

Tromboza venskih sinusa

Cerebral venous sinus thrombosis

Anja Babić*, Vladimira Vuletić

Klinika za neurologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Sažetak. Tromboza venskih sinusa je rijedak uzrok moždanog udara. Najčešće se javlja u dobi od 20 do 50 godina. Češće se javlja kod žena nego kod muškaraca. Klinička slika je varijabilna, odnosno, pacijenti se mogu žaliti na glavobolju, slabost jedne polovice tijela ili se mogu prezentirati epileptičkim napadajem ili komatoznim stanjem svijesti. Kod pacijenata kod kojih posumnjamo na trombozu venskih sinusa trebamo učiniti magnetsku rezonanciju (MR) ili kompjutoriziranu tomografiju (CT) mozga odnosno MR venografiju (MRV) ili CT venografiju (CTV). Prognoza pacijenata ovisi o pravovremeno postavljenoj dijagnozi i liječenju uzroka bolesti. Posljednjih nekoliko desetljeća smanjena je smrtnost pacijenata od tromboze venskih sinusa.

Ključne riječi: glavobolja; moždani udar; tromboza venskih sinusa

Abstract. Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) is a rare cause of cerebral infarction. Most of adults with CVT are aged 20–50 years. It is more common in women than in men. The presentation of symptoms is highly variable and symptoms may include headache, weakness of the face and limbs on one side of the body, epileptic seizures and comatose state. Patient should underwent to MRI or CT scanning of the brain and magnetic resonance venography or computed tomographic venography. Prognosis depends on early detection of the disease and detecting the cause. In the past few decades number of deaths from cerebral venous sinus thrombosis has decreased.

Key words: cerebral infarction; cerebral venous sinus thrombosis; headache

***Dopisni autor:**

Anja Babić, dr. med.
Klinika za neurologiju, KBC Rijeka
Cambierijeva 17/8, 51 000 Rijeka
e-mail: anja.babic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Tromboza venskih sinusa rijedak je uzrok moždanog udara, odnosno predstavlja uzrok nastanka u 0.5 – 1 % slučajeva svih moždanih udara. Češće se javlja kod mlađih osoba, odnosno žena u generativnoj dobi. Može se prezentirati vrlo šarolikom kliničkom slikom, zbog čega se dijagnoza ponekad postavlja sa zakašnjenjem¹. Rijedak je oblik cerebrovaskularne bolesti, koji može dovesti do izrazite onesposobljenosti oboljelih². No, tijekom posljednjih desetljeća, s obzirom na rasprostranjenu upotrebu magnetske rezonancije i kompjutorizirane tomografije te povećavanja svjesnosti kliničara o njima, dijagnoza tromboze venskih sinusa postavlja se češće nego ranije. Prognoza pacijenata ovisi o pravovremeno postavljenoj dijagnozi i o otkrivanju uzroka bolesti. U lipnju 2017. godine Europska organizacija za moždani udar (ESO, engl. *European Stroke Organization*) i Europska neurološka akademija (EAN, engl. *European Academy of Neurology*), objavile su nove smjernice za dijagnostiku i liječenje tromboze venskih sinusa u časopisu *European Journal of Neurology*³.

EPIDEMIOLOGIJA

Dosadašnje studije o incidenciji tromboze venskih sinusa pokazuju da je pojavnost ove bolesti rijetka. Retrospektivna studija koja je obuhvaćala oboljele od tromboze venskih sinusa u gradu Adelaide u Australiji od 2005. do 2011. godine, pokazala je da je incidencija oboljelih 1.57/100 000 tijekom jedne godine⁴. Populacijska studija u Nizozemskoj identificirala je 94 oboljela tijekom tri godine⁵. Studija je također pokazala da je godišnja incidencija oboljelih žena veća u odnosu na muškarce, odnosno 1.86/100 000 žena naspram 0.75/100 000 muškaraca tijekom jedne godine. Ranije navedeno u korelaciji je s globalnom incidencijom tromboze venskih sinusa kod odraslih, odnosno 1.32/100 000 tijekom jedne godine. Prosječna dob oboljelih je između 20 i 50 godina starosti⁶. Manje od 10 % oboljelih čine osobe koje su starije od 65 godina⁷.

PATOFIZIOLOGIJA

Tromboza venskih sinusa posljedica je narušene ravnoteže, sistemske ili lokalne, između protrom-

botskih i trombolitičkih procesa, koja dovodi do nastanka i propagacije tromba u području venskih sinusa i/ili vena mozga. Opstrukcija venskih struktura dovodi do povećanja venskog tlaka, smanjenja kapilarnog perfuzijskog tlaka i porasta moždanog volumena krvi⁸⁻⁹. Kod navedenih promjena tlakova važnu ulogu predstavlja dilatacija moždanih vena i drenaža krvi putem venskih kolateralna. U trenutku kada kompenzacijski mehanizmi postanu nedostadni, dolazi do narušavanja krvno-moždane barijere i pojave vazogenog moždanog

Tromboza venskih sinusa može se prezentirati vrlo raznolikom kliničkom slikom koja ovisi o dobi i spolu pacijenta, količini i lokalizaciji tromboziranih venskih sinusa, prisutnosti lezija moždanog parenhima te o vremenskom intervalu između nastanka tromboze sinusa i pojave prvih simptoma.

edema s otjecanjem krvne plazme u intersticij. S daljnjim porastom intravenskog tlaka kod približno 60 % oboljelih nastaju parenhimske lezije, odnosno venski infarkti mozga koji su kod 2/3 oboljelih praćeni hemoragijskom komponentom. Porast tlaka u venskom sustavu mozga može dovesti do smanjenja moždanog perfuzijskog tlaka, što rezultira smanjenjem protoka krvi kroz mozak (CBF, engl. *cerebral blood flow*) i poremećajem energetskog metabolizma, odnosno, zbog oštećenja Na⁺/K⁺ pumpe dolazi do ulaska vode u stanice te posljedično do pojave citotoksičnog edema⁸. Napredak u razumijevanju patofiziologije tromboze venskih sinusa napavljen je zahvaljujući upotrebi pojedinih sekvenci magnetske rezonancije, odnosno DWI (engl. *diffusion-weighted imaging*) i PWI (engl. *perfusion-weighted imaging*), koje su pokazale postojanje vazogenog i citotoksičnog edema kod oboljelih¹⁰⁻¹³. Venski sinusi imaju važnu ulogu i u apsorpciji cerebrospinalnog likvora¹⁴. Apsorpcija likvora odvija se putem arahnoidalnih resica koje se nalaze u stijenci venskih sinusa¹⁵. Tromboza venskih sinusa dovodi do oštećenja apsorpcije likvora te posljedično do porasta intrakranijalnog tlaka¹⁶.

ETIOLOGIJA

Najčešći rizični faktori za nastanak tromboze venskih sinusa kod odraslih su: protrombotska stanja

(nasljedna ili stečena), korištenje oralnih kontraceptiva, trudnoća i puerperij, infekcije, trauma glave. Kod više od 85 % oboljelih možemo naći jedan od rizičnih faktora¹⁰. Najčešći rizični faktori kod osoba starijih od 65 godina su: genetski uvjetovana ili stečena trombofilija, ostali hematološki poremećaji kao, primjerice, policitemija te maligne bolesti. Kod žena u generativnoj dobi najveći rizik predstavlja upotreba oralnih kontraceptiva, a rizik se dodatno povećava ako je prisutna pretilost i/ili jedan od protrombotskih poremećaja¹⁷⁻¹⁸. Genetski uvjetovana protrombotska stanja su: manjak antitrombina III¹⁹, manjak proteina C²⁰ ili proteina S, mutacija gena za faktor V Leiden²¹ i G20210 A protrombin²². Infekcija je uzrok oboljenja u 6 – 12 % slučajeva^{6,23}. Tromboza venskih sinusa rijetko nastaje kao posljedica traumatske ozljede mozga²⁴⁻²⁵. Kod 13 % oboljelih ne uspije se identificirati čimbenik ili uzrok nastanka tromboze⁷.

KLINIČKA SLIKA

Tromboza venskih sinusa može se prezentirati vrlo raznolikom kliničkom slikom, koja ovisi o dobi i spolu pacijenta, količini i lokalizaciji tromboziranih venskih sinusa, prisustvu lezija moždanog parenhima te o vremenskom intervalu između nastanka tromboze sinusa i pojave prvih simptoma. Sam početak bolesti može biti akutni ili subakutni, dok je kod nekih pacijenata bolest karakterizirana kroničnim tijekom. Najčešće se prezentira glavoboljom, žarišnim neurološkim deficitom, epileptičkim napadajem, encefalopatijom ili simptomima intrakranijalne hipertenzije. Glavobolja je zabilježena kod 60 – 90 % pacijenata, češće kod žena i pacijenata mlađe životne dobi²⁶. Karakteristike glavobolje koja nastaje zbog tromboze venskih sinusa mogu biti vrlo različite. Češće je prisutna lokalizirana glavobolja, u odnosu na difuznu, a lokalizacija glavobolje nije povezana s lokalizacijom tromboziranog venskog sinusa²⁷. Kod većine pacijenata intenzitet glavobolje povećava se postepeno, tijekom nekoliko dana. Kliničkom slikom može dominirati naglo nastala intenzivna glavobolja koja nas može navesti na isključivanje odnosno potvrđivanje subarahnoidalnog krvarenja²⁸⁻²⁹. Kod 30 – 40 % pacijenata zabilježeni su epileptički napadaji, fokalni ili generalizirani. Intrakrani-

jalna hipertenzija češće se javlja kod pacijenta s kroničnim tijekom tromboze venskih sinusa, negoli kod onih koji se prezentiraju akutnom kliničkom slikom. Praćena je difuznom glavoboljom, a ponekad i zamućenjem vida³⁰. Pojedini pacijenti prezentiraju se kliničkom slikom kojom dominira poremećaj stanja svijesti, kognitivna disfunkcija apatija ili izolirana intrakranijalna hipertenzija. Izolirana tromboza pojedinih venskih sinusa ili moždanih vena uzrokuje drugačiju kliničku sliku. Kod tromboze kavernoznog sinusa kliničkom slikom dominiraju okularni simptomi (proptoz, poremećaji bulbomotorike, osjećaj bola u području orbita, kemoza spojnice)³¹. Okluzija sagitalnih sinusa uzrokuje motorički deficit, učestale epileptičke napadaje, te se rijetko prezentira izoliranom intrakranijalnom hipertenzijom. Tromboza lijevog ili desnog transverzalnog sinusa uzrokuje glavobolju ili izoliranu intrakranijalnu hipertenziju³². Afazija je čest simptom tromboze lijevog transverzalnog sinusa. Okluzija kortikalnih vena uzrokuje motoričke ili senzorne deficite i epileptičke napadaje³³. Tromboza sinusa stražnje lubanjske jame dovodi do ispada funkcije kranijalnih živaca³⁴. Tromboza dubokih moždanih vena uzrokuje težu kliničku sliku, odnosno komatozno stanje svijesti, kognitivnu deterioraciju, teški motorički deficit, često i bilateralni, te poremećaje pokreta³⁵.

DIJAGNOSTIKA

Kod pacijenata kod kojih se na temelju kliničke slike posumnja na trombozu venskih sinusa, potrebno je učiniti neuroradiološku obradu. Preporučuje se učiniti MR ili CT mozga, odnosno MR venografiju ili CT venografiju mozga. U pojedinim slučajevima, normalne anatomske varijante mogu oponašati trombozu venskih sinusa, kao npr. atrezija i hipoplazija sinusa, asimetrična drenaža sinusa, defekt punjenja sinusa kao posljedica intraluminalnih pregrada. CTV je brža dijagnostička metoda, nije kontraindicirana kod pacijenata koji imaju ugrađen pacemaker ili druge uređaje s feromagnetskim svojstvima. Međutim, tijekom izvođenja CTV-a pacijent je izložen velikoj količini ionizirajućeg zračenja i intravenoskom kontrastu. MR mozga prikazuje tromb u venskim sinusima ili moždanim venama i osjetlji-

viji je za detekciju parenhimskih lezija mozga. CTV može biti pouzdana alternativa MR-u venografije za potvrđivanje tromboze venskih sinusa. Na trombozu venskih sinusa također trebamo posumnjati kod atipičnih nalaza CT-a ili MR-a mozga, odnosno infarkta mozga koji nije lokaliziran na području opskrbe moždanih arterija, posebice ako je praćen hemoragijskom transformacijom ili lobarnim intracerebralnim krvarenjima. Prema novim smjernicama MR venografija i CT venografija mogu se koristiti kao pouzdana alternativa digitalne suptrakcijske angiografije za dijagnostičiranje tromboze venskih sinusa³.

Upotrebom laboratorijske dijagnostike potrebno je potvrditi ili isključiti stanja koja mogu uzrokovati trombozu venskih sinusa kako bi se mogla pravovremeno uvesti specifična terapija, ako je dostupna. Kod svakog pacijenta potrebno je učiniti: kompletnu krvnu sliku, biokemijsku analizu krvi, koagulogram (PV – protrombinsko vrijeme, APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme), trombofilni koagulogram, analizu urina³⁶⁻³⁷.

Povišena razina D-dimera u krvnoj plazmi može govoriti u prilog tromboze venskih sinusa, ali normalna razina D-dimera ne isključuje istu dijagnozu³. Prema smjernicama se preporučuje određivanje D-dimera u plazmi prije izvođenja neuroradioloških pretraga, kod pacijenata kod kojih je postavljena sumnja na trombozu venskih sinusa. Isto se ne preporučuje kod pacijenata koji se prezentiraju glavoboljom kao jedinim simptomom i kod onih kod kojih simptomi traju duže od jednog tjedna, jer su studije pokazale velik broj lažno negativnih nalaza kod ovih dviju skupina pacijenata³⁸. Testiranje protrombotskih stanja, genetski uvjetovanih ili stečenih, može se učiniti kod pacijenata kod kojih postoji visoka vjerojatnost za postojanje teške trombofilije odnosno kod onih koji imaju pozitivnu obiteljsku ili osobnu anamnezu za vensku trombozu, kod onih kod kojih ne pronalazimo prolazne ili trajne rizične faktore te ako su mlađe životne dobi. Testovi bi trebali uključivati: antitrombin III, protein C i S, faktor V Leiden, protrombin G20210A, lupus antikoagulant, antikardiolipinska i anti-beta2 glikoprotein-I protutijela. Akutna tromboza reducira količinu antitrombina III, proteina C i S, stoga je određiva-

nje njihove količine u akutnoj fazi bolesti ograničeno. Također, treba uzeti u obzir određuje li se količina navedenih proteina tijekom primanja varfarina ili heparina.

Ne preporučuje se izvođenje rutinskih testiranja na okultna maligna stanja kako bi se poboljšao ishod pacijenata s trombozom venskih sinusa. Preporučuje se isto učiniti kod osoba koje su starije od 40 godina, a bez poznatog drugog uzroka tromboze.

Kod pacijenata kod kojih se uz trombozu venskih sinusa dijagnosticira sepsa, ili imaju povišenu tjelesnu temperaturu bez utvrđenog uzroka infekcije, preporučuje se učiniti lumbalnu punkciju³.

TERAPIJA

Nakon postavljanja dijagnoze tromboze venskih sinusa, u akutnoj fazi preporučuje se uvođenje antikoagulantne terapije, odnosno subkutana primjena niskomolekularnog heparina (LMWH, engl. *low molecular weight heparin*) u terapijskoj dozi, ako za isto ne postoje kontraindikacije. Najnovije smjernice preporučuju upotrebu niskomolekularnog heparina umjesto nefrakcioniranog heparina (UFH, engl. *unfractionated heparin*)³. LMWH se također primjenjuje i kod pacijenata kod kojih je tromboza praćena intracerebralnim krvarenjem odnosno hemoragijskom transformacijom venskog infarkta mozga. Postoji tek manji broj studija koje uspoređuju upotrebu LMWH-a i UFH-a kod liječenja tromboze venskih sinusa³⁹⁻⁴⁰. Po stabilizaciji stanja pacijenta potrebno je uvesti oralnu antikoagulantnu terapiju, odnosno antagonist vitamina K. Prema sadašnjim preporukama uzimanje takve terapije trebalo bi trajati od 3 do 12 mjeseci ili duže kod rjeđih slučajeva. Ne preporučuje se uvođenje direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova zbog nedostatka znanstvenih dokaza. U slučaju prisutne infekcije kao uzroka bolesti potrebno je primijeniti antimikrobnu terapiju. Upotreba kortikosteroida preporučuje se samo u slučaju kada su potrebni u liječenju podliježećeg poremećaja koji uzrokuje trombozu venskih sinusa (npr. Bechetova bolest, sistemski lupus). Ako je tromboza venskih sinusa praćena epileptičkim napadajem preporučuje se uvođenje antiepileptika. Preventivno uvođenje antiepileptika nije preporučljivo.

Dekompresivna kraniotomija primjenjuje se kod pacijenata kod kojih dolazi do povišenja intrakranijalnog tlaka i posljedično prijetee hernijacije mozga.

Ako je tromboza venskih sinusa dijagnosticirana tijekom trudnoće ili puerperija također se preporučuje u terapiju uvesti LMWH u punoj antikoagulantnoj dozi. Trudnoća nije kontraindicirana kod onih žena koje su ranije preboljele trombozu. Međutim, uzimajući u obzir dodatan rizik koji predstavlja trudnoća kod ovih žena, sama primje-

Tijekom posljednjih desetljeća, s obzirom na rasprostranjenu upotrebu magnetske rezonancije i kompjutorizirane tomografije te povećavanja svjesnosti kliničara o njima, dijagnoza tromboze venskih sinusa postavlja se češće nego ranije. Prognoza pacijenta ovisi o pravovremeno postavljenoj dijagnozi i o otkrivanju uzroka bolesti.

na LMWH-a tijekom trudnoće može biti korisna. Upotreba oralnih kontraceptiva nakon tromboze venskih sinusa ne preporučuje se.

ZAKLJUČAK

Tromboza venskih sinusa uzrokuje 0.5 – 1 % svih moždanih udara. Češće se javlja kod mlađih osoba, odnosno žena u generativnoj dobi. Pacijenti s trombozom venskih sinusa najčešće se prezentiraju glavoboljom, zatim žarišnim neurološkim deficitom, epileptičkim napadajem, poremećajem stanja svijesti ili intrakranijskom hipertenzijom bez neurološkog deficita. Kod 2/3 pacijenata utvrdi se uzrok nastanka tromboze. Za postavljanje dijagnoze potrebno je učiniti CT ili MR mozga, odnosno CT ili MR venografiju. Terapija izbora je antikoagulantna terapija uz liječenje uzroka bolesti. Također je potrebna prevencija ili liječenje povišenog intrakranijskog tlaka, moždanog udara odnosno intrakranijskog krvarenja. Značajan napredak bilježi se u razumijevanju patofiziologije tromboze venskih sinusa. Daljnja istraživanja usmjerena su k pronalasku načina bržeg postavljanja dijagnoze te novih terapijskih mogućnosti.

Izjava o sukobu interesa: Autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Guenther G, Arauz A. Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update. *Neurologia* 2011;26:488-98.
2. Jiahui L, Hongbing C, Zhuhaio L, Shaofu H, Boning L, Shujin T et al. Cortical vein thrombosis in adult patients of cerebral venous sinus thrombosis correlates with poor outcome and brain lesions: a retrospective study. *BMC Neurology* 2017;17:219.
3. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F et al. European stroke organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – endorsed by the European academy of neurology. *Eur J Neurol* 2017;24:1203-13.
4. Devasagayam S, Wyatt B, Leyden J, Kleinig T. Cerebral venous sinus thrombosis incidence is higher than previously thought: A retrospective population-based study. *Stroke* 2016;47:2180-2.
5. Coutinho MJ, Zuurbier MS, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012;43:3375-7.
6. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier 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.
7. Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, Stam J, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005;36: 1927-32.
8. Gotoh M, Ohmoto T, Kuyama H. Experimental study of venous circulatory disturbance by dural sinus occlusion. *Acta Neurochir* 1993;124:120-6.
9. Ungersbock K, Heimann A, Kempfski O. Cerebral blood flow alterations in a rat model of cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1993;24:563-9.
10. Corvol JC, Oppenheim C, Manai R, Logak M, Dormont D, Samson Y et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998;29:2649-52. Löfvblad KO, Bassetti C, Schneider J, Guzman R, El-Koussy M, Remonda L et al. Diffusion-weighted mr in cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:169-76.
11. Yoshikawa T, Abe O, Tsuchiya K, Okubo T, Tobe K, Masumoto T et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of dural sinus thrombosis. *Neuroradiology* 2002;44:481-8.
12. Röther J, Waggie K, van Bruggen N, de Crespinx AJ, Moseley ME. Experimental cerebral venous thrombosis: evaluation using magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1353-61.
13. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010;7:9-29.
14. Brunori A, Vagnozzi R, Giuffrè P, Pacchioni A. Early studies of the dura mater. *J. Neurosur.* 1993;78:515-8.
15. Leach J, Meyer K, Jones BV, Tomsick TA. Large arachnoid granulations involving the dorsal superior sagittal sinus: findings on MR imaging and MR venography. *AJNR* 2008;29:1335-9.
16. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.

17. De Bruijn SF, Stam J, Koopman MM, Vandenbroucke JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in carriers of hereditary prothrombotic conditions. The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *BMJ* 1998;316:589-92.
18. Lee MK, Ng SC. Cerebral venous thrombosis associated with antithrombin III deficiency. *Aust N Z J Med* 1991;21:772-3.
19. Enevoldson TP, Russell RW. Cerebral venous thrombosis: new causes for an old syndrome. *Q J Med* 1990;77:1255-75.
20. Lüdemann P, Nabavi DG, Junker R, Wolff E, Papke K, Buchner H et al. Factor V Leiden mutation is a risk factor for cerebral venous thrombosis: a case-control study of 55 patients. *Stroke* 1998;29:2507-10.
21. Weih M, Junge-Hülsing J, Mehraein S, Zeimer S, Einhaupl KM. Hereditary thrombophilia with ischemic stroke and sinus thrombosis. Diagnosis, therapy and meta-analysis. *Nervenarzt* 2000;71:936-45.
22. Zurbier SM, Hiltunen S, Lindgren E, Silvis SM, Devasagayam S. Cerebral Venous Thrombosis in Older Patients. *Stroke* 2018;49:197-200.
23. Dobbs TD, Barber ZE, Squier WL, Green AL. Cerebral venous sinus thrombosis complicating traumatic head injury. *J Clin Neurosci* 2012;19:1058-9.
24. Ferrera PC, Pauze DR, Chan L. Sagittal sinus thrombosis after closed head injury. *Am J Emerg Med* 1998;16:382-5.
25. Coutinho JM, Stam J, Canhao P, Barinagarrementeria F, Bousser MG, Ferro JM et al. Cerebral venous thrombosis in the absence of headache. *Stroke* 2015;245-7.
26. De Bruijn SF, Stam J, Kappelle LJ. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Study Group. *Lancet* 1996;1623-5.
27. Ameri A, Bousser MG. Headache in cerebral venous thrombosis: A study of 110 cases. *Cephalalgia* 1993;13:110.
28. Lopes MG, Ferro J, Pontes C et al for the Venoport Investigators. Headache and cerebral venous thrombosis. *Cephalalgia* 2000;20:article 292.
29. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. *In: Major Problems in Neurology*, Warlow CP, Van Gijn J (Eds). WB Saunders, London 1997;27,104.
30. Sakaida H, Kobayashi M, Ito A, Takeuchi K. Cavernous sinus thrombosis: linking a swollen red eye and headache. *Lancet* 2014;384:928.
31. Damak M, Crassard I, Wolff V, Bousser MG. Isolated lateral sinus thrombosis: a series of 62 patients. *Stroke* 2009;40:476-81.
32. Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, Woimant F, Dehaene I, Tatu L et al. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology* 1996;47:376-82.
33. Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, Bell DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults. Analysis of seven cases with review of the literature. *Arch Neurol* 1995;52:1101-8.
34. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, Reizine D, Woimant F, Merland JJ. Deep cerebral venous thrombosis: imaging in eight cases. *Neuroradiology* 1999;41:410-8.
35. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545-88.
36. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
37. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012;10:582-9.
38. Coutinho JM, Zurbier SM, Aramideh M, Stam J. The incidence of cerebral venous thrombosis: a cross-sectional study. *Stroke* 2012;43:3375-7.
39. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005;352:1791-8.