Kellermair 2023).

3.1.6. Therapie in der Akutphase

Die Zielsetzung der Akuttherapie bei zerebraler Sinus- und Hirnvenenthrombose besteht in der raschen Auflösung des venösen Thrombenmaterials zur Sicherung des venösen Abflusses. Eine intrakranielle Druckerhöhung kann akute neuroradiologische oder neurochirurgische Interventionen notwendig machen. Die Indikation für die antikoagulatorische Therapie bei SVT zielt darauf ab, die Thrombuserweiterung zu verhindern und die spontane Auflösung zu fördern (Einhäupl, Bousser et al. 2006). Die Therapie der Akutphase besteht aus drei Säulen. Die erste beinhaltet die kausale Therapie mit Heparin in therapeutischer Dosis, die zweite Therapiesäule umfasst die grundlegenden therapeutischen Maßnahmen und das Management auf Intensivstationen, und die letzte Säule adressiert die Behandlung der Komplikationen (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien). Intrakranielle Blutungen sind keine Kontraindikation für die Antikoagulation, da die Ursache der Blutung eine Stauung durch den Thrombus ist (Capecchi, Abbattista et al. 2018). Der Algorithmus für klinisches Management von SHVT ist in Abbildung 3 präsentiert.

Abbildung 3: Algorithmus für das Management von SHVT



Daten wurden entnommen aus (Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011)

3.1.6.1. Kausale Akuttherapie zur Wiederherstellung des venösen Abflusses

Patienten mit SHVT sollen in der Akutphase mit Heparin in einer therapeutischen Dosis behandelt werden, unabhängig davon, ob bereits eine intrakranielle Blutung vorliegt oder nicht (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien).

Es gibt zwei kleine kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Antikoagulanzen im Vergleich zu Placebo zur Behandlung von SHVT untersucht haben. Die erste Studie verglich dosisangepasstes intravenöses Heparin mit Placebo bei 20 Patienten (Einhäupl, Villringer et al. 1991). Die zweite randomisierte Studie verglich subkutanes, gewichtsadaptiertes niedermolekulares Heparin (NMH) mit Placebo bei 60 Patienten mit SVT (De Bruijn and Stam 1999).

Eine Meta-Analyse dieser beiden Studien zeigte, dass die Anwendung von Antikoagulanzen zu einer absoluten Risikoreduktion von 13% für Tod oder Abhängigkeit führte, bei einer relativen Risikoreduktion von 54% (Stam, Lensing et al. 1991). Beide Studien zeigten einen konsistenten und klinisch bedeutsamen Trend zugunsten der Antikoagulation und belegten die Sicherheit der antikoagulanten Therapie. Daher unterstützen Daten aus kontrollierten Studien die Anwendung von Antikoagulanzen bei Patienten mit SHVT, da dies das Risiko eines fatalen Verlaufs und schwerwiegender Beeinträchtigungen reduzieren kann und keine intrakranielle Blutung fördert (Einhäupl, Bousser et al. 2006, Saposnik, Barinagarrementeria et al. 2011). Hinsichtlich der Akuttherapie mit Heparin weisen aktuell die Studien darauf hin, dass Patienten mit einer SHVT in der Akutphase bevorzugt mit niedermolekularem Heparin (NMH) statt mit unfraktioniertem Heparin (UFH) behandelt werden sollten (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien).

Eine randomisierte Studie verglich unmittelbar niedermolekulare Heparine (NMH) mit unfraktioniertem Heparin (UFH) bei erwachsenen Patienten mit zerebraler Venen- und Sinusthrombose. In dieser Studie wurden insgesamt 66 Patienten aufgenommen: Von den mit UFH behandelten 32 Patienten starben sechs (19%), verglichen mit keinem der mit NMH behandelten 34 Patienten. Darüber hinaus zeigten die Patienten, die mit NMH behandelt wurden, nach drei Monaten häufiger eine Verbesserung des klinischen Zustands (Misra, Kalita et al. 2012).

Während der Therapie mit UFH sollte die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) überwacht werden, um sicherzustellen, dass sie innerhalb des therapeutischen Bereichs bleibt, was etwa das 1,5- bis 2,5-Fache der normalen aPTT beträgt (Hirsh and Raschke 2004).

Die Ergebnisse einer nicht randomisierten, prospektiven Beobachtungsstudie deuten ebenfalls darauf hin, dass die Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) mit einer erhöhten Wirksamkeit und weniger Blutungskomplikationen in Verbindung stehen könnte. Insbesondere deutete dies auf eine Verringerung des Auftretens neuer intrakranieller Blutungen während der Behandlung hin (Coutinho and Stam 2010). Da die Behandlung mit niedermolekularem Heparin (NMH) weder einen intravenösen Zugang noch regelmäßige Laborkontrollen erfordert, wird sie auch in der praktischen Anwendung bevorzugt. Zu den Vorteilen gehören eine einfachere Anwendung durch ein- oder zweimal tägliche subkutane Injektionen, der Wegfall von Laborkontrollen und

Dosisanpassungen sowie ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II (Bhutia, Wong et al. 1996).

Der Einsatz oraler Antikoagulantien in der Akutphase der zerebralen Sinus- und Hirnvenenthrombose wird in der Regel nach initialer Therapie mit Heparin empfohlen. Sobald der Zustand des Patienten stabilisiert ist und die akute Phase überwunden wurde, erfolgt der Übergang zu oralen Antikoagulantien wie Warfarin oder direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs). Dies geschieht in der Regel innerhalb der ersten ein bis zwei Wochen der Behandlung, abhängig von der klinischen Stabilität und den spezifischen Risikofaktoren des Patienten (Einhäupl, Bousser et al. 2006, Capecci, Abbattista et al. 2018).

3.1.6.2. Basis bzw. Intensivmanagement

Patienten mit SHVT sollten in der Akutphase stationär aufgenommen und auf eine Stroke-Unit eng überwacht werden. Wenn große venöse Infarkte oder schwere intrakranielle Hypertension vorliegen, wo sich der Zustand dieser Patienten rasch verschlechtern kann, ist eine Überwachung auf Intensivstation oft notwendig (Coutinho and Stam 2010). Die symptomatische Therapie umfasst die Anwendung der anfallssupprimierenden Medikation, die Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP), die Kontrolle der psychomotorischen Unruhe und die Schmerzmedikation (Einhäupl, Bousser et al. 2006).

Eine anfallssupprimierende Medikation sollte nur bei Patienten mit SHVT nach stattgehabtem epileptischem Anfall gegeben werden, um erneute epileptische Anfälle zu vermeiden und nicht zur Primärprophylaxe von epileptischen Anfällen angewendet werden (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien).

Um einem erhöhten intrakraniellen Druck vorzubeugen, sind auf einer Stroke-Unit oder Intensivstation konservative Maßnahmen zur Senkung des Hirndrucks erforderlich.

Dazu gehören die Aufrechterhaltung von normaler Körpertemperatur, Blutdruck, Blutzuckerspiegel und Blutvolumen sowie die Hochlagerung des Oberkörpers (Ferro, Bousser et al. 2017). Steroide sollten aufgrund ihrer prothrombotischen Wirkungen und mangelnden Wirksamkeit normalerweise nicht verabreicht werden. Ausnahmen sind Patienten mit autoimmun-entzündlichen Erkrankungen wie M. Behçet oder systemischem Lupus erythematodes, die an einer zerebralen Venen- und

Sinusthrombose leiden. Eine nicht-randomisierte Studie zur Wirksamkeit von Steroiden bei SHVT hat keinen Unterschied im klinischen Ergebnis gezeigt. In dieser Studie hatten Patienten mit Hirnläsionen unter Steroiden ein schlechteres Ergebnis (Canhão, Cortesao et al. 2008).

3.1.6.3. Therapie von Komplikationen

Die meisten SHVT-Patienten haben nach einer Antikoagulation eine gute Prognose, aber es gibt einige davon, die sich unter ausreichender Antikoagulation weiter verschlechtern. Hier sollte in Einzelfällen eine endovaskuläre Rekanalisation entweder als alleinige venöse Thrombektomie oder in Kombination mit einer Thrombolyse erwogen werden (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien).

Die randomisierte TO-ACT-Studie bei Patienten mit einem hohen Risiko für ungünstige klinische Ergebnisse, die als Vorhandensein von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörung, parenchymale Blutung oder Thrombose der tiefen Hirnvenen definiert wird, wurde vorzeitig abgebrochen. Diese Studie ergab keinen Vorteil einer endovaskulären Thrombolyse mit oder ohne Thrombektomie im Vergleich zur therapeutischen Antikoagulation (Coutinho, Zuurbier et al. 2020).

Die zerebrale Herniation verursacht durch zerebrales Ödem, ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit SHVT. Bei Patienten mit progressiver SHVT mit einhergehender ICP-Erhöhung, die kontinuierliche und fortschreitende Symptome zeigen, sollte eine dekompressive Operation durchgeführt werden (Ferro, Bousser et al. 2017).

Eine retrospektive Studie berichtete über 12 Fälle von maligner zerebraler Venen- und Sinusthrombose, wobei alle 4 Patienten ohne dekompressive Operation verstarben. Von den 8 Patienten, die sich einer Operation unterzogen, hatten sechs eine gute Prognose, einer erlitt moderate Beeinträchtigungen, und einer verstarb nach der Operation an einer Lungenembolie. In einer anderen retrospektiven Analyse von 30 Patienten mit maligner SHVT, die eine dekompressive Kraniotomie erhielten, hatten mehr als 2/3 eine gute Prognose, was darauf hinweist, dass selbst bei Patienten mit bilateraler Pupillenerweiterung eine solche Operation einen bedeutenden Nutzen haben könnte (Théaudin, Crassard et al. 2010, Mahale, Mehta et al. 2017).

Epileptische Anfälle treten bei 37% der Erwachsenen auf, die mit einer SHVT diagnostiziert werden. Aufgrund des erhöhten Risikos von anoxischen Schäden ist eine Behandlung nach auch nur erstem epileptischen Anfall vernünftig (Ferro, Correia et al. 2003). Insbesondere Patienten mit oberflächlichen Thrombosen, fokalen neurologischen Defiziten, sulkalen/subarachnoidalen Blutauflagerungen, Hirnparenchymläsionen und hämorrhagischen Infarkten sind bezüglich des Auftretens von frühen epileptischen Anfällen gefährdet (Lindgren, Silvis et al. 2020).

Etwa 11% aller Patienten haben späte Anfälle (mehr als 7 Tage nach dem Ereignis), im Durchschnitt etwa 5 Monate später (Lindgren, Silvis et al. 2020). In einer retrospektiven Studie mit 1127 Patienten entwickelten etwa 1 von 10 Patienten mit SHVT während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren Anfälle nach der akuten Phase. Patienten mit intrakraniellen Blutungen zu Beginn, Patienten mit akuten symptomatischen Anfällen und solche, die sich einer dekompressiven Hemicraniectomy unterzogen, hatten ein erhöhtes Risiko, Anfälle nach der akuten Phase zu entwickeln (van Kammen, Lindgren et al. 2020).

3.1.7. Erhaltungstherapie zur Komplettrekanalisation der Sinus- und Hirnvenen

Die Entscheidung zur oralen Antikoagulation ist individuell und basiert auf den Symptomen und Komplikationen des Patienten. Die Erhaltungstherapie wird nach der klinischen Stabilisierung und nach Abschluss der Überwachungsphase des Patienten eingeleitet. Hierfür stehen direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien, (Ferro, Bousser et al. 2017).

Bei Vergleichen zwischen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in randomisierten placebokontrollierten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern oder tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien zeigten DOAK im Vergleich zu VKA bei vergleichbarer Wirksamkeit ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil (van Es, Coppens et al. 2014, Wasay, Khan et al. 2019, Yaghi, Shu et al. 2022).

Neue direkte orale Antikoagulanzen (NOAKs) wie Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran wirken zielgerichtet auf Faktor Xa oder Thrombin und zeigen weniger intrakranielle und extrakranielle Blutungen sowie eine geringere Sterblichkeit. Die

praktische Anwendung von DOAKs erfordert keine häufigen Laborkontrollen oder individuelle Dosiseinstellungen und wird daher bevorzugt (Hart, Diener et al. 2012, van Es, Coppens et al. 2014).

Eine umfangreiche Studie (ACTION-CVT) zeigte, dass bei Patienten mit SHVT die Behandlung mit DOAKs ein ähnliches Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien (VTE), Tod und Rekanalisationsraten wie Warfarin aufweist, jedoch ein geringeres Risiko für schwere Blutungen (Yaghi, Shu et al. 2022).

Allerdings sind DOAKs derzeit nicht für die Behandlung von SHVT zugelassen, während VKAs umfangreich untersucht und validiert wurden, was zu einem breiten Verständnis ihrer Wirksamkeit und Sicherheit führt (Singer, Albers et al. 2004). VKAs sind oft kostengünstiger, erfordern jedoch häufiges INR-Monitoring und individuelle Dosierung, um das Risiko von Blutungen oder Thrombosen zu minimieren (van Es, Coppens et al. 2014). Zudem ist die Zeit bis zum Wirkungseintritt oder -abfall von VKAs verzögert, was zu einer langsameren Anpassung der Dosierung führt. Die Rate schwerer Blutungskomplikationen ist unter VKAs höher als unter DOAKs, besonders in den ersten sechs Monaten der Behandlung, mit einer Sterblichkeitsrate von 11%. Zusammengefasst bieten DOAKs praktische Vorteile, aber keine sicheren Vorteile gegenüber VKAs, die ein höheres Blutungsrisiko aufweisen. (Van der Hulle, Kooiman et al. 2014).

3.1.7.1. Dauer der Erhaltungstherapie

Die Entscheidung über die Art, Intensität und Dauer der Erhaltungstherapie nach zerebraler Venen- und Sinusthrombose sollte nach Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden. In jedem Fall bestehen potenzielle Risiken für den Patienten: Das Absetzen der Antikoagulation erhöht grundsätzlich das Risiko für wiederkehrende venöse Thromboembolien (VTE), während die Fortsetzung der Antikoagulation ein anhaltend erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringt (Weimar C et al. 2023, DGN-Leitlinien).

Verfügbare Studien legen nahe, dass die meisten Rekanalisierungen innerhalb der ersten 3–6 Monate nach dem Ereignis auftreten, während nach mehr als 12 Monaten nur noch selten weitere Rekanalisierungen beobachtet werden (Dentali, Crowther et al. 2006, Rezoagli, Martinelli et al. 2018).

In einer nicht-randomisierten, prospektiven Beobachtungsstudie mit 624 Patienten, die an SVT litten, betrug das Risiko für ein erneutes Auftreten von SHVT 2,2 % und für

eine extrazerebrale venöse Thromboembolie 4,3 %. Die Mehrheit der Patienten war zum Zeitpunkt des erneuten Auftretens bereits antikoaguliert und etwa 63 % der Rezidive traten innerhalb des ersten Jahres nach dem ersten Ereignis auf (Miranda 2011).

Daher soll die Antikoagulationsdauer 3 Monate bei SHVT infolge eines temporären Risikofaktors, wie z.B. orale Kontrazeption oder Wochenbett-SHVT, nicht unterschreiten (Einhäupl, Bousser et al. 2006). Die Dauer der Antikoagulation sollte aber bei idiopathischer SHVT oder SHVT infolge einer heterozygoten hereditären Thrombophilie nicht über die 12 Monaten verlängert werden mit dem alleinigen Ziel, eine weitere Rekanalisation oder eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses des Indexereignisses zu erreichen. Eine dauerhafte orale Antikoagulation sollte nach zwei idiopathischen thrombotischen Ereignissen im venösen System, einschließlich jeglicher venöser Thrombosen oder einer schweren Thrombophilie, hierzu zählen das Anti-Phospholipid-Syndrom oder die homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, geführt werden (Saposnik, Barinagarmenteria et al. 2011, Ferro, Bousser et al. 2017).

3.1.8. Prognosefaktoren und langfristiges Behandlungsergebnis

SHVT galt lange Zeit als lebensbedrohliche Erkrankung, deren Mortalitätsrate im Laufe der Zeit kontinuierlich reduziert werden konnte (Coutinho and Stam 2010). Ein gesteigertes klinisches Bewusstsein, Fortschritte in der neurologischen Bildgebung und Verbesserungen im therapeutischen Management haben zu einer frühzeitigen Diagnose und Identifizierung weniger schwerwiegender Fälle geführt, was eine bessere Prognose ermöglicht (Capecchi, Abbattista et al. 2018).

Die meisten Patienten mit zerebraler Venen- und Sinusthrombose haben eine gute Prognose. Etwa 80 % der Patienten, die sich vollständig erholen, erreichen eine relative Unabhängigkeit im Alltag, mit einem modifizierten Rankin-Skala (mRS) Wert zwischen 0 und 2 (Lee, Ahmadpour et al. 2017). Die Rückkehr zur Arbeit nach SHVT ist oft erfolgreich, insbesondere wenn die funktionelle Erholung gut verläuft und die Patienten eine niedrige funktionelle Abhängigkeit haben. Studien zeigen, dass Patienten mit einer günstigen funktionellen Erholung und einem mRS zwischen 0 und 2 eher in der Lage sind, nach SHVT in ihre beruflichen Tätigkeiten zurückzukehren. Dies hängt oft davon ab, wie gut die neurologischen Funktionen wiederhergestellt werden können und ob die

Therapie, einschließlich der Antikoagulationstherapie und möglicher Rehabilitation, effektiv durchgeführt wird (Patel, Obeid et al. 2015).

Allerdings kann SHVT auch schwerwiegende Komplikationen mit sich bringen, wie z.B. zerebrale Herniation, intrakranielle Blutungen oder venöse Infarkte, die zu bleibenden neurologischen Defiziten oder zum Tod führen können. Die Mortalitätsrate wird auf etwa 5–10% geschätzt, wobei die Todesursache häufig mit erhöhtem intrakraniell Druck und zerebraler Hernie verbunden ist (Ferro, Canhão et al. 2004). Die Langzeitprognose hängt auch von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. dem Vorliegen von Begleiterkrankungen, dem Schweregrad der ursprünglichen Thrombose, der Behandlung und der Patientencompliance mit der Antikoagulationstherapie (Einhäupl, Bousser et al. 2006).

Die Rekanalisationsrate der betroffenen Venen und Sinus variiert; frühe Interventionen und eine adäquate Antikoagulation können die Rekanalisierung verbessern und langfristige Komplikationen reduzieren. Die Mortalitätsrate und die funktionelle Unabhängigkeit sind wichtige Indikatoren für das Langzeitoutcome; eine niedrige mRS-Wertung deutet auf geringe funktionelle Einschränkungen hin, während höhere Werte auf eine schwerere Beeinträchtigung oder Abhängigkeit hinweisen, die mit einer erhöhten Mortalität einhergehen können. Diese Faktoren verdeutlichen die Komplexität der Prognose und der langfristigen Ergebnisse von Patienten nach einer zerebralen Venen- und Sinusthrombose (Patel, Obeid et al. 2015).

In einigen Fällen können rezidivierende Thrombosen auftreten, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Risikofaktoren wie Thrombophilie. Die Auswirkungen von Thrombophilie auf die Prognose von SHVT können je nach Art der Thrombophilie variieren (Rosendaal 2005). Eine genetische Thrombophilie wie Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Mutation das Risiko für rezidivierende Thrombosen erhöhen. Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel sind weitere genetische Thrombophilien, die die Blutgerinnung beeinflussen und das Risiko für thrombotische Ereignisse erhöhen können (Dentali, Crowther et al. 2006).

Eine individuelle Bewertung der Risikofaktoren sowie eine angemessene und kontinuierliche Behandlung sind entscheidend, um die Prognose von SHVT bei Patienten mit Thrombophilie zu optimieren. Dies fasst eine langfristige Antikoagulationstherapie um, um das Risiko für rezidivierende Thrombosen zu reduzieren und weitere thrombotische Ereignisse zu verhindern (Ferro, Bousser et al. 2017).

3.2. COVID-19

Ende 2019 breitete sich das schwere akute respiratorische Syndrom-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) weltweit rasch aus und führte zur Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) mit verschiedenen klinischen Manifestationen, die von asymptomatischen Fällen bis zu fatalen akuten Atemnotsyndromen reichen (Greistorfer and Jud 2023). COVID-19 wurde ursprünglich als ansteckende Krankheit definiert, die hauptsächlich die obere und untere Atemwege betrifft. Im Verlauf der Pandemie wurden jedoch auch nicht-respiratorische Symptome und die Beteiligung anderer Organsysteme als des Atmungssystems bei COVID-19 beobachtet (Saidani, Kallel et al. 2021). COVID-19-assoziierte Gefäßpathologien, einschließlich venöser und arterieller Thromboembolien sowie in geringerem Maße auch vaskulitische Veränderungen, wurden häufig bei Patienten mit COVID-19 beschrieben (Tufano, Rendina et al. 2021). Neben den typischen Atemwegssymptomen wurde bei COVID-19-Patienten auch eine Vielzahl von neurologischen Symptomen beobachtet. Dazu gehören Schwindel, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörungen, arterielle Schlaganfälle sowie Sinus- und Hirnvenenthrombosen (Asadi-Pooya and Simani 2020).

3.2.1. Eigenschaften, Übertragung und klinische Merkmale von COVID-19

SARS-COV2 gehört zu den Coronaviren, die bei verschiedenen Wirbeltieren, einschließlich Menschen, vorkommen. Sie sind prinzipiell Erkältungsviren mit prädominantem Befall der obereren und unteren Atemwege, können jedoch auch andere Organsysteme betreffen. Der Name "Coronavirus" leitet sich von der charakteristischen Form der Viren ab, die unter dem Mikroskop wie eine Krone oder eine Sonnenkorona aussieht (Malik 2020).

Sieben Coronaviren sind bekannt, die eine Infektion beim Menschen verursachen können, von denen vier, HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV HKU1 und HCoV OC43, typischerweise Erkältungssymptome bei immunkompetenten Personen verursachen. Die anderen, nämlich SARS-CoV (schweres akutes respiratorisches Syndrom-Coronavirus) und MERS-CoV (Coronavirus des mittleren Ostens), stammen aus Zoonosen und verursachen schwere Atemwegserkrankungen und Todesfälle (Hasöksüz, Kilic et al. 2020).

Am 31. Dezember 2019 wurde der WHO von den nationalen Behörden in China die Existenz von Patienten mit Lungenentzündung unbekannter Ätiologie gemeldet. Dieses Virus wurde offiziell von der Coronavirus-Studiengruppe als schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) identifiziert, und der aktuelle Ausbruch einer mit dem Coronavirus verbundenen akuten Atemwegserkrankung wurde als Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) bezeichnet (Organization 2020).

Am 27. Januar 2020 informierte die Bayerische Gesundheits- und Lebensmittelsicherheitsbehörde in Deutschland über den ersten menschlichen Fall einer Infektion mit SARS-CoV-2 bei einem deutschen Staatsangehörigen. Der primäre Fall in diesem Ausbruch von COVID-19 war eine Person aus Shanghai, China, die zum Besuch in Deutschland für ein Geschäftstreffen war. Zwischen dem 27. Januar und dem 11. Februar wurden in diesem Cluster 16 Fälle von COVID-19 identifiziert (Böhmer, Buchholz et al. 2020).

SARS-CoV-2 scheint die Übertragungsart mit SARS-CoV und MERS-CoV zu teilen, da es hauptsächlich durch respiratorische Sekrete oder Tröpfchen verbreitet wird (Park 2020). Die mediane Inkubationszeit für COVID-19, also die Zeit zwischen der Exposition gegenüber dem Virus und dem Symptombeginn beträgt etwa 4–5 Tage, wobei 97,5% der symptomatischen Patienten innerhalb von 11,5 Tagen Symptome entwickeln (Malik 2020).

Bei Krankenhausaufnahme zeigen Patienten mit COVID-19 typischerweise Fieber und trockenen Husten; weniger häufig erleben Patienten auch Atemnot, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen/Schwindel, Durchfall, Übelkeit und das Aushusten von Blut. Innerhalb von 5–6 Tagen nach Symptombeginn erreicht die virale Last von SARS-CoV-2 ihren Höhepunkt — signifikant früher als die des verwandten SARS-CoV, bei dem die virale Last etwa 10 Tage nach Symptombeginn ihren Höhepunkt erreicht. Schwere COVID-19-Fälle entwickeln sich zu einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS), im Durchschnitt etwa 8–9 Tage nach Symptombeginn (Tay, Poh et al. 2020).

Aus deutschlandweiten Registern sind am häufigsten als Symptome mit Fieber, Husten, Müdigkeit, Verlust des Geruchs- und des Geschmackssinns, Kopf- und Halsschmerzen, Muskelschmerzen oder Muskelschwäche sowie Durchfälle berichtet worden. Fieber war oft eines der ersten Anzeichen einer COVID-19-Infektion und variierte in seiner Intensität von leicht bis hoch. Husten, besonders trockener Husten, war ein weiteres dominantes Symptom und trat sowohl bei milden als auch bei schwerwiegenden Infektionen auf. Ein charakteristisches Merkmal von COVID-19 war der Verlust des

Geruchs- und Geschmackssinns, der plötzlich auftraten und ohne begleitende nasale Symptome wie verstopfte Nase bestehen blieben. Kopf- und Halsschmerzen wurden ebenfalls häufig gemeldet und haben in ihrer Intensität stark variiert. Darüber hinaus wurden gastrointestinale Symptome wie Durchfälle, Übelkeit und Erbrechen bei einigen Patienten beobachtet, obwohl diese weniger häufig sind als die respiratorischen Symptome. (Böhmer, Buchholz et al. 2020).

3.2.2. Hyperkoagulabilität und thrombotisches Risiko in COVID-19

Ähnlich wie bei SARS und MERS besteht auch bei COVID-19-Patienten eine Verbindung zwischen Entzündung und schweren Organschäden. Die primäre Pathologie ist das ARDS (akute respiratory distress Syndrome), das durch diffuse Schädigungen der Lungenbläschen, einschließlich hyaliner Membranen, charakterisiert ist. Der virale zytopathische Effekt auf Pneumozyten deutet auf direkte virale Schädigung hin (Miesbach and Makris 2020). Es gibt mittlerweile Hinweise darauf, dass einige Patienten auf COVID-19 mit einer überschießenden "Zytokinsturm"-Reaktion reagieren können. Immunologische Studien haben gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 (IL-6), IL-17A und Tumornekrosefaktor alpha bei der Mehrheit der Patienten mit schwerwiegenden Verläufen erhöht waren (Gralinski, Sheahan et al. 2018). Hyperkoagulabilität ist ein wichtiges Merkmal von Entzündungen. Proinflammatorische Zytokine sind maßgeblich an der abnormalen Blutgerinnung und der Hyperaktivierung von Blutplättchen beteiligt und spielen auch eine wichtige Rolle bei der Herunterregulierung wichtiger physiologischer antikoagulatorischer Wege (Miesbach and Makris 2020). Zytokine sind pleiotrope Mediatoren von Entzündung und Immunität. Leukozyten und Gefäßzellen sind sowohl Quellen für Zytokine als auch deren Zielzellen. Endothelzellen, die durch Zytokine wie Tumornekrosefaktor und Interleukin-1 aktiviert werden, weisen verminderte antithrombotische oder prothrombotische Eigenschaften auf und exprimieren Leukozytenadhäsionsmoleküle in größerem Umfang. Zytokine, Chemokine und koloniestimulierende Faktoren modulieren die Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten. Aktivierte Thrombozyten aggregieren und binden an Endothelzellen und immobilisierte Leukozyten, was zu einer Gefäßokklusion führt, begleitet von Koagulation und der Entstehung von Thrombosen (Dosquet, Weill et al. 1995).

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) spielt eine wichtige Rolle bei COVID-19, wobei das Angiotensin-Converting Enzym 2 (ACE2) als funktionaler SARS-CoV-2-Rezeptor fungiert, was zu einer Herunterregulierung von ACE2 und einer höheren Expression von Ang II führt (Paz Ocaranza, Riquelme et al. 2020). ACE2 wird hauptsächlich von den Gefäßendothelzellen der Lunge exprimiert, aber auch in extrapulmonalem Gewebe, Herz, Nervensystem, Darm, Nieren, Blutgefäßen und Muskeln an Zelloberflächen, was die beobachtete Multiorgan-Dysfunktion bei Patienten mit COVID-19 erklären könnte (Crackower, Sarao et al. 2002). Angiotensin II ist als einer der potentesten Vasokonstriktoren bekannt und erhöht auch die Hyperkoagulabilität, indem es die Expression von Gewebefaktor und Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 erhöht. Stark erhöhte Ang II-Spiegel wurden bei Patienten mit COVID-19 berichtet (Miesbach and Makris 2020).

Patienten mit vorbestehenden Gefäßerkrankungen, einschließlich Hypertonie, Diabetes und koronarer Herzkrankheit, neigen eher dazu, nach einer SARS-CoV-2-Infektion eine schwere Erkrankung zu entwickeln und erleiden nicht überraschend häufiger kardiovaskuläre Komplikationen. Die tiefgreifende Gefäßdysfunktion von COVID-19 könnte einzigartige Aspekte der COVID-19-Lungenerkrankung und ihre Identität als Multiorgan-Syndrom erklären (Flaumenhaft, Enjyoji et al. 2022).

3.2.3. Venöse und arterielle Thromboembolien

COVID-19-assoziierte Gefäßpathologien, einschließlich venöser (VTE) und arterieller Thromboembolien (ATE) sowie in geringerem Maße auch vaskulitische Veränderungen, wurden bei Patienten mit COVID-19 häufig beschrieben. Diese können den klinischen Verlauf komplizieren und die Mortalität erhöhen (Miesbach and Makris 2020) (siehe Abbildung 4). Die Häufigkeit von COVID-19-assoziierten venösen Thromboembolien (VTE) lag laut zwei Meta-Analysen von Beobachtungsstudien zwischen 13 und 14,7%, wobei eine gemeldete aggregierte Prävalenz von Lungenembolien von etwa 8% und von tiefen Venenthrombosen von etwa 11% vorlag. Beide Studien zeigten signifikant höhere Raten von VTE bei Patienten, die auf der Intensivstation (ICU) aufgenommen wurden, im Vergleich zu nicht-ICU-Patienten (23,2% vs. 9% bzw. 31% vs. 7%) (Crackower, Sarao et al. 2002, Tan, Mainbourg et al. 2021). Darüber hinaus waren die Raten von Lungenembolien bei COVID-19 im Vergleich zu H1N1-Influenza, SARS oder

Infektionen mit dem Middle East Respiratory Syndrome höher (Miesbach and Makris 2020).

Die typischen Lokalisationen von COVID-19-assoziierten Lungenembolie (LAE) und tiefer Venenthrombose (TVT) unterscheiden sich von nicht COVID-19-assoziierten LAE und TVT. In einer nicht-COVID-19-Kohorte präsentierten sich die meisten Patienten mit zentraler LAE, während bei COVID-19-Patienten segmentale und subsegmentale LAE vorherrschten (Poissy, Goutay et al. 2020). Während in nicht-COVID-19-Fällen TVT in den unteren Extremitäten hauptsächlich proximal auftritt, variierten die Daten von COVID-19-Patienten mit ähnlichen Raten von proximaler und distaler TVT, obwohl eine Prävalenz von distaler TVT beobachtet wurde (Jimenez, Miro et al. 2021). Eine weitere venöse thrombotische Erkrankung mit erhöhten Prävalenzraten bei hospitalisierten COVID-19-Patienten im Vergleich zu nicht COVID-19-Patienten ist die zerebrale Sinus- und Venenthrombose (SHVT). Laut einer Meta-Analyse schätzten kombinierte Daten eine Häufigkeit von acht Fällen pro 10.000 hospitalisierten COVID-19-Patienten, was die erwartete Rate von fünf Fällen pro Million herkömmlicher Fälle aus der Zeit vor Covid übersteigte. Bemerkenswert ist, dass der Prozentsatz von SHVT unter allen kardiovaskulären Ereignissen, die mit COVID-19 in Verbindung stehen, etwa 4% betrug (Baldini, Asioli et al. 2021).

Typischerweise traten COVID-19-Symptome in 90% der Fälle vor den SHVT-bezogenen Symptomen auf. Kopfschmerzen wurden am häufigsten beschrieben (85%), gefolgt von epileptischen Anfällen (42%) und veränderter geistiger Verfassung (28%). COVID-19-assoziierte SHVT trat bevorzugt in den transversalen Sinus (65%) auf, während der sigmoidale Sinus und der obere sagittale Sinus bei etwa 45% der Fälle betroffen waren (Al-Mufti, Amuluru et al. 2021). Ähnlich wie bei COVID-19-assoziierten Lungenembolien (LAE) und tiefen Venenthrombosen (TVT) zeigten Laborparameter erhöhte D-Dimer- und CRP-Werte bei den meisten COVID-19-assoziierten SHVT-Fällen. Lymphopenie war ein weiterer häufig berichteter Laborbefund (Abdalkader, Shaikh et al. 2021).

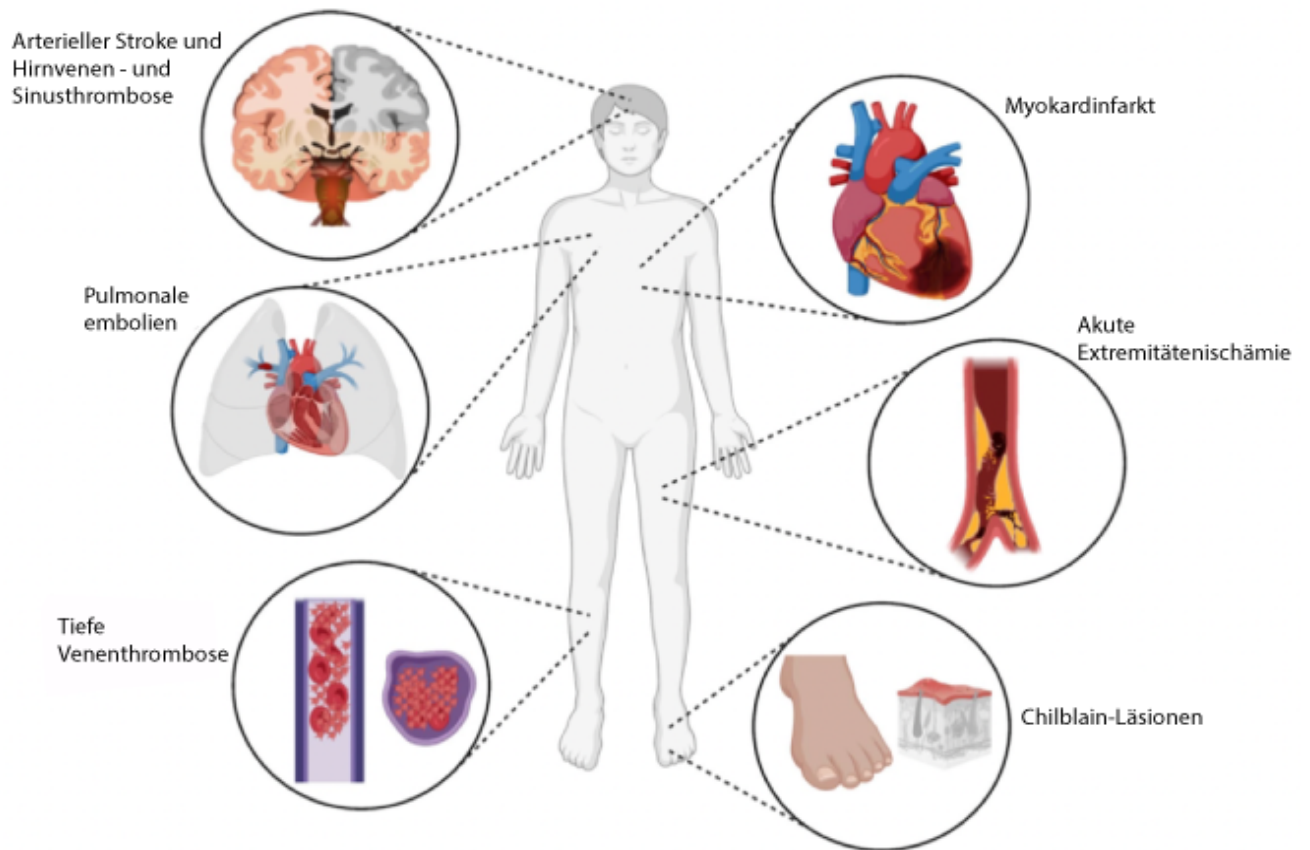
Die klinischen Merkmale des COVID-19-assoziierten akuten Koronarsyndroms (ACS) scheinen teilweise im Vergleich zum nicht-COVID-19 ACS zu variieren. Im Vergleich zu einer prä-COVID-19-Kohorte mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) wurde bei COVID-19 eine höhere Prävalenz atypischer Symptome wie Dyspnoe und Synkope im Vergleich zu typischen Brustschmerzen beobachtet, obwohl Brustschmerzen nach wie vor ein häufiges Symptom mit einer Häufigkeit von bis zu 60% waren (Garcia,

Dehghani et al. 2021). Zusätzliche Daten ergaben, dass COVID-19-Patienten mit STEMI und NSTEMI im Vergleich zu Patienten ohne COVID-19 mit ACS höhere Raten an kardiogenem Schock, Herzinsuffizienz und malignen Arrhythmien aufwiesen (Rodriguez-Leor, Alvarez et al. 2021).

Haupt-Risikofaktoren für mit COVID-19 assoziierte VTE sind erhöhte D-Dimer-Werte, männliches Geschlecht und begleitender Krebs, während die Assoziationen mit Alter und Fettleibigkeit unterschiedliche Ergebnisse zeigten. Zusätzlich erhöhten auch koronare Herzkrankheit, hispanische oder schwarze Ethnizität sowie HIV-Infektion das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) (Greistorfer and Jud 2023).

Mehrere Studien bestätigen die Bedeutung erhöhter D-Dimer-Konzentrationen bei COVID-19. Der Anstieg von D-Dimer war die signifikanteste Veränderung der Gerinnungsparameter bei COVID-19-Patienten und trat häufiger auf als andere Gerinnungsparameter wie die Prothrombinzeit (PT) oder aPTT. Darüber hinaus deuten die Gerinnungsparameter auf eine deutliche Tendenz zur Thrombose hin, da Veränderungen anderer Parameter, die auf eine Blutungsneigung hinweisen, wie stark erniedrigte Thrombozyten oder Fibrinogenspiegel, nicht vorhanden waren (Tang, Li et al. 2020, Zhou, Yu et al. 2020).

Abbildung 4: COVID19-assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen



Erkrankungen wurden graphisch aufgearbeitet und entnommen aus (Greistorfer and Jud 2023).

3.3. SARS-CoV2-Impfung

Ein bedeutender Durchbruch in der Bewältigung der COVID-19-Pandemie war die Entwicklung und Verabreichung von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2, nämlich BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) und ChadOx1 (AstraZeneca). In klinischen Studien wurden typische Nebenwirkungen dieser Impfstoffe festgestellt, jedoch gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Rate thromboembolischer Ereignisse in Verbindung mit der Impfung (Schulz, Berlit et al. 2021).

3.3.1. Vakzin-induzierte immuntrombotische Thrombozytopenie (VITT)

Nach der Verabreichung adenoviraler COVID-19-Impfstoffe wurden Fälle von unklarer Thrombozytopenie in Verbindung mit Thrombosen an ungewöhnlichen Stellen berichtet (Chen, Xu et al. 2022). Nach Analyse dieser klinischen Merkmale zeigte sich eine auffällige Ähnlichkeit mit der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). Die heparininduzierte Thrombozytopenie ist eine prothrombotische Störung, die durch platelet-aktivierende Immunglobuline (IgG) verursacht wird, die gegen den an Heparin gebundenen selbst Protein Platelet Factor 4 (PF4) reagieren. Diese Patienten hatten jedoch zuvor keinen Kontakt mit Heparin, und Antikörper gegen PF4 traten ohne Heparinbindung auf. Daher wurde dies als durch Impfung verursachte immuntrombotische Thrombozytopenie (VITT) bezeichnet (Jaiswal, Nepal et al. 2022).

Nach Erhalt einer der beiden Impfstoffe (COVID-19-Impfstoff AstraZeneca [ChAdOx1-S] und rekombinanter humaner Adenovirus-Typ-26-Vektor, COVID-19-Impfstoff Janssen [Ad26.COV2.S]) wurden bei ansonsten gesunden Personen Komplikationen 5 bis 20 Tage nach der Impfung beobachtet. Schlüsselmerkmale waren die Sinusthrombose der Hirnvenen (SVT), venösen Thrombosen im Splanchnikus oder andere oft schwere thrombotische Ereignisse in Kombination mit Thrombozytopenie (Chen, Xu et al. 2022). Diese neuartige Störung, "vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia" (VITT; Synonym, thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS), steht in Verbindung mit hohen Titerwerten von Immunglobulin-G (IgG)-Antikörpern, die gegen das kationische Thrombozytenchemokin Platelet Factor 4 (PF4) gerichtet sind. Diese Antikörper aktivieren Thrombozyten über die Thrombozyten-Fcγ-

Ila-Rezeptoren, wobei die Thrombozytenaktivierung durch PF4 stark erhöht wird.(Greinacher, Schönborn et al. 2022).

Symptome, die auf VITT hindeuten sind anhaltende und schwere Kopfschmerzen, die mit einer zeitlichen Verzögerung nach der Impfung auftreten, wie fortschreitende Verschlechterung und Widerstand gegen symptomatische Behandlung; anhaltende und schwere Bauch- oder Rückenschmerzen; fokale neurologische Symptome sowie Atemnot (Makris, Pavord et al. 2021). Die Symptome beginnen 5 oder mehr Tage nach der Impfung, und typische Präsentationen treten nicht über 30 Tage hinaus auf (Greinacher, Langer et al. 2022). Das durchschnittliche Alter bei der Präsentation lag unter 60 Jahren, und obwohl in den Berichten aus Norwegen, Deutschland und Österreich hauptsächlich Frauen betroffen waren, wurde in Großbritannien eine gleichmäßigere Geschlechterverteilung beobachtet (Schulz, Berlitz et al. 2021, Scully, Singh et al. 2021, Greinacher, Langer et al. 2022). Ein möglicher Grund für diese Variation sind die unterschiedlichen nationalen Impfzeitpläne, die in Norwegen, Deutschland und Österreich auf Gesundheitsfachkräfte konzentriert waren, bei denen der weibliche Arbeitnehmeranteil überwiegt (Makris, Pavord et al. 2021).

3.3.1.1. Diagnose der VITT

In einer britischen Studie wurden Fälle von Sinus- und Hirnvenenthrombosen als VITT-assoziiert definiert, wenn die niedrigste während des Krankenhausaufenthalts gemessene Thrombozytenzahl unter 150×10^9 pro Liter lag und, falls der D-Dimer gemessen wurde, der höchste gemessene Wert über $2000 \mu\text{g/L}$ lag. Diese Kriterien wurden als Ausgangskriterien festgelegt (Perry, Tamborska et al. 2021).

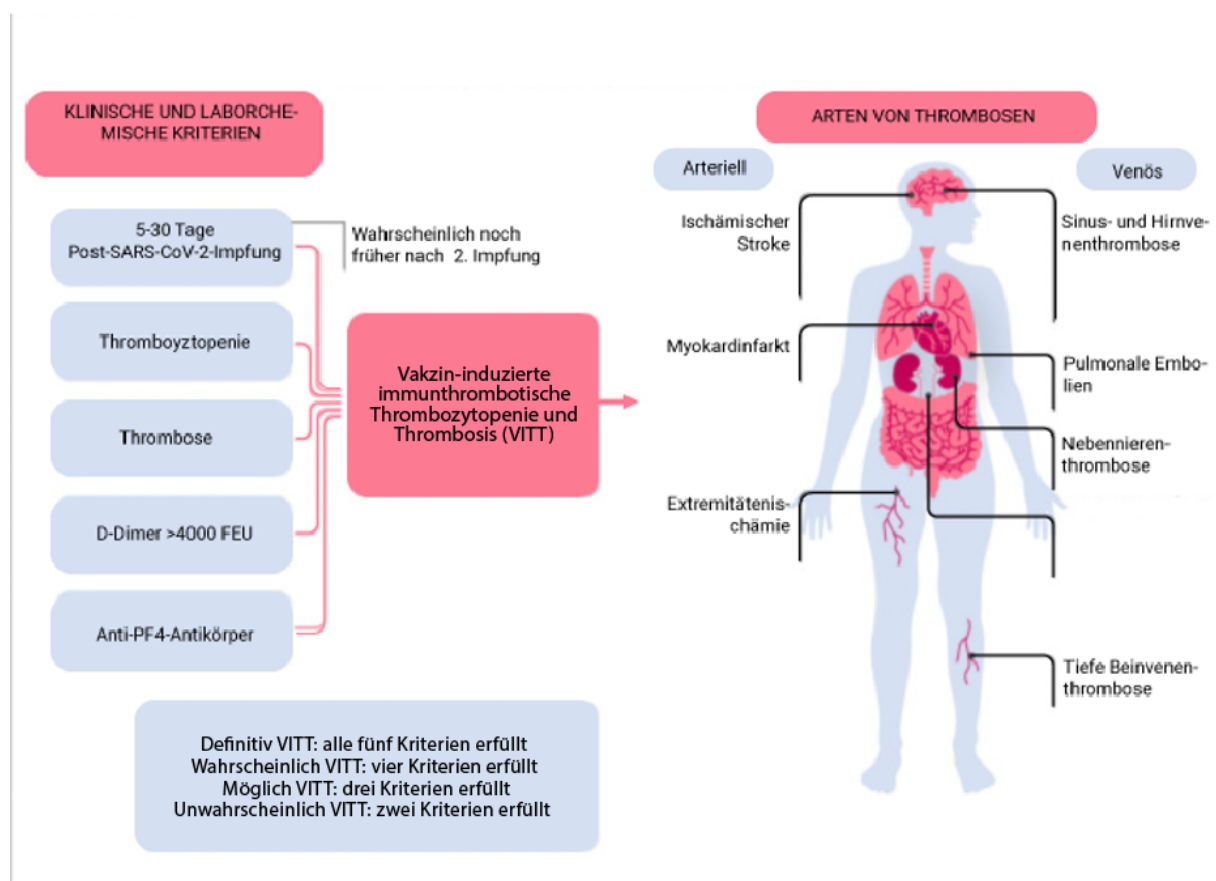
Die Diagnose von VITT kann durch ELISA-Platten-basierte Tests bestätigt werden, die das Vorhandensein von Anti-PF4-Antikörpern nachweisen, welche spezifisch für Platelet Factor 4 (PF4)/Heparin (Polyanion) sind. Ein negativer Test macht VITT unwahrscheinlich, schließt die Diagnose jedoch nicht notwendigerweise aus. Die Antikörper persistieren bei allen Patienten mindestens 4 Wochen (und in der Regel viel länger), und im Gegensatz zu Thrombozytenaktivierungstests wird die ELISA-Reaktivität durch die Behandlung mit hochdosigem intravenösem Immunglobulin (IVIG) nicht gehemmt. Daher kann die Diagnose retrospektiv anhand von akutem Serum/Plasma (falls verfügbar) oder in der Regel Serum/Plasma, das mehrere Wochen

oder Monate nach dem ersten Auftreten gewonnen wurde, bestätigt werden (Greinacher, Langer et al. 2022).

Im Falle von Unsicherheit bei der Diagnose hat sich gezeigt, dass die Kriterien für unwahrscheinlich, möglich, wahrscheinlich und definitiv (siehe Abbildung 5) klinisch einfach anwendbar sind (Pavord and Makris 2022).

Bei Verdacht auf VITT mit SHVT sind sowohl eine Bildgebung des Parenchyms als auch der Gefäße erforderlich, entweder mit einer umgehenden CT des Kopfes und venöser CT-Angiographie oder mit Magnetresonanz (MR)-Kopf und einer venöser MR-Angiographie (Greinacher, Langer et al. 2022).

Abbildung 5: Diagnostische Kriterien für VITT und klinische Manifestation von VITT



Symptomen wurden graphisch aufgearbeitet und entnommen aus (Pavord and Makris 2022).

3.3.1.2. Therapie der VITT

Die Antikoagulation ist die erste Säule der Behandlung bei VITT. Sie sollte bei allen Patienten mit wahrscheinlicher oder definitiver VITT begonnen werden. Sichere Antikoagulanzen umfassen orale und parenterale direkte Thrombininhibitoren, orale Faktor-Xa-Inhibitoren und Fondaparinux. Sie sollten in ähnlicher Dosierung wie bei der Behandlung einer unkomplizierten VTE verwendet werden (Greinacher, Langer et al. 2022). Eine Studie mit fünf Patienten, die alle eine Antikoagulation entweder mit Argatroban (n=4), Danaparoid (n=1) oder Apixaban (Fall 5 initial) erhielten, berichtete, dass bei zwei Patienten unter oraler oder parenteraler Antikoagulation vor Beginn mit IVIG neue thromboembolische Komplikation auftraten. Die Antikoagulation wurde bei diesen Patienten mit Argatroban in einer therapeutischen Dosierung nach Verabreichung der Immunglobulinen fortgesetzt (Uzun, Althaus et al. 2021).

Die Dämpfung der Immunantwort ist die zweite Säule der VITT-Behandlung. Dies wird durch die Verabreichung von hochdosiertem IVIG erreicht, das die Thrombozytenaktivierung hemmt und die Anti-PF4-Antikörper herunterreguliert. Eine anfängliche Dosis von 1 g/kg tatsächlichem Körpergewicht sollte verabreicht werden. Zur Behandlung von SVT und splanchnischen Thrombosen sollte am nächsten Tag eine zweite Dosis von 1 g/kg tatsächlichem Körpergewicht verabreicht werden (Schulz, Berlit et al. 2021).

Thrombozytopenie ist keine Kontraindikation für eine therapeutische Antikoagulation bei VITT. Tatsächlich könnten Personen mit Thrombozytopenie ein erhöhtes Thromboserisiko haben. Es ist dann entscheidend, IVIG bei Patienten mit VITT und ausgeprägter Thrombozytopenie zu beginnen, da das Anheben der Thrombozytenzahl in Verbindung mit Antikoagulation das Blutungsrisiko mindern sollte (Arnold 2022). Die Dauer der Antikoagulation ist noch unklar. Im Allgemeinen sollte die Behandlung fortgesetzt werden, solange die Thrombozytenzahl niedrig ist und der D-Dimer-Wert erhöht ist. Vitamin-K-Antagonisten sollten bei akuter VITT vermieden werden. Sie können zu einem Protein-C-Mangel führen, und wenn der Patient bereits in einem stark hyperkoagulablen Zustand ist, wie bei VITT, HIT, Malignität, Schockleber, erhöhen sie das Risiko für mikrozirkulatorische Thrombosen (Greinacher, Langer et al. 2022).

3.4. Covid-19 und Sinusvenenthrombose

3.4.1. Aktuelle Datenlage

Mehrere Studien haben gezeigt, dass sowohl eine COVID-19-Infektion als auch eine COVID-19-Impfung das Risiko für eine Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT) erhöhen können. Nach einer COVID-19-Infektion kann ein entzündlicher Zustand sowie eine Endothelschädigung die Thrombosebildung fördern, was zur Entstehung einer SHVT beitragen kann (Jose and Manuel 2020, Abdalkader, Shaikh et al. 2021). Potenzielle Mechanismen umfassen Immunreaktionen, die durch die Infektion ausgelöst werden und die Gerinnungswege aktivieren. Neuere Studien deuten darauf hin, dass diese immunologischen Reaktionen insbesondere bei schweren COVID-19-Fällen zu einer verstärkten Thromboseneigung führen können (Tay, Poh et al. 2020). Auch wenn impfstoffbedingte SHVT-Fälle selten sind, haben sie aufgrund der impfstoffinduzierten immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT), insbesondere nach Adenovirus-Vektor-Impfstoffen wie AstraZeneca und Johnson & Johnson, erhebliche Aufmerksamkeit erregt. VITT tritt typischerweise 1 bis 3 Wochen nach der Impfung mit einer Kombination aus Thrombose und Thrombozytopenie auf (Rizk, Gupta et al. 2021, Krzywicka, van de Munckhof et al. 2022).

Eine systematische Analyse zeigte, dass 87,8% der SHVT-Fälle nach Adenovirus-Impfungen auftraten, während die Inzidenz bei mRNA-Impfstoffen deutlich geringer war (Lippi and Favalaro 2022). VITT-assoziierte SHVT ist oft weitreichender, und die Sterblichkeitsrate ist im Vergleich zu nicht-COVID-assoziiierter SHVT deutlich höher, mit einer Fallsterblichkeit von bis zu 29%. Dies könnte auf die aggressive Natur der Thrombose in mehreren venösen Gefäßen, einschließlich solcher außerhalb des Gehirns, zurückzuführen sein. Im Gegensatz dazu sind nicht-COVID-assoziierte SHVT-Fälle häufig mit erblichen Gerinnungsstörungen verbunden, wie der Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombin-Genmutationen (Krzywicka, van de Munckhof et al. 2022, Scutelnic, Krzywicka et al. 2022).

Trotz der wachsenden Anzahl an Studien bleibt der genaue Einfluss dieser verschiedenen Ursachen auf die Prognose der Patienten und die Langzeitergebnisse unklar. Studien zeigen, dass VITT-assoziierte SHVT zwar ein höheres unmittelbares Risiko birgt, jedoch auf spezifische Behandlungen wie nicht-heparinbasierte

Antikoagulanzen und intravenöse Immunglobuline ansprechen kann, die vielversprechend zur Senkung der Sterblichkeit und Verbesserung der Patientenergebnisse beitragen (Rizk, Gupta et al. 2021).

Dies steht im Gegensatz zur traditionellen Behandlung der nicht-COVID-assoziierten SHVT, bei der Antikoagulation im Vordergrund steht, ohne dass immunologische Komponenten berücksichtigt werden müssen (Coutinho and Stam 2010).

Allerdings fehlen nach wie vor umfassende vergleichende Analysen der klinischen Merkmale, Bildgebungsbefunde und Behandlungsergebnisse zwischen diesen Gruppen. Zukünftige Studien, die sich auf diese Unterschiede konzentrieren, sind entscheidend, um das Verständnis und die Behandlung beider SHVT-Formen weiter zu optimieren.

3.4.2. Ungeklärte Fragen

Obwohl die bisherigen Studien wichtige Erkenntnisse über die Unterschiede zwischen Covid-19-assoziiertes und nicht-Covid-19-assoziiertes SHVT geliefert haben, bleiben mehrere kritische Fragen offen. Besonders unklar ist, ob die unterschiedlichen Risikofaktoren – wie das Vorliegen einer immunthrombotischen Thrombozytopenie (VITT) nach einer Impfung oder die durch die Infektion ausgelöste Endothelschädigung – spezifisch den Schweregrad und den Krankheitsverlauf beeinflussen (Tufano, Rendina et al. 2021).

Eine weitere offene Frage betrifft die Langzeitprognose von Patienten mit Covid-19-assoziiertes SHVT. Aktuell gibt es nur begrenzte Daten zur neurologischen Erholung und zu den langfristigen Behinderungen dieser Patientengruppe. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Covid-19-assoziiertes SHVT, insbesondere bei Patienten mit VITT, zu schwereren neurologischen Defiziten führen könnte (Krzywicka, van de Munckhof et al. 2022). Jedoch fehlen Langzeitdaten aus großen Kohorten, die eine definitive Aussage ermöglichen würden. Die geringe Stichprobengröße in den bisher veröffentlichten Studien sowie das Fehlen umfangreicher Registerstudien, die langfristige klinische Verläufe systematisch erfassen, erschweren derzeit eine abschließende Beurteilung dieser Aspekte.

Zusätzlich besteht Unsicherheit darüber, ob spezifische Behandlungsansätze für VITT-assoziiertes SHVT, wie die Verwendung von nicht-heparinbasierten Antikoagulanzen und intravenösen Immunglobulinen, zu besseren Langzeitergebnissen führen könnten.

Bisher basieren die Therapieempfehlungen überwiegend auf Beobachtungsdaten, und randomisierte klinische Studien fehlen, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien zu validieren.

3.4.3. Fragestellung zur Arbeit

Die Sinus- und Hirnvenenthrombose (SHVT) stellt eine seltene, jedoch potenziell lebensbedrohliche Ursache ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle dar. Mehrere Studien berichten über eine erhöhte Inzidenz von SHVT im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion oder nach SARS-CoV-2-Impfung. Dennoch bleiben klinische Unterschiede sowie prognostisch relevante Faktoren zwischen COVID-19-assoziiertes und nicht-COVID-19-assoziiertes SHVT bislang unzureichend charakterisiert. Insbesondere ist unklar, ob spezifische pathophysiologische Mechanismen – wie etwa eine impfassoziiertes immunvermittelte thrombotische Thrombozytopenie (VITT) – das klinische Outcome beeinflussen oder ob andere, unabhängige Faktoren eine Rolle spielen. Auch zur Langzeitprognose dieser Patientengruppen liegen bislang nur begrenzte Daten vor.

Ziel der vorliegenden Studie war es, erstmals die klinischen, demografischen und radiologischen Charakteristika sowie die Behandlungsergebnisse von Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziiertes SHVT mit denen von nicht-COVID-19-assoziiertes Fällen systematisch zu vergleichen. Die Einteilung erfolgte in zwei Gruppen: SHVT im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion oder SARS-CoV-2-Impfung (CoV19-SHVT) versus SHVT ohne COVID-19-Bezug (non-CoV19-SHVT). Beide Gruppen wurden hinsichtlich Risikofaktoren, Symptomatik, Bildgebung sowie klinischem Verlauf bei Entlassung, nach sechs Monaten und zum letzten verfügbaren Follow-up analysiert.

Darüber hinaus wurde – im Gegensatz zu bisherigen Studien – eine a-priori definiertes Subgruppenanalyse zwischen Infektions-assoziiertes und Impfung-assoziiertes SHVT durchgeführt. Diese Entscheidung basierte auf zwei Annahmen: Zum einen könnten immunologische Mechanismen wie VITT bei impfassoziiertes SHVT zu einer eigenständigen Prognose führen. Zum anderen erlaubt die getrennte Analyse eine differenziertes Betrachtung möglicher pathogenetischer Unterschiede zwischen infektiös und vakzinassoziertes SHVT-Formen.

4. Methodik

Im Rahmen einer retrospektiven Observationsstudie wurden Patienten mit bildgebend bestätigter SHVT untersucht, die sich über einen Zeitraum von zehn Jahren (Januar 2013 bis Dezember 2022) in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen (UKGM) vorstellten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: CoV19-SHVT (entweder aufgrund einer Infektion oder nach einer Impfung) und non-CoV19-SHVT.

Die vorliegende Studie wurde unter Berücksichtigung ethischer Richtlinien durchgeführt und erhielt die Genehmigung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität (Kennung: AZ 220/21; clinicaltrials.gov: NCT05295862).

4.1. Patientenselektion

In unserer Studie wurden Patienten mit Schlaganfall erhoben, die entweder auf der Intensivstation oder der Schlaganfall-Einheit der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen behandelt wurden. Die Analyse erfolgte über einen Zeitraum von zehn Jahren (Januar 2013 bis Dezember 2022).

Die Daten wurden in eine retrospektive Datenbank der Klinik eingetragen und anschließend retrospektiv ausgewertet.

Wir haben Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer SHVT durch zerebrale Bildgebung mittels CT- oder MR-Venographie bestätigt wurde. Alle eingeschlossenen Patienten wurden primär neurologisch in unserer Zentralnotaufnahme aufgenommen ohne relevante andere COVID-19-assoziierte Komplikationen, die eine akute Behandlung erforderten.

Insgesamt konnten aus unserer Datenbank 122 Patienten entsprechend den oben genannten Kriterien ermittelt werden. Von diesen standen 20 Patienten nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung oder es lagen keine klinischen Daten bei der Aufnahme vor. Bei 31 Patienten wurde keine Sinus- oder Hirnvenenthrombose festgestellt. Infolgedessen standen 71 Patienten für die finale Auswertung zur Verfügung.

COVID-19-bezogene zerebrale venöse Thrombose (CoV19-SHVT) wurde festgestellt, wenn die Infektion oder Impfung als primäre Ursache von der behandelnden Ärztin/des

Arztes identifiziert wurde. COVID-19-assoziierte SHVT wurde dann diagnostiziert, wenn eine Infektion durch Antigentests nachgewiesen und mittels PCR-Test bestätigt wurde, die ersten Symptome der SHVT innerhalb von 60 Tagen nach der Infektion auftraten und keine anderen thromboembolischen Risikofaktoren vorlagen.

Atemwegsinfektionen wurden durch Multiplex-PCR auf respiratorische Viren ausgeschlossen. Eine impfstoffassoziierte-SHVT wurde festgestellt, wenn SHVT-Symptome 14 bis 60 Tage nach der Impfung auftraten, keine anderen Risikofaktoren vorlagen oder ein Verdacht auf VITT bestand. Dabei wurden die VITT-Kriterien von Pavord et al. übernommen (Abbildung 5).

Nicht COVID-19-bezogene zerebrale venöse Thrombose (non-CoV19-SHVT) bezieht sich auf Fälle von zerebraler venöser Thrombose, die unabhängig von einer COVID-19-Infektion auftreten. Diese Fälle umfassen Personen, die eine SHVT aufgrund verschiedener Ursachen entwickeln, die nicht mit COVID-19 in Zusammenhang stehen, wie genetische Veranlagungen, Traumata, zugrunde liegende medizinische Zustände oder unbekannte ätiologische Faktoren.

4.2. Klinische und laborchemische Parameter

Durch eine elektronische Aktenprüfung haben wir individuelle Parameter von SHVT-Patienten gesammelt, einschließlich demografischer Daten (Alter, Geschlecht), thrombotischer Risikofaktoren (z. B. aktives Rauchen, erworbene oder genetische Gerinnungsstörungen), klinischer Präsentation bei Aufnahme, bewertet anhand der Glasgow Coma Scale [GCS] (Teasdale and Jennett 1976) (Tabelle 2) und des National Institute of Health Stroke Scale [NIHSS] (Brott and Adams 1989) (Tabelle 3), Symptomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen oder epileptische Anfälle sowie Behandlungsmerkmale mit Schwerpunkt auf der akuten Behandlung und dem antithrombotischen Behandlungsregime. Die Laboruntersuchungen umfassten die Thrombozytenzahl, D-Dimere und C-reaktives Protein sowie gerinnungsdiagnostische Untersuchungen.

Der Glasgow Coma Scale (GCS) ist ein klinischer Score zur Bewertung des Bewusstseinsstatus eines Patienten. Er besteht aus drei Hauptkategorien: Augenöffnen, verbale Reaktion und motorische Reaktion. Jede Kategorie wird separat bewertet, und die Gesamtpunktzahl reicht von 3 (Koma) bis 15 Punkten (vollständiges Bewusstsein).

Der GCS wird häufig bei Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen, Schlaganfällen, Vergiftungen oder anderen Zuständen eingesetzt, die das Bewusstsein beeinträchtigen können. Ein niedriger GCS-Score deutet auf einen schwerwiegenden Bewusstseinsverlust hin, während ein höherer Score auf ein besseres Bewusstsein und eine bessere Reaktion des Patienten hinweist (Teasdale and Jennett 1976).

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes

Punktzahl	Augenöffnen	Verbale Reaktion	Motorische Reaktion
6	—	—	Auf Aufforderung
5	—	Orientiert	Gezielte Schmerzabwehr
4	Spontan	Desorientiert	Ungezielte Schmerzabwehr
3	Auf Aufforderung	Unzusammenhängende Worte	Auf Schmerzreiz Beugesynergysmen
2	Auf Schmerzreiz	Unverständliche Laute	Auf Schmerzreiz Streckesynergysmen
1	Kein Augenöffnen	Keine Verbale Reaktion	Keine Motorische Reaktion

Die Tabelle wurde adaptiert von (Teasdale and Jennett 1976).

Bewertet werden die Kategorien Augenöffnen, verbale Reaktion und motorische Reaktion. Je niedriger Punktzahl, desto schwerer die Bewusstseinsstörung.

Der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ist ein standardisierter Score zur Bewertung der Schwere eines Schlaganfalls und zur Bestimmung des Behandlungsbedarfs. Er besteht aus verschiedenen Tests, die neurologische Funktionen wie Bewusstsein, Sehvermögen, motorische Fähigkeiten, sensorische Funktionen und Sprache bewerten. Der maximale Score beträgt normalerweise 42 Punkte, wobei höhere Werte auf schwerwiegendere Symptome hinweisen. Der NIHSS wird häufig verwendet, um den Verlauf eines Schlaganfalls zu verfolgen, die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen und Behandlungsentscheidungen zu treffen (Brott and Adams 1989).

Tabelle 3: National Institutes of Health Stroke Scale score (NIHSS)

1A: Bewusstsein	0= Wach, Ansprechbar 1= Somnolent 2= Soporös 3= Komatös
1B: Orientierung	Frage nach Monat und Alter 0= Beide Fragen richtig beantwortet 1= Eine Frage richtig beantwortet 2= Keine Frage richtig beantwortet
1C: Aufforderungen	0= Führt beide Aufforderungen richtig aus 1= Führt nur eine der Aufforderungen richtig aus 2= Führt keine der Aufforderungen richtig aus
2: Blickparese	0= Normal 1= Partielle Blickparese 2= Komplette Blickparese
3: Gesichtsfeld	0= Keine Einschränkung 1= Partielle einseitige Hemianopsie 2: Komplette einseitige Hemianopsie 3: Blindheit oder komplette beidseitige Hemianopsie
4: Faziale Parese	0= Normal und symmetrische Motorik 1= Geringe Parese 2= Partielle Parese 3= Vollständige Parese
5: Armparese	Aufforderung, beide Arme anzuheben (rechts und links getrennt testen) 0= Kein Absinken 1= Leichtes Absinken des Arms 2= Absinken auf Bett 3= Kein Anheben gegen Schwerkraft möglich 4= Vollständige Armparese
6: Beinparese	Aufforderungen, beide Beine anzuheben (rechts und links getrennt testen) 0= Kein Absinken 1= Leichtes Absinken des Arms 2= Absinken auf Bett 3= Kein Anheben gegen Schwerkraft möglich 4= Vollständige Beinparese
7: Extremitätenataxie	Aufforderungen zum Finger-Nase-Versuch und Knie-Hacke-Versuch 0= Keine Ataxie 1= Ataxie einer Extremität 2= Ataxie beider Extremität
8: Hemihypästhesie.	Testen von Berührungsempfinden und Schmerz an beiden Körperhälften 0: Keine Hypästhesie 1= Leichte Hypästhesie 2= Schwere Hypästhesie
9: Aphasie	0= Keine Aphasie 1= Leichte Aphasie 2= Schwere Aphasie 3= Global/stumm
10: Dysarthrie	0= Keine Dysarthrie 1= Leichte Dysarthrie 2= Schwere Dysarthrie
11: Neglect	0: Kein Neglect 1= Neglect einer Modalität 2= Neglect mehrerer Modalitäten

Tabelle aufgearbeitet und adaptiert von (Brott and Adams 1989). Punktzahl 0-42.
Je höher die Punktzahl, desto schwerer die Defizite.

Bei CoV19-SHVT dokumentierten wir außerdem die Zeit vom Beginn der COVID-19-Symptome bis zur Krankenhausaufnahme, Art und Dosis des Impfstoffs, Ergebnisse des PF4-ELISA-Tests (impfstoffassoziierte SHVT) oder PCR-Tests (infektionsassoziierte SHVT), spezifische Behandlungen wie Fondaparinux (Argatra) und Immunglobuline für impfstoffbedingte SHVT oder antivirale Behandlung für infektionsbedingte SHVT. Eine Subanalyse wurde durchgeführt, um Intra-Gruppen-Vergleiche bei Patienten mit CoV19-SHVT zu ermöglichen. Hier wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht), klinische Parameter (NIHSS bei Aufnahme, Kopfschmerzen, fokalen Defiziten sowie epileptischen Anfällen), diagnostische Maßnahmen bei Aufnahme sowie Therapieerfolg bei Entlassung sowie bei Nachuntersuchung zwischen CoV19-SHVT und non-CoV19-SHVT verglichen.

4.3. Bildgebung

Die initiale Diagnose der Sinus- und Hirnvenenthrombose wurde entweder mittels venöser Computertomographie (SIEMENS Somatom Force, Deutschland) oder venöser Magnetresonanztomographie (SIEMENS Skyra 3 Tesla, Deutschland) gestellt. Die MRT-Sequenzen umfassten T1-gewichtete, T2-gewichtete, FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) und DWI (diffusionsgewichtete Bildgebung). Es wurden mittels venöser Computertomographie oder venöser Magnetresonanztomographie der Ort des Thrombus, die Anzahl der betroffenen Sinus und begleitende Ödeme, venösen Infarkten oder intrazerebrale Blutungen (ICH) dokumentiert. Die Bildgebungen wurden von erfahrenen Neuroradiologen ausgewertet, die die Präsenz, das Ausmaß und die Lokalisation der Thrombosen dokumentierten. Die Lokalisation der Thrombose wurde unterteilt in Sinus und innere zerebrale Venen. Des Weiteren wurde die Lokalisation der Sinusthrombose unterteilt in Sinus sagitalis superior, Sinus rectus, Sinus cavernosus, Sinus transversus und Sinus sigmoideus. Die begleitenden Ödeme wurden entweder im nativen CT als hypodense Läsionen oder im MRT bzw. in den T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen als hyperintense Läsionen dargestellt, während die DWI-Sequenzen zytotoxische Ödeme bei akuten Infarkten zeigten.

Das ICH-Volumen wurde mit der etablierten ABC/2-Formel geschätzt.

Blutungsvolumen ist ein aussagekräftiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität nach intrazerebraler Blutung (ICH). Die Formel ABC/2 wird verwendet, wobei A den größten

Blutungsdurchmesser im CT darstellt, B den Durchmesser, der zu A um 90° versetzt ist, und C die ungefähre Anzahl der CT-Scheiben mit Blutung multipliziert mit der Scheibendicke ist (Kothari, Brott et al. 1996).

4.4. Nachbeobachtung

Die Nachverfolgung der Patienten erfolgte bei Entlassung sowie nach 6 Monaten und beim letzten Follow-up in unserer Ambulanz, gemessen anhand der modifizierten Rankin-Skala (mRS) (Banks and Marotta 2007) (Tabelle 4). Ein günstiges funktionelles Ergebnis wurde definiert als ein mRS-Wert zwischen 0 und 2, demgegenüber wurde ein mRS zwischen 3 und 6 als ungünstig definiert.

Tabelle 4: Modified Rankin Scale zur Beurteilung des funktionellen Ergebnisses

Schweregrad nach Rankin	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Keine im Alltag relevante Beeinträchtigung.
2	Leichte Beeinträchtigung. Unabhängig bei der Lebensführung.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung, die eine Hilfestellung notwendig macht. Laufen ist ohne Hilfe möglich.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Patient benötigt bei alltäglichen Aktivitäten und Laufen Hilfe.
5	Schwere Behinderung; bettlägerig, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod

Tabelle adaptiert von (Banks and Marotta 2007).

Die Prognose der 30-Tage-Todesrate bei Entlassung wurde durch die CVT-GS (Cerebral venous thrombosis grading scala) beurteilt. Der CVT-GS (0–13 Punkte; mehr Punkte deuten auf schlechtere Ergebnisse hin) setzt sich zusammen aus parenchymalen Läsionsgrößen > 6 cm (3 Punkte), bilateralen Babinski-Zeichen (3 Punkte), männlichem Geschlecht (2 Punkte), parenchymaler Blutung (2 Punkte) und Bewusstseinszustand (Koma: 3 Punkte, Stupor: 2, Somnolenz: 1, und wach). Sie wird als mild (0-2 Punkte), moderat (3-7 Punkte) oder schwer (8-13 Punkte) kategorisiert (Barboza, Chiquete et al. 2018).

Die Patienten wurden in 6-Monaten sowie beim letzten Follow-up (durchschnittlich 12 Monaten) nachbeobachtet. Sie wurden nicht aktiv angeschrieben, sondern sind elektiv zur Verlaufskontrolle in die vaskuläre Sprechstunde, die Gerinnungsambulanz oder die Privatambulanz gekommen. Zusätzlich erfolgte die Nachbeobachtung der Patienten bei erneuter Vorstellung in der Notaufnahme, der Epilepsiesprechstunde oder anderen Fachabteilungen.

Bei der Nachbeobachtung bewerteten wir die Rekanalisierungsrate der thrombosierte Sinus, sofern zum Zeitpunkt der Präsentation eine venöse Computertomographie oder venöse Magnetresonanztomographie verfügbar war.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von maximal 5 Jahren beobachtet.

Der primäre Endpunkt war die Rate exzellentes funktionellen Therapieerfolges (d. h. mRS 0 oder 1) bei letzter Nachbeobachtung. Explorative Endpunkte umfassten klinische und radiologische Profile bei Aufnahme, der Behandlungsergebnis bei Entlassung unter Verwendung der mRS sowie der CVT-GS und mRS nach 6 Monaten sowie bei letzter Nachbeobachtung sowie die Rate der vollständigen Rekanalisation in der CT-Angiographie oder MR-Angiographie nach 6 Monaten und bei letzter Nachbeobachtung.

4.5. Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen dieser Arbeit wurden mit IBM SPSS Statistics Version 28.0 (IBM, www.ibm.com) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig.

Zunächst wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: die CoV19-SVT-Patienten und die Non-CoV19-SVT-Patienten. Um Unterschiede und Zusammenhänge zwischen diesen Gruppen zu untersuchen, wurden mehrere statistische Tests angewendet.

Für nominale Daten, die kategorische Variablen wie Geschlecht wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für nicht normal verteilte quantitative Daten, die kontinuierliche Variablen wie Alter wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die Ergebnisse der

kategorialen Variablen wurden als Anzahl und Prozent dargestellt, während quantitative Variablen als Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) präsentiert wurden. Der Interquartilsabstand gibt den Bereich an, in dem die mittleren 50% der Daten liegen, und bietet somit eine robuste Maßzahl der Streuung, die weniger empfindlich gegenüber Ausreißern ist.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der statistischen Analyse war die graphische Darstellung der Ergebnisse. Die Lage der betroffenen Sinus und die Verteilung der funktionellen Ergebnisse auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) wurden graphisch dargestellt.

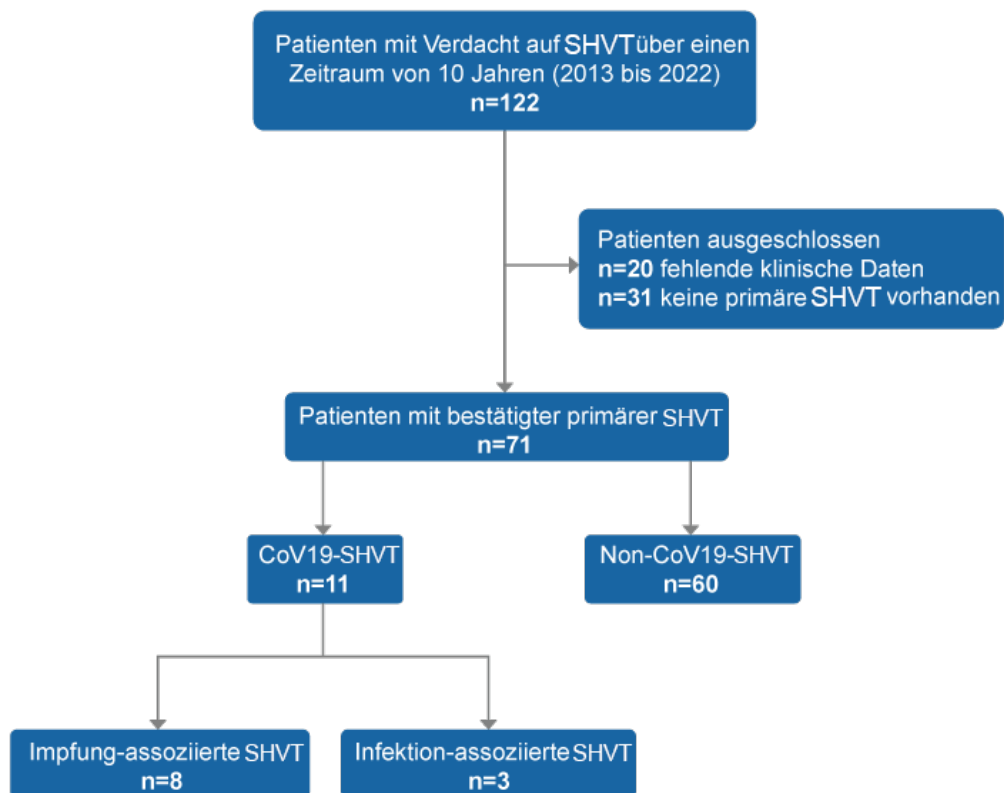
Eine vorab festgelegte Subanalyse wurde für Intra-Gruppen-Vergleiche von Patienten mit CoV19-SHVT durchgeführt. Dabei wurden Analysen zu klinischen, radiologischen und Ergebnisparametern durchgeführt, um COVID19-Infektion assoziierte SHVT mit COVID19-Impfungs assoziierte SHVT zu vergleichen. Diese Subanalyse zielte darauf ab, Unterschiede und Ähnlichkeiten zwischen diesen beiden Untergruppen zu identifizieren und zu verstehen, wie sich die Ursache der SHVT (Infektion vs. Impfung) auf die klinischen Ergebnisse auswirkt.

5. Ergebnisse

5.1. Demographische Daten und Risikofaktoren

Insgesamt wurden 122 Patienten identifiziert, aufgrund von fehlenden klinischen Daten mussten 20 Patienten ausgeschlossen werden und bei 31 Patienten konnte nach der zerebralen Bildgebung keine Sinus- und Hirnvenenthrombose bestätigt werden. Somit standen für die finale Auswertung 71 Patienten zur Verfügung, wie im Flussdiagramm in Abbildung 6 dargestellt.

Abbildung 6: Flussdiagramm der Patientenselektion in der vorliegenden Studie



Wie bereits im Methodikteil beschrieben, dichotomisierten wir in CoV19-SHVT (n=11) und non-CoV19-SHVT (n= 60) Patienten, deren Basischarakteristika in Tabelle 5 zu entnehmen sind. Das Medianalter der gesamten Kohorte betrug 40 Jahre für die CoV19-SHVT-Gruppe und 41 Jahre für die Non-CoV19-SHVT-Gruppe, ohne signifikante Unterschiede binnen beider Gruppen. Der Anteil weiblicher Patienten betrug in der

CoV19-SHVT-Gruppe 36,4 % und in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe 65 %, was einen nicht signifikanten Unterschied darstellt ($p=0,09$).

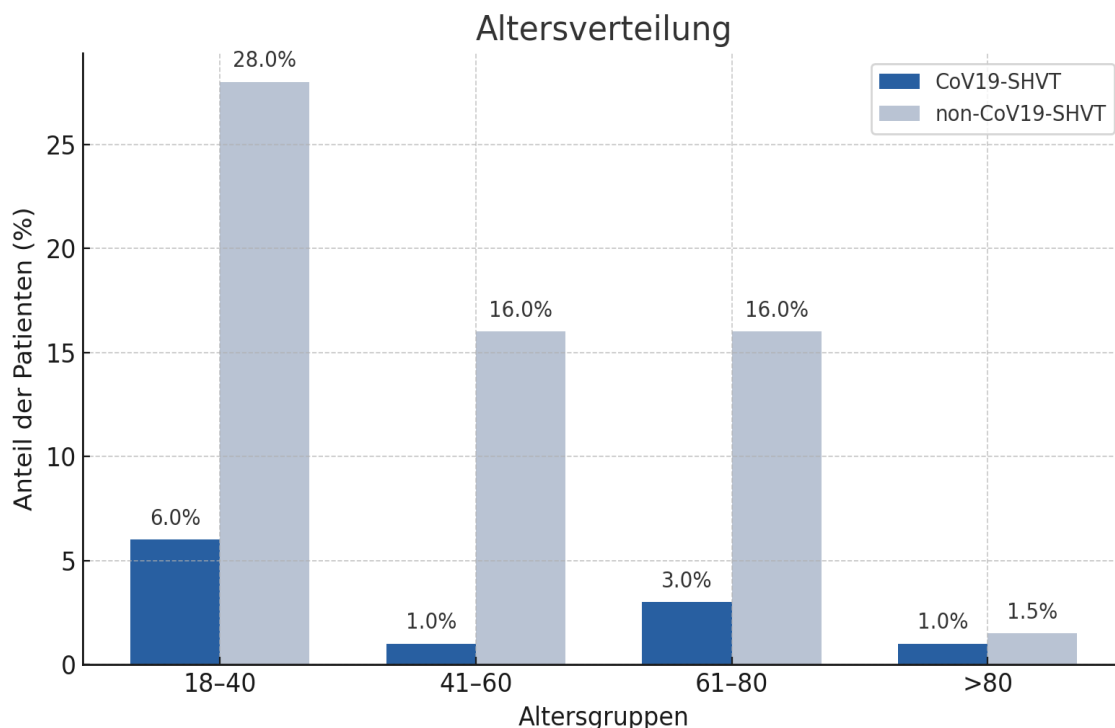
Tabelle 5: Demographische Daten der Patientenkohorte zwischen CoV19-SHVT und non-CoV19-SHVT

Patienten mit SHVT ($n=71$)	CoV19-SHVT ($n=11$)	Non-CoV19-SHVT ($n=60$)	P-Wert
Alter, y; median (IQR)**	40 (22-70)	41 (27-64)	0,97
Weibliches Geschlecht; n (%)*	4 (36,4)	39 (65)	0,09

*Absolute Anzahl (Prozentsatz); **Median (IQR).
Signifikante Unterschiede ($p\text{-wert}<0,05$) wurden fett hervorgehoben.

In Abbildung 7 wird die Altersverteilung der SHVT-Patienten graphisch dargestellt. Diese Abbildung zeigt den relativen Anteil der entsprechenden Altersgruppen in der CoV19-SHVT- und der Non-CoV19-SHVT-Gruppe.

Abbildung 7: Altersverteilung der SHVT-Patienten (CoV19-SHVT und non-CoV19-SHVT)



Angegeben wird der relative Anteil der entsprechenden Altersgruppe bei CoV19-SHVT und non-CoV19-SHVT in der untersuchten Gesamtkohorte

Wie bereits im Methodikteil beschrieben, haben wir die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: CoV19-SHVT (n=11) und Non-CoV19-SHVT (n=60). Die Risikofaktoren dieser Gruppen sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Risikofaktoren der Patientenkohorte zwischen CoV19-SHVT und non-CoV19-SHVT

Patienten mit SHVT (n=71)	CoV19-SHVT (n=11)	Non-CoV19-SHVT (n=60)	P-Wert
Risikofaktoren			
Vorgeschichte für VTE; n (%) [*]	0 (0,0)	3 (5,0)	>0,99
Nikotinkonsum (%) [*]	0 (0,0)	8 (13,3)	0,59
Prokoagulatorische Medikamente; n (%) [*]	0 (0,0)	18 (30)	0,05
Schwangerschaft oder postpartum; n (%) [*]	1 (9,1)	2 (3,3)	0,40
Hereditäre Koagulopathie; n (%) [*]	4 (36,3)	27 (45,0)	>0,99
Infektion oder Malignität; n (%) [*]	0 (0,0)	10 (16,7)	0,34
VITT; n (%) [*]	8 (72,7)	0 (0,0)	>0,99

^{*}Absolute Anzahl (Prozentsatz); ^{**}Median (IQR).

Signifikante Unterschiede (p-wert<0,05) wurden fett hervorgehoben.

VTE: venöse Thromboembolien

Die Daten zeigen, dass in der CoV19-SHVT-Gruppe kein Patient eine Vorgeschichte für venöse Thromboembolien (VTE) hatte, während in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe 5% der Patienten eine solche Vorgeschichte hatten (p > 0.99). Beim Nikotinkonsum zeigte sich, dass kein Patient in der CoV19-SHVT-Gruppe rauchte, während in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe 13,3% der Patienten Raucher waren (p = 0.59).

Ein jedoch nicht signifikanter Unterschied wurde bei der Einnahme prokoagulatorischer Medikamente festgestellt: Während in der CoV19-SHVT-Gruppe keiner der Patienten solche Medikamente einnahm, war der Anteil in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe mit 30% deutlich höher (p = 0.05). Bezüglich der Schwangerschaft oder postpartalen Phase waren 9,1% der CoV19-SHVT-Patienten und 3,3% der Non-CoV19-SHVT-Patienten betroffen (p = 0.40).

Die Prävalenz hereditärer Koagulopathien war in beiden Gruppen vergleichbar: 36,3% in der CoV19-SHVT-Gruppe und 45% in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe (p > 0.99).

Infektionen oder Malignitäten wurden in der CoV19-SHVT-Gruppe nicht beobachtet, während sie in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe bei 16,7% der Patienten vorkamen ($p = 0.34$).

Die Vakzin-induzierte immuntrombotische Thrombozytopenie (VITT) trat erwartungsgemäß nur in der CoV19-SHVT-Gruppe auf, mit einer Prävalenz von 72,7%, während in der Non-CoV19-SHVT-Gruppe kein Fall von VITT auftrat.

5.2. Klinische Präsentation und Diagnose einschließlich laborchemischer Befunde

In Tabelle 7 präsentierten wir die klinischen Parameter und diagnostische Maßnahmen inklusive laborchemischer Befunde.

Kopfschmerzen waren das vorherrschende Symptom in beiden Gruppen (81,8% bei CoV19-SHVT und 67,8% bei non-CoV19-SHVT). Bei CoV19-SHVT-Patienten traten neurologische Defizite bei der Aufnahme weniger häufig auf (27,3% gegenüber 51,7%). Keiner dieser Patienten wies schwere neurologische Defizite auf (d. h. NIHSS >4) oder Bewusstseinsstörungen. Hinsichtlich epileptischer Anfälle bei Aufnahme zeigte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkohorten (CoV19-SHVT: 27,2% vs. non-CoV19-SHVT: 33,3%).

Bei der Aufnahme zeigte niemand aus der CoV-19-SHVT Gruppe Bewusstseinsstörungen. In der non-CoV19-SHVT Gruppe gab es 10 Patienten (16,7%), die entweder mit Bewusstseinsstörungen bereits bei Aufnahme vorgestellt wurden oder sich im Verlauf mit Vigilanzminderung verschlechtert haben.

Bei der ersten Bildgebung betrug die Raten für zerebrale Infarkte und intrakranielle Blutungen 9,1% / 27,3% bei CoV19- und 16,7% / 30% bei non-CoV19-SHVT (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Klinische Präsentation, Diagnostik sowie Laborparameter zwischen beiden Gruppen

Klinische Präsentation bei Aufnahme	CoV19-SHVT (n=11)	Non-CoV19- SHVT (n=60)	P-Wert
Kopfschmerzen; n (%) [*]	9 (81,8)	40 (67,8)	0,48
Sehstörungen; n (%) [*]	1 (9,1)	14 (23,3)	0,44
Fokal neurologisches Defizit; n (%) [*]	3 (27,3)	31 (51,7)	0,122
NIHSS; median (IQR) ^{**}	0 (0-2)	1 (0-4)	0,11
Kein Defizit; n (%) [*]	7 (63,6)	29 (48,3)	0,31
Schwer (≥5); n (%) [*]	0 (0,0)	11 (18,3)	0,20
mRS; median (IQR) ^{**}	0 (0-1)	1 (0-2)	0,15
Epileptische Anfälle; n (%) [*]	3 (27,2)	20 (33,3)	>0,99
Bewusstseinsstörung; n (%) [*]	0 (0,0)	10 (16,7)	0,34
GCS; median (IQR) ^{**}	15 (15-15)	15 (15-15)	0,17
Bildgebung bei Aufnahme			
Venöse CTA; n (%) [*]	8 (72,7)	45 (75)	1,00
Venöse MRA; n (%) [*]	8 (81,8)	45 (75)	1,00
Venöser Infarkt ; n (%) [*]	1 (9,1)	10 (16,7)	1,00
Intrakranielle Blutung ; n (%) [*]	3 (27,3)	18 (30)	1,00
ICH-volumen, mL; median (IQR) ^{**}	1.2 (0,5-1,2)	0.6 (0,2-1,4)	0,76
Mehr als ein Sinus betroffen; n (%) [*]	11 (100)	44 (73,3)	0,10
EEG-Befunde			
EEG durchgeführt; n (%) [*]	3 (27,2)	32 (53,3)	0,17
EEG-Auffälligkeiten; n (%) [*]	2/3 (66,7)	21/32 (56,2)	>0,99
ETP; n (%) [*]	1 (9,1)	1 (3,1)	0,29
Herdbefund; n (%) [*]	1 (9,1)	20 (62,5)	0,08
Laborchemische Parameter			
D-Dimer bewertet; n (%) [*]	10 (90,9)	41 (68,3)	0,16
D-Dimer-Wert, mg/L; median (IQR) ^{**}	2.1 (1,3-6,1)	1.2 (0,6-2,2)	0,10
D-Dimer positiv; n (%) [*]	9 / 10 (90)	33 / 41 (80,5)	0,67
Thrombozyten-Wert, /μL; median (IQR) ^{**}	176 (78-269)	254 (210-321)	0,018
CRP, mg/L; median (IQR) ^{**}	4.1 (3,2-9,4)	10.9 (2,9-32,8)	0,14

*Absolute Anzahl (Prozentsatz); ** Median (IQR).

Signifikante Unterschiede (p<0,05) wurden fett hervorgehoben

EEG wurde bei 3 Patienten (27,2%) der CoV19-SHVT-Gruppe und 32 (53,3%) der Kontrollgruppe durchgeführt, bei denen 2 (18,9%) bzw. 21 (56,2%) Patienten pathologische Veränderungen im EEG-Befund aufwiesen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich laborchemischer Parametern bei Aufnahme. D-Dimer wurde bei 10 Patienten (90,9%) der CoV19-SHVT-Gruppe und bei 41 Patienten (68,3%) der non-CoV19-SHVT-Gruppe bewertet.

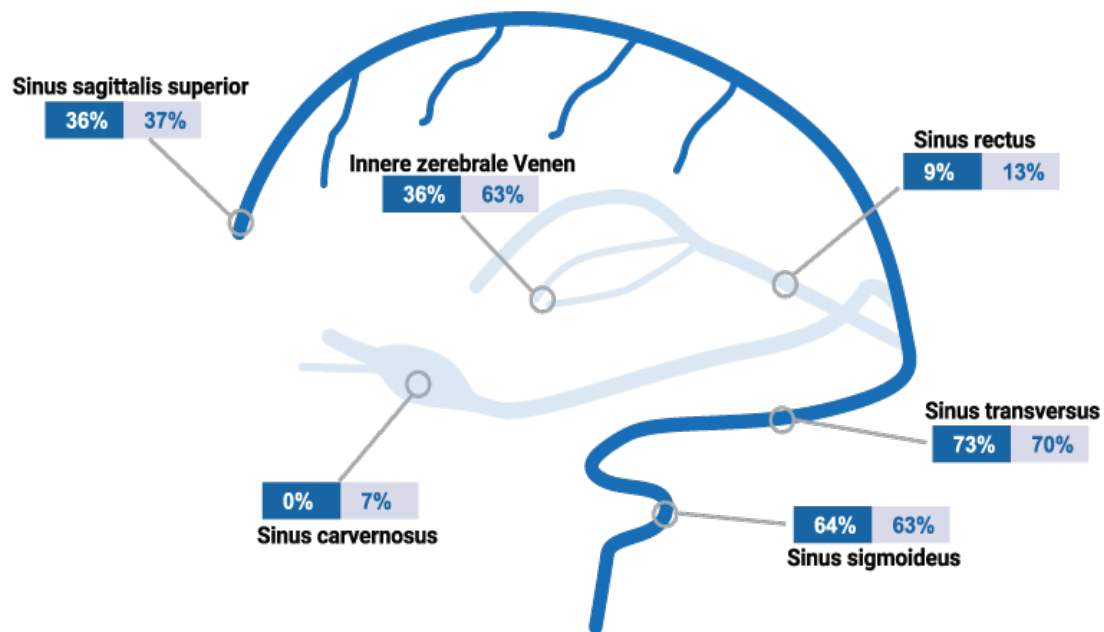
Bei Patienten mit initialer D-Dimer-Bewertung (n=51) war die Anzahl der D-Dimer bei 90% der CoV19- und 80,5% der non-CoV19-SHVT-Patienten pathologisch erhöht.

Der Medianthrombozytenwert betrug 176/ μ L für CoV19-SHVT- und 254/ μ L für non-CoV19-SHVT-Gruppe.

Der Median-CRP-Wert lag bei 4,1 mg/L für CoV19-SHVT- und 10,9 mg/L für non-CoV19-SHVT-Gruppe.

Alle CoV-19-SHVT-Patienten (100%) und 44 (73,3%) der non-CoV19-SHVT-Patienten hatten mehr als eine betroffene Sinusvene. Die Verteilung der betroffenen Sinusvenen ist in Abbildung 8 dargestellt. Im Wesentlichen gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der thrombosierte Sinusvenen. Am häufigsten waren der Sinus transversus betroffen (CoV19-SHVT 73% / Non-CoV19-SHVT 70%) und der Sinus sigmoideus (64% vs. 63%, jeweils).

Abbildung 8: Verteilung der betroffenen Sinusvenen



Dunkelblau= CoV19-SHVT; Hellblau= non-CoV19-SHVT

5.3. Akute Therapie und Behandlungsergebnis bei Entlassung

Basierend auf den in Tabelle 8 dargestellten Ergebnissen wurden alle Patienten in beiden Gruppen (CoV19-SHVT und non-CoV19-SHVT) mit einer akuten Heparintherapie behandelt. Niedermolekulare Heparine (NMH) waren dabei die bevorzugte Wahl und wurden bei etwa 60% der Patienten angewendet. Zusätzlich erhielten 27,2% der Patienten in der CoV19-SHVT-Gruppe und 35% in der non-CoV19-SHVT-Gruppe antikonvulsive Medikamente.

In beiden Gruppen wurde jeweils eine Hemikraniektomie durchgeführt, um den erhöhten intrakraniellen Druck aufgrund einer Stauungsblutung oder eines Stauungsinfarkts zu behandeln.

Die Mediandauer des stationären Aufenthalts betrug 11 Tage bei den CoV19-SHVT-Patienten und 13 Tage bei den non-CoV19-SHVT-Patienten. Während des Krankenhausaufenthalts verstarben zwei Patienten (3,3%) in der non-CoV19-SHVT-Gruppe und ein Patient (9,1%) in der CoV19-SHVT-Gruppe.

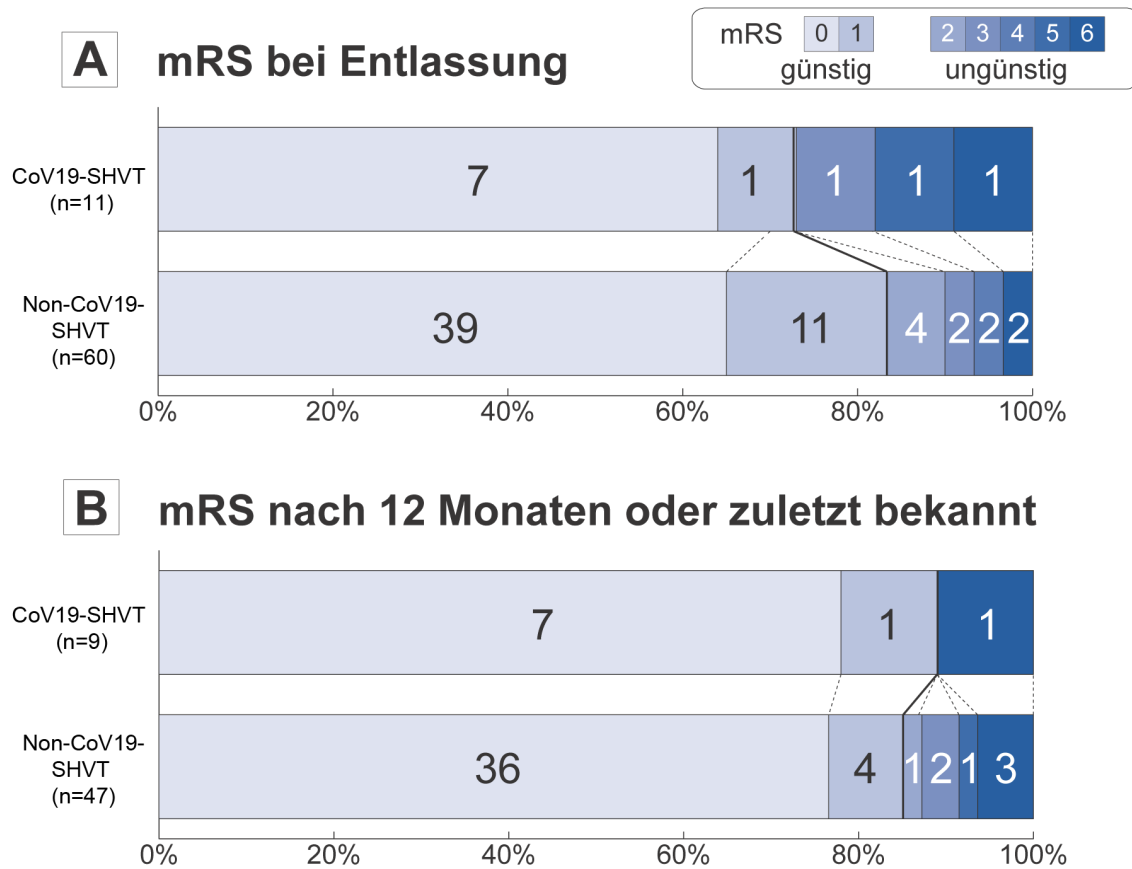
Tabelle 8: Akute Therapie und Behandlungsergebnis bei Entlassung

Akute Therapie	CoV19-SHVT n= 11	Non-CoV19- SHVT n=60	P-Wert
Antikoagulation; n (%)*	11 (100)	60 (100)	>0,99
NMH; n (%)*	7 (63,6)	35 (57,6)	>0,99
UFH; n (%)*	4 (36,3)	25 (42,4)	>0,99
Antiepileptische Therapie; n (%)*	3 (27,2)	21 (35)	>0,99
Hemikraniektomie; n (%)*	1 (9,1)	1 (1,7)	0,29
Behandlungsergebnis bei Entlassung			
Dauer des Aufenthalts, d; median (IQR)**	11 (7-16)	13 (9-18)	0,42
Tod; n (%)*	1 (9,1)	2 (3,3)	0,40
Modified Rankin score; median (IQR)**	0 (0-3)	0 (0-1)	0,67
NIHSS; median (IQR)**	0 (0-2,25)	0 (0-1)	0,32
CVT-GS			
Leicht (0-2P); n (%)*	8 (72,7)	51 (85)	0,65
Mäßig (3-7P); n (%)*	2 (18,1)	7 (11,7)	0,61
Schwer (8-13P); n (%)*	1 (9,1)	2 (3,3)	0,40
Entlassungsort			
Nach Hause ; n (%)*	7 (63,6)	42 (70)	>0,99
Rehabilitation; n (%)*	2 (18,1)	15 (25)	>0,99

*Absolute Anzahl (Prozentsatz); ** Median (IQR).
Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) wurden fett hervorgehoben.

Der Medianwert der modifizierten Rankin-Skala (mRS) bei Entlassung war in beiden Gruppen identisch und lag bei 0. Der Interquartilsabstand (IQR) für die CoV19-SHVT-Gruppe betrug 0 bis 3, während er für die non-CoV19-SHVT-Gruppe 0 bis 1 betrug, wie in Abbildung 9A gezeigt.

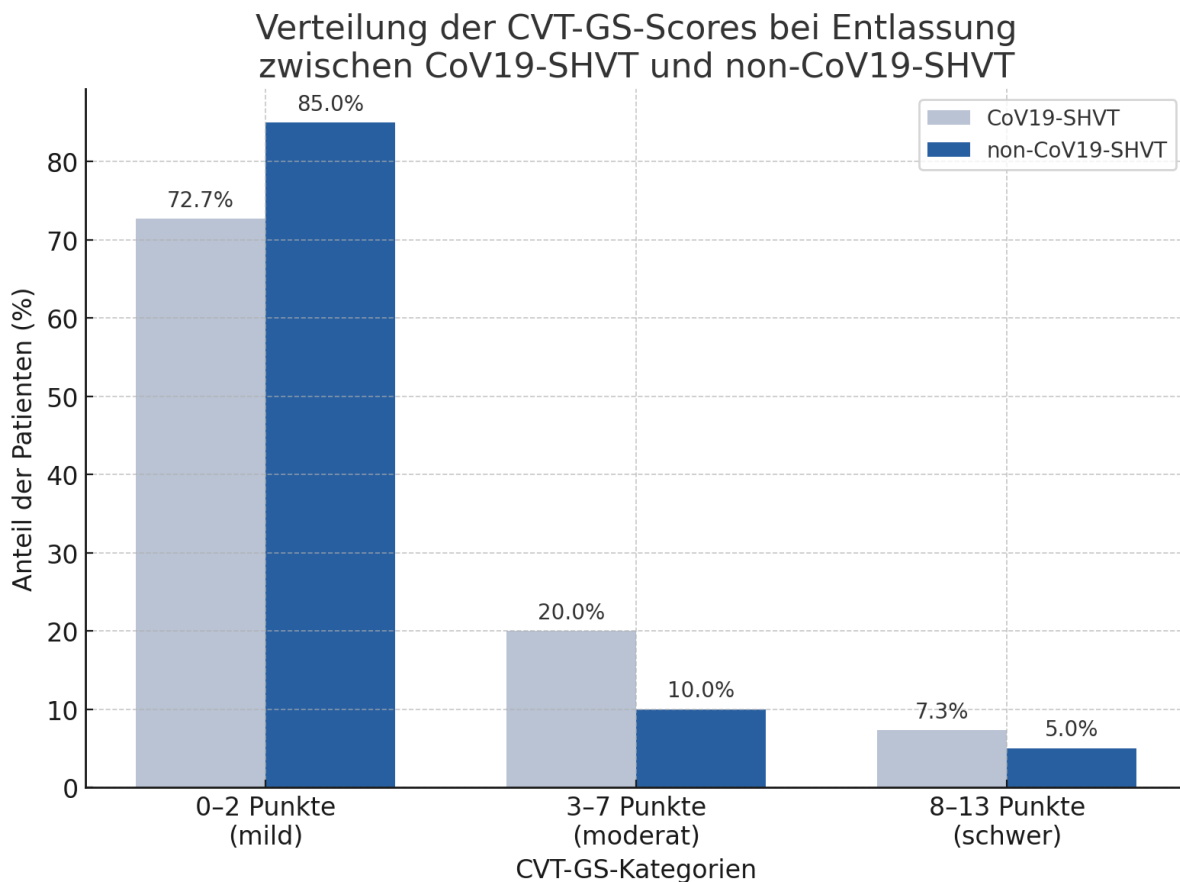
Abbildung 9: Analyse des funktionellen Ergebnisses bei Entlassung (9A) und beim letzten Follow-up (9B)



Die Dicke schwarze Linie trennt das günstige Outcome (mRS 0-1) vom ungünstigen Outcome (mRS 2-6).

Wie bereits im Methodikteil beschrieben, es wurde die Prognose der 30-Tage-Todesrate bei Entlassung durch die CVT-GS beurteilt. Wie in Abbildung 10 dargestellt, wiesen 72,7% der CoV19-SHVT-Patienten und 85% der non-CoV19-SHVT-Patienten bei Entlassung einen milden CVT-GS-Score (0-2 Punkte) auf. Dies deutet darauf hin, dass die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen mit einem geringen Risiko für eine 30-Tage-Sterblichkeit entlassen wurde.

Abbildung 10: CVT-GS als Scala zur Prognose der 30-Tage-Todesrate bei Entlassung



Für die Definition und Kriterien der CVT-GS siehe Absatz 4.4 (Nachbeobachtung).

5.4. Funktionelles Behandlungsergebnis nach 6 Monaten und bei letzter Nachbeobachtung

Bei der Nachbeobachtung nach 6 Monaten hatten nur eine von insgesamt 5 Patienten (20%) in der CoV19-SHVT-Gruppe und 4 von insgesamt 18 Patienten (22,2%) in der non-CoV19-SHVT-Gruppe, die zur Verfügung waren, eine vollständige Rekanalisation des venösen Sinus. Der Median des modifizierten Rankin-Scores (mRS) betrug 0 für beide Gruppen (IQR [0-0] vs. [0-0]).

Die Verteilung des funktionellen Ergebnisses während der letzten Nachbeobachtung wird in Abbildung 9B (siehe oben) dargestellt. Sie beinhaltet die Verteilung der mRS-Werte bei letzter Nachbeobachtung und lässt damit Rückschlüsse auf den funktionellen Krankheitsverlauf zu. Der Median des mRS betrug 0 für beide Gruppen (IQR [0-0] vs. [0-0]). Ein günstiges funktionelles Ergebnis (d. h. mRS 0-1) wurde von allen Patienten

mit CoV19-SHVT (100%) sowie von 85,1% der Patienten mit non-CoV19-SHVT erreicht.

Bei letzter Nachbeobachtung (im Durchschnitt nach 12 Monaten) wiesen 50% (4/8) der Patienten mit COV19-SHVT und 28,6% (8/28) der Patienten mit non-CoV19-SHVT eine vollständige Rekanalisation des venösen Sinus auf.

Tabelle 9: Funktionelles Ergebnis bei Nachbeobachtung (nach 6 Monaten und bei letzter Nachbeobachtung)

Ergebnis nach 6 Monaten	CoV19-SVT n= 11	Non-CoV19-SVT n= 60	P-Wert
Vollständige Rekanalisation; n (%) [*]	1 / 5 (20)	4 /18 (22,2)	>0,99
mRS; median (IQR); n=41 ^{**}	0 (0-0)	0 (0-0)	0,84
NIHSS; median (IQR); n=41 ^{**}	0 (0-0)	0 (0-0)	0,93
Kein deficit; n (%) [*]	6 / 6 (100)	34 /35 (97,1)	>0,99
Ergebnis bei letzter Nachbeobachtung			
Vollständige Rekanalisation; n (%) [*]	4 / 8 (50)	8 / 28 (28,6)	0,40
mRS; median (IQR); n=53 ^{**}	0 (0-0)	0 (0-0)	0,71
NIHSS; median (IQR); n=52 ^{**}	0 (0-0)	0 (0-0)	0,63

*Absolute Anzahl (Prozentsatz); ** Median (IQR).
Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) wurden fett hervorgehoben.

5.5. Spezifische Unterschiede bei CoV19-SHVT-Patienten (Infektion vs. Impfung)

Die detaillierten Vergleiche zwischen Infektion-assoziierten und Impfung-assoziierten SHVT sind in Form einer Tabelle vorgenommen (siehe Tabelle 10). Diese Vergleiche beziehen sich auf verschiedene Parameter wie der Abstand zwischen Symptombeginn und Hospitalisierung, die vorherrschende Virusvariante sowie die spezifischen Merkmale der Impfung.

Bei den acht Patienten, bei denen eine impfungsassoziierte SHVT diagnostiziert wurde, betrug das mediane Intervall zwischen der Impfung und der Krankenhauseinweisung 14 Tage. Drei dieser Patienten hatten den ChAdOx1 nCoV-19-Impfstoff (AstraZeneca) erhalten, zeigten positive Ergebnisse im PF4-ELISA-Test und wurden zusätzlich zur nicht-heparinhaltigen Antikoagulationstherapie (Argatroban) mit intravenösem Immunglobulin (IVIG) in einer Dosis von 1 g/kg Körpergewicht für zwei Tage

behandelt. Leider verstarb einer dieser drei Patienten am siebten Tag des Krankenhausaufenthalts.

Die Patienten vier bis sieben erhielten den BNT162b2-Impfstoff (BioNTech) und wiesen negative Ergebnisse sowohl im PF4-ELISA- als auch im HIT-2-Test auf. Sie wurden mit Heparin-Antikoagulation behandelt, erhielten jedoch kein IVIG. Der achte Patient wurde 30 Tage nach der zweiten Dosis eines nicht näher spezifizierten chinesischen Impfstoffs eingeliefert. Auch bei ihm waren die PF4-ELISA- und HIT-2-Tests negativ, und er wurde mit Heparin-Antikoagulation ohne IVIG behandelt.

Bei Patienten mit infektionsassoziiertes SHVT wurde der erste Patient 12 Tage nach Symptombeginn in die Notaufnahme eingeliefert. Der PCR-Test war negativ, und der Infektionsverlauf war mild, sodass keine antivirale Therapie erforderlich war. Der zweite Patient wurde 60 Tage nach Symptombeginn eingeliefert und hatte seit dem zweiten Tag der Infektion Kopfschmerzen. Dieser Patient hatte ebenfalls einen negativen PCR-Test, einen milden Infektionsverlauf und erhielt keine antivirale Therapie. Der dritte Patient wurde am Tag des Symptombeginns (Tag 0) eingeliefert, hatte einen positiven PCR-Test und einen Ct-Wert von >35 . Die Infektion war moderat, und auch hier wurde keine antivirale Therapie verabreicht. Die Virusvariante war bei allen drei Patienten unbekannt.

Tabelle 10: Spezifische Unterschiede zwischen CoV19-SVT (Impfung vs. Infektion)

Impfung-assoziierte SHVT (n=8)							
	Tagen von Impfung bis zur Aufnahme (nr, Tage)	Impfstoff	Welche Impfdosis?	PF4-ELISA Test	HIT-2 (Ja oder Nein)	Therapie mit Fondaparinux (Argatra)	Therapie mit IVIG
Patient 1	14 d	AstraZeneca	Erste	Positiv	Nein	Ja	Ja
Patient 2	22 d	AstraZeneca	Erste	Positiv	Nein	Ja	Ja
Patient 3	10d	AstraZeneca	Erste	Positiv	Nein	Ja	Ja
Patient 4	44 d	BioNTech	Zweite	Negativ	Nein	Nein	Nein
Patient 5	14 d	BioNTech	Zweite	Negativ	Nein	Nein	Nein
Patient 6	13 d	BioNTech	Zweite	Negativ	Nein	Nein	Nein
Patient 7	14 d	BioNTech	Zweite	Negativ	Nein	Nein	Nein
Patient 8	30 d	Andere	Zweite	Negativ	Nein	Nein	Nein
Infektion-assoziierte SHVT (n=3)							
	Tagen von Infektion bis zum Beginn der Symptome	Tage vom Symptombeginn zur Aufnahme	PCR-Test bei Aufnahme	Ct-Wert bei Aufnahme	Virusvariant	Schwere der Infektion	Antivirale Therapie (Ja oder Nein)
Patient 1	0 d	12 d	negativ	>35	Unbekannt	leicht	Nein
Patient 2	7 d	60 d	negativ	>35	Unbekannt	leicht	Nein
Patient 3	0 d	0 d	positiv	>35	Unbekannt	mäßig	Nein

Des Weiteren wurde eine tabellarische Subanalyse durchgeführt, um einen Vergleich zwischen den demografischen Daten, klinischen Merkmalen und bildgebenden Profilen von Personen mit CoV19-SHVT in Bezug auf Impfung und Infektion zu ziehen. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 11).

Kopfschmerzen waren das vorherrschende Symptom in beiden Gruppen (66,7% bei CoV19-Infektion und 87,5 % bei CoV19-Impfung). Bei Impfung-assoziiierter SHVT traten neurologische Defizite bei der Aufnahme weniger häufig auf (12,5% gegenüber 66,7%). Hinsichtlich epileptischer Anfälle bei Aufnahme zeigte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkohorten.

Ein günstiges funktionelles Ergebnis (d. h. mRS 0-1) wurde von allen Patienten beider Gruppen erreicht.

In der Impfung-assoziierten Sinusv- und Hirnvenenthrombosen zeigte jedoch die Langzeitnachsbeobachtung bei 80% der Patienten eine vollständige Rekanalisation des venösen Sinus. Im Gegensatz dazu erreichte in der Gruppe der Infektion-assoziierten Sinusvenenthrombosen kein Patient eine vollständige Rekanalisation.

Tabelle 11: Klinisches und diagnostisches Profil sowie Behandlungsergebnis von CoV19-SHVT (Infektion vs. Impfung)

Merkmale	Covid19 Infektion N= 3	Covid19 Impfung N= 8	p-Wert
Alter, median (IQR)**	40 (23-75)	46 (20-72)	0,73
Weiblich, n (%)*	0 (0,0)	4 (50)	0,24
NIHSS bei Aufnahme, median (IQR)**	2 (0-2)	0 (0-0)	0,07
Kopfschmerzen, n (%)*	2 (66,7)	7 (87,5)	<0,001
Fokales Defizit, n (%)*	2 (66,7)	1 (12,5)	0,15
Anfälle, n (%) *	1 (33,3)	2 (25,0)	>0,99
Diagnostische Maßnahmen			
Venöse CTA; n (%)*	2 (66,7)	6 (75,0)	>0,99
Venöse MRA; n (%)*	3 (100,0)	6 (75,0)	>0,99
Venöser Infarkt; n (%)*	0 (0,0)	1 (12,5)	>0,99
Stauungsblutung; n (%)*	0 (0,0)	3 (37,5)	0,49
D-Dimer positiv, n (%)*	3 (100,0)	7 (87,5)	>0,99
Entlassung			
mRS, median (IQR)**	1 (0-1)	0 (0-0)	>0,99
Tod, n (%)*	0 (0,0)	1 (12,5)	>0,99
Behandlungsergebnis nach 6 Monaten			
mRS, median (IQR)**	0 (0-0)	0 (0-0)	>0,99
Vollständige Rekanalisation, n (%)*	0 / 2 (0,0)	1 / 4 (14,3)	>0,99
Behandlungsergebnis beim letzten Follow-up			
mRS, median (IQR)**	0 (0-0)	0 (0-0)	>0,99
Vollständige Rekanalisation, n (%)*	0 / 3 (0,0)	4 / 5 (80)	0,49

* Absolute Anzahl (Prozentsatz); ** Median (IQR).
Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) wurden fett hervorgehoben.

6. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie sind wir unseres Wissens die ersten, die detaillierte klinische Daten, bildgebende Profile und Langzeit-Ergebnisse von Patienten mit CoV19-SHVT beschreiben.

Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf einen schwereren Krankheitsverlauf der 11 Patienten mit isolierter CoV19-SHVT im Vergleich zu den 60 Non-CoV19-SHVT Patienten. Im Beobachtungszeitraum von über 12 Monaten zeigte sich in beiden Gruppen ein gutes funktionelles Outcome sowie hohe Rekanalisationsraten in der Kontrollbildgebung. Jedoch wirft der Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne COVID-19 mehrere Fragen auf, die einer detaillierten Diskussion bedürfen.

6.1. Milde Verläufe von COVID19-assoziierten Sinusvenenthrombosen

Trotz initialer Befürchtungen vor einer erhöhte Inzidenz von Sinus und Hirnvenenthrombosen (SHVT) im Zusammenhang mit COVID-19-Infektion oder -Impfungen, deuten unsere Ergebnisse auf einen überwiegend milden Verlauf hin. Unsere Patientenkohorte mit CoV19-SHVT zeigte ein insgesamt benignes klinisches und radiologisches Profil, wobei nur wenige Fälle mit schwerwiegenden Verläufen identifiziert wurden. In der CoV19-SHVT-Gruppe ergab sich eine geringere Rate an Bewusstseinsstörungen und wenige Stauungsblutungen. Dies steht im Kontrast zu non-CoV19-SHVT, bei denen die Krankheitsverläufe schwerer und komplexer erscheinen.

Besonders auffällig war die seltene Präsenz fokaler neurologischer Defizite bei CoV19-SHVT. Während 81,8 % der Patienten mit CoV19-SHVT vorwiegend über Kopfschmerzen klagten, traten neurologische Symptome bei non-CoV19-SHVT häufiger auf (51,7 % gegenüber 27,3 %). Dies deutet darauf hin, dass die Manifestation von SHVT bei COVID-19-Patienten tendenziell milder ist und sich meist auf weniger gravierende Symptome beschränkt.

Unsere Analyse der Risikofaktoren zeigte, dass bei CoV19-SHVT-Patienten keiner der bekannten Risikofaktoren wie Nikotinkonsum oder eine Vorgeschichte für venöse Thromboembolien (VTE) präsent war. Im Gegensatz dazu war bei non-CoV19-SHVT-Patienten Nikotinkonsum in 13,3 % der Fälle und eine Vorgeschichte für VTE in 5 %

der Fälle nachweisbar. Dies könnte darauf hindeuten, dass CoV19-SHVT-Patienten eine andere Pathophysiologie aufweisen, die weniger von traditionellen Risikofaktoren beeinflusst wird.

Die klinischen und bildgebenden Parameter unterstreichen ebenfalls die milderen Verläufe bei CoV19-SHVT. Der mediane NIHSS-Score (0 vs. 1) und der mRS (0 vs. 1) waren bei Aufnahme in der CoV19-SHVT-Gruppe niedriger als in der non-CoV19-SHVT-Gruppe, was auf weniger schwere neurologische Beeinträchtigungen hinweist. Zusätzlich zeigte sich in der Bildgebung, dass nur 9,1 % der CoV19-SHVT-Patienten einen venösen Infarkt aufwiesen, verglichen mit 16,7 % in der non-CoV19-SHVT-Gruppe.

Im Vergleich zu unserer Kohorte zeigte eine Studie, die VTE (venöse Thromboembolien) bei COVID-19-Patienten untersuchte, dass COVID-19-assoziierte Thrombosen generell eine erhöhte Mortalität und schwerwiegendere Verläufe zeigen, insbesondere in schweren Fällen und bei intensivmedizinisch behandelten Patienten. Diese Ergebnisse widersprechen teilweise unseren Beobachtungen, da die Patienten in unserer Kohorte mildere Verläufe aufwiesen, was möglicherweise durch frühzeitige Interventionen erklärt werden könnte (Lee, Jehangir et al. 2022).

Eine mögliche Erklärung für die tendenziell milderen Verläufe könnte in der Zusammensetzung unserer Patientenkohorte liegen. In unserer Studie wurden primär Patienten untersucht, die wegen neurologischer Symptome aufgenommen wurden. Es ist denkbar, dass Patienten mit schwerwiegenden systemischen Komplikationen von COVID-19, die möglicherweise auch eine schwerere SHVT entwickeln, in unserer Kohorte nicht erfasst wurden, da sie in anderen Abteilungen behandelt wurden. Zusätzlich könnten die milderen Verläufe durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie bedingt sein, da neurologische Patienten in der Regel schnell in spezialisierten Zentren vorgestellt werden. Eine rasche Intervention könnte somit eine Verschlechterung des klinischen Zustands verhindern und zu einem besseren klinischen Outcome beitragen.

6.2. Vaskuläre Wiederherstellung bei CoV19-SHVT: Eine Analyse der Langzeit-Ergebnisse und Rekanalisationsraten

In der Akutphase erhielten alle Patienten in beiden Gruppen eine antikoagulatorische Initialtherapie mit Heparinen, entweder niedermolekularem Heparin (63,6 % bei CoV19-SHVT und 57,6 % bei non-CoV19-SHVT) oder unfraktioniertem Heparin (36,3 % bei CoV19-SHVT und 42,4 % bei non-CoV19-SHVT). Die in einzelnen Fallberichten berichtete Thrombolysetherapie wurde nicht angewandt. Weder Heparin noch orale Antikoagulanzen besitzen jedoch pharmakologisch thrombolytische Wirkungen. Daher liegt die rationale Behandlung darin, wiederholte Thrombosen und das anlagernde Wachstum von Thromben zu verhindern (Stolz, Trittmacher et al. 2004).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass COVID-19-assoziierte Sinus- und Hirnvenenthrombosen (CoV19-SHVT) im Langzeitverlauf tendenziell günstige Ergebnisse aufweisen, insbesondere hinsichtlich der Rekanalisationsraten. In Studien zu non-COVID-19-SHVT-Patienten variieren die Rekanalisationsraten erheblich (Ferro, Canhão et al. 2004, Coutinho 2015, Hameed and Wasay 2020, Baldini, Asioli et al. 2021)

Eine Studie, die von 1998 bis 2001 Patienten mit SHVT eingeschlossen hat, zeigte, dass etwa 70-80 % der Patienten mit SHVT innerhalb von 6 Monaten eine vollständige oder teilweise Rekanalisation erreichen (Ferro, Canhão et al. 2004). Eine andere spätere Studie fand ähnliche Raten, wobei sie darauf hinwies, dass die Rekanalisationsraten durch Faktoren wie das Ausmaß der Thrombose und das Vorhandensein von Risikofaktoren wie einer zugrunde liegenden prokoagulatorischen Erkrankung beeinflusst werden (Coutinho 2015).

Im Gegensatz dazu deuten Studien über Rekanalisationsraten bei COVID-19-SHVT auf eine vergleichbare oder sogar bessere Rekanalisationsrate hin. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass COVID-19-Patienten, die eine SHVT entwickelten, eine Rekanalisation in etwa 75 % der Fälle erreichten, was ähnlich oder etwas höher als bei non-COVID-19-SHVT-Patienten ist (Baldini, Asioli et al. 2021). Eine Studie zur Behandlung von zerebralen Venenthrombosen im Zusammenhang mit einer Adenovirus-basierten COVID-19-Impfung zeigte ebenfalls günstige klinische Verläufe und hohe Rekanalisationsraten, insbesondere nach frühzeitiger Antikoagulationstherapie (Scutelnic, Krzywicka et al. 2022).

Hinsichtlich der Langzeitergebnisse haben unsere CoV19-SHVT-Patienten ebenfalls günstige Ergebnisse gezeigt. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von einer

anderen Studie von 2020, die bei COVID-19-Patienten eine generell gute funktionelle Erholung nach SHVT berichteten, wobei die Mehrheit der Patienten nach 6 bis 12 Monaten einen niedrigen mRS (Modified Rankin Scale) aufwies (Hameed and Wasay 2020). Diese positiven Ergebnisse könnten mit den spezifischen thrombotischen und entzündlichen Mechanismen von COVID-19 zusammenhängen, die eine andere Krankheitsdynamik als die traditionelle SHVT hervorrufen.

Zusammenfassend beobachteten wir hohe Rekanalisationsraten und günstige Langzeit-Ergebnisse bei unseren CoV19-SHVT-Patienten, das sich auf mehrere Faktoren zurückführen lässt. Einerseits ein günstigeres thromboembolische Risikoprofil der Patienten, andererseits möglicherweise die spezifischen pathophysiologischen Mechanismen von COVID-19, die durch eine gestörte Endothelfunktion und Hyperkoagulabilität charakterisiert sind und die Thrombusstruktur beeinflussen könnten. Weitere Forschung ist notwendig, um diese Beobachtungen zu bestätigen und die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen.

6.3. Immunologischer Einfluss auf Rekanalisation und thrombotische Ereignisse zwischen CoV19-Infektion-SHVT und -Impfung-SHVT

Unsere vergleichende Subanalyse offenbarte, dass Patienten mit durch eine COVID-19-Impfung verursachter Sinus- und Hirnvenenthrombose tendenziell bessere Rekanalisationsraten bei der 12-monatigen Nachbeobachtung im Vergleich zu Patienten, deren SHVT durch eine COVID-19-Infektion verursacht wurde, aufzeigten. Während in der Infektionsgruppe keiner der drei Patienten eine vollständige Rekanalisation der venösen Leiter erreichte, zeigte sich in der Impfgruppe eine signifikant höhere Rekanalisationsrate (80%). Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen, die durch eine COVID-19-Infektion und eine Impfung ausgelöst werden, unterscheiden sich erheblich und könnten die beobachteten Unterschiede in der Rekanalisation erklären.

Bei einer COVID-19-Infektion wird eine ausgeprägte und oft übersteigerte Immunreaktion ausgelöst. Diese führt zu einer Freisetzung von hohen Mengen an proinflammatorischen Zytokinen, einem sogenannten „Zytokinsturm“. Dieser

Zytokinsturm fördert nicht nur eine systemische Entzündungsreaktion, sondern aktiviert auch die Gerinnungskaskade, was zu einem hyperkoagulativen Zustand führt (Tay, Poh et al. 2020). Infolgedessen entwickeln COVID-19-Patienten häufiger dichte und widerstandsfähige Thromben, die schwerer zu rekanalisieren sind. Dies könnte erklären, warum in unserer Studie keiner der Patienten in der Infektionsgruppe eine vollständige Rekanalisation erreichte.

Im Gegensatz dazu induzieren COVID-19-Impfstoffe eine kontrolliertere Immunantwort. Diese ist darauf ausgelegt, gezielte Antikörper und Gedächtniszellen gegen das SARS-CoV-2-Virus zu produzieren, ohne die systemische Entzündungsreaktion zu übersteigern (Sahin, Muik et al. 2021). Auch wenn in seltenen Fällen thrombotische Ereignisse nach einer Impfung auftreten können, ist die Pathophysiologie dieser Thromben anders. Die Impf-induzierten Thromben sind oft weniger umfangreich und zeigen eine geringere Gerinnungskomplexität, was eine bessere Rekanalisation ermöglicht. Unsere Ergebnisse stützen diese pathophysiologischen Überlegungen. Die Rekanalisationsraten waren in der Impfgruppe signifikant höher, was darauf hindeutet, dass die durch die Impfung hervorgerufenen Thromben weniger resistent gegen natürliche Rekanalisationsprozesse sind. Die vollständige Rekanalisation erreichten 80 % der Patienten in der Impfgruppe, im Gegensatz zu 0 % in der Infektionsgruppe.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit anderen Studien, die zeigen, dass thrombotische Ereignisse nach COVID-19-Impfungen, obwohl sie selten sind, in der Regel eine weniger aggressive Behandlung erfordern und eine bessere Prognose haben. Zwei Kohortenstudien zeigten, dass Thrombosen nach der Impfung, wie z. B. durch den AstraZeneca-Impfstoff, oft mit einer besseren klinischen Erholung verbunden sind, sofern sie frühzeitig erkannt und behandelt werden (Greinacher, Selleng et al. 2021, Krzywicka, van de Munckhof et al. 2022). Im Gegensatz dazu zeigt eine retrospektive Studie, die auf die Häufigkeit thrombotischer Komplikationen bei kritisch kranken Patienten mit COVID-19 abzielte, dass COVID-19-assoziierte Thrombosen eine signifikant schlechtere Rekanalisation und höhere Mortalitätsraten aufweisen, was die schwerwiegenden systemischen Effekte der viralen Infektion auf die Gerinnung und Gefäßintegrität widerspiegelt (Klok, Kruij et al. 2020).

Die unterschiedliche Immunantwort, die durch eine COVID-19-Infektion im Vergleich zu einer COVID-19-Impfung ausgelöst wird, hat klare Auswirkungen auf die Pathophysiologie und das klinische Ergebnis von zerebralen Venenthrombosen. Die kontrollierte Immunreaktion nach der Impfung könnte das Risiko für schwerwiegende thrombotische Ereignisse verringern und die Rekanalisation fördern, während die hyperinflammatorische und prothrombotische Umgebung während einer Infektion das Gegenteil bewirken kann. Diese Erkenntnisse könnten entscheidend für die zukünftige Behandlung und Überwachung von Patienten sein, die ein Risiko für SVT in Zusammenhang mit COVID-19 oder der Impfung tragen.

6.4. Managementstrategien für SHVT: Einordnung unserer Ergebnisse im Kontext aktueller Behandlungsrichtlinien

Laut den DGN-Leitlinien (Weimar et al. 2023) sowie internationaler Empfehlungen (Ferro, Bousser et al. 2017) wird die Sinusvenenthrombose (SVT) initial mit Heparin therapiert, gefolgt von einer längerfristigen oralen Antikoagulation (OAK). Die Dauer der OAK richtet sich nach dem individuellen Risiko für Rezidivthrombosen. In unserer Kohorte erhielten alle Patienten eine initiale Antikoagulationstherapie mit Heparinen, wobei 63,6 % der CoV19-SHVT-Patienten und 57,6 % der non-CoV19-SHVT-Patienten niedermolekulare Heparine (NMH) erhielten, während der Rest mit unfraktioniertem Heparin (UFH) behandelt wurde.

Die Therapie verfolgt primär das Ziel, das Thrombuswachstum zu verhindern und die Rekanalisationsrate zu fördern, allerdings ohne eine direkte thrombolytische Wirkung zu haben (Aguar de Sousa, Lucas Neto et al. 2018). Unsere Daten zeigen, dass die Behandlungsintensität in Bezug auf die OAK-Nachbehandlung mit anderen Studien vergleichbar ist. Jedoch bleiben Fragen zur optimalen Dauer und Wahl der Antikoagulanzen offen, insbesondere im Vergleich von direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zu den klassischen Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Die RESPECT-CVT- Studie zeigte, dass Rivaroxaban bei Patienten mit zerebraler Venenthrombose nicht nur ähnlich wirksam, sondern auch sicherer im Hinblick auf das Blutungsrisiko war. Es wurden keine erhöhten Risiken für Rezidive unter der DOAK-Therapie festgestellt, was die DOAKs zu einer attraktiven Option für die Langzeitbehandlung macht (Yaghi, Shu et al. 2022).

Eine prospektive Meta-Analyse zeigt ebenfalls, dass eine standardisierte OAK-Therapie die Rekanalisationsrate signifikant erhöht und das Risiko für eine Rezidiv-SHVT senkt (Coutinho, Zurbier et al. 2020). In unserer Studie führten ähnliche OAK-Schemata zu einem günstigen Behandlungsergebnis, was durch einen Median des modifizierten Rankin-Scores (mRS) von 0 bei Entlassung in beiden Gruppen untermauert wird. In Bezug auf invasive Maßnahmen wie die Durchführung einer Hemikraniektomie zur Entlastung des Hirndrucks zeigt unsere Analyse, dass nur ein Patient (9,1 %) in der CoV19-SHVT-Gruppe und einer in der non-CoV19-SHVT-Gruppe diese Maßnahme benötigte. Diese niedrigen Raten stehen im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls nur wenige Fälle schwerer Komplikationen wie Hirnödeme oder intrakranielle Blutungen berichteten (Aguiar de Sousa, Lucas Neto et al. 2018). Die Mehrheit der Patienten konnte mit einer konservativen Therapie behandelt werden, ohne dass eine intensive interventionelle Therapie notwendig war. Dennoch bleibt die Frage offen, ob eine frühzeitigere, aggressivere Behandlung bei bestimmten Patienten mit schwerer COVID-19-Verläufen sinnvoll wäre, wie es in anderen Studien vorgeschlagen wurde (Baldini, Asioli et al. 2021).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass bei COVID-19-Patienten mit SHVT möglicherweise eine Anpassung der Behandlungsrichtlinien erforderlich ist. Die vergleichsweise milden Verläufe und die hohen Rekanalisationsraten in der CoV19-SHVT-Gruppe könnten darauf hindeuten, dass eine intensive Überwachung und eine frühzeitige Antikoagulationstherapie ausreichend sind, während invasive Maßnahmen nur in Ausnahmefällen erforderlich sein sollten. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls eine reduzierte Behandlungsintensität bei COVID-19-assoziierten thrombotischen Ereignissen empfehlen (Coutinho, Zurbier et al. 2020).

Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um die optimalen Antikoagulationsstrategien und Dosierungen für SHVT-Patienten, insbesondere bei COVID-19-assoziierten Fällen, genauer zu definieren. Ein zentraler Aspekt ist die Dauer der Antikoagulation, da ein längerer Einsatz von Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht. Dies gilt besonders für intrakranielle Blutungen, die eine schwerwiegende Komplikation darstellen.

Während Vitamin-K-Antagonisten (VKA) weiterhin die Standardtherapie darstellen, bieten direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) eine interessante Alternative, da sie in Studien mit einem geringeren Risiko für intrakranielle Blutungen assoziiert sind (Coutinho, Zurbier et al. 2020).

Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die Kombination verschiedener Antikoagulanzen oder eine Anpassung der Dosierung die Balance zwischen effektiver Thromboseprophylaxe und dem Blutungsrisiko verbessern könnte. Zukünftige Studien sollten sich auf diese Aspekte konzentrieren, um die Therapie von SHVT weiter zu optimieren und personalisierte Behandlungsstrategien für Hochrisikopatienten zu entwickeln.

6.5. Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf, die die Aussagekraft unserer Ergebnisse einschränken.

Erstens wurden nur Patienten einbezogen, die primär auf der neurologischen Station behandelt wurden. Dies bedeutet, dass COVID-19-Patienten, die auf anderen Stationen behandelt wurden und zusätzlich eine Sinusvenenthrombose entwickelten, in unserer Analyse fehlen. Dadurch könnte eine mögliche Verzerrung entstanden sein, da das gesamte Spektrum der COVID-19-assoziierten SHVT nicht vollständig erfasst wurde. Zweitens war das Follow-up in dieser Studie nicht standardisiert, da die Untersuchung retrospektiv erfolgte. Dies führt zu Einschränkungen in der Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit unserer Ergebnisse. Zudem könnten fehlende Daten, die im retrospektiven Design häufiger vorkommen, die Genauigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Auch die Tatsache, dass die Nachuntersuchungen nicht einheitlich und standardisiert durchgeführt wurden, stellt eine wesentliche Einschränkung dar.

Drittens wurden keine Biomarker ausgewertet, die Aufschluss über infektiologische Veränderungen oder die Immunantwort auf das COVID-19-Virus geben könnten. Dies ist besonders relevant, da entzündliche Prozesse eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der COVID-19-assoziierten SHVT spielen könnten. Die Einbeziehung von Biomarker-Daten hätte möglicherweise tiefere Einblicke in die Mechanismen der Erkrankung und deren Auswirkungen auf den Verlauf der SHVT gegeben. Darüber hinaus fehlt eine detaillierte Subdifferenzierung des COVID-19-Virus in unserer Studie. Verschiedene Virusvarianten könnten unterschiedliche klinische Verläufe und Komplikationen hervorrufen, die in unserer Analyse nicht berücksichtigt wurden. Eine Differenzierung nach Virusvarianten wäre für ein umfassenderes Verständnis der COVID-19-assoziierten SHVT von großem Nutzen gewesen.

Schließlich ist die geringe Anzahl an Patienten, die über einen Zeitraum von 10 Jahren identifiziert wurden, eine weitere Limitation. Diese geringe Fallzahl erschwert weitergehende statistische Analysen, wie multivariate Modellierungen oder detailliertere Subanalysen, und schränkt somit die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse ein. Insgesamt machen diese Limitationen deutlich, dass zukünftige Studien prospektiv und standardisiert durchgeführt werden sollten, um die Ergebnisse weiter zu validieren und ein umfassenderes Verständnis der SHVT, insbesondere im Kontext von COVID-19, zu ermöglichen. Weiterführende Untersuchungen sollten zudem Biomarker einbeziehen und eine differenzierte Analyse der COVID-19-Virusvarianten anstreben.

6.6. Schlussfolgerung

In dieser monozentrischen Studie zeigte sich keine Tendenz zu einer höherer Schwere von CoV19-SHVT im Vergleich zu non-CoV19-SHVT in Bezug auf klinische Merkmale, Bildprofile oder Ergebnisse. Dennoch sind größere beobachtende Datensätze mit einer sorgfältigen Untersuchung von SHVT-Patienten erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

Die Limitationen dieser Studie, einschließlich ihres retrospektiven Designs und der begrenzten Anzahl von Patienten, betonen die Notwendigkeit weiterer Forschungsbemühungen. Zukünftige Studien sollten eine breitere Patientenkohorte und standardisierte Protokolle für die Untersuchung von SHVT-Patienten einschließen, um eine umfassendere Analyse der Schwere und der damit verbundenen Faktoren vorzunehmen.

Eine vertiefte Untersuchung der Pathophysiologie von CoV19-SHVT und seiner Beziehung zu anderen thrombotischen Ereignissen könnte Einblicke in präventive und therapeutische Ansätze bieten. Darüber hinaus ist eine längere Nachverfolgung mit Fokus auf Patientenberichterstattung und kognitiven Ergebnissen notwendig, um potenzielle Langzeitfolgen von CoV19-SHVT zu verstehen und angemessene Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Insgesamt unterstreicht diese Studie die Bedeutung weiterer Forschungsbemühungen, um das Verständnis von CoV19-SHVT zu vertiefen, potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren und optimale Behandlungsansätze zu entwickeln.

7. Literaturverzeichnis

Abdalkader, M., et al. (2021). "Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 patients: a multicenter study and review of literature." Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases **30**(6): 105733.

Aguiar de Sousa, D., et al. (2018). "Recanalization in cerebral venous thrombosis: a systematic review and meta-analysis." Stroke **49**(8): 1828-1835.

Al-Mufti, F., et al. (2021). "Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study." American Journal of Neuroradiology **42**(7): 1196-1200.

Appenzeller, S., et al. (2005). "Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis." Clinical neurology and neurosurgery **107**(5): 371-378.

Arnold, D. M. (2022). "Heparin or nonheparin anticoagulants for VITT." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **139**(23): 3358-3359.

Asadi-Pooya, A. A. and L. Simani (2020). "Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review." Journal of the neurological sciences **413**: 116832.

Baldini, T., et al. (2021). "Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis." European journal of neurology **28**(10): 3478-3490.

Banks, J. L. and C. A. Marotta (2007). "Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis." Stroke **38**(3): 1091-1096.

Barboza, M. A., et al. (2018). "A practical score for prediction of outcome after cerebral venous thrombosis." Frontiers in neurology **9**: 882.

Barnett, H. and H. Hyland (1953). "Non-infective intracranial venous thrombosis." Brain **76**(1): 36-49.

Bhutia, S., et al. (1996). "Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism." Cochrane database of systematic reviews **2015**(5).

Böhmer, M. M., et al. (2020). "Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series." The Lancet Infectious Diseases **20**(8): 920-928.

Bousser, M.-G. and J. M. Ferro (2007). "Cerebral venous thrombosis: an update." The Lancet Neurology **6**(2): 162-170.

Brott, T. and H. Adams (1989). "National Institute Health Stroke Scale (NIHSS)." PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database **6**.

Canhão, P. c., et al. (2008). "Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis?" Stroke **39**(1): 105-110.

Capecchi, M., et al. (2018). "Cerebral venous sinus thrombosis." Journal of Thrombosis and Haemostasis **16**(10): 1918-1931.

Cattaneo, M., et al. (1997). "A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V: Q506)." Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology **17**(9): 1662-1666.

Chen, Y., et al. (2022). "New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination." Immunology **165**(4): 386-401.

Coutinho, J. (2015). "Cerebral venous thrombosis." Journal of Thrombosis and Haemostasis **13**: S238-S244.

Coutinho, J. M. and J. Stam (2010). "How to treat cerebral venous and sinus thrombosis." Journal of Thrombosis and Haemostasis **8**(5): 877-883.

Coutinho, J. M., et al. (2020). "Effect of endovascular treatment with medical management vs standard care on severe cerebral venous thrombosis: the TO-ACT randomized clinical trial." JAMA neurology **77**(8): 966-973.

Crackower, M. A., et al. (2002). "Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function." Nature **417**(6891): 822-828.

Crombé, D., et al. (2003). "Isolated deep cerebral venous thrombosis diagnosed on CT and MR imaging. A case study and literature review." JBR BTR **86**(5): 257-261.

De Bruijn, S. and J. Stam (1999). "Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis." Stroke **30**(3): 484-488.

Dentali, F., et al. (2006). "Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis." Blood **107**(7): 2766-2773.

Dosquet, C., et al. (1995). "Cytokines and thrombosis." Journal of cardiovascular pharmacology **25**: S13-S19.

- Einhäupl, K., et al. (2006). "EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis." European journal of neurology **13**(6): 553-559.
- Einhäupl, K., et al. (1991). "Heparin treatment in sinus venous thrombosis." The Lancet **338**(8767): 597-600.
- Ferro, J., et al. (2003). "Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis." Cerebrovascular diseases **15**(1-2): 78-83.
- Ferro, J. M., et al. (2017). "European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology." European stroke journal **2**(3): 195-221.
- Ferro, J. M. and P. Canhão (2014). "Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management." Current cardiology reports **16**: 1-10.
- Ferro, J. M., et al. (2004). "Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)." Stroke **35**(3): 664-670.
- Flaumenhaft, R., et al. (2022). "Vasculopathy in COVID-19." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **140**(3): 222-235.
- Ford, K. and M. Sarwar (1981). "Computed tomography of dural sinus thrombosis." American Journal of Neuroradiology **2**(6): 539-543.
- Garcia, S., et al. (2021). "Initial findings from the North American COVID-19 myocardial infarction registry." Journal of the American College of Cardiology **77**(16): 1994-2003.
- Gralinski, L. E., et al. (2018). "Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis." MBio **9**(5): 10.1128/mbio.01753-01718.
- Greinacher, A., et al. (2022). "Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): update on diagnosis and management considering different resources." Journal of Thrombosis and Haemostasis **20**(1): 149-156.
- Greinacher, A., et al. (2022). Pathogenesis of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Seminars in hematology, Elsevier.
- Greinacher, A., et al. (2021). "Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **138**(22): 2256-2268.
- Greistorfer, T. and P. Jud (2023). "Pathophysiological Aspects of COVID-19-Associated Vasculopathic Diseases." Thrombosis and Haemostasis.

Hacke, W. and K. Poeck (2016). Neurologie, Springer.

Hameed, S. and M. Wasay (2020). "Cerebral venous sinus thrombosis associated with coronavirus infection (covid-19)." Pakistan Journal of Neurological Sciences (PJNS) **15**(3): 60-65.

Hart, R. G., et al. (2012). "Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial." Stroke **43**(6): 1511-1517.

Hartel, M., et al. (2015). "Cerebral venous sinus thrombosis." Phlebology **30**(1): 3-10.

Hartfield, D. (2010). "Iron deficiency is a public health problem in Canadian infants and children." Paediatrics & child health **15**(6): 347-350.

Hasöksüz, M., et al. (2020). "Coronaviruses and sars-cov-2." Turkish journal of medical sciences **50**(9): 549-556.

Hirsh, J. and R. Raschke (2004). "Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." Chest **126**(3): 188S-203S.

Houman, M., et al. (2007). "Behcet's disease in Tunisia demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients." Clinical and Experimental Rheumatology **25**(4): S58.

Huang, P.-H., et al. (2010). "Iron deficiency anemia-a rare etiology of sinus thrombosis in adults." Acta Neurol Taiwan **19**(19): 125-130.

Itrat, A., et al. (2006). "Pathophysiology of cerebral venous thrombosis--an overview." JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association **56**(11): 506.

Jaiswal, V., et al. (2022). "Cerebral venous sinus thrombosis following COVID-19 vaccination: a systematic review." Journal of Primary Care & Community Health **13**: 21501319221074450.

Jimenez, S., et al. (2021). "Incidence, risk factors, clinical characteristics and outcomes of deep venous thrombosis in patients with COVID-19 attending the Emergency Department: results of the UMC-19-S8." European Journal of Emergency Medicine **28**(3): 218-226.

Jose, R. J. and A. Manuel (2020). "COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation." The Lancet. Respiratory Medicine.

Kellermair, L. (2023). "Sinus-und Kortikalvenenthrombose: das Chamäleon des sekundären Kopfschmerzes." psychopraxis. neuropraxis **26**(5): 260-263.

Kim, A. W. and J. D. Trobe (2000). "Syndrome simulating pseudotumor cerebri caused by partial transverse venous sinus obstruction in metastatic prostate cancer." American journal of ophthalmology **129**(2): 254-256.

Klok, F., et al. (2020). "Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19." Thrombosis research **191**: 145-147.

Kosinski, C. M., et al. (2004). "Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis?" Stroke **35**(12): 2820-2825.

Kothari, R. U., et al. (1996). "The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes." Stroke **27**(8): 1304-1305.

Krzywicka, K., et al. (2022). "Cerebral venous thrombosis due to vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after a second ChAdOx1 nCoV-19 dose." Blood **139**(17): 2720-2724.

Kushner, A., et al. (2022). Virchow triad. StatPearls [Internet], StatPearls Publishing.

Lee, D. J., et al. (2017). "Management and outcome of spontaneous cerebral venous sinus thrombosis in a 5-year consecutive single-institution cohort." Journal of neurointerventional surgery **9**(1): 34-38.

Lee, Y., et al. (2022). "Venous thromboembolism in COVID-19 patients and prediction model: a multicenter cohort study." BMC Infectious Diseases **22**(1): 462.

Lindgren, E., et al. (2020). "Acute symptomatic seizures in cerebral venous thrombosis." Neurology **95**(12): e1706-e1715.

Linn, J., et al. (2007). "Diagnostic value of multidetector-row CT angiography in the evaluation of thrombosis of the cerebral venous sinuses." American Journal of Neuroradiology **28**(5): 946-952.

Lippi, G. and E. J. Favaloro (2022). Cerebral venous thrombosis developing after COVID-19 vaccination: VITT, VATT, TTS, and more. Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Thieme Medical Publishers, Inc.

Louw, V. J. and N. A. Ntusi (2019). "Virchow's triad revisited." SAMJ: South African Medical Journal **109**(11): 822-823.

Mahale, R., et al. (2017). "Decompressive surgery in malignant cerebral venous sinus thrombosis: what predicts its outcome?" Journal of thrombosis and thrombolysis **43**: 530-539.

Makris, M., et al. (2021). "Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT)." Research and practice in thrombosis and haemostasis **5**(5).

Malik, Y. A. (2020). "Properties of coronavirus and SARS-CoV-2." The Malaysian journal of pathology **42**(1): 3-11.

Meder, J., et al. (1994). "Venous territories of the brain." Journal of Neuroradiology= Journal de Neuroradiologie **21**(2): 118-133.

Meininger, V., et al. (1985). "Dural venous sinus occlusions in hemopathies." Revue Neurologique **141**(3): 228-233.

Miesbach, W. and M. Makris (2020). "COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation." Clinical and applied thrombosis/hemostasis **26**: 1076029620938149.

Miranda, B. A. (2011). Thrombotic recurrent events after cerebral vein thrombosis.

Misra, U., et al. (2012). "Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial." European journal of neurology **19**(7): 1030-1036.

Organization, W. H. (2020). "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 73."

Park, S. E. (2020). "Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19)." Clinical and experimental pediatrics **63**(4): 119.

Patel, S. I., et al. (2015). "Cerebral venous thrombosis: current and newer anticoagulant treatment options." The neurologist **20**(5): 80-88.

Pathak, A., et al. (2020). "Clinico-radiological profile of CVT patients and its correlation with D-dimer." Journal of Clinical Neuroscience **78**: 139-142.

Pavord, S. and M. Makris (2022). "Second-dose VITT: rare but real." Blood **139**(17): 2581.

Paz Ocaranza, M., et al. (2020). "Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease." Nature Reviews Cardiology **17**(2): 116-129.

Perry, R. J., et al. (2021). "Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study." The Lancet **398**(10306): 1147-1156.

Poissy, J., et al. (2020). "Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence." Circulation **142**(2): 184-186.

Rezoagli, E., et al. (2018). "The effect of recanalization on long-term neurological outcome after cerebral venous thrombosis." Journal of Thrombosis and Haemostasis **16**(4): 718-724.

Rizk, J. G., et al. (2021). "Clinical characteristics and pharmacological management of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis: a review." JAMA cardiology **6**(12): 1451-1460.

Rodallec, M. H., et al. (2006). "Cerebral venous thrombosis and multidetector CT angiography: tips and tricks." Radiographics **26**(suppl_1): S5-S18.

Rodriguez-Leor, O., et al. (2021). "In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients: COVID-19 in STEMI." EuroIntervention **16**(17): 1426.

Rosendaal, F. R. (2005). "Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior." ASH Education Program Book **2005**(1): 1-12.

Sahin, U., et al. (2021). "BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans." Nature **595**(7868): 572-577.

Saidani, A., et al. (2021). Cerebral venous thrombosis in Covid-19, Eur Respiratory Soc.

Saposnik, G., et al. (2011). "Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." Stroke **42**(4): 1158-1192.

Schulz, J. B., et al. (2021). "COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany." Annals of neurology **90**(4): 627-639.

Scully, M., et al. (2021). "Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination." New England Journal of Medicine **384**(23): 2202-2211.

Scutelnic, A., et al. (2022). "Management of cerebral venous thrombosis due to adenoviral COVID-19 vaccination." Annals of neurology **92**(4): 562-573.

Silvis, S., et al. (2018). "Cancer and risk of cerebral venous thrombosis: a case-control study." Journal of Thrombosis and Haemostasis **16**(1): 90-95.

Singer, D. E., et al. (2004). "Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." Chest **126**(3): 429S-456S.

Söffker, G., et al. (2023). "10 Kernaussagen zur S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“." Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin **118**(5): 362-365.

Stam, J. (2005). "Thrombosis of the cerebral veins and sinuses." New England Journal of Medicine **352**(17): 1791-1798.

Stam, J., et al. (1991). "Heparin treatment for cerebral venous and sinus thrombosis." The Lancet **338**(8775): 1154.

Stolz, E., et al. (2004). "Influence of recanalization on outcome in dural sinus thrombosis: a prospective study." Stroke **35**(2): 544-547.

Tan, B. K., et al. (2021). "Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis." Thorax **76**(10): 970-979.

Tang, N., et al. (2020). "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia." Journal of Thrombosis and Haemostasis **18**(4): 844-847.

Tanislav, C., et al. (2011). "Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis." BMC neurology **11**: 1-5.

Tay, M. Z., et al. (2020). "The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention." Nature Reviews Immunology **20**(6): 363-374.

Teasdale, G. and B. Jennett (1976). "Assessment and prognosis of coma after head injury." Acta neurochirurgica **34**: 45-55.

Théaudin, M., et al. (2010). "Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis? A series of 12 patients." Stroke **41**(4): 727-731.

Tobinick, E. and C. P. Vega (2006). "The cerebrospinal venous system: anatomy, physiology, and clinical implications." MedGenMed **8**(1): 53.

Tufano, A., et al. (2014). "Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis." Blood Transfusion **12**(Suppl 1): s337.

Tufano, A., et al. (2021). "Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: a systematic review with meta-analysis." Journal of clinical medicine **10**(21): 4925.

Uddin, M. A., et al. (2006). "Cerebral venous system anatomy." Journal of Pakistan Medical Association **56**(11): 516.

Uzun, G., et al. (2021). "The use of IV immunoglobulin in the treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **138**(11): 992-996.

van den Bergh, W. M., et al. (2005). "The spectrum of presentations of venous infarction caused by deep cerebral vein thrombosis." Neurology **65**(2): 192-196.

Van der Hulle, T., et al. (2014). "Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous

thromboembolism: a systematic review and meta-analysis." Journal of Thrombosis and Haemostasis **12**(3): 320-328.

van Es, N., et al. (2014). "Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **124**(12): 1968-1975.

van Kammen, M. S., et al. (2020). "Late seizures in cerebral venous thrombosis." Neurology **95**(12): e1716-e1723.

Wang, Y., et al. (2016). "Nephrotic syndrome may be one of the important etiologies of cerebral venous sinus thrombosis." Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases **25**(10): 2415-2422.

Wasay, M., et al. (2019). "New oral anticoagulants versus warfarin for cerebral venous thrombosis: a multi-center, observational study." Journal of Stroke **21**(2): 220.

Wolberg, A. S., et al. (2012). "Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited." Anesthesia & Analgesia **114**(2): 275-285.

Wolf, B. S., et al. (1955). "The diagnostic value of the deep cerebral veins in cerebral angiography." Radiology **64**(2): 161-177.

Yaghi, S., et al. (2022). "Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): a multicenter international study." Stroke **53**(3): 728-738.

Zhou, F., et al. (2020). "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." The Lancet **395**(10229): 1054-1062.

Weimar C. et al. Zerebrale Venen- und Sinusthrombose, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien.

8. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u>	Alters- und Geschlechtsverteilung der zerebralen venösen und sinusvenösen Thrombose (SVT) bei Erwachsenen
<u>Abbildung 2:</u>	Anatomie der zerebralen Venen und Sinus
<u>Abbildung 3:</u>	Algorithmus für das Management von SVT
<u>Abbildung 4:</u>	COVID-19-assoziierten Vaskulopathien
<u>Abbildung 5:</u>	Diagnostische Kriterien für VITT und klinische Manifestation von VITT
<u>Abbildung 6:</u>	Flussdiagramm der Patientenselektion in der vorliegenden Studie
<u>Abbildung 7:</u>	Altersverteilung
<u>Abbildung 8:</u>	Verteilung der betroffenen Sinus- und Hirnvenen
<u>Abbildung 9:</u>	Analyse des funktionellen Ergebnisses bei Entlassung (9A) und bei letzter Nachbeobachtung (9B)
<u>Abbildung 10:</u>	CVT-GS als Scala zur Prognose der 30-Tage-Todesrate bei Entlassung

9. Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u>	Risikofaktoren für Sinus- und Hirnvenenthrombose
<u>Tabelle 2:</u>	Glasgow Coma Scale zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes
<u>Tabelle 3:</u>	National Institutes of Health Stroke Scale score (NIHSS)
<u>Tabelle 4:</u>	modified Rankin Scale zur Beurteilung des funktionellen Ergebnisses
<u>Tabelle 5:</u>	Demographische Daten der Patientenkohorte zwischen CoV19-SVT und non-CoV19-SVT
<u>Tabelle 6:</u>	Risikofaktoren der Patientenkohorte zwischen CoV19-SVT und non-CoV19-SVT
<u>Tabelle 7:</u>	Klinische Präsentation, Diagnostik und Laborparameter zwischen beiden Gruppen
<u>Tabelle 8:</u>	Akute Therapie und Behandlungsergebnis bei Entlassung
<u>Tabelle 9:</u>	Funktionelles Ergebnis bei Nachbeobachtung (nach 6 Monaten und bei letzter Nachbeobachtung)
<u>Tabelle 10:</u>	Spezifische Unterschiede zwischen CoV19-SVT (Impfung vs. Infektion)
<u>Tabelle 11:</u>	Klinisches und Diagnostisches Profil sowie Behandlungsergebnis von CoV19-SVT (Impfung vs.

10. Abkürzungsverzeichnis

SHVT	Sinus- und Hirnvenenthrombose
CSVT	Cerebral venous thrombosis
COVID-19	Coronavirus Disease 19
SARS-CoV-2	Severe-acute-respiratory-syndrome-related coronavirus 2
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
VTE	Venöse Thromboembolie
ATE	Arterielle Thromboembolie
ISCVT	International Study on cerebral and dural Sinuses thrombosis
ACP	Aktiviertes Protein C
MTHFR	Methylenetetrahydrofolat-Reduktase
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
CT	Computertomographie
MRT	Magnetrezonanztomographie
EEG	Elektroenzephalographie
ETP	Epilepsietypische Potentiale
TVT	Tiefe Venenthrombose
NMH	Niedermolekulares Heparin
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K Antagonist
NOAK	Neue orale Antikoagulation
DOAK	Direkte orale Antikoagulation
INR	International normalized ratio
ICP	Intracranial Pressure
IIH	Idiopathische intrakranielle Hypertension
IL-6	Interleukin-6
RAS	Renin-Angiotensin-System
ACE-2	Angiotensin-Converting Enzym
ICU	Intermediate Care Unit
VITT	Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie

HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
PF4	Platelet-Factor 4
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
GCS	Glasgow Coma Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
mRS	modified Rankin Scale
CVT-GS	Cerebral venous thrombosis-grading Scale
CRP	C-reactives Protein
ICH	Intracranial Hemorrhage
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
IQR	Interquartilsabstand

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Stefan Gerner für die Überlassung des Themas, seine kompetente Betreuung und die wertvollen wissenschaftlichen Anregungen während dieser Arbeit. Ebenso danke ich der Klinik für die Unterstützung und die Ressourcen, die mir während meiner Forschung zur Verfügung standen.

Besonderer Dank geht an meinen Ehemann, dessen unerschütterliche Unterstützung, Geduld und Verständnis in jeder Phase dieser Arbeit von unschätzbarem Wert waren. Ohne seinen Rückhalt wäre diese Arbeit nicht in dieser Form möglich gewesen.

Ich möchte meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für ihre stetige Unterstützung und ihren Glauben an mich danken. Ebenso danke ich meinem Bruder und meiner Schwester für ihre fortwährende Ermutigung und ihr Verständnis, die mir in allen Phasen dieser Arbeit stets zur Seite standen.