

# Aju venoosete siinuste tromboos

Mark Braschinsky<sup>1</sup>, Riina Vibo<sup>1</sup>, Karin Rallmann<sup>1</sup>, Andres Asser<sup>1</sup>, Tiiu Tomberg<sup>1,2</sup> –

<sup>1</sup>TÜ närvikliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

aju venoossed siinused, tromboos, kliiniline pilt, diagnoosimine

**Aju venoossed siinused on kõvakelme lestmete vahel moodustunud urked, mis koguvad verd suuraju veenidest ja suubuvad sisemisse kägiveeni. Venoossed siinused võivad tromboseeruda erinevatel lokaalsetel ja süsteemsetel põhjustel, kusjuures haigus võib avalduda äärmiselt heterogeense kliinilise sümptomaatikaga. Siinustromboosi diagnoosihüpotees vajab tõestust radioloogiliste uuringute abil ja õigeaegse diagnoosimise korral saab siinustromboosi edukalt ravida üle 90%-l juhtudest. Artiklis käsitletakse siinustromboosi kliinilist pilti, diagnoosimist ja ravi ning esitatakse andmed TÜ Kliinikumi neuroloogiaosakonnas ravitud juhtude kohta.**

Aju venoosete siinuste ja/või veenide tromboos (ingl *cerebral sinus and venous thrombosis*) on suhteliselt harva esinev vaskulaarne haigus, mis moodustab 0,5% kõikidest insultidest (1). Siinustromboosi (ST) on esimest korda kirjeldatud 19. sajandi alguses, kui seda peeti infektsioosseks tüsistuseks, mis oli diagnoositav vaid lahangu. ST oli toona tõsise prognoosiga. Konventsionaalse angiograafia ajastul ST diagnoosimine märgatavalt paranes, koos sellega vähenes suremus, kuigi püsis esialgu 50% juures. Tänapäevaste diagnostikameetodite kompuutertomograafia (KT) ja magnetresonants-tomograafia (MRT) kasutuselevõtuga, millele on lisandunud uued angiograafilised meetodid (vastavalt KTA ja MRA), on suremus ST korral vähenenud alla 10%. Praeguste arusaamade kohaselt on ST üldiselt hea, kuid siiski ettearvatamatu prognoosiga haigus (2).

Vaatamata visualiseerimismeetodite rakendamisele ja diagnostika paranemisele võib ST diagnoosimine valmistada ka tänapäeval raskusi, mis on tingitud kliiniliste tunnuste heterogeensusest ja haiguse alaägedast kulust. Artikli **eesmärgiks** on anda ülevaade ST riskiteguritest, kliinilistest tunnustest ja kulust, diagnoosimisest ning nüüdisaegse ravi kontseptsioonidest. Lisatud on haigusjuht ja retrospektiivne analüüs Tartu Ülikooli Kliinikumis viimase 10 aasta vältel diagnoositud ST-juhtudest.

## Esinemissagedus

ST võib tekkida igas vanuses, kuid naistel on haigestumus 1,5–5 korda suurem kui meestel (3). Eristatakse kolme erinevat kuluvarianti (4):

- äge, sümptomid kujunevad välja 2 päeva jooksul,
- alaäge, sümptomid tekivad 30 päeva jooksul ning
- krooniline, haiguspilt kujuneb kauem kui 30 päeva jooksul.

Kõige sagedamini – kuni pooltel juhtudel – esineb haiguse alaäge vorm. Kõige harvem, kuid kliiniliselt raskemini diagnoositav on krooniline kulg, mis moodustab kuni viiendiku kõikidest ST diagnoositud juhtudest. Haiguse kulg ei sõltu haigestunud inimese vanusest, tromboosi lokaliseerumisest ega esinevatest riskiteguritest (5).

Tromboosi paikmed on erinevad (3). Suurima sagedusega on ülemise noolurke (*s. sagittalis superior*) tromboos (60–80% ST-juhtudest), järgnevad ristisiinuse ehk *s. transversus*'e (kuni 25%) ning sigmaurke ehk *s. sigmoideus*'e (umbes 20%) tromboos. Hulgakoldeline tromboos esineb 35–40%-l ST-juhtudest.

## Etioloogia

ST põhjused võivad olla nii lokaalsed kui ka süsteemsed (vt tabel 1). Samas peab tõdema, et kuni 35%-l juhtudest jääb etioloogiline tegur selgitamata, teisalt on aga sagedane mitme riskiteguri

**Tabel 1. Siinustromboosi põhjused**

Lokaalsed põhjused (10–20%)	Süsteemsed põhjused (60–80%)
<p><b>Infektsioossed:</b> otiiit, sinuiit, mastoidiit, empüeem jt.</p> <p><b>Mitteinfektsioossed:</b> kasvaja, trauma, arteriovenoosne fistul, operatsiooni- või lumbaalpunktsioonijärgne seisund jt.</p>	<p><b>Infektsioossed:</b> bakteriaalne, viiruslik, parasitaarne, seeninfektsioon.</p> <p><b>Süsteemne haigus:</b> Becheti tõbi, süsteemne erütematoosne luupus, Crohni tõbi, sarkoidoos, Wegeneri granulomatoos jt.</p> <p><b>Pahaloomulised kasvajad.</b></p> <p><b>Verehaigused:</b> polütsüteemia, trombotsüteemia, aneemia.</p> <p><b>Trombofiilia:</b> proteiin C ja S puudulikkus, antifosfolipiidsündroom, homotsüstinuuria, plasminogeeni puudulikkus jt.</p> <p><b>Toksilised ja iatrogeensed põhjused:</b> suukaudsed kontratseptiivid, steroidid, veenisine kateeter, ovaariumide stimulatsioon jms.</p> <p><b>Muud põhjused:</b> rasedus ja rasedusejärgne periood, nefrootiline sündroom, hüpertüreoidism.</p>

koosinemine. Kõige sagedasemaks ST põhjuseks on süsteemsed haigused, millest omakorda esmatähtsad on pärilikud trombofiiliad, mis moodustavad 20–30% süsteemsetest põhjustest (6). Haigestumise risk on suurem näiteks suukaudseid kontratseptiive tarvitavatel ning perinataalses perioodis naistel. Uuringutega on näidatud, et selliste riskitegurite koosinemine nagu nais-sugu, migreen (eriti auraga vorm) ja suukaudsete kontratseptiivide tarvitamine suurendab isheemiliste atakkide riski kümneid kordi (7).

### Diagnoosimine

ST diagnoosimisel on määrava tähtsusega põhjalik anamnees ning sümptomite alusel haiguse kahtlustamine. Õigel ajal tehtud instrumentaalsed uuringud (KTA, MRA, konventsionaalne angiograafia) võimaldavad haigust suhteliselt kergesti diagnoosida. Samas peab tõdema, et ST kliiniline väljendus on äärmiselt heterogeenne, seda nii juba mainitud kuluvariantide kui ka üksikute sümptomite esinemise tasemel. Selle väite kinnitamiseks on allpool toodud haigusjuhu kirjeldus.

Haiguse kõige universaalsem sümptom on peavalu – seda kaebab 70–90% haigetest (1). See võib olla nii esmane (kuni 72%) kui ka ainus sümptom (umbes 10%-l). ST korral pole peavalu kuigi spetsiifiline, võimalikud on väga erinevad väljendusviisid: pigem difuusne kui lokaliseeritav (vastavalt 60% ja 40%), pigem püsiv kui vahelduv. Tüüpiliselt süveneb valu pikali asendis ja ärkamisel (seos venoosse rõhu tõusuga), on tavaliselt tugev ning allub halvasti analgeetilisele ravile. Tugeva äkkpeavalu tekkimise ning muude orgaaniliste

põhjuste puudumise korral tuleb alati kahtlustada STd (8). ST puhul esineva peavalu diagnoosikriteeriumid on kirjas rahvusvahelise peavalude klassifikatsiooni 2. väljaandes (9), kuid igapäevases kliinilises praktikas on selle klassifikatsiooni kasutamine pigem retrospektiivse väärtusega.

Teised ST sümptomid võivad olla

- krambisündroom (35–50%, v.a rasedusaegses ja -järgses perioodis kuni 75%),
- neuroloogiline koldeleid (40–60%),
- teadvushäired (15–30%),
- intrakraniaalse rõhu tõus (20–40%).

Tavapärane on mitme sümptomi koosinemine: kõige sagedasemaks kombinatsiooniks on peavalu koos krambisündroomi ja neuroloogilise koldeleiuga. Viimane võib olla samuti äärmiselt heterogeenne ning sõltub ajukahjustuse lokalisatsioonist ja ulatusest. ST korral on ajuparenhüümi kahjustus sekundaarne ja tingitud venoosse äravoolu häirest. Võivad esineda nii isheemilised kolded (mis sageli ei vasta teadaolevatele arteriaalse verevarustuse aladele) kui ka hemorraagiad (ajusisene või subarahnoidaalne hemorraagia). Pole välistatud mõlemat tüüpi kahjustuse koosinemine, samuti võib tekkida ka esmalt isheemilise kolde hemorraagiline transformatsioon ning lisanduda turseelemendid.

**Radioloogilised uuringud** on ST diagnoosimisel äärmiselt olulised. ST radioloogiline diagnoos põhineb tromboseerunud siinuse/veenide ning sellest tuleneva ajuparenhüümi kahjustuse visualiseerimisel (1). Sageli on esmaseks uuringuks KT, kus leitakse kas ajuhemorraagia, infarkt, ajuturse või nende kombinatsioon, eriti iseloomulik on



Joonis 1. Nn tühja delta sümptom KT-uuringul kontrastainega.

kahepoolne hemorraagiline infarkt. On leitud, et ca 25%-l juhtudest võib leid olla normipärane (1). Kõige sagedasem otsene tromboosi tunnus on KT-uuringul visualiseeritav nn tühja delta sümptom, kui kontrastaine manustamise järel leitakse kolmnurkse kujuga kontrasteerumata ülemise sagitaalsiinuse lõpposa (vt jn 1). Haiguse esimesel viiel päeval võib ST olla KT-uuringul mittenähtav. Natiivuurikul võib ilmnedagi veel nn väadisümptom – tihedad tromboseerunud kortikaalsed veenid. ST kahtluse korral tehakse KTA, mis võimaldab täpsemini visualiseerida tromboseerunud siinust.

Kuigi MRT on tundlikum ning paljude autorite poolt tunnustatud tromboosi ja ajuparenhüümi kahjustuste visualiseerimise eelismetod, on eri ajal tehtud uuringul tromboseerunud siinus visualiseeritav erinevalt (vt tabel 2). See asjaolu raskendab ST diagnoosimist MRT-uuringul, eriti ägedas staadiumis. Alates 15. haiguspäevast algab tavaliselt siinuse rekanaliseerumine ning siinus muutub isointensiivseks kõikides MRT režiimides.

Angiograafiliste uuringute üheks puuduseks on raskused siinuse tromboosi ja hüpoplaasia eristamisel, arvestades venoosete siinuste anatoomilist varieeruvust. Sagedamini täheldatakse vasema ristisiinuse hüpoplaasiat (4). Diagnoosimine on raskendatud ka siinuse osalise oklusiooni korral. Lisaks sellele võib MRT-uuringul esineda sageli nn vooluarterfakte, mis võivad viia valepositiivsete vastusteni. Üheks täiendavaks diagnoosimise võimaluseks on MRT T2\*-uuringusekvenssi (*gradient-echo sequence*) kasutamine, eriti esimestel haiguspäevadel, kui tavarežiimid on vähem tundlikud. Samuti on see meetod kasulik kortikaalsete veenide tromboosi ja väikeste hemorraagiade esiletoomiseks (1, 10). Kui KT- või MRT-uuringul ei saa selgust ST esinemise suhtes, tuleb mõningatel juhtudel kasutada konventsionaalset angiograafiat.

### Ravi

ST raviküsimusi on põhjalikult käsitlenud Euroopa Neuroloogiaseltside Föderatsiooni ravijuhendis (11). ST diagnoosimise järel tuleb kohe alustada antikoagulantravi hepariiniga. Vahetult enne esimese annuse manustamist tuleb määrata aktiveeritud partiaalse tromboplastiini aeg (APTT), kuna selle baasväärtus on aluseks edasise hepariinravi reguleerimisel. Hepariinravi ajal peab APTT väärtus olema baasväärtusest kaks korda suurem. Tähelepanuväärne on fakt, et intratserebraalse hemorraagia esinemist ST puhul ei peeta hepariinravi vastunäidustuseks. On uuritud trombolüüsi kasutamise võimalusi ST korral (12), kuid olemasolevate uuringuandmete vähesuse ja vastuoluliste tulemuste tõttu ei kuulu see meetod praegu ST ravisoovituste hulka. Trombolüüs võib olla alternatiiviks ainult sel juhul, kui patsiendi seisund halveneb, vaatamata adekvaatsele antikoagulantravile hepariiniga ning hemorraagiade puudumisele. Selle ravimeetodi kasutamiseks pole veel selge toimeaine, optimaalne annus ega manustamisviis (11).

Tabel 2. Siinustromboosi tunnused MRT-uuringu erinevates režiimides

Aeg tromboosi algusest	T1	T2
1.–3. (5.) päev	isointensiivne	hüpointensiivne
5.–15. päev	hüperintensiivne	hüperintensiivne
alates 15. päevast	isointensiivne	isointensiivne

Ravi hepariiniga peab jätkuma kuni ägeda faasi möödumiseni, seejärel alustatakse suukaudset antikoagulantravi varfariiniga. Suukaudse ravi kestus sõltub olemasolevatest riskiteguritest:

- 3 kuud, kui on tegemist esmase STga ja mööduva riskiteguriga (nt lokaalne infektsioon);
- 6–12 kuud, kui ST on idiopaatiline või esineb väikese riskiga hereditaarne trombofília;
- ravi on kestev juhul, kui on diagnoositud suure riskiga koagulopaatia või esinevad korduvad ST-episoodid.

### Prognosis ja kordumise risk

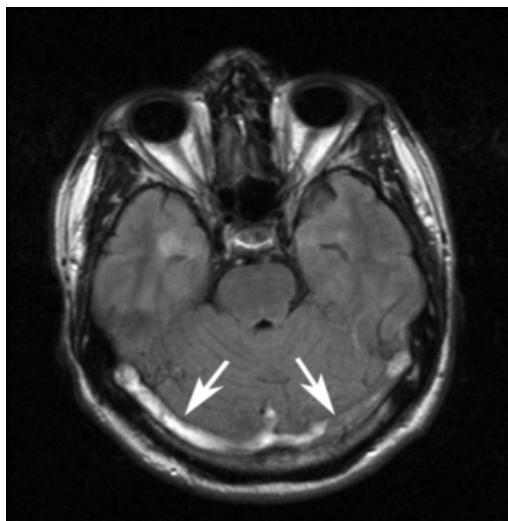
Nagu eespool juba mainitud, on tänapäeval ST prognoos üldiselt hea, kuid ettearvatu (2). ST korral on suremus 6–10%. Igapäevaelus säilitab iseseisvalt toimetuleku 90% patsientidest, neuroloogiline jääkdefitsiit esineb 22–44%-l juhtudest (2). Kooma haiguse varajases etapis, hemorraagiline ST, haiguse kiire progresseerumine ning raske põhihaigus (nt infektsioon, maligniteet) on halva prognoosiga. Pikaajalist prognoosi mõjutavad enamasti samad tegurid, mis määravad ka suremuse: vanus, haiguse raskusaste hospitaliseerimisel, vähemalt kaks krambihooгу vaatamata adekvaatsele antiepileptilisele ravile, venoosse infarkti esinemine, infarkti hemorraagiline transformatsioon ning rase-

duse ja/või rasedusjärgse perioodiga seotud ST. Kaugtulemusi ei mõjuta patsiendi sugu, tromboosi lokalisatsioon, samuti peavalu, papillödeemi ning meningismi esinemine (2).

Haiguse kordumise risk sõltub esinevatest riskiteguritest ning on alla 10% (13), olles veidi suurem esimese 12 kuu jooksul pärast haigestumist. Haiguse kordusriski vähendab riskitegurite vältimine, näiteks loobumine suitsetamisest ja suukaudsete rasestumisvastaste pillide kasutamisest. Rasestumise vältimine ei kuulu soovitude hulka, k.a. juhul, kui ST esines raseduse ajal või rasedusjärgsel perioodil.

### Siinustromboos TÕ Kliinikumi närvikliinikus

Aastatel 1996–2006 on Tartu närvikliinikus ravil viibinud 12 aju venoosete siinuste tromboosiga patsienti. 7 (58%) neist on olnud naised ning 5 mehed keskmise vanusega  $33 \pm 10$  (vahemikus 15–50) eluaastat. Sagedasemad sümptomid haigestumisel on olnud peavalu (91%), positiivne meningeaalsündroom (64%) ning teadvushäire (55%). Harvem on esinenud krampe, palavikku ning iiveldust ja oksendamist. Vereanalüüsides on olnud kõige sagedamini esinevateks kõrvalekalleteks D-dimeeride tõus (91%) ning leukotsütoos (64%). Liikvori koostise muutuste esinemissagedust on raske hinnata, kuna lumbaalspunktsioon on



Joonis 2. 26aastase meespatsiendi MRT FLAIR-režiimis. Selgitused tekstis.

tehtud vaid 8 (67%) patsiendil. Kõige sagedamini olid tromboseerunud risti-, sigma- ning ülemine noolurge.

## Haigusjuht

Hulgiskleroosi põdev 26aastane meespatsient hospitaliseeriti TÜ Kliinikumi neuroloogia osakonda haiguse ägenemise tõttu septembris 2007. Objektiivselt oli tegemist keskmise raskusega parema jala spastilise pareesi, hemihüpesteesia ning imperatiivset tüüpi põiehäirega. Haiguse ägenemise tõttu alustati intravenoosse metüülprednisoloonraviga (kokku 5 g viie päeva vältel). Ravi ajal esines patsiendil kerge peavalu, mida käsitleti kui lumbaalpunktsioonijärgset reaktsiooni.

Kaks päeva pärast haiglast lahkumist tekkis patsiendil generaliseerunud krambihoo, tugev peavalu ning kumin peas, mistõttu patsient hospitaliseeriti uuesti. Haiglasse saabumisel esines lisaks varasemale neuroloogilisele leiule ka positiivne meningeaalsündroom. Subarahnoidaalse hemorraagia välistamiseks tehti peast KT-uuring, mille alusel tekkis radioloogil võimaliku ST kahtlus. Erakorraline MRT ja MRA täpsustas diagnoosi: verevool puudus täielikult ülemises noolurkes ning osaliselt mõlemas risti- ja sigmaurkes (vt jn 2). Lisaks tuli vasemal parietaalsel nähtavale isheemiline ajukoe kahjustus.

Kohe alustati veenisest hepariinravi boolusdoosiga 5000 TÜ. Seejärel rakendati püsiinfusioon, tiitrides hepariiniannust APTT väärtusest lähtudes. Ravi foonil meningism ja peavalu taandusid, krambihoo ei kordunud. Viie päeva ravipäeval mindi üle suukaudsele antikoagulantravile, kuna kliiniline seisund oli märkimisväärselt paranenud.

Uuringutega välistati võimalikud vaskulaarsed riskitegurid. 13. ravipäeval tehti korduv MRT-uuring, kus oli näha algav rekanalisatsioon tromboseerunud siinustes.

Kirjeldatud haigusjuht on tüüpilise alaägeda kulu ja kliinilise sümptomaatikaga. Sageli ei õnnestu ST korral riskitegureid välja selgitada. Kirjeldatud juhul võib oletada, et hüperkoagulatsiooni soodustasid eelnevalt tehtud lumbaalpunktsioon ja steroidravi.

## Kokkuvõte

Kindla ST diagnoosi tagavad tänapäeva diagnostikameetodid. Täpne diagnoos on oluline, et rakendada õigeaegset ja adekvaatset ravi, mis võib osutuda nii elupäästvaks kui ka head elukvaliteeti tagavaks. Samas jäävad diagnoosimeetodid rakenduseta, kui kliinilise leiu alusel puudub arstil diagnoosi hüpotees. Seetõttu on autorid veendunud, et ST diagnoosimise ja ravi aspektide tutvustamine arstkonnas on äärmiselt vajalik.

## Kirjandus

1. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6(2):162–70.
2. Stolz E, Rahimi A, Gerriets T, et al. Cerebral venous thrombosis: an all or nothing disease? Prognostic factors and long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(2):99–107.
3. Gosk-Bierska I, Wysokinski W, Brown RD Jr, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: Incidence of venous thrombosis recurrence and survival. *Neurology* 2006;67(5):814–9.
4. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol* 2000;247(4):252–8.
5. Terazzi E, Mittino D, Ruda R, et al. Cerebral Venous Thrombosis Group. Cerebral venous thrombosis: a retrospective multicentre study of 48 patients. *Neurol Sci* 2005;25(6):311–5.
6. Vibo R, Kirss A, Liigant A jt. Trombofilia ja rasedus. *Eesti Arst* 2003;82(10):723–8.
7. Bousser MG, Kittner SJ. Oral contraceptives and stroke. *Cephalalgia* 2000;20(3):183–9.
8. Brin V, Braschinsky M, Haldre S. Tugeva äkkpeavalu diferentsiaaldiagnoos. *Eesti Arst* 2007;86(4):262–5.
9. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1):9–160.
10. Urban PP, Müller-Forell W. Clinical and neuroradiological spectrum of isolated cortical vein thrombosis. *J Neurol* 2005;252:1476–81.
11. Einhäupl K, Bousser MG, de Bruijn SF, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006;13(6):553–9.
12. Frey IL, Muro GJ, McDougale, et al. Cerebral venous thrombosis. Combined intrathrombus rPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999;30:489–94.
13. Masuhr F, Mehraein S, Einhäupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 2004;251(1):11–23.

## Summary

### Cerebral venous thrombosis

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a relatively rare vascular pathology that constitutes approximately 0.5% of all strokes. The purpose of this article is to review the risk factors, clinical findings, diagnosis and current treatment options associated with CVT.

CVT can occur at any age. Up to 50% of the patients present in the subacute stage of the disease. The causes of CVT can be either local or systemic and are often combined. In 35% of cases the etiologic factor remains unidentified. The most universal symptom of the disease is headache, which could also be the first and only symptom. It occurs in 70–90% of cases. The clinical presentation of CVT can be extremely heterogenous. Therefore it is important to suspect the diagnosis on the basis of clinical signs.

Radiological investigations play an important role in the diagnosis of CVT. In many cases the first study is a head CT scan, which reveals either an intracerebral hemorrhage, stroke, cerebral oedema or a combination of the

previous. Of CT scans 25% show no pathology despite CVT. If CVT is suspected, either CT or MR angiography is performed allowing visualisation of the thrombosed venous sinuses.

Treatment options of CVT have been thoroughly addressed in the EFNS guidelines. After a certain diagnosis, treatment with intravenous heparin should be started immediately. The initial APTT value is measured and should be kept twice as high during treatment with heparin. Following the acute phase, anticoagulant therapy should be continued with oral administration of warfarin. The duration of anticoagulant use after discharge from hospital depends on the causing factor.

The prognosis of CVT is generally good but unexpected. Mortality is between 6–10%. Long term prognosis is affected by age, severity of symptoms at disease onset, seizures and venous stroke. Recurrence of CVT is dependent on various risk factors but is generally less than 10%.