

Ungewöhnlicher Verzögerungsgrund für eine intravenöse Thrombolyse

Matthias Bischof, Dominik Straumann, Dimitrios Georgiadis, Ralf W. Baumgartner

Fallbeschreibung

Ein 34-jähriger Schreiner wurde wegen einer plötzlich aufgetretenen Lähmung der rechten Körperseite – begleitet von einer Sprachstörung – in die Notfallstation eingeliefert. Da der Patient 60 Minuten nach Symptombeginn eintraf, wurde er im Hinblick auf eine mögliche intravenöse (i.v.) Thrombolyse mit rekombinantem Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rtPA) abgeklärt. Die Fremdanamnese ergab, dass der Patient unmittelbar nach dem Frühstück im Wohnzimmer mit den oben erwähnten Symptomen am Boden liegend aufgefunden wurde. Die weitere Fremdanamnese war bis auf gelegentliche Kopfschmerzen vom Spannungstyp unauffällig. Ebenso ergaben sich keine Hinweise auf zerebrovaskuläre Risikofaktoren.

In der neurologischen Untersuchung fanden sich ein sensomotorisches Hemisyndrom rechts (Extremitätenparese Grad M1–2) und eine glo-

bale Aphasie. Der Schweregrad des neurologischen Defizits gemessen mit der «National Institute of Health Stroke Scale» (NIHSS) betrug 14/42 Punkte. Der internistische Status und das EKG waren normal. Die zerebrale Computertomographie zeigte normale Befunde, insbesondere keine Anhaltspunkte für eine Blutung, weshalb 80 Minuten nach Symptombeginn die Diagnose eines akuten, ischämischen, linkshemipharischen Hirnschlages gestellt wurde.

Die Bedingungen zur Durchführung einer i.v.-Thrombolyse mit rtPA schienen optimal zu sein. Überraschenderweise fand sich jedoch in den Laboruntersuchungen eine schwere Thrombozytopenie von 13 000 Thrombozyten/ μl . Auch eine zweite Bestimmung ergab einen ähnlich tiefen Wert von 29 000 Thrombozyten/ μl . Da bei einer Thrombozytenzahl von $<100\,000/\mu\text{l}$ wegen des erhöhten Blutungsrisikos eine i.v.-Thrombolyse kontraindiziert ist, musste vor einer allfälligen Lysetherapie die Bedeutung dieses ungewöhnlichen Laborwertes geklärt werden. Eine schwere internistische Erkrankung war aufgrund der unauffälligen Fremdanamnese und der normalen klinischen Untersuchung unwahrscheinlich. Differentialdiagnostisch kam somit in erster Linie eine sogenannte Pseudothrombozytopenie in Frage. Hierbei verklumpen die Blutplättchen bei der üblichen Blutentnahme in einem Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Röhrchen, so dass bei maschineller Zählung deutlich erniedrigte Werte resultieren [1]. Deshalb wurde die Thrombozytenzählung mit Zitratblut wiederholt. Mit dieser Methode fand sich mit 143 000 Thrombozyten/ μl ein Wert im unteren Referenzbereich. Die obige Verdachtsdiagnose wurde damit bestätigt und die i.v.-Thrombolyse mit rtPA konnte noch innerhalb des Dreistundenfensters durchgeführt werden.

Das am Folgetag durchgeführte zerebrale Kernspintomogramm zeigte einen akuten ischämischen Hirninfarkt im Medialstromgebiet links frontooperkulär (Abb. 1 [📷](#)).

Aufgrund des Infarktmarkers musste das Vorliegen einer zerebralen Embolie angenommen werden. Der klinische Verlauf war erfreulich: Innerhalb von drei Tagen hatten sich die neurologischen Defizite bis auf eine diskrete Feinmotorikstörung der rechten Hand vollständig zurückgebildet. Bei der Abschlusskontrolle nach drei Monaten zeigte der Patient keine residuellen neurologischen Defizite.

Die Abklärungen ergaben als wahrscheinliche

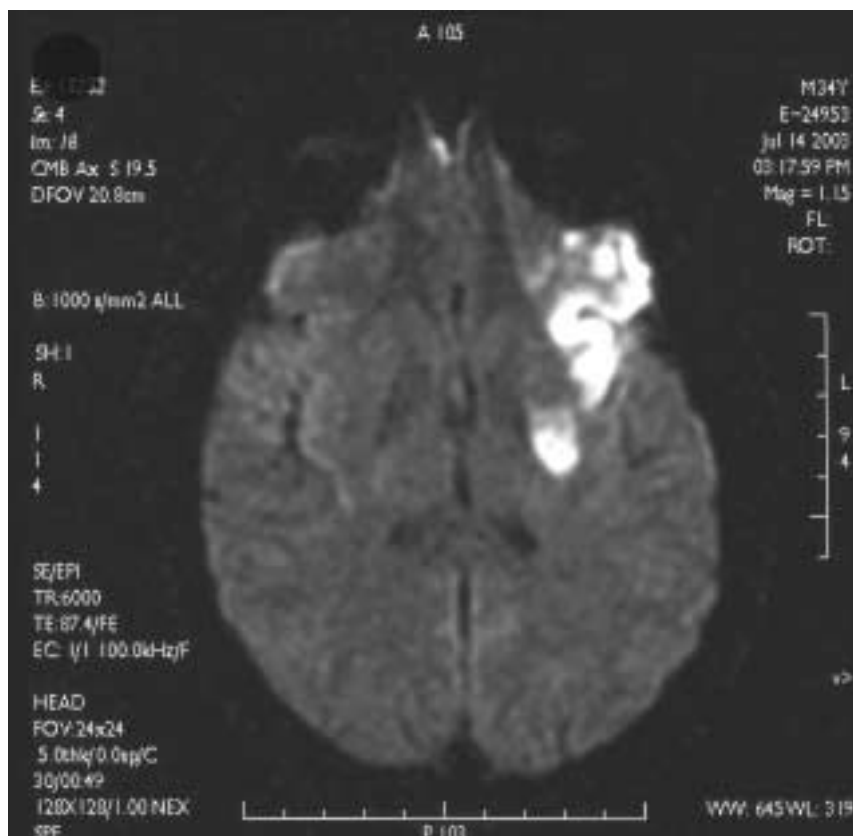


Abbildung 1. Das diffusionsgewichtete axiale Kernspintomogramm zeigt einen akuten ischämischen Infarkt im fronto-temporalen Stromgebiet der linken A. cerebri media.

Ursache ein offenes Foramen ovale (PFO) mit interatrialem Septumaneurysma, das durch die Kollegen der kardiologischen Abteilung im Hause zehn Tage nach Symptombeginn mit einem 35-mm-Amplatzer®-PFO-Occluder kateterteknisch verschlossen wurde. Der Patient wurde am nächsten Tag nach Hause entlassen.

Kommentar

Die «National Institute of Neurological Disorders and Stroke»-Studie [2] und Meta-Analysen [2] haben gezeigt, dass eine innerhalb von drei Stunden nach Symptombeginn begonnene i.v.-Thrombolyse mit rtPA für selektionierte Patienten mit ischämischem Hirnschlag von Vorteil ist. Entsprechend wurde diese Therapie 1996 durch die «Federal Drug Administration» und 2002 durch die «Swissmedic» als erwiesene Therapie von Patienten mit ischämischem Hirnschlag bewilligt. Die Hauptgefahr einer i.v.-Thrombolyse mit rtPA ist die Hirnblutung. Sie trat unter i.v.-rtPA bei den kontrollierten Studien NINDS [2], ATLANTIS [4, 5] und ECASS [6, 7] in 6,4–8,8% und bei 60 konsekutiven, mit systemischer Thrombolyse (rtPA) behandelten eigenen Patienten in 3,3% (unveröffentlichte Daten) auf. Eine durch eine Thrombolyse bedingte Hirnblutung führt in fast der Hälfte der Hirnschlagpatienten zum Tod und die meisten Überlebenden bleiben unselbständig [2]. Um das Auftreten dieser Komplikation möglichst zu vermeiden, wird vor jeder i.v.-Thrombolyse mit rtPA eine Liste von Ausschlusskriterien [2, 4–6] überprüft.

Eine absolute Kontraindikation für eine i.v.-Thrombolyse mit rtPA stellen Thrombozytenwerte $<100\,000/\mu\text{l}$ dar, weshalb unser Patient nach den initialen zwei Thrombozytenbestimmungen nicht lysiert werden konnte. Er zeigte jedoch weder anamnestisch noch klinisch Hinweise auf eine symptomatische Thrombozytopenie, was bei den gemessenen, tiefen Thrombozytenwerten hätte erwartet werden müssen.

Die Kenntnis der Pseudothrombozytopenie erscheint deshalb bei zunehmender Verbreitung der Lysetherapie auch für Nicht-Hämatologen wichtig. Insbesondere bei der i.v.-Lyse von Patienten mit ischämischem Schlaganfall ist die für die Abklärung zur Verfügung stehende Zeit knapp bemessen, so dass diese Therapie bereits durch Verzögerungen von wenigen Minuten vereitelt werden kann.

Literatur

- 1 Fiorin F, Steffan A, Pradella P, Bizzarro N, Potenza R, De Angelis V. IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. *Am J Clin Pathol* 1998;110:178–83.
- 2 The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.

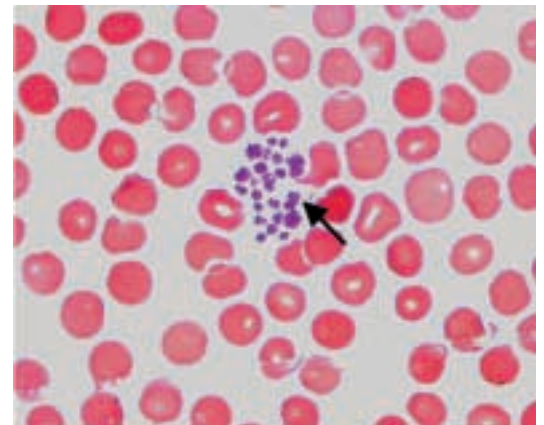



Abbildung 2.

Der Blutausstrich des beschriebenen Patienten mit Pseudothrombozytopenie nach der ersten Blutentnahme mit einem EDTA-Röhrchen. Der Pfeil markiert agglutinierte Blutplättchen, die bei maschineller Zählung falsch tiefe Thrombozytenwerte verursachen.

Die Pseudothrombozytopenie hat eine Inzidenz von etwa 1:1000 und tritt unabhängig von der Präsenz oder Absenz anderer Krankheiten auf [8]. Bei Kontakt des Blutes mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), dem üblichen Antikoagulans bei hämatologischen Untersuchungen, kommt es zur Agglutination von Blutplättchen. Die Diagnose muss deshalb immer durch einen peripheren Blutausstrich verifiziert werden (Abb. 2 .

Verantwortlich für dieses Phänomen ist ein Antikörper, der gegen Epitope auf dem Glykoprotein IIb der Thrombozyten gerichtet ist. Normalerweise sind diese Epitope nicht exponiert, werden aber durch die Interaktion der EDTA mit den Glykoproteinen IIb-IIIa freigelegt [1]. Andere Antikoagulantien, wie zum Beispiel Zitrat, bewirken normalerweise keine Freilegung dieser Epitope und führen somit nicht zu einer Plättchenagglutination. EDTA-Agglutinine sind somit für den Patienten ungefährlich. Sie können jedoch dazu führen, dass betroffene Personen irrtümlicherweise nicht thrombolysiert oder gar gegen eine Thrombozytopenie behandelt werden.

Verdankung

Wir danken dem Institut für Neuroradiologie (Chefarzt Prof. A. Valavanis) und der Abteilung für Hämatologie (Abteilungsleiter Prof. J. Fehr) des Universitätsspitals Zürich für die freundliche Überlassung der MR-Bilder bzw. der Blutaussstriche.

3 The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311–37.

4 Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS trial. Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. *Stroke* 2002;33:493–6.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Ralf W. Baumgartner
Neurologische Klinik
Universitätsklinik
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
Ralf.Baumgartner@usz.ch

- 5 Clark WM, Wissman M, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
- 6 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- 7 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
- 8 George JN. Platelets. *Lancet* 2000;355:1531-9.