

Erfassung der von Willebrand Multimer Abnormitäten bei Patient*innen mit schwerer Aortenklappenstenose durch die Hydragel-5 Assay Methode

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Lena Gerdes

aus Bonn

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. em. Armin Welz
2. Gutachter: Prof. Dr. Jens Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

Für meine ganze chaotische Familie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	13
1.1	Anatomie der Aortenklappe	15
1.2	Verschiedene Aortenklappenvitien	16
1.2.1	Kongenitale Aortenklappenstenosen	18
1.2.2	Erworbene Aortenklappenstenosen	19
1.3	Pathogenese der degenerativen Aortenklappenstenose	19
1.4	Pathophysiologie der degenerativen AKS	21
1.5	Klinik der AKS	22
1.6	Diagnostik der AKS	24
1.7	Therapie	27
1.8	Medikamentöse Therapie	27
1.9	Operative oder interventionelle Therapie	27
1.10	Operationstechnik und interventionelle Therapie	31
1.11	Herzklappenprothesen	32
1.12	Biologische Klappen	32
1.12.1	Xenografts	32
1.12.2	Homografts	33
1.12.3	Autografts	33
1.13	Mechanische Klappen	34
1.14	Präoperative Risikostratifizierung	35
1.15	Risiken und Komplikationen des SAVR	37
1.16	Von Willebrand Faktor	39
1.17	Pathophysiologie des VWF Mangels bei AKS	43
1.18	Das VWF- Syndrom	45
1.19	Heyde- Syndrom	48
1.20	Diagnostik des VWF-Syndrom	48
1.20.1	VWF:Ag	51
1.20.2	VWF:Rco	52

1.20.3	VWF:CB	52
1.20.4	FVIII:C	53
1.20.5	RIPA	53
1.20.6	Gentest	54
1.20.7	VWF Multimer-Analyse	54
1.20.8	Ratios	57
1.21	Ziel der Studie	57
2.	Material und Methoden	60
2.1	Studiendesign	60
2.1.1	Studienpopulation	60
2.1.2	Präoperatives Management	60
2.1.3	Operationsverfahren und postoperative Nachsorge	61
2.1.4	Datenerhebung	63
2.1.5	VWF- Propeptdid (VWF-pp)	64
2.1.6	VWF Multimeranalyse	64
2.1.7	Statistische Auswertung	66
3.	Ergebnisse	67
3.1	Präoperative Daten	67
3.1.1	Vorerkrankungen, präoperative Scores und NYHA	67
3.1.2	Präoperative Echokardiographische Parameter	70
3.1.3	Präoperative Laborparameter	70
3.2	Intraoperative Daten und postoperatives Ergebnis	71
3.3	Verlauf der Laborparameter	75
3.3.1	Postoperative Katecholamintherapie	79
3.4	VWF Parameter	81
3.4.1	VWF Multimeranalyse	83
3.5	Echokardiographische Parameter im Verlauf und Korrelation mit VWF-Parametern	86
4.	Diskussion	89
4.1	Studienaufbau- und Design	89
4.2	Patient*innenkollektiv und Vergleichbarkeit der Gruppen	89
4.3	Vorerkrankungen	90

4.4	Präoperative Scores	92
4.5	Laborparameter und perioperativer Verlauf	92
4.6	Verlauf der VWF Parameter und Korrelation zu echokardiographischen Parametern	100
4.7	Limitationen	110
5.	Zusammenfassung	112
6.	Abbildungsverzeichnis	114
7.	Tabellenverzeichnis	116
8.	Literaturverzeichnis	118
9.	Erklärung zum Eigenanteil	138
10.	Veröffentlichungen	139
11.	Danksagung	140

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACT	Activated clotting time
ACTA-Port-Score	Association of Cardiothoracic Anesthesists perioperative risk of Blood Transfusion Score
AK	Aortenklappe
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappenstenose
APTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
aVWS	acquired von Willebrand Syndrom
BMP2	Bone morphogenetic Protein 2, an der Osteoblastendifferenzierung beteiligtes Protein
BNP	Brain natriuretic peptide, Polypeptid, kardialer Marker
CADP-CT	Kollagen-Adenosin-Diphosphat-Verschlusszeit
cAVK	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
Cbfa1	Core binding factor alpha 1, an der Osteoblastendifferenzierung beteiligtes Protein
CBP	Kardiopulmonaler Bypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CVVH/HD	Chronisch venöse Hämofiltration/Hämodialyse
DAPT	Duale Plättchenaggregationshemmung

ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
FFP	Fresh Frozen Plasma
FVIII	Faktor VIII
FKDS	Farkbkodierte Duplexsonographie
GP1ba	Glykoprotein 1ba
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
HAS-BLED Score	Blutungsscore für das Einjahresrisiko eine größere Blutung zu erleiden
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMWM	High-Molecular-Weight Multimers (hochmolekulare von Willebrand Multimere)
H5VWM	Hydragel 5 von Willebrand-Multimere
IMWM	Intermediate-Molecular-Weight Multimers (Intermediärmolekulare von Willebrand Multimere)
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche

LDL	Low Density Lipoprotein. Transportiert Cholesterin aus der Leber in extrahepatisches Gewebe
LMWM	Low-Molecular-Weight Multimers (Niedrigmolekulare von Willebrand Multimere)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MSCT	Mehrschicht Computertomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOTCH1-Gen	Neurogenic locus notch homolog Protein 1
NYHA	New York Heart Association
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBRS	Papworth Bleeding Risk Score
PC	Platelet Count, Thrombozytenkonzentrat
PFA-100	Platelet Function Analyser 100
Pmax	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
Pmean	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
PPM	Prothesis-Patient-Mismatch
PT	Plättchentyp
RANK	Receptor Activator of NF- κ B. Transmembranrezeptor, der den Liganden RANKL bindet
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand. Protein, welches die Bildung und Aktivität von Osteoklasten reguliert.
RAP	Retrogrades autologes Priming

RIPA	Ristocetin-induzierte Thrombozytenaggregations-/Agglutinationstest
Runx2	Runt-related transcription factor 2, Protein, das an der Differenzierung von Osteoblasten beteiligt ist
SAVR	chirurgischer Aortenklappenersatz (surgical aortic valve replacement)
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standardabweichung
SDS	Sodium Dodecylsulfat
STS Score	Society of Thoracic Surgeons Score
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF α	Tumornekrosefaktor Alpha
TP	Timepoint
UL-VWF	Ultralarge VWF
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
VWD	Von Willebrand Disease

VWF	Von Willebrand Faktor
VWF:Ac	Von Willebrand Faktor Aktivität
VWF:Ag	Von Willebrand Faktor Antigen
VWF:CB	Von Willebrand Faktor-Kollagenbindungsaktivität
VWF:pp	Von Willebrand Faktor Propeptid
VWF:Rco	Von Willebrand Faktor Ristocetin-Kofaktor- Aktivität

1. Einleitung

Die in diesem Kapitel dargestellten Inhalte basieren auf der Publikation von Hamiko et al. (2024), an der ich als Mitautorin beteiligt war. Moderate bis schwere Herzklappenerkrankungen betreffen, abhängig vom Lebensalter, etwa 2,5 % der Bevölkerung und zählen damit zu den häufigsten kardiologischen Erkrankungen (Daniel et al., 2006).

Unter diesen stellt die Aortenklappenstenose (AKS) die am häufigsten behandlungsbedürftige Herzklappenerkrankung dar (Vahanian et al., 2022). Für symptomatische Patient*innen gelten der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) und die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) als etablierte Standardverfahren mit geringem perioperativem Risiko (Vahanian et al., 2022; Popma et al., 2014).

Schwere Formen der AKS können mit peri- oder postoperativen Blutungskomplikationen einhergehen. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei zum einen die durch Zytokine ausgelöste Thrombozytenaktivierung während des Einsatzes einer Herz- Lungen- Maschine im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses (CBP) und zum anderen funktionelle Störungen des von Willebrand Faktors (VWF) (Vincentelli et al., 2003; Solomon et al., 2011; Casonato et al., 2011; Hosseini et al., 2024). Der VWF, ein multimeres Glykoprotein, vermittelt die primäre Hämostase, indem er Thrombozyten bindet, aktiviert und deren Adhäsion an Läsionen der Gefäßwand fördert (Shiozaki et al., 2016).

Das sogenannte erworbene von Willebrand Syndrom (aVWS) ist durch einen Verlust hochmolekularer Multimere des VWF (HMWM) gekennzeichnet, welcher bereits in verschiedenen Studien bei Patient*innen mit schwerer AKS nachgewiesen werden konnte (Gill et al., 1986).

Diese HMWM sind die hämostatisch wirksamste Form des VWF-Proteinkomplexes (Nichols et al., 2008; Panzer et al., 2010). Ihr Verlust begünstigt insbesondere gastrointestinalen Blutungen infolge submuköser Angiodysplasien, ein Phänomen, welches bereits 1958 von Heyde beschrieben wurden. Daher ist dieses auch als Heyde-Syndrom bekannt (Loscalzo, 2012). In bis zu 80 % der Patient*innen mit schwerer AKS lässt sich ein aVWS nachweisen. Dieses aVWS bezeichnet man in Anlehnung an die

Einteilung der von Willebrand Krankheit (VWD) auch als aVWS Typ 2A (Natorska et al., 2016).

Pathophysiologisch spielt der Scherstress bei der Blutpassage durch die verkalkte Klappe eine zentrale Rolle: Er führt zu einer Konformationsänderung des VWF, welche den Abbau der HMW durch die proteolytische enzymatische Spaltung mittels der Disintegrin- und Metalloproteinase ADAMTS13 begünstigt (Vincentelli et al., 2003; Loscalzo, 2012; Loeffelbein et al., 2014; Zheng et al., 2001; Dent et al., 1990; Sadler, 2003; Tsai et al., 1994).

Der Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Blutungen und einer AKS, die durch SAVR und TAVI behandelt wird, ist in der Literatur vielfach beschrieben (Vincentelli et al., 2003; Abi-akar et al., 2011; Frank et al., 2017; Bander et al., 2012; Spangenberg et al., 2015).

Obwohl sich die VWF-Multimerstruktur und die Thrombozytenfunktion nach SAVR oder TAVI meist rasch erholen, besteht dennoch ein Zusammenhang zwischen gastrointestinalen Blutungen und chirurgischen und interventionellen Eingriffen (Vincentelli et al., 2003; Panzer et al., 2010; Yashige et al., 2023; Goltstein et al., 2022). Blutungen sind nach wie vor eine bedeutsame Komplikation, welche mit einem ungünstigen postoperativen Ergebnis, in Form einer hohen Morbidität und Mortalität nach SAVR verbunden sind. Postoperative Blutungen erfordern häufig die Transfusion einer größeren Menge an Erythrozytenkonzentraten (EK), was mit einer höheren Inzidenz von akutem Nierenversagen, Sepsis, akutem Atemnotsyndrom und neurologischen Beeinträchtigungen, wie postoperativem Delir und Tod einhergeht (Vivacqua et al., 2011; Scott et al., 2008; Murphy et al., 2015; Ferraris et al., 2015; Karkouti et al., 2004; Guenther et al., 2013).

Obwohl der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen VWF- Dysfunktion und perioperativen Blutungen bereits in früheren Studien geäußert wurde, fehlen detaillierte Daten zum direkten Zusammenhang von Multimerveränderungen, Blutungskomplikationen und Transfusionsbedarf nach SAVR. Zudem bleibt eine VWF-Dysfunktion häufig unerkannt, sodass ihr Beitrag zu Blutungskomplikationen wahrscheinlich unterschätzt wird.

Bisher wurde nur in wenigen Studien der Zusammenhang zwischen echokardiographischen Parametern der AKS und dem Verlust von HMWM systematisch untersucht (Icheva et al., 2018; Stocksclaeder et al., 2014; Tamura et al., 2015).

Für die Diagnostik des aVWS sind zudem spezialisierte Tests erforderlich. Hierbei erfolgen zunächst die VWF:Ag- und VWF:Ac Messungen, gefolgt von Multimeranalysen als Second-Line-Tests. Konventionelle Multimer-Analysen sind jedoch technisch aufwendig und nicht standardisiert, wobei hausintern entwickelte Elektrophoreseverfahren verwendet werden. Die herkömmliche Multimer-Analyse ist zeitaufwendig und erfordert spezielle Geräte und Fachkenntnisse. Die Multimer-Analyse stellt daher nach wie vor eine Herausforderung dar und gehört aufgrund der Dauer des Tests und der erforderlichen Spezialgeräte nicht zur Routinediagnostik im Labor. Trotz technischer Fortschritte bleibt die konventionelle Analyse von VWF-Multimeren eine Herausforderung. Seit kurzem ist ein neuer halbautomatischer Multimertest mit der Bezeichnung Hydragel 5 von Willebrand-Multimere (H5VWM; Sebia, EVERY (Frankreich)) als schneller, empfindlicher Assay für das Screening von VWF-Multimeren unter anderem bei aVWS im Handel erhältlich (Ruggeri und Zimmerman, 1987; Bowyer et al., 2018; Favaloro und Oliver, 2017; Pikta et al., 2018; Crist et al., 2018).

Im Gegensatz zur traditionellen Multimer-Analyse ermöglicht der H5VWM eine zusätzliche Quantifizierung der VWF-Multimer-Bandenmuster der LMWM-, IMWM- und HMWM-Fraktionen, was die Berechnung des $\text{HMWM}/(\text{IMWM} + \text{LMWM})$ -Verhältnisses ermöglicht, das wie das VWF-Ac/Ag-Verhältnis ein vielversprechender Parameter für die Diagnose von aVWS sein könnte.

Im Rahmen unserer Studie haben wir dieses neue H5VWM- Verfahren bei Patient*innen, die sich einer SAVR unterzogen, eingesetzt und dessen Ergebnisse mit echokardiographischen Parametern korreliert, um die Rolle veränderter VWF- Multimere für Blutungskomplikationen weiter zu beleuchten (Hamiko et al., 2024).

1.1 Anatomie der Aortenklappe

Bei der Aortenklappe (AK) handelt es sich um eine Taschen- oder auch Semilunarklappe aus Endokard. Sie befindet sich zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta und besteht physiologisch aus drei halbmondförmigen Taschen. Ihre Aufgabe ist es, während der Systole den Blutfluss von dem linken Ventrikel in den Systemkreislauf zu ermöglichen,

und während der Diastole den Rückstrom des Blutes aus der Aorta in den Ventrikel zu verhindern. Die AK öffnet und schließt sich hierbei passiv aufgrund der entstehenden Druckgradienten (Larsen et al., 2016).

Die AK selber ist nicht vaskularisiert. Die ordnungsgemäße Klappenfunktion ist abhängig von der Lage der einzelnen Taschen zueinander und kann durch bestimmte degenerative Prozesse oder angeborene Anomalien beeinträchtigt werden (Larsen et al., 2016).

Die AK besteht histologisch aus den oberflächlichen Endothelzellen, welche direkten Kontakt zum Blutstrom besitzen, den tiefer gelegenen Interstitialzellen, sowie einer Extrazellulären Matrix. Letztere wiederum beinhaltet Kollagen, Elastin und Glykosaminoglykane (Rajamannan et al., 2011).

Bei den valvulären Interstitialzellen handelt es sich vornehmlich um passive Fibroblasten. Durch abrupte Veränderungen der mechanischen Klappenbelastung oder im Krankheitsstadium können diese aktiviert werden. Die aktivierten Interstitialzellen wiederum können sich in eine Vielzahl anderer Zellen differenzieren und spielen auf diese Weise eine entscheidende Rolle im Verkalkungsprozess der AK und somit bei der Pathogenese der AKS (Rajamannan et al., 2011; Fishbein und Fishbein, 2019).

1.2 Verschiedene Aortenklappenvitien

Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Herzklappenvitien korreliert stark mit dem Alter. So steigt die Prävalenz jenseits des 75. Lebensjahres auf 13 % an. Die Aortenklappen-erkrankungen, insbesondere die AKS, nehmen hierbei in der Herzchirurgie und Kardiologie eine besondere Stellung ein, da sie die eine der häufigsten Indikationen für einen operativen Ersatz oder eine kathetergestützte Herzklappenintervention darstellen (Baumgartner et al., 2017).

Aortenklappenvitien können unter funktionellen Gesichtspunkten in Stenosen (AKS), Insuffizienzen (AKI) und kombinierte Vitien unterteilt werden. Diese sind in Tab. 1 dargestellt. Da unsere Studie sich mit den AKS und nicht mit den Insuffizienzen beschäftigt, werden nur Erstere im späteren Verlauf genauer charakterisiert.

Tab. 1: Tabellarische Zusammenfassung möglicher Ursachen einer AKS und einer AKI (nach (Vahanian et al., 2022; Carabello und Paulus, 2009; Flint et al., 2019))

Ursachen	Aortenklappenstenosen	Aortenklappeninsuffizienz
Kongenital	z.B. Bikuspidale oder unikuspidale Klappe	z.B. Bikuspidale oder unikuspidale Klappe
Postinfelmattorisch	z.B. Rheumatisches Fieber	z.B. Endokarditis
Degenerativ	AK Sklerose	AK Sklerose
Seltene weitere	z.B. Lupus, Morbus Paget	z.B. Syphilis, iatrogen
Legende: AK: Aortenklappe		

AKS sind mit einer Prävalenz von ca. 4-5 % der über 65- jährigen das häufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium in Europa und Nordamerika und die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (Baumgartner et al., 2017; Daniel et al., 2006). Bei den über 80- jährigen beträgt die Inzidenz weltweit sogar bis zu 10 %, und es kann davon ausgegangen werden, dass sich diese Zahl aufgrund des demografischen Wandels und dem Fehlen geeigneter Präventionsmaßnahmen im Laufe der nächsten 50 Jahre noch verdoppeln wird (Baumgartner et al., 2017).

Eine Verdickung oder Kalzifizierung der AK ohne signifikante Obstruktion des Blutstroms, bezeichnet man als Aortenklappensklerose. Sie tritt gehäuft im Alter auf und geht mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher. Aortenklappensklerose können ein progredientes Verhalten aufweisen und münden dann in eine AKS (Coffey et al., 2014).

Eine AKI ist durch einen insuffizienten Klappenschluss und einem daraus resultierenden Blutrückfluss aus der Aorta in den linken Ventrikel während der Diastole gekennzeichnet. Eine AKI im Allgemeinen kann durch eine primäre Erkrankung der AK, oder durch Anomalien der Aorta ascendens oder der Aortenwurzel entstehen. In den Industrieländern stellen eine angeborene bikuspidale AK, eine degenerativ verkalkte AK, sowie eine Ektasie des Aortenannulus die häufigsten Ursachen für eine AKI dar. In den Entwicklungsländern hingegen sind eher rheumatische Erkrankungen vordergründig (Carabello und Paulus, 2009; Akinseye et al., 2018).

Eine degenerativ bedingte AKS im höheren Lebensalter geht häufig mit einer begleitenden AKI unterschiedlichen Schweregrads einher. So weisen 75% der älteren Patient*innen mit kalzifizierter AKS eine zumindest milde AKI auf (Akinseye et al., 2018).

Die Aortenklappenstenosen können anhand des Zeitpunktes ihres Auftretens in kongenitale und erworbene Klappenvitien unterteilt werden.

1.2.1 Kongenitale Aortenklappenstenosen

Kongenitale Aortenklappenanomalien wie unikuspidale und bikuspidale Klappen, also das Vorliegen von ein oder zwei, anstatt der physiologisch vorkommenden drei Taschenklappen, sind prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer AKS. Diese Klappenanomalien stellen die zweithäufigste Ursache der AKS dar (Daniel et al., 2006). Bei den bikuspidalen AK handelt es sich mit einer Prävalenz zwischen 0,46-1,37 % in der Gesamtbevölkerung um den häufigsten kongenitalen kardialen Klappendefekt (Siu und Silversides, 2010; Wang et al., 2016). Sie sind wahrscheinlich genetisch determiniert und ihre Entstehung ist vermutlich eng mit genetischen Varianten des NOTCH1- Gens korreliert (Pileggi et al., 2019).

Von dieser Fehlbildung sind Männer dreimal so häufig betroffen wie Frauen (Wang et al., 2016). Sie treten isoliert, aber auch häufig vergesellschaftet mit anderen kardialen Fehlbildungen, wie beispielsweise aortalen Deformitäten oder koronararteriellen Fehlbildungen auf (Wang et al., 2016; Siu und Silversides, 2010). Bikuspidale AKS sind vor allem bei jüngeren Patient*innen unterhalb des 60. Lebensjahres zu finden (Baumgartner et al., 2017). So sind sie in der Altersgruppe zwischen 50-70 sogar die häufigste Ursache einer isolierten AKS (Fishbein und Fishbein, 2019).

Aufgrund der veränderten Blutstromdynamik kommt es bei den bikuspidalen AK zu einer gesteigerten mechanischen Belastung, die in einer kompensatorischen Verdickung und Verhärtung der einzelnen Taschenklappen mündet (Brueck et al., 2005). Insgesamt kommt es hierbei pathophysiologisch zu denselben Veränderungen wie bei den degenerativ bedingten AKS. Allerdings treten die Veränderungen aufgrund der eben erwähnten mechanischen Belastung ca. 10-15 Jahre früher auf als bei den trikuspidalen Klappen (Brueck et al., 2005; Fishbein und Fishbein, 2019).

Unikuspidale Klappen sind seltener als bikuspidale. Die Patient*innen mit unikuspidalen Klappen werden früher symptomatisch als solche mit einer bikuspidalen (Fishbein und Fishbein, 2019).

1.2.2 Erworbene Aortenklappenstenosen

Man unterscheidet bei der Genese der AKS die seltene postinflammatorische und die häufigere degenerative AKS. Außerdem gibt es einige sehr seltene Ursachen für eine AKS. Hierzu zählen unspezifische Infektionskrankheiten, Lupus erythematodes, Morbus Paget, Hyperurikämie, aber auch eine Bestrahlungstherapie (Olszowska, 2011).

Die klassische postinflammatorische Form, die in den Industrieländern seltener geworden und fast nur noch in den Entwicklungsländern zu finden ist, ist jene AKS, die aufgrund eines rheumatischen Fiebers entsteht. Kommt es hierbei zu einer AKS, so tritt diese selten isoliert auf; normalerweise sind die Mitralklappe und/ oder andere Klappen mitbetroffen. Pathophysiologisch kommt es hierbei zu einer Verdickung und Kalzifizierung der AK, sowie zur Fusion der Kommissuren (Fishbein und Fishbein, 2019).

Ca. 80 % der in den Industrieländern auftretenden Formen der AKS sind degenerativ bedingt und erst im höheren Lebensalter zu finden (Baumgartner et al., 2017). Bei dieser Form der AKS kommt es unter anderem zur vermehrten Anreicherung von Calciumphosphat, welche normalerweise alle drei Klappen betrifft und die Mobilität der solchen zunehmend einschränkt (Fishbein und Fishbein, 2019). Die einzelnen Klappentaschen bleiben hierbei, im Gegensatz zu den bikuspiden und den postrheumatischen AKS Formen, getrennt. Teilweise kommt es hierbei zur Fusion der Kommissuren (Fishbein und Fishbein, 2019).

1.3 Pathogenese der degenerativen Aortenklappenstenose

Bei der Pathogenese der AKS handelt es sich auf molekularer Ebene um einen aktiven Prozess, der sowohl einen chronische Entzündungsprozess inkludiert als auch die Ablagerung von Lipiden, die Aktivierung des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems, die osteoblastische Transformation von valvulären Interstitialzellen und die aktive Kalzifizierung (Baumgartner et al., 2017). All diese Mechanismen führen dann schlussendlich zur Klappenobstruktion (Rajamannan und Otto, 2004).

Zudem scheinen verschiedene Signalwege, welche die Kalzifizierung regulieren, beteiligt zu sein. Hierzu zählt beispielsweise BMP2/Rank/runx2/Cbfa1. Des Weiteren fand man zum Beispiel in bikuspiden AK eine Häufung von Genpolymorphismen des Vitamin D Rezeptors und des NOTCH1 Gens. Dies lässt vermuten, dass genetische Faktoren eine Rolle in den Stenosierungsprozessen spielen könnten (Baumgartner et al., 2017).

Wie man in verschiedenen Studien feststellte, kann eine pathologisch veränderte Hämodynamik, wie sie zum Beispiel bei der arteriellen Hypertonie oder auch bei Scherbelastungen vorkommt, sowohl zu einem Umbau des Klappengewebes als auch zu entzündlichen Prozessen führen. Diese wiederum können zu einer endothelialen Dysfunktion führen, welche zu einer Ablagerung von LDL und Lipoprotein A führt. Es kommt zur Oxidation der Lipoproteine, und zur Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen. Darüber kommt es zur Aktivierung der im histologischen Aufbau der AK bereits beschriebenen valvulären Interstitialzellen, was wiederum eine Kalzifizierung der Klappe, eine AKS und somit schlussendlich das Versagen der Klappenfunktion zur Konsequenz haben. Dieser Pathomechanismus erklärt ebenfalls warum erhöhte LDL-Cholesterinspiegel mit einem erhöhten Risiko einer AKS vergesellschaftet sind (Rajamannan et al., 2011; Olszowska, 2011).

Des Weiteren konnte eine erhöhte Konzentration von Zytokinen wie dem Interleukin 1 und dem Tumornekrosefaktor- α in stenosierten Aortenklappen detektiert werden, welche die Zerstörung der Klappen, sowie die Inflammation bedingen (Olszowska, 2011).

Die Kalzifizierung beginnt im tieferen Klappengewebe mit der Ablagerung von Kalzium an den Befestigungsändern der Klappentaschen und breitet sich von dort aus. Zu diesem Zeitpunkt handelt es sich noch um eine Aortensklerose. Erst, wenn eine Klappenobstruktion, sowie ein signifikanter Gradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta vorliegen, bezeichnet man die Pathologie als AKS (Rajamannan et al., 2011).

Ursache dieser Kalzium-Ablagerungen könnten spezielle Proteine der extrazellulären Matrix sein: So finden sich dort bspw. Osteocalcin, Osteopontin, Osteonectin, BMP und Metalloproteinasen, welche typischerweise im menschlichen Knochen zu finden sind. Vor allem eine Osteopontin Expression konnte in den Mineralisationszonen kalzifizierter AK festgestellt werden, weshalb von einer komplexen Interaktion zwischen RANK, RANKL und Osteoprotegerin in Verbindung mit oxidativem Stress und Inflammation ausgegangen werden kann, welche eine wichtige Rolle im Kalzifizierungsprozess der AKS einnimmt (Olszowska, 2011).

Des Weiteren findet man in den kalzifizierten Klappen das Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) und konnte in einer Studie herausfinden, dass die Einnahme von ACE-Hemmern eine Verlangsamung des Kalzifizierungsprozesses nach sich zieht, weshalb davon auszugehen ist, dass das ACE eine Rolle bei der Entstehung der AKS spielt. Auch

oxidativer Stress scheint relevant für den Pathomechanismus zu sein; so finden sich in den kalzifizierten Klappen stark erhöhte Mengen von Superoxiden und Hydrogenperoxid (Rajamannan et al., 2011).

Die Risikofaktoren für eine AKS sind aufgrund des Pathomechanismus dieselben wie die für die Arteriosklerose:

- Alter
- männliches Geschlecht
- Rauchen
- Arterielle Hypertonie
- hohe Lipoprotein-A und LDL- Spiegel im Blut
- das Auftreten einer systemischen Inflammation
- Koronare Herzkrankheit (KHK) (Stewart et al., 1997; Baumgartner et al., 2017; Carabello und Paulus, 2009)

Aufgrund der Überschneidung der Risikofaktoren überrascht es nicht, dass bei 30 % der Patient*innen mit leichter bis mittelschwerer AKS gleichzeitig eine KHK vorliegt. Bei den Patient*innen mit schwerer AKS sind es sogar 50 % (Baumgartner et al., 2017).

1.4 Pathophysiologie der degenerativen AKS

Eine normale Aortenklappe verfügt über eine Klappenöffnungsfläche (KÖF) von 3-4 cm² (Baumgartner et al, 2017). Sobald die Stenosierung so weit fortgeschritten ist, dass sie nur noch ca. 1,5 cm² beträgt, entsteht ein Gradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Unter einer KÖF von 1 cm² bzw. ab 0,6 cm²/m² Körperoberfläche spricht man von einer schweren AKS (Baumgartner et al., 2017).

Bei der AKS handelt es sich um eine progressive Erkrankung. Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (maximal velocity: Vmax) nimmt hierbei um durchschnittlich 0,2-0,3 m/s pro Jahr zu. Die KÖF nimmt jährlich um ca. 0,1 cm² ab. In der Zunahme der Progredienz gibt es allerdings deutliche individuelle Unterschiede und insbesondere bei jüngeren Patient*innen, mit nur leicht verkalkten AK, kann teilweise eine viel geringere Progression beobachtet werden. Aufgrund der AKS kommt es zu einer chronischen Druckbelastung und damit kompensatorisch zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels (Daniel et al., 2006).

Dauerhaft entwickelt sich aus dem beschriebenen Kompensationsmechanismus eine maladaptive Form, die zu einer diastolischen Dysfunktion führt, wodurch es zu einer verminderten koronaren Flussreserve kommt (Daniel et al., 2006). Diese verringert sich von 500-800 % im gesunden Herzen auf ca. 200-300 % (Carabello und Paulus, 2009). Bei Fortschreiten der Hypertrophie kommt es zu einer gesteigerten systolischen Wandspannung und somit zu einem rapiden Druckanstieg in der Füllungsphase, der in einer gesteigerten Nachlast und daraus folgender verminderten systolischen linksventrikulären Funktion resultiert (Daniel et al., 2006).

Hierdurch folgen schlussendlich eine Abnahme des Schlagvolumens und der Auswurfraction, die häufig mit einer verminderten Myokardkontraktilität einhergehen (Daniel et al., 2006).

1.5 Klinik der AKS

Patient*innen mit einer AKS bleiben typischerweise lange asymptomatisch und haben so lange auch eine gute Prognose, selbst wenn sie zu diesem Zeitpunkt bereits von einer schweren AKS betroffen sind. Die Wahrscheinlichkeit im Verlauf einer asymptomatischen AKS an einem plötzlichen Herztod zu sterben beträgt weniger als 1 % (Daniel et al., 2006). Mit Auftreten einer Symptomatik verschlechtert sich die Prognose der AKS jedoch rapide; die durchschnittliche Lebensdauer beträgt ab Beginn der Symptomatik 2-3 Jahre und der plötzliche Herztod tritt als häufiges Ereignis auf (Daniel et al., 2006). Die Mortalitätsrate beträgt bei symptomatischen Patient*innen etwa 25 % pro Jahr und die 5-Jahre-Überlebensrate liegt nur bei etwa 15-50 % (Carabello und Paulus, 2009; Baumgartner et al., 2017). Des Weiteren nimmt auch die perioperative Mortalität, und die Wahrscheinlichkeit eines Akut- oder Notfall- statt eines elektiven Eingriffes, mit steigendem Beschwerdegrad zu (Daniel et al., 2006).

Es gibt einige Faktoren, welche die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Symptomatik bei bislang asymptomatischen Patient*innen begünstigen. Hierzu zählen ein höheres Alter, das Vorhandensein atherosklerotischer Risikofaktoren und echokardiographische Auffälligkeiten, wie bspw. eine sichtbare Kalzifizierung, linksventrikuläre Hypertrophie oder pulmonale Hypertension (Baumgartner et al., 2017).

Des Weiteren zählt hierzu insbesondere bei jüngeren Patient*innen die Demaskierung von Symptomen unter körperlicher Belastung (Baumgartner et al., 2017). Mehr als ein

Drittel der Patient*innen mit schwerer, aber asymptomatischen AKS entwickelt Symptome innerhalb einer Stressechokardiographie (Carabello und Paulus, 2009). Vor Allem bei Patient*innen unter 70 kommt es nach einem positiven Test sehr wahrscheinlich zu einem Auftreten einer symptomatischen AKS innerhalb der nächsten 12 Monate. Auch Biomarkern kommt eine prädiktive Rolle in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Symptomen zu; so scheinen zum Beispiel erhöhte Plasmaspiegel von natriuretischen Peptiden eine Symptomatik zu begünstigen (Baumgartner et al., 2017).

Nach Daniel et al. (2006) zählen zu den typischen Symptomen der AKS:

- Angina Pectoris
- belastungsinduzierte Dyspnoe
- Synkopen

Zusammengefasst liegt die Ursache der Angina Pectoris in einem Missverhältnis von myokardialem Sauerstoffangebot- und Nachfrage begründet. Ein erhöhter Sauerstoffbedarf ergibt sich aus der linksventrikulären Hypertrophie und der erhöhten Nachlast, die sich durch die AKS ergibt. Das Sauerstoffangebot hingegen sinkt aufgrund des verminderten Koronarflusses und des verminderten mittleren arteriellen Druckes (Czarny und Resar, 2014).

Die Dyspnoe kann als Konsequenz der konzentrischen Hypertrophie entstehen: Es entsteht eine Linksherzbelastung aufgrund des gesteigerten enddiastolischen Drucks des linken Ventrikels. Dies kann zur Rückstauung in die Lungenarterien und somit zur Dyspnoe führen (Carabello und Paulus, 2009). Weitere mögliche Ursachen einer Dyspnoe sind die systolische Dysfunktion oder ein erhöhter Sauerstoffbedarf des Myokards bei Belastung, beispielsweise aufgrund von koronararteriellen Stenosen. Die Dyspnoe bei körperlicher Anstrengung, bzw. die damit einhergehende Ermüdbarkeit, ist das häufigste initiale Symptom einer AKS (Baumgartner et al., 2017).

Synkopen treten ebenfalls bei Belastung auf und entstehen durch Stimulation von Barorezeptoren des linken Ventrikels bei erhöhtem intraventrikulärem Druck (Baumgartner et al., 2017). Ursächlich hierfür ist ein fehlerhafter Kompensationsmechanismus: Während der körperlichen Belastung muss die Auswurfleistung des Herzens gesteigert werden. Im gesunden Herzen erfolgt dies durch eine Beschleunigung des Pulses und eine Erhöhung der Kontraktilität. Bei Vorliegen einer AKS kann die Auswurfleistung aufgrund der Obstruktion des Ausflusstraktes nur begrenzt

erhöht werden. Dies kann in einer zerebralen Hypoperfusion und damit einhergehenden Synkopen resultieren (Czarny und Resar, 2014).

1.6 Diagnostik der AKS

Diagnostisch sind die kardiale Auskultation sowie die klinische Symptomatik, welche bei älteren Patient*innen auch unspezifisch ausfallen kann, wegweisend. So findet sich bei der AKS normalerweise ein spindelförmiges systolisches Herzgeräusch mit Punctum maximum über dem 2. ICR rechts parasternal und Fortleitung in die Karotiden (Baumgartner et al., 2017; Daniel et al., 2006).

Bei ca. 80 % der Patient*innen finden sich zudem EKG- Auffälligkeiten aufgrund der linksventrikulären Hypertrophie. Aber auch unspezifische Veränderungen, wie z.B. die Vergrößerung des linken Vorhofs oder eine abnormale T-Welle können in späteren Stadien der AKS im Elektrokardiogramm detektiert werden (Baumgartner et al., 2017; Carabello und Paulus, 2009).

Im Röntgen-Thorax können teilweise ebenfalls unspezifische Veränderungen gefunden werden: So kann auch dort häufig eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden und in seltenen Fällen kann auch eine Kalzifizierung der AK beobachtet werden (Carabello und Paulus, 2009).

Bei asymptomatischen Patient*innen kann teilweise auch ein Anstieg des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) eine Rolle bei der Entscheidung bezüglich des Zeitpunktes eines Klappenersatzes spielen (Vahanian et al., 2022).

Das wichtigste diagnostische Hilfsmittel stellt die echokardiographische Untersuchung dar. Hiermit kann nicht nur die AKS als solche festgestellt werden, sondern auch ihr Schweregrad, die LV-Funktion, die Wanddicke, sowie gegebenenfalls weitere vorliegende Pathologien (Baumgartner et al., 2017). So können bei Vorliegen einer AKS typischerweise deutlich verdickte, aufgrund der Fibrosierung und Verkalkung vermehrt echogene Klappentaschen mit verminderter Mobilität vorgefunden werden. Des Weiteren ist der linke Ventrikel im fortgeschrittenerem Stadium oftmals hypertrophiert und es kann zu einer Verminderung der, echokardiographisch mittels der Simpson-Methode berechenbaren, Ejektionsfraktion kommen. Der mittlere, sowie der maximale Druckgradient (P_{mean} und P_{max}) über der AK lassen sich in der Regel zuverlässig, anhand der mit dem Doppler gemessenen Flussgeschwindigkeiten über die modifizierte

Bernoulli- Gleichung, berechnen: Gradient (mmHg)= $4 \times \text{Flussgeschwindigkeit (m/s}^2\text{)}$. Die KÖF hingegen kann im transösophagealen Echo (TEE) oder im transthorakalen Echo (TTE) rechnerisch per Kontinuitätsgleichung aus der maximalen Durchflussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt, sowie dem Durchmesser des Solchen, automatisch vom Ultraschallgerät berechnet werden (Flachskampf und Daniel, 2004).

Der Schweregrad der AKS hängt wie oben bereits erwähnt von KÖF, Vmax und Pmean ab. Dies ist auch der Tab. 2 zu entnehmen. So ist eine schwere AKS gekennzeichnet durch eine Vmax von über vier m/s, einem Pmean über 40 mmHg und einer KÖF von unter einem cm². Diese Gradienten werden dopplerechokardiographisch ermittelt und die Öffnungsfläche mittels Kontinuitätsgleichung bestimmt (Baumgartner et al., 2017; Daniel et al., 2006).

Tab. 2: Echokardiographische Einteilung des Schweregrades von Aortenklappenstenosen (modifiziert nach (Baumgartner et al., 2017))

	Vmax (m/s)	Pmean Druckgradient (mmHg)	KÖF (cm ²)
Normal	≤2,0	<5	3,0-4,0
Leicht	<3,0	<25	>1,5
Moderat	3,0-4,0	<25	>1,5
Schwer	>4,0	>40	<1,0
Legende: cm ² : Quadratzentimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; m/s: Meter/ Sekunde			

Allerdings gibt es neben der oben beschriebenen Tabelle einige Spezialfälle, die eine Einstufung des Schweregrads der AKS erschweren. Hierbei stellt die sogenannte „low flow- low gradient“- Situation eine besondere diagnostische Herausforderung dar. Hierbei weisen die Patient*innen zwar eine KÖF unter einem cm² auf, allerdings liegt der Druckgradient unter 40 mmHg, was eine klare Einordnung als schwere oder moderate AKS mittels der vorliegenden Tabelle unmöglich macht (Daniel et al., 2006; Vahanian et al., 2022). Daher gibt es einige zusätzliche diagnostische Kriterien, die eine Entscheidung in diesem Fall vereinfachen sollen (Siehe Tabelle 3). Hierzu zählt unter anderem die

klinische Symptomatik, sowie das Patient*innenalter. Des Weiteren wird in diesen Fällen, insbesondere bei Vorliegen einer low flow- low gradient Situation mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von unter 50 % zur weiteren Unterscheidung eine Dobutamin-Echokardiographie (Stress-Echokardiographisches Verfahren) empfohlen. Sind hier Flussreserven vorhanden, handelt es sich um eine schwere oder pseudoschwere AKS. Wenn keine Flussreserven vorhanden sind, wird der Calcium-Score mittels kardialer MSCT (Mehrschicht-Computertomographie, unter anderem zur Beurteilung des Kalzifizierungsausmaßes der AK eingesetzt) aus der nachfolgenden Tab. 3 zu Rate gezogen (Baumgartner et al., 2017; Vahanian et al., 2022).

Tab. 3: Kriterien die bei Patient*innen Mit KÖF $<1\text{cm}^2$ und mittleren Druckgradienten $<40\text{mmHg}$ bei erhaltener Ejektionsfraktion die Wahrscheinlichkeit einer schweren Aortenstenose erhöhen (Vahanian et al., 2022)

Klinische Kriterien	• Typische Symptome ohne andere Erklärung dafür • Ältere Patient*innen (>70 Jahre)
Qualitative Daten aus der Bildgebung	• LV-Hypertrophie (eine zusätzliche Hypertonieanamnese muss berücksichtigt werden) • Herabgesetzte longitudinale LV-Funktion ohne andere Erklärung
Quantitative Daten aus der Bildgebung	• Mittlerer Druckgradient $30\text{-}40\text{mmHg}$
	• $\leq 0,8\text{cm}^2$
	• Low-flow ($\text{SVi} < 35\text{ml/m}^2$) bestätigt durch andere Verfahren als die übliche Dopplertechnik (LVOT-Messung mittels 3D-TEE oder -MSCT; CMR, invasive Daten)
	• Calcium- Score mittels MSCT ○ Schwere AKS sehr wahrscheinlich: Männer ≥ 3000 Agatston Units, Frauen ≥ 1600 Agatston Units ○ Schwere AKS wahrscheinlich: Männer ≥ 2000 Agatston Units, Frauen ≥ 1200 Agatston Units ○ Schwere AKS unwahrscheinlich: Männer < 1600 Agatston Units, Frauen < 800 Agatston Units
Legende: AKS: Aortenklappenstenose; CMR: Kardiale Magnetresonanztomographie; KÖF: Klappenöffnungsfläche; LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt; MSCT: Mehrschichtcomputertomographie; TEE: transösophageale Echokardiographie	

Um eventuell begleitende Mitralklappenanomalie zu detektieren, kommt zeitweise auch die TEE zum Einsatz. Sie wird vor allem vor und nach TAVI und operativen Eingriffen eingesetzt (Vahanian et al., 2022).

Eine Indikation für SAVR oder TAVI besteht sowohl bei symptomatischen Patient*innen mit schwerer AKS, als auch bei asymptomatischen Patient*innen mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (LVEF < 50 %, s. Abbildung 1) und/oder einer aneurysmatischen Erweiterung der Aortenwurzel bzw. Aorta ascendens (>5,5 cm) (Vahanian et al., 2022).

1.7 Therapie

Als Therapiemaßnahmen kommen grundsätzlich medikamentösen Maßnahmen, sowie ein SAVR oder TAVI infrage. Die untenstehende Abb. 1 aus den ESC Leitlinie von 2021 dient der Orientierung welche Patient*innen am ehesten von welcher Therapieoption profitiert.

1.8 Medikamentöse Therapie

Aktuell gibt es keine medikamentöse Therapie, welche die natürliche Progression der AKS signifikant aufhalten kann. Auch Statine beeinflussen laut aktueller Studienlage die Progression der Erkrankung nicht (Baumgartner et al., 2017).

Daher sollten Patient*innen die sowohl an einer AKS, als auch an Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden und bei denen weder eine TAVI noch ein SAVR in Frage kommen, medikamentös nach den Herzinsuffizienz-Richtlinien behandelt werden. Des Weiteren sollte eine vorliegende Hypertonie behandelt werden, allerdings ohne, dass eine Hypotonie entsteht (Vahanian et al., 2022).

Außerdem sollten die bereits zuvor erwähnten Risikofaktoren für atherosklerotische Prozesse, wie bspw. Rauchen und erhöhte Cholesterinspiegel reduziert werden (Baumgartner et al., 2017).

1.9 Operative oder interventionelle Therapie

Die rechtzeitige Einleitung von operativen Maßnahmen ist vor Allem bei symptomatischen Patient*innen mit schwerer AKS überlebenswichtig.

Nur Patient*innen mit schweren Komorbiditäten, die aufgrund dessen wahrscheinlich innerhalb eines Jahres versterben werden, sowie Patient*innen mit schweren

Komorbiditäten und schlechtem Allgemeinzustand, welche keine wirkliche Lebensqualitätsverbesserung durch einen Eingriff zu erwarten haben, stellen eine Ausnahme dar. Diesen Patient*innen sollte daher, wenn eine TAVI nicht möglich ist, zu medikamentösen Maßnahmen geraten werden, wie auch aus der untenstehenden Abbildung ersichtlich wird (Vahanian et al., 2022).

Bei asymptomatischen Patient*innen mit schwerer AKS wurde früher zumeist der Ansatz des „watchful waitings“ verfolgt und konservativ bis zum Auftreten von Symptomen gewartet. Die Annahme hierzu war, dass die potenzielle Lebensqualitätssteigerung im Vergleich zum perioperativen Mortalitätsrisiko bei diesen Patient*innen noch zu gering sei (Minamino-Muta et al., 2019). Neuere Studien zeigen, dass auch bei asymptomatischen Patient*innen mit schwerer AKS meist interventionelle oder chirurgische Maßnahmen ergriffen werden sollten (Lindman et al., 2020). Kriterien, welche für einen Aortenklappenersatz bei asymptomatischen Patient*innen sprechen, sind wie in Abbildung 1 aufgeführt eine LVEF von unter 50 %, auftretende Symptome oder ein Blutdruckabfall unter den Ausgangswert im Rahmen eines Belastungstests, sowie vorliegende Risikofaktoren und ein niedriges individuelles Operationsrisiko. Auch für Patient*innen, die eine LVEF von über 50 %, sowie ein niedriges Operationsrisiko aufweisen, asymptomatisch sind und in den Belastungstests keine Auffälligkeiten zeigen, gilt immer noch zumindest eine Klasse IIa Empfehlung für einen Aortenklappenersatz, sofern eine sehr schwere AKS vorliegt ($P_{\text{mean}} > 60 \text{ mmHg}$ oder $V_{\text{max}} > 5 \text{ m/s}$), eine schwere Kalzifizierung im kardialen CT vorliegt, V_{max} um mindestens $0,3 \text{ m/s/ Jahr}$ ansteigt, oder BNP auf das Dreifache des alters- und geschlechtsabhängigen Normwertes gestiegen ist. Grundsätzlich lässt sich also formulieren, dass eine schwere AKS in den allermeisten Fällen operativ oder interventionell versorgt und sonst zumindest engmaschig auf eine Operations- oder Interventionsindikation hin überprüft werden sollte (Vahanian et al., 2022).

Des Weiteren sollte bei asymptomatischen Patient*innen mit schwerer AKS ohne Operationsindikation, aufgrund der sehr variablen Progressionsgeschwindigkeit der solchen, mindestens alle 6 Monate eine Reevaluation erfolgen. Hierbei sollte insbesondere auf neu auftretende Symptome sowie sich verändernde echokardiographische Parameter geachtet werden. Bei jüngeren Patient*innen ohne

signifikante Kalzifizierung der AK und nur leichtgradiger Stenosierung ist es ausreichend diese Parameter nur alle 2-3 Jahre zu reevaluieren (Vahanian et al., 2022).

Bei Patient*innen ab 75 Jahren, sowie bei Patient*innen mit erhöhtem Operationsrisiko wird eine TAVI empfohlen, bei jüngeren Patient*innen und niedrigem Operationsrisiko ein SAVR (Vahanian et al., 2022).

Die Partner Trial 3 Studie, sowie die Evolut Studie zeigten zuletzt, dass eine TAVI gegenüber SAVR in Bezug auf die Rehospitalisierungsrate, Schlaganfälle und Mortalität auch bei Patient*innen mit niedrigem Risiko im zwei Jahres Outcome nicht unterlegen sei. Es fehlt an Studien über längere Zeiträume um eine Entscheidung darüber treffen zu können, ob eine TAVI zukünftig auch bei Patient*innen mit niedrigem Operationsrisiko eine geeignete Therapieoption darstellt (Mack et al., 2019; Zhou et al., 2021).

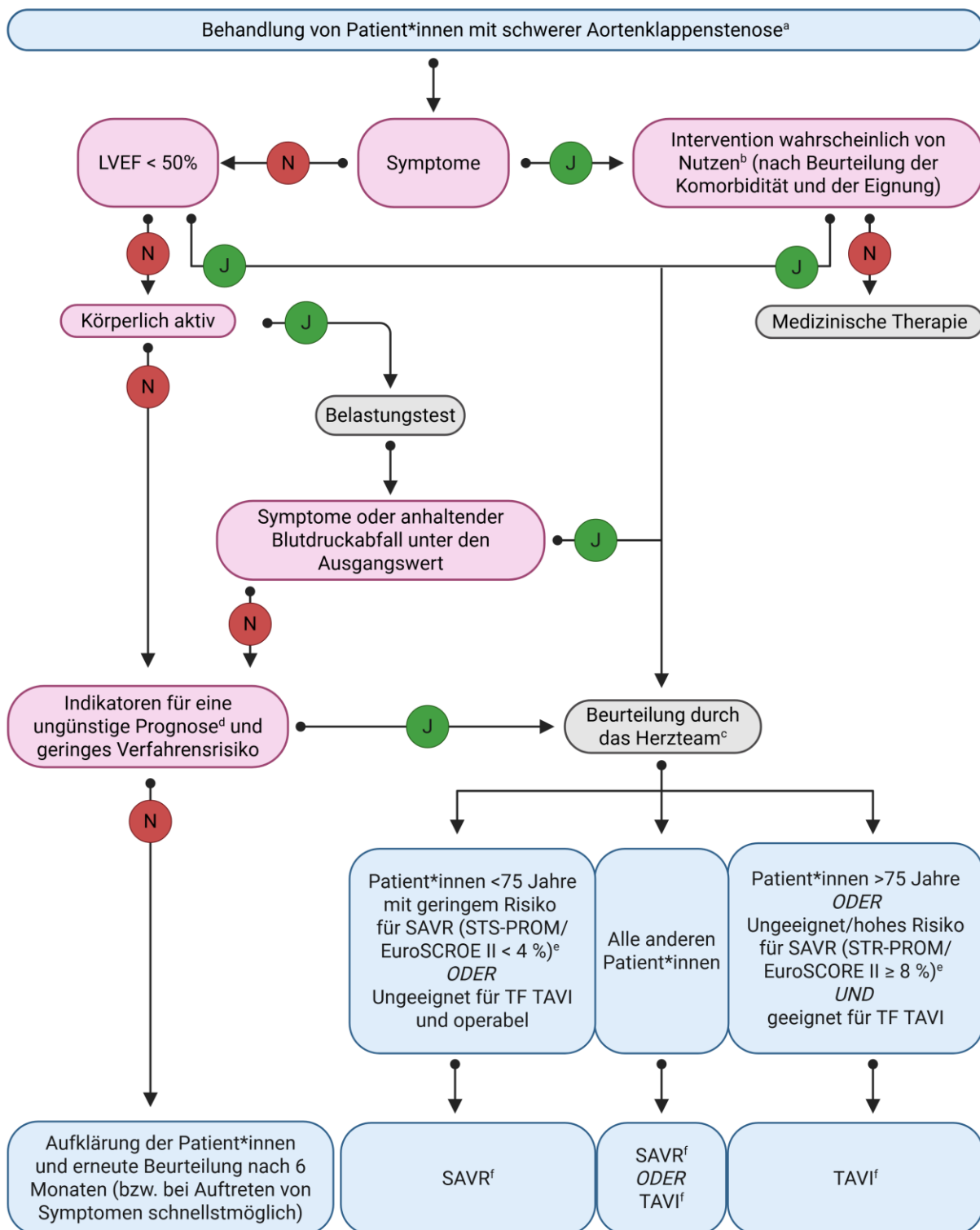


Abb. 1: Management der schweren AKS (adaptiert und ins Deutsche übersetzt nach Vahanian et al., 2022)

1.10 Operationstechnik und interventionelle Therapie

Als invasive Maßnahmen kommen grundsätzlich sowohl der SAVR als auch die TAVI in Frage. Im Folgenden wird allerdings nur auf den SAVR eingegangen, da im Rahmen dieser Studie nur Patient*innen mit SAVR eingeschlossen wurden.

Der SAVR erfolgt in Allgemeinanästhesie. Als Zugang wurde lange Zeit eine mediane Teil- oder Vollsternotomie gewählt. Mittlerweile gibt es allerdings auch viele Zentren, welche minimalinvasiv mittels rechtslateraler Thorakotomie operieren. Hierzu zählt unter anderem die Uniklinik Bonn unter Prof. Bakhtiary (Bakhtiary et al., 2021; El-Sayed Ahmad et al., 2021).

Während der Operation wird intraoperativ ein Herzstillstand hervorgerufen. Dies macht eine extrakorporale Oxygenierung mittels Herz-Lungen-Maschine (HLM) notwendig (Harring, 2010; Segesser, 2010).

Es erfolgt zunächst eine arterielle Kanülierung der Aorta ascendens und eine venöse Kanülierung im rechten Vorhof zum Anschluss an die HLM (Harring, 2010). Eine kardioplege Lösung wird antegrad über eine Kanüle in die Aortenwurzel oder direkt in die Koronarostien appliziert. Die Kardioplegie versetzt das Herz in einen reversiblen Herzstillstand und schützt das Myokard während der Operation (Bretschneider et al., 1984). Anschließend erfolgt eine Aortotomie und die Inspektion der Klappenpathologie mit anschließender Exzision der AK und die Entfernung von Verkalkungen unter Beachtung der umgebenden Strukturen, insbesondere des Klappenannulus. Letztere können sich über den Klappenring hinaus bis in den linksventrikulären Ausflusstrakt und bis in die Mitralklappe erstrecken. Hiernach wird die Größe der zu implantierenden Klappen mit Hilfe eines Sizers bestimmt (Harring, 2010). Die Klappenprothese wird mittels einzelner pledgetarmierter Nähte, die im Annulus vorgelegt werden, eingenäht.

Nach erfolgter Implantation der Prothese werden ihre Funktion und Position beurteilt. Zudem werden die Koronarostien auf Offenheit geprüft. Es erfolgt dann der Verschluss der Aortotomie und der Abgang von der HLM. Danach wird die Herzklappe auf Funktion, Sitz, sowie zum Ausschluss paravalvulärer Leckagen echokardiographisch beurteilt. Hierzu wird intraoperativ ein TEE verwendet. Nach dem Thoraxverschluss werden die Patient*innen auf die Intensivstation zur weiteren Überwachung verlegt.

1.11 Herzklappenprothesen

Grundsätzlich gibt es verschiedene Möglichkeiten die AK zu ersetzen: Durch mechanische Klappen und biologische Klappen. Zu Letzteren zählen Xenografts, Homografts, sowie pulmonale Autografts (Deverall et al., 1985; lung et al., 2003).

1.12 Biologische Klappen

Die Auswahl des geeigneten Herzklappentransplantats sollte immer individuell und gemeinsam mit dem Patient*innen unter Abwägung aller Vor- und Nachteile getroffen werden.

1.12.1 Xenografts

Bei den Xenografts handelt es sich um biologische Klappen von nichthumanen Spezies. Normalerweise handelt es sich hierbei um Herzklappen von Schweinen, aber auch um Rinderperikard-Klappen (Anttila et al., 2002).

Diese Klappen werden antibiotisch behandelt und in Glutaraldehyd fixiert. Hierdurch soll einerseits das Gewebe desinfiziert werden, andererseits aber auch die Immunogenität reduziert und die Stabilität und Reißfestigkeit durch die Vernetzung von Proteinen erhöht werden (Anttila et al., 2002; Hoffmann et al., 2008). Die Implantation eines Xenografts sollte bei Patient*innen erwogen werden, die über 65 Jahre alt sind, Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation besitzen, oder bei denen eine Schwangerschaft geplant ist (Vahanian et al., 2022).

Man unterscheidet hierbei eine gerüsttragende (stented), sowie eine gerüstlose (stentless) Variante. Bei Ersterer wird das tierische Material auf ein metallisches- oder Kunststoffgerüst gezogen. Der Vorteil liegt hierbei in der Formstabilität und der einfacheren Implantation. Die nicht gerüsttragende Variante entstand durch den Versuch die Hämodynamik, sowie die Überlebensdauer der Xenografts durch eine größere KÖF und daraus resultierendem geringeren mittleren Druckgradienten zu optimieren. Sie bestehen aus vollständigen Schweineklappen oder aus Rinderperikard. Nachteilig ist die aufwendigere Implantation aufgrund der geringeren Stabilität (Pibarot und Dumesnil, 2009; Hoffmann et al., 2008).

Der Hauptnachteil der biologischen Klappen im Allgemeinen besteht in der, je nach verwendeter Prothese und Patient*innenalter nach ca. fünfzehn bis zwanzig Jahren

einsetzenden, strukturellen Degeneration. Diese verläuft bei Patient*innen unterhalb des 40. Lebensjahres besonders schnell. Dafür besteht der Vorteil in der hohen Bioverträglichkeit. So ist eine orale Antikoagulation mit Marcumar im Gegensatz zu den mechanischen Klappen nicht notwendig, sondern es genügt eine orale Antikoagulation in den ersten Wochen postoperativ mittels Aspirin (Cohn et al., 1989; Vahanian et al., 2022).

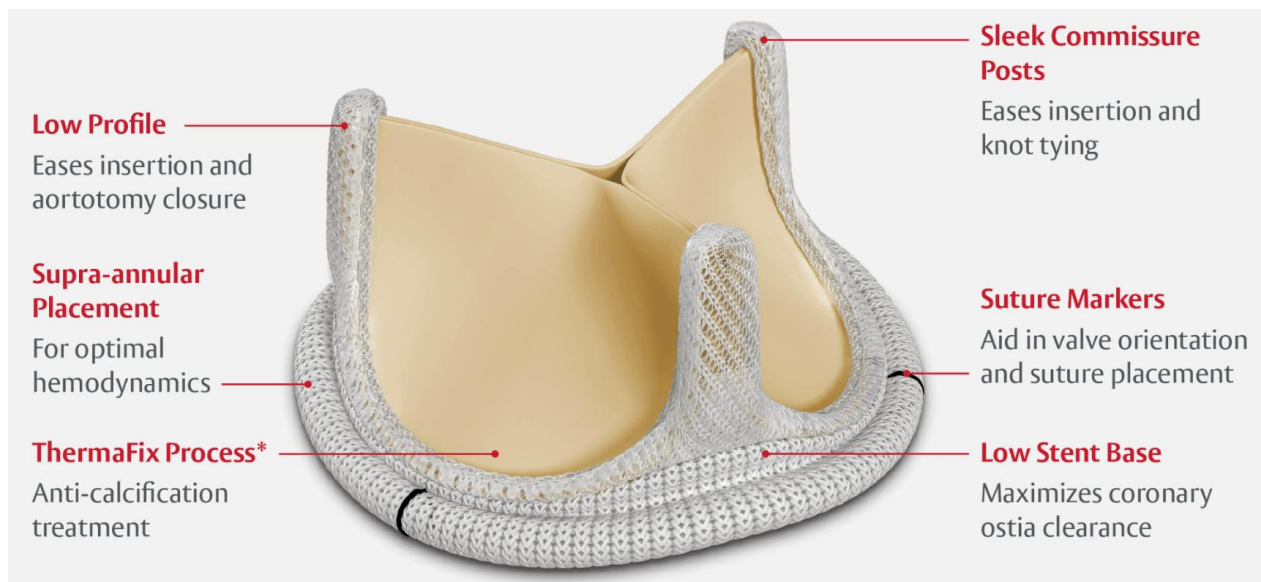


Abb. 2: Carpentier Edwards Perimount aus Rinderperikard (www.edwards.com, Zugriff 03.06.2024)

1.12.2 Homografts

Bei der Implantation von Homografts werden frische oder kryokonservierte Herzklappen von Spenderherzen verwendet. Dieses Verfahren wird sehr selten angewandt, spielt aber eine Rolle bei Patient*innen mit Endokarditis, da die Reinfektionsgefahr einigen Studien zufolge geringer ist. Da es hierzu auch mittlerweile kontroverse Studien gibt, die eine Überlegenheit der Homografts nicht eindeutig belegen, ist die Implantation häufig abhängig von technischen und patient*innenspezifischen Faktoren (Nägele et al., 2000; Kim et al., 2016).

1.12.3 Autografts

Im Rahmen einer Ross- Operation besteht die Möglichkeit die Pulmonalklappe der Patient*innen mit der Aortenklappe zu tauschen. Der Vorteil besteht hierbei in der sehr guten Hämodynamik, sowie dem geringen Thrombose-, Endokarditis- und Degenerationsrisiko. Außerdem kann dieses Verfahren auch bei Kindern und jungen

Erwachsenen angewandt werden, da es kompatibel mit dem Wachstum der Aortenwurzel ist (Hoffmann et al., 2008).

Nachteilig ist hingegen die Kalzifizierung, sowie die Ausdehnung der Operation auf zwei anstatt einer Klappe (Ross, 1967).

1.13 Mechanische Klappen

Mechanische Klappen bestehen in der Regel aus pyrolytischem Kunststoff. Die beiden Haupttypen sind Kippscheibenprothesen mit einer Scheibe und Zweiflügelprothesen mit zwei Halbscheiben (Kostrzewa und Rybak, 2013).

Der Hauptvorteil besteht in der guten hämodynamischen Funktion, der längeren Haltbarkeit, sowie dem kaum vorhandenen Risiko einer strukturellen Degeneration. Aus diesem Grund werden mechanische Bioprothesen eher bei jüngeren Patient*innen bevorzugt (Autschbach et al., 2000; Hoffmann et al., 2008). Mechanische Klappen werden heutzutage nur noch selten implantiert. Sie sollten bei Patient*innen unter 60 Jahren und ohne Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation eingesetzt werden (Vahanian et al., 2022).

Bei mechanischen Klappen ist eine Reoperation meist nur im Rahmen einer Infektion, der Ausbildung eines paravalvulären Lecks, oder einer Funktionsbehinderung durch Thromben oder Narbengebilde erforderlich (Bodnar et al., 1980; lung et al., 2003).

Nachteil des Ersatzes der AK durch eine mechanische Prothese ist eine lebenslang erforderliche Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten durch die hohe Thrombogenität. Hieraus ergibt sich als weiterer Nachteil das erhöhte Risiko von Blutungskomplikationen aufgrund der medikamentösen Behandlung. Des Weiteren empfinden einige Patient*innen den teils deutlich hörbaren Prothesenklick beim Schluss der Klappe als störend (lung et al., 2003).

Abb. 3 zeigt eine mechanische Doppelflügelklappe mit drei getrennten Flussbereichen.



Abb. 3: Mechanische Doppelflügelplatte (<https://www.Herzklappenersatz> | Herz und Gefässchirurgie| Herzklinik Zürich (herzzentrum.ch), Zugriff 09.06.2024)

1.14 Präoperative Risikostratifizierung

Die perioperative Mortalität eines isolierten Aortenklappenersatzes beträgt bei Patient*innen unter 70 Jahren ca. 1-3 % und bei älteren Patient*innen etwa 4 % (Baumgartner et al., 2017). Daher ist eine präoperative Risikostratifizierung von immenser Bedeutung für die Entscheidung zwischen TAVI und SAVR (Vahanian et al., 2022).

So zeigte beispielsweise die Partner Trial 3 Studie kürzlich eine nicht Unterlegenheit der TAVI im zwei Jahres Outcome gegenüber dem konventionellen SAVR bei Patient*innen mit niedrigem Risiko Score der Society of Surgeons (STS- Score) Risikoscore. Bei Patient*innen mit mittleren Operationsrisiko zeigte der fünf Jahresvergleich zwischen SAVR und TAVI in der Partner Trial 2 Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität und des Risikos für einen Schlaganfall mit nachfolgender Behinderung. Bei TAVI kam es häufiger zu einer paravalvulären Leckage, sowie zu einer Rehospitalisierung. Innerhalb des ersten Jahres traten bei TAVI seltener ein Apoplex, neu aufgetretenes Vorhofflimmern (VHF) und Blutungskomplikationen auf, so, dass insgesamt bei Patient*innen im höheren Alter und mit einem gewissen Risikoprofil die TAVI als bevorzugtes Interventionsverfahren zu wählen ist. Dies zeigt die therapeutische Relevanz der korrekten präoperativen Risikostratifizierung (Avvedimento und Tang, 2021; Muller Moran et al., 2021; Pibarot et al., 2020; Leon et al., 2010).

Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität sind (Baumgartner et al., 2017):

- höheres Lebensalter
- Komorbiditäten
- weibliches Geschlecht

- Notfalloperation
- Linksventrikuläre Dysfunktion
- Pulmonale Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit (KHK)
- sowie vorherige Bypass- oder Klappenoperationen

Zur Risikoeinschätzung kann als Scoringssystem bspw. der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) herangezogen werden. Hierbei wird das Operationsrisiko anhand verschiedener patient*innenindividueller und operationsspezifischer Parameter berechnet (Vahanian et al., 2022).

Tab. 4: Kriterien für die Berechnung des EUROSCORE (nach (Vahanian et al., 2022; Nashef et al., 2012))

Patient*innenindividuelle Risikofaktoren	Alter, Diabetes, chronische Lungenerkrankung, extrakardiale Arteriopathie, schlechte Mobilität, vorheriger herzchirurgischer Eingriff, aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Zustand, Nierenfunktionsstörung
Kardiale Faktoren	Instabile Angina Pectoris, LV Funktion, Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate, Pulmonare Hypertension, Herzinsuffizienz mit NYHA Stadium
Operationsspezifische Faktoren	Dringlichkeit der Operation, Art der Operation, Eingriff an der thorakalen Aorta,
Legende: BMI: Body mass index; LV: linksventrikulär; NYHA: New York heart association	

Einen weiteren Score zur Abschätzung des Mortalitätsrisiko nach kardiochirurgischen Eingriffen, welcher auch bei isoliertem SAVR sehr zuverlässige Ergebnisse liefert, stellt der oben bereits erwähnte STS-Score dar (Shahian et al., 2012).

Für die Abschätzung des Ein-Jahres Risikos für schwere Blutungen, wie z.B. intrakranielle Blutungen, Hospitalisierung oder Transfusionsbedarf, eignet sich der HAS-BLED Score.

Dies ist ein Akronym für Hypertension, abnorme Nieren- oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungsvorgeschichte oder -prädisposition, labile international normalized ratio (INR), Alter über 65 Jahre und Drogenabusus (Pisters et al., 2010).

Ein weiterer Score für die Abschätzung des frühen postoperativen Blutungsrisikos bei kardiochirurgischen Operationen ist der Papworth Bleeding Risk Score (PBRs). Die hierbei untersuchten Risikoparameter sind in der nachfolgenden Tab. 5 aufgeführt. Für jeden Risikofaktor wird je ein Punkt vergeben. Je höher die Punktzahl, desto höher ist das Risiko für Blutungskomplikationen gemessen an einem Blutverlust von 2 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde. Bei einem Höchstwert von fünf Risikofaktoren erleiden so ca. 27 % der Patient*innen einen abnormen Blutverlust (Kanda et al.; Vuylsteke et al., 2011).

Tab. 5: Die Papworth Blutungsrisikostratifizierungstabelle für herzchirurgische Eingriffe (ins Deutsche übersetzt nach Vuylsteke et al., 2011)

Risikofaktor	Wert= 0	Wert= 1
Dringlichkeit des Eingriffs	Elektiv	Dringlich oder Notfall
Art des Eingriffs	Koronararterieller Bypass oder isolierter Klappenersatz	Alle anderen
Aortenklappenerkrankung	Keine	Stenose, Insuffizienz, oder beides
BMI	BMI größer oder gleich 25	BMI kleiner als 25
Alter	Jünger als 75	75 oder älter
Legende: BMI: Body mass index		

Der “Association of Cardiothoracic Anesthesiologists perioperative risk of blood transfusion-Score” (Acta-Port-Score) wiederum kann als zuverlässiger Score für die Einschätzung des perioperativen Risikos für Bluttransfusionen in der Herzchirurgie verwendet werden (Klein et al., 2017).

1.15 Risiken und Komplikationen des SAVR

Die Mortalitätsrate von herzchirurgischen Operationen im Allgemeinen kann je nach der Art des Eingriffes, dem Zustand der Patient*innen und anderen Faktoren, wie bspw. eventuellen Vorerkrankungen variieren. Für SAVR beträgt die Mortalitätsrate ca. ein bis drei Prozent (Shahian et al., 2018).

Patient*innen benötigen nach SAVR eine lebenslange, zumeist jährlich stattfindende Nachsorge, da die Komplikationsrate nicht nur unmittelbar postoperativ erhöht ist, sondern auch die begrenzte Lebenserwartung von bspw. bioprothetischen Klappen eine regelmäßige Kontrolle erfordert.

Spezifische Risiken für den SAVR sind z. B. thromboembolische Ereignisse wie ein Myokardinfarkt oder Apoplex. Auch eine prothesenassoziierte Endokarditis, oder eine paravalvuläre Leckage, als Folge einer nicht passenden Prothese können als mögliche Komplikationen genannt werden. Ebenfalls sind Auswirkungen auf die Erregungsausbreitung (insbesondere der AV-Block) des Herzens mit Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation möglich. Des Weiteren kann es postoperativ zu neurologischen Symptomen durch Embolisation von Kalkpartikel kommen. Auch Auswirkungen auf andere Organsysteme wie bspw. ein akutes Nierenversagen auf Basis einer intraoperativen Hypoperfusion ist denkbar.

Je nach Ausprägung der Komplikationen können auch weitere Eingriffe, wie bspw. eine Rethorakotomie, bedingt durch eine postoperative Blutung, erforderlich sein.

Für unsere Studie ist vor allem das Blutungsrisiko der Patient*innen von Interesse.

Die Inzidenz von Blutungskomplikationen nach SAVR liegt bei 22-44 % und nach TAVI immerhin noch bei 15-20 % (Bendayan et al., 2020). Vor allem Hochrisikopatient*innen erleiden nach SAVR vermehrt starke Blutungskomplikationen.

Starke Blutungskomplikationen wiederum sind vor allem bei älteren Patient*innen mit einem erhöhten Risiko einer Rethorakotomie, eines prolongierten Krankenhausaufenthaltes, postoperativer Morbidität und erhöhter Mortalität verbunden. Daher ist die vorherig Einschätzung eines gegebenenfalls erhöhten Blutungsrisikos von klinischer Relevanz (Bendayan et al., 2020).

Risiken für verstärkte Blutungskomplikationen und einen vermehrten Transfusionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten sind im Allgemeinen (deLeval et al., 1974):

- Frailty
- weibliches Geschlecht
- niedriger BMI
- Anämie
- VHF
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

- Chronische Nierenerkrankungen
- Diabetes
- Duale Plättchenhemmung
- kürzlicher Myokardinfarkt
- Leberzirrhose
- kombinierter SAVR und Bypass Operation
- Gerinnungsstörungen

Zu Letzteren zählt beispielsweise das aVWS. Dieses resultiert aus einer vermehrten Scherbelastung beim Durchfluss durch die kalzifizierte AK. Aufgrund dieser wird eine Konformationsänderung des VWF mittels einer proteolytischen enzymatischen Spaltung durch ADAMTS13 initiiert. Dies führt zum Verlust der HMWM (Vincentelli et al., 2003; Bendayan et al., 2020; Spangenberg et al., 2015; Zelis et al., 2020; Casonato et al., 2011).

1.16 Von Willebrand Faktor

Der VWF ist ein 50-20.000 KiloDalton großes Glykoprotein. Er spielt eine wichtige Rolle in der primären Blutstillung. Synthetisiert und gespeichert wird der VWF vor allem in endothelialen Zellen. Er vermittelt die Thrombozytenadhäsion zur Reparatur von Endotheldefekten und dient außerdem als Carrier- Molekül des Gerinnungsfaktor VIII und verhindert dessen vorzeitige Proteolyse (Kanaji et al., 2012; O'Sullivan et al., 2018; Li et al., 2023).

Die Synthese des VWF läuft im Einzelnen folgendermaßen ab (Abb. 4): Zunächst wird in Endothelzellen und Megakaryozyten das Vorläufermolekül pre-pro-VWF synthetisiert. Anschließend wird im Rahmen verschiedener posttranslationaler Modifikationen und Abspaltungen im endothelialen Retikulum und Golgi-System das VWF-Propeptid (VWF-pp) abgespalten. Ein nicht kovalent gebundener Komplex aus VWF und VWF-pp bleibt in Weibel-Palade-Körperchen im Endothel, bzw. in α - Granula in Megakaryozyten gespeichert. Ein kleiner Teil des VWF wird mutmaßlich konstant ins Blut sezerniert. Wenn nun Endothel oder Megakaryozyten stimuliert werden, kann es zu einer Freisetzung des Komplexes kommen. VWF und VWF-pp werden hierbei getrennt und anschließend unterschiedlich metabolisiert. VWF besitzt zudem eine Halbwertszeit von ca. 8-12 Stunden. VWF-pp lediglich ca. zwei Stunden (Sanders et al., 2015).

Das Verhältnis von VWF-pp und VWF ist diagnostisch von Relevanz, da hierdurch die Synthese, Sekretion und die Clearance von VWF beurteilt werden kann. Liegt beispielsweise eine erhöhte Ratio von VWF-pp/VWF vor, so ist dies hinweisgebend auf eine erhöhte Clearance von VWF. Diese könnte beispielsweise bei Patient*innen mit angeborenem, oder erworbenen VWF Mangel vorliegen (Sanders et al., 2015).

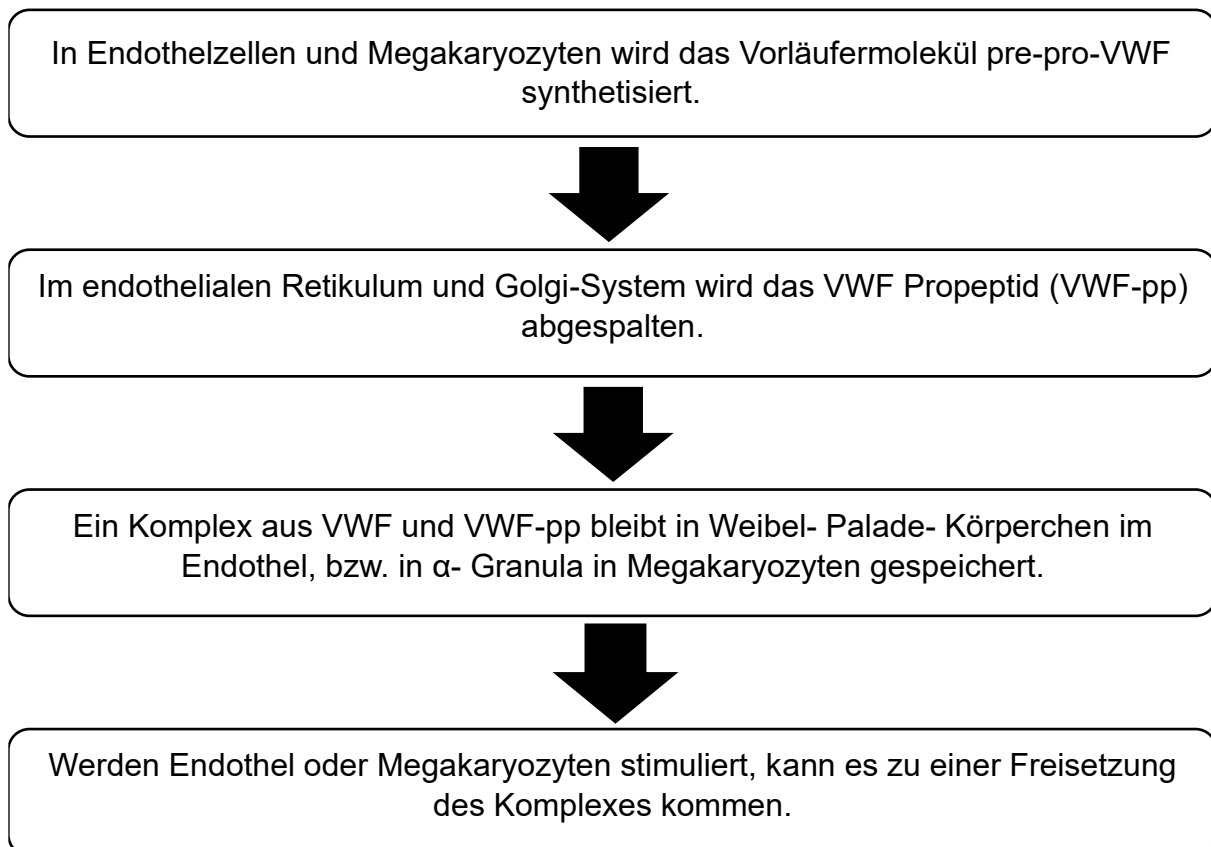


Abb. 4: Fließschema VWF Synthese

Die Konzentration des Plasma VWF liegt physiologischerweise zwischen 50-200 IU/dl. Funktionales VWF liegt hier in Form von Multimeren vor. Die Zusammenlagerung zu Multimeren geschieht über mehrere komplexe Schritte. Sie beginnt im endoplasmatischen Retikulum mit der Dimerisation von VWF-Monomeren. Diese wiederum werden im Golgi-Apparat unter Knüpfung von Disulfid-Brücken zu größeren Multimeren verbunden. Auch das Propeptid spielt hierbei eine Rolle. Die Zusammenlagerung zu Multimeren wird durch die Metalloprotease ADAMTS13 reguliert, da diese die Multimere spalten kann. Mittlerweile liegt der Verdacht nahe, dass an der komplexen Regulation auch andere Proteasen, wie bspw. Plasmin, beteiligt sein könnten (O'Sullivan et al., 2018; Haberichter, 2015; Fogarty et al., 2020).

Diese Multimere können anhand ihres Molekulargewichtes in Multimere mit niedrigem Molekulargewicht (LMWM), Multimere mit mittlerem bzw. intermediärem Molekulargewicht (IMWM), Multimere mit hohem Molekulargewicht (HMWM) und mit Multimere mit sehr hohem Molekulargewicht (UL-VWF) eingeteilt werden. Die einzelnen Molekulargewichte sind in der untenstehenden Tab. 6 aufgeführt (Bowyer et al., 2018; Brehm, 2017; Stocksclaeder et al., 2014).

Diese Einteilung ist relevant für die Einteilung in verschiedene Subtypen des VWF-Syndroms und aufgrund der Tatsache, dass niedermolekulare Multimere keinen großen Beitrag zur Thrombozytenadhäsion leisten (Brehm, 2017).

VWF verfügt über zahlreiche Funktionen. Hierzu zählen (Brehm, 2017; Smock, 2023):

- Einfluss auf die Blutgerinnung durch Thrombozytenadhäsion und Kollagenbindung an beschädigten Gefäßwänden
- Einfluss auf die sekundäre Hämostase durch Bindung des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) und Verlängerung dessen Halbwertszeit durch Schutz vor Abbau
- Beteiligung an venösen Thrombosen und Apoplex
- Negative Regulierung der Angiogenese
- Stimulation der Proliferation der glatten Muskelzellen
- Einfluss auf Inflammationsprozesse und Apoptose von Thrombozyten
- Interaktion mit Osteoprotegerin, hierdurch Einfluss auf den Knochenumbau und Apoptose von Tumorzellen

Wenn die Endothelzellen beispielsweise durch Thrombin, Histamin, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Fibrin, Tumor-Nekrose- Faktor alpha (TNF α), Reperfusion oder Tumorzellen aktiviert werden, dann wird UL-VWF sowohl in die subendotheliale Matrix, als auch in den Blutstrom sezerniert. Die Multimere bleiben mittels Integrin, P-Selektin und Lipidmembranen in der Matrix verankert und werden den hydrodynamischen Kräften des Blutstroms ausgesetzt. Aufgrund der Scherkräfte und der pH Verschiebung kommt es zu einer Konformationsänderung: Der UL-VWF ändert sich reversibel von einer kugelförmigen in eine gestreckte Form, was zu einer Freilegung der Bindungsstellen und der Spaltstellen führt (Huck et al., 2014).

Jede VWF-Untereinheit verfügt über Bindungsstellen für das Glykoprotein 1ba (GP1ba), Heparin, Kollagen, Glykoprotein IIb und IIIa (GPIIb/IIIa), FVIII, ADAMTS13 und weitere

Liganden. Die A1 Domäne des VWF stellt die Bindungsstelle für den GP1ba Rezeptor der Thrombozyten dar, wodurch es zur Thrombozytenadhäsion kommt (Huck et al., 2014).

Der UL-VWF bildet bei hohen Scherkräften von $10.000-20.000 \text{ s}^{-1}$ Aggregate mit den Thrombozyten. Bei Scherkräften von über 20.000 s^{-1} werden keine Thrombozyten mehr für die Bildung von Aggregaten benötigt. Stattdessen es kommt zu einer Aggregation von UL-VWF (Brehm, 2017).

Zeitgleich zur Freilegung der A1 Domäne wird allerdings auch die A2 Domäne freigelegt. Diese interagiert mit ADAMTS13. Es erfolgt hierdurch eine scherstressbedingte Aktivierung des VWF, wie auch eine anschließende Spaltung des UL-VWF in kleinere Bestandteile. Diese dient der Regulation der VWF-Größe durch Abbau mittels ADAMTS13 zur Verhinderung von Gefäßverschlüssen (Stockschlaeder et al., 2014).

Die Funktionen des VWF unterscheiden sich auch nach Molekulargewicht. Die einzelnen Funktionen und Molekulargewichte sind in der nachfolgenden Tab. 6 aufgeführt.

Tab. 6: Multimere des von Willebrand-Faktors und ihre physiologischen Eigenschaften (ins Deutsche übersetzt nach Stockschlaeder et al., 2014)

Multimere	Zahl der Multimere	Größe (kDa)	Hauptverteilung	Hämostatische Funktion
LMWM	1-5	500-2500	Zirkulierendes Plasma	Nur FVIII Träger
IMWM	6-10	3000-5000	Zirkulierendes Plasma	Geringe Thrombozytenbindungsaffinität; FVIII-Träger
HMWM	11-20	5500-10000	Zirkulierendes Plasma	Hohe Thrombozytenbindungsaffinität, FVIII-Träger
UL-VWF	>20	>10000	Ungespaltene, gespeicherte VWF-Form in Weibel-Palade-Körperchen und α -Granula, wird nach Freisetzung schnell gespalten	Spaltung in kleinere Multimere mit den oben genannten Funktionen
Legende: FVIII=Faktor VIII; HMWM= high molecular weight multimers; IMWM= intermediate weight molecular multimers; kDa= kilo Dalton; LMWM= low molecular weight multimers; UL-VWF= ultra large von willebrand factor				

Der hämodynamisch aktivste Part der VWF Multimere sind HMWM. Ein Verlust der solchen kann im Rahmen eines erworbenen oder angeborenen VWF Typ 2A Mangels bspw. durch einen erhöhten Verbrauch des VWF durch die Bildung von Antikörpern, oder durch eine vermehrte Bindung des VWF an Zelloberflächen geschehen. Letztere kommt zum Beispiel bei Malignität vor. Im Falle der AKS kommt es zu einer proteolytischen Spaltung der funktionsfähigen HMWM durch vermehrte Scherkräfte während der Passage des Blutes durch die stenosierte AK (Sedaghat et al., 2017; Spangenberg et al., 2015; Stocksclaeder et al., 2014).

1.17 Pathophysiologie des VWF Mangels bei AKS

Bei dem erworbenen VWF-Mangel bei einer AKS handelt es sich um ein aVWS vom Typ 2A. Die Erhöhung der Wandspannung bei Vorliegen einer AKS führt zu Endothelschäden, Entzündung, Thrombozytenaggregation und niedrigen VWF-Spiegeln (Kellermair et al., 2018; Tsai, 2003).

Im Einzelnen laufen pathophysiologisch vor allem die Folgenden, in Abb. 5 dargestellten, Schritte ab:

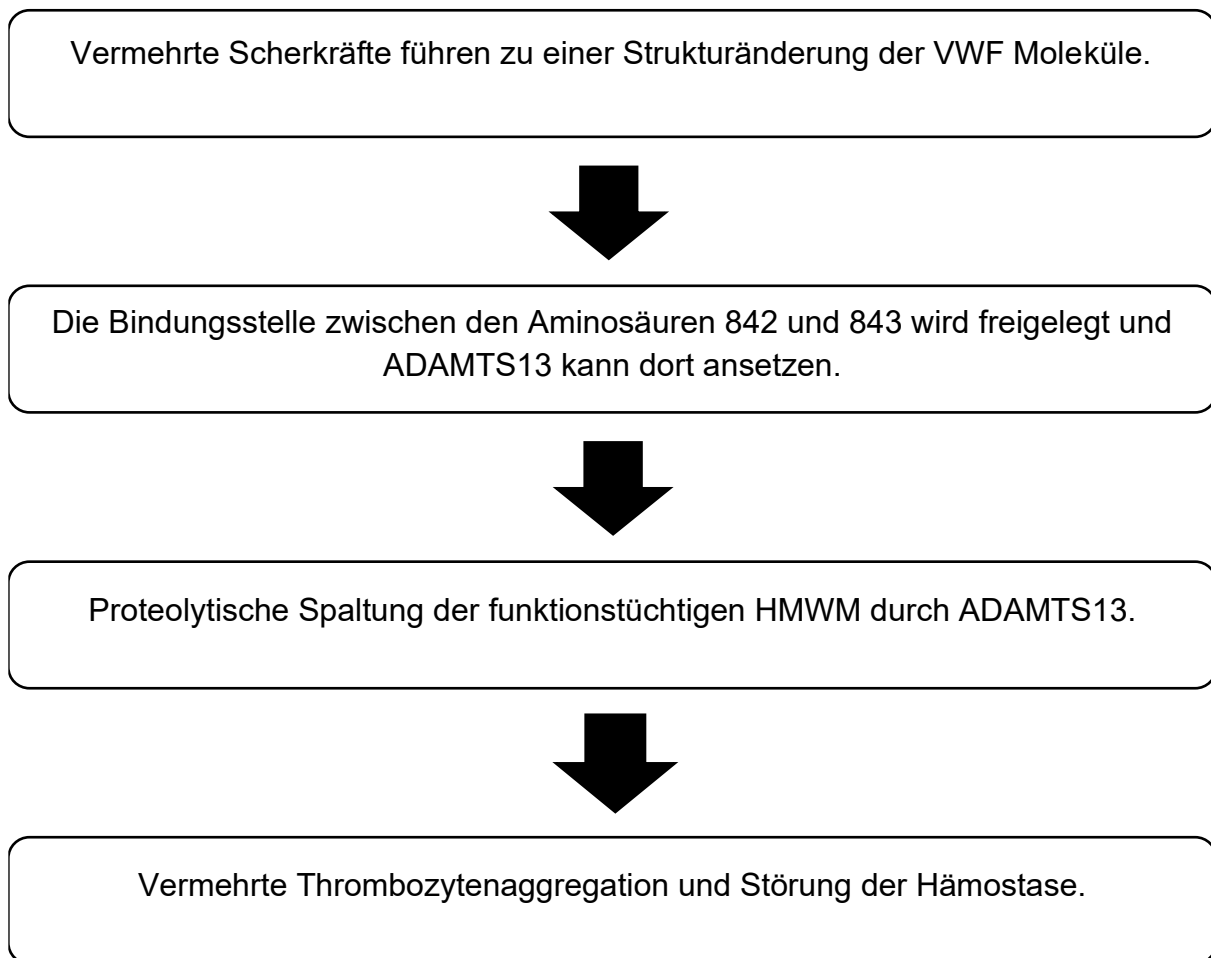


Abb. 5: Pathophysiologie des VWF Mangels bei AKS (Pires et al., 2018; Sedaghat et al., 2017; Vincentelli et al., 2003)

Die vermehrt vorkommenden Scherkräfte aufgrund der veränderten Hämodynamik, bei Vorliegen einer kalzifizierten AK, führen zu einer Strukturänderung der VWF-Moleküle. Diese wiederum führt zu einer Freilegung der Bindungsstelle zwischen den Aminosäuren 842 und 843 des VWF-Moleküls.

Die Protease ADAMTS13 kann daraufhin an der Bindungsstelle zwischen den Aminosäuren ansetzen und es erfolgt eine erhöhte proteolytische Spaltung der funktionstüchtigen HMWM, wie auch aus der untenstehenden Abb. 6 ersichtlich.

Aus dem Mangel an funktionstüchtigem HMWM resultiert nun eine Verminderung der Thrombozytenaggregation und dadurch eine Störung der Hämostase (Pires et al., 2018; Sedaghat et al., 2017; Vincentelli et al., 2003).

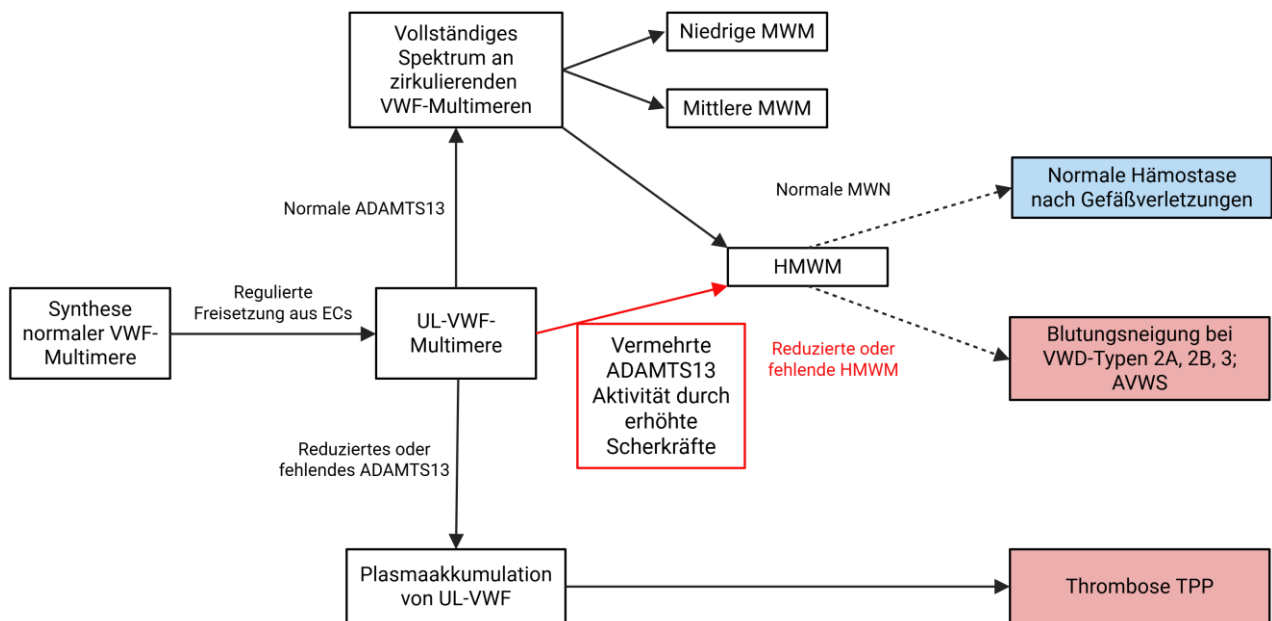


Abb. 6: Freisetzung von sehr großen von Willebrand Multimeren (UL-VWF) und Abbau durch ADAMTS13 unter physiologischen und pathologischen Bedingungen (modifiziert nach Stocksclaeder et al., 2014; sowie nach Pires et al., 2018; Sedaghat et al., 2017; Vincentelli et al., 2003)

1.18 Das VWF- Syndrom

Das VWF-Syndrom, als zumeist erbliche Blutungsstörung, wurde erstmals 1926 von Erik von Willebrand beschrieben (Leebeek und Eikenboom, 2016). Als VWF-Syndrom wird ein VWF-Auffälligkeit bezeichnet, welche zu einem quantitativen oder qualitativen VWF-Mangel führt, weshalb in dieser Arbeit Syndrom und Mangel synonym verwendet werden. Es ist mit einer Prävalenz von 1-2 % in der Gesamtbevölkerung die häufigste erblich bedingte Blutungsstörung (Pikta et al., 2022). Signifikante Blutungsstörungen erleiden hiervon ca. einer von tausend Patient*innen (Fogarty et al., 2020).

Hierbei lassen sich drei Typen unterscheiden. Während es sich bei Typ 1 und Typ 3 um einen quantitativen Mangel handelt, da sich bei Typ 1 ein partieller und bei Typ 3 ein vollständiger Verlust von zirkulierendem VWF zeigt, liegt bei Typ 2 ein qualitativer Mangel mit einem defekten VWF vor. Hier können zusätzlich die Subtypen 2A, 2B, 2M und 2N unterschieden werden (James und Goodeve, 2011).

Einen Überblick über die einzelnen Subtypen zeigt die nachfolgende Tab. 7.

Tab. 7: Überblick über die einzelnen VWS-Subtypen (ins Deutsche übersetzt von Fogarty et al., 2020)

VWF-Subtyp	Vererbung	Pathophysiologie und Labortest	Kommentar
Typ 1	Autosomal dominant, aber unvollständige Penetranz	Partieller quantitativer VWF-Mangel. Konkordante Reduktion von VWF: Ag und VWF-Funktionstest	Häufigster Subtyp, ca. 75% des VWS. Schließt auch VWF-Mutationen ein, die eine schnelle Clearance verursachen (z. B. VWF Vicenza).
Typ 2A	Meist autosomal dominant	Verminderte VWF abhängige Thrombozytenadhäsion. Diskordante Verringerung der VWF-Funktionswerte im Vergleich zu den VWF:Ag-Werten (Verhältnis < 0,6).	10-20% des VWS. Kennzeichnend ist die Verringerung der hochmolekularen Multimere (HMWM).
Typ 2B	Autosomal dominant	Erhöhte VWF-Affinität für Thrombozyten-Gp1b. Diskordante Reduktion in VWF-Funktionstests im Vergleich zu VWF:Ag-Spiegeln (Verhältnis < 0,6).	5% des VWS. Kann mit dem Verlust von HMW-Multimeren ± Thrombozytopenie verbunden sein. Muss von dem VWF-Syndrom vom Plättchentyp unterschieden werden.
Typ 2M	Autosomal dominant	Verminderte VWF-abhängige Thrombozytenadhäsion. Diskordante Verringerung der VWF-Funktionswerte im Vergleich zu den VWF:Ag-Werten (Verhältnis < 0,6).	5 % des VWS. Normale Multimere. Diagnose durch Ausschluss.
Typ 2N	Autosomal rezessiv	Verminderte VWF-Bindungsaffinität für FVIII. Verringertes FVIII:C Niveau.	Muss von einem Faktor-VIII-Mangel unterschieden werden. Plasma-VWF:Ag oft normal oder leicht reduziert.
Typ 3	Autosomal rezessiv	Schwerer quantitativer VWF-Mangel. Plasma-VWF:Ag < 0,3 IU/dL.	Selten <1% des VWS. Gelenkblutungen zusätzlich zu mukokutanen Blutungen.
Legende: Ag: Antigen; VWF: von Willebrand Faktor			

Bei Typ 2A ist die Multimerbildung oder -sekretion vermindert, bei Typ 2M hingegen liegt eine verminderte Bindung an den Gp1b Rezeptor der Thrombozyten vor. Bei Typ 2B ist im Gegensatz dazu die Bindung an den Gp1b Rezeptor erhöht. Bei Typ 2N nimmt die Bindung an FVIII ab oder fehlt sogar gänzlich. Bei Letzterem bleibt jedoch die Bindung an die Thrombozyten unbeeinflusst (Bowyer et al., 2018).

Die verschiedenen Subtypen lassen sich anhand des Verhältnisses zwischen der Aktivität (VWF:Ac) und der Proteinkonzentration (VWF-Antigen, VWF:Ag) unterteilen. Ein Verhältnis von VWF:Ac/VWF:Ag von mehr als 0,7 weist auf einen VWF-Typ 1 Mangel hin. Hier liegt eine, im Vergleich zur Proteinkonzentration, erhöhte Aktivität der VWF vor und daher ein quantitativer Mangel. Ein Verhältnis von weniger als 0,7 hingegen deutet auf

eine qualitative Störung hin. Hierbei ist die Aktivität der VWF überproportional vermindert (Bowyer et al., 2018; Connell et al., 2021).

Typ 1 stellt hierbei die häufigste Form des VWS dar: 70-80 % der Patient*innen mit VWF-Mangel fallen hierunter. Bei Typ 2 sind es insgesamt ca. 20 %. Typ 3 ist, mit unter fünf Prozent der Fälle, die seltenste Unterform des VWS. Letzteres ist auch die schwerste Verlaufsform und geht mit den größten Blutungskomplikationen einher. In seltenen Fällen kann das VWF auch durch verschiedene Mechanismen erworben werden (Leebeek und Eikenboom, 2016).

Symptomatisch äußert sich das VWS vor allem durch Schleimhautblutungen und verstärkten Blutungen nach Operationen oder Traumata. Im Einzelnen können hier unter Anderem Epistaxis, Hautblutungen, verstärkte Blutungen aus kleineren Wunden, gastrointestinale Blutungen, Menorrhagie oder Gelenkblutungen aufgeführt werden. Bei Erwachsenen stellen Menorrhagien, Hämatome und die Blutung aus kleineren Wunden die Hauptsymptomatik dar. 60-80 % der Patient*innen leiden an postoperativen Blutungen oder an Blutungen infolge einer Zahnextraktion. Eine, vor allem bei älteren Patient*innen mit Typ 2 oder Typ 3, vorkommende Blutungskomplikation sind gastrointestinale Blutungen aus Angiodysplasien. Diese sind potenziell lebensbedrohlich (Leebeek und Eikenboom, 2016).

Tatsächlich führt das Vorliegen eines VWS aber nicht immer zum Auftreten klinisch relevanter Blutungen, so, dass auch asymptomatische Verläufe möglich sind, je nachdem an welchen VWF-Normwerten man sich orientiert (Leebeek und Eikenboom, 2016).

Die korrekte Klassifizierung des Subtyps des VWS ist von Relevanz für den optimalen therapeutischen Ansatz (Pikta et al., 2022).

Ähnlich zum bislang betrachteten VWS ist das thrombozytäre VWS vom Plättchentyp (PT) oder auch der Pseudo-VWF-Mangel. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominante, seltene Blutungsstörung aufgrund einer Mutation im GP1BA Gen, welches für den thrombozytären Gp1b α kodiert. Diese Mutation führt zu einer übermäßigen Interaktion zwischen Thrombozyten und VWF mit erhöhtem Verbrauch der HMWM und Thrombozyten, wodurch es zur Thrombozytopenie und vermehrten Blutungsneigung kommt. Die Patient*innen zeigen leichte bis mäßige Schleimhautblutungen. Dieses Syndrom ist laborchemisch schwer vom VWF-Syndrom Typ 2B abzugrenzen. Der

Goldstandard hierzu ist daher der genetische Nachweis der GP1A-Gen Mutation (Othman, 2011).

1.19 Heyde- Syndrom

Das Heyde-Syndrom beschreibt einen Symptomenkomplex bestehend aus

- einer AKS,
- einer gastrointestinalen Blutung (aus bereits präexistenten intestinalen Angiodysplasien)
- und einem aVWS

Das Syndrom kann vor allem bei Patient*innen oberhalb des 65. Lebensjahrs diagnostiziert werden (Pires et al., 2018; Theis und Turner, 2019).

Angiodysplastische Gefäße können hierbei überall im Gastrointestinaltrakt vorkommen. Die häufigsten Stellen sind das Colon ascendens, Caecum und Jejunum. Es kommt hierbei zu einer fortschreitenden Dilatation der Venen und durch die Malformation wahrscheinlich zu vergleichsweisen erhöhten Scherkräften (Natorska et al., 2016).

In einer Studie zeigten sich bei ca. 1-3 % der Patient*innen über 75 mit moderater bis schwerer AKS klinisch signifikante gastrointestinale Blutungen. Man geht jedoch davon aus, dass das Syndrom aktuell unterdiagnostiziert ist und die tatsächlichen Fallzahlen weit darüber liegen. Je schwerer die AKS ausgeprägt ist, desto weniger VWF-Multimere können bei den Patient*innen nachgewiesen werden (Theis und Turner, 2019).

Durch einen Aortenklappenersatz verbessert sich der VWF-Mangel. Allerdings nur dann, wenn kein Mismatch zwischen dem Patient*innen und der eingesetzten Prothese besteht (Vincentelli et al., 2003).

1.20 Diagnostik des VWF-Syndrom

Patient*innen mit VWF-Syndrom präsentieren sich meist mit einer auffälligen Blutungsanamnese und teilweise positiven Familienanamnese (Fogarty et al., 2020).

Die gängigen Nachweisverfahren umfassen häufig die Bestimmung des VWF:Ag, sowie die VWF-Ac mittels unterschiedlicher Aktivitätstests. Eine Übersicht über die zahlreichen unterschiedlichen Testmöglichkeiten zeigen die nachfolgende Abb. 7 und die Tab. 8.

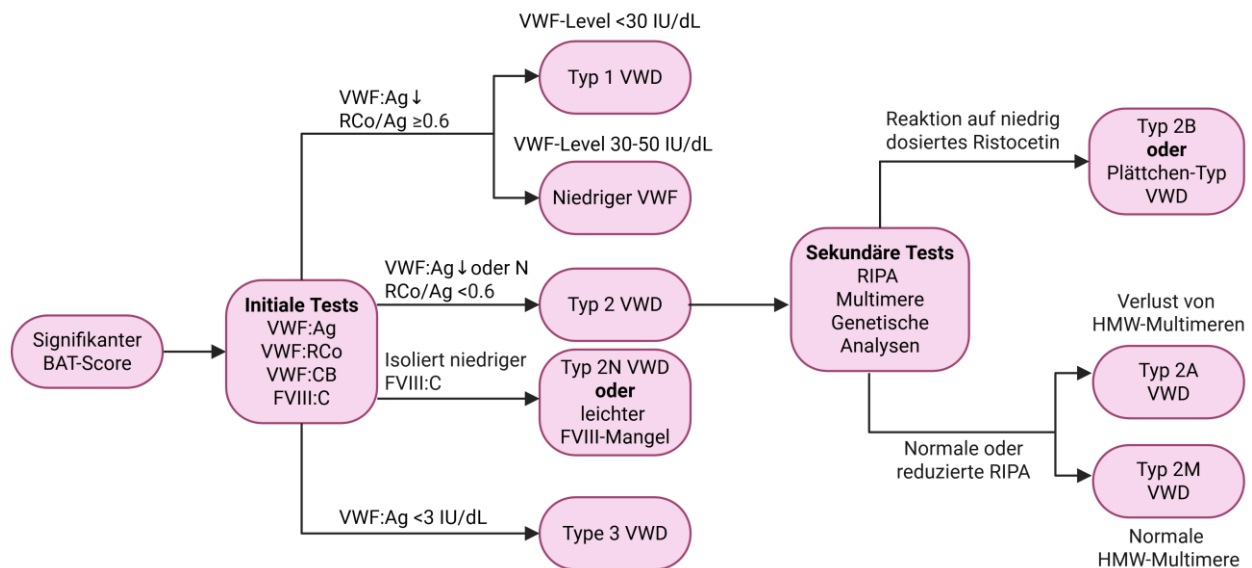


Abb. 7: Vorgeschlagener VWD-Diagnosealgorithmus mit definierten Grenzwerten (Fogarty et al., 2020), Adaptiert nach UKHCDO Guidelines (Laffan et al., 2004)

Tab. 8: Zusammenfassung möglicher Testverfahren bei der Diagnostik des VWF-Mangels (ins Deutsche übersetzt und modifiziert nach (Favaloro, 2024))

Test	Abkürzung	Bezug zum VWS	Kommentar
Faktor VIII Gerinnungsaktivität	FVIII:C	- VWF-Syndrom ist ein quantitativer oder qualitativer VWF-Mangel - VWF ist Träger von FVIII und schützt es vor Proteolyse → Verringerung von VWF oder seiner Aktivität führt zu Verringerung von FVIII und seiner Aktivität - FVIII:C ist auch bei VWF Mangel Typ 2N (Bindung zwischen VWF und FVIII gestört) verhältnismäßig niedrig.	Essenzieller Test für die Diagnostik des VWF-Syndroms
VWF:Antigen	VWF:Ag	Messung des VWF-Proteins	Essenzieller Test für die Diagnostik des VWF-Syndroms
VWF Glykoprotein Bindungsaktivität 1b	VWF:GP1b	Test, mit dem VWF-Aktivität im Zusammenhang mit der Bindung an seinen Thrombozytenrezeptor (GPIb), bewertet werden kann	Essenzieller Test für die Diagnostik des VWF-Syndroms

Test	Abkürzung	Bezug zum VWS	Kommentar
		Kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden (s.u.)	
VWF Ristocetin Cofaktor	VWF:RCo	Einer der ursprünglichen VWF:GPIbB-Tests, der die Ristocetin-gestützte Thrombozyten-agglutination misst	Diese Tests sind weitgehend austauschbar; alle Labors sollten mind. einen dieser Tests für die Diagnostik durchführen
Bindung von VWF GPIb unter Verwendung von rekombinantem GPIb	VWF:GP1bR	- VWF:GPIb-Assay der zweiten Generation - rekombinantes GPIb ist an ein inertes Partikel (z. B. Latex oder magnetische Kügelchen) gekoppelt, um Ristocetin-gestützte Partikelagglutination oder -bindung zu messen	
Bindung von VWF GPIb unter Verwendung von rekombinantem, mutierten GPIb	VWF:GP1bM	- VWF:GPIbB-Assay der dritten Generation - rekombinantes, mutiertes GPIb wird an ein inertes Partikel (z. B. Latex- oder Kunststoffvertiefung) gekoppelt, um die mutationsgestützte Partikelagglutination oder -bindung zu messen	
VWF- Kollagenbindungsaktivität	VWF:CB	Test, der Fähigkeit von VWF misst, an Kollagen (ein Protein der subendothelialen Matrix) zu binden	Essenzieller Test für die VWS Diagnostik, insbesondere zur korrekten Identifizierung der Typen 2A, 2B und 2M
VWF Faktor VIII Bindungsaktivität	VWF:FVIII B	Test, der Fähigkeit von VWF zur Bindung an FVIII misst	Wichtiger Test in der VWF-Syndrom Diagnostik, insbesondere zur korrekten Identifizierung des Typs 2N (einschließlich der Unterscheidung von Typ 2N und Hämophilie A)

Test	Abkürzung	Bezug zum VWS	Kommentar
Ristocetin-induzierte Thrombozytenaggregation/Agglutination	RIPA	- Agglutinationstest, der durchgeführt wird, um gain of function Mutationen in VWF (d. h. Typ 2B) oder GPIb (d. h. Thrombozytentyp [PT] VWS) zu identifizieren/auszuschließen - Durchgeführt im Rahmen von Thrombozyten-funktionsstudien unter Verwendung eines Thrombozyten-aggregometers	Ein wichtiger Test in der VWF-Syndrom-Diagnostik, insbesondere zur korrekten Erkennung oder zum Ausschluss von Typ 2B oder VWF Syndrom Typ PT
VWF Multimeranalyse	VWF:MM	- VWF-Multimere können mit Agarosegelen nach Größe getrennt werden - mit bestimmtem Agarosegel können einzelne Banden von Multimeren gleicher Größe sichtbar gemacht werden	Wichtiger Test in der Diagnostik des VWF-Mangels, insbesondere wenn Labore nur ein Drei-Tests-Panel verwenden. Kann in Laboren, die ein Vier-Tests-Panel mit einem optimierten VWF:CB-Test verwenden, oft weggelassen werden.
Legende: d.h.= das heißt; VWF= von Willebrand Faktor			

1.20.1 VWF:Ag

Eine Möglichkeit zum Nachweis eines quantitativen VWF Mangel stellt die Messung des im Plasma zirkulierenden VWF:Ag mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Methode dar. Dieses Verfahren ist genau und ermöglicht auch den Nachweis von sehr niedrigen VWF:Ag Konzentrationen. Allerdings ist es zeitaufwändig in der Durchführung. Alternativ hierzu können die VWF:Ag Werte auch mittels automatisierter Latex-Immuno-Assays nachgewiesen werden. Dies ist ein neueres Verfahren, welches ähnliche Werte liefert. Allerdings kommt es bei gleichzeitigem Vorliegen von Rheumafaktoren zu falsch erhöhten Werten. Der VWF:Ag Test unterscheidet beim Nachweis nicht zwischen

funktionalem und dysfunktionalem VWF und dient daher nur dem quantitativen Nachweis (Fogarty et al., 2020; Favaloro, 2024).

1.20.2 VWF:Rco

Als Goldstandard zur Messung der qualitativen VWF Funktion dient der VWF-Ristocetin-Cofaktor- Aktivitätstest (VWF:RCo). Hierbei ersetzt Ristocetin die physiologisch der Thrombozytenaggregation vorausgehenden Scherkräfte und induziert die Interaktion mit dem Gp1b Rezeptor der Thrombozyten. Hierdurch kommt es zur Bindung des VWF an den Rezeptor. Nachteile dieses Verfahrens sind zum einen die hohe Varianz der Resultate zwischen und auch innerhalb von Laboren, sowie die hohe Nachweisgrenze von 10 IE/dl. Bei niedrigen VWF:Ag- Spiegeln im Plasma wird die Detektion eines qualitativen Mangels daher schwierig (Fogarty et al., 2020).

Des Weiteren können Polymorphismen in der VWF-A1-Domäne, also der Bindungsstelle für den Gp1b Rezeptor, die Bindung von VWF an Ristocetin abschwächen und somit den Test verfälschen. In einer US-amerikanischen Studie zeigte sich bei 63 % der Afroamerikaner ein D1472H, so, dass es sich hierbei um einen häufigen Polymorphismus handelt (Fogarty et al., 2020; Flood et al., 2007).

In den letzten Jahren wurden, aus den oben genannten Gründen, verschiedene neue Assays zum Nachweis eines qualitativen VWF-Mangels entwickelt. Hierzu gehören der VWF:Gp1bR-Assay, sowie der VWF:Gp1bM- Assay. Ersterer funktioniert immer noch unter Hinzunahme von Ristocetin, allerdings wird anstatt der Thrombozyten ein rekombinantes Gp1b- Fragment verwendet. Er unterliegt daher denselben Einschränkungen wie der herkömmliche VWF:RCo-Assay. Der VWF:Gp1bM Test hingegen enthält ein rekombinantes Gp1b α -Molekül, welches eine Reihe von Mutationen besitzt. Aufgrund dieser kann es auch ohne Ristocetin an die A1- Domäne des VWF binden und wird nicht mehr durch Polymorphismen beeinträchtigt. Des Weiteren sind hier niedrigere Nachweisgrenzen möglich. Beide neueren Testverfahren sollen für eine bessere Reproduzierbarkeit der Werte sorgen (Fogarty et al., 2020; Favaloro, 2024).

1.20.3 VWF:CB

Um während der primären Hämostase an Thrombozyten binden zu können, muss VWF zuerst an verletzten Gefäßen an subendotheliales Kollagen binden. Einzelne VWF-

Domänen interagieren hierbei mit verschiedenen Kollagenarten. Die A3 Domäne bindet an Kollagen Typ eins und drei, während die A1 Domäne mit Kollagen Typ vier und sechs interagiert. Dieses Prinzip der Kollagenbindung (VWF:CB) hat man sich für weitere Funktionstests des VWF zu Nutze gemacht.

In den hierfür verwendeten Assays befindet sich in der Regel Kollagen Typ eins und/ oder drei und sind sensibel für niedrige Level von HMWM. Im Vergleich zu den VWF:RCO Assays weisen sie niedrigere Nachweisgrenzen auf (Fogarty et al., 2020).

Die VWF:CB Assays sind je nach Hersteller auch für das Vorhandensein von HMWM- und IMWM- Formen von VWF, die eine hohe oder mittlere VWF:CB Aktivität aufweisen, empfindlich. Hierdurch kann ein Verhältnis von VWF:CB/Ag berechnet werden um die relative VWF:CB Aktivität zu bestimmen. Diese ist normal, wenn die Kollagenbindungsaktivität des VWF erhalten ist, jedoch reduziert, wenn die VWF:CB-Aktivität oder die HMWM reduziert sind, wie bspw. bei Patient*innen mit Typ 2A oder 2B VWF Mangel (Favaloro, 2024).

1.20.4 FVIII:C

VWF bindet FVIII, stabilisiert es und schützt es vor dem Abbau. Hierdurch reguliert VWF demnach die Halbwertszeit des FVIII. Dies macht man sich für einen weiteren qualitativen Funktionstest zunutze, indem man die gerinnungsfördernde Aktivität von FVIII (FVIII:C) mittels aktivierter partialer Thromboplastinzeit (aPTT) -basierten einstufigen Gerinnungsassays oder einem chromogenen Assay misst. Bei einem VWF-Mangel ist die Halbwertszeit von FVIII häufig reduziert, da dies als Komplex mit VWF vorliegt. Wenn VWF abnimmt, sinkt dadurch normalerweise auch FVIII:C. Dennoch kann der FVIII-Spiegel bei VWF-Mangel normal sein. Außerdem kommt es bei Vorliegen einer Hämophilie A ebenso zu einem FVIII Mangel. FVIII:C ist des Weiteren hitze- und lagerungslabil, weshalb es bei längerer Lagerung oder Temperaturschwankungen zu falsch niedrigen Werten kommen kann (Mannucci, 2019; Eikenboom et al., 2013; Favaloro, 2024).

1.20.5 RIPA

Der Ristocetin-induzierte Thrombozytenaggregations-/Agglutinationstest (RIPA) wird als Teil eines Thrombozytenfunktionstest mit einem Aggregometer durchgeführt. Wie beim

VWF:RCo wird Ristocetin verwendet, allerdings wird hierbei keine feste Konzentration von Thrombozyten und Ristocetin gemischt, sondern thrombozytenreiches Plasma mit unterschiedlichen Konzentrationen von Ristocetin gemischt. Hierdurch soll die Empfindlichkeit der VWF/Thrombozyten im Plasma gegenüber dem Ristocetin bestimmt werden. Der RIPA wird im Wesentlichen verwendet um einen VWF-Typ 2B oder PT festzustellen. Diese Typen reagieren im RIPA am empfindlichsten auf Ristocetin. Bei Typ 2A und 1 hingegen kommt es erst bei hoher Ristocetin Konzentration zu einer Thrombozytenaggregation. Bei Typ 3 kommt es gar nicht zu einer Thrombozytenaggregation (Favaloro, 2024).

1.20.6 Gentest

Des Weiteren gibt es auch Gentests als weiterführende Untersuchung eines VWF Mangels durch das auf Chromosom 12 liegende VWF Gen. Der Nutzen dieser Tests ist noch unklar. Bei Patient*innen mit VWF Mangel Typ 1 wurden vielfältige unterschiedliche Punktmutationen beschrieben, welche ein erhebliches Hindernis für die Gentestung darstellen, da unter anderem die pathologische Bedeutung eben jener Mutationen noch unklar ist. Auch bei gesunden Personen zeigen sich viele Polymorphismen des VWF-Gens. Hinzu kommt das Vorhandensein eines VWF-Pseudogens auf Chromosom 22, welches dem eigentlichen VWF Gen sehr ähnlich ist. VWF- Mutationen scheinen bei Patient*innen mit VWF:Ag Plasmaspiegeln von weniger als 30 IU/dl gehäuft vorzukommen (Fogarty et al., 2020).

Dennoch können Gentests hilfreich sein um z.B. ein Pseudo-VWF-Syndrom vom Typ PT vom Typ 2A abzugrenzen (Othman, 2011).

1.20.7 VWF Multimer-Analyse

Die Multimeranalyse stellt bislang den Goldstandard für den Nachweis struktureller Anomalien des VWF dar (Budde et al., 2006). HMWM verfügen über die größte Adhäsions- und Funktionsfähigkeit, da sie die größte Anzahl von Bindungsstellen für GP1b, Kollagen und FVIII besitzen. Vor allem für einen VWF Typ 2 Mangel ist die Multimeranalyse von Relevanz, denn hierdurch kann das Muster des Plasma VWF sichtbar gemacht werden.

In der Vergangenheit wurden hierfür radioaktiv markierte anti- VWF- Antikörper verwendet, welches mittels Gelelektrophorese und Röntgen dargestellt wurde. Dies dauerte meist Tage bis Wochen und handelte sich daher um ein sehr zeit- und kostenintensives Nachweisverfahren (Favaloro, 2024).

Des Weiteren wiesen diese Tests eine große Ungenauigkeit auf. In einem Bericht der European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Foundation (später ECAT, für die externe Qualitätskontrolle von Assays und Tests) zeigte sich für den VWF Mutimertest eine Fehlerquote von 10-23 % bei normalen Proben und eine Fehlerquote von 33 % bei abnormalen Proben. Aufgrund der Kosten und der Ungenauigkeit wird diese Testung von Routinelabors häufig nicht durchgeführt (Favaloro, 2024; Bowyer et al., 2018).

Neuere Verfahren nutzen erst eine Natriumdodecylsulphate (SDS) Agarosegel-Elektrophorese, im Anschluss daran zumeist Western Blot und dann ein Visualisierungsverfahren durch beispielsweise radioaktives Jod, Infrarot- Fluoreszenz, alkalischer Phosphatase oder ähnliches. Die Interpretation des Multimerusters ist hierbei nicht zwischen verschiedenen Laboratorien standardisiert, so, dass eine unterschiedliche Einteilung in LMWM, IMWM und HMWM vorgenommen wird. Auch diesen Verfahren mangelt es an Zeit- und Kosteneffizienz, sowie einem einheitlichen Standard (Bowyer et al., 2018).

Kürzlich wurde ein neues, halbautomatisches VWF- Multimer-test-Kit entwickelt. Der Hydragel 5 von Willebrand-Multimer-test (H5VWM) wird mittels Hydrasys 2- Technologie durchgeführt und enthält gebrauchsfertige Puffer, Agarosegele und Antikörper. Im Gegensatz zur herkömmlichen Multimeranalyse sind hierbei die Ergebnisse innerhalb eines Tages verfügbar (Bowyer et al., 2018).

Gerade die Unterscheidung der qualitativen Funktionsstörungen und somit der Subtypen des Typ 2 VWF-Mangels stellt eine Herausforderung dar. Die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Tests sind zusammenfassend in der nachfolgenden Tab. 9 aufgeführt.

Tab. 9: VWD-Subtypen und erwartete Auswirkungen auf VWF-Antigen/Aktivität (ins Deutsche übersetzt von (Smock, 2023))

Subtyp	Beschreibung	Effekt auf VWF Antigen/Aktivität	Kommentar
2A	Selektiver Mangel an HMWM (häufig HMWM und IMWM) aufgrund fehlerhafter Multimerisierung oder erhöhter Anfälligkeit für proteolytischen Abbau	VWF: RCo, VWF: GP1bM, VWF:GP1bR vermindert UND VWF:CB vermindert FVIII:C normal	HMWM und IMWM sind aufgrund ihrer Größe und Anzahl der Bindungsstellen effektiver bei Thrombozyten- und Kollagenbindung Alle Multimere binden FVIII
2B	Gain-of-function-Mutation verstärkt die Thrombozytenbindung, hierdurch Verbrauch von Thrombozyten und HMWM	VWF: RCo, VWF: GP1bM, VWF:GP1bR vermindert UND VWF:CB vermindert FVIII:C normal	Gleiche Anmerkungen wie für 2A Gleiche Testergebnisse wie bei VWF-Syndrom vom TYP PT Erhöhte Thrombozytenbindung kann im RIPA-Test nachgewiesen werden
2M	Mutationen mit Funktionsverlust beeinträchtigen die Thrombozyten- oder seltener-Kollagenbindung, oder beides	VWF: RCo, VWF: GP1bM, VWF:GP1bR vermindert UND/ ODER VWF:CB vermindert FVIII:C normal	Diskordante Ratios sind nicht auf einen Multimerdefekt wie bei den Typen 2A und 2B zurückzuführen
2N	Loss-of-function Mutationen behindern die FVIII-Bindung	VWF: RCo, VWF: GP1bM, VWF:GP1bR normal VWF:CB normal FVIII:C vermindert	Eine verringerte FVIII-Bindung kann im VWF-FVIII-Bindungsaffinitätstest nachgewiesen werden
Legende: FVIII= Faktor VIII; FVIII:C= Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität; HMWM= hochmolekulare von Willebrand Multimere; IMWM= Intermediärmolekulare von Willebrand Multimere; LD-RIPA= niedrig dosierte Ristocetin induzierte Thrombozytenaggregation; PT= Plättchen- Typ; VWF:CB= von Willebrand Faktor-Kollagenbindungsaktivität; VWF- Syndrom= von Willebrand Faktor Syndrom; VWF= von-Willebrand-Faktor; VWF:GP1bM= Test auf Funktionsverlust des Thrombozyten Glykoproteinrezeptors 1b unter Verwendung eines mutierten, rekombinanten Proteins; VWF: GP1bR= rekombinanter Test auf Funktionsverlust des Thrombozyten Glykoproteinrezeptors 1b unter Verwendung von Ristocetin; VWF:RCo= Ristocetin- Cofaktor- Aktivität;			

1.20.8 Ratios

Wie zuvor bereits erwähnt, werden anhand der unterschiedlichen Nachweisverfahren bestimmte Ratios berechnet, welche diagnostisch für die Einteilung in die verschiedenen VWS Subtypen verwendet werden.

Wie bereits im Syntheseprozess des VWF beschrieben, entsteht parallel zu VWF das VWF:pp. Dieses hat eine Plasma Halbwertszeit von zwei Stunden, während VWF eine von ca. acht bis zwölf Stunden besitzt. Aufgrund dieser unterschiedlichen Kinetik kann das Verhältnis zwischen VWF:pp und VWF:Ag im Plasma zur Bewertung der Synthese-, Sekretions- und Clearance- Raten von VWF genutzt werden.

Ein erhöhtes VWF:pp/VWF:Ag Verhältnis weist typischerweise auf eine beschleunigte Clearance von VWF hin. Bei einem quantitativen VWF- Mangel infolge reduzierter Synthese bleiben VWF:pp und VWF:Ag proportional vermindert, sodass die Ratio unverändert ist. Im Gegensatz dazu steigt das Verhältnis, wenn die Halbwertszeit von VWF verkürzt ist, bspw. durch vermehrten Abbau infolge erhöhter Scherkräfte (Eikenboom et al., 2013).

Analog hierzu kann das Verhältnis von FVIII:C/VWF:Ag betrachtet werden. Eine verminderte VWF- Synthese führt zu einem Anstieg dieses Verhältnisses, da Faktor VIII im Vergleich zum reduzierten VWF weitgehend stabil bleibt. Bei verstärktem Abbau von VWF hingegen nimmt das FVIII:C/VWF:Ag- Verhältnis ab, da die Bindungskapazität des VWF für Faktor VIII reduziert ist (Eikenboom et al., 2013).

Labortests zum Nachweis, insbesondere eines qualitativen VWF-Mangels, gestalten sich zusammenfassend aufgrund der verschiedenen Funktionen des VWF immer noch schwierig, sind kostenintensiv, zeitaufwändig und variieren in ihren Ergebnissen je nach durchführendem Labor. Es mangelt an einheitlicher, zuverlässiger Standarddiagnostik, denn die korrekte Erfassung eines qualitativen oder quantitativen Mangels, sowie die Klassifizierung des Subtyps des VWS spielt eine wichtige Rolle für den optimalen therapeutischen Ansatz zur Vermeidung von schweren Blutungskomplikationen nach Aortenklappenersatz (Pikta et al., 2022).

1.21 Ziel der Studie

Einige Studien ließen bereits eine Korrelation zwischen einer vermehrten perioperativen Blutung und einer beeinträchtigten VWF-Funktion vermuten. Allerdings fehlt es in der

vorhandenen Literatur an Informationen über den Zusammenhang zwischen veränderten VWF-Multimeren-Strukturen und chirurgischen peri- oder postoperativen Blutungen, sowie dem daraus resultierenden Transfusionsbedarf (Icheva et al., 2018; Stockschlaeder et al., 2014).

Eine Funktionsstörung des VWF wird häufig nicht diagnostiziert, so dass seine Auswirkungen auf Blutungskomplikationen wahrscheinlich unterschätzt werden. Außerdem gibt es nur wenige Studien, die eine Korrelation zwischen echokardiographischen Parametern und dem Verlust von HMWM untersuchen (Tamura et al., 2015).

Die Diagnose des aVWS hängt von speziellen Tests ab, bei denen die Verteilung der Multimere analysiert wird (Ruggeri und Zimmerman, 1987; Bowyer et al., 2018). Solche Analysen sind wie zuvor erwähnt nicht standardisiert und gehören aufgrund der Dauer des Tests und der erforderlichen Spezialausrüstung nicht zu einem Routinelabor. Trotz technischer Fortschritte bleibt die konventionelle Analyse von VWF-Multimeren eine Herausforderung.

Eine postoperative Blutung und eine sich daran anschließende chirurgische Reexploration ist für Chirurg*innen und Intensivmediziner*innen ein unerwünschtes Ereignis, welches mit einer höheren Morbidität und Mortalität einhergeht. Patient*innen mit Blutungskomplikationen benötigen mehr Erythrozytenkonzentrate (EK) und sind anfälliger für sich daran anschließende Komplikationen wie ein akutes Nierenversagen, Sepsis, akutes Atemnotsyndrom, sowie neurologische Beeinträchtigungen, wie beispielsweise ein postoperatives Delir.

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war, die Aussagekraft des neuartigen, bisher nicht in der Standarddiagnostik etablierten H5VWM-Kit-Systems zu bewerten. Hierfür wurden folgende Fragestellungen festgelegt:

- Wie hoch ist der prozentuale Anteil an Patient*innen mit AKS und einem erworbenen VWF Mangel?
- Erholen sich die Patient*innen nach SAVR von dem Verlust an HMWM?
- Wie unterscheiden sich die echokardiographischen Parameter von Patient*innen mit auffälligen VWF Strukturen prä- und postoperativ?
- Korrelieren echokardiographische Daten mit dem Verlust des HMWM?

Zusammenfassend ergeben sich aus der klinischen Sicht und der bereits bestehenden Literatur folgende Forschungshypothesen:

1. Die Rate an Blutungskomplikationen ist in der Gruppe mit auffälligen VWF-Strukturen höher als in der Gruppe ohne Auffälligkeiten
2. Patient*innen, die präoperativ einen stärkeren Stenosierungsgrad aufweisen, zeigen häufiger erworbene VWF-Strukturstörungen, gemessen mittels H5VWM-Kit-System
3. Nach Sanierung der AKS kommt es zur vollständigen Erholung der HMWM.
4. Eine erwartete inadäquate Erholungsreaktion, nachgewiesen mit dem H5VWM-Kit-System korreliert positiv mit echokardiographischen Hinweisen auf eine Klappendysfunktion, z.B. im Sinne eines postoperativen echokardiographischen Mismatch
5. Das H5VWM-Kit-System eignet sich als schnelle und zuverlässige Nachweismethode einer Störung der VWF-Strukturen, mit der gezeigt werden kann, dass sich die VWF in beiden Gruppen postoperativ erholen und führt hierdurch zu einer geringeren Blutungsneigung und geringerer Transfusionsrate

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienpopulation

Im Rahmen der hier erfolgten nicht-interventionellen, monozentrischen und prospektiven Beobachtungsstudie wurden ursprünglich insgesamt 55 Patient*innen eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum der Studie erstreckte sich von Januar 2018 bis April 2019. Jeder der 55 Patient*innen erklärte sich im Voraus auf schriftlichem Wege zu jeweils drei Blutentnahmen und echokardiographischen Untersuchungen, sowie der Bereitstellung der erhobenen Daten zum Zwecke unserer Forschung einverstanden. Die Studie wurde zuvor durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn genehmigt. Alle Untersuchungen erfolgten auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden rechtlichen Grundlagen.

Alle in unsere Studie eingeschlossenen Patient*innen kamen mit einer schweren AKS zum elektiven Aortenklappenersatz in die herzchirurgische Abteilung. Die Kriterien für eine schwere AKS sind (s.o.):

- KÖF $< 1,0 \text{ cm}^2$
- $P_{\text{mean}} > 40 \text{ mmHg}$
- $V_{\text{max}} > 4 \text{ m/s}$

Zur Einteilung in eine schwere AKS reicht die Erfüllung eines der drei oben genannten Kriterien. Minderjährige oder nicht einwilligungsfähige Patient*innen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Drei Patient*innen mussten postoperativ aus der Studie ausgeschlossen werden, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, da sie zusätzlich einen aortokoronaren Bypass benötigten. Ebenso wurden Patient*innen mit Aortenklappeninsuffizienz oder einer Endokarditis von der Studie ausgeschlossen. Daher verglichen wir die Daten von insgesamt 52 Patient*innen.

2.1.2 Präoperatives Management

Präoperativ wurde eine ausführliche Anamnese zur Abschätzung des Operationsrisikos und Evaluierung des Blutungsrisikos durchgeführt. Anschließend daran erfolgte eine Komplettierung der präoperativen Diagnostik. Dies wurde mittels körperlicher Untersuchung, Koronarangiographie, TTE, Farbkodierter Duplexsonographie (FKDS) und

Lungenfunktionstestung bewerkstelligt. Außerdem erfolgte eine Blutuntersuchung und die Erhebung der echokardiographischen Parameter zur Einteilung des Schweregrads der AKS.

Patient*innen, die vor dem Klappenersatz ASS (100 mg/Tag) im Rahmen ihrer täglichen Medikation eingenommen haben, taten dies bis zum chirurgischen Eingriff weiterhin. Patient*innen, welche eine orale Antikoagulation einnahmen, wurden präoperativ mindestens drei Tage vor dem Klappenersatz auf niedermolekulare Heparine (NMH) umgestellt. Die Studie hatte keinen Einfluss auf die Operationstechnik oder das Transfusionsmanagement.

2.1.3 Operationsverfahren und postoperative Nachsorge

Die in diesem Kapitel dargestellten Inhalte basieren auf der Publikation von Hamiko et al. (2024), an der ich als Mitautorin beteiligt war. Die Narkose erfolgte nach einem standardisierten Protokoll. Zur Einleitung kamen Sufentanil, Etomidat und Rocuronium zur Anwendung. Anschließend erfolgte eine endotracheale Intubation. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit Sufentanil und Sevofluran, welches auch während der kardiopulmonalen Bypasszeit kontinuierlich verabreicht wurde.

Das operative Vorgehen war bei allen Patient*innen vergleichbar: Der Zugang erfolgte entweder über eine vollständige mediane Sternotomie, oder eine obere mediane Ministernotomie. Zur systemischen Antikoagulation wurde Heparin in einer Dosierung von 400-500 IE/kg Körpergewicht appliziert, mit einem Zielwert der-ACT (activating clotting time) von > 450 Sekunden. Nach Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofs wurde die HLM unter Verwendung eines Terumo Advanced Perfusion System 1 (Terumo Cardiovascular Systems, Ann Arbor, Michigan, USA) angeschlossen. Das nicht mit Heparin beschichtete Schlauchsystem wurde vor Beginn der Perfusion mit 1.000ml Jonosteril, (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) und 10.000 U Heparin befüllt. Zusätzlich erfolgte bei allen Patient*innen ein retrogrades autologes Priming (RAP) nach Anschluss an die HLM. Der Herzstillstand, sowie die Myokardprotektion wurden durch eine Kardioplegie nach Bretschneider (Custadiol, Dr. Franz Kohler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) gewährleistet. Während der Bypasszeit wurde ein nicht pulsatiler Pumpfluss von 2,2 bis 2,6 l/min/m² eingestellt, um einen mittleren arteriellen Blutdruck von 50 bis 60 mmHg zu sichern.

Der Klappenersatz erfolgte nach der unter dem Punkt 1.10 beschriebenen Operationstechnik.

Postoperativ wurden alle Patient*innen auf die Intensivstation verlegt, wo die Sedierung zunächst mit Propofol und Sufentanil fortgeführt wurde. Angestrebt wurde eine frühzeitige Extubation, sowie eine zeitnahe Verlegung auf die Intermediate Care Station. Die Analgesie erfolgte durch intravenöse Bolusgaben von Piritramid (3-5 mg intravenös).

Der postoperative Blutverlust wurde über die Thoraxdrainagen zu definierten Zeitpunkten (ein, zwei, drei, sechs, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ) beurteilt. Zusätzlich wurde die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), frisch gefrorenem Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) während der Operation, des Aufenthaltes auf der Intensivstation, sowie im weiteren stationären Verlauf vermerkt. Ebenso wurden zusätzlich erforderliche Operationen oder unerwünschte Ereignisse, wie unten näher erläutert, während des Krankenhausaufenthaltes erfasst.

Eine klinisch relevante Blutung als unerwünschtes Ereignis wurde definiert als ein mittlerer Blutverlust von mehr als 1,5 ml/kgKG/h, gemessen zwischen dem Eintreffen auf der Intensivstation und dem frühesten der folgenden Ereignisse: Ablauf von drei Stunden oder die Erforderlichkeit einer Rethorakotomie aufgrund eines größeren Blutverlustes.

Weitere erhobene Parameter umfassten die Operationsdauer, Bypass-, sowie Aorten-Klemmzeit, die Parameter der Organfunktionen, sowie weitere routinemäßig postoperativ erhobene Laborwerte. Ebenso zählten hierzu das Auftreten von postoperativen Komplikationen, wie einer beatmungsassoziierten Pneumonie, eine erforderliche Reintubation oder Tracheostomie, Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration oder Dialyse (CVVH/HD), ein postoperativ aufgetretener Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Außerdem wurde die Verweildauer auf der Intensivstation, die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes, ein Score zur Einschätzung der Arbeitsbelastung des Pflegepersonals („Therapeutic Intervention Scoring System“, TISS), und der „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS II) zur Bewertung der Qualität der intensivmedizinischen Versorgung, sowie die 30-Tage-Mortalitätsrate erfasst (Hamiko et al., 2024).

2.1.4 Datenerhebung

Für die spätere statistische Auswertung wurde ein umfassender Datensatz von prä-, intra- und postoperativen Parametern aus den Patient*innenakten erhoben. Hierunter fielen klinische und demografische Daten, die medizinische Vorgeschichte einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, die präoperative Symptomatik, die Klassifizierung nach NYHA (New York Heart Association, Stadieneinteilung einer Herzinsuffizienz) und CCS (Canadian Cardiovascular Society, Stadieneinteilung einer Angina Pectoris), sowie präoperative Risikoscores wie der STS-Score und der EuroScore II. Zur präoperativen Evaluation des Blutungsrisikos, sowie des perioperativen Transfusionsrisikos wurden des Weiteren der HAS-BLED-Score, der PBRS-Score und der ACTA-PORT-Score berechnet. Außerdem wurden im Rahmen der Studie peripher venöse Blutproben zu drei Zeitpunkten entnommen:

1. Präoperativ vor dem Aortenklappenersatz (Zeitpunkt 1)
2. Sieben Tage nach der Operation (Zeitpunkt 2)
3. Mindestens drei Monate nach dem Aortenklappenersatz (Zeitpunkt 3)

An den jeweiligen Zeitpunkten wurde zudem eine TTE durchgeführt. Hierbei wurden die mittleren und maximalen transvalvulären Druckgradienten unter Verwendung der modifizierten Bernoulli- Gleichung, die Klappenöffnungsfläche mittels der Kontinuitätsgleichung, sowie die Ejektionsfraktion nach der Simpsons- Gleichung berechnet.

Die Blutproben wurden an das CBT Labor in Bonn geschickt und sofort für weitere Analysen zentrifugiert. Anschließend wurden das VWF:Ag mit dem „HemosIL VWF Antigen“- Kit (Katalognummer 0020002300) gemessen, die VWF-Ac mit dem „HemosIL VWF Activity“- Kit, einem VWF: GP1bR- Assay (Katalognummer 0020004700) auf ACL Top CTS (Werfen, Barcelona) nach dem Protokoll des Herstellers gemessen. Außerdem wurde die VWF:RCo mit dem „HemosIL von Willebrand Faktor Ristocetin Cofaktor Aktivität“ (Katalognummer 0020300900) gemessen.

Die VWF:CB wurde durch Euroanalyser one (Eurodiagnostik Systems, Tamil Nadu, Indien) unter Verwendung des Zymutests VWF:CB- Kits (Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, Frankreich) bestimmt.

Für die Analyse der Blutgerinnungsparameter, einschließlich aller VWF-Parameter, wurden periphere Venenblutproben in Trinatriumzitratröhrchen (Sarstedt Monovette

Systems, Nümbrecht, Deutschland) entnommen. Die Proben wurden eingefroren und bei -35°C für maximal drei Monate aufbewahrt.

2.1.5 VWF- Propeptdid (VWF-pp)

Die Bestimmung des VWF-pp wurde mit zwei ELISA- Systemen im CBT in Bonn durch Gerinnungsspezialist*innen durchgeführt. Zum einen wurde das Antikörperpaar MW1939 (Sanquin Reagents BV, Amsterdam, Niederlande) gemäß der Herstellerbeschreibung verwendet, zum Anderen der neu entwickelte und optimierte ELISA (fzmb GmbH, Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie, Bad Langensalzen, Deutschland) verwendet. Beide Systeme basieren auf monoklonalen Antikörpern gegen das VWF-pp zur Beschichtung von Mikrotiterplattenstreifen und einem mit Meerrettichperoxidase-markierten Konjugat zum Nachweis des VWF-pp. Die Assays wurden manuell verwendet und gegen die SSC/ISTH Sec. Gerinnungsstandard Charge 4, 0,97 IE/ml VWF-pp kalibriert. Die für die Inkubation-, Wasch-, und Auslese-Schritte verwendeten Geräte waren der PMP Thermoshaker für die Mikrotitrierplatten (Grant Instruments Ltd., Shepreth, England), der HydroFlex Microplate Washer (Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz), sowie der Infinite M200 PRO Mikroplatten- Leser (Tecan Trading AG, Männedorf, Schweiz).

2.1.6 VWF Multimeranalyse

Die VWF- Multimere wurden im CBT in Bonn durch Expert*innen auf diesem Gebiet mittels eines halbautomatischen Systems unter Verwendung des Hydragel 5 VWF- Multimer-Kits (H5VMK) mit dem Hydrasis 2 Scan- Instrumentes (Sebia, Frankreich) analysiert, um anschließend eine Agarosegelelektrophorese mit vorgefertigten 2 % Agarosegelen, sowie eine direkte Immunfixation durchführen zu können. Durch Peroxidase-markierte Antikörper gegen die VWF- Multimere konnten diese sichtbar gemacht werden. Anschließend erfolgte eine Densitometrie. Abb. 8 zeigt das Procedere: A und B zeigen zitierte Plasmaproben in einem 2 %igen Agarosegel. Diese werden auf einem Hydrasis 2 Scan innerhalb von 110 Minuten elektrophoretisch untersucht. C zeigt den Nachweis der Multimere im Gel durch Immunifixation mit Meerrettichperoxid-konjugiertem Kaninchen Anti-VWF. Dies dauert 90 Minuten. D zeigt die Visualisierung der

Multimere durch Kolorimetrie mittels handelsüblicher TTF1/ TTF 2 Sebia- Reagenzien. Die Kurven wurden mit der Software GelScan und Sebia Phoresis erstellt.

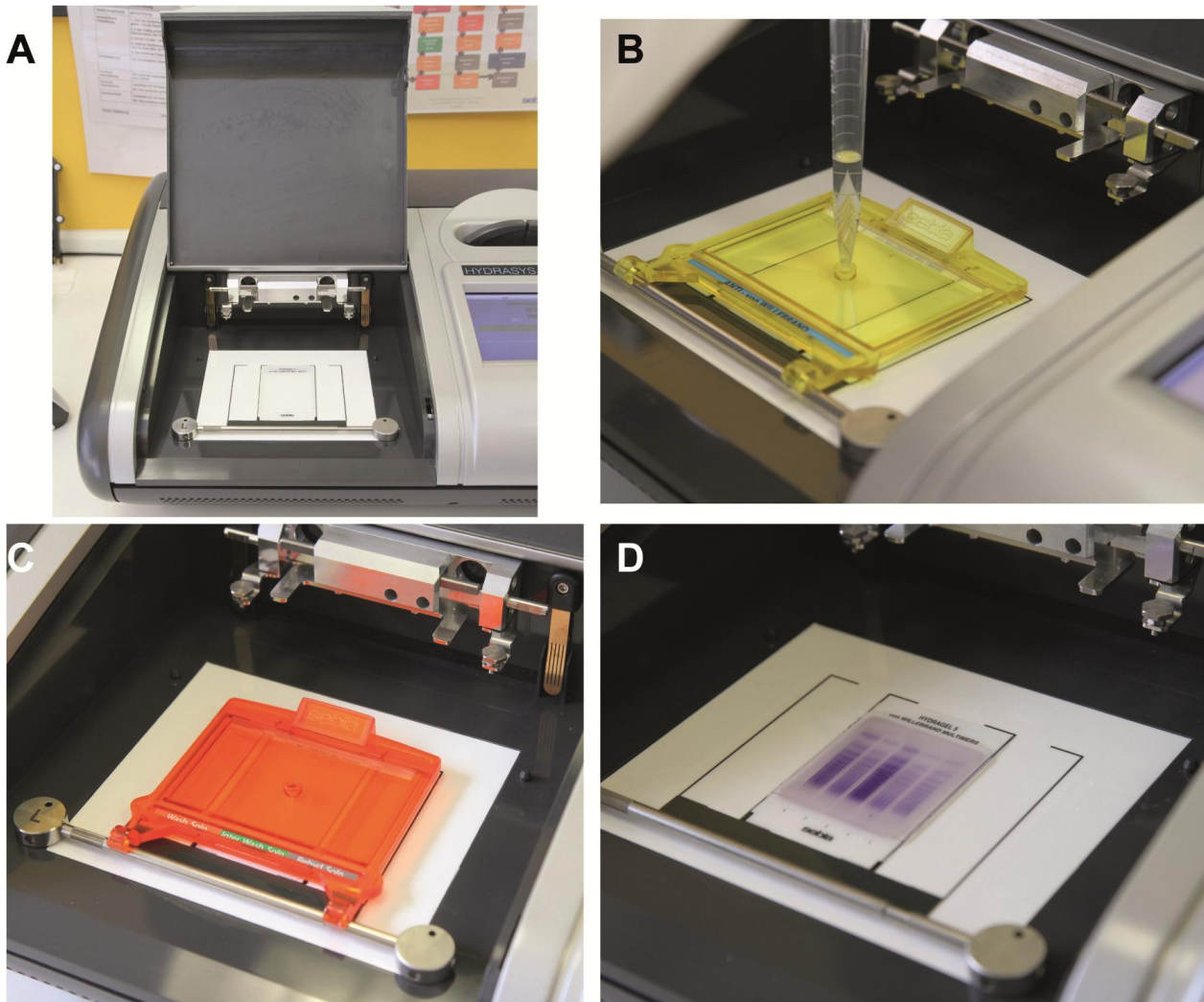


Abb. 8: Ablauf der Multimeranalyse (A, B): Citratplasma wurde in ein 2 %iges Agarosegel aufgetragen und innerhalb von 110 Minuten im Hydrasys 2 Scan elektrophoretisch getrennt. (C): Die Multimere wurden mittels Immunfixation mittels Peroxidase aus Meerrettich (HRP) -konjugiertem Kaninchen-Anti-VWF detektiert. (D): Die Darstellung erfolgte kolorimetrisch mit TTF 1/TTF 2 Reagenzien (Sebia, gemäß Herstellerangaben) und Sebia- Gelelektrophorese. (Hamiko et al., 2024)

Anfänglich wurde das Plasma der Proben im Verhältnis 1:6 mit einem Verdünnungsmittel verdünnt und getestet. Bei Patient*innen mit einem VWF:Ag- Spiegel von mehr als 150 IU/dl wurden auch Testreihen im Verhältnis von 1:4, bzw. 1:12 durchgeführt. Die Densitometrie wurde mit dem Hydrasys 2 Scan durchgeführt. Der Prozentsatz an LMWM, IMWM, sowie HMWM wurde unter Verwendung der Phoresis-Software (Sebia) bestimmt.

Die Einteilung erfolgte gemäß der Herstellerempfehlungen anhand der Peaks:

- Die Peaks eins bis drei wurden als LMWM bezeichnet
- Vier bis sieben als IMWM
- Und Peaks über sieben als HMWM

Die Interpretation der Multimere wurde von erfahrenen Spezialisten auf diesem Gebiet der Gerinnungsphysiologie im CBT in Bonn vorgenommen.

Anhand der Ergebnisse wurden die Patient*innen in zwei Gruppen eingeteilt:

A: Patient*innen mit einem normalem VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis ($\geq 0,7$) und normaler HMWM Anzahl (n = 28).

B: Patient*innen mit auffälligem VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis ($< 0,7$) und/ oder Verlust von HMWM (n = 24).

2.1.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde unter Verwendung der IBM SPSS Statistik Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und GraphPad Prism Version 8.4.3 (LA Jolla) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SD) und kategoriale Variablen als Absolutwerte oder Prozentsätze angegeben. Die Daten wurden unter Verwendung der Kolmogorov-Smirnov und des Shapiro-Wilk- Tests auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet.

Die normalverteilten demographischen und klinischen Patient*innendaten wurden mittels des t-Tests für Student/innen analysiert. Die nicht normalverteilten Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Kategoriale Variablen wurden unter Anwendung des Pearson-Chi-Quadrat-Tests oder des exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Zum Vergleich signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten wurde der Wilcoxon- Vorzeichen- Rang- Test verwendet. Die Korrelation zwischen zwei kontinuierlichen Variablen wurde mit der bivariaten Pearson-Korrelation gemessen. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie beziehen sich auf die Auswertung der prä-, intra- und postoperativen Daten von den 52 teilnehmenden Patient*innen. Dabei erfolgte der Vergleich zwischen den präoperativ als „gesund“ eingestuften Patient*innen (Gruppe A, n=28) und die Patient*innen, die eine auffällige VWF-Struktur, definiert als VWF:Ag/VWF:Ac Verhältnis $\leq 0,7$ oder einem Verlust der HMWM, aufwiesen (Gruppe B, n= 24) zeigten.

3.1 Präoperative Daten

In Tab. 10 sind die demographischen Daten der Patient*innen dargestellt. Die Patient*innen hatten ein durchschnittliches Alter von $67,9 \pm 7,2$ Jahren. 46,2 % der Patient*innen waren weiblich. Mit einem durchschnittlichen BMI von $28,5 \pm 5,5$ waren die Patient*innen überwiegend übergewichtig. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung oder dem BMI zwischen den beiden Gruppen. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Blutgruppe. Die Mehrheit der Patient*innen hatte Blutgruppe 0 oder A.

Tab. 10: Demographische Basisdaten der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	<i>Insgesamt n=52</i>	<i>Gruppe A n=28</i>	<i>Gruppe B n=24</i>	<i>p- Wert</i>
Alter (Jahre)	67,9 $\pm$ 7,2	68,2 $\pm$ 8,0	67,5 $\pm$ 6,3	0,763
Weibliches Geschlecht	24 (46,2%)	14 (50%)	10 (41,7%)	0,548
BMI (kg/m²)	28,5 $\pm$ 5,5	28,9 $\pm$ 5,2	28 $\pm$ 5,9	0,602
Blutgruppe				
0	24 (46,4%)	13 (46,4%)	11 (45,8%)	>0,999
A	22 (42,3%)	13 (46,4%)	9 (37,5%)	0,581
B	4 (7,7%)	1 (3,6%)	3 (12,5%)	0,324
AB	2 (3,8%)	1 (3,6%)	1 (4,2%)	>0,999

3.1.1 Vorerkrankungen, präoperative Scores und NYHA

Tab. 11 zeigt die Vorerkrankungen, Symptome bei Aufnahme, sowie die berechneten präoperativen Scores der Patient*innen.

Mit mehr als 80 % war die arterielle Hypertonie die häufigste Begleiterkrankung, gefolgt von der Hyperlipidämie mit mehr als 70 % der Patient*innen. Etwa ein Drittel der Patient*innen litt an Diabetes mellitus, welcher häufiger in Gruppe B erfasst war, jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) war präoperativ bei etwa 27 % der Patient*innen beschrieben. An Vorhofflimmern litten 23,1 % der Gesamtstudienteilnehmer*innen. Etwa 20 % der Patient*innen waren an einer zerebrovaskulären Arteriopathie (cAVK) erkrankt, bei 11,5 % mit einem stattgehabtem Apoplex. Bei 13 % der Patient*innen war anamnestisch eine KHK bekannt, von denen bei 3,8 % eine vorherige koronare Intervention erfolgt war.

Eine chronischen Niereninsuffizienz hatten 11,5 % der Studienteilnehmer*innen. Eine Angiodysplasie war bei 7,7 % der Patient*innen vorbeschrieben, wobei nur bei 1,9 % der Patient*innen eine hereditäre Gerinnungsstörung bekannt war. Fast ein Viertel der Patient*innen waren präoperativ anämisch. Bis auf die arterielle Hypertonie, die häufiger in Gruppe B zu verzeichnen war, gab es keine signifikanten Unterschiede in den Vorerkrankungen zwischen den beiden Gruppen.

Der Euro-Score II und der STS-Score dienen der Einschätzung des 30-Tages-Mortalitätsrisikos bei einer kardiochirurgischen Operation durch die Angabe patient*innenbezogener Risikofaktoren. Der mittlere Euro-Score II Wert lag bei $2,0 \pm 0,6$ %, der STS-Score betrug $1,2 \pm 0,6$. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, damit waren beide Gruppen als Niedrigrisiko-Kohorte einzustufen. Auch die präoperativ erhobenen Scores (PRBS, HAS-Bled und PORT-Scores) in Bezug auf das intraoperative Blutungsrisiko zeigten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und gaben kein erhöhtes Blutungsrisiko an.

Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer*innen waren präoperativ medikamentös mit ASS behandelt worden. Eine Antikoagulation mit den neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) erfolgte bei 15,4 % der Patient*innen und 5,8 % der Patient*innen wurden mit einem Vitamin K Antagonisten therapiert. Die meisten Patient*innen wiesen eine Dyspnoe nach NYHA Klasse III (80,8 % der Patient*innen), sowie eine Angina Pectoris auf. Etwa 10 % waren aufgrund der AKS bereits synkopiert. Es gab auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die präoperative Symptomatik.

Tab. 11: Vorerkrankungen der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	Insgesamt n=52	Gruppe A n=28	Gruppe B n=24	p- Wert
Vorerkrankungen				
Arterielle Hypertonie	43 (82,7%)	26 (92,9%)	17 (70,8%)	0,036
Hyperlipoproteinämie	38 (73,1%)	20 (71,4%)	18 (75%)	0,772
Nikotin Abusus	17 (32,7%)	7 (25%)	10 (41,7%)	0,245
Diabetes mellitus	14 (26,9%)	10 (36,7%)	4 (16,7%)	0,209
Insulinabhängiger Diabetes mellitus	4 (28,6%)	2 (20%)	2 (50%)	0,520
COPD	14 (26,9%)	9 (32,1%)	5 (20,4%)	0,532
Anämie	12 (23,1%)	8 (28,6%)	4 (16,7%)	0,346
Vorhofflimmern	12 (23,1%)	5 (17,9%)	7 (29,2%)	0,510
cAVK	10 (19,2%)	4 (14,3%)	6 (25%)	0,483
Koronare Herzkrankheit	7 (13,5%)	4 (14,3%)	3 (12,5%)	>0,999
Vorheriger Apoplex	6 (11,5%)	1 (3,6%)	4 (16,7%)	0,397
Chronische Niereninsuffizienz	6 (11,5%)	3 (10,7%)	3 (12,5%)	>0,999
pAVK	5 (9,6%)	1 (3,6%)	4 (16,7%)	0,169
Angiodysplasie	4 (7,7%)	3 (10,7%)	1 (4,2%)	0,615
Vorherige PCI/Stents	2 (3,8%)	1 (3,6%)	2 (4,2%)	>0,999
Hereditäre Gerinnungsstörung	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,999
Scores				
EuroScore II in %	2,0 ± 0,6	1,9 ± 1,0	2,0 ± 1,2	0,869
STS- Score	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,6	0,582
PBRS- Score	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,6	0,785
HAS- Bled- Score	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9	2,5 ± 0,9	0,645
PORTscore in %	33,0 ± 14,1	33,6 ± 13,5	32,3 ± 15,1	0,555
Klinische Symptomatik				
NYHA I	3 (5,8%)	1 (3,6%)	2 (8,3%)	0,590
NYHA II	5 (9,6%)	4 (14,3%)	1 (4,2%)	0,358
NYHA III	42 (80,8%)	21 (75%)	21 (87,5%)	0,309
NYHA IV	2 (3,8%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	0,493
Angina Pectoris	30 (57,7%)	19 (67,9%)	11 (45,8%)	0,109
Synkope	5 (9,6%)	3 (10,7%)	2 (8,3%)	>0,999
Präoperative Antikoagulation				
ASS	28 (53,8%)	16 (57,1%)	12 (50,0%)	0,606
DAPT-Therapie	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,999
VKA	3 (5,8%)	1 (3,5%)	2 (8,3%)	0,590
NOAK	8 (15,4%)	5 (17,9%)	3 (12,5%)	0,190

Legende: cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, DAPT: Duale Thrombozytenaggregationshemmung pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI: perkutane Koronarintervention

3.1.2 Präoperative Echokardiographische Parameter

Die präoperativen echokardiographischen Daten sind in Tab. 12 zusammengefasst und zeigen, dass die Patient*innen der Gruppe B eine stärkere Stenosierung der Aortenklappe hatten, gemessen an der niedrigen KÖF, sowie der höheren maximalen und mittleren Druckgradienten. Die linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) war physiologisch und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht.

Tab. 12: Präoperative echokardiographische Parameter der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	Insgesamt n=52	Gruppe A n=28	Gruppe B n=24	p- Wert
Echokardiographische Daten				
KÖF (cm ²)	0,74 ± 0,19	0,79 ± 0,19	0,69 ± 0,15	0,043
Maximaler Druckgradient (mmHg)	76,2 ± 26,5	64,4 ± 20,3	87,9 ± 27,3	<0,001
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	47,6 ± 15,4	43,2 ± 11,8	53,1 ± 17,7	0,032
Vmax (m/s)	4,2 ± 0,6	4,1 ± 0,5	4,5 ± 0,6	0,044
LVEF (%)	61,0 ± 8,2	60,4 ± 7,8	61,6 ± 8,9	0,589
Legende: KÖF: Klappenöffnungsfläche, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Vmax: Maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe				

3.1.3 Präoperative Laborparameter

Hinsichtlich der präoperativ erhobenen Laborparameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Wie aus Tab. 13 ersichtlich, war die präoperative Thrombozytenzahl normwertig und der Hämoglobinwert lag durchschnittlich bei 13,2 g/dl. Die übrigen Gerinnungsparameter wiesen keine Auffälligkeiten auf. Auch der Laktatwert war in der Norm. Bezüglich der Laborwerte gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

Tab. 13: Präoperative Laborparameter der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	Insgesamt n=52	Gruppe A n=28	Gruppe B n=24	p- Wert
Laborparameter				
Thrombozytenzahl ($10^9/l$)	214,6 ± 39,4	219,7 ± 38,5	219,7 ± 38,5	0,338
INR	1,01 ± 0,06	1,01 ± 0,06	1,00 ± 0,07	0,750
aPTT (s)	25,6 ± 6,0	26,5 ± 7,6	24,5 ± 3,2	0,250
Hämoglobin (g/dl)	13,2 ± 1,6	13,2 ± 1,7	13,2 ± 1,5	0,931
Leukozyten (g/l)	7,2 ± 1,6	7,3 ± 1,5	7,1 ± 1,7	0,355
Kreatinin (mg/dl)	0,97 ± 0,68	0,87 ± 0,19	1,09 ± 0,97	0,538
Laktat (mmol/l)	1,07 ± 0,29	1,09 ± 0,32	1,04 ± 0,24	0,859

3.2 Intraoperative Daten und postoperatives Ergebnis

In Tab. 14 sind die intraoperativen Daten der beiden Gruppen dargestellt. Der SAVR erfolgte in 48,1 % über eine mediane Teilsternotomie. Die mittlere Operationszeit, kardiopulmonale Bypass-Zeit und Aortenklemmzeit waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Körpertemperatur, sowie der Flüssigkeitshaushalt unterschieden sich während der kardiopulmonalen Bypass- Zeit ebenfalls nicht zwischen den beiden Gruppen. Auch die mittlere Klappengröße der eingesetzten Aortenklappe betrug 22,7 mm, was in beiden Gruppen gleich war (A: 22,9 mm versus B: 22,7mm; $p=0,778$).

Tab. 14: Intraoperative Parameter der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	Insgesamt n=52	Gruppe A n=28	Gruppe B n=24	p-Wert
Intraoperative Daten				
Minimalinvasiver Eingriff	25 (48,1%)	11 (39,3%)	14 (58,3%)	0,266
Klappengröße (mm)	22,7 ± 1,8	22,9 ± 1,9	22,7 ± 1,6	0,778
Schnitt-Naht-Zeit (min)	231,4 ± 28,9	228,7 ± 38,6	234,7 ± 39,8	0,586
HLM- Zeit (min)	122,8 ± 24,5	120,4 ± 24,5	125,7 ± 24,7	0,438
Aortenklemmzeit (min)	91,4 ± 18,2	89,9 ± 16,9	93,2 ± 19,9	0,524
HLM-Flüssigkeitsbilanz (ml)	669,9 ± 938,1	596,1 ± 954,2	756,0 ± 931,8	0,438
Niedrigste Körpertemperatur während CBP (°C)	33,6 ± 1,6	33,9 ± 0,7	33,3 ± 2,3	0,220

Legende: CBP: Kardiopulmonale Bypass Zeit, HLM: Herz-Lungen-Maschine

Die relevanten postoperativen Komplikationen sind in Tab. 15 aufgelistet. Die häufigste postoperative Komplikation war das Auftreten von tachyarrhythmischem VHF mit mehr als 50 % der Fälle, gefolgt von einem postoperativem Delir bei einem Viertel der Patient*innen. Obwohl die postoperative Blutungsrate 15,4 % betrug, war eine Rethorakotomie nur in 9,6 % der Fälle notwendig. In 7,7 % der Fälle erlitten die Patient*innen postoperativ einen Apoplex. Die Schrittmacherrate betrug 1,9 %. Die 30-Tage-Mortalität betrug 1,9 % und nach einem Jahr verstarben 5,6 % der Patient*innen. Die Rate an postoperativen Komplikationen war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 15: Postoperative Komplikationen der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	Insgesamt n=52	Gruppe A n=28	Gruppe B n=24	p- Wert
Postoperativer Verlauf				
Myokardinfarkt	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,999
Erneuter CBP	2 (3,8%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	0,493
CABG	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,999
ECMO	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,999
Blutung	8 (15,4%)	4 (14,3%)	4 (16,7%)	>0,999
Rethorakotomie	5 (9,6%)	3 (10,7%)	2 (8,3%)	>0,999
Pneumonie	8 (15,4%)	6 (21,4%)	2 (8,3%)	0,262
Reintubation	2 (3,8%)	1 (3,6%)	1 (4,2%)	>0,999
TAA	28 (53,8%)	12 (42,9%)	16 (66,7%)	0,102
Schrittmacher-implantation	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,999
CPR	2 (3,8%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	0,493
Apoplex	4 (7,7%)	2 (7,1%)	2 (8,3%)	>0,999
Delir	13 (25,0%)	9 (32,1%)	4 (16,7%)	0,336
Mortalität				
30- Tage- Mortalität	1 (1,9%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	0,240
Ein Jahres Mortalität	3 (5,8%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)	0,240
Wundinfektion	2 (3,8%)	1 (3,6%)	1 (4,2%)	>0,999

Legende: CABG: Koronararterienbypass, CBP: Kardiopulmonaler Bypass, CPR: Kardiopulmonale Reanimation, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, TAA: Tachyarrhythmia absoluta

Wie in Abb. 9 dargestellt, gab es in den ersten 24 Stunden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des postoperativen Blutverlustes über die Thoraxdrainagen zwischen den beiden Gruppen (A: 491,2 ml vs. B: 700,7 ml; $p=0,255$). Auch die Gabe von

intra- und postoperativen Transfusionsprodukten in Form von Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentraten oder gefrorene Frischplasma war zwischen den beiden Gruppen nahezu identisch, wie aus der nachfolgenden Abb. 10 zu entnehmen ist.

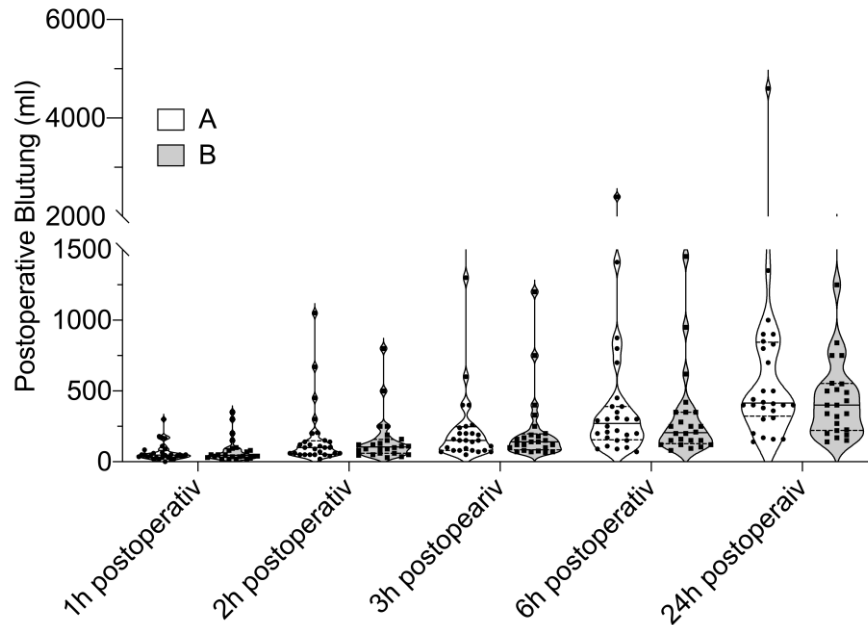


Abb. 9: Postoperativer Blutverlust (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

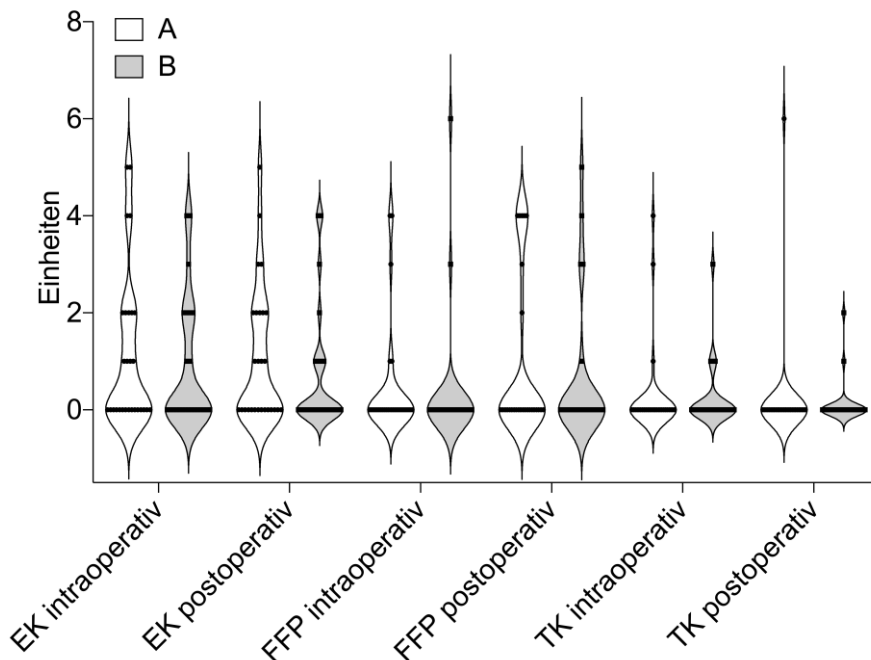


Abb. 10: Intra- und postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

Die postoperative Beatmungszeit, Verweildauer auf der Intensivstation und der Gesamtkrankenhausaufenthaltes, sowie die relevanten postoperativen intensivstationären Scores (TISS-10 und SAPS-II) sind in Tab. 16 aufgelistet. Die Patient*innen wurden im Durchschnitt 22,2 h beatmet und verbrachten 67,3 h auf der Intensivstation. Der Gesamtkrankenhausaufenthalt betrug 15,6 Tage. Der mittlere TISS-10 Score betrug 16,2 Punkte und der SAPS-II Score erzielte im Mittel einen Wert von 37,7 Punkten. Es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Hinblick auf die Beatmungszeit, den Intensivstation- und Gesamtkrankenhausaufenthalt, sowie den intensivstationären Scores.

Tab. 16: Postoperativer Verlauf der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

	<i>Insgesamt n=52</i>	<i>Gruppe A n=28</i>	<i>Gruppe B n=24</i>	<i>p- Wert</i>
Zeiten				
<i>Beatmungszeit (min)</i>	22,2 ± 35,6	17,8 ± 10,1	17,0 ± 6,5	0,811
<i>ITS Zeit (h)</i>	67,3 ± 68,2	71,3 ± 77,7	54,8 ± 41,2	0,679
<i>Gesamtkrankenhausaufenthalt (Tage)</i>	15,6 ± 6,6	17,1 ± 7,7	14,2 ± 4,9	0,103
Postoperative Scores				
<i>TISS-10 24h</i>	16,2 ± 4,4	17,9 ± 4,1	16,4 ± 3,9	0,070
<i>SAPS II 24h</i>	37,7 ± 7,1	34,9 ± 6,5	43,8 ± 3,5	0,414

Legende: ITS: Intensivstation, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

Die in Abb. 11 dargestellte postoperative Flüssigkeitsbilanz in den ersten postoperativen 24 Stunden unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

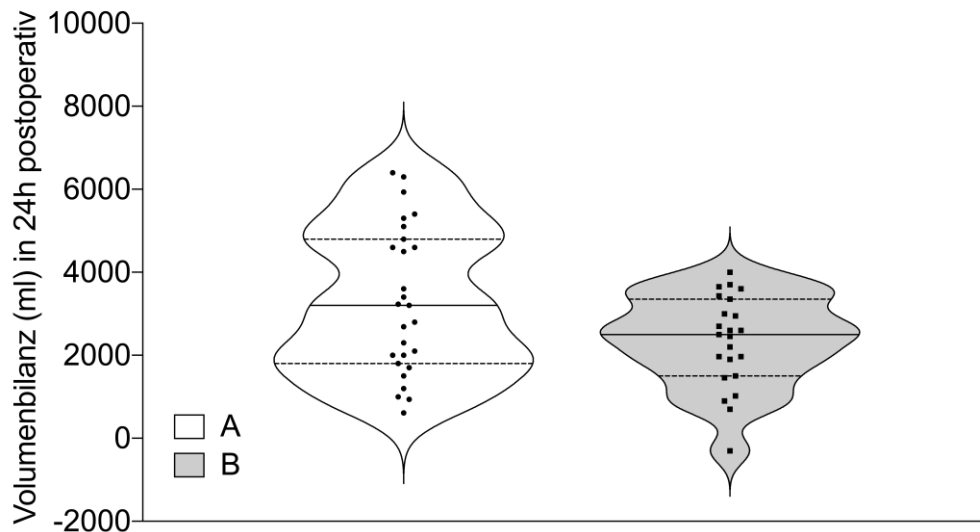


Abb. 11: Postoperative Flüssigkeitsbilanz in den ersten 24 Stunden (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

3.3 Verlauf der Laborparameter

Der postoperative Verlauf des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl ist in Abb. 12 dargestellt. Wie in Abb. 12A veranschaulicht ist, zeigt der Hämoglobinwert sieben Tage nach der Operation einen signifikanten Abfall in beiden Gruppen, steigt jedoch drei Monate nach der Operation signifikant an, ohne jedoch die präoperativen Ausgangswerte zu erreichen. Bei der Betrachtung der Thrombozytenzahl sieht man bereits sieben Tage nach der Operation in Gruppe B und nach drei Monaten in beiden Gruppen eine Erholung im Vergleich zum präoperativen Wert (Abb. 12B).

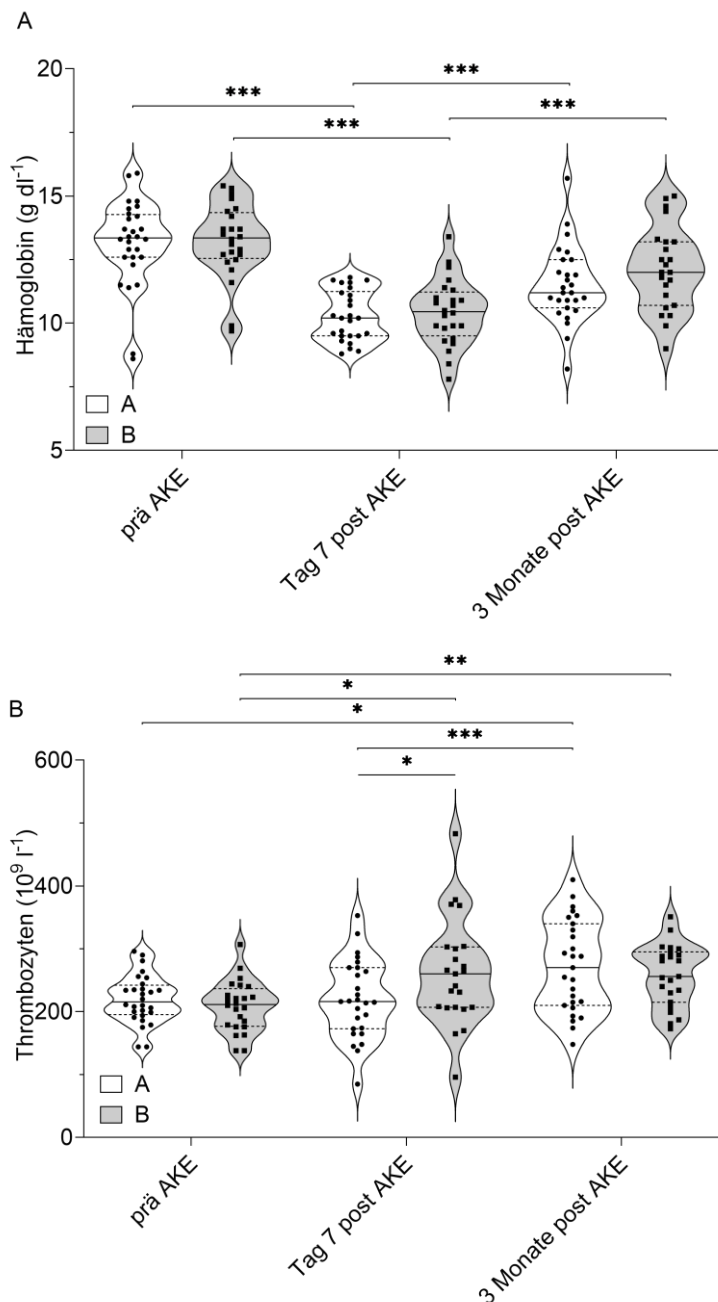


Abb. 12A-B: Verlauf des Hämoglobinspiegels (A) und der Thrombozytenzahl (B)

Der Verlauf der wichtigsten postoperativen Laborparameter ist in Abb. 13 dargestellt. Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al, 2024)

Betrachtet man den Leukozytenverlauf von präoperativ bis sieben Tage nach der Operation, so sieht man, wie in Abb. 13A dargestellt, direkt postoperativ einen Anstieg in beiden Gruppen, der im weiteren Verlauf nicht signifikant abweicht.

Der Kreatininspiegel (Abb. 13B) dagegen zeigt keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zum präoperativen Wert. Zwar weist Gruppe B insgesamt durchschnittlich einen

etwas höheren Kreatininspiegel auf, allerdings ist der Unterschied beider Gruppen nicht statistisch signifikant.

Abb. 13C zeigt den Verlauf des Quickwertes beider Studiengruppen im Vergleich. Der Quickwert liegt bei beiden Gruppen durchschnittlich innerhalb des Normbereiches und weist zwischen den beiden Gruppen bis auf den fünften postoperativen Tag, an dem der Wert bei den Patient*innen der Gruppe B signifikant höher liegt, keine signifikanten Unterschiede auf.

Der Laktatverlauf ist in Abb. 13D abgebildet. Sowohl präoperativ, als auch intra- und in den ersten 24h postoperativ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auffällig ist, dass der Laktatwert bei beiden Gruppen intraoperativ einen Anstieg mit erneutem Abfall zeigt und postoperativ in den ersten 24h erneut einen nicht bedeutsamen Anstieg aufweist. An Tag zwei und drei postoperativ weisen Patient*innen der Gruppe A signifikant höhere Werte auf. Insgesamt bewegen sich jedoch die Lactatwerte in einem normwertigen bis leicht erhöhten Bereich.

Wie in Abb. 13E gezeigt ist, steigt der Bilirubinspiegel in Gruppe A im Zeitverlauf etwas an und sinkt hingegen in Gruppe B. Vor allem an Tag drei ist der Wert in Gruppe A signifikant höher.

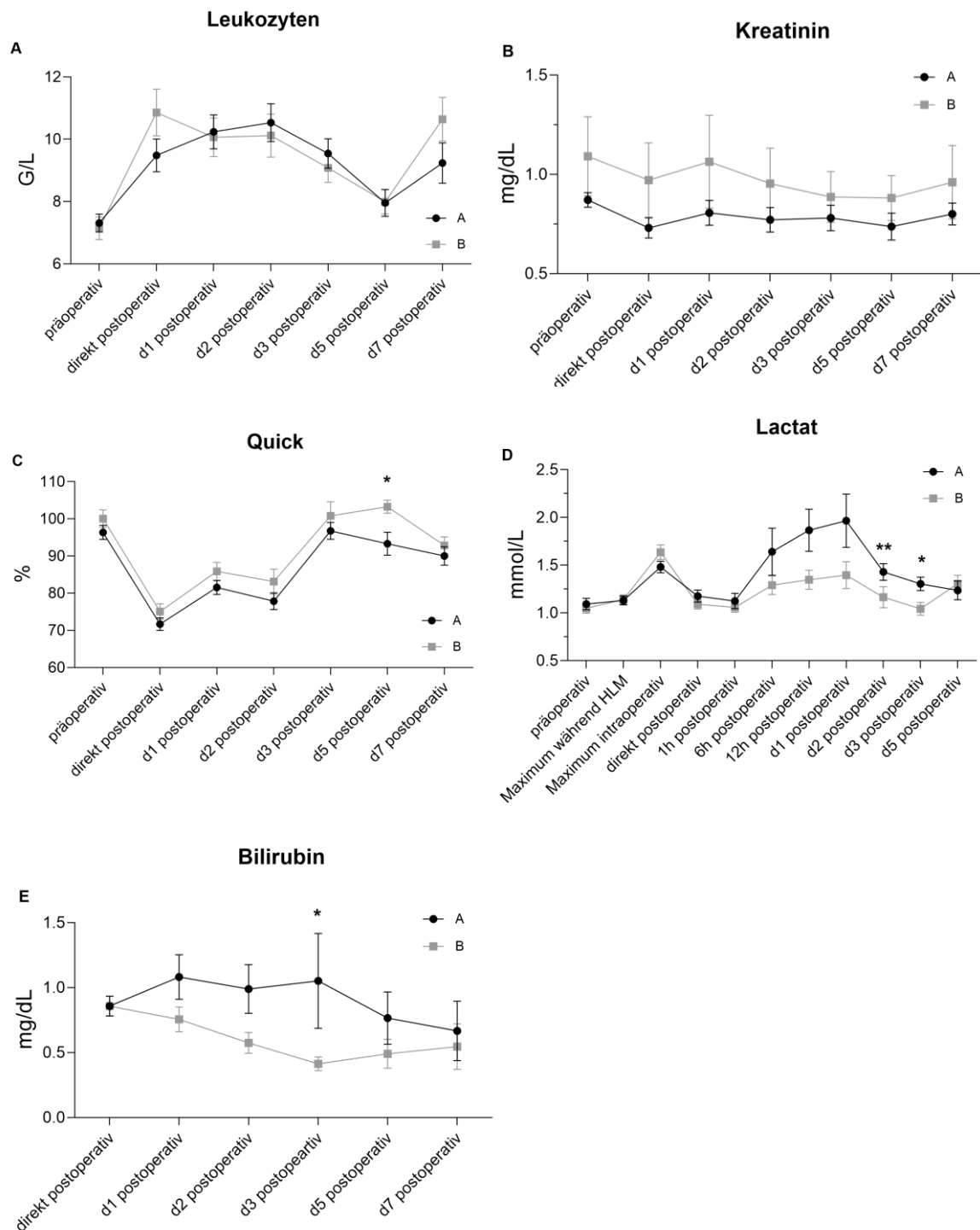


Abb. 13A-E: Verlauf der Laborparameter: Leukozytenverlauf (A), Kreatinverlauf (B), Quickverlauf (C), Laktatverlauf (D) und Bilirubinverlauf (E) Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

3.3.1 Postoperative Katecholamintherapie

In Abb. 14A und B sind die Verläufe der Katecholamintherapie mittels Noradrenalin und Dobutamin sowohl während der OP als auch in den ersten drei postoperativen Tagen dargestellt. Dabei wurden die maximalen Werte an Noradrenalin vor Beginn der HLM als auch während der HLM und post-HLM abgebildet. Da Dobutamin erst nach der HLM begonnen wurde, sieht man hier nur die maximalen Werte nach der HLM und direkt postoperativ, sowie in den ersten drei postoperativen Tagen. Es zeigte sich ein leichter Anstieg der Noradrenalindosis in der Gruppe A im Vergleich zu B sechs Stunden postoperativ, sowie ein leichter Anstieg in Gruppe B gegenüber A 24 Stunden postoperativ, jedoch ohne statistische Signifikanz (Abb. 14A). Insgesamt war der Katecholaminbedarf postoperativ als gering zu bezeichnen. Der Dobutaminverlauf war zwischen den beiden Gruppen fast identisch (Abb. 14B).

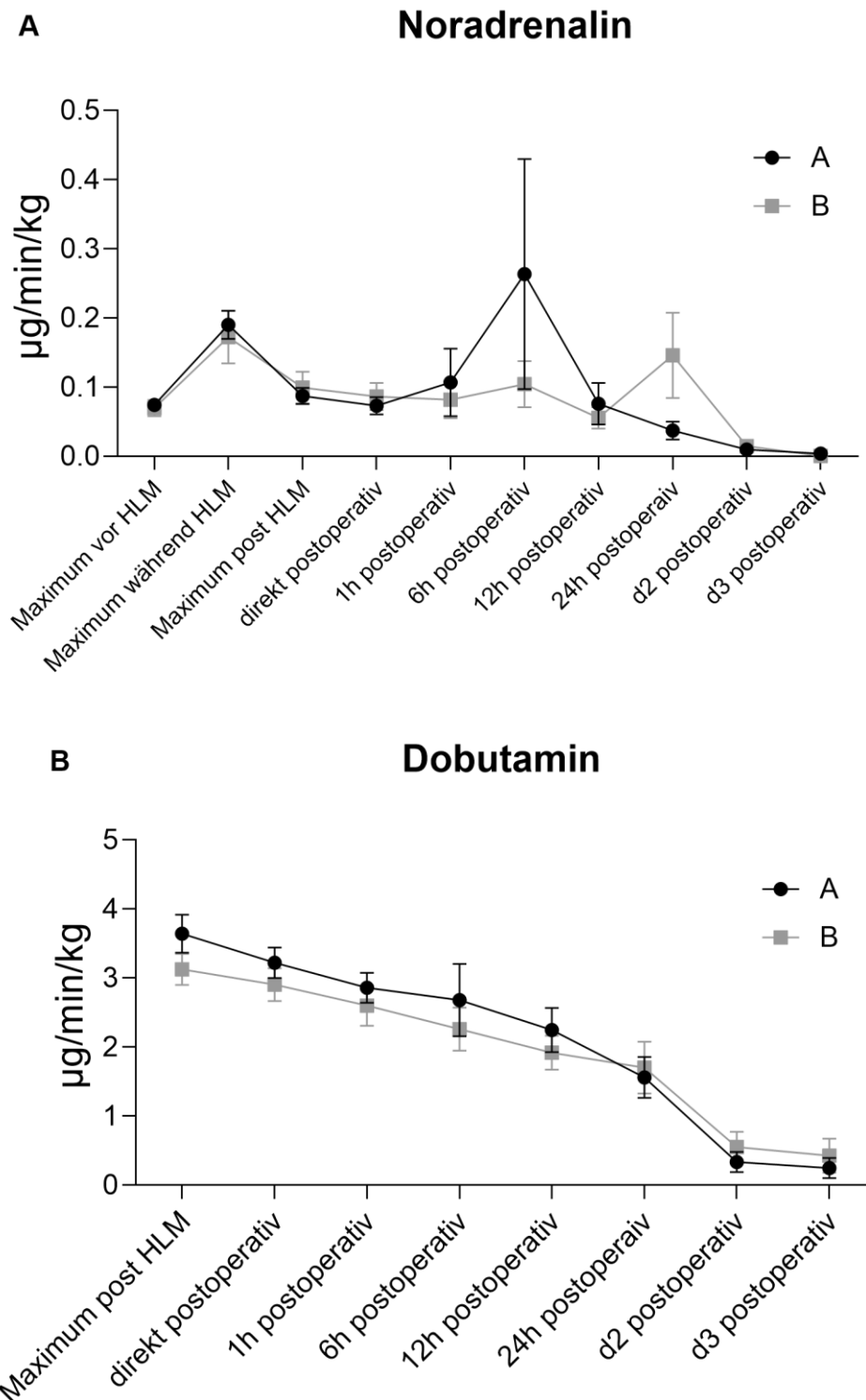


Abb. 14: Veränderung des Noradrenalin- (A) und Dobutaminspiegels (B) intraoperativ bis drei Tage postoperativ, Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

3.4 VWF Parameter

Abb. 15A-E zeigen den Verlauf des von Willebrand Faktor Antigens (VWF:Ag) (Abb. 15A), der von Willebrand Faktor Aktivität (VWF:Ac) (Abb. 15B), die Ratio von VWF Aktivität zu Antigen (VWF:Ac/VWF:Ag ratio) (Abb. 15C), den Verlauf von von Willebrand Faktor Ristocetin Cofaktors (VWF:Rco) (Abb. 15D) und des VWF:Rco/VWF:Ag Ratios (Abb. 15E) sowohl präoperativ, sowie sieben und drei Monate postoperativ nach erfolgtem Ersatz der Aortenklappe. In beiden Gruppen zeigten die VWF:Ag- und VWF:Ac-Spiegel sieben Tage postoperativ einen signifikanten Anstieg im Vergleich zum präoperativen Wert. Drei Monate postoperativ kommt es wieder zu einem signifikanten Abfall der VWF:Ag- und VWF:Ac-Werte nahezu auf das präoperative Niveau. Sowohl präoperativ, als auch 7 Tage postoperativ sind die Werte an VWF:Ag und VWF:Ac bei Patient*innen der Gruppe B signifikant höher, drei Monate postoperativ besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei der Ratio VWF:RCo zeigt sich ein ähnlicher Verlauf (Abb. 15D).

Betrachtet man den Verlauf der VWF:Ac/VWF:Ag-ratio, welche in Abb. 15C dargestellt ist, so sieht man präoperativ einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der Wert ist in Gruppe B signifikant niedriger. Beide Gruppen zeigen einen signifikanten Anstieg der VWF:Ac/VWF:Ag und der VWF:Rco/VWF:Ag Rationes an Tag 7 postoperativ. Drei Monate postoperativ ist dieser Anstieg nur bei der VWF:Ac/VWF:Ag Ratio und in Gruppe B zu sehen.

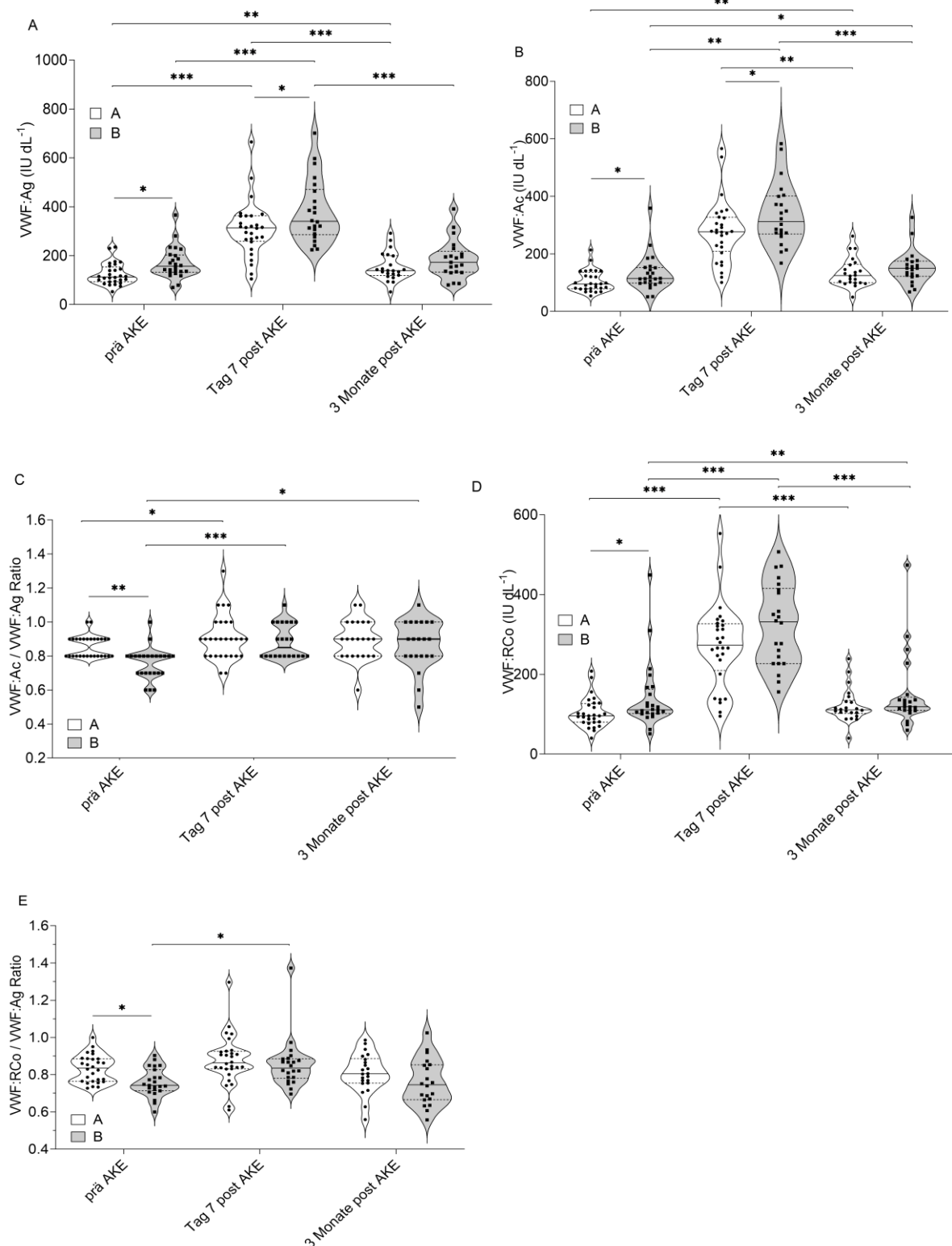


Abb. 15A-E: Verlauf von VWF-Parameter: VWF:Ag (A), VWF:Ac (B), VWF:Ac/VWF:Ag Ratio (C), VWF:RCo (D) und VWF:RCo/VWF:Ag Ratio (E) Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

3.4.1 VWF Multimeranalyse

In Abb. 16A-D sind die relativen Veränderungen von HMWM (Abb. 16A), IMWM (Abb. 16B) und LMWM (Abb. 16C), sowie das Verhältnis von HMWM zu der Summe aus IMWM und LMWM (Abb. 16D) präoperativ, sowie sieben und drei Monate postoperativ dargestellt. Ein Verlust von HMWM wurde bei 20 von 52 Patient*innen (38,5 %) präoperativ nachgewiesen und war in Gruppe B signifikant höher. Patient*innen der Gruppe B zeigten einen signifikanten Anstieg des HMWM-Levels sowohl sieben Tage als auch drei Monate postoperativ (Abb. 16A). Zu diesen Zeitpunkten zeigten die IMWM-Levels einen signifikanten Abfall in beiden Gruppen, jedoch war dieser Abfall in Gruppe A geringer (Abb. 16B). Der LMWM-Level zeigt einen signifikanten Abfall in Gruppe B im Vergleich zum präoperativen Wert. In Gruppe A war dieser Abfall lediglich zwischen dem präoperativen Zustand und Tag 7 postoperativ zu beobachten, zwischen Tag 7 und 3 Monaten postoperativ kam es in der Gruppe A zu einem erneuten Anstieg des LMWM-Levels (Abb. 16C). Ein signifikanter Anstieg der $\text{HMWM}/(\text{IMWM}+\text{LMWM})$ -Ratio war postoperativ bei Patient*innen der Gruppe B zu beobachten (Abb. 16D). In Gruppe B waren die Werte präoperativ und sieben Tage nach der Operation signifikant niedriger als in Gruppe A, erreichten jedoch die Level von Gruppe A drei Monate postoperativ.

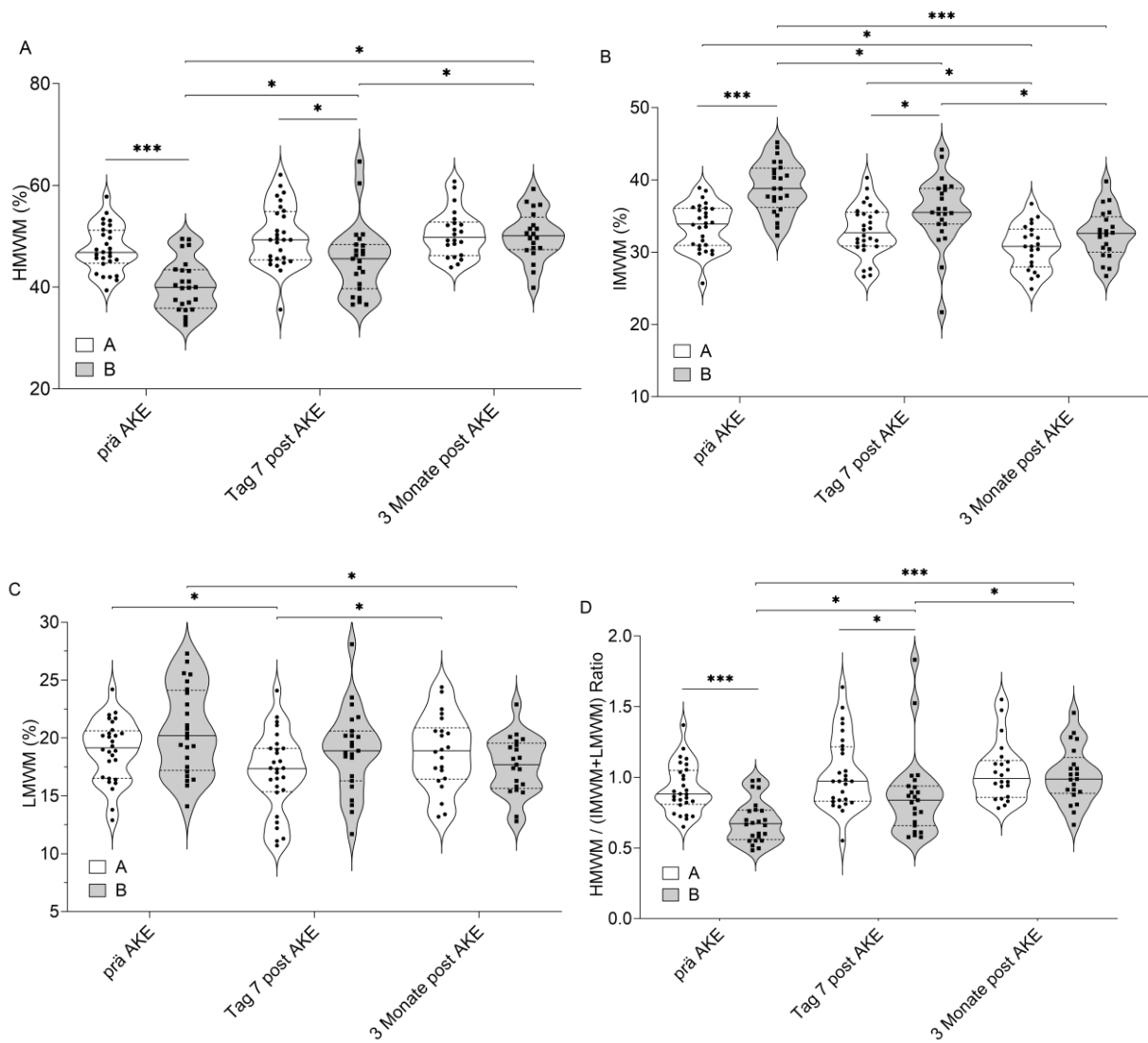


Abb. 16A-D: Darstellung der Ergebnisse aus der Multimeranalyse mit HMWM-Verlauf (A), IMWM-Verlauf (B), LMWM-Verlauf (C) und der HMWM / (IMWM+LMWM) Ratio (D) Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

In Abb. 17A-D sind die relativen Veränderungen der VWF:CBA (Abb. 17A), sowie der VWF:CBA/VWF:Ag-Ratio (Abb. 17B), des Verhältnisses von VWF-pVWF:Ag (Abb. 17C) und der FVIII/VWF:Ag-Ratio (Abb. 17D), präoperativ, am Tag 7 nach und drei Monate nach der Operation veranschaulicht.

Ein signifikanter Anstieg von VWF:CBA zum präoperativen Wert ist in beiden Gruppen an Tag sieben postoperativ zu sehen, und drei Monate postoperativ lediglich in Gruppe A. VWF:CBA ist drei Monate postoperativ in Gruppe B höher als in Gruppe A (Abb. 17A).

Was die VWF:CBA/VWF:Ag-Ratio anbelangt (Abb. 17B), wiesen die Patient*innen der Gruppe B vor dem SAVR signifikant niedrigere Werte auf. In beiden Gruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall am Tag sieben postoperativ und erneutem Anstieg drei Monate nach der Operation. Drei Monate postoperativ ist die VWF:CBA/VWF:Ag-Ratio in Gruppe B sogar höher als präoperativ.

Die VWF:pp/VWF:Ag-Ratio zeigt ein ähnliches Verhalten, dabei kommt es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Abfall am siebten postoperativen Tag und einem erneuten Anstieg drei Monate nach der Operation. Drei Monate postoperativ sind keine Unterschiede im Vergleich zu den präoperativen Werten zu sehen (Abb. 17C).

Das Verhältnis von FVIII/VWF:Ag zeigt ebenfalls einen signifikanten Abfall am siebten postoperativen Tag im Vergleich zu präoperativ, allerdings stieg die Ratio lediglich in Gruppe B drei Monate nach der Operation im Vergleich zum ersten postoperativen Wert an. Das FVIII/VWF:Ag-Verhältnis war in Gruppe A drei Monate postoperativ sogar niedriger als der präoperativen Wert (Abb. 17D).

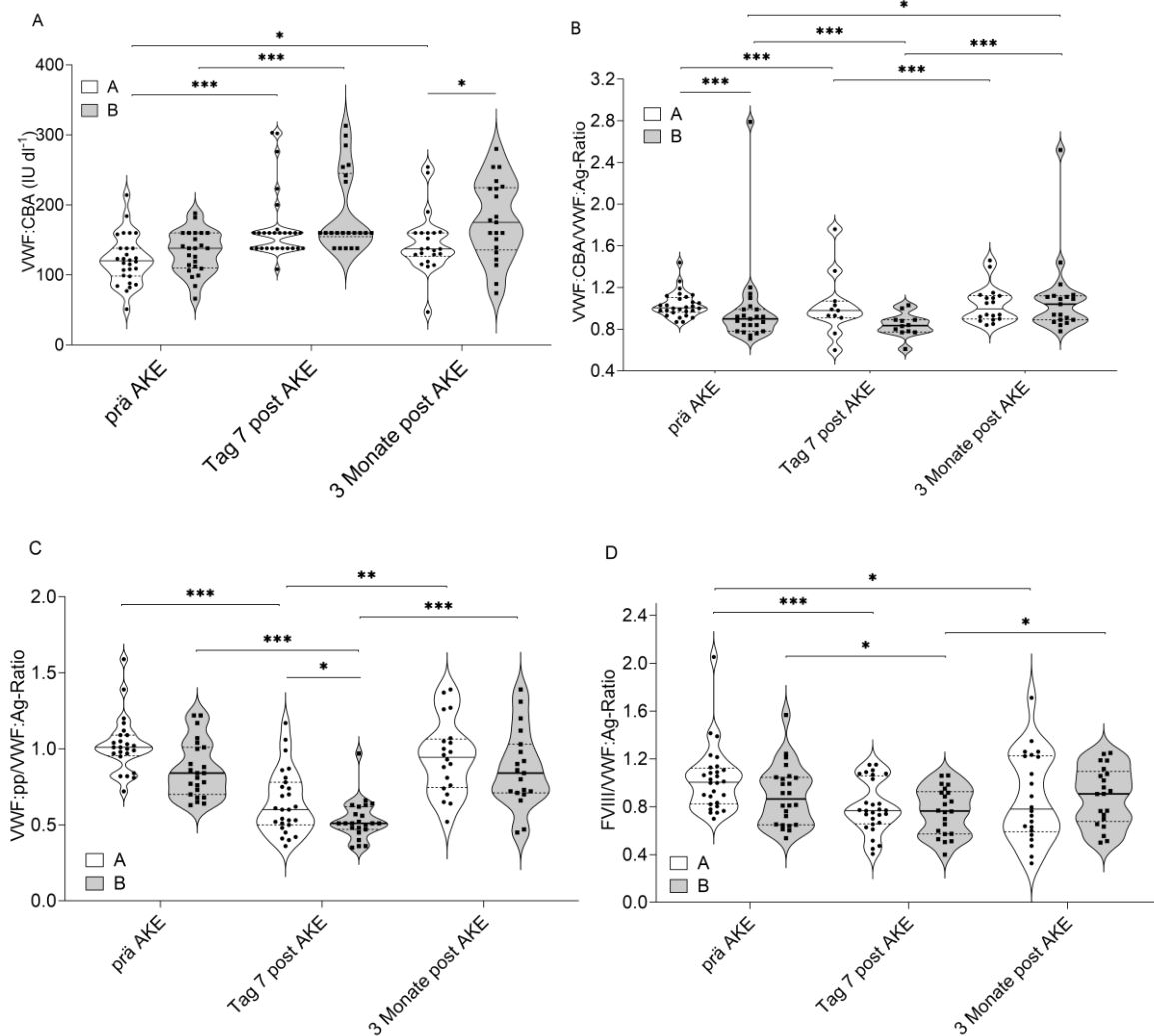


Abb. 17A-D: Relative Veränderungen der VWF-Kollagenbindungsaktivität (VWF:CBA; A), sowie der VWF:CBA/VWF:Ag-Ratio (B), des Verhältnisses von VWF-Propeptid zu VWF:Ag (VWF:pp/VWF:Ag-Ratio; C) und des Verhältnisses der Faktor-VIII-Aktivität zu VWF:Ag, Gruppe A mit normwertigen HMW und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMW und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

3.5 Echokardiographische Parameter im Verlauf und Korrelation mit VWF-Parametern

Die postoperative Funktion der Klappenprothese wurden durch die Ermittlung der maximalen Druckgradienten (Pmax in mmHg) evaluiert. Diese wurde in Abb. 18 dargestellt. Wie aus der Abbildung zu entnehmen ist, ist ein signifikanter Abfall des Pmax-Werts in beiden Gruppen sowohl sieben Tage als auch drei Monate postoperativ zu beobachten. Präoperativ war der Pmax-Wert in Gruppe B signifikant höher gewesen als Gruppe A.

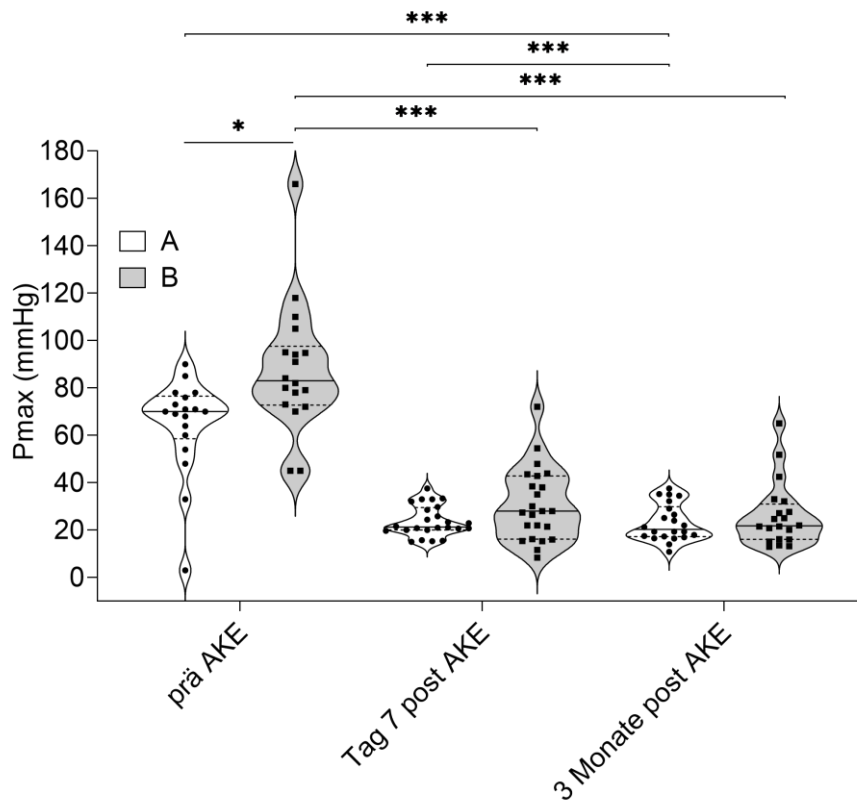


Abb. 18: Veränderung des maximalen Aortendruckgradienten (Pmax) zwischen prä- und postoperativ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

Die Korrelation zwischen HMWM, der HMWM/(LMWM+IMWM)-Ratio und der VWF:Ac/VWF:Ag-Ratio mit den echokardiographischen Parameter sind in Abb. 19A-D dargestellt. Während HMWM negativ mit dem Pmax-Wert (Abb. 19A) und positiv mit der KÖF (Abb. 19B) korreliert, zeigt die HMWM/(LMWM+IMWM)-Ratio eine negative Korrelation mit dem Pmean-Wert (Abb. 19C). Ebenso war eine negative Korrelation zwischen der VWF:Ac/VWF:Ag-Ratio und dem Pmean-Wert zu beobachten (Abb. 19D).

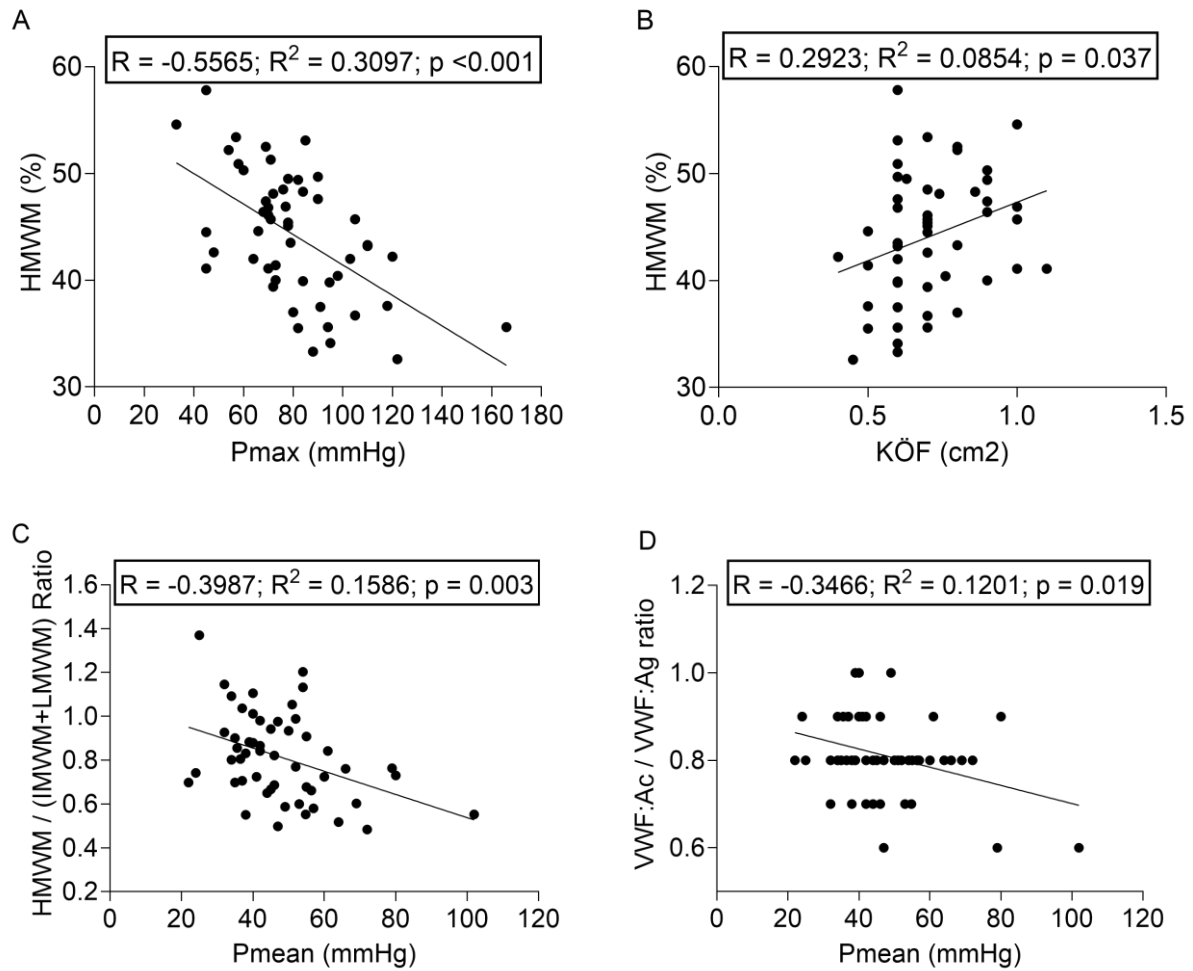


Abb. 19: Korrelation zwischen maximaler Aortendruckgradient (Pmax) und HMWM (A), zwischen der Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) und HMWM, dem mittleren Aortendruckgradienten (Pmean) und der HMWM/(IMWM+LMWM) Ratio (C) und der VWF:Ac/VWF:Ag Ratio (D) (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)

4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang von HMWM vor und nach SAVR, sowie den Einfluss des erworbenen VWF Mangels, auf postoperative Blutungskomplikationen bei Patient*innen mit schwerer AKS, die sich einem SAVR unterziehen, zu untersuchen. Des Weiteren wurde eine mögliche Korrelation zwischen echokardiographischen Parametern und verändertem VWF-Multimer überprüft. Hierzu wurde das neue H5VWM Kit-System eingesetzt.

4.1 Studienaufbau- und Design

In dieser monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum von Januar 2018 bis April 2019 eine VWF Multimeranalyse vor und zweimal nach SAVR bei insgesamt 55 Patient*innen durchgeführt, um mögliche Korrelationen zu Blutungskomplikationen und echokardiographischen Daten zu untersuchen. Die Analyse der Blutproben erfolgte einheitlich mittels des H5VWM- MultimerAnalyse-Kits, welches bisher nicht in der Routinediagnostik etabliert ist. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt drei Monate. Dies stellt im Vergleich zu anderen Studien wie z.B. von Grodecki et al. (2019) einen längeren Nachbeobachtungszeitraum dar. Grodecki et al., führten eine Studie zum Vergleich der VWF-Strukturen und deren Blutungskomplikationen bei Patient*innen mit AKS und anschließender TAVI oder SAVR durch. Hier betrug der Nachbeobachtungszeitraum nur drei Tage postoperativ.

Eine Multimeranalyse und eine echokardiographische Untersuchung fand präoperativ, sowie sieben und drei Monate postoperativ statt. Der dreimonatige Nachbeobachtungszeitraum ergab sich aus der Tatsache, dass die Patient*innen sich zu diesem Zeitpunkt zu Kontrollzwecken in der kardiochirurgischen Ambulanz vorstellten. Drei Patient*innen mussten postoperativ aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie intraoperativ einen Bypass erhielten.

4.2 Patient*innenkollektiv und Vergleichbarkeit der Gruppen

Das hier untersuchte Patient*innenkollektiv bildete einen repräsentativen Querschnitt durch die Gesamtheit der herzchirurgischen Patient*innen, da diese gut mit anderen Studien vergleichbar waren. Als Ausschlusskriterium galt aufgrund der Vergleichbarkeit

der Daten ein kombinierter SAVR zusammen mit bspw. einer Bypassoperation. Des Weiteren wurden Patient*innen ausgeschlossen, die unter achtzehn Jahren alt waren, oder nicht in die Studie einwilligen wollten, oder konnten. 53,8 % der in der Studie untersuchten Patient*innen waren männlich, 46,2 % weiblich. Die Geschlechterverteilung deckt sich mit der Zahl, die in der Literatur bekannt ist. So hatten Beckmann et al. (2018) berichtet, dass 43 % der Patient*innen, die sich einer Herzklappenoperation unterzogen weiblich und 57 % männlich seien. In der PARTNER-3-Studie von Mack et al. (2019) wurden 1000 Patient*innen mit schwerer Aortenklappenstenose und niedrigem Operationsrisiko hinsichtlich des Komplikationsrisikos zwischen TAVI und SAVR verglichen. Hier waren sogar 71,1 % der Patient*innen männlich. Betrachtet man das Durchschnittsalter der aktuellen Studie, so deckt sich der Durchschnittsalter in unserer Studie mit 67,9 Jahre mit denen Daten aus der Literatur.

4.3 Vorerkrankungen

In der hier vorliegenden Studie stellt die arterielle Hypertonie mit über 80 % die häufigste Vorerkrankung dar. Eine Korrelation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen, wie bspw. Ventrikelseptumdefekten, hypertrophe kardiovaskuläre Myopathien und der dadurch ausgelösten vermehrten Scherkraftbelastung mit einem erhöhten Risiko für ein aVWS ist schon länger bekannt (Tiede, 2012). Ursächlich liegt die Inaktivierung der funktionellen hochwirksamen HMWM des VWF in den vermehrt auftretenden Scherkräften bei hochgradiger AKS begründet: Hierdurch kommt es zu einer Konformationsänderung des VWF und einer Freilegung der Bindungsstelle für die Protease ADAMTS13. Die proteolytische Spaltung des HMWM, also der aktivsten Form des VWF, führt zum Verlust der funktionellen Aktivität (Egger et al., 2013). Weitere Pathologien, welche eine vermehrte Scherkraftbelastung auslösen, wie zum Beispiel eine arterielle Hypertonie, werden diskutiert, obgleich es andererseits Hinweise auf eine VWF- Erhöhung aufgrund einer vermehrten Endothelschädigung bei diesen Patient*innen gibt, so, dass weitere Studien erforderlich sind um den Zusammenhang zwischen aVWS und arterieller Hypertonie genauer zu untersuchen (Horiuchi, 2018; Lip und Blann, 1997). Eine arterielle Hypertonie könnten den Funktionsverlust der HMWM also möglicherweise aggravieren, jedoch unterstützen die hier erhobenen Daten dies nicht, da die Patient*innen in Gruppe B weniger häufig von dieser Vorerkrankung betroffen waren. Es gibt einige

Vorerkrankungen, die mit einem höheren intra-, sowie postoperativen Blutungsrisiko vergesellschaftet sind, Einfluss auf die VWF-Konzentration haben, oder das postoperative Outcome verschlechtern können. So fanden Bártholo et al. (2014) einen Zusammenhang zwischen einer COPD und erhöhten VWF-Werten. Willeit et al. (2013) beschrieben erhöhte VWF-Spiegel in Zusammenhang mit einer KHK. Auch Ai-Gou Xu et al. sahen 2012 einen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma VWF-Spiegeln und einer KHK. Mittlerweile gibt es einige Studien, die Plasma VWF als Marker für Endothelschädigungen und – dysfunktionen betrachten und davon ausgehen, dass eine VWF Erhöhung eine endotheliale Dysfunktion oder eine Schädigung des Endothels widerspiegelt (Willeit et al., 2013; Lip und Blann, 1997; Vischer et al., 2005). Generell zeigt sich bei Krankheitsbildern mit endothelialer Zellschädigung, wie bspw. beim VHF, Myokardinfarkt, oder KHK oftmals ein Missverhältnis zwischen erhöhtem VWF und erniedrigtem ADAMTS13 (Akyol et al., 2016). Ob VWF-Abnormalitäten lediglich eine Folge der Endothelschädigungen sind, oder auch einen Einfluss auf die Pathogenese von KHK, VHF und weitere Erkrankungen haben können, ist nicht abschließend geklärt (Willeit et al., 2013).

Hinsichtlich des NYHA-Stadiums zeigten sich bei unseren Patient*innen in Gruppe A und B keine signifikanten Unterschiede. Bei ca. 80 % der Patient*innen wurde ein NYHA Stadium III festgestellt. Bei Mack et al. (2019) wiesen lediglich 23,8 % ein NYHA Stadium III oder IV auf. Die Patient*innen von Mack et al. waren durchschnittlich etwas älter als in unserem Patient*innenkollektiv: 73,6 Jahre bei Mack et al., versus 67,9 Jahren in der hier durchgeführten Studie. In unserer Studie hatten die Patient*innen im Vergleich zu Mack et al. eine reduzierte EF (66,2 % bei Mack et al. versus 61 % in der hier vorliegenden Studie) und ein leicht ausgeprägteres Aortenklappenvitium, wie später erläutert, sodass dies auch die Ursache für die schlechtere Belastbarkeit der Patient*innen darstellen könnte. Auffällig ist auch, dass sich die Anzahl der Patient*innen mit COPD unterschied. Während in unserer Studie 26,9 % des Patient*innenkollektivs an einer COPD erkrankt war, waren es bei Mack et al. nur 6,2 (%). Die schlechtere Lungenfunktion und somit verminderte Belastbarkeit unserer Patient*innen aufgrund ihrer Vorerkrankung könnte einen weiteren Erklärungsansatz für die Unterschiede in den NYHA Stadien liefern.

4.4 Präoperative Scores

Im hier vorliegenden Patient*innenkollektiv lag der STS bei durchschnittlich 1,2 und der EuroSCORE II bei durchschnittlich 2,0. Damit waren die Werte ähnlich wie bei der durch Mack et al., (2019) durchgeführten Studie und unser Patient*innenkollektiv wies somit ebenfalls ein eher niedriges Operationsrisiko auf. Mack et Al. bestimmten für ihr Patient*innenkollektiv den STS (durchschnittlich 1,9)- und den EuroSCORE II (durchschnittlich 1,5). Der STS und EuroSCORE II unterschied sich nicht signifikant zwischen Gruppe A und B, so, dass von einem vergleichbar niedrigen Operationsrisiko ausgegangen werden kann.

Der Has Bled und PortScore dienen zur präoperativen Einschätzung des Blutungsrisikos. Pisters et al. entwickelten den Has Bled Score 2010 zur Risikostratifizierung des Blutungsrisikos bei Patient*innen mit VHF. In unserem Patient*innenkollektiv litten 23,1 % der Patient*innen an einem VHF, hiervon 29,2 % in Gruppe B und 17,9 % in Gruppe A. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Has Bled Score, so, dass von einem vergleichbaren präoperativen Blutungsrisiko ausgegangen werden kann. Der Portscore wurde 2017 von Klein et al. zur Einschätzung des perioperativen Transfusionsbedarfs von erwachsenen Patient*innen die sich einer herzchirurgischen Operation unterziehen, entwickelt. Hierbei wurden 20036 Patient*innen untersucht. 73 % hiervon unterzogen sich einer Bypassoperation oder einem Herzklappenersatz, weshalb sich dieser Score gut zur Einschätzung des Transfusionsbedarf in der hier vorliegenden Studie eignet. Auch in diesem Score unterschieden sich die beiden Gruppen unseres Patient*innenkollektivs nicht signifikant, so, dass auch hier von einem ähnlichen perioperativen Transfusionsbedarf und somit Blutungsrisikos ausgegangen werden kann.

4.5 Laborparameter und perioperativer Verlauf

Ältere Patient*innen sind generell anfälliger für eine Anämie. Bei einer schweren AKS besteht zusätzlich ein erhöhtes Anämierisiko aufgrund der zumeist bestehenden medikamentösen Antikoagulationstherapie. Hinzu kommt die vermehrte Scherkraftbelastung über der stenosierte AK. Durch die Scherkräfte kann es zu einem aVWS vom Typ 2A kommen. Eine Anämie ist demzufolge eine häufige Begleiterscheinung einer schweren AKS und kann mit einem erhöhten Risiko für

Blutungskomplikationen, aber auch über eine verminderte Oxygenierung des Gewebes, bei vermindertem Herzzeitvolumen, mit einer schlechteren kardiovaskulären Prognose und einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert sein (Nagao et al., 2019). Die Hämoglobinwerte unserer Patient*innen lagen mit durchschnittlich 13,2 g/dl eher im niedrigen bis anämischen Bereich, somit lag keine schwere Anämie vor. Nagao et al. (2019) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Mortalitätsrisiko und Risiko für Blutungskomplikationen bei Patient*innen mit AKS mit schwerer und moderater Anämie. Eine leichte Anämie war bereits mit einer schlechteren Prognose verbunden. Ein erhöhtes Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Blutungen fand sich jedoch nur in der Gruppe mit moderater oder schwerer Anämie, so, dass in unserem Patient*innenkollektiv nicht von einem erhöhten anämiebedingten Blutungsrisiko auszugehen ist.

Ein Abbauprodukt des Hämoglobins ist das Bilirubin. Der Verlauf des solchen unterscheidet sich am dritten postoperativen Tag signifikant zwischen Gruppe A und B. Eine postoperative Erhöhung des Bilirubinspiegels kann verschiedene Gründe haben. Unter anderem kann eine erhöhte intraoperative Zeit an der HLM oder eine vermehrte Transfusion von EK eine Hämolyse begünstigen. Bei Letzterer gibt es verschiedene Transfusionsreaktionen, die eine Hämolyse über die Bildung von Antikörpern aggravieren können (Sharma et al., 2011). Durch die Anwendung einer HLM kommt es zur mechanischen Zerstörung von Erythrozyten, dadurch zum Untergang der Solchen und somit zu einem Anstieg des Bilirubins (Passaroni et al., 2015). Die Patient*innen in Gruppe B wiesen erhöhte Bilirubinspiegel auf und zeigten intra- und postoperativ einen leicht erhöhten Erythrozyten Transfusionsbedarf, welcher die Unterschiede in den Bilirubinspiegeln erklären könnte. Die Zeit an der HLM war durchschnittlich jedoch sogar etwas kürzer. Da das Bilirubin über die Leber abgebaut wird, findet man im Verlauf eine Normalisierung der Werte (Roche und Kobos, 2004).

Wie eine Studie von Lu et al. zeigte, kann Bilirubin selbst einen Einfluss auf die proteolytische Spaltung von VWF durch ADAMTS13 nehmen und dies inhibieren, so, dass intakte HMWM vorliegen und eine geringere Blutungsneigung erwartbar wäre. Ein erniedrigter ADAMTS13 Spiegel scheint nach aktueller Studienlage ein Risikofaktor für Myokardinfarkt, Apoplex oder andere thrombotische Ereignisse sein (Lu et al., 2015). Möglicherweise liefert dies einen Erklärungsansatz dafür, warum die Patient*innen in

Gruppe B trotz Hinweisen auf eine Hämolyse nicht an vermehrten Blutungskomplikationen litten.

Der Quickwert als Parameter des extrinsischen Gerinnungswegs war in unserer Studie bereits am ersten postoperativen Tag normwertig. Er überprüft vor allem die Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X und dient klinisch als indirekter Marker der Lebersyntheseleistung. VWF bindet und schützt Faktor VIII im Plasma, wodurch dieser vor proteolytischem Abbau geschützt wird. Da Faktor VIII nicht über den Quickwert erfasst wird, besteht kein direkter Zusammenhang zwischen dem Quickwert und Faktor VIII. Der Quickwert wird indirekt als Lebersyntheseparameter im klinischen Alltag verwendet. Normale Werte gehen meist mit einer guten Lebersyntheseleistung einher. Weitere Studien wären erforderlich um zu eruieren, ob ein normwertiger Quickwert trotz veränderter VWF- Muster möglicherweise als indirekter Hinweis auf kompensatorische Mechanismen in der postoperativen Hämostase gewertet werden kann.

Patient*innen mit AKS sind aufgrund der häufig bestehenden Therapie mit Plättchenaggregationshemmern wie bspw. ASS (53,8% unseres Patient*innenkollektivs) anfällig für eine verminderte Thrombozytenfunktion. Oury et al. (2020) untersuchten Biomarker, welche mit einer schweren AKS vergesellschaftet sind. Hier zeigte sich, dass Thrombozyten an der Progression der AKS beteiligt sein können, da sie den Kalzifikationsprogress über eine Förderung der Zellmineralisation, sowie über eine Aktivierung von Immunzellen und darüber eine vermehrte Entzündungsreaktion, ungünstig beeinflussen können. Die vollständige Rolle der Thrombozyten bei der Genese, sowie dem Verlauf von Patient*innen mit AKS ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch nimmt die Hämostase eine wichtige Rolle bei der Evaluation des perioperativen Blutungsrisikos ein. 2021 untersuchten Komosa et al. 24 Patient*innen, die sich einer TAVI oder einem SAVR unterzogen. Hier zeigte sich bei Patient*innen mit SAVR eine ausgeprägtere Thrombozytenreaktion auf die durch die Operation ausgelöste Verletzung. Die Thrombozytenzahlen wurden präoperativ, sowie am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag erfasst. Interessanterweise kam es im Verlauf der ersten drei postoperativen Tage durch die Thrombozytenreaktion weiterhin zu einem Abfall der Thrombozytenwerte. In unserer Studie erfolgte eine längere Nachbeobachtungszeit, so, dass wir am siebten postoperativen Tag bereits einen Anstieg der Thrombozytenzahlen auf das präoperative Niveau, bzw. in Gruppe B sogar etwas darüber verzeichnen konnten.

Nach drei Monaten waren die Thrombozytenwerte in unserer Studie sogar höher als präoperativ, was wohl auf die verminderte Scherkraftbelastung zurückzuführen ist. Durchschnittlich lagen die Thrombozytenwerte bei Komosa et al. bei 210.000/ μ l präoperativ. Dies deckt sich mit den präoperativen Werten unseres Patient*innenkollektivs.

Eine Dysfunktion der Thrombozyten wird, wie bereits ausgeführt, durch Scherstress und die damit einhergehende veränderte Hämodynamik, jedoch auch durch einen HMWM-Verlust aggraviert (Panzer et al., 2010; O'Brien et al., 1995). In einigen Studien, die dies nachweisen konnten, wurden hierzu verschiedene Funktionsanalysen der Thrombozyten durchgeführt. Ein bekannter Funktionstest hierzu ist der PFA- 100 (Platelet Function Analyser 100). Hierbei wird die Bindung der Thrombozyten am Subendothel simuliert und dadurch in-vitro die primäre Hämostase erfasst (Pareti et al., 2000; Steinlechner et al., 2011; Weinstein et al., 1988). Leider haben wir in unserer Studie keine funktionelle Thrombozytenanalyse durchgeführt, da unser Fokus eher auf der VWF-Analyse lag.

Bei Gruppe A konnte im Gegensatz zu Gruppe B kein signifikanter Anstieg der Thrombozytenzahl sieben Tage nach SAVR beobachtet werden, sodass dieser nicht ausschließlich in der postoperativen Akutphasenreaktion begründet, sondern auch auf eine geringe Scherbelastung und damit eine geringere Thrombozytenaktivierung und VWF-Entfaltung zurückzuführen zu sein scheint. Eine Normalisierung der HMWM durch Ersatz der Klappe und somit Linderung der Scherkraftbelastung scheint daher auch in unserem Patient*innenkollektiv einen Einfluss auf den Anstieg der Thrombozytenzahl zu haben, da diese zu einer geringeren Thrombozyten-Clearance führen (Natorska et al., 2016; Foy et al., 2022). In beiden Gruppen stieg die Thrombozytenzahl drei Monate nach SAVR interessanterweise an, was auf eine gewisse langfristige Erholung in beiden Gruppen hinweist und möglicherweise auch das ähnlich niedrige Blutungsrisiko in der hier durchgeführten Studie erklärt.

Eine Metaanalyse von Jiritano et al. (2019) zeigte, dass thrombozytopeniebedingte unerwünschte Ereignisse häufiger bei Patient*innen auftraten, die sich einer TAVI statt einem SAVR unterzogen. Dies könnte unter anderem auf eine niederschwelligere prohämostatische Therapie, wie beispielsweise Thrombozytentransfusionen nach SAVR zurückzuführen sein. In einer Beobachtungsstudie von Fanning et al. (2023) ergab sich jedoch eine vermehrtes Thromboserisiko bei TAVI im Vergleich zu SAVR. Eine

randomisierte Kontrollstudie von Steinlechner et al. (2011) zeigte, dass eine verlängerte Kollagen-Adenosin-Diphosphat-Verschlusszeit (CADP-CT) auf eine Thrombozytenfunktionsstörung bei schwerer AKS hinweist. Hier könnte ein Einsatz von Desmopressin hilfreich sein. Für Patient*innen mit AKS und aVWS, die sich einem SAVR unterziehen, reduziert eine Gabe von Desmopressin das perioperative Blutungsrisiko, sowie den Transfusionsbedarf (Despotis et al., 1999; Fanning et al., 2023).

Vor allem Patient*innen mit eingeschränkter Thrombozytenfunktion profitieren von einer präoperativen Desmopressin Gabe (Steinlechner et al., 2011). Zusätzlich verbesserte die Gabe von Desmopressin und FVIII/VWF-Konzentrat vorübergehend die Blutungszeit und die Faktorkonzentration bei Patient*innen mit aVWS, die sich Operationen wie bspw. Zahnextraktionen oder abdominalen Eingriffen unterziehen mussten (Federici et al., 1998).

Desmopressin wirkt über eine Stimulation des Endothels und bewirkt so eine Freisetzung von VWF in das Blutplasma. Hierdurch kommt es zu einer Freisetzung von intakten HMWM und zu einer Verstärkung der Thrombozytenaggregation (Lethagen, 1994). Daher kann ein frühzeitiger Einsatz von Desmopressin gegebenenfalls den Einsatz von weiteren Gerinnungs- und Transfusionsprodukten und die damit einhergehenden Risiken reduzieren. Jedoch ist der Einsatz von Desmopressin in der Herz- und Gefäßchirurgie an einigen Einschränkungen gebunden. Hierzu zählen, bspw. eine Volumenrestriktion aufgrund der Gefahr einer Hyponatriämie. Dies kann zu einem erhöhten Risiko für Herzkreislaufversagen aufgrund einer Flüssigkeitsüberladung, sowie zu neurologischen Komplikationen wie Krampfanfällen oder einem zerebralen Ödem führen (Mongan und Hosking, 1992). Daher sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Gabe von Desmopressin bei Patient*innen mit schwerer AKS erfolgen. Hinsichtlich des Operationsverfahrens wurde bei 48,1 % der untersuchten Patient*innen eine Teilsternotomie durchgeführt. Interessanterweise waren es in Gruppe A 39,3 % und in Gruppe B 58,3 % der Patient*innen. Eine Teilsternotomie geht mit einer niedrigeren Komplikationsrate und weniger Blutungskomplikationen, sowie geringerem Bedarf an Transfusionsprodukten bei trotzdem guten hämodynamischen Resultaten einher. Möglicherweise ist das gewählte Operationsverfahren daher ein Grund, warum unser Patient*innenkollektiv trotz veränderter HMWM-Spiegel vergleichsweise wenig Blutungskomplikationen aufwies (Sef et al., 2021). Fast 60 % der Patient*innen mit präoperativ veränderten HMWM erhielten

ihren SAVR mittels einer oberen Teilsternotomie. Auch größere Herzoperationen sind auf diesem Wege teilweise gänzlich ohne erhöhten Blutverlust oder Transfusionsbedarf möglich (Bolliger et al., 2012; Mikkelsen et al., 2011; Sucker et al., 2010). Postoperative Blutungen traten bei 15 % der hier untersuchten Patient*innen auf. Bendayan et al. untersuchten 2020 ein Patient*innenkollektiv von über 1000 Patient*innen mit schwerer AKS über 70 Jahre, die sich einer SAVR oder TAVI unterzogen auf postoperative Blutungskomplikationen. Hierbei wurde zwischen lebensbedrohlichen, schweren Blutungen mit klinisch auffindbarer und ohne auffindbare Ursache unterschieden. Schwere Blutungen wurden definiert als solche, die bspw. einen hypovolämischen Schock auslösten oder eine Rethorakotomie verursachten. Die Patient*innen waren durchschnittlich 81,3 Jahre alt und damit älter, als in dieser Studie, da ein Zusammenhang zwischen Frailty und Blutungskomplikationen untersucht werden sollte. Bei einem isolierten SAVR ergaben sich bei 12% der Patient*innen lebensbedrohliche oder schwere Blutungskomplikationen. Eine Blutung im Rahmen eines postoperativen Hämoglobin- (Hb-) Abfalls war bei 42 % der Patient*innen beobachtbar. Bei 18 % der Patient*innen war eine Reintervention, wie bspw. eine Rethorakotomie notwendig. In dem bei uns vorliegenden Patient*innenkollektiv traten weniger lebensbedrohliche Blutungsereignisse auf. Eine Rethorakotomie war nur in 9,6 % der Fälle notwendig. Interessanterweise waren prozentual mehr Patient*innen in Gruppe A von dieser Komplikation betroffen, als in Gruppe B. Die von uns untersuchten Patient*innen waren durchschnittlich deutlich jünger. Da das Alter und die damit höhere Prävalenz einer Frailty laut Bendayan et al. (2020) mit dem Blutungskomplikationsrisiko zu korrelieren scheint, leidet unser vergleichsweise junges Patient*innenkollektiv seltener an Blutungskomplikationen. Beachtlich ist hierbei, dass sich die Komplikationen nicht wie erwartet zwischen Gruppe A und Gruppe B unterschieden. Mazur et al. (2020) untersuchten den Einfluss von VWF und Blutungskomplikationen bei Patienten mit schwerer AKS oder Mitralklappenstenose, die sich einer Operation unterzogen. Dort war bei 6 % der Patient*innen eine Rethorakotomie aufgrund einer Blutungskomplikation notwendig.

Die Prävalenz abnormaler VWF-Multimere, wie beispielsweise im Rahmen des aVWS Typ 2A bei Patient*innen mit schwerer AKS, wird in der Literatur auf zwischen 33 % und über 80 % geschätzt. Genauere Angaben hierzu sind noch Gegenstand aktueller Forschungen (Bolliger et al., 2012; Casonato et al., 2011; Mikkelsen et al., 2011). Veränderte HMWM

kamen in unserer Studie bei 38,5 % der Patient*innen vor, führten hier jedoch nicht zu erhöhten Blutungskomplikationen und auch nicht zu einem vermehrten intra- oder postoperativen Transfusionsbedarf in den ersten 24 Stunden. Insbesondere fanden wir jedoch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Menge der benötigten Transfusionsprodukte zwischen Gruppe A und B. Die meisten Transfusionspräparate werden postoperativ früh verabreicht. Daher scheinen präoperativ abnormale VWF-Multimere vor allem für frühe Blutungskomplikationen von Bedeutung zu sein, während sie für spätere Blutungen wahrscheinlich eher zu vernachlässigen sind. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass der präoperative Verlust von HMWM in unserer Studienpopulation keinen Einfluss auf die postoperative Blutung innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem SAVR hatte. Es ist allerdings verwunderlich, dass Patient*innen mit abnormalen VWF-Mustern postoperativ nicht vermehrt bluten. Eine Erklärung für diesen Befund könnte eine schnelle postoperative Erholung des HMWM nach SAVR und somit die Normalisierung der VWF- Funktion aufgrund der Verminderung der durch die zuvor, aufgrund der veränderten Hämodynamik, erhöhten Scherkräfte sein (Spangenberg et al., 2015; Sucker et al., 2010; van Belle et al., 2015). Unsere Ergebnisse stimmen diesbezüglich mit einigen kürzlich veröffentlichten Arbeiten überein: Bollinger et al. untersuchten prospektiv den Einfluss des Verlustes von HWMW auf den Blutverlust nach SAVR bei 60 Patient*innen mit schwerer AKS. Obwohl die Studienpopulation in 80 % der Fälle präoperativ ein verändertes Multimermuster aufwies, unterschied sich der kumulative Blutverlust nach 24 Stunden nicht signifikant von dem der Patient*innen mit physiologischen Multimermustern (495 ml versus 375 ml) (Bolliger et al., 2012). Auch in der bereits erwähnten Studie von Mazur et al. in 2020 fanden sich ähnliche Ergebnisse. Dort wurde VWF in Patient*innen mit schwerer Aorten- oder Mitralklappenstenose untersucht, welche sich einer Operation unterzogen. Hier korrelierten niedrige VWF-Spiegel zwar mit der Schwere der AKS, führten jedoch nicht zu vermehrten Blutungskomplikationen. In dem hier vorliegenden Patient*innenkollektiv betrug der Blutverlust in den ersten 24 postoperativen Stunden in der Thoraxdrainage in Gruppe A 491,2 ml und in Gruppe B 700,7 ml. Der postoperativ gemessene Blutverlust bei Mazur et al. betrug durchschnittlich 420 ml innerhalb der ersten 12 Stunden. Der Bedarf an Blutkonserven war in der aktuellen Studien vergleichbar mit der von Mazur et al. Auch, wenn unsere und die oben beschriebenen Studien keinen Hinweis für eine vermehrte

Blutung finden konnten, wird die Dysfunktion von VWF oft nicht erkannt, so, dass ihre Auswirkungen auf Blutungskomplikationen tendenziell wahrscheinlich unterschätzt werden. In der vorhandenen Literatur fehlen abschließende Informationen bezüglich des genauen Zusammenhangs zwischen abnormalen VWF-Multimerstrukturen und perioperativen Blutungen.

Abgesehen von einem aVWS können auch weitere Faktoren ursächlich für postoperative Blutungskomplikationen nach SAVR sein. Hierzu zählt z.B. ein durch Zytokine ausgelöster „Post-HLM-Thrombozyten-Crosstalk“, der zu einer Thrombozytenaktivierung, oder -erschöpfung führt (Ghasemzadeh et al., 2022). Allerdings scheinen die Thrombozyten durch die Ausschüttung proinflammatorischer Substanzen während der HLM nicht für ein erhöhtes Risiko thrombotischer Ereignisse ursächlich zu sein. Ghasemzadeh et al. stellten die Hypothese auf, dass dies wahrscheinlich auf wirksame Hämostasemechanismen und die Verwendung von Protamin zum Antagonisieren des Heparins nach Beendigung der HLM zurückzuführen sei. Hierdurch werden pro-aggregatorische, aber nicht pro-inflammatorische Thrombozytenfunktionen wahrscheinlich verhindert (Hosseini et al., 2024). In der von uns durchgeführten Studie konnte kein Unterschied in Bezug auf postoperative Blutungen oder den Thrombozytentransfusionsbedarf festgestellt werden. Da die oben beschriebenen HLM-Bedingungen in unserer Studie für beide Gruppen gelten, ist es unwahrscheinlich, dass bei gleicher Thrombozytenzahl Unterschiede zwischen den Gruppen auftreten.

Die Patient*innen aus Gruppe A verbrachten durchschnittlich mehr Stunden auf der Intensivstation (ITS) als die Patient*innen aus Gruppe B (A: 71,3 Stunden versus B: 54,8). In einer Fallkontrollstudie von Sever et al. (2021) wurden 91 Patient*innen mit schwerer AKS hinsichtlich postoperativer Komplikationen untersucht, die sich einem SAVR oder einer nahtlosen Alternativmethode unterzogen. Hier lagen die ITS-Zeiten bei Patient*innen nach SAVR bei 2,31 Tagen, also sehr ähnlich zu den von uns gemessenen Werten (Sever et al., 2021). Auch bei Mazur et al. (2020) beträgt der mittlere Aufenthalt auf der Intensivstation 1-2 Tage. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren bei uns nicht im signifikanten Bereich, daher wäre eine größere Stichprobenzahl zur genaueren Untersuchung vorteilhaft. Im Gegensatz zu den Patient*innen bei Mazur et al. waren in unserem Patient*innenkollektiv mehr Rethorakotomien erforderlich, was die längere Verweildauer auf der IST erklären könnte. Patient*innen, bei denen nach einer

Herzoperation aufgrund von Blutungskomplikationen eine Rethorakotomie erforderlich war, zeigten eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nach 30 und mehr als 90 Tagen. Des Weiteren geht eine Rethorakotomie mit längeren Aufenthalten auf der ITS, einem erhöhten Risiko für Organdysfunktionen und der Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung einher (Fröjd und Jeppsson, 2016; Mazur et al., 2021).

Ein vergleichsweise etwas längerer Krankenhausaufenthalt der Gruppe A (A: 17,1 versus B: 14,2 Tage) könnte auf die längere ITS-Zeit zurückzuführen sein. Bei Sever et al. (2021) lag die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes bei 8,62 bis 10,08. Bei Mack et al. waren die Patient*innen sogar durchschnittlich nur 8 Tage im Krankenhaus. Hirji et al. (2018) untersuchten die Unterschiede der Komplikationen von Patient*innen mit chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen, wie bspw. der COPD zwischen TAVI und SAVR. Die durchschnittliche ICU Zeit betrug in dieser Studie bei SAVR 72 Stunden, der Gesamtaufenthalt zwölf Tage. Da wir vergleichsweise viele Patient*innen mit COPD als Vorerkrankung in unser Patient*innenkollektiv eingeschlossen haben, könnte dies als möglicher Erklärungsansatz dienen. Patient*innen der Gruppe B waren in unserer Studie etwas länger im Krankenhaus. In dieser Gruppe waren 32,1% (versus 20,4% in Gruppe A) der Patient*innen an einer COPD erkrankt. 21,4% der Patient*innen aus dieser Gruppe erkrankten postoperativ an einer Pneumonie. In Gruppe A waren es 8,3%. Ein verlängerter intensivstationärer Aufenthalt geht mit einem erhöhten Risiko für eine nosokomiale Pneumonie einher (Hirji et al., 2019; Leone et al., 2018). Topal und Eren untersuchten 2012 Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Pneumonie bei 162 Patient*innen, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen. Sie konnten zeigen, dass COPD als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Pneumonie nach herzchirurgischem Eingriff zu werten ist und diese wiederum mit einer längeren Hospitalisation und längerem intensivstationären Aufenthalt einhergeht (Topal und Eren, 2012).

4.6 Verlauf der VWF Parameter und Korrelation zu echokardiographischen Parametern
Innerhalb unserer Studienpopulation zeigte sich präoperativ bei 38,5% der Patient*innen mit schwerer AKS ein signifikant reduzierter HMWM- Spiegel, welcher mit einem signifikant reduzierten VWF:Ac/ VWF:Ag- Verhältnis als Indikator für eine Abnahme der funktionellen Aktivität des VWF einherging. Dies deutet daraufhin, dass die Fähigkeit zur

Bildung von Thrombozytenaggregationen und somit die Blutgerinnung beeinträchtigt war. Unsere Ergebnisse bestätigen diesbezüglich zuvor veröffentlichte Studien zu Patient*innen mit schwerer AKS. Eine Analyse von Sedaghat et al. mit einem Kollektiv aus 74 Patient*innen mit schwerer AKS, die sich einer TAVI unterzogen, ergab einen Verlust der HMWM des VWF-Moleküls in 49% der Fälle. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Analyse von Spangenberg und Blackshear mit 42% bzw. 49% Verlust der HMWM bei TAVI- bzw. SAVR- Patient*innen festgestellt (Blackshear et al., 2013; Spangenberg et al., 2015).

Ursächlich für die Reduktion der HMWM ist die vermehrte Scherkraft in der stenosierten AK und die daraus resultierende VWF Konformationsänderung. Daher müssen hier weitere mögliche Pathologien diskutiert werden, welche ebenfalls zu einer vermehrten Scherkraftbelastung führen können. Hierzu zählt z.B. eine arterielle Hypertonie, da diese, insbesondere bei vorbestehenden AK Anomalien zu vermehrten Turbulenzen und somit zu einer erhöhten Scherbelastung führen könnte. Unsere Daten bestätigen diese Vermutung allerdings nicht, da die Patient*innen der Gruppe B seltener an einer Hypertonie litten (Horiuchi, 2018).

Nach der postoperativen Nachbeobachtungszeit von drei Monaten konnten wir eine vollständige Erholung der HMWM einhergehend mit einem verringerten IMWM und LMWM-Anteil aufgrund der nun verminderten Scherbelastung bei allen 52 Patient*innen nach einem SAVR nachweisen. Dies konnte auch eine kürzlich veröffentlichte Studie von Varghese et al. in 2023 zeigen, welche eine Erholung der HMWM nach TAVI bei Patient*innen mit schwerer AKS untersuchte. Bei keinem der 52 Patient*innen kam es drei Monate postoperativ zu einem Verlust der HMWM. Der perioperative Anstieg der VWF-Multimere war in der Gruppe mit präoperativ veränderter Multimerstruktur signifikant erhöht. Dementsprechend profitierte Gruppe B mit ausgeprägten präoperativen VWF-Veränderungen aufgrund des hohen Druckgradienten und der kleineren KÖF am meisten von der chirurgischen Sanierung der AK, was sich auch in der Normalisierung des HMWM/(IMWM+LMWM)-Verhältnisses zeigt. Daher konnten in Gruppe A nach SAVR auch keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden, da hier keine präoperative Störung des HMWM oder des HMWM/(IMWM+LMWM)-Verhältnisses vorlag (Egger et al., 2013; Varghese et al., 2023).

Die Korrelation zwischen HMWM und dem durch die Scherkraft veränderten Gradienten über der AK, sowie der KÖF könnten dazu beitragen Patient*innen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer AKS ohne vorherigen echokardiographischen Befund zu identifizieren. Ebenso kann diese Korrelation dazu dienen frühzeitig bei Patient*innen, bei denen ein Klappenersatz erfolgt war, eine Klappenprothesendegeneration rechtzeitig zu detektieren. Eine Abnahme der HMWM könnte den Verdacht einer Klappendegeneration erhärten, sodass eine frühzeitige Vorstellung in einem Herzzentrum, sowie bei einem Hämostase-Spezialisten erfolgen könnte, um eine Intervention und die Antizipation von Blutungskomplikationen interdisziplinär zu evaluieren. Daher könnte eine Analyse der VWF-Multimere und ihre Korrelation mit echokardiographischen Parametern einen wichtigen diagnostischen Stellenwert in der frühzeitigen Detektion der schweren AKS bzw. einer Prothesendegeneration erlangen. Dies müsste in weiteren randomisierten Studien untersucht werden.

In Gruppe B fällt postoperativ ein signifikanter Anstieg des VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnisses auf, welcher möglicherweise auf das signifikant niedrigere VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnis vor SAVR in Gruppe B im Vergleich zu A zurückzuführen ist, was wiederum im höheren präoperativen Scherstress und damit geringerer VWF Aktivität durch weniger funktionale HMWM begründet sein kann. Veränderte VWF:Ag Werte könnten allerdings auch durch andere Faktoren, wie bspw. im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie durch extrakorporale HLM Geräte und durch Vorerkrankungen, wie beispielsweise Diabetes Mellitus bedingt sein (Heilmann et al., 2012; Tschoepe et al., 1990). In Gruppe B waren mehr Patient*innen an Diabetes Mellitus erkrankt, so, dass dies einen möglichen Erklärungsansatz für die Differenz der beiden Gruppen liefert. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz ist die akute Phase Reaktion durch den operativen Eingriff. Bei dem VWF handelt es sich um ein akute Phase Protein, welches bei größeren chirurgischen Eingriffen gemeinsam mit dem Gerinnungsfaktor VIII aus dem Endothel freigesetzt wird (Bolliger et al., 2012). Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass der VWF:Ag und VWF:Ac-Spiegel innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ ansteigt. Dies konnte auch durch unsere Daten bestätigt werden (Mannucci et al., 2005; Matsuura et al., 2009; Solomon et al., 2011). Eine Normalisierung des VWF:Ag- und VWF:Ac-Spiegels war in unserer Studie erstmalig drei Monate nach dem SAVR ersichtlich. Wir können den genauen Beginn der Absenkung des VWF:Ag- und VWF:Ac-

Verhältnisses nicht genau bestimmen, da uns eine frühere Entnahme von Blutproben aus logistischen Gründen nicht möglich war. Um diesen Zeitpunkt genauer bestimmen zu können, sind kürzere postoperative Nachuntersuchungen von Notwendigkeit.

Auffällig ist, dass etwa neun Prozent unserer Patient*innen postoperativ immer noch ein abnormales VWF:Ac/Ag-Verhältnis aufwiesen. In der Patient*innengruppe mit abnormalen präoperativen Werten waren es vierzehn Prozent. Diese Rate stieg im Vergleich zum zweiten Zeitpunkt sogar an. Tatsächlich zeigten ausgerechnet die Patient*innen, die vor dem Klappenersatz eine auffälliges VWF-Multimermuster aufwiesen, eine Abnahme des VWF:Ac/Ag Verhältnisses, jedoch ohne den Verlust von HMWM. Zudem fiel in unserer Studie auf, dass ca. 45 % der Patient*innen mit präoperativ abnormaler HMWM- Analyse noch am siebten postoperativen Tag weiterhin eine auffällige Multimer-Analyse im Sinne eines HMWM-Verlustes aufwiesen. Es lässt sich nicht vollständig nachvollziehen, warum diese Studienpopulation keine, wie in anderen Studien beschrieben, sofortige Erholung der HMWM zeigte (Bolliger et al., 2012). Eine mögliche Ursache hierfür könnte ein Missverhältnis zwischen den Patient*innen und der Größe der implantierten Herzklappe sein. Die durchschnittliche Klappengröße, die wir unseren Patient*innen implantiert haben, betrug 22,7 mm. Hier gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede. Gemäß der PPM- Definition (Prothesis-Patient-Mismatch) wiesen in Gruppe A 21 % der Patient*innen sieben Tage nach der Operation echokardiografische Daten auf, die auf ein PPM hindeuten, während keiner der Patient*innen in Gruppe B PPM-Merkmale aufwiesen. Ein PPM betraf in unserer Studienpopulation keine Patient*innen mit einem Verlust von HMWM. Daher war der PPM sehr geringfügig und ging daher in unserer Studienpopulation nicht mit einem Verlust von HMWM einher. Eine Korrelation zwischen dem PPM und dem VWF:Ac/Ag-Verhältnis konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings wäre dies als Erklärung für das erhöhte Auftreten in Gruppe A dennoch denkbar. Auch einige Monate postoperativ treten in etwa fünf Prozent der Fälle neue Veränderungen im VWF auf. Dies wurde bereits in früheren Studien beschrieben (Panzer et al., 2010; Vincentelli et al., 2003). Im Jahr 2003 berichteten Vincentelli et al. über ein Wiederauftreten des HMWM-Multimerverlustes bei 74 % der Patient*innen. Hiervon waren insbesondere Patient*innen mit ungünstigen Prothesenverhältnissen, im Sinne eines Mismatches, betroffen.

Für den wiederkehrenden Ausfall der HMWM könnte eine immer noch pathologisch veränderte Hämodynamik ursächlich sein. Bolliger et al. beschrieben einen Verlust der HMWM wenige Monate postoperativ bei acht Prozent der untersuchten Patient*innen. Drei Monate nach der Operation wiesen noch immer 9 % der Gruppe A vermutlich ein Mismatch auf. Auch hier konnten wir keine Korrelation zwischen PPM und dem Auftreten von HMWM-Verlust feststellen. 1988 berichteten Weinstein et al. über die Normalisierung von VWF-Strukturen nach SAVR, die 2003 von Vincentelli et al. weiter bestätigt wurde. Es wird beschrieben, dass sich die HMWM-Multimere von VWF innerhalb von Stunden normalisieren (Vincentelli et al., 2003; Weinstein et al., 1988). Die meisten Studien beinhalteten nur kurze Nachbeobachtungszeiträume mit Intervallen von zwei bis vier Wochen bis zu sechs Monaten.

Wir konnten zeigen, dass das Verhältnis von HMWM/ (IMWM+ LMWM) einen ähnlichen Verlauf aufweist, wie das VWF:Ac/Ag- Verhältnis. Nach unserem aktuellen Wissensstand wurde das HMWM/ (IMWM+LMWM)-Verhältnis bislang noch nicht als Screening-Instrument mit ähnlicher Aussagekraft wie das VWF:Ac/Ag-Verhältnis, welches seit Jahren zur Beschreibung abnormaler VWF- Moleküle verwendet wird, beschrieben. Die Neuheit unserer Studie besteht also darin, dass zusätzlich zum VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnis auch das HMWM/(IMWM+LMWM)-Verhältnis die Diskrepanz zwischen abnormalen VWF-Multimeren und deren Abbau aufzeigt.

Egger et al. konnten in einer Studie eine enge Korrelation zwischen dem VWF:RCo/VWF:Ag- Verhältnis und dem HMWM Verlust nachweisen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus anderen Studien von Sedaghat et al., Spangenberg et al., Blackshear et al. und Marggraf et al. überein, welche mittels konventionellen Multimer-Analysen einen HMWM-Verlust, sowie ein verringertes VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnis vor einer TAVI zeigten. Im Vergleich zu den genannten Studien haben wir jedoch nicht die konventionelle Multimeranalyse verwendet, sondern die Analyse mit dem neuem H5-VWM-Assay durchgeführt (Sedaghat et al., 2017; Spangenberg et al., 2015; Blackshear et al., 2013; Marggraf et al., 2014).

Die in der Literatur angegebene Prävalenz des erworbenen VWF-Syndroms bei Patient*innen mit schwerer AKS schwankt zwischen 33 % und über 80 % und ist nach wie vor Gegenstand anhaltender Diskussionen. Die Diagnosestellung gestaltet sich weiterhin schwierig und hängt von der Methode und den verwendeten Diagnosekriterien ab.

Den Goldstandard für den Nachweis struktureller Anomalien von VWF stellt bislang der Multimer-Assay dar (Budde et al., 2006). Herkömmliche Nachweisverfahren sind nicht standardisiert und kosten-, sowie zeitintensiv. Wir analysierten das Muster der VWF-Multimere in Gelen und klassifizierten die Bestandteile mittels Sebia- Analysesoftware-Programmen. Diese Methode ist einfach durchzuführen und könnte sich bei zukünftigen Laboruntersuchungen für die Diagnose eines aVWS als sehr nützlich erweisen. Es handelt sich hierbei um eine schnelle, halbautomatische Methode aus einem Set, welches direkt einsatzbereit ist. Hierdurch kann der bisherige Arbeitsaufwand bei Verwendung der herkömmlichen Multimeranalysemethoden reduziert werden. Die Ergebnisse lagen im Gegensatz zu konventionellen Analyseverfahren innerhalb eines Arbeitstages vor. Hierzu war nur ein geringes Volumen notwendig. In unserer Studie wies keiner der Patient*innen ein bestätigtes aVWS auf. Eine Studie von Bowyer et al. (2018) zeigte, dass mit dem in unserer Studie verwendete H5VWM Kit eine Gesamtübereinstimmung von 91,1 % mit den herkömmlichen Testmethoden bei einem Patient*innenkollektiv mit normalen und auffälligen VWF Spiegeln erreicht werden konnte. Diskrepanzen waren hierbei unter anderem auf Mutationen zurückführbar, welche mehreren Subtypen zugeordnet werden konnten. Als Schwäche des Systems ist zu nennen, dass bei einem VWF:Ag unter 10 IU/dl der Multimernachweis erschwert war und bei 5 IU/dl die Densitometrie schwierig zu interpretieren war, weshalb bei diesen Patient*innen wahrscheinlich keine zuverlässigen Ergebnisse erzielt werden können. Es verfügt nicht über die nötige Auflösung, um VWF-Multimertripletts sichtbar zu machen, was eine präzise VWS-Diagnose behindern könnte. Des Weiteren wurden HMWM Verluste bei Patient*innen detektiert, deren Werte als physiologische VWF oder als VWF Typ 1 klassifiziert wurden. Da es sich insgesamt um ein schnelles und wirksames Nachweisverfahren handelt, kommen Bowyer et al. in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass es sich als Screeningmethode für einen VWF Mangel eignet und empfehlen VWF Multimer-tests nicht nur bei Patient*innen mit verminderter VWF:Ac und VWF:Ag, sondern bei allen Patient*innen mit signifikanten Blutungen unklarer Genese. Bei vorhandenen Strukturstörungen kann dann gegebenenfalls die Hausdiagnostik zur ergänzenden Betrachtung der Multimeranomalien hinzugezogen werden. Ein Test auf VWF Anomalien wird bei Verdacht vor einer Operation, oder einem interventionellen Eingriff mit hohem Blutungsrisiko empfohlen, um entsprechende Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung oder Behandlung von Blutungskomplikationen

ergreifen zu können. Hierzu zählen unter anderem die Verwendung von VWF-haltigen Gerinnungsfaktor VIII-Konzentraten, Desmopressin und Tranexamsäure (Bolliger et al., 2012; Budde et al., 2006; Casonato et al., 2011; Mikkelsen et al., 2011; Pikta et al., 2018; Velik-Salchner et al., 2007).

In unserer Studie haben wir nicht nur Laborparameter zur Vorhersage des Auftretens eines erworbenen aVWS verwendet, sondern auch echokardiografische Daten zur näheren Betrachtung herangezogen. Daher war das zweite Ergebnis unserer Studie, dass wir eine negative Korrelation zwischen dem Auftreten eines HMWM- Verlustes und dem Spitzengradienten der Aorta, sowie eine positive Korrelation mit der KÖF nachweisen konnten.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in anderen Studien veröffentlicht: Tamura et al. beschrieben in einer Studie mit 31 Patient*innen mit schwerer AKS eine umgekehrte Korrelation zwischen der Anzahl der großen VWF-Multimere in Form eines Indexes mit Pmax und eine positive mit der KÖF. Die Autoren dieser Studie verwendeten hierzu einen neuartigen Index für große Multimere, der als das Verhältnis der großen Multimere eines Patient*innen, zu dem eines Kontrollpatient*innen definiert war. Wir haben keinen solchen Index verwendet, sondern den Verlust der HMWM- Multimere mit Pmax und der KÖF korreliert. Unserer Meinung nach ist dies in der täglichen Praxis weniger verwirrend.

Neuere Studien haben gezeigt, dass erhöhte transvalvuläre Gradienten bedingt durch die AKS bereits präoperativ mit einem reduzierten HMWM-Level assoziiert sind (Marggraf et al., 2014; Roth et al., 2022); (Sedaghat et al., 2017). Diese Korrelation zwischen dem Schweregrad der AKS und dem Verlust der HMWM bestätigte sich in der hier durchgeführten Studie, denn die HMWM korrelierten negativ mit Pmax. Außerdem korrelierte Pmean mit HMWM/ (IMWM+LMWM). Des Weiteren zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der KÖF und dem HMWM-Level. Die Autor*innen der zuvor erwähnten Studien verwendeten einen großen Multimer-Index, bei welchem die Ergebnisse des VWF-Verhältnisses auf die Werte einer*r*s Referenzpatient*in normiert wurden. Im Gegensatz zu Tamura et al. korrelierten wir in unserer Studie den direkten Verlust der HMWM mit Pmax und der KÖF. Vorteilhaft dabei ist, dass die Auswertung einfacher ist und die Ergebnisse besser vergleichbar sind als unter Verwendung eines Indexes. Vor allem aber korrelierten der Verlust der HMWM mit weiteren funktionellen echokardiographischen Parametern bei einer schweren AKS, wie Pmean. Aktuell gibt es

noch keine Referenzwerte für das Verhältnis von HMWM/(IMWM+ LMWM), dies ist jedoch Gegenstand aktueller Forschung (Pikta et al., 2022).

In Übereinstimmung mit früheren Studien zeigen unsere Daten, dass Pmax möglicherweise die Hauptursache für den HMWM-Verlust und das reduzierte VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis bei Patient*innen mit präoperativ nachweisbarem erworbenem VWF Mangel ist (Bolliger et al., 2012; Panzer et al., 2010; Vincentelli et al., 2003; Kellermair et al., 2018). Erstmals zeigte sich allerdings in der hier durchgeführten Studie einen Zusammenhang zwischen Pmax und dem aVWS bei Patient*innen, die sich einem SAVR unterziehen, ohne jedoch einen gleichzeitigen Zusammenhang mit Blutungskomplikationen zu zeigen. Bei postoperativen Blutungskomplikationen erfolgt eine Transfusion hämostatischer Produkte meist zeitnah nach dem Eingriff, weshalb ein möglicher Einfluss abnormaler präoperativer VWF-Multimere auf ein frühes postoperatives Blutungsrisiko plausibel erscheint. Dennoch zeigte sich hier kein Einfluss des präoperativen HMWM-Verlusts auf das postoperative Blutungsrisiko innerhalb der ersten 24 Stunden nach SAVR. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre der beobachtete, rasche postoperative Anstieg der HMWM-Level und damit eine bereits frühe Normalisierung der VWF Funktion durch Beseitigung der Scherkraftbelastung, die durch die AKS und den pathologisch erhöhten Druckgradienten bedingt war (Spangenberg et al., 2015; van Belle et al., 2015; van Belle et al., 2016).

Diese Ergebnisse stimmen mit neueren Untersuchungen zum HMWM-Verlust, sowie zum Blutverlust nach SAVR, in denen ebenfalls keine Korrelation zwischen präoperativen Multimerveränderungen und dem Blutverlust innerhalb der ersten 24 Stunden erkannt werden konnten, überein (Bolliger et al., 2012; Sucker et al., 2010). In anderen Studien wiederum wurde beschrieben, dass VWF-Anomalien und damit die Entwicklung eines VWS, einen Indikator für eine vermehrte postoperative Blutung, wie bspw. nach SAVR oder nach systemisch-pulmonalen Shunt-Operationen bei Säuglingen, darstellen können. Dies wiederum hebt die Vorteile eines schnelleren Tests zur Detektion eines möglicherweise erhöhten perioperativen Blutungsrisikos hervor. Ähnlich wie in unserer Studie fanden Bolliger et al. ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen präoperativen VWF-Veränderungen, im Sinne eines HMWM-Verlustes, und vermehrten Blutungen nach SAVR, während Grodecki et al. wiederum einen Zusammenhang zwischen Patient*innen, die sich einem SAVR unterzogen, und erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche

Blutungskomplikationen entdeckten. Zur genaueren Evaluation des Blutungsrisikos bei SAVR-Patient*innen und vermindertem HMWM-Level müsste zur Auflösung der aktuellen Widersprüchlichkeit vermutlich noch größere Stichproben untersucht werden (Icheva et al., 2018; Grodecki et al., 2019).

Auch paravalvuläre Leckagen nach erfolgter TAVI oder SAVR können zu Scherkräften führen und damit eine wichtige Rolle beim Verlust von HMWM spielen. Pawlitschek et al. (2018) untersuchten den Einfluss der paravalvulären Leckage auf den Verlust der HMWM bei SAVR und TAVI-Patient*innen. Die Autoren konnten zeigen, dass eine mäßige oder schwere paravalvuläre Leckage nach einer TAVI häufig mit einem Verlust der HMWM und einer reduzierten VWF:CB verbunden ist. Dieses Phänomen wurde bei SAVR-Patient*innen hingegen nicht beobachtet, da bei diesen Patient*innen die Rate an paravalvulärer Leckage signifikant geringer ausfiel und damit hämodynamisch nicht relevant war (Pawlitschek et al., 2018). Van Belle et al. zeigten, dass das Vorhandensein von HMWM prädiktiv für das Vorhandensein einer paravalvulären Leckage nach TAVI ist und sogar mit einer höheren Einjahres-Mortalität einhergeht (van Belle et al., 2016). Daher wäre es aus unserer Perspektive sinnvoll ein diagnostisches Screening auf ein aVWS bei allen Patient*innen vor und nach TAVI bzw. SAVR durchzuführen, um die mögliche Entwicklung eines postoperativen Heyde-Syndroms mit allen potenziellen klinischen Risiken zu vermindern. Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Pawlitschek et al. (2018) deutet auf einen Zusammenhang zwischen einer veränderten VWF-Funktionalität und dem Vorhandensein einer paravalvulären Leckage bei TAVI-Patient*innen hin, der jedoch statistisch nicht bestätigt werden konnte. Da in unserer Studie keine relevanten paravalvulären Leckage erfasst wurden, konnten wir diesen Zusammenhang nicht weiter untersuchen. In dieser Studie war außerdem auffällig, dass 33 % der Patient*innen nach SAVR auch eine relevante paravalvuläre Leckage aufwiesen. In diesem Kollektiv konnte kein Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten des Verlustes der HMWM gezeigt werden.

Das Verhältnis zwischen VWF:pp/VWF:Ag spiegelt die Synthese, Sekretion und Clearance von VWF wider (Casonato et al., 2011). Erhöhte VWF:pp-Konzentrationen im Plasma wurden bei Vaskulopathien wie Bluthochdruck und Diabetes, systemischer Sklerose, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität beschrieben (Frankel et al., 2008; Scheja et al., 2001). Die Rolle von VWF:pp bei Patient*innen mit aVWS,

insbesondere bei Patient*innen mit schwerer AKS, wurde bisher noch nicht im Detail beschrieben. Kürzlich wurde der VWF:pp-Assay in das diagnostische Setup des VWS aufgenommen (Meiring et al., 2011). Ein erhöhtes VWF:pp/Ag-Verhältnis kann zur Diagnose dieser Patient*innen herangezogen werden. Dies kann als verkürzte Halbwertszeit von VWF im Plasma und somit als erhöhte Clearance von VWF interpretiert werden (Sadler, 2005). Die Höhe des VWF:pp im Blutkreislauf kann darüber hinaus als Marker für die Synthese des VWF-Moleküls verwendet werden. In unserer Studie konnte dies in beiden Gruppen durch die erhöhten Werte drei Monate nach SAVR bestätigt werden. Nach einer Studie von Frankel et al. sind die VWF:pp-Spiegel zuverlässiger als die reifen VWF-Spiegel bei der Beurteilung von Endothelzellaktivierung und Endothelschädigung, da die Plasma-VWF:pp-Konzentration nicht von Blutgruppen oder Faktoren wie Adhäsionseigenschaften und Katabolismus beeinflusst wird (Frankel et al., 2008).

Aus unserer Sicht ist die Bestimmung des HMWM und dessen Korrelation mit echokardiografischen Parametern eine gute Methode zur Früherkennung und zeitnahen Behandlung eines erworbenen VWF- Mangels als potenzielles Risiko für eine erhöhte Blutungsgefahr während eines SAVR. So können bei Vorliegen einer akuten Blutungsneigung bereits präoperativ Präventivmaßnahmen ergriffen werden, um das Risiko für Blutungskomplikationen intraoperative zu reduzieren. Allerdings konnten wir in unserer Arbeit ebenfalls zeigen, dass nicht jede Veränderung der HMWM zwangsläufig mit einer erhöhten Blutungsneigung verbunden war, weshalb man die HMWM als Routinescreening kritisch hinterfragen könnte. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass VWF und HMWM vielfältige, zum jetzigen Forschungsstand noch nicht vollständig geklärte Funktionen haben und eine Rolle bei bestimmten Erkrankungen, wie beispielsweise KHK, COPD, aber auch Hypothyreose und myeloproliferative Erkrankungen innehaben. Weitere Studien zum genauen Pathomechanismus und möglichen Blutungskomplikationen wären notwendig um die Situation umfassender beurteilen zu können (Stockschlaeder et al., 2014).

Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass sich die präoperative Diagnose des erworbenen VWF- Mangels im klinischen Alltag als schwierig erweist, da bislang keine einheitlichen Diagnosealgorithmen existieren. Darüber hinaus kann die Diagnose einige Zeit in Anspruch nehmen. Die Erstellung eines Algorithmus könnte daher bei der

Erkennung von betroffenen Patient*innen sehr hilfreich sein um Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit interventionellen Eingriffen zu reduzieren.

Wir konnten herausfinden, dass Patient*innen, bei denen eine pathologische Multimer-Analyse vorlag, nicht zwangsläufig eine erhöhte intraoperative Blutungsneigung während eines Aortenklappenersatzes aufwiesen. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die Patient*innen, die präoperativ einen Verlust der HMWM aufwiesen, spätestens drei Monate nach der Operation keine derartigen Auffälligkeiten mehr aufwiesen. Die Laborparameter korrelierten zudem gut mit den echokardiographischen Parametern. Dies bedeutet, dass in der klinischen Praxis bei Patient*innen mit abnormen echokardiografischen Parametern eine Multimer-Analyse durchgeführt werden sollte, um ein aVWS zu erkennen. Außerdem kann diese Erkenntnis dabei helfen, eine Klappenprothesendegeneration in einem frühen Stadium zu erkennen. Diese Patient*innen können sich hierdurch rechtzeitig einer Prüfung der Indikation, sowie gegebenenfalls erforderlichen Interventionsmaßnahmen unterziehen. Mit der Sebia- Methode haben wir nun eine Methode gefunden, welche sowohl einfach durchzuführen ist, als auch im Vergleich zur herkömmlichen Multimer-Analyse sehr schnell ein Ergebnis liefert.

4.7 Limitationen

Als Limitation der Studie könnte die Verwendung des H5VWM-Kits gewertet werden: In anderen Studien wurde das in der hier vorliegenden Untersuchung verwendete neue, halbautomatische H5VWM-Multimer-Analyse-Kit-System (Sebia, Frankreich) nicht verwendet. Die unterschiedliche Analysemethodik könnte eine Erklärung dafür sein, dass bei unserer Studienpopulation im Gegensatz zu bisherigen Studien keine sofortige Erholung der HMWM nach SAVR nachweisbar war. Die Wiederherstellung der VWF-Multimere nach SAVR oder TAVI im Allgemeinen hingegen wurde bereits ausführlich beschrieben und ist in dieser Studie nicht neu. Außerdem gibt es wie bei den konventionellen Testverfahren einige Schwächen im Untersuchungsverfahren mittels H5VWM-Kit, sodass unter einer bestimmten Grenze der Nachweis der HMWM-Strukturen erschwert war, was sich gegebenenfalls auf die Ergebnisse auswirken könnte. Ebenso verändern einige Grunderkrankungen gegebenenfalls die VWF-Spiegel im Serum, weshalb es vielleicht sinnvoll wäre noch eine größere Stichprobe zu untersuchen und hier

nach verschiedenen Vorerkrankungen einzuteilen um einen Einfluss der solchen auf die Untersuchungsergebnisse genauer zu eruieren.

In der hier vorliegenden prospektiven Studie konnte im Gegensatz zu einigen anderen Studien, wie bspw. der Studie von Vincentelli et al., kein verstärktes Blutungsrisiko festgestellt werden. Keine/r der untersuchten Patient*innen zeigte die diagnostischen Kriterien eines aVWS. Vielleicht wäre daher eine größere Stichprobenzahl von Vorteil gewesen, da möglicherweise nur die Kombination aus HMWM-Mangel und aVWS zu einer verstärkten Nachblutung führen. Auch der Beobachtungszeitraum von drei Monaten könnte hierbei kritisch hinterfragt werden. Dieser bot sich logistisch an, allerdings wäre interessant gewesen zu sehen wie sich die HMWM über den Zeitverlauf entwickeln und ab wann es im Zusammenhang mit einer Restenose der AK zu einem erneuten Abfall der HMWM kam, da dann untersucht werden könnte inwieweit die Dauer des Bestehens einer HMWM-Auffälligkeit das Blutungsrisiko beeinträchtigen kann.

Bezüglich der Datenerhebung wäre eine mögliche Limitation die untersucherabhängige Befundung von TTEs und die Tatsache, dass sich leider nicht alle Patient*innen zur drei Monatskontrolle in der Uniklinik einfanden. Daher wurden einige Werte über die behandelnden Hausärzt*innen und Kardiolog*innen erfragt.

5. Zusammenfassung

Aortenklappenstenosen stellen die häufigste behandlungsbedürftige Klappenerkrankung in Europa und Nordamerika dar. Bei betroffenen Patient*innen kann ein Verlust von hochmolekularen von Willebrand Multimeren beobachtet werden, was wiederum die primäre Hämostase beeinträchtigen, und das Risiko für postoperative Blutungskomplikationen erhöhen kann.

Trotz des technischen Fortschritts bleibt die Analyse der von Willebrand- Multimere in Ermangelung an standardisierten diagnostischen Algorithmen eine Herausforderung und nimmt zudem viel Zeit in Anspruch. Ziel unserer Studie war es, die Korrelation zwischen echokardiographischen Parametern und pathologisch veränderten von Willebrand Faktor- Multimeren in Bezug auf perioperative Blutungen zu untersuchen. Hierzu wurde ein kürzlich entwickelter Schnelltest (Hydragel 5, Sebia, France (H5VWM)) eingesetzt.

Zwischen Januar 2018 und April 2019 wurden 52 Patient*innen mit schwerer Aortenklappenstenose, die einen operativen Aortenklappenersatz erhielten, prospektiv untersucht. Das Patient*innenkollektiv hatte ein Durchschnittsalter von 68 ± 7 , Jahren. 54% waren männlich. Blutproben und echokardiographische Parameter wurden vor der Operation, sowie sieben Tage und drei Monate postoperativ erhoben. Es wurden zwei Gruppen gebildet: Gruppe A mit physiologischen Multimeren (n=28) und Gruppe B mit abnormalen Multimeren (n=24).

Außerdem wurde der Blutverlust durch eine Thoraxdrainage, sowie die Verwendung von Transfusionspräparaten peri-, intra und postoperativ ausgewertet.

Ein Verlust hochmolekularer Multimere lag bei 38,5 % der Patient*innen vor. Postoperativ stieg der Anteil der solchen in Gruppe B signifikant an und drei Monate postoperativ war kein Verlust mehr nachweisbar. Bei etwa 15 % der Patient*innen traten postoperative Blutungen auf. In etwa 10 % der Fälle war eine Rethorakotomie erforderlich. Innerhalb der ersten 24 Stunden gab es keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen hinsichtlich des Blutverlustes oder des Transfusionsbedarfes. Hochmolekulare von Willebrand Multimere korrelierten negativ mit dem Spitzengradienten der Aorta, dem mittleren Aortengradienten, sowie dem Verhältnis der hochmolekularen zu intermediär- und niedrigmolekularen Multimeren und positiv mit der Klappenöffnungsfläche.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass der Verlust von hochmolekularen Multimeren bei Patient*innen mit einer schweren Aortenklappenstenose nicht zwingend mit erhöhten postoperativen Blutungskomplikationen einhergeht und sich nach operativem Aortenklappenersatz innerhalb von drei Monaten normalisiert. Die Echokardiographie erwies sich als geeignete Methode um den Verlust von hochmolekularen Multimeren vorherzusagen. Hochmolekulare Multimere korrelierten positiv mit der Klappenöffnungsfläche und negativ mit dem Spitzengradienten, dem mittleren Aortengradienten, sowie dem Verhältnis hochmolekularer zu intermediären und niedrigmolekularen Multimeren und normalisierten sich nach dem operativen Klappenersatz. Der Hydragel-5- Assay könnte ein wertvolles Tool für die Routinediagnostik sein, um Blutungsrisiko, postoperative Normalisierung der Klappenfunktion und Multimer-Anomalien nach Klappenersatz zu beurteilen. Zudem ermöglicht er eine frühzeitige Erkennung erneuter Klappendegenerationen bei schwerer Aortenklappenstenose und bietet eine schnelle Alternative zur zeitaufwändigen Standard Multimeranalyse.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Management der schweren AKS (adaptiert und ins Deutsche übersetzt nach Vahanian et al., 2022)	30
Abb. 2: Carpentier Edwards Perimount aus Rinderperikard (www.edwards.com, Zugriff 03.06.2024)	33
Abb. 3: Mechanische Doppelflügelplatte (https://www.Herzklappenersatz Herz und Gefässchirurgie Herzklinik Zürich (herzzentrum.ch) , Zugriff 09.06.2024)	35
Abb. 4: Fließschema VWF Synthese.....	40
Abb. 5: Pathophysiologie des VWF Mangels bei AKS (Pires et al., 2018; Sedaghat et al., 2017; Vincentelli et al., 2003)	44
Abb. 6: Freisetzung von sehr großen von Willebrand Multimeren (UL-VWF) und Abbau durch ADAMTS13 unter physiologischen und pathologischen Bedingungen (modifiziert nach Stocksclaeder et al., 2014; sowie nach Pires et al., 2018; Sedaghat et al., 2017; Vincentelli et al., 2003)	45
Abb. 7: Vorgeschlagener VWD-Diagnosealgorithmus mit definierten Grenzwerten (Fogarty et al., 2020), Adaptiert nach UKHCDO Guidelines (Laffan et al., 2004)	49
Abb. 8: Ablauf der Multimeranalyse (A, B): Citratplasma wurde in ein 2 %iges Agarosegel aufgetragen und innerhalb von 110 Minuten im Hydrasys 2 Scan elektrophoretisch getrennt. (C): Die Multimere wurden mittels Immunfixation mittels Peroxidase aus Meerrettich (HRP) -konjugiertem Kaninchen-Anti-VWF detektiert. (D): Die Darstellung erfolgte kolorimetrisch mit TTF 1/TTF 2 Reagenzien (Sebia, gemäß Herstellerangaben) und Sebia- Gelelektrophorese. (Hamiko et al., 2024)	65
Abb. 9: Postoperativer Blutverlust (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)	73
Abb. 10: Intra- und postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TK) (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)	73
Abb. 11: Postoperative Flüssigkeitsbilanz in den ersten 24 Stunden (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)	75
Abb. 12A-B: Verlauf des Hämoglobinspiegels (A) und der Thrombozytenzahl (B)	76
Abb. 13A-E: Verlauf der Laborparameter: Leukozytenverlauf (A), Kreatinverlauf (B), Quickverlauf (C), Laktatverlauf (D) und Bilirubinverlauf (E) Gruppe A mit normwertigen	

HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) 78

Abb. 14: Veränderung des Noradrenalin- (A) und Dobutaminspiegels (B) intraoperativ bis drei Tage postoperativ, Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag-Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) 80

Abb. 15A-E: Verlauf von VWF-Parameter: VWF:Ag (A), VWF:Ac (B), VWF:Ac/VWF:Ag Ratio (C), VWF:RCo (D) und VWF:RCo/VWF:Ag Ratio (E) Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) 82

Abb. 16A-D: Darstellung der Ergebnisse aus der Multimeranalyse mit HMWM-Verlauf (A), IMWM-Verlauf (B), LMWM-Verlauf (C) und der HMWM / (IMWM+LMWM) Ratio (D) Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) . 84

Abb. 17A-D: Relative Veränderungen der VWF-Kollagenbindungsaktivität (VWF:CBA; A), sowie der VWF:CBA/VWF:Ag-Ratio (B), des Verhältnisses von VWF-Propeptid zu VWF:Ag (VWF:pp/VWF:Ag-Ratio; C) und des Verhältnisses der Faktor-VIII-Aktivität zu VWF:Ag, Gruppe A mit normwertigen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag- Verhältnis $\geq 0,7$, Gruppe B mit auffälligen HMWM und VWF:Ac/VWF:Ag $< 0,7$ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) 86

Abb. 18: Veränderung des maximalen Aortendruckgradienten (Pmax) zwischen prä- und postoperativ (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) 87

Abb. 19: Korrelation zwischen maximaler Aortendruckgradient (Pmax) und HMWM (A), zwischen der Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) und HMWM, dem mittleren Aortendruckgradienten (Pmean) und der HMWM/(IMWM+LMWM) Ratio (C) und der VWF:Ac/VWF:Ag Ratio (D) (modifiziert nach Hamiko et al., 2024) 88

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Tabellarische Zusammenfassung möglicher Ursachen einer AKS und einer AKI (nach (Vahanian et al., 2022; Carabello und Paulus, 2009; Flint et al., 2019))	17
Tab. 2: Echokardiographische Einteilung des Schweregrades von Aortenklappenstenosen (modifiziert nach (Baumgartner et al., 2017))	25
Tab. 3: Kriterien die bei Patient*innen Mit KÖF $<1\text{cm}^2$ und mittleren Druckgradienten $<40\text{mmHG}$ bei erhaltener Ejektionsfraktion die Wahrscheinlichkeit einer schweren Aortenstenose erhöhen (Vahanian et al., 2022).....	26
Tab. 4: Kriterien für die Berechnung des EUROSCORE (nach (Vahanian et al., 2022; Nashef et al., 2012)).....	36
Tab. 5: Die Papworth Blutungsrisikostratifizierungstabelle für herzchirurgische Eingriffe (ins Deutsche übersetzt nach Vuylsteke et al., 2011)	37
Tab. 6: Multimere des von Willebrand-Faktors und ihre physiologischen Eigenschaften (ins Deutsche übersetzt nach Stocksclaeder et al., 2014)	42
Tab. 7: Überblick über die einzelnen VWS-Subtypen (ins Deutsche übersetzt von Fogarty et al., 2020)	46
Tab. 8: Zusammenfassung möglicher Testverfahren bei der Diagnostik des VWF-Mangels (ins Deutsche übersetzt und modifiziert nach (Favaloro, 2024)).....	49
Tab. 9: VWD-Subtypen und erwartete Auswirkungen auf VWF-Antigen/Aktivität (ins Deutsche übersetzt von (Smock, 2023)	56
Tab. 10: Demographische Basisdaten der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024).....	67
Tab. 11: Vorerkrankungen der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024).....	69
Tab. 12: Präoperative echokardiographische Parameter der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024)	70

Tab. 13: Präoperative Laborparameter der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024).....	71
Tab. 14: Intraoperative Parameter der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024).....	71
Tab. 15: Postoperative Komplikationen der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024).....	72
Tab. 16: Postoperativer Verlauf der Gruppe A und Gruppe B. Die Darstellung der Werte erfolgt entweder als absolute und relative Häufigkeit oder als Mittelwert und Standardabweichung. Für den p-Wert wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt (modifiziert nach Hamiko et al., 2024).....	74

8. Literaturverzeichnis

- Abi-akar R, El-rassi I, Karam N, Jassar Y, Slim R, Jebara V. Treatment of Heyde's Syndrome by Aortic Valve Replacement. *Current Cardiology Reviews* 2011; 7: 47–49
- Akinseye OA, Pathak A, Ibebuogu UN. Aortic Valve Regurgitation: A Comprehensive Review. *Current problems in cardiology* 2018; 43: 315–334
- Akyol O, Akyol S, Chen C-H. Update on ADAMTS13 and VWF in cardiovascular and hematological disorders. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2016; 463: 109–118
- Anttila V, Heikkinen J, Biancari F, Oikari K, Pokela R, Lepojärvi M, Salmela E, Juvonen T. A retrospective comparative study of aortic valve replacement with St. Jude medical and medtronic-hall prostheses: a 20-year follow-up study. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2002; 36: 53–59
- Autschbach R, Walther T, Falk V, Kostelka M, Rösler A, Langebartels G, Krüger M, Diegeler A, Mohr FW. Prospectively randomized comparison of different mechanical aortic valves. *Circulation* 2000; 102: III1-4
- Avvedimento M, Tang GHL. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR): Recent updates. *Progress in cardiovascular diseases* 2021; 69: 73–83
- Bakhtiary F, Ahmad AE-S, Autschbach R, Benedikt P, Bonaros N, Borger M, Dewald O, Feyrer R, Geißler H-J, Grünenfelder J, Lam KY, Leyh R, Liebold A, Czesla M, Mehdiani A, Pollari F, Salamate S, Strauch J, Vötsch A, Weber A, Wendt D, Botta B, Bramlage P, Zierer A. Impact of pre-existing comorbidities on outcomes of patients undergoing surgical aortic valve replacement - rationale and design of the international IMPACT registry. *Journal of cardiothoracic surgery* 2021; 16: 51
- Bander J, Elmariah S, Aledort LM, Dlott J, Stelzer P, Halperin JL, Kini AS, Sharma SK. Changes in von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in patients with aortic stenosis undergoing valve replacement or balloon valvuloplasty. *Thrombosis and haemostasis* 2012; 108: 86–93

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 2017; 38: 2739–2791

Bendayan M, Messas N, Perrault LP, Asgar AW, Lauck S, Kim DH, Arora RC, Langlois Y, Piazza N, Martucci G, Lefèvre T, Noiseux N, Lamy A, Peterson MD, Labinaz M, Popma JJ, Webb JG, Afilalo J. Frailty and Bleeding in Older Adults Undergoing TAVR or SAVR: Insights From the FRAILTY-AVR Study. *JACC. Cardiovascular interventions* 2020; 13: 1058–1068

Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Stark ME, Shapiro BP, Ung S, Johns GS, Chen D. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity BASS study). *The American journal of cardiology* 2013; 111: 374–381

Bodnar E, Wain WH, Martelli V, Ross DN. Long-term performance of homograft and autograft valves. *Artificial organs* 1980; 4: 20–23

Bolliger D, Dell-Kuster S, Seeberger MD, Tanaka KA, Gregor M, Zenklusen U, Tsakiris DA, Filipovic M. Impact of loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers on blood loss after aortic valve replacement. *British journal of anaesthesia* 2012; 108: 754–762

Bowyer AE, Goodfellow KJ, Seidel H, Westhofen P, Stufano F, Goodeve A, Kitchen S, Makris M. Evaluation of a semi-automated von Willebrand factor multimer assay, the Hydragel 5 von Willebrand multimer, by two European Centers. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2018; 2: 790–799

Brehm MA. Von Willebrand factor processing. *Hamostaseologie* 2017; 37: 59–72

Bretschneider HJ, Gebhard MM, Preusse CJ. Cardioplegia. In: Sperelakis N, Hrsg. *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. Boston, MA: Springer US, 1984: 605–616

Brueck M, Bandorski D, Kramer W. Kongenitale bikuspidale Aortenklappe. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 1983; 2005; 100: 832–833

Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2006; 32: 514–521

Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet (London, England)* 2009; 373: 956–966

Casonato A, Sponga S, Pontara E, Cattini MG, Basso C, Thiene G, Cella G, Daidone V, Gerosa G, Pagnan A. von Willebrand factor abnormalities in aortic valve stenosis: Pathophysiology and impact on bleeding. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 106: 58–66

Coffey S, Cox B, Williams MJA. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 2852–2861

Cohn LH, Collins JJ, DiSesa VJ, Couper GS, Peigh PS, Kowalker W, Allred E. Fifteen-year experience with 1678 Hancock porcine bioprosthetic heart valve replacements. *Annals of surgery* 1989; 210: 435-42; discussion 442-3

Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances* 2021; 5: 301–325

Crist RA, Heikal NM, Rodgers GM, Grenache DG, Smock KJ. Evaluation of a new commercial method for von Willebrand factor multimeric analysis. *International journal of laboratory hematology* 2018; 40: 586–591

Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 2014; 8: 15–24

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HJ, Flachskampf FA. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2006; 95: 620–641

deLeval MR, Taswell HF, Bowie EJ, Danielson GK. Open heart surgery in patients with inherited hemoglobinopathies, red cell dyscrasias, and coagulopathies. *Archives of surgery* (Chicago, Ill. : 1960) 1974; 109: 618–622

Dent JA, Berkowitz SD, Ware J, Kasper CK, Ruggeri ZM. Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87: 6306–6310

Despotis GJ, Levine V, Saleem R, Spitznagel E, Joist JH. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) 1999; 354: 106–110

Deverall PB, Campalani G, Anderson DR. Heart valve replacement. *Archives of Disease in Childhood* 1985; 60: 1111–1112

Egger C, Maas J, Hufen T, Schmitz-Rode T, Steinseifer U. Establishing a method for in vitro investigation of mechanical parameters causing acquired von Willebrand syndrome in ventricular assist devices. *Artificial organs* 2013; 37: 833–839

Eikenboom J, Federici AB, Dirven RJ, Castaman G, Rodeghiero F, Budde U, Schneppenheim R, Batlle J, Canciani MT, Goudemand J, Peake I, Goodeve A, Toso A, Meyer D, Fressinaud E, Mazurier C, Ingerslev J, Vorlova Z, Habart D, Holmberg L, Lethagen S, Pasi J, Hill F. VWF propeptide and ratios between VWF, VWF propeptide, and FVIII in the characterization of type 1 von Willebrand disease. *Blood* 2013; 121: 2336–2339

El-Sayed Ahmad A, Salamate S, Amer M, Sirat S, Akhavuz Ö, Bakhtiary F. The First 100 Cases of Two Innovations Combined: Video-Assisted Minimally Invasive Aortic Valve Replacement Through Right Anterior Mini-Thoracotomy Using a Novel Aortic Prosthesis. *Advances in therapy* 2021; 38: 2435–2446

Fanning JP, Roberts S, Anstey C, Yerkovich S, Lu LY, Poon K, Incani A, Natani S, McCullough J, Winearls J, Fraser JF. Hemostatic Profiles of Patients Who Underwent Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement Versus Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology* 2023; 207: 260–270

Favaloro EJ. The Role of the von Willebrand Factor Collagen-Binding Assay (VWF:CB) in the Diagnosis and Treatment of von Willebrand Disease (VWD) and Way Beyond: A Comprehensive 36-Year History. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2024; 50: 43–80

Favaloro EJ, Oliver S. Evaluation of a new commercial von Willebrand factor multimer assay. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2017; 23: e373-e377

Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92: 2707–2711

Ferraris VA, Hochstetler M, Martin JT, Mahan A, Saha SP. Blood transfusion and adverse surgical outcomes: The good and the bad. *Surgery* 2015; 158: 608–617

Fishbein GA, Fishbein MC. Pathology of the Aortic Valve: Aortic Valve Stenosis/Aortic Regurgitation. *Current cardiology reports* 2019; 21: 81

Flachskampf FA, Daniel WG. Aortenstenose. *Der Internist* 2004; 45: 1281-90; quiz 1291-2

Flint N, Wunderlich NC, Shmueli H, Ben-Zekry S, Siegel RJ, Beigel R. Aortic Regurgitation. *Current cardiology reports* 2019; 21: 65

Flood VH, Kautza BC, Miller CA, Branchford BR, Gill JC, Haberichter SL, Morateck PA, Christopherson PA, Perry CL, Friedman KD, Bellissimo DB, Abshire TC, Di Paola J, Hoots WK, Leissinger C, Lusher JM, Ragni MV, Shapiro A, Lillicrap D, Goodeve AC, Peake IR, Montgomery RR. Common VWF Haplotypes in Normal African-Americans and Caucasians Recruited into the ZPMCB-VWD and Their Impact on VWF Laboratory Testing. *Blood* 2007; 110: 714

Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *British journal of haematology* 2020; 191: 329–339

Foy BH, Sundt TM, Carlson JCT, Aguirre AD, Higgins JM. Human acute inflammatory recovery is defined by co-regulatory dynamics of white blood cell and platelet populations. *Nature Communications* 2022; 13

Frank RD, Lanzmich R, Haager PK, Budde U. Severe Aortic Valve Stenosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2017; 23: 229–234

Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, Wilson PWF, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Tofler GH. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the framingham offspring study. *Circulation* 2008; 118: 2533–2539

Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2016; 102: 109–117

Ghasemzadeh M, Ahmadi J, Hosseini E. Platelet-leukocyte crosstalk in COVID-19: How might the reciprocal links between thrombotic events and inflammatory state affect treatment strategies and disease prognosis? *Thrombosis research* 2022; 213: 179–194

Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood* 1986; 67: 758–761

Goltstein LCMJ, Rooijackers MJP, Görtjes NCC, Akkermans RP, Zegers ES, Pistors R, van Wely MH, van der Wulp K, Drenth JPH, van Geenen EJM, van Royen N. Reduction of Gastrointestinal Bleeding in Patients With Heyde Syndrome Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2022; 15: e011848

Grodecki K, Zbroński K, Przybyszewska-Kazulak E, Olasińska-Wiśniewska A, Wilimski R, Rymuza B, Scisło P, Czub P, Koper D, Kochman J, Pawlak K, Ciepiela O, Grygier M, Jemielity M, Lesiak M, Filipiak KJ, Opolski G, Huczek Z. Pre-procedural abnormal function of von Willebrand Factor is predictive of bleeding after surgical but not transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2019; 48: 610–618

Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M, Putensen C, Popp J. Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac

surgery: a prospective observational cohort study. *Annals of surgery* 2013; 257: 1160–1167

Haberichter SL. von Willebrand factor propeptide: biology and clinical utility. *Blood* 2015; 126: 1753–1761

Hamiko M, Gerdes L, Silaschi M, Seidel H, Westhofen P, Kruppenbacher J, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Bakhtiary F, Velten M, Oezkur M, Duerr GD. Investigation of von Willebrand factor multimer abnormalities before and after aortic valve replacement using the Hydragel-5 assay. *Thrombosis research* 2024; 241: 109094

Harring G. Resultate nach primärem und sekundärem Aortenklappenersatz

Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive care medicine* 2012; 38: 62–68

Hirji SA, Ramirez-Del Val F, Ejiofor JI, Lee J, Norman AV, McGurk S, Pelletier MP, Aranki S, Rawn J, Shekar PS, Hunninghake GM, Kaneko T. Significance of Interstitial Lung Disease on Outcomes Following Cardiac Surgery. *The American journal of cardiology* 2019; 124: 1133–1139

Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Deutsches Arzteblatt international* 2008; 105: 143–148

Horiuchi H. A hemostatic disorder caused by high shear stress: acquired von Willebrand syndrome. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology* 2018; 59: 2233–2237

Hosseini E, Ahmadi J, Kargar F, Ghasemzadeh M. Coronary artery bypass grafting (CABG) induces pro-inflammatory and immunomodulatory phenotype of platelets in the absence of a pro-aggregatory state. *Microvascular research* 2024; 153: 104669

Huck V, Schneider MF, Gorzelanny C, Schneider SW. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. *Thrombosis and haemostasis* 2014; 111: 598–609

Icheva V, Nowak-Machen M, Budde U, Jaschonek K, Neunhoeffler F, Kumpf M, Hofbeck M, Schlensak C, Wiegand G. Acquired von Willebrand syndrome in congenital heart disease surgery: results from an observational case-series. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2018; 16: 2150–2158

lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal* 2003; 24: 1231–1243

James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genetics in medicine* : official journal of the American College of Medical Genetics 2011; 13: 365–376

Kanaji S, Fahs SA, Shi Q, Haberichter SL, Montgomery RR. Contribution of platelet vs. endothelial VWF to platelet adhesion and hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2012; 10: 1646–1652

Kanda H, Yamakuchi M, Matsumoto K, Mukaihara K, Shigehisa Y, Tachioka S, Okawa M, Takenouchi K, Oyama Y, Hashiguchi T, Imoto Y. Dynamic changes in platelets caused by shear stress in aortic valve stenosis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*; 77: 71–81

Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44: 1453–1462

Kellermair J, Ott HW, Spannagl M, Tomasits J, Kammler J, Blessberger H, Reiter C, Steinwender C. Characterization of Von Willebrand Factor Multimer Structure in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis* : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2018; 24: 496–501

Kim JB, Ejiofor JI, Yamine M, Camuso JM, Walsh CW, Ando M, Melnitchouk SI, Rawn JD, Leacche M, MacGillivray TE, Cohn LH, Byrne JG, Sundt TM. Are homografts superior to conventional prosthetic valves in the setting of infective endocarditis involving the aortic

valve? The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2016; 151: 1239-46, 1248.e1-2

Klein AA, Collier T, Yeates J, Miles LF, Fletcher SN, Evans C, Richards T. The ACTA PORT-score for predicting perioperative risk of blood transfusion for adult cardiac surgery. British journal of anaesthesia 2017; 119: 394–401

Kostrzewa B, Rybak Z. Rys historyczny, teraźniejszość i przyszłość biomateriałów wykorzystywanych w sztucznych zastawkach serca. Polimery w medycynie 2013; 43: 183–189

Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T. Physiologie des Herzens und des Kreislaufs. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege 2016: 646–663

Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. The New England journal of medicine 2016; 375: 2067–2080

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. The New England journal of medicine 2010; 363: 1597–1607

Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, Hraiech S, Jung B, Kipnis E, Launey Y, Luyt C-E, Margetis D, Michel F, Mokart D, Montravers P, Monsel A, Nseir S, Pugin J, Roquilly A, Velly L, Zahar J-R, Bruyère R, Chanques G. Hospital-acquired pneumonia in ICU. Anaesthesia, critical care & pain medicine 2018; 37: 83–98

Lethagen S. Desmopressin (DDAVP) and hemostasis. Annals of hematology 1994; 69: 173–180

Li Y, Xi Y, Wang H, Sun A, Wang L, Deng X, Chen Z, Fan Y. Development and validation of a mathematical model for evaluating shear-induced damage of von Willebrand factor. Computers in biology and medicine 2023; 164: 107379

Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Généreux P, Piérard LA, O'Gara PT, Bonow RO. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC. Cardiovascular imaging* 2020; 13: 481–493

Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular research* 1997; 34: 255–265

Loeffelbein F, Funk D, Nakamura L, Zieger B, Grohmann J, Siepe M, Kroll J, Stiller B. Shear-stress induced acquired von Willebrand syndrome in children with congenital heart disease. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2014; 19: 926–932

Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1954–1956

Lu R-N, Yang S, Wu HM, Zheng XL. Unconjugated bilirubin inhibits proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 protease. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2015; 13: 1064–1072

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2019; 380: 1695–1705

Mannucci PM. New therapies for von Willebrand disease. *Blood Advances* 2019; 3: 3481–3487

Mannucci PM, Parolari A, Canciani MT, Alemanni F, Camera M. Opposite changes of ADAMTS-13 and von Willebrand factor after cardiac surgery. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2005; 3: 397–399

Marggraf O, Schneppenheim S, Daubmann A, Budde U, Seiffert M, Reichenspurner H, Treede H, Blankenberg S, Diemert P. Correction of acquired von Willebrand syndrome by transcatheter aortic valve implantation. *The Journal of invasive cardiology* 2014; 26: 654–658

Matsuura K, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Miyazaki M. The effect of preoperative aspirin administration on postoperative level of von Willebrand factor in off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart and vessels* 2009; 24: 169–174

Mazur P, Natorska J, Ząbczyk M, Krzych Ł, Litwinowicz R, Kędziora A, Kapelak B, Undas A. Von Willebrand factor in aortic or mitral valve stenosis and bleeding after heart valve surgery. *Thrombosis research* 2021; 198: 190–195

Meiring M, Coetzee M, Kelderman M, Badenhorst P. Laboratory diagnosis and management of von Willebrand disease in South Africa. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011; 37: 576–580

Mikkelsen MM, Fenger-Eriksen C, Johnsen SP, Christensen TD, Sørensen B. No excess surgical blood loss in patients with acquired type 2A von Willebrand disease. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2011; 45: 120–126

Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Izumi C, Nakatsuma K, Inoko M, Shirai S, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Miyake M, Mitsuoka H, Hirano Y, Sasa T, Nagao K, Inada T, Nishikawa R, Takeuchi Y, Matsuda S, Yamane K, Su K, Komasa A, Ishii K, Kato Y, Takabayashi K, Watanabe S, Saito N, Minatoya K, Kimura T. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction During Follow-Up in Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC. Cardiovascular interventions* 2019; 12: 2499–2511

Mongan PD, Hosking MP. The role of desmopressin acetate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. A controlled clinical trial with thromboelastographic risk stratification. *Anesthesiology* 1992; 77: 38–46

Muller Moran HR, Eikelboom R, Lodewyckx C, Yan W, Zelentsov I, Arora RC, Yamashita MH. Two-year outcomes from the PARTNER 3 trial: where do we stand? *Current opinion in cardiology* 2021; 36: 141–147

Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 997–1008

Nagao K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T,

Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T. Anemia in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Scientific Reports* 2019; 9

Nägele H, Döring V, Rödiger W, Kalmár P. Aortenklappenersatz mit Homografts. Eine Übersicht. *Herz* 2000; 25: 651–658

Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41: 734-44; discussion 744-5

Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. *Thrombosis research* 2016; 139: 85–89

Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2008; 14: 171–232

O'Brien JR, Etherington MD, Brant J, Watkins J. Decreased platelet function in aortic valve stenosis: high shear platelet activation then inactivation. *British heart journal* 1995; 74: 641–644

Olszowska M. Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2011; 121: 409–413

O'Sullivan JM, Ward S, Lavin M, O'Donnell JS. von Willebrand factor clearance - biological mechanisms and clinical significance. *British journal of haematology* 2018; 183: 185–195

Othman M. Platelet-type von Willebrand disease: a rare, often misdiagnosed and underdiagnosed bleeding disorder. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011; 37: 464–469

Panzer S, Badr Eslam R, Schneller A, Kaider A, Koren D, Eichelberger B, Rosenhek R, Budde U, Lang IM. Loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers mainly

affects platelet aggregation in patients with aortic stenosis. *Thrombosis and haemostasis* 2010; 103: 408–414

Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, Zanobini M, Sala A, Steffan A, Ruggeri ZM. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2000; 102: 1290–1295

Passaroni AC, Silva MAdM, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2015; 30: 235–245

Pawlitschek F, Keyl C, Zieger B, Budde U, Beyersdorf F, Neumann F-J, Stratz C, Nührenberg TG, Trenk D. Alteration of von Willebrand Factor after Transcatheter Aortic Valve Replacement in the Absence of Paravalvular Regurgitation. *Thrombosis and haemostasis* 2018; 118: 103–111

Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation* 2009; 119: 1034–1048

Pibarot P, Ternacle J, Jaber WA, Salaun E, Dahou A, Asch FM, Weissman NJ, Rodriguez L, Xu K, Annabi M-S, Guzzetti E, Beaudoin J, Bernier M, Leipsic J, Blanke P, Clavel M-A, Rogers E, Alu MC, Douglas PS, Makkar R, Miller DC, Kapadia SR, Mack MJ, Webb JG, Kodali SK, Smith CR, Herrmann HC, Thourani VH, Leon MB, Hahn RT. Structural Deterioration of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Bioprostheses in the PARTNER-2 Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76: 1830–1843

Pikta M, Vasse M, Smock KJ, Moser KA, van DM-A, Lejniece S, Szanto T, Bautista H, Nouadje G, Banys V. Establishing reference intervals for von Willebrand factor multimers. *Journal of medical biochemistry* 2022; 41: 115–121

Pikta M, Zemtsovskaja G, Bautista H, Nouadje G, Szanto T, Viigimaa M, Banys V. Preclinical evaluation of a semi-automated and rapid commercial electrophoresis assay for von Willebrand factor multimers. *Journal of clinical laboratory analysis* 2018; 32: e22416

Pileggi S, Chiara B de, Magnoli M, Franzosi MG, Merlanti B, Bianchini F, Moreo A, Romeo G, Russo CF, Rizzo S, Basso C, Martinelli L, Maseri A. Sequencing of NOTCH1 gene in

an Italian population with bicuspid aortic valve: Preliminary results from the GISSI OUTLIERS VAR study. *Gene* 2019; 715: 143970

Pires P, Costa I, Raposo A. You Can't Heyde Forever. *European journal of case reports in internal medicine* 2018; 5: 896

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100

Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63: 1972–1981

Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, Simmons CA, Masters KS, Mathieu P, O'Brien KD, Schoen FJ, Towler DA, Yoganathan AP, Otto CM. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process A Review and Agenda for Research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. *Circulation* 2011; 124: 1783–1791

Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1180–1182

Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *American family physician* 2004; 69: 299–304

Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet (London, England)* 1967; 2: 956–958

Roth N, Heidel C, Xu C, Hubauer U, Wallner S, Meindl C, Holzamer A, Hilker M, Creutzenberg M, Sossalla S, Maier L, Jungbauer C, Debl K. The impact of bicuspid aortic valve morphology on von Willebrand factor function in patients with severe aortic stenosis and its change after TAVI. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2022; 111: 1348–1357

Ruggeri ZM, Zimmerman TS. von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Blood* 1987; 70: 895–904

Sadler JE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *The New England journal of medicine* 2003; 349: 323–325

Sadler JE. von Willebrand factor: two sides of a coin. *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH 2005; 3: 1702–1709

Sanders YV, Groeneveld D, Meijer K, Fijnvandraat K, Cnossen MH, van der Bom JG, Coppens M, Meris J de, Laros-van Gorkom BAP, Mauser-Bunschoten EP, Leebeek FWG, Eikenboom J. von Willebrand factor propeptide and the phenotypic classification of von Willebrand disease. *Blood* 2015; 125: 3006–3013

Scheja A, Akesson A, Geborek P, Wildt M, Wollheim CB, Wollheim FA, Vischer UM. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis research* 2001; 3: 178–182

Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased resource utilisation, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Annals of cardiac anaesthesia* 2008; 11: 15–19

Sedaghat A, Kulka H, Sinning J-M, Falkenberg N, Driesen J, Preisler B, Hammerstingl C, Nickenig G, Pötzsch B, Oldenburg J, Hertfelder H-J, Werner N. Transcatheter aortic valve implantation leads to a restoration of von Willebrand factor (VWF) abnormalities in patients with severe aortic stenosis - Incidence and relevance of clinical and subclinical VWF dysfunction in patients undergoing transfemoral TAVI. *Thrombosis research* 2017; 151: 23–28

Sef D, Krajnc M, Klokocovnik T. Minimally invasive aortic valve replacement with sutureless bioprosthesis through right minithoracotomy with completely central cannulation-Early results in 203 patients. *Journal of cardiac surgery* 2021; 36: 558–564

Segesser L von. Prinzipien und Entwicklungsschritte der extrakorporalen Zirkulation. In: Ziemer G, Haverich A, Hrsg. *Herzchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010: 73–109

Sever K, Konukoglu O, Yildirim O, Kilercik H, Mansuroglu D. Sutureless Aortic Valve Replacement. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 2021; 31: 891–896

Shahian DM, He X, Jacobs JP, Rankin JS, Welke KF, Filardo G, Shewan CM, O'Brien SM. The Society of Thoracic Surgeons Isolated Aortic Valve Replacement (AVR) Composite Score: a report of the STS Quality Measurement Task Force. *The Annals of thoracic surgery* 2012; 94: 2166–2171

Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, Lobdell KW, Vassileva C, Wyler von Ballmoos MC, Thourani VH, Rankin JS, Edgerton JR, D'Agostino RS, Desai ND, Feng L, He X, O'Brien SM. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development. *The Annals of thoracic surgery* 2018; 105: 1411–1418

Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *American family physician* 2011; 83: 719–724

Shiozaki S, Takagi S, Goto S. Prediction of Molecular Interaction between Platelet Glycoprotein Iba and von Willebrand Factor using Molecular Dynamics Simulations. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2016; 23: 455–464

Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55: 2789–2800

Smock KJ. Von Willebrand factor testing ratios in the diagnosis and subtyping of von Willebrand disease. *International journal of laboratory hematology* 2023; 45 Suppl 2: 23–29

Solomon C, Budde U, Schneppenheim S, Czaja E, Hagl C, Schoechl H, Depka M von, Rahe-Meyer N. Acquired type 2A von Willebrand syndrome caused by aortic valve disease corrects during valve surgery. *British journal of anaesthesia* 2011; 106: 494–500

Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck K-H, Schäfer U. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC. Cardiovascular interventions* 2015; 8: 692–700

Steinlechner B, Zeidler P, Base E, Birkenberg B, Ankersmit HJ, Spannagl M, Quehenberger P, Hiesmayr M, Jilma B. Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *The Annals of thoracic surgery* 2011; 91: 1420–1426

Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 29: 630–634

Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2014; 25: 206–216

Sucker C, Feindt P, Zotz RB, Litmathe J. No evidence for increased intraoperative bleeding in aortic-valve stenosis: a comparative analysis of haemotherapy in 136 patients undergoing aortic-valve replacement. *Acta cardiologica* 2010; 65: 675–679

Tamura T, Horiuchi H, Imai M, Tada T, Shiomi H, Kuroda M, Nishimura S, Takahashi Y, Yoshikawa Y, Tsujimura A, Amano M, Hayama Y, Imamura S, Onishi N, Tamaki Y, Enomoto S, Miyake M, Kondo H, Kaitani K, Izumi C, Kimura T, Nakagawa Y. Unexpectedly High Prevalence of Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Severe Aortic Stenosis as Evaluated with a Novel Large Multimer Index. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2015; 22: 1115–1123

Theis SR, Turner SD. StatPearls. Treasure Island (FL) 2019

Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thrombosis research* 2012; 130 Suppl 2: S2-6

Topal AE, Eren MN. Risk factors for the development of pneumonia post cardiac surgery. *Cardiovascular journal of Africa* 2012; 23: 212–215

Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994; 83: 2171–2179

Tsai H-M. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2003; 29: 479–488

Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, Gries FA. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation* 1990; 20: 166–170

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, Bonis M de, Paulis R de, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal* 2022; 43: 561–632

van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, Jeanpierre E, Levade M, Hurt C, Rousse N, Dally J-B, Debry N, Dallongeville J, Vincentelli A, Delhay C, Auffray J-L, Juthier F, Schurtz G, Lemesle G, Caspar T, Morel O, Dumonteil N, Duhamel A, Paris C, Dupont-Prado A, Legendre P, Mouquet F, Marchant B, Hermoire S, Corseaux D, Moussa K, Manchuelle A, Bauchart J-J, Loobuyck V, Caron C, Zawadzki C, Leroy F, Bodart J-C, Staels B, Goudemand J, Lenting PJ, Susen S. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 335–344

van Belle E, Rauch A, Vincentelli A, Jeanpierre E, Legendre P, Juthier F, Hurt C, Banfi C, Rousse N, Godier A, Caron C, Elkalioubie A, Corseaux D, Dupont A, Zawadzki C, Delhay C, Mouquet F, Schurtz G, Deplanque D, Chinetti G, Staels B, Goudemand J, Jude B, Lenting PJ, Susen S. Von Willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic valve interventions. *Circulation research* 2015; 116: 1193–1201

Varghese SS, Hetu M-F, Bowman M, Herr J, Al-Turki M, Jaff Z, James P, Malik P, Payne D, Johri AM. Impact of transcatheter aortic valve implantation on circulating von Willebrand factor in patients with severe aortic stenosis. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2023; 29: 1306–1312

Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, Klima G, Martinowitz U, Fries D. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2007; 5: 1019–1025

Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 2003; 349: 343–349

Vischer UM, Herrmann FR, Peyrard T, Nzietchueng R, Benetos A. Plasma von Willebrand factor and arterial aging. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005; 3: 794–795
 Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both? *The Annals of thoracic surgery* 2011; 91: 1780–1790

Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P, Utley M. The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; 39: 924–930

Wang W, Maimaiti A, Zhao Y, Zhang L, Tao H, Nian H, Xia L, Kong B, Wang C, Liu M, Wei L. Analysis of Serum Metabolites to Diagnose Bicuspid Aortic Valve. *Scientific Reports* 2016; 6: 37023

Weinstein M, Ware JA, Troll J, Salzman E. Changes in von Willebrand factor during cardiac surgery: effect of desmopressin acetate. *Blood* 1988; 71: 1648–1655

Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G, Gudnason V, Di Angelantonio E. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses. *PloS one* 2013; 8: e55175

Yashige M, Inoue K, Zen K, Kobayashi R, Nakamura S, Fujimoto T, Takamatsu K, Sugino S, Yamano M, Yamano T, Nakamura T, Doman T, Teramukai S, Horiuchi H, Itoh Y, Matoba S. Gastrointestinal Angiodysplasia before and after Treatment of Severe Aortic Stenosis. *The New England journal of medicine* 2023; 389: 1530–1532

Zelis JM, Zimmermann FM, Andriessen FPJ, Houthuizen P, van de Ven J, Leuversman J, Johnson NP, Pijls NHJ, Scharnhorst V, van 't Veer M, Tonino PAL. Assessment of exercise-induced changes in von Willebrand factor as a marker of severity of aortic stenosis. *Open Heart* 2020; 7

Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *The Journal of biological chemistry* 2001; 276: 41059–41063

Zhou JY, Liew D, Duffy SJ, Walton A, Htun N, Stub D. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *Heart, lung & circulation* 2021; 30: 547–554

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie unter Betreuung von Prof. Dr. Welz durchgeführt. Die Konzeption der Studie und der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Hamiko, Prof. Dürr, sowie Dr. Seidel.

Die klinische Studie wurde nach Einarbeitung durch Dr. Hamiko selbstständig durchgeführt. Teilweise hatte ich aus logistischen Gründen, wie beispielsweise schwierigen Venenverhältnissen, Unterstützung bei der Blutentnahme durch die Kolleg*innen der Herzchirurgie. Die echokardiographischen Parameter wurden von erfahrenen ärztlichen Kolleg*innen der Herzchirurgie erhoben. Ein Teil der Laborwerte wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes in Form der Routinediagnostik im Zentrallabor erhoben. Die Laborproben wurden hinsichtlich der VWF Parameter durch das CBT Labor und Dr. Seidel ausgewertet. Die Daten wurden von mir eigenständig zusammengetragen. Die fehlenden Parameter, sowie die Scores und teilweise die extern erfolgten echokardiographischen Parameter wurden eigenständig berechnet oder erfragt. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig zusammengestellt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, sowie nach Anleitung durch Dr. Hamiko und Prof. Dürr.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich als LLM das Programm DeepL, um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskriptes zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Veröffentlichungen

Teile der Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Hamiko M, Gerdes L, Silaschi M, Seidel H, Westhofen P, Kruppenbacher J, Hertfelder HJ, Oldenburg J, Bakhtiary F, Velten M, Oezkur M, Duerr GD. Investigation of von Willebrand factor multimer abnormalities before and after aortic valve replacement using the Hydragel-5 assay. *Thrombosis research* 2024; 241: 109094

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.109094>

11. Danksagung

Mein Dank gilt allen Menschen, die mich auf den unterschiedlichsten Weisen während der Erstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Armin Welz für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit meine Arbeit zu verfassen danken. Des Weiteren möchte ich seinem Nachfolger, Prof. Dr. Farhad Bakthiary danken, der mir ermöglichte meine Promotion weiter zu verfolgen.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Betreuer Dr. med. Marwan Hamiko für die kontinuierliche Betreuung und Korrektur der Arbeit. Vielen Dank für dein Engagement und deine Unterstützung in den letzten Jahren. Danken möchte ich auch Dr. Holger Seidel und dem gesamten CBT- Team, sowie Dr. Daniel Dürr, die einen großen Beitrag zu dem Forschungsteil dieser Arbeit beigetragen haben. Mein Dank gilt ebenso dem gesamten Team der Herzchirurgie der Uniklinik Bonn für die Unterstützung im Verlauf der klinischen Studie dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Insbesondere meinem Vater, der immer mein größtes Vorbild ist und nicht nur Telekommunikation, sondern auch Microsoft Word im Schlaf beherrscht, meiner Mutter für die Unterstützung in allen Lebenslagen und weil ich ohne sie nicht der Mensch wäre, der ich heute bin. Außerdem danke ich meiner Stiefmutter für die konstante Versorgung mit Süßigkeiten und guten Ratschlägen und meinem Freund für den seelischen Beistand, die Motivationsreden, die Formatierungsnachhilfe und dafür, dass er das Beste ist, was mir je passiert ist. Ohne euch hätte ich weder mein Medizinstudium geschafft, noch diese Arbeit jemals fertiggestellt und ich kann nicht in Worte fassen wie dankbar ich euch für alles bin.

Danken möchte ich außerdem meinem Opa der dies leider nicht mehr lesen wird, dafür, dass er nicht nur der sturste, sondern auch der stärkste Mensch dieser Welt war und immer an mich geglaubt hat.