Aivojen sinustromboosin diagnostiikka ja hoito

Aivojen sinustromboosi on harvinainen mutta potentiaalisesti vaarallinen tauti, jota esiintyy enimmäkseen nuorilla naisilla. Sairaudelle tyypillisiä oireita ovat päänsärky, kouristelu, näön heikkeneminen ja erilaiset neurologiset puutosoireet. Taudin vaaratekijöihin lukeutuvat muun muassa perinnölliset ja hankinnaiset tukosalttiutta lisäävät tilat, syöpätaudit, verisairaudet, tulehdukselliset systeemisairaudet, raskaus ja lapsivuodeaika, paikalliset ja yleisinfektiot, eräät lääkeaineet ja pään tai kaulan alueen vammat. Diagnostiikan kulmakivi on aivojen ja laskimosinusten magneettikuvaus, jolla osoitetaan tukkeutunut laskimosinus, trombimassa ja mahdolliset aivojensisäiset muutokset, kuten venoosi infarkti tai verenvuoto. Antikoagulaatiohoito tulee aloittaa välittömästi diagnoosin varmistuttua. Kun hoito päästään aloittaman varhain, on taudin ennuste yleensä suotuisa ja kuolleisuus jää alle 10 %:n.

Aivojen sinustromboosi eli kallonsisäisten laskimoiden ja laskimosinusten (KUVA 1) tromboosi käsittää alle 1 % kaikista aivoverenkierron häiriöistä. Sairauden ilmaantuvuudeksi on arvioitu 3–4/1 000 000 aikuisväestössä ja 7/1 000 000 lapsilla (Stam 2005). Tässä keskitytään aikuispotilaiden sinustromboosiin. Taudin saaneet ovat tyypillisesti nuoria aikuisia; ilmaantuvuuden huippu on 20–30 ikävuoden välillä. Kolme neljäsosaa sairastuneista on naisia (Coutinho ym. 2009a).

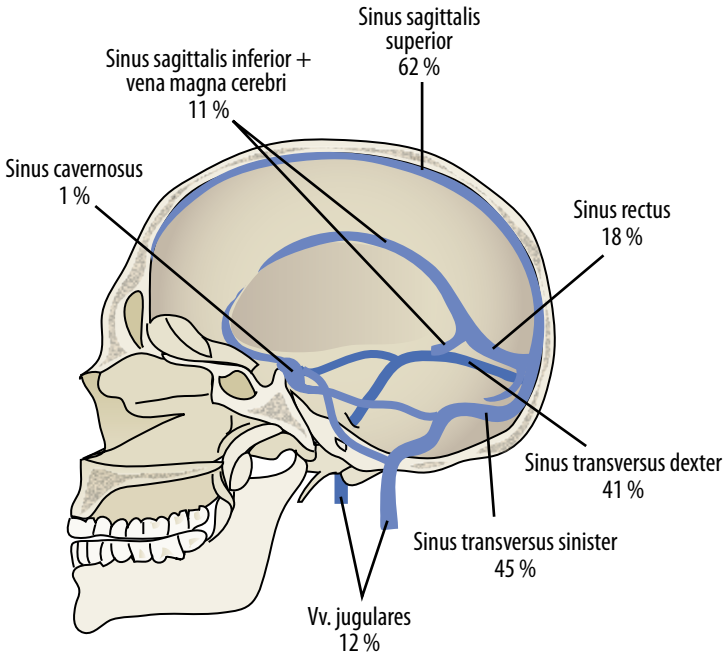
Käsitys sinustromboosista on muovautunut viimeisten 20–30 vuoden aikana oleellisesti, kun aivojen kuvantamismenetelmät ovat kehittyneet ja tauti pystytään nykyaikaisin keinoin diagnosoimaan luotettavasti jo varhaisessa vaiheessaan. Sinustromboosin diagnostiikka on kliinikolle kuitenkin haasteellista, sillä taudin kulku ja oireisto sekä aivojen kuvantamislöydökset voivat olla hyvin monimuotoisia.

Taudin ennuste on suotuisa, jos antikoagulaatiohoito aloitetaan ajoissa. Pitkäaikaiskuolleisuus suurimmissa potilassarjoissa jää alle 10 %:n (Dentali ym. 2006). Osa potilaista on kuitenkin huonoennusteisempia, ja he saattaisivat hyötyä aggressiivisemmasta akuuttivaiheen hoidosta kuten paikallisesta tai systeemisestä trombolyysistä (Einhäupl ym. 2010).

Kliininen kuva

Yleisin ensioire on päänsärky (70–90 %). Tyypillisesti se voimistuu asteittain muutaman päivän kuluessa. Yleensä särky on aluksi aaltomainen, toispuolinen tai paikallinen ja luonteeltaan jyskyttävä (Wasay ym. 2010). On verrattain tavallista, että päänsärky provosoituu Valsalvan kokeen tyyppisissä tilanteissa, kuten yskimisen ja ponnistelun yhteydessä, tai tietyissä asennoissa, esimerkiksi kumartuessa. Päänsärky ei ole kuitenkaan spesifinen sinustromboosille ja voi muistuttaa myös migreeniä tai sarjoittaista päänsärkyä. Sinustromboosissa päänsärky on harvoin räjähtävää toisin kuin esimerkiksi lukinkalvonalaisessa verenvuodossa (de Bruijn ym. 1996). Päänsärky voi esiintyä myös ainoana sinustromboosin oireena ilman muita kliinisiä tai aivoparenkyymin neuroradiologisia löydöksiä. Silloin kyse on useimmiten isoloituneesta sinus transversuksen tromboosista (Cumurciuc ym. 2005).

Fokaalisia neurologisia oireita, kuten motorisia ja sensorisia puutosoireita, afasiaa ja hemianopsiaa, ilmenee 40–60 %:lla. Harvinaisempia ovat kaksoiskuvat, silmävärve, ataksia, isoloitunut aivohermohalvaus, tajunnan hä-



KUVA 1. Aivojen laskimosinusten anatomia ja tromboosien yleisyys eri sinuksissa suurimman julkaistun potilasaineiston mukaan (Ferro ym. 2004). Kaaviokuvaan ei ole piirretty pieniä kortikaalisia laskimoita (17 %) eikä pikkuaivojen laskimoita (0,3 %).

märtyminen, sykkivä tinnitus ja kuulon heikentyminen (Caso ym. 2008). Kouristelua esiintyy noin 7 %:lla kahden viikon kuluessa oireiden alusta mutta jopa 39 %:lla kaikista sairastuneista akuuttivaiheen jälkeen (Ferro ym. 2008). Näköhermonystyn turvotusta voi esiintyä joko erillisenä (kohonnut kallonsisäinen paine) tai muiden oireiden kanssa. Isoloituneeseen kohonneeseen kallonsisäiseen paineeseen liittyviä oireita ovat päänsärky, oksentelu ja näön hämärtyminen. Tällaista taudinkuvaa tavataan runsaalla viidenneksellä sinustromboosipotilaista (Ferro ym. 2004). Tajunta heikkenee vajaalla viidenneksellä, ja tila liittyy useimmiten laaja-alaiseen syvien aivolaskimoiden tromboosiin, joka vaurioittaa molemminpuolisia talamuksia.

Kliininen kuva ja taudin kulku vaihtelevat potilaan iän, oireiden keston, diagnostisen viiveen, trombosoituneiden laskimosinusten ja aivojen parenkyymimuutosten mukaan. Yhdeksänkymmentäyksi HYKS:n sinustromboositapausta käsittäneessä aineistossamme 42 %:lla potilaista oirekuva oli akuutti (2 vrk tai vähemmän oireista diagnoosiin), 47 %:lla subakuutti (2–30 vrk) ja 11 %:lla krooninen (yli 30 vrk) (Putaala ym. 2010). Sinustromboosin keskeinen kliininen erotusdiagnostiikka on esitetty TAULUKOSSA 1.

TAULUKKO 1. Keskeiset sinustromboosin kliinisessä erotusdiagnostiikassa huomioitavat tilat.

Primaarit päänsäryt (migreeni ja jännityspäänsärky)
Sinuiitti tai mastoidiitti
Aivokalvotulehdus, enkefaliitti, aivoabsessi
Reversiibeli aivoverisuonten vasokonstriktio-oireyhtymä
Aivovaskuliitti
Dissektoituma
Kovakalvonalainen verenvuoto
Lukinkalvonalainen verenvuoto
Spontaani aivojensisäinen verenvuoto
Iskeemiset aivoverenkierron häiriöt
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma
Idiopaattinen kallonsisäinen hypotensio
Idiopaattinen kallonsisäinen hypertensio
Aivokasvain
Epilepsia

Vaaratekijät

Useimmat tekijät, jotka altistavat alaraajan syvälle laskimotromboosille, voivat altistaa myös aivojen sinustromboosille. Vaaratekijöihin lukeutuvat perinnölliset ja hankinnaiset tukosalttiutta lisäävät tilat, syöpätaudit, verisairaudet, vaskuliitit ja muut tulehdukselliset systeemisairaudet, raskaus ja lapsivuodeaika, yleisinfektiot, paikalliset infektiot, eräät lääkeaineet, pään tai kaulan alueen vammat ja muut mekaaniset syyt (TAULUKKO 2). Länsimaissa infektioiden osuus sinustromboosin etiologiassa aikuisilla on nykyisin pieni, mutta kehittyvissä maissa edelleen merkittävä (Khealani ym. 2008).

On todennäköistä, että useat perinnölliset ja hankinnaiset tekijät vaikuttavat samanaikaisesti sinustromboosin syntymiseen. Laajassa kansainvälisessä sinustromboosia käsittelevässä tutkimuksessa (The International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis, ISCVT) 44 %:lla potilaista oli useampi kuin yksi tunnistettava taustatekijä ja 22 %:lta löytyi perinnöllinen tukosalttius (Ferro ym. 2004). Noin 10–15 %:lta potilaista ei kyetä tunnistamaan selvää kausaalista syytä tai altistavia tekijöitä (Stam 2005).

Kaikki mahdolliset hankinnaiset ja geneettiset vaaratekijät tulisi selvittää systemaattisesti, vaikka taudin syyksi olisikin tarjolla jokin ilmeinen selittäjä. Geneettiset tekijät yhdessä hankinnaisten tukosalttiutta lisäävien tekijöiden, kuten estrogeenivalmisteiden, kanssa saattavat lisätä merkittävästi potilaan yleistä laskimotromboosin riskiä. Perinnöllisten tekijöiden löytyminen johtaa myös lähisukulaisten laskimotukosalttiuden selvittämiseen.

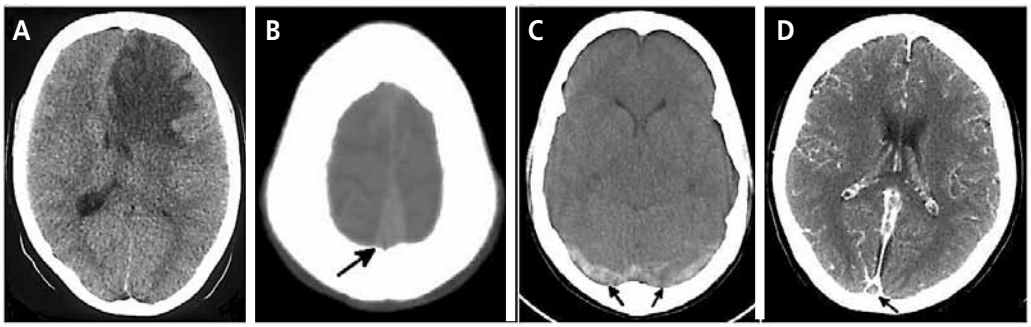
Diagnostiikka

Sinustromboosin modernin diagnostiikan kulmakivi on trombimassan suora osoittaminen kuvantamismenetelmin. Radiologisessa diagnostiikassa on huomioitava anatomisten variaatioiden mahdollisuus erityisesti pinnallisissa laskimosinuksissa sekä muut tavanomaiset sudenkuopat.

Pään tietokonetomografia (TT) ilman varjoainetehostetta antaa suoria viitteitä si-

TAULUKKO 2. Aivojen sinustromboosin vaaratekijöitä.

Geneettiset tukosalttiutta lisäävät tilat
Antitrombiini III:n vajaus
Proteiini C:n ja S:n vajaus
Tekijä V Leiden -mutaatio (FVR506Q)
Protrombiinigeenin mutaatio (G20210A)
Perinnöllinen homokystinemia ja homokystinuria
Hyytymistekijä XII C46T:n geenin polymorfismi
Hankinnaiset tukosalttiutta lisäävät tilat
Antifosfolipidivasta-aineet
Homokystinemia ja homokystinuria
Nefroottinen syndrooma
Raskaus- ja lapsivuodeaika
Suurentunut hyytymistekijä VIII:n pitoisuus
Hematologiset tilat ja sairaudet
Primaarinen ja sekundaarinen polysytemia
Essentiaalinen trombosytoosi
Leukemia
Anemia
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria
Erytropoietiinin käyttö sairauden hoitoon tai dopingaineena
Oleskelu korkeassa ilmanalassa
Infektiot
Aivojen ja aivokalvojen tulehdukset
Välikorvan, korvalokeroston, hampaiston ja poskionteloiden tulehdukset
Sepsis
Systeemiset tulehdukselliset sairaudet
Punahukka
Sarkoidoosi
Wegenerin granulomatoosi
Behçetin tauti
Tulehdukselliset suolistosairaudet
Lääkkeet ja luontaistuotteet
Estrogeenia sisältävät ehkäisy- ja hormonivalmisteet
Steroidit
Sytostaatit
Talidomidi
Tamoksifeeni
Asparaginaasi
Estrogeenin kaltaisia yhdisteitä (fytoestrogeenit) sisältävät kasvikset ja luontaistuotteet
Paikalliset ja mekaaniset syyt
Aivokasvaimet
Arteriovenoosi malformaatio
Neurokirurgiset operaatiot
Lannepisto
Pään, maksillaarisinusten ja kaulalaskimoiden vammat
Kaulalaskimon katetrisointi
Muut
Spontaani kallonsisäinen hypotensio
Syöpäsairaudet
Nestehukka



KUVA 2. TT-löydöksiä sinustromboosipotilailla. **A)** Kookas, keskiviivasiirtymän aiheuttava venoosi infarkti (sinus sagittalis superiorin tromboosi). **B)** TT-natiivikuvassa sinus sagittalis superior näkyy laajana ja tiiviinä (dense clot sign). **C)** TT-natiivikuvassa molemmat sinus transversukset kuvautuvat tiiviinä (dense clot sign). **D)** Varjoainetehosteisessa TT-kuvassa näkyy täyttödefekti varjoaineen penetroituessa trombimassan ympärille rengasmaisesti (empty delta sign).

nustromboosista vain kolmasosalla potilaista (KUVA 2) ja on täysin normaali 10–30 %:lla (Poon ym. 2007). TT:ssä voidaan havaita niin sanottuja venooseja infarkteja, aivojensisäistä verenvuotoa ja diffuusia aivoödeemaa. Venoosit infarktit ilmenevät valtimopuuston anatomiaa noudattamattomina harventumina (KUVA 2A) ja näiden alueella näkyvinä ylitiheinä muutoksina osoituksena hemorragisoitumisesta. Tehosteeton TT saattaa näyttää sinus sagittaliksen (KUVA 2B) tai transversuksen (KUVA 2C) tromboosin tihentymänä (dense clot sign) ja kortikaalisen sinuksen tromboosin tiiviinä juosteena (cord sign). Varjoainetehosteinen TT saattaa paljastaa täyttödefektin sinus sagittaliksen ja sinus transversuksen yhtymäkohdassa (KUVA 2D), jossa ei havaita tyypillistä varjoainelatautumista trombimassan vuoksi (empty delta sign).

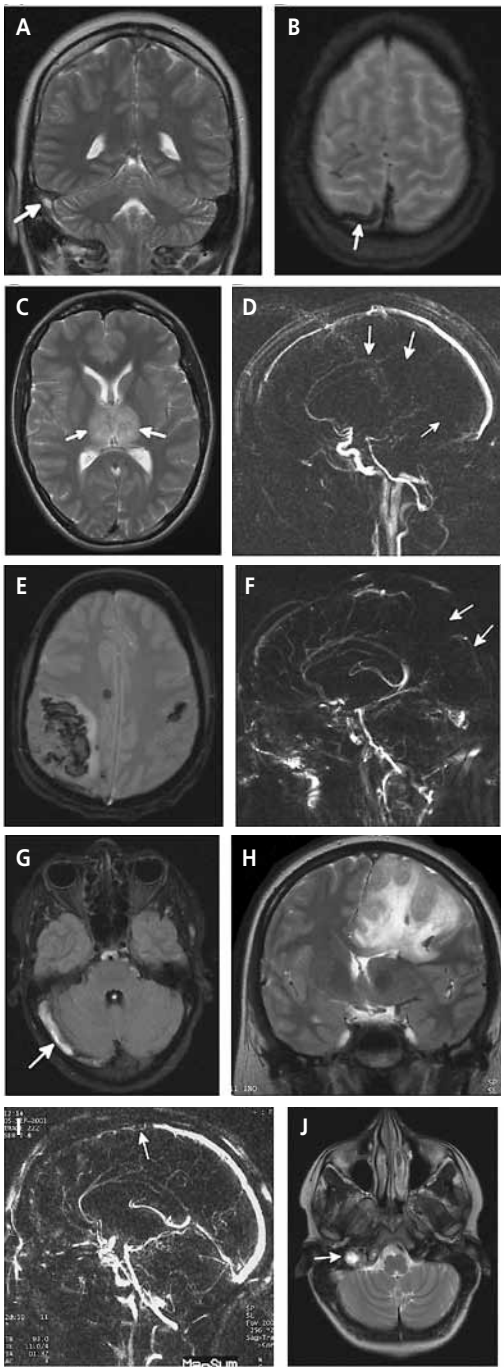
Magneettikuvaus (MK). MK-tekniikoiden jatkuva kehitys on lähes täysin syrjäyttänyt konventionaalisen angiografian sinustromboosin diagnostiikassa. MK:lla voidaan sulkea pois erotusdiagnostisia vaihtoehtoja huomattavasti luotettavammin kuin TT:llä, ja kiistaton etu on menetelmän säteettömyys.

Aivojen MK:lla yhdistettynä gadoliinitehosteiseen MK-venografiaan voidaan osoittaa parenkyymimuutokset, trombosoitunut laskimosinus sekä venografialla sen puuttuva virtaus (KUVAT 3 ja 4). MK-venografiassa tukkeutunut sinus ei tule näkyviin tai näkyy kapeana ja epäsäännöllisenä, mikäli tukos on vain osittainen. Erityisesti kortikaalisia laskimoita tutkittaessa MK:n ja MK-venografian yhdistelmäkään ei ole kaikissa tapauksissa diagnostinen. Tällöin konventionaalista angiografiaa voidaan edelleen harkita. MK-diagnostiikan sudenkuoppia on esitelty KUVASSA 4.

Venoosit infarktit havaitaan varhain niin diffuusiopainotteisessa kuin tavanomaisessakin MK:ssa, mutta hemorragiset muutokset nähdään parhaiten T2*-painotteisissa kuvissa. HYKS:ssä sinustromboosiepäilyjen MK-ohjelmaksi on vakiintunut T1-, FLAIR- (Fluid Attenuation Inversion Recovery), T2- ja T2*-painotteisten ja gadoliinitehosteisen T1 MPR -sarjojen sekä diffuusiokuvauksen ja MK-venografian yhdistelmä.

TT-venografia. Myös TT-angiografiatekniikkaa voidaan nykyisin hyödyntää sinustromboosin diagnostiikassa (KUVA 5). Sen luotettavuutta on pidetty verrannollisena MK-venografiaan (Ozsvath ym. 1997). Luotettava erotusdiagnostiikka ja aivoparenkyymimuutosten osoittaminen vaativat kuitenkin useimmiten TT-venografian lisäksi magneettikuvauksen. Esimerkiksi silloin, jos MK on vasta-aiheinen tai potilas kriittisesti sairas, TT-venografia saattaa kuitenkin olla hyvä vaihtoehto.

Kuvantamislöydökset. Tyypillisimmät trombosoituvat sinukset ovat sinus sagittalis superior ja sinus transversus (KUVA 1). Tavallisimpia parenkyymilöydöksiä ovat infarktit (47 %) ja vuodot (39 %). Leesiot ovat harvoin takakuopassa (4 %), mutta ne ovat usein



KUVA 3. MK-löydöksiä sinustromboosipotilailla. **A)** T2-painotteisessa magneettikuvassa trombimassa oikeassa sinus transversuksessa ja sinus sigmoideuksessa. **B)** T2*-painotteisessa magneettikuvassa kortikaalisen laskimon tromboosi. **C)** T2-painotteisessa magneettikuvassa molemmin puolin talamusten alueella ödeemaa sekä lievää hemorragiaa. **D)** MK-venografia kuvan C potilaalla. Kuvassa havaitaan sinus sagittalis inferiorin, sinus rectuksen ja pienempien syvien laskimosinusten puuttuminen. **E)** T2*-painotteisessa magneettikuvassa nähdään aivojensisäinen verenvuoto. Ns. blooming-ilmiön vuoksi vuotoalue näkyy T2*-sekvenssissä hieman todellista suurempana. **F)** MK-venografiassa nähdään kuvan E potilaalla sinus sagittalis superiorin tromboosi. **G)** Oikean sinus transversuksen tromboosi FLAIR-MK:ssa (Fluid Attenuation Inversion Recovery). **H)** Kookas kortikaalinen venoosi infarkti T2-painotteisessa magneettikuvassa. **I)** Sinus sagittalis superiorin tromboosi MK-venografiassa kuvan H potilaalla. **J)** T2-painotteisessa magneettikuvassa oikeasta sinus transversaliksesta (sama potilas kuvassa 4E) vena jugularikseen ulottuva kookas trombimassa.

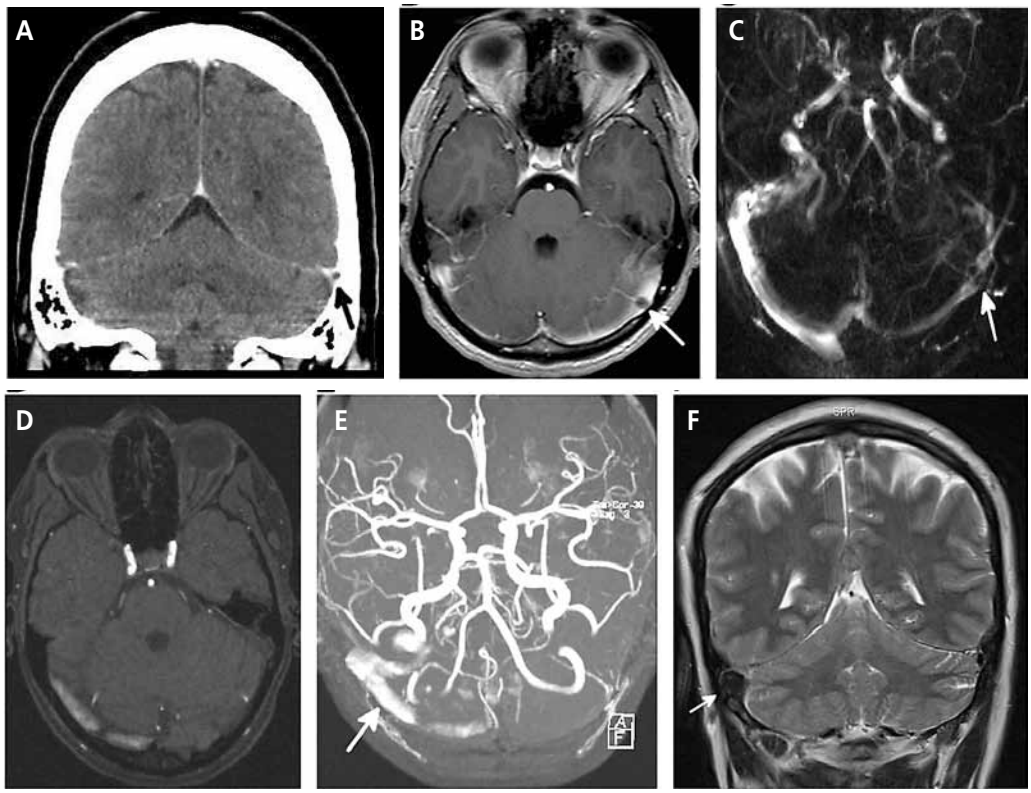
molemminpuolisia (18 %) (Ferro ym. 2004). Diffuusiin aivoödeemaan viittaavia TT- tai MK-löydöksiä todetaan 20–50 %:lla potilaista (Poon ym. 2007).

D-dimeeri. Fibrinolyysin seurauksena syntyy mitattavia määriä fibriinin hajoamistuotetta, D-dimeeriä. Normaali D-dimeeriarvo (0,5 mg/l tai vähemmän) sulkee pois 95 %:n todennäköisyydellä syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian (Stein ym. 2004) mutta ei aivojen sinustromboosin mahdollisuutta (Haapaniemi ja Tatlisumak 2009). Ranskalaisessa 73 potilaan otoksessa seitsemällä D-dimeeri oli pienempi kuin 0,5 mg/l. Näiden potilaiden tyypillinen taudinkuva oli alle kuukauden kestänyt päänsärky (Crassard ym. 2005). Saattaakin olla, että syvän laskimotromboosin ja keuhkoembolian pois sulkemiseen käytettävä tavanomainen raja-arvo on sinustromboosissa pienempi tai se riippuu taudin kliinisestä ilmiasusta, viiveestä oireiden alusta mittaushetkeen sekä trombimassan volyymistä.

Hoito

Antikoagulaatiohoito. Perusteena antikoagulaatiolle sinustromboosin akuuttivaiheen hoidossa on lisä- tai uusintatromboosin esto, trombimassan hajoamisen edistäminen sekä keuhkoembolian estäminen potilailla, joilla on samanaikainen alaraajan tai kaulalaskimon tromboosi.

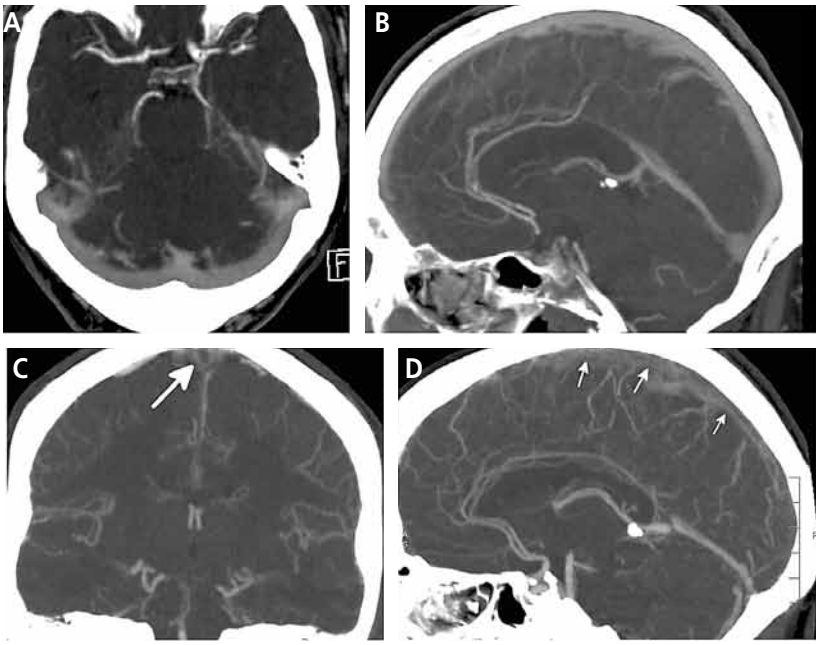
Kahdessa verrattain pienessä satunnaistetussa tutkimuksessa on vertailtu suoneen annet-



KUVA 4. Sinustromboosin MK-diagnostiikassa on useita huomioitavia sudenkuoppia. Ensimmäisten 3–5 vuorokauden aikana trombosoitunut sinus näkyy tihentymänä T1-painotteisissa kuvissa ja harventumana T2-painotteisissa kuvissa. Löydös voi muistuttaa normaalia rakennetta. Vääriä positiivisia MK-tulkintoja voivat aiheuttaa myös sinus sagittaliksen, rectuksen ja transversusten yhtymäkohdan anatomiset variaatiot, lukinkalvon granulat, väliseinät tai rasva sinuksessa sekä virtaukseen liittyvät artefaktit kuten virtaussuunnan vaihtelu tai hidas tai pyörteinen virtaus. MK-venografia ei erottele toisistaan trombuuttista ja rakenteellisesti hypoplastista laskimoa. Niin sanottua time of flight -tekniikkaa (TOF) hyödyntävässä tehosteettomassa MK-venografiassa subakuutti tromboosi voi näkyä kirkkaana kuten virtaava veri. Akuutti tai varhainen subakuutti hyytymä T2-painotteisissa kuvissa voi puolestaan näkyä mustana kuten virtaava veri ja johtaa väärään negatiiviseen löydökseen. **A)** Varjoainetehosteisessa koronaalitason TT-kuvassa epäilty sinus transversuksen tromboosi. **B)** Kuvan A löydös gadoliinitehosteisessa T1-painotteisessa magneettikuvassa. **C)** MK-venografiassa löydös simuloi virtauskatvetta, mutta se tulkitaan sijaintinsa, muotonsa ja MK-piirteidensä vuoksi araknoideaaliseksi (Paccionin) granulaksi. Sellainen on kyseessä myös kuvissa A ja B. Vasen sinus transversus on myös hypoplastinen. **D)** Subakuutti tromboosi oikeassa sinus transversuksessa TOF-MK-angiografian pohjakuvassa. **E)** TOF-MK-angiografiassa subakuutti tromboosi kuvan D potilaalla näkyy kuitenkin kirkkaana kuten virtaava veri (vrt. valtimot). **F)** Kuvan 3G potilaan T2-painotteinen magneettikuva, jossa varhainen subakuutti tromboosi näkyy mustana kuten virtaava veri.

tavaa hepariinia tai ihon alle annettavaa pienimolekyylista hepariinia (low molecular weight heparin, LMWH) lumeeseen (Einhäupl ym. 1991, De Bruijn ym. 1999). Nämä tutkimukset yhdistäneessä meta-analyysissa todettiin, että antikoagulaatiohoitoa saaneilla oli 13 % pienempi kuolemanriski ja saman verran pienempi vaara menettää omatoimisuutensa. Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä (Stam ym. 2002). Kummassakaan tutkimuksessa uusia aivojensisäisiä verenvuotoja ei havaittu niillä aktiivista lääkettä saaneilla potilailla, joilla oli vuoto ennen hoidon aloitusta.

Eurooppalainen asiantuntijatyöryhmä päätyi hiljan suosittamaan sinustromboosin hoitoa akuuttivaiheessa komplisoitumattomissa tapauksissa ihon alle annettavalla ja painon mukaan annosteltavalla pienimolekyylisella



KUVA 5. TT-venografialöydöksiä sinustromboosiepäilyssä. **A)** Normaali aksiaalinen ja **B)** sagittaalinen TT-venografialöydös. Sinus sagittalis superiorin tromboosi **C)** aksiaalisessa ja **D)** sagittaalisessa TT-venografiakuvassa.

hepariinilla tai suoneen annettavalla hepariinilla. Samanaikainen kallonsisäinen verenvuoto ei vaikuta tähän lääkitykseen (Einhäupl ym. 2010). Pienimolekyylisen hepariinin etuihin lukeutuvat helppo antoreitti ja se, että verikoemonitorointia ei yleensä tarvita. Suoneen annettavan hepariinin eduksi erityisesti kriittisesti sairaita hoidettaessa voidaan kuitenkin laskea antikoagulaation nopea kumoutuminen (1–2 tunnissa) infuusion päätyttyä. Tämä saattaa olla hyödyllistä esimerkiksi silloin, jos sattuu vakava vuotokomplikaatio tai ilmenee aihe välittömälle leikkaukselle.

Äskettäisessä satunnaistamattomassa tutkimuksessa vertailtiin suoneen annettavaa hepariinia ja ihon alle annettavaa pienimolekyylista hepariinia ISCVT-tutkimuksen potilasaineistossa. Tutkimuksessa selvisi, että merkitsevästi useampi pienimolekyylista hepariinia saaneista toipui omatoimiseksi kuudessa kuukaudessa verrattuna suoneen annettavaa hepariinia saaneisiin. Analyysissa huomioitiin sekoittavat tekijät. Potilailla, joilla lähtötilanteessa oli aivojensisäinen vuoto, oli pienempi riski saada uusia aivojensisäisiä vuotoja pienimolekyylisellä hepariinilla lääkittyjen ryhmässä (riskisuhde 0,19). Kuolleisuuden ja täydellisen toipumisen suhteen ryhmien välillä ei ollut tilastollisia eroja (Coutinho ym. 2010).

Trombolyysihoito. Havainnoivissa tutkimuksissa tajunnaltaan heikentyneiden (Glasgowin kooma-asteikolla vähemmän kuin 9) pääsääntöisesti hepariinilla hoidettujen potilaiden kuolleisuus on ollut 38–53 % (Ferro ym. 2004). Tämän vuoksi on arveltu, että näitä potilaita kannattaisi yrittää hoitaa aggressiivisemmin sairauden akuutissa vaiheessa (Canhão ym. 2003). Satunnaistettuja tutkimuksia trombolyysihoidosta sinustromboosissa ei ole tehty. Systeemistä trombolyysiä saaneita on kirjallisuudessa kuvattu yksittäisiä tapauksia (Canhão ym. 2003).

Kahdessa pienessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa potilaille annettiin hepariinia suoneen ja lisäksi alteplaasia reisilaskimon kautta uitetulla mikrokatetrilla suoraan trombimassaan ensin boluksena ja sitten jatkuvana infuusiona. Tutkimusten aineistot koostuivat yhdeksästä ja 12 potilaasta. Uudelleen avautuminen saavutettiin kummassakin tutkimuk-

sessa nopeasti, ja 14 potilasta 21:stä toipui täydellisesti. Uusia aivojensisäisiä verenvuotoja havaittiin kuitenkin kahdella hoidetuista. Yhdellä potilaalla ennen hoitoa todettu vuoto jatkui ja vaati neurokirurgista hoitoa (Frey ym. 1999, Misra ym. 2007).

Äskettäisessä etenevässä tutkimuksessa 20:tä potilasta hoidettiin endovaskulaarisella trombolyysillä kaulalaskimokatetrin kautta urokinaasia käyttäen. Viidelletoista tehtiin lisäksi endovaskulaarinen trombektomia. Alkutilanteessa 12 potilaan tajunta oli heikentynyt ja 14:llä oli hemorragisia infarkteja. Kaksitoista toipui omatoimiseksi, kahdelle jäi merkittävä haitta, ja kuusi menehtyi. Kookkaat hemorragiset infarktit assosioituivat kuolleisuuteen, ja viidellä potilaalla aivojensisäinen vuoto lisääntyi hoidon jälkeen. Potilaat, joilla oli kookas infarkti ja uhkaava herniaatio, eivät hyötyneet hoidosta (Stam ym. 2008).

Trombolyysihoidon teho ja kriteerit sekä hoidossa käytettävä trombolyytti, sen antoreitti ja optimaalinen annostelu ovat vielä avoimia kysymyksiä. Hoito näyttäisi kuitenkin olevan suhteellisen turvallinen (Canhão ym. 2003). Eurooppalainen asiantuntijoiden konsensuskokous päätyi kuitenkin suosittamaan, että trombolyysihoitoa voidaan harkita sellaisilla vaikeaoireisilla potilailla, joiden kliininen tila heikkenee asianmukaisesta antikoagulaatiosta huolimatta ja joilla ei ole aivojensisäistä verenvuotoa tai uhkaavaa herniaatiota (Einhäupl ym. 2010).

Oraalinen antikoagulaatio. Kontrolloitua tutkimustietoa oraalisen antikoagulaation hyödystä ja sen optimaalisesta kestosta sinustromboosin hoidossa ei ole. Useimmat keskukset maailmalla jatkavat oraalista antikoagulaatiota akuuttivaiheen jälkeen keskimäärin 7,7 kuukautta (Ferro ym. 2004). MK-seurantatutkimusten pohjalta on otaksuttu, että trombosoituneiden sinusten uudelleen avautumista ei enää tapahtuisi ensimmäisten kuukausien jälkeen riippumatta antikoagulaatiohoidon kestosta (Dentali ym. 2006). Omassa tutkimuksessamme ei havaittu yhtään uutta sinustromboosia 3–8 kuukauden antikoagulaatiohoidon aikana, mutta niillä, joilla MK:lla ja MK-venografialla todennettua uudelleen avautumista ei tapahtunut (19 %), oli useammin jäännösoireita, kuten päänsärkyä (Putaala ym. 2010).

ISCVT-tutkimuksessa uusi sinustromboosi havaittiin 2,2 %:lla, syvä laskimotromboosi 2,5 %:lla ja keuhkoembolia 0,5 %:lla potilaista 16 kuukauden seurannan jälkeen (42 % oli antikoagulaatiolääkityksessä päätetapahtuman saadessaan) (Ferro ym. 2004). Sinustromboosin uusimisriski on mahdollisesti pienempi kuin alaraajan laskimotromboosin tai keuhkoembolian uusimisriski. Vaikka satunnaistettu tutkimusnäyttö sinustromboosin hoidosta puuttuu, on kuitenkin sovellettu aivojen ulkopuolisen laskimotromboosin hoitokäytäntöä (Kearon ym. 2008). Hoito tulee räätälöidä potilaan riskitekijäprofiilin ja perinnöllisen alttiuden mukaan huomioiden myös mahdollinen vuotoalttius.

Kolmen kuukauden antikoagulaatio varfariinilla saattaa olla riittävä, mikäli sinustromboosi aiheutui selvästi ohimenevästä ja väistyneestä vaaratekijästä, kuten leikkauksesta tai raskaudesta. Pitempää, 6–12 kuukauden hoitoa suositellaan potilaille, joilla sairastumi-

YDINASIAT

- Aivojen sinustromboosi on harvinainen, useimmiten nuorilla naisilla monimuotoisin oirein ilmenevä sairaus.
- Päänsärky, fokaaliset neurologiset puutosoireet ja kouristelu lukeutuvat taudin tavallisimpiin oireisiin.
- Sinustromboosin modernin diagnostiikan kulmakivi on aivoparenkyymin magneettikuvaus ja laskimosinusten kuvantaminen magneettiangiografialla.
- Perusteellinen taudin vaaratekijöiden kartoitus – mukaan lukien perinnölliset ja hankinnaiset tukosalttiutta lisäävät tilat – on tärkeää sekundaarisen ehkäisyn optimoimiseksi.
- Antikoagulaatiohoito aloitetaan välittömästi diagnoosin varmistuttua riippumatta mahdollisesta aivojensisäisestä verenvuodosta.

sen syytä ei tiedetä tai joilla todetaan tukosalttiutta lievästi suurentava vaaratekijä. Pysyvä oraalinen antikoagulaatio taas katsotaan aiheelliseksi, mikäli potilaalla on jokin tukosalttiutta merkittävästi lisäävä pysyvä vaaratekijä (antitrombiinin puutos, proteiini C:n tai S:n puutos, homotsygootti hyytymistekijä V:n tai protrombiinigeenin *G20210A*-mutaatio, fosfolipidivasta-aineita, lupusantikoagulantti tai kahden tai useamman trombofilian yhdistelmä). Myös toistunut sinustromboosi on pysyvän antikoagulaation aihe (Einhäupl ym. 2010). Mikäli todetaan ehdoton vasta-aihe antikoagulaatiohoidolle, suosittelemme käytettäväksi harkinnan mukaan puolikasta annosta pienimolekyylista hepariinia akuuttivaiheessa ja sen jälkeen.

Epilepsian hoito. Ehkäisevän epilepsialääkityksen tehosta sinustromboosissa ei ole tutkimusnäyttöä. Tekijöitä, jotka liittyvät suurentuneeseen riskiin saada varhaisia epileptisiä kohtauksia, ovat neurologiset puutosoireet, aivojen sisäinen verenvuoto ja kortikaalisten sinusten tromboosi (Ferro ym. 2003, Masuhr ym. 2006). Aivoteltan yläpuoliset leesiot ja kohtaukset heti taudin alkuvaiheessa puolestaan ennustavat uusia kohtauksia kahden viikon kuluessa (Ferro ym. 2008). Epilepsia on sinustromboosin yhteydessä suhteellisen harvinainen (5–10,6 %), kun huomioidaan varhaisten kohtausten ja aivoparenkyymimuutosten yleisyys (Preter ym. 1996, Ferro ym. 2003, Ferro ym. 2004). Eräässä tutkimuksessa kaikki myöhäisemmät kohtaukset ilmaantuivat ensimmäisen vuoden aikana ja alkuvaiheen hemorragiset muutokset olivat tilastollisesti vahvin myöhempiä kohtauksia ennustava tekijä (Ferro ym. 2003).

Tämän vuoksi profylaktinen hoito epilepsialääkityksellä saattaa olla aiheellinen niillä potilailla, joilla on fokaalisia neurologisia puutosoireita tai joilla aivojen TT:ssä tai MK:ssa todetaan aivoteltan yläpuolisia leesioita. Vaikka optimaalinen epilepsialääkityksen kesto onkin epäselvä kouristaneilla potilailla, saattavat pitkäkestoisesta (yli vuoden kestävästä) hoidosta hyötyä ne, joilla oli akuuttivaiheen kouristelua ja hemorragisia leesioita (Einhäupl ym. 2010).

Muu hoito. Riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja mahdollinen elimistön kuivuminen tulee korjata. Aivoödeemaa tavataan jopa puolella sinustromboosipotilaista, mutta lievä ödeema ei suurimmalla osalla tarvitse muuta hoitoa kuin asianmukaisen antikoagulaation, jolla laskimopaluu helpottuu. Lannepisto ja likvorin dreneeraus normaalin avauspaineen tasolle vuorokausi ennen antikoagulaation aloittamista voi olla hyödyllistä potilailla, joilla on isoloitunut kohonnut kallonsisäinen paine ja jotka ovat vaarassa menettää näkönsä. Potilailla, joilla on pysyvä näköhermonystyn turvotus, voidaan käyttää asetatsoliamidia aloitusannoksella 250 mg aamuin illoin. Vuorokausiannosta kasvatetaan vasteen mukaan aina 2 000 mg:aan. Mikäli näkö näistä toimenpiteistä huolimatta edelleen heikkenee, voidaan harkita näköhermon tupen fenestraatiota tai lumboperitoneaalisen tai ventrikuloperitoneaalisen suntin laittoa. Näiden hoitokeinojen tehoa ja turvallisuutta ei ole kontrolloidusti arvioitu (Einhäupl ym. 2010). Kohonneen kallonsisäisen paineen hoitoa tarvitsee noin viidennes sinustromboosipotilaista. Tähän pätevät yleiset hoitoperiaatteet: vuoteen yläpään nosto 30 asteeseen, hyperventilaatio ja osmoottisten diureettien käyttö (Einhäupl ym. 2010). Kortikosteroidien tehosta kohonneen kallonsisäisen paineen alentamisessa ei ole näyttöä, ja niiden on havaittu olevan pikemminkin haitallisia niille potilaille, joilla ei ole aivoparenkyymimuutoksia (Canhão ym. 2008). Hyvin vaikeissa tapauksissa hemikraniektomia saattaa olla aiheellinen tentoriumin alaisen herniaation estämiseksi massiivisen hemorragisoituneen infarktin yhteydessä (Coutinho ym. 2009b).

Lopuksi

Sinustromboosi on harvinainen sairaus, jonka oireet voivat olla hyvin harhaanjohtavia. Diagnostiikka vaatiikin valppautta ensilinjan lääkäriltä. Tauti voidaan diagnosoida luotettavasti aivojen MK:n ja MK-venografian yhdistelmällä. Taudin vaaratekijät tulisi selvittää mahdollisimman tarkkaan optimaalisen hoidon ja sekundaariprevention järjestämiseksi.

Välitön antikoagulaatio – riippumatta siitä, havaittiinko aivojensisäistä verenvuotoa – on muodostunut standardiksi sinustromboosin akuuttivaiheen hoidossa. ■

* * *

Kiitämme dosentti Leena Valannetta rakentavista kommenteista.

JUKKA PUTAALA, LT, erikoislääkäri
HYKS:n neurologian klinikka
Haartmaninkatu 4, 00290 Helsinki

SINI HILTUNEN, LL, erikoistuva lääkäri
HYKS:n neurologian klinikka

SAMI CURTZE, LT, erikoislääkäri
HYKS:n neurologian klinikka

OILI SALONEN, dosentti, osastonylilääkäri
HUS-röntgen

TURGUT TATLISUMAK, dosentti, osastonylilääkäri
HYKS:n neurologian klinikka

SIDONNAISUUDET

Jukka Putaala: Apuraha (Suomen Lääketieteen Säätiö)
Sini Hiltunen: Ei sidonnaisuuksia
Sami Curtze: Ei sidonnaisuuksia
Oili Salonen: Ei sidonnaisuuksia
Turgut Tatlisumak: Apuraha (Biocentrum Finland, Biocentrum Helsinki, Liv och hälsa, Sigrid Juseliuksen Säätiö, Maire Taposen Säätiö, Salus Ansvar (Ruotsi), Suomen Akatemia, Euroopan unioni, Suomen Lääkäriliitto), asiantuntijapalkkio (Boehringer-Ingelheim, BrainsGate Inc, Concentric Medical Inc, Mitsubishi Pharma, Oy Lundbeck Ab, PhotoThera Inc, Rostockin yliopisto, Sanofi aventis, Schering Plough Oy), johtokunnan tms. jäsenyys (Suomen Neurologinen Yhdistys), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (European Stroke Conference, European Stroke Organisation, Rostockin yliopisto)

KIRJALLISUUTTA

• Canhão P, Cortesão A, Cabral M, ym. Are steroids useful to treat cerebral venous thrombosis? Stroke 2008;39:105–10.
• Canhão P, Falcão F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis: a systematic review. Cerebrovasc Dis 2003; 15:159–66.
• Caso V, Agnelli G, Paciaroni M. Clinical presentations of cerebral vein and sinus thrombosis. Kirjassa: Caso V, Agnelli G, Paciaroni M, toim. Handbook on cerebral venous thrombosis. Basel: Karger 2008, s. 77–88.
• Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, ym. Unfractionated or low-molecular weight heparin for the treatment of cerebral venous thrombosis. Stroke 2010;41:2575–80.
• Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, ym. Cerebral venous and sinus thrombosis in Women. Stroke 2009(a);40:2356–61.
• Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA, Stam J. Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis: consecutive case series and review of the literature. Stroke 2009(b);40:2233–5.
• Crassard I, Soria C, Tzourio C, ym. A negative D-dimer assay does not rule out cerebral venous thrombosis: a series of seventy-three patients. Stroke 2005; 36:1716–9.
• Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Bousser MG. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1084–7.
• de Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. Lancet 1996;348:1623–5.
• de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke 1999;30:484–8.
• Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. Blood 2006;108:1129–34.
• Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, ym. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. Eur J Neurol 2010;17:1229–35.
• Einhäupl KM, Villringer A, Meister W, ym. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet 1991;338:597–600.
• Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. Stroke 2008;39:1152–8.
• Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke 2004;35:664–70.
• Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, Pinto AN, Neves G; Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group (Venoport). Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. Cerebrovasc Dis 2003;15:78–83.
• Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. Stroke 1999;30:489–94.
• Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review. Acta Neurol Scand 2009;119:141–50.
• Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, ym. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical

practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133:454S–545S.
• Khealani BA, Wasay M, Saadah M, ym. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. Stroke 2008;39:2707–11.
• Masuhr F, Busch M, Amberger N, ym. Risk and predictors of early epileptic seizures in acute cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol 2006;13:852–6.
• Misra V, Elliott DG, Gonzalez-Toledo E, Kelley RE. Demonstration of significant resolution of cerebral sino-venous thrombosis associated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. J Neuroimaging 2007;17:348–9.
• Ozsvath RR, Casey SO, Lustrin ES, Alberico RA, Hassankhani A, Patel M. Cerebral venography: comparison of CT and MR projection venography. AJR Am J Roentgenol 1997;169:1699–707.
• Poon CS, Chang JK, Swarnkar A, Johnson MH, Wasenko J. Radiologic diagnosis of cerebral venous thrombosis: pictorial review. AJR Am J Roentgenol 2007;189:S64–75.
• Preter M, Tzourio C, Ameri A, Bousser MG. Long-term prognosis in cerebral venous thrombosis. Follow-up of 77 patients. Stroke 1996;27:243–6.
• Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. J Neurol Sci 2010;292:11–5.
• Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005;352:1791–8.
• Stam J, de Bruijn SF, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2002, Issue 4. Art. No.: CD002005. DOI: 10.1002/14651858.CD002005.
• Stam J, Majoie CB, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. Stroke 2008;39:1487–90.
• Stein PD, Hull RD, Patel KC, ym. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med 2004;140:589–602.
• Wasay M, Kojan S, Dai AI, Bobustuc G, Sheikh Z. Headache in cerebral venous thrombosis: incidence, pattern and location in 200 consecutive patients. J Headache Pain 2010;11:137–9.

Summary

Diagnosis and treatment of cerebral sinus thrombosis

Cerebral sinus thrombosis is a rare disease appearing mostly in young women. Typical symptoms include headache, convulsions, visual deterioration and various symptoms of neurological deficits. Magnetic resonance imaging of the brain and venous sinuses is the diagnostic cornerstone, whereby an obstructed venous sinus, thrombus mass and potential intracerebral lesions such as venous infarction or hemorrhage are diagnosed. Anticoagulant therapy should be initiated immediately once the diagnosis is confirmed.