

# Schlaganfälle bei Bluterkrankungen

Stephan Lobitz

Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln

Sprecher des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit



**GPOH-KONSORTIUM**  
SICHELZELLKRANKHEIT

## Allgemeine Prinzipien

### Ischämische Infarkte

Silent cerebral infarcts (SCI)  
Overt strokes

### Hämorrhagische Infarkte

### Sonderfall Moyamoya-Syndrom

Ischämische Verläufe  
Hämorrhagische Verläufe

SCI: Bildgebende Hinweise auf Infarkte ohne akute neurologische Ausfälle, die der Läsion zugeordnet werden können

## Allgemeine Prinzipien

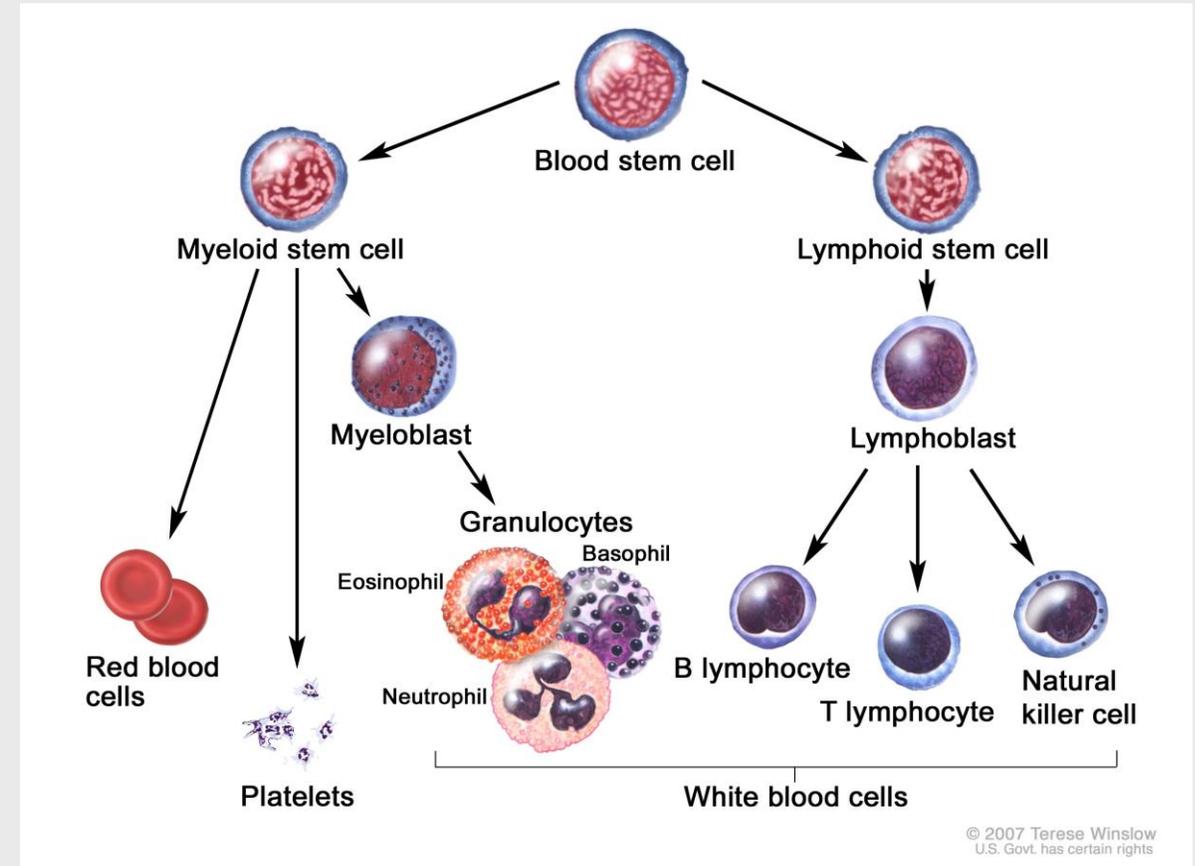
### Ischämische Infarkte

Silent cerebral infarcts (SCI)  
Overt strokes

### Hämorrhagische Infarkte

### Sonderfall Moyamoya-Syndrom

Ischämische Verläufe  
Hämorrhagische Verläufe



## Allgemeine Prinzipien

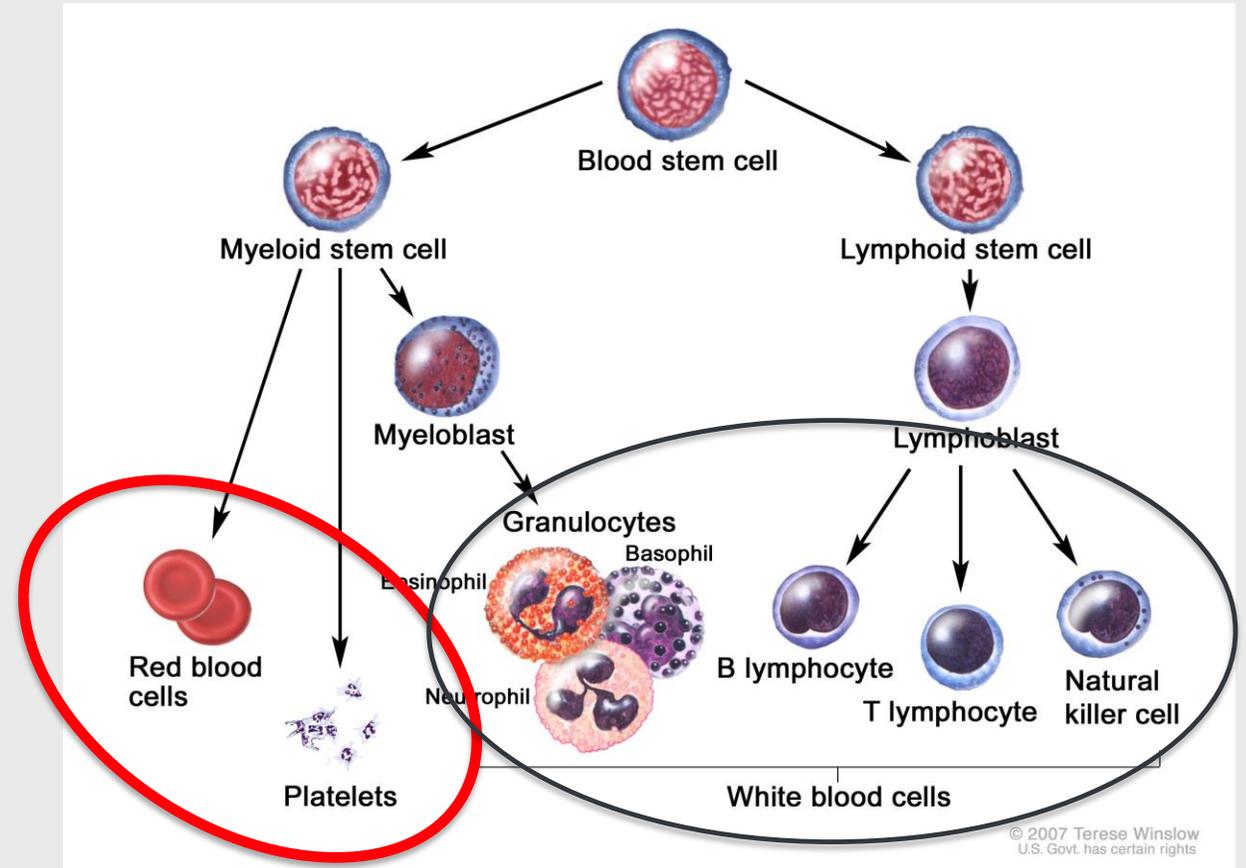
### Ischämische Infarkte

Silent cerebral infarcts (SCI)  
Overt strokes

### Hämorrhagische Infarkte

### Sonderfall Moyamoya-Syndrom

Ischämische Verläufe  
Hämorrhagische Verläufe



## Thrombozyten

## Ischämische Schlaganfälle bei Thrombozytose

### **Essentielle Thrombozythämie**

Epidemiologische Daten: Fehlanzeige, aber eindeutig selten!

Risiko altersabhängig

meist bei Zahlen  $> 1.000.000/\mu\text{l}$  (Leitlinien  $> 1.500.000/\mu\text{l}$  = Risikofaktor)

aber auch schon bei Werten  $< 600.000/\mu\text{l}$

*CAVE: selten auch hämorrhagische Schlaganfälle*

### **Reaktive Thrombozytose** (postoperativ, bei Eisenmangel, parainfektios etc.)

Epidemiologie: extrem selten, Einzelfallberichte

## Hämorrhagische Schlaganfälle bei Thrombozytopenie

### ITP bei Kindern

kein cut-off-Wert, **Klinik führt**

Progn. Faktoren: Alter, schneller Thrombozytenabfall, vorangegangene Bagatellblutung

Thrombozyten  $> 10.000/\mu\text{l}$  werden von fast allen Autoren als ausreichend angesehen

zusätzliche (angeborene) Risikofaktoren spielen wahrscheinlich eine Rolle

Regeneration (IPF-Wert  $> 10,4\%$ ) diskriminiert möglicherweise Hoch-/Niedrigrisiko-Population<sup>1</sup>

ICH-Risiko insgesamt ca.  $0,5\%$ <sup>2</sup>

*CAVE: selten auch ischämische Schlaganfälle*

### ITP bei Erwachsenen

erhöhtes Blutungsrisiko bei Werten  $< 20-30.000/\mu\text{l}$   $\gg$  Behandlungsindikation nach LL

schwere Blutungen i.d.R. nur bei Werten  $< 10.000/\mu\text{l}$

ICH-Risiko ca.  $1,5\%$  (bei chronischer ITP altersabhängig deutlich höher, z.B.  $13\%$ /Jahr bei über 60-jährigen)<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>McDonnell et al.: Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2)

<sup>2</sup>Arnold: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:237-42.

<sup>3</sup>Cohen et al.: Arch Intern Med. 2000 Jun 12;160(11):1630-8.

## Hämorrhagische Schlaganfälle bei Thrombozytopenie

**Thrombozytopenie anderer Ursache** (z.B. sekundär nach Chemotherapie)  
normalerweise keine ICH bei Thrombozyten  $> 10.000/\mu\text{l}$



## Take-home-message I

- Schlangenfälle durch Thrombozytenstörungen sind insgesamt selten
- Risiko einer intracerebralen Blutung bei unbehandelter ITP 0,5-1,5%
- Thrombozytenwerte  $> 10.000/\mu\text{l}$  sind in den meisten klinischen Zusammenhängen sicher
- CAVE: Thrombozytenfunktionsstörungen



## Erythrozyten

## Erythrozyten – Fokus: Hämolytische Anämien

## Beispiel Sichelzellerkrankheit

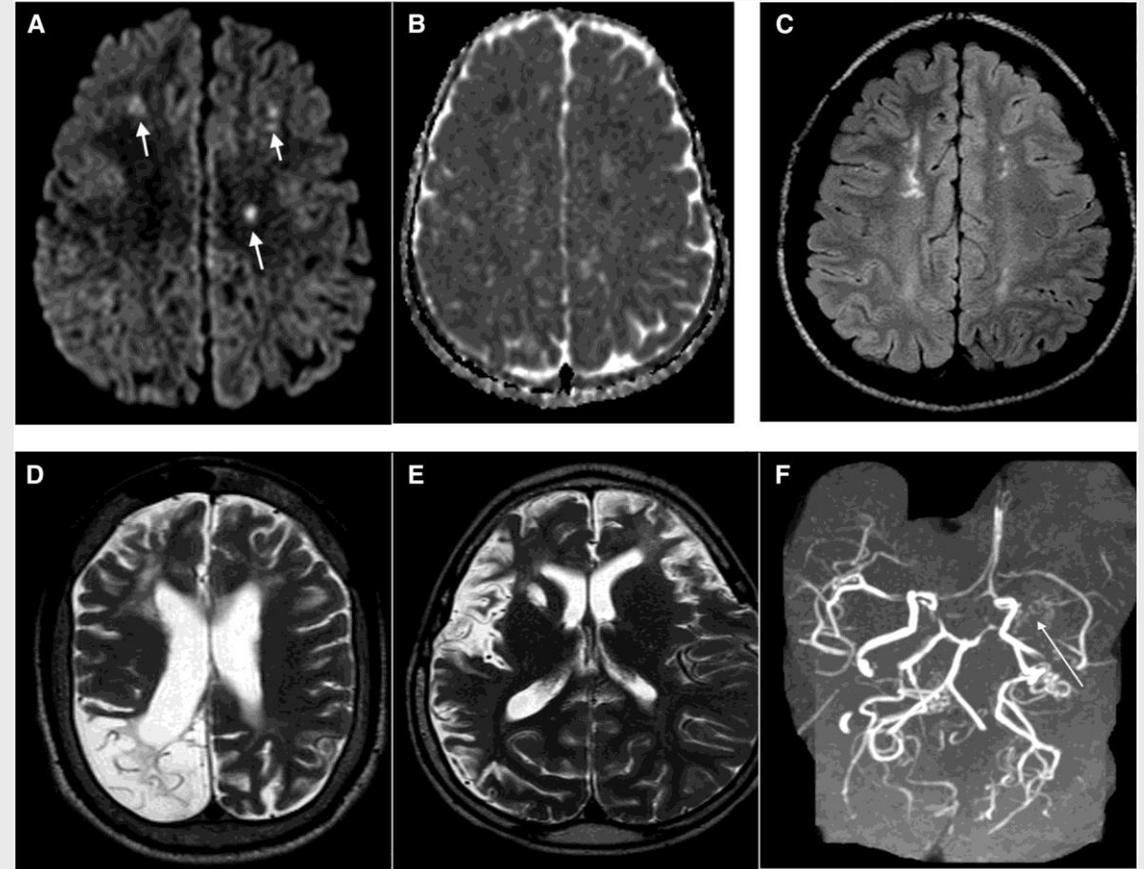
### Ischämische Infarkte

Silent cerebral infarcts (SCI)  
Overt strokes

### Hämorrhagische Infarkte

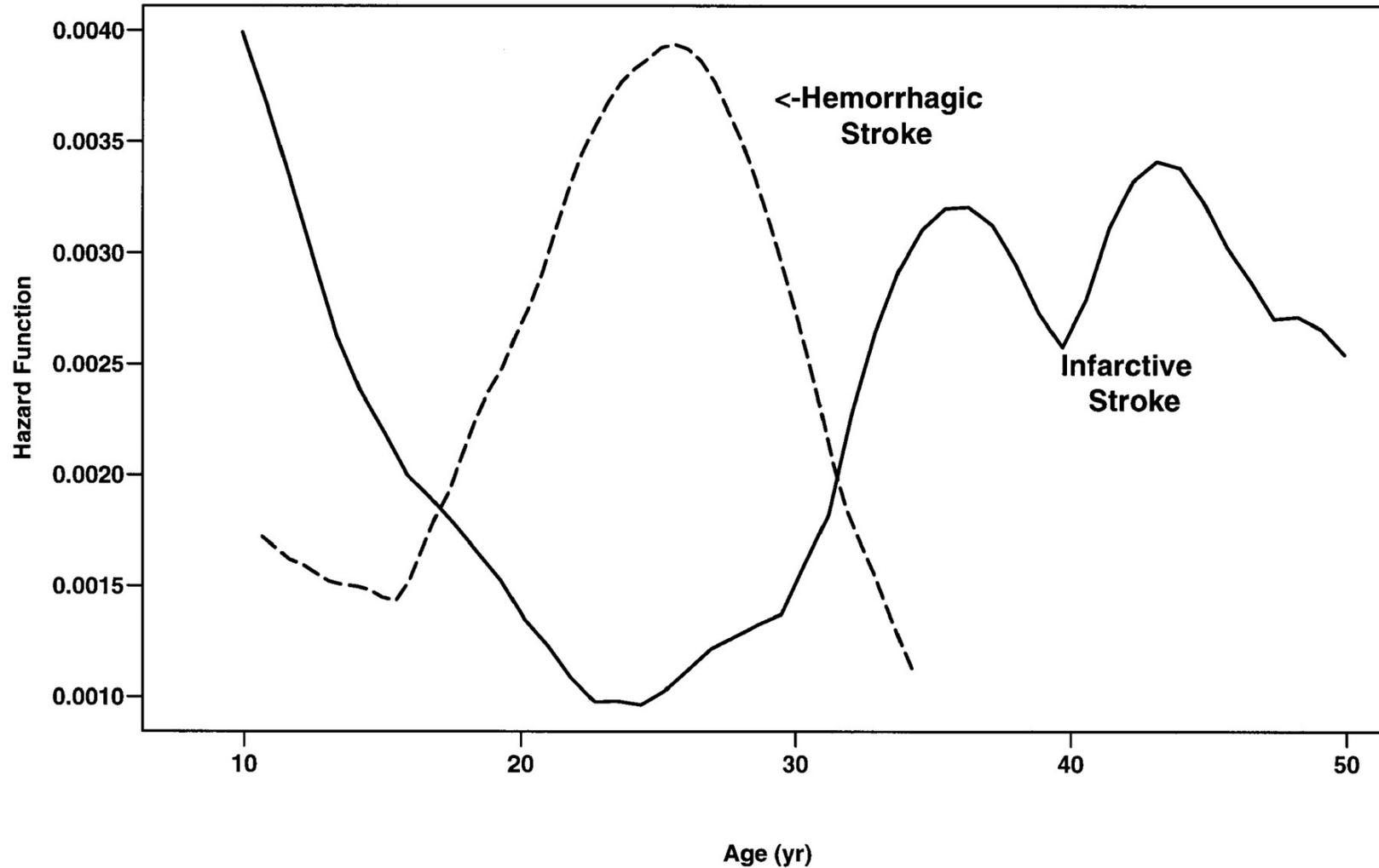
### Sonderfall Moyamoya-Syndrom

Ischämische Verläufe  
Hämorrhagische Verläufe



Adetola A. Kassim et al. Blood 2015;125:3401-3410

### Smoothed hazard rates of infarctive and hemorrhagic stroke in SS patients by age.



Kwaku Ohene-Frempong et al. Blood 1998;91:288-294

## Beispiel Sichelzellerkrankheit: Ischämische Infarkte

In unbehandelter und TCDS-ungescreenter Population

**39% silent cerebral infarcts**

**11% overt strokes**

bis zum 18. Geburtstag.

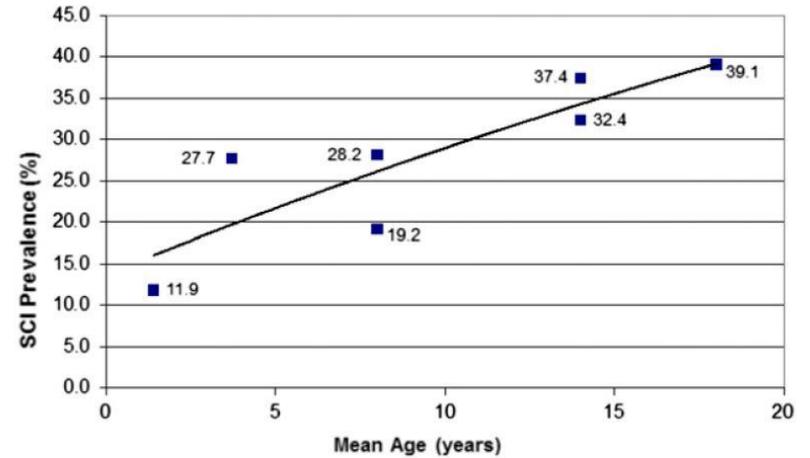
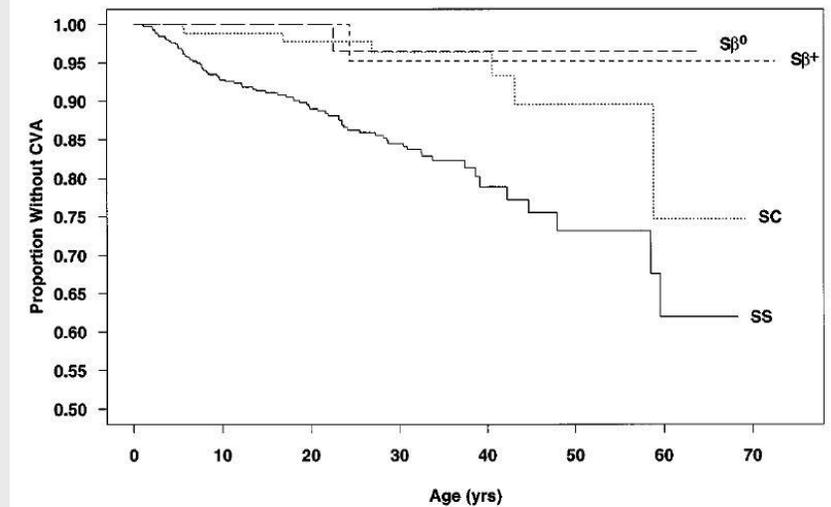


Figure 4. Prevalence of SCIs in children with SCA. The figure displays the cumulative prevalence of SCIs in children with SCA based on 4 cross-sectional studies<sup>21,23-25</sup> and 1 longitudinal study.<sup>22</sup> The cumulative prevalence of SCIs strongly suggests that the incidence rates of SCIs dose not plateau up to 18 years of age.

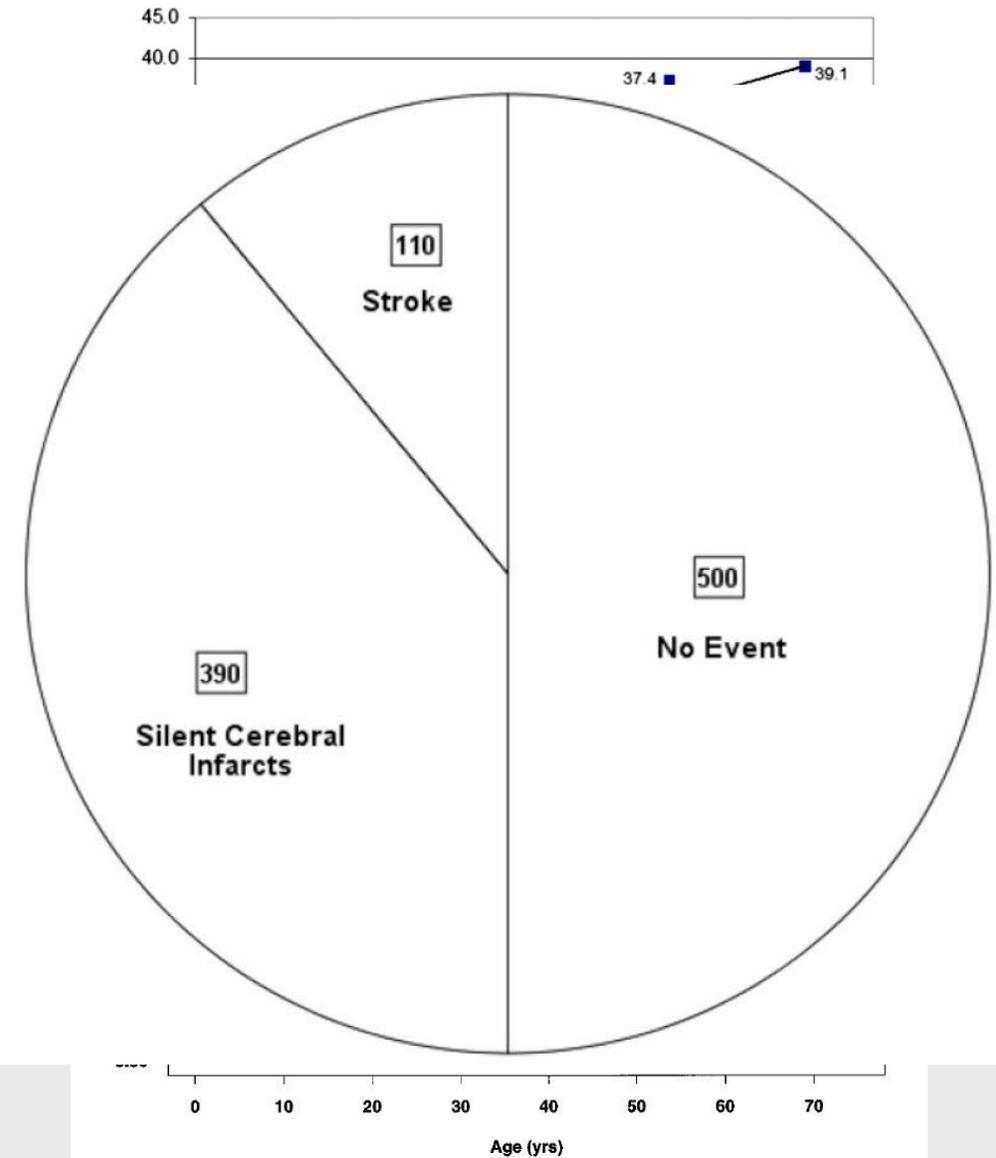


## Beispiel Sichelzellkrankheit: Ischämische Infarkte

In unbehandelter und TCDS-ungescreenter Population

**39% silent cerebral infarcts**  
**11% overt strokes**

bis zum 18. Geburtstag.



## Beispiel Sichelzellerkrankung: Ischämische Infarkte

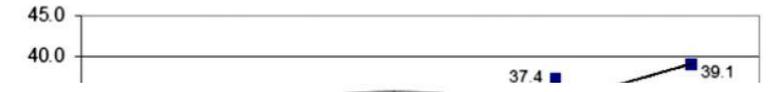
In unbehandelter und TCDS-ungescreenter Populati

**39% silent ce**

**11%**

bis zum 18. G

**CAVE: In Populationen mit systematischer HU-Therapie wahrscheinlich nur noch ca. 1% overt strokes**

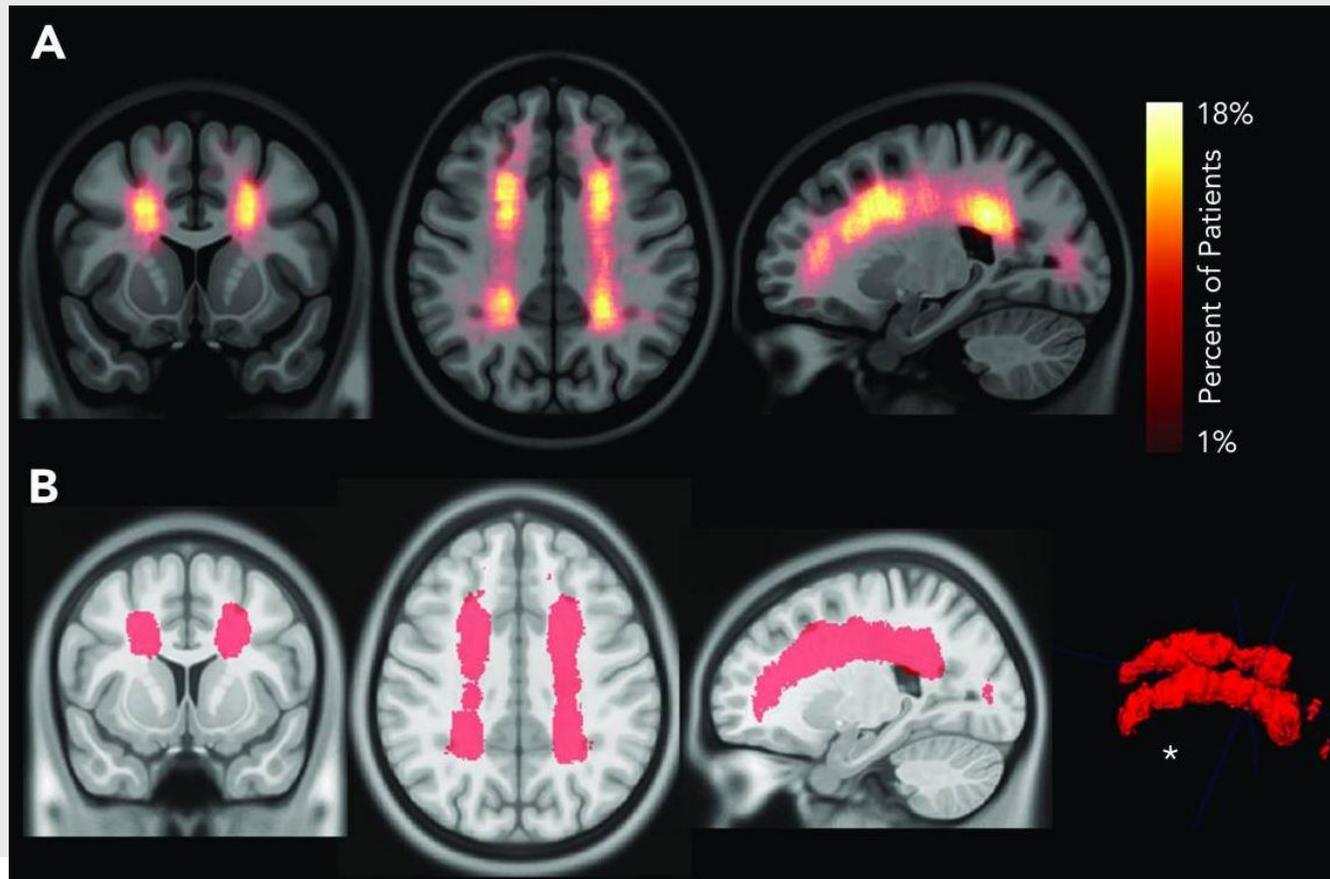


## Beispiel Sichelzellerkrankheit: Ischämische Infarkte I (Silent cerebral infarcts)

### Infarct density map

90% aller SCI in  
5,6% des Hirnvolumens

v.a. tiefe weiße Substanz des  
Frontal- und Parietallappens

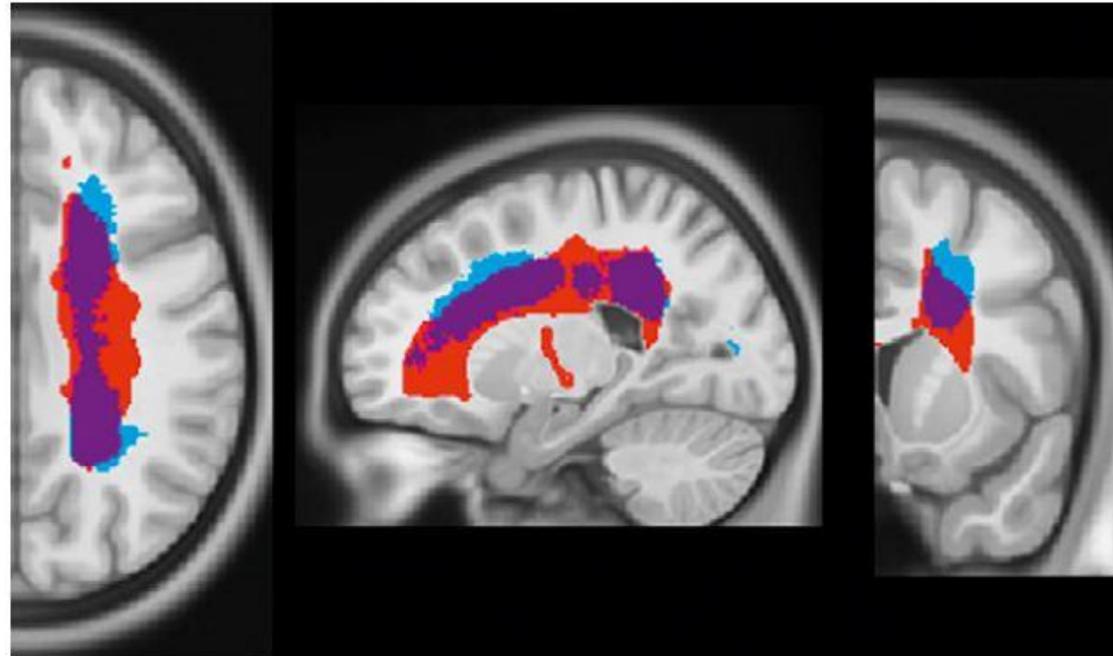


## Beispiel Sichelzellkrankheit: Ischämische Infarkte I (Silent cerebral infarcts)

Infarct density map

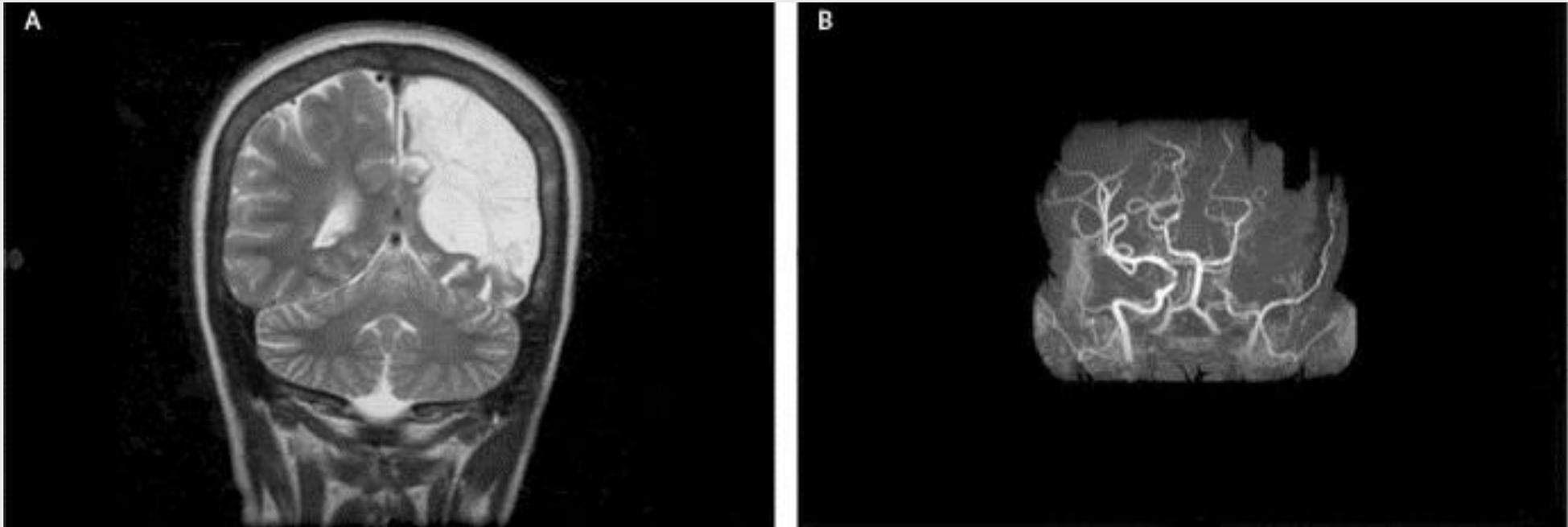
SCI = Infarkte der internen  
Grenzzonen

**B** Nadir CBF overlapped with SIT  
infarct density map



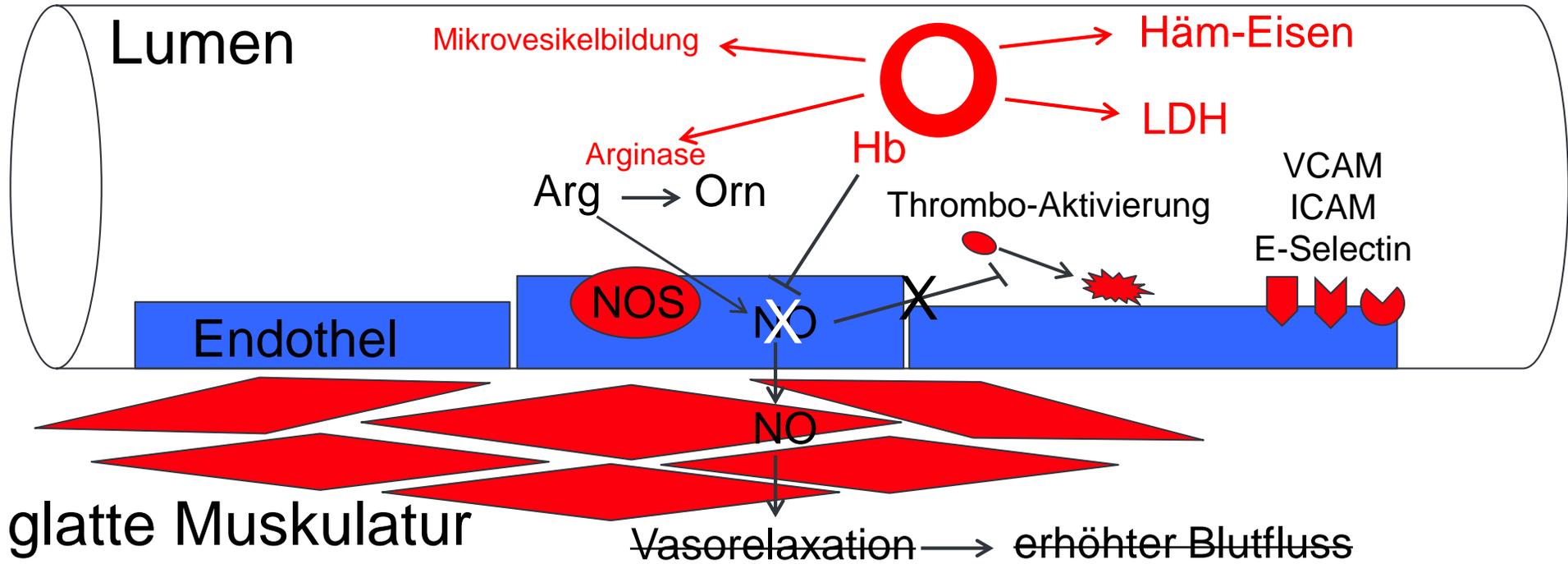
Red = Low CBF (< 45ml/100g/min)  
Blue = SIT heatmap; Purple = Overlap

## Beispiel Sichelzellkrankheit: Ischämische Infarkte II (Overt strokes)



# Pathophysiologie

## Vaskuläre Komplikationen durch intravasale Hämolyse



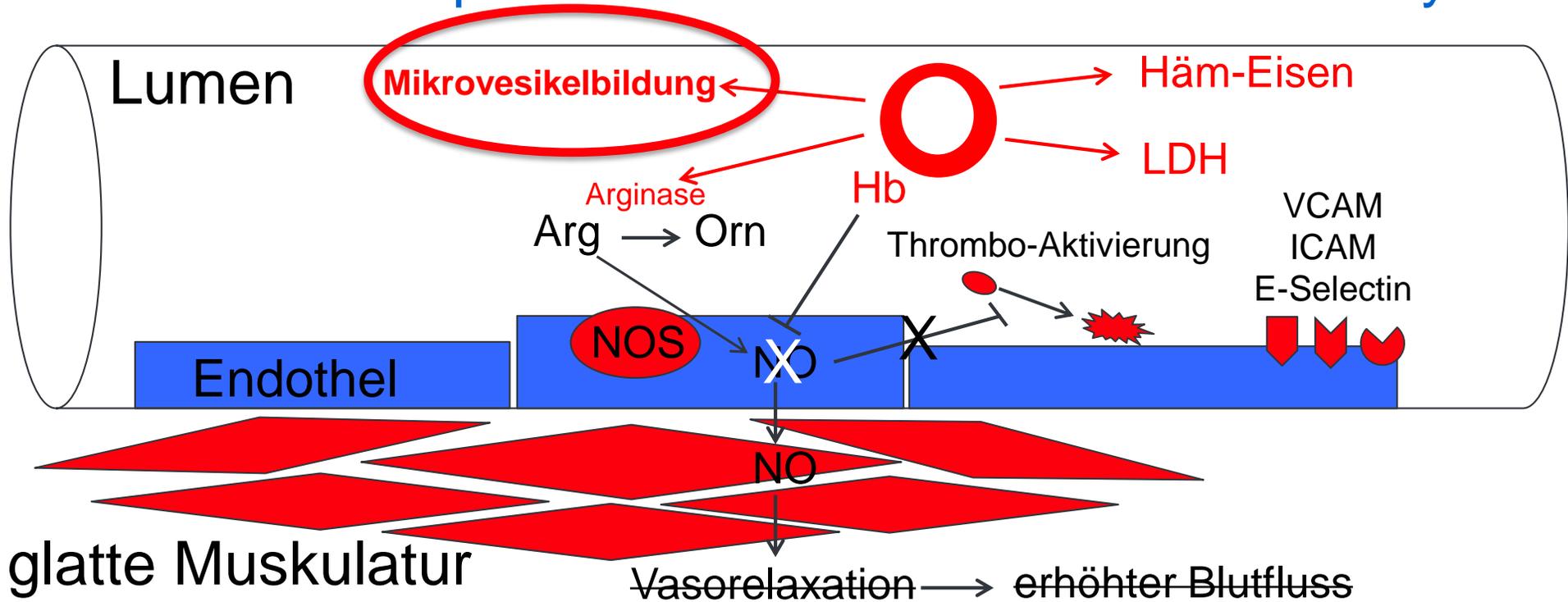
## NO-Resistenz und *vascular remodeling*

Weitere Funktionen von NO:

inhibiert Freisetzung von Endothelin-1 (Vasokonstriktor/Wachstumsfaktor), Antioxidans

# Pathophysiologie

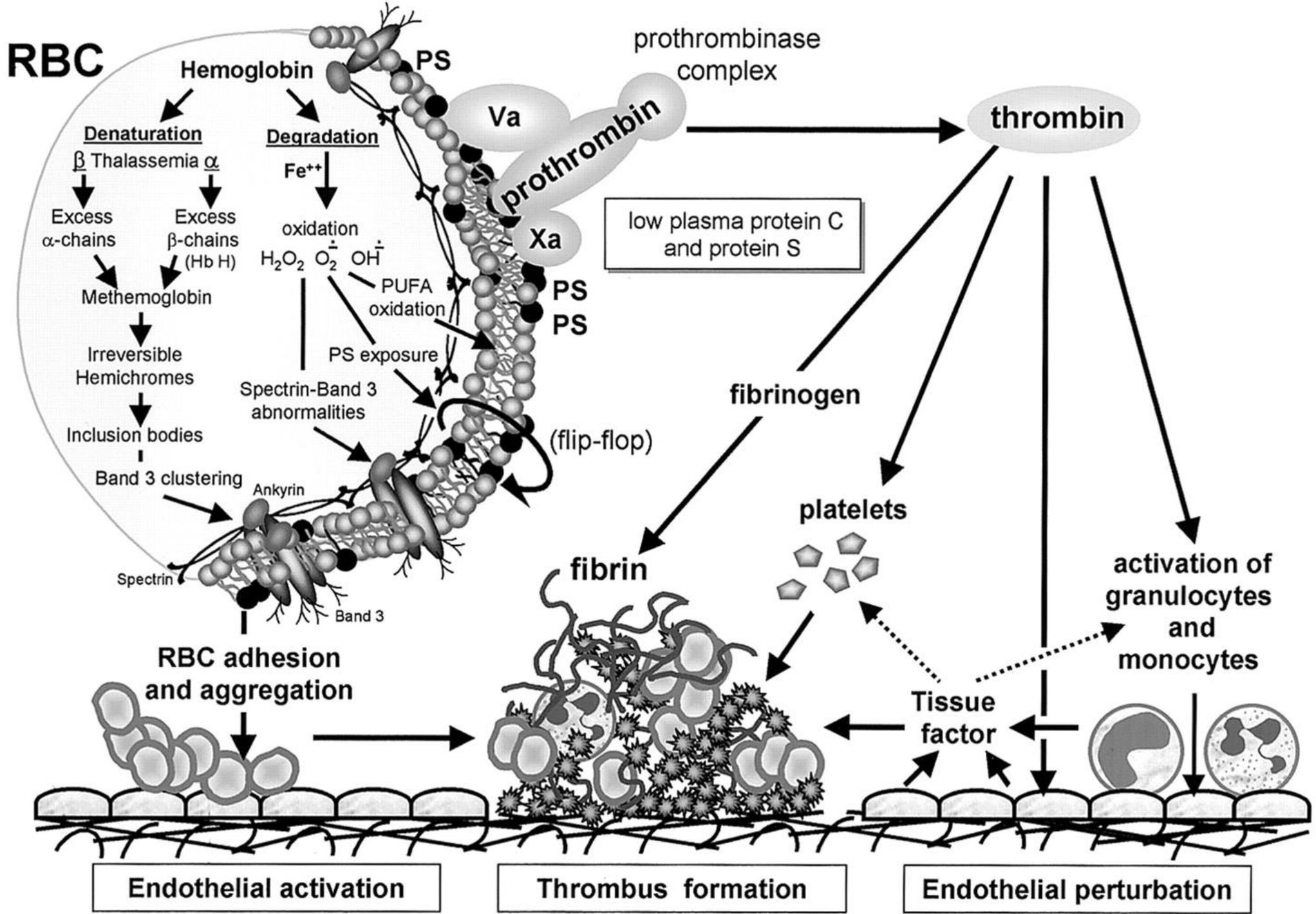
## Vaskuläre Komplikationen durch intravasale Hämolyse

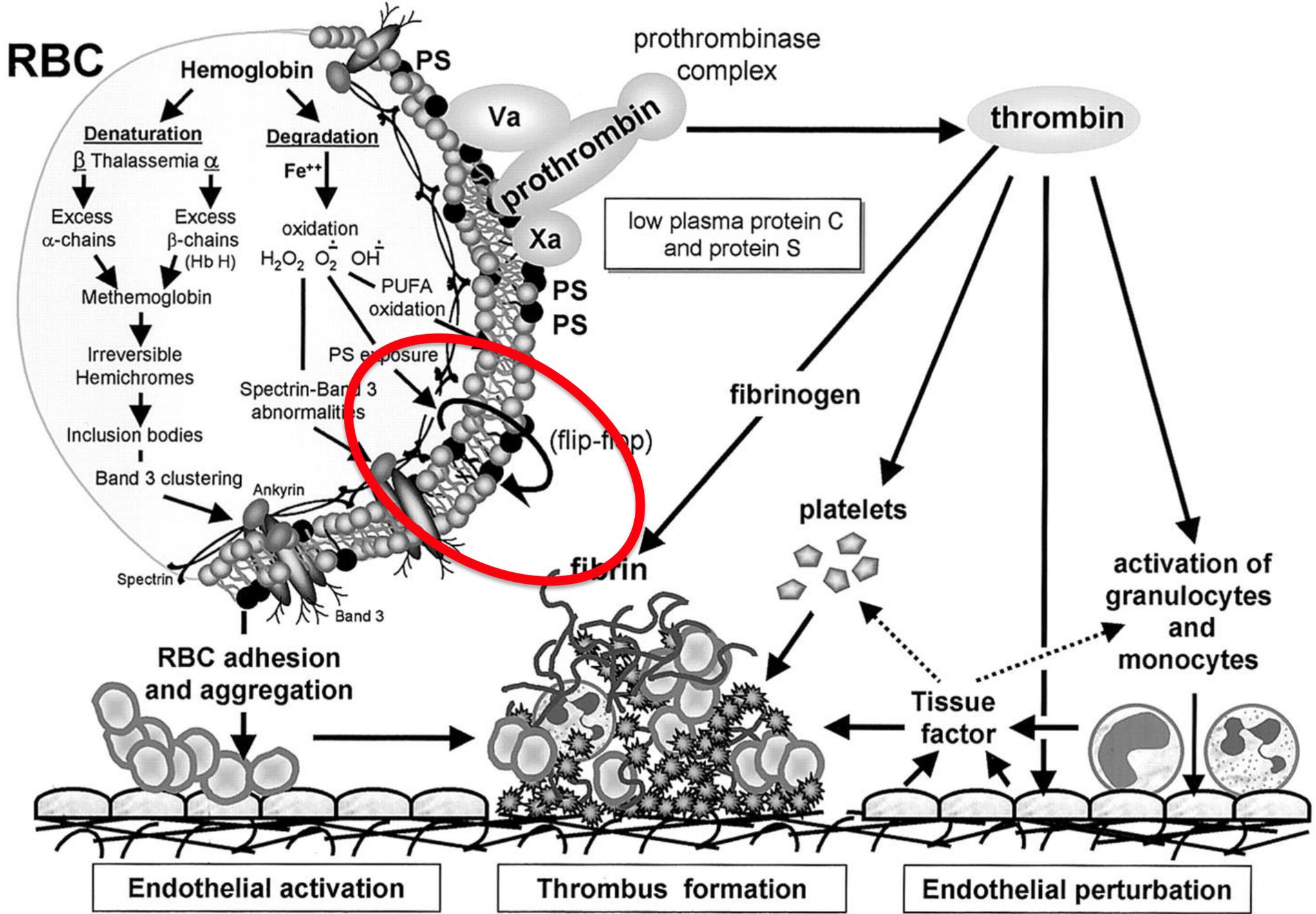


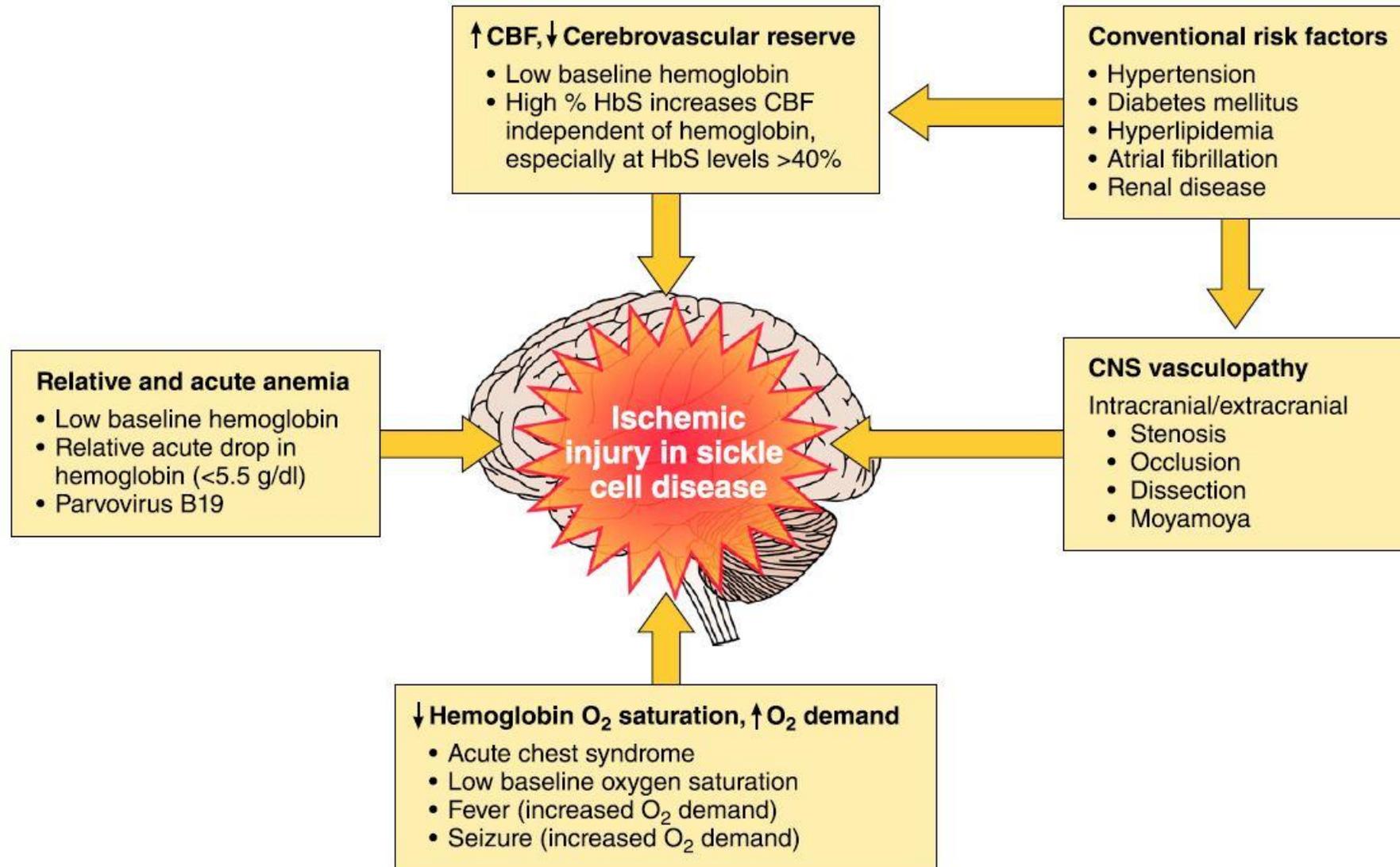
## NO-Resistenz und *vascular remodeling*

Weitere Funktionen von NO:

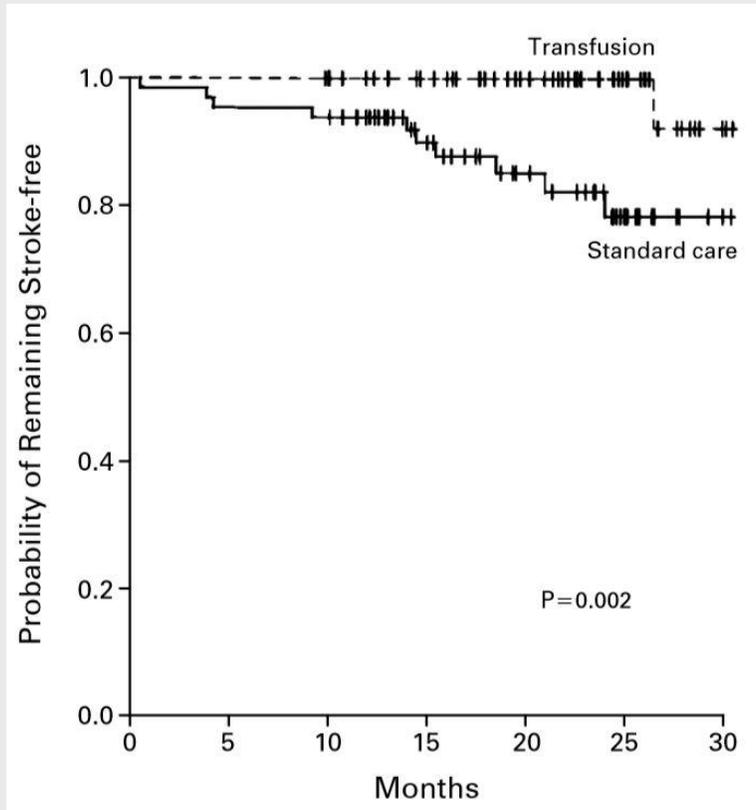
inhibiert Freisetzung von Endothelin-1 (Vasokonstriktor/Wachstumsfaktor), Antioxidans



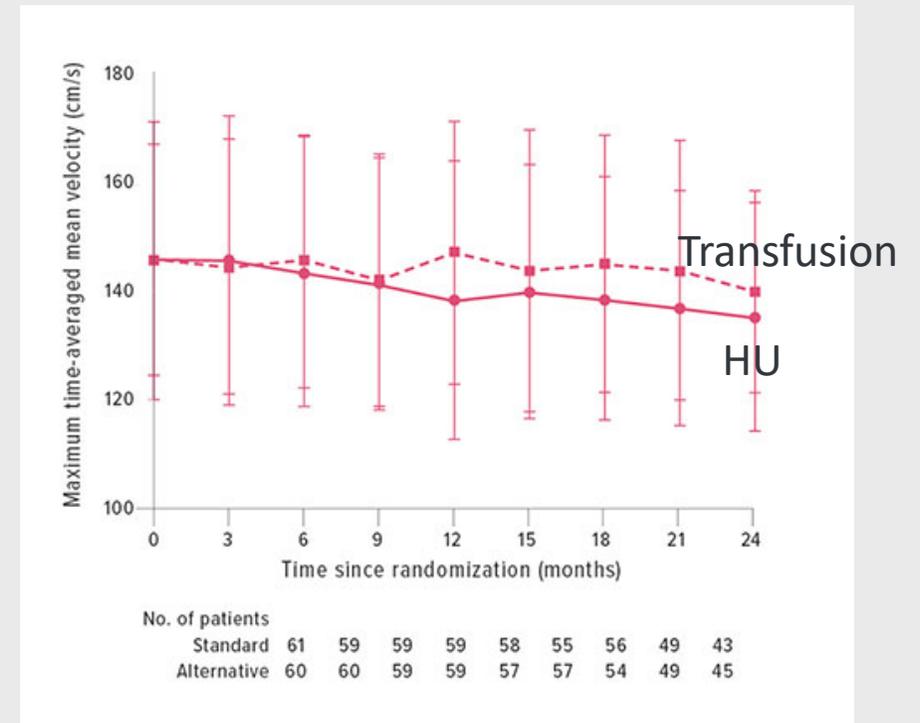




## Beispiel Sichelzellkrankheit: Overt strokes - Primärprävention



STOP I trial



TWITCH trial

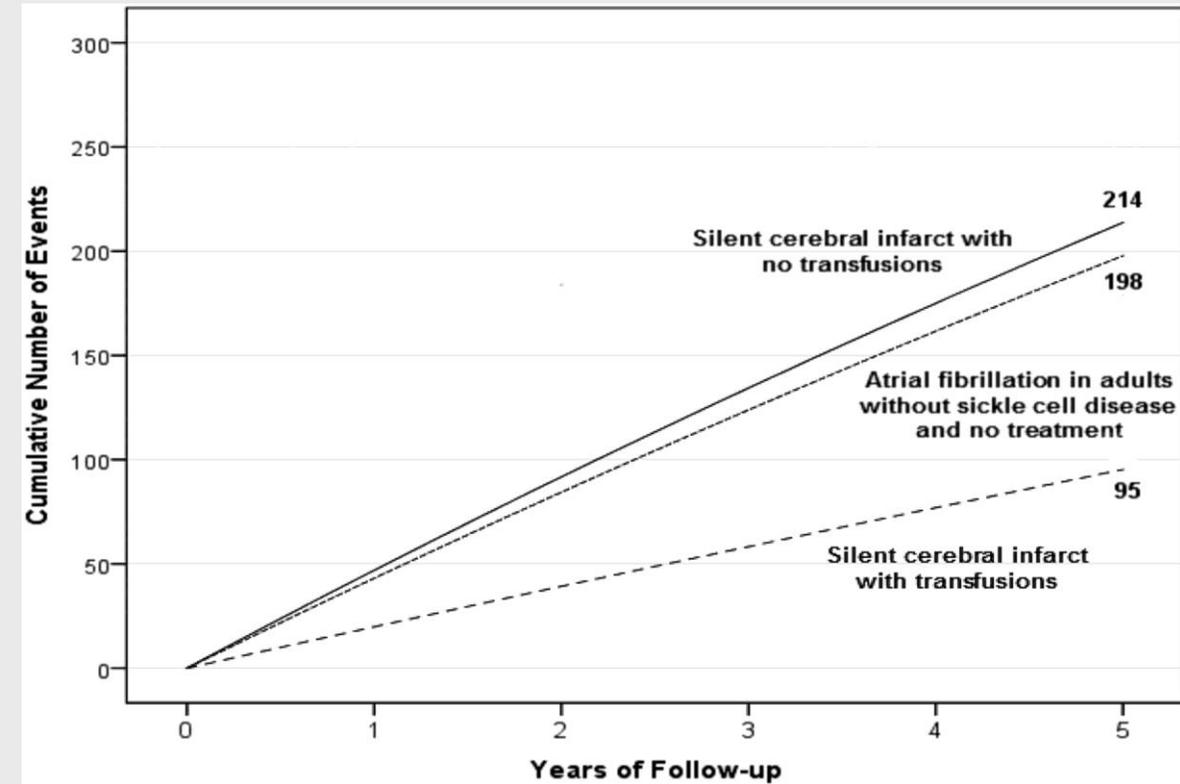
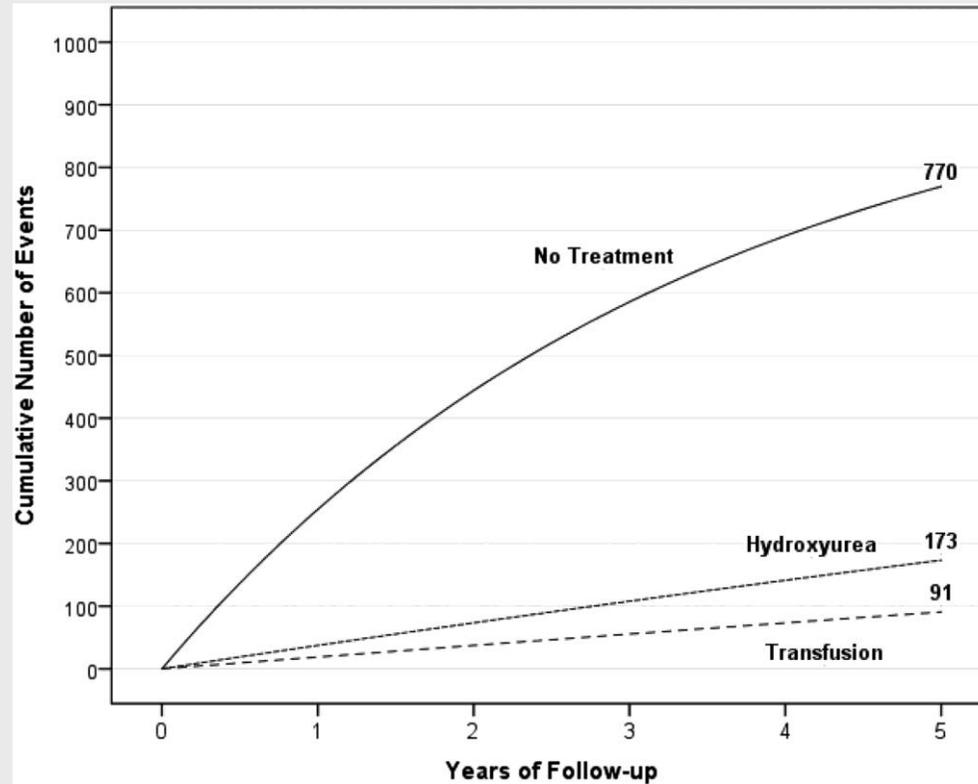
## Beispiel Sichelzellkrankheit: Silent cerebral infarct - Primärprävention

Nottage et al.: Br J Haematol. 2016 Oct;175(2):331-338:

Daten aus der HUSTLE-Studie (HU-Langzeitbeobachtung):

- 50 Patienten 1-17 Jahre
- serielle MRT
- keine neuen SCI und keine Progression von SCI über einen Beobachtungszeitraum von 3-6 Jahren

## Beispiel Sichelzellkrankheit: Ischämische Infarkte - Sekundärprävention



DeBaun & Kirkham: Blood. 2016 Feb 18;127(7):829-38

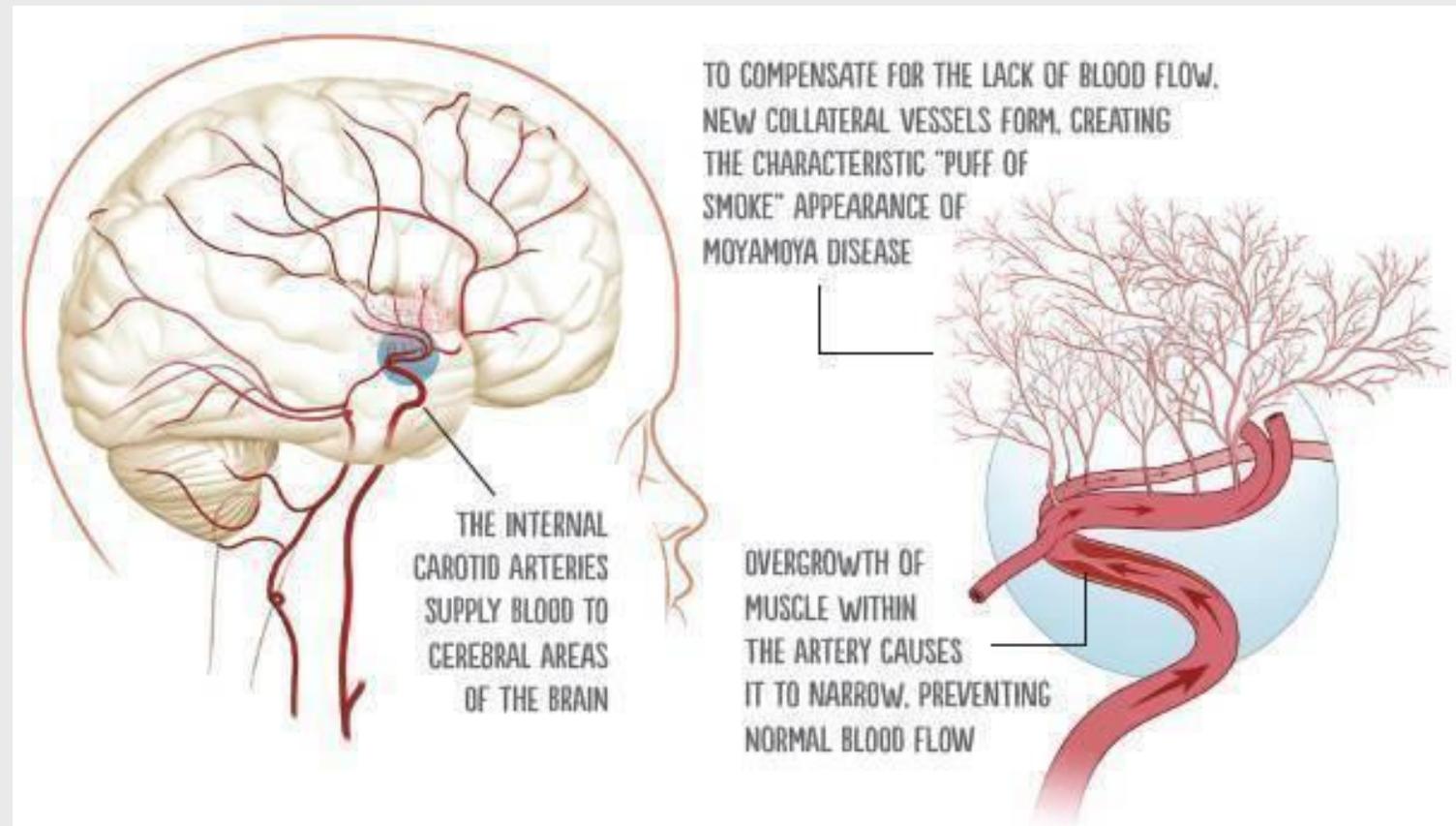
## Beispiel Sichelzellkrankheit: Hämorrhagische Infarkte

### Ätiologie

- unklar
- wahrscheinlich zu großen Teilen „klassische“ Risikofaktoren
  - Bluthochdruck
  - Fettstoffwechselstörungen
  - genetisch determinierte Fähigkeit zu stärkeren Immunreaktionen (z.B. Haptoglobin-Hyplotyp H2-2)

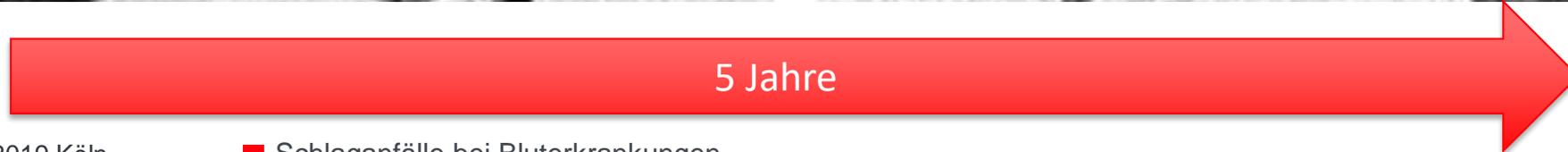
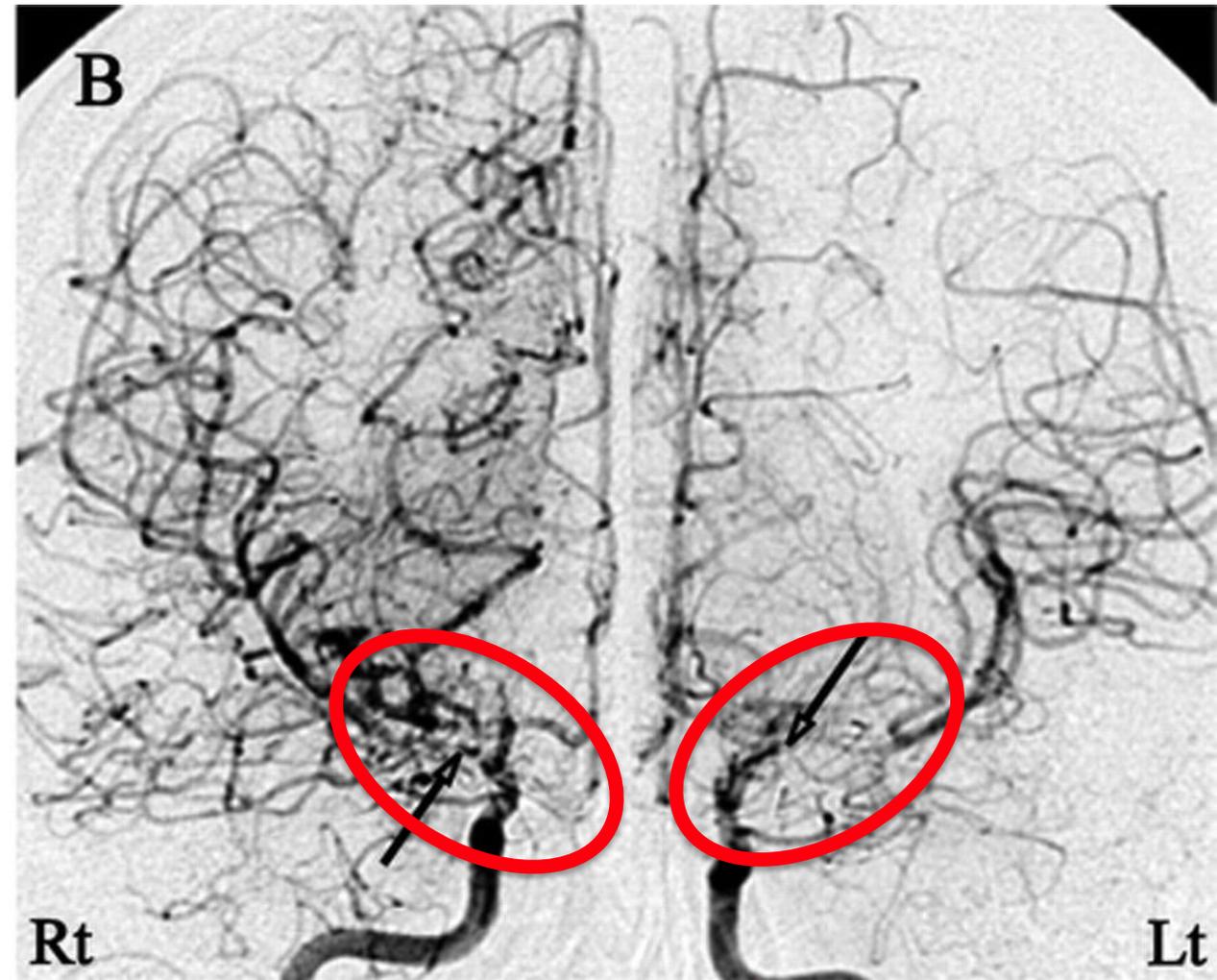
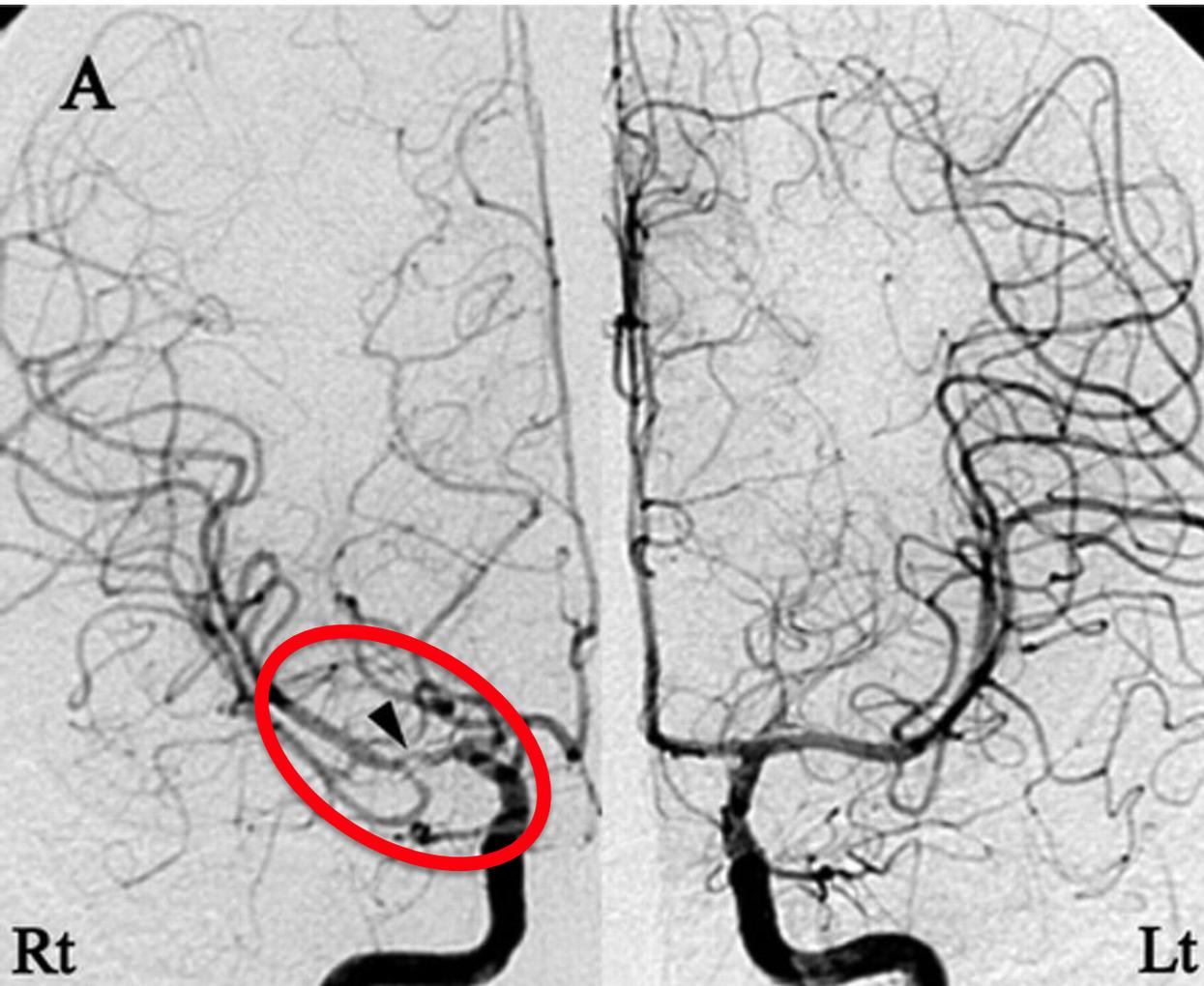
Adams et al.: J Clin Hypertens. 2018 Jun;20(6):1078-1079

## Beispiel Sichelzellkrankheit: Moyamoya



<https://strokeconnection.strokeassociation.org/>

# Moyamoya bei Sichelzellerkrankheit



## Beispiel Thalassämie

### Non-transfusion dependent thalassemia

- mehr intravasale Hämolyse
- weniger ineffektive Erythropoese

### Transfusion dependent thalassemia

- weniger intravasale Hämolyse
- mehr ineffektive Erythropoese

**Table 1.** Prevalence of thromboembolic events in patients with thalassemia major and intermedia.

Reference	TI n (%)	TM n (%)	Type of thrombosis			
			VT	PE	AT	Stroke
Michaeli et al, 1992 <sup>38</sup>	-	4/100 (4)	*	*	*	*
Aessopos J et al, 1997 <sup>45</sup>	3/5 (60)	3/5 (60)				*
Moratelli et al, 1998 <sup>46</sup>	12/74 (16.2)	14/421 (3.3)		N/A		
Borgna Pignatti et al, 1998 <sup>35</sup>	5/52 (9.6)	27/683 (4.0)	*	*	*	*
Cappellini et al, 2000 <sup>26</sup>	24/83 (29)	-	*	*	*	
Taher et al, 2006 <sup>25</sup>	85/2190 (3.9)	61/6670 (0.9)	*	*	*	*

## Beispiel Thalassämie

### Weitere Risikoerhöhung durch Splenektomie

	Control N=17		β -TM N=46		β -TM/S N=27		β -TM/NS N=19		P	P1	P2	P3
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range				
Ferritin (ng/dl)	33	10-79	747.5	192-3000	719	230-2500	776	192-3000	0.0001	0.0001	0.0001	0.422
RBCs phosphatidylserine (PS) exposure %	1.35	0.38-5.4	14.9	4-35	16.4	6.4-35.4	8.3	4.2-23	0.0001	0.0001	0.0001	0.01

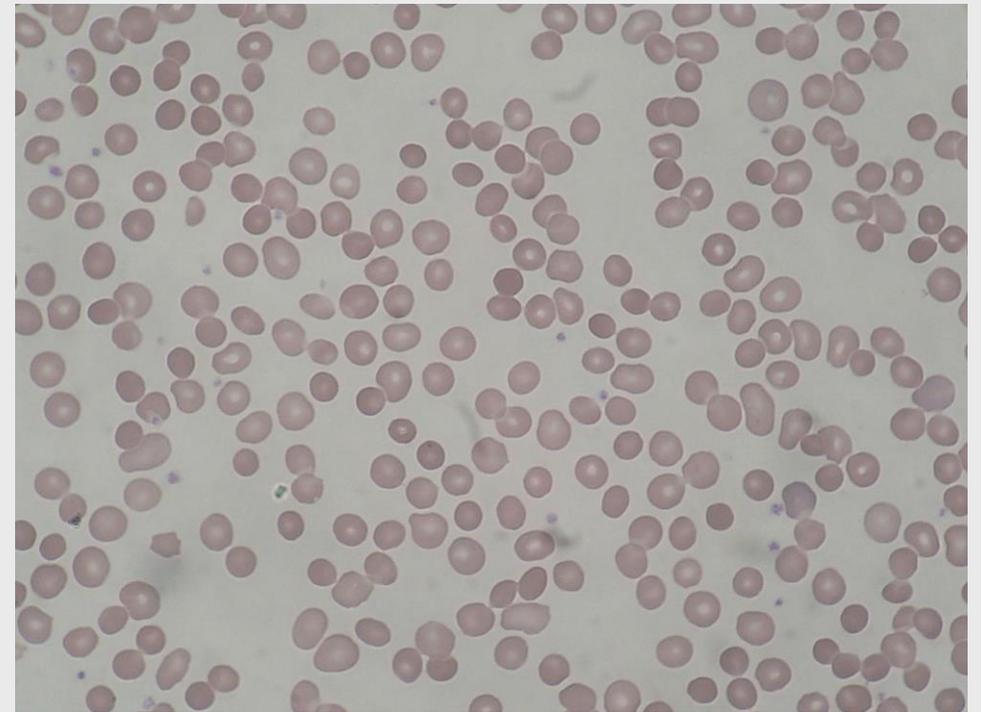
**Table 2:** Comparison between healthy control, β-TM, β-TM (S) and β-TM/NS (NS) patients regarding serum ferritin and RBCs phosphatidylserine (PS) exposure %.

splenektomiert

nicht splenektomiert

## Beispiel Sphärozytose

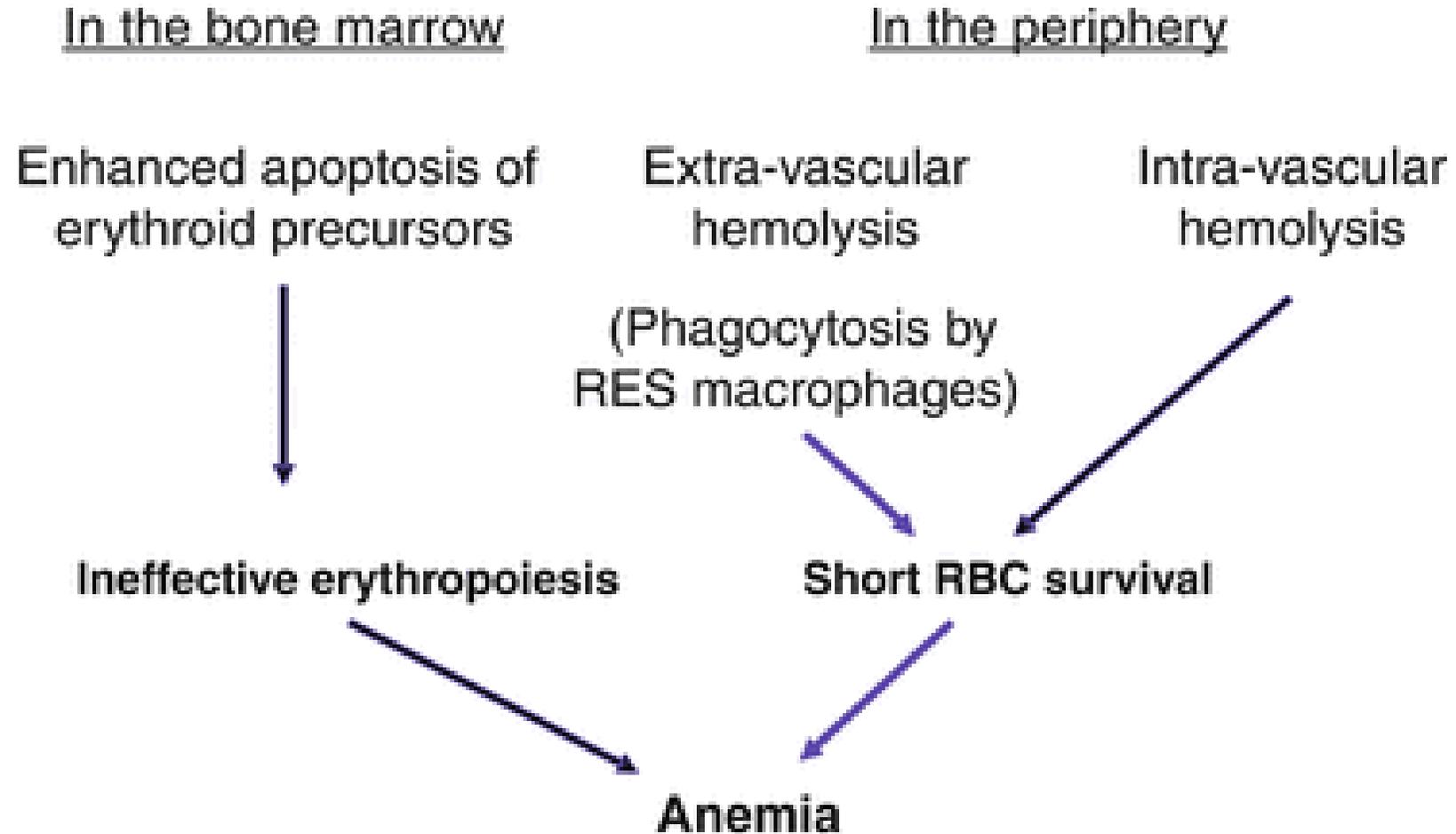
- mehr extravasale (= intralienale) und weniger intravasale Hämolyse
- zerebrovaskuläre Komplikationen selten
  - meist Moyamoya



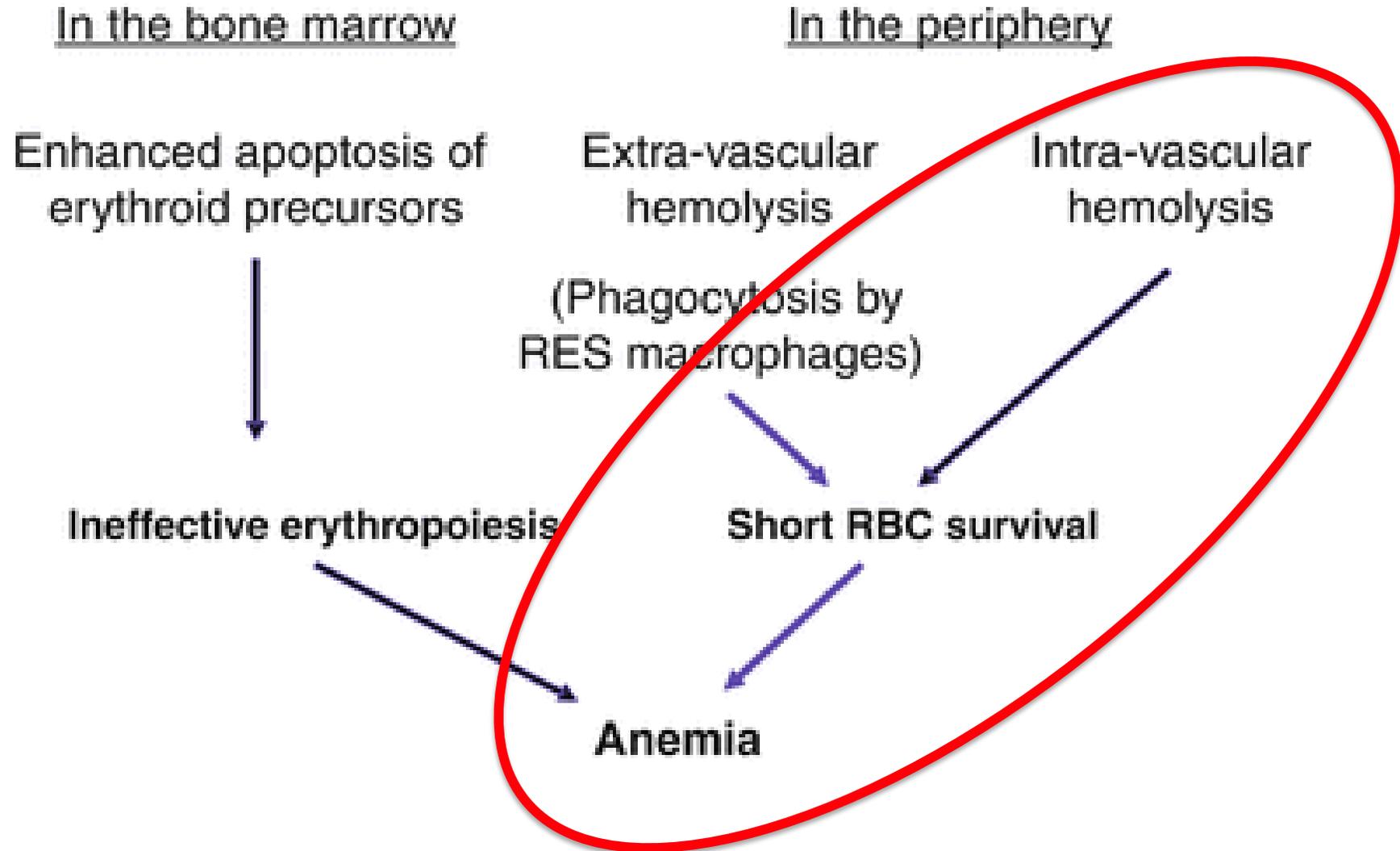
## Beispiel Glukose-6-Phosphatdehydrogenase- und PK-Mangel

- Episodenartige Hämolyse
- Schlaganfälle selten
- primär bei Patienten mit chronischer Hämolyse zu erwarten
- Risikoerhöhung durch Splenektomie
  - in PK-Mangel-Studie\* (n=254) nur drei Schlaganfälle, alle nach Splenektomie

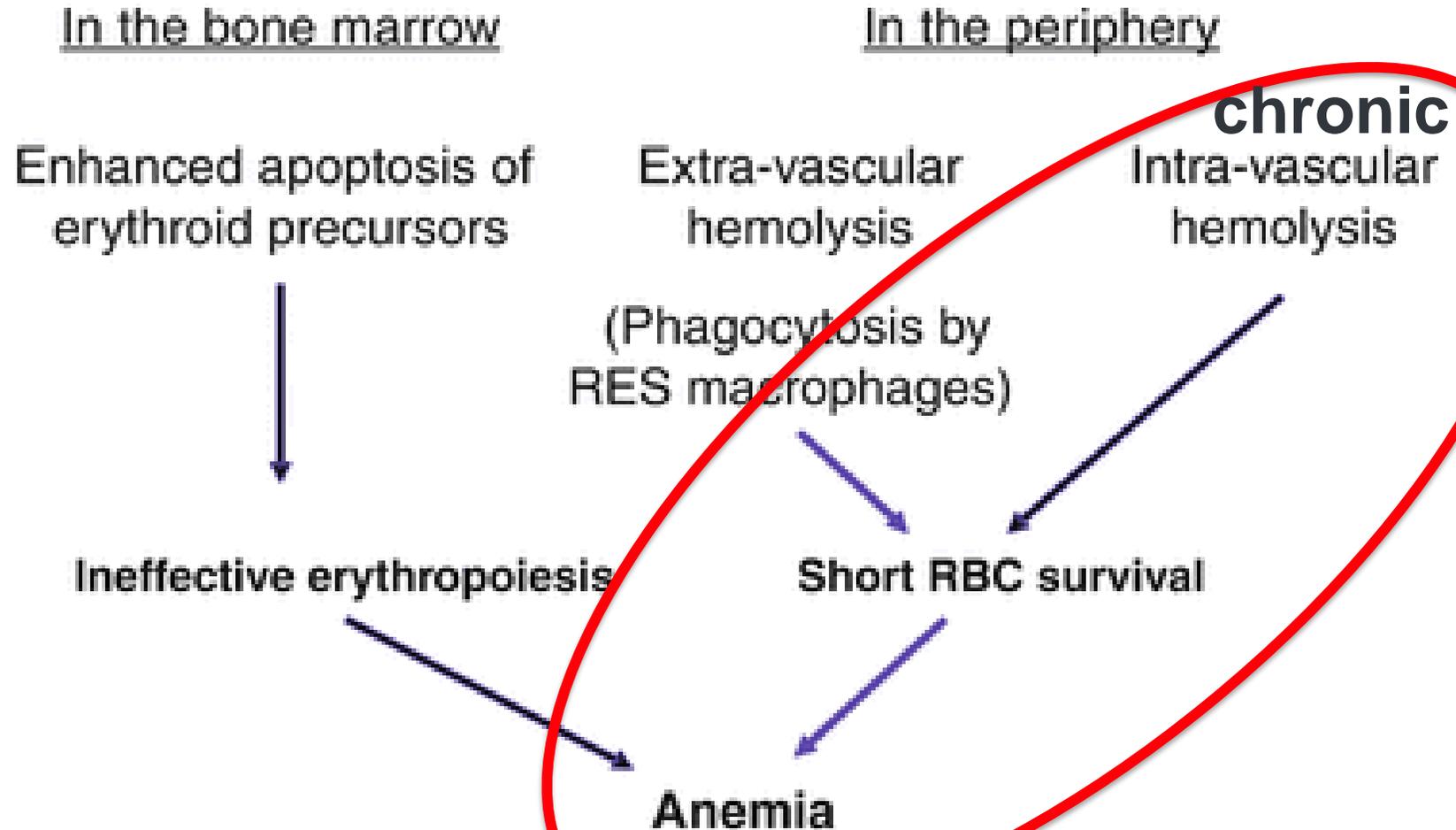
## Unterschiedliche Ursachen der Anämie bei hämolytischen Anämien



## Unterschiedliche Ursachen der Anämie bei hämolytischen Anämien



## Unterschiedliche Ursachen der Anämie bei hämolytischen Anämien



## Take home messages II

- Chronische hämolytische Anämien mit vorrangig intravasaler Hämolyse sind mit einem Schlaganfall-Risiko verbunden.
- Pathophysiologisch entscheidend ist die Aktivierung der Gerinnung sowie die Induktion von chronischen Gefäßumbauprozessen (vascular remodelling), die Anämie selber spielt eine untergeordnete Rolle.
- Eine Splenektomie erhöht das Risiko erheblich.
- Das höchste Schlaganfall-Risiko besteht bei einer unbehandelten Sichelzellerkrankung.

# Vielen Dank!

**SAVE THE DATE: 7. bis 9. Mai 2020**

