

**Der Einfluss von perkutanem Aortenklappenersatz auf
die von-Willebrand-Funktion bei Patienten mit
hochgradiger Aortenklappenstenose**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Hannah Christina Kulka

aus Bonn

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Nikos Werner
2. Gutachter: PD Dr. Jens Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.06.2018

Medizinische Klinik II – Innere Medizin (Kardiologie, Angiologie und Pneumologie)
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	6
2.	Einleitung	7
2.1	Die Aortenklappenstenose, ihre Genese und typische Symptomatik	7
2.1.1	Pathogenese der degenerativen Aortenklappenstenose	7
2.1.2	Die angeborene Aortenklappenstenose	9
2.1.3	Die rheumatische Aortenklappenstenose	9
2.1.4	Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	9
2.2	Prognose	10
2.3	Diagnosestellung	11
2.4	Therapie der Aortenklappenstenose	13
2.4.1	Chirurgischer Aortenklappenersatz	15
2.4.2	TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation)	15
2.5	Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	19
2.5.1	Die Entdeckung des VWD	19
2.5.2	Klassifizierung der verschiedenen Typen des VWD und ihre Symptomatik	19
2.5.3	Diagnostischer Algorithmus	21
2.5.4	Das erworbene von-Willebrand-Syndrom (AVWS)	27
2.6	Assoziation von Aortenklappenstenose und Störungen der Hämostase	28
2.6.1	Aortenklappenstenose und gastrointestinale Blutungen	28
2.6.2	Der von-Willebrand-Faktor und seine Funktion	29
2.6.3	Strukturelle und funktionelle Veränderungen des VWF durch die Aortenklappenstenose	30
2.6.4	Die Pathogenese des Heyde-Syndroms	31
2.6.5	Verschiedene therapeutische Ansätze des VWD	33
2.7	Fragestellung	35
3.	Methoden	37
3.1	Studiendesign	37

3.2	Antithrombotische Therapie	38
3.3	Von-Willebrand-Faktor-Antigen-Bestimmung	38
3.4	Von-Willebrand-Faktor: Ristocetin-Kofaktoraktivität und Kollagen-Bindungs-Test	39
3.5	Aktivitäts-Antigen-Quotient zur genauen Differenzierung der Subtypen	40
3.6	Analyse der großen VWF Multimere (HMW VWF Multimere)	40
3.7	Densitometrie	41
3.8	Statistische Analyse	42
4.	Ergebnisse	43
4.1	Ergebnisse der präoperativen Evaluation des Studienkollektives	43
4.2	Ergebnisse der postinterventionellen Phase – der Einfluss von TAVI	46
4.3	Outcome nach TAVI	48
5.	Diskussion	50
5.1	Vergleich unserer Ergebnisse mit Ergebnissen von Studien nach chirurgischem Aortenklappenersatz	52
5.1.1	Präoperativ erhobene VW-Parameter	52
5.1.2	Veränderung der VW-Parameter nach TAVI	53
5.1.3	Das Heyde-Syndrom und das AVWS	53
5.1.4	Zusammenhang zwischen postinterventionellem Outcome, postinterventionell auftretenden Blutungskomplikationen und HMW VWF Multimerverlust bzw. veränderten VWF-Parametern	54
5.2	Kritische Betrachtung unserer Messungen	55
5.2.1	Interpretation des VWF-Antigens	55
5.2.2	Ristocetin-Kofaktor-Aktivität	56
5.2.3	Aktivitäts-Antigen-Quotient	56
5.3	Klinische Relevanz der Ergebnisse	57
5.3.1	Möglichkeiten der Verbesserung des präoperativen Managements im Hinblick auf Diagnostik und Therapie	60
5.4	Limitationen der Studie	61

6.	Zusammenfassung	62
7.	Tabellenverzeichnis	64
8.	Abbildungsverzeichnis	64
9.	Anhang	65
10.	Literaturverzeichnis	66
11.	Danksagung	74

1. Abkürzungsverzeichnis

AKE	Aortenklappenersatz
AKS	Aortenklappenstenose
ANV	Akutes Nierenversagen
aPTT	Aktivierte Prothrombinzeit
AVA	aortic valve area
AVWS	erworbenes von-Willebrand-Syndrom
BNP	brain natriuretic peptide
BT	Blutungszeit
CI	Konfidenzintervall
CMR	Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DDAVP	1-Desamino-8-D-Argininvasopressin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FVIII	Faktor VIII
FVIII:C	factor VIII clotting activity
HES	Hydroxyethylstärke
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
HMW	high molecular weight
kDA	Kilodalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low density lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MPG	Mittlerer Druckgradient
MRCT	Mehrschicht-Computertomographie
OD	Optische Dichte
PCI	Perkutane Koronarintervention
PVL	Paravalvuläre Leckage
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RIPA	ristocetin induced platelet adhaesion
ROC	Receiving operating characteristic
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement
TGF β	Transforming growth factor beta
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
VARC	Valva Academic Research Consortium
VEGF-A	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-A
VWD	von- Willebrand-Syndrom
VWF	von- Willebrand-Faktor
VWF:Ag	von- Willebrand-Faktor Antigen
VWF:RCo	von- Willebrand-Faktor Ristocetin-Kofaktoraktivität
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome

2. Einleitung

2.1 Die Aortenklappenstenose, ihre Genese und typische Symptomatik

Die Aortenklappenstenose (AKS) ist in Europa und Nordamerika der Herzklappenfehler mit der höchsten Prävalenz beim Erwachsenen und zählt nach der arteriellen Hypertonie und der Koronaren Herzerkrankung zu der dritthäufigsten Ursache einer kardiovaskulären Erkrankung (35).

Grundsätzlich wird zwischen erworbener und angeborener Aortenklappenstenose unterschieden. Die erworbene AKS kann des Weiteren degenerativer oder rheumatischer Genese sein, wobei erstere mit circa 80 % (35) am häufigsten auftritt. Im Kollektiv der >65-jährigen sind Anzeichen einer beginnenden Aortenklappenstenose mit einer Prävalenz von 20-30 % zu finden (35).

2.1.1 Pathogenese der degenerativen Aortenklappenstenose

Die Aortenklappe besteht aus einer Endothelzellschicht, Interstitialzellen sowie Extrazellulärmatrix wie beispielsweise Kollagen, Elastin und amorphem glykosaminoglykanhaltigem Material (64). Die Interstitialzellen nehmen für die einwandfreie Funktion einer Aortenklappe eine wichtige Position ein. Sie sind für die Synthese der Extrazellulärmatrix zuständig und regulieren Enzyme, die das Remodeling des valvulären Apparates (2) katalysieren (64).

Die Genese der degenerativen Aortenklappenstenose ist ein primär-degenerativ sklerosierender Mechanismus, dem meist drei Prozesse zu Grunde liegen:

- 1) die Akkumulation von Lipiden
- 2) der Ablauf eines entzündlichen Geschehens
- 3) und die anschließende Kalzifizierung der Klappensegel (35).

Im Einzelnen kommt es im Prozess der Degeneration zunächst zur Ablagerung von LDL, Lipoprotein A und der Oxidierung desselben, was zur Entstehung einer inflammatorischen Reaktion führt. Erhöhte Werte von Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor-alpha sind für die Zerstörung des Klappengewebes und die Entzündungsreaktion verantwortlich. Die Einwanderung von T-Lymphozyten und Makrophagen bewirkt eine verstärkte Aktivierung von Interstitialzellen, welche eine

osteoblastische Transformation (64) durchlaufen. An den Klappentaschen entstehen Kalziumablagerungen und es kommt zur Bildung von knochenhaltigem Material (36). Als mögliche Ursache der Kalziumablagerungen in der Extrazellulärmatrix wurde die Präsenz verschiedener typischerweise in Knochensubstanz vorkommender Proteine, wie zum Beispiel dem Osteopontin festgestellt, welche die Grundsubstanz für die Knochenentstehung darstellen (63). In diesem Zusammenhang konnte eine komplexe Interaktion zwischen dem von Osteoblasten sezernierten Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL) und dessen Rezeptor Receptor Activator of NF- κ B (RANK) nachgewiesen werden, welche in Anwesenheit von Entzündungsprozessen sowie oxidativem Stress verstärkt abläuft und ebenfalls an der Knochenentstehung beteiligt ist (41). Erhöhte Konzentrationen der oben genannten Entzündungsmediatoren bewirken einen Anstieg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-A (VEGF-A) sowie des transformierenden Wachstumsfaktors β (TGF β), die ihrerseits die Gefäßeinsprossung in das Klappengewebe fördern und sich generell progressiv auf die Kalzifizierung auswirken (13, 20). Es kommt schließlich zu einer reaktiven Bindegewebsproliferation und Verdickung der Aortenklappe.

Ähnliche Pathomechanismen sind bekanntlich auch an der Entstehung von Arteriosklerose beteiligt (48), so dass auch bezüglich der Risikofaktoren einige Parallelen zwischen beiden kardiovaskulären Erkrankungen bestehen. Patienten fortgeschrittenen Alters, männlichen Geschlechts, bei welchen eine Hypercholesterinämie, Hypertonie oder ein Diabetes mellitus nachgewiesen werden kann, besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko eine Arteriosklerose zu entwickeln sowie an einer Aortenklappenstenose zu erkranken (48). Durch den Blutfluss entlang der Klappen kommt es physiologischer Weise zu Läsionen im Bereich der Endothelzellen, welche sich beim jungen Menschen durch teilende Endothelzellen und zirkulierende Progenitorzellen aus dem Knochenmark regenerieren. Im Alter sinken die Anzahl der Progenitorzellen und die Regenerationsfähigkeit nimmt drastisch ab, weshalb Entzündungen und kalzifizierende Prozesse verstärkt ablaufen (48).

Abgesehen von den oben genannten klassischen Risikofaktoren wird auch der Einfluss genetischer Faktoren vermutet. Genpolymorphismen des Apolipoproteins E sowie ein bestimmtes Allel des Vitamin-D-Rezeptors bewirken einen Progress der Kalzifizierung (57, 59).

2.1.2 Die angeborene Aortenklappenstenose

Die angeborene Aortenklappenstenose ist die zweithäufigste Entität und ist meist bei jüngeren Patienten zu finden. Die häufigste Ursache für die Stenose ist eine fehlerhafte, bikuspidale Anlage der Klappentaschen. Meist wird eine solche Klappenerkrankung erst im 40. oder 50. Lebensjahr diagnostiziert und tritt in 80 % der Fälle isoliert auf. In 20 % der Fälle ist sie mit weiteren Vitien assoziiert, wie zum Beispiel einem offenen Ductus Botalli oder einer Aortenisthmusstenose (80).

2.1.3 Die rheumatische Aortenklappenstenose

Die seltenste Ursache für eine Aortenklappenstenose ist das rheumatische Fieber, in dessen Verlauf es zu einer Verwachsung der drei semilunaren Aortenklappentaschen kommt. Häufiger wird durch das rheumatische Fieber die Mitralklappe geschädigt, so dass die meisten rheumatischen Aortenklappenstenosen mit dem Auftreten einer Mitralklappenstenose vergesellschaftet sind (79).

2.1.4 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Eine gesunde Aortenklappe weist eine Öffnungsfläche von 3-4 cm² auf. Bevor eine Aortenklappenstenose mit Symptomen einhergeht, ist häufig bereits ein Großteil der Öffnungsfläche reduziert. Von einer hochgradigen Aortenklappenstenose, die mit Symptomen vergesellschaftet ist, spricht man bei einer Öffnungsfläche von unter 1 cm². Liegt die Öffnungsfläche bei unter 0,8 cm² wird sie als kritisch eingestuft (siehe Tabelle 1) (79).

Hämodynamische Auswirkungen sind allerdings bereits bei einer Abnahme der Klappenöffnungsfläche um 50 % zu beobachten. Durch den erhöhten Widerstand, der durch die verringerte Öffnungsfläche bedingt ist, steigt der transvalvuläre Druck, welcher unter physiologischen Bedingungen nicht mehr als wenige mmHg betragen sollte (58). Die Flussrate über der Aortenklappe sinkt und intraventrikulär kommt es aufgrund erhöhter Vorlast zu einer Druckbelastung. Die Folge ist eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels um eine Erhöhung der Wandspannung zu vermeiden und um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten (10). Im Bereich der Stenose kommt es zu einem Anstieg der Fließgeschwindigkeit – ein Mechanismus, der auch in der Diagnostik für die

Einteilung der Stenose in verschiedene Schweregrade von Bedeutung ist (58, 79). Während die systolische Funktionsfähigkeit des Ventrikels meist über lange Zeit erhalten bleibt, entwickelt sich aufgrund der weiter zunehmenden Hypertrophie des Myokards eine diastolische Dysfunktion (siehe Anhang) (31, 32). Studien konnten feststellen, dass die Hypertrophie nach einiger Zeit zu einer erhöhten Kollagensynthese, interstitiellen Fibrosierung sowie zu einem Untergang von Myozyten führt. Diese Vorgänge sind unter anderem dafür verantwortlich, dass die Compliance des linken Ventrikels abnimmt (10). Bei extremer Hypertrophie kann es zu einer relativen Einschränkung der Koronarperfusion kommen. Der erhöhte endsystolische Druck resultiert letztlich in einer Lungenstauung, welche zur Symptomatik der Leistungsminderung und Dyspnoe führen kann. Die erhöhte Wandspannung und ein erhöhter Sauerstoffbedarf des hypertrophen Myokards lösen zudem nicht selten pektanginöse Beschwerden aus (32, 51, 61).

2.2 Prognose

Häufig treten die oben genannten und andere typische Symptome, zu denen auch Synkopen zählen und die vor allem auf einer Sauerstoffminderversorgung der einzelnen Körperpartien beziehungsweise Geweben basieren, erst nach langer symptomfreier Periode auf. Wie lange ein Patient symptomfrei bleibt, ist sehr unterschiedlich. Bezüglich dieses symptomfreien Intervalls zeigen Studien, dass die Wahrscheinlichkeit, dass über fünf Jahre lang keinerlei kardiovaskuläre Ereignisse auftreten, bei unter 50 % liegt (34). Faktoren, die auf ein schnelles Fortschreiten der Klappenerkrankung hinweisen, sind eine bestehende koronararterielle Erkrankungen, ein erhöhtes Serum-BNP, erhöhte Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe mit über 4 m/s und ein Patientenalter von über 50 Jahren (58).

Weist der Patient einmal Symptome auf, ist seine Lebenserwartung ohne chirurgische Intervention stark reduziert. Liegen pektanginöse Beschwerden vor, ist die mittlere Überlebensdauer bei ausbleibendem Herzklappenersatz auf fünf, im Falle des Vorliegens von Synkopen auf drei und bei Herzinsuffizienz auf zwei Jahre vermindert. Bestehen die Symptome über ein Jahr, liegt die Ein-Jahres-Mortalität bei 38 % und die Fünf-Jahres-Sterblichkeit bei 68 % (83).

Der plötzliche Herztod ist bei symptomatischen Patienten eine häufige Komplikation, während er in asymptomatischen Fällen - trotz des Vorliegens einer schweren Stenose - mit einer Inzidenz von $< 1\%$ eher selten eintritt (56).

Die Prognose einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose ist somit mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 15-50 % relativ schlecht und gleicht in etwa der 5-Jahresüberlebensrate eines neu diagnostizierten Bronchialkarzinoms (15 %) (79).

2.3 Diagnosestellung

Die diagnostische Maßnahme der Wahl zur Sicherung der Aortenklappenstenose ist die Echokardiographie. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es dem Untersucher möglich sich sowohl über die Stenose selbst, als auch über den Grad der Verkalkung, die Funktion und die Wanddicke des linken Ventrikels sowie das eventuelle Vorliegen begleitender Klappen- oder Aortenpathologien einen Überblick zu verschaffen und den Fortschritt der Erkrankung abzuschätzen.

Um den Schweregrad beziehungsweise das Ausmaß der Stenose genau erfassen zu können, ist die Doppler-Echokardiographie eine geeignete Methode. Hierbei wird die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe gemessen. Beim gesunden Patienten beträgt diese Geschwindigkeit etwa 1m/s. Im Falle des Vorliegens einer leicht-gradigen Stenose liegt sie zwischen 2,6 und 2,9 m/s und steigt bei mittlerem Stenosegrad auf 3 bis 4 m/s an. Von einer schweren Stenose ist bei einer Flussgeschwindigkeitserhöhung auf über 4m/s auszugehen (15, 58) (siehe Tabelle 1).

In symptomatischen Fällen, in denen die Diagnostik mittels Doppler-Echokardiographie keine eindeutigen Ergebnisse liefert oder eine Diskrepanz zwischen der Symptomausprägung und den diagnostischen Ergebnissen besteht, werden die Rechts- und Linksherzkatheterisierung als Gold-Standard angesehen. Anhand der hierbei ermittelten Werte, kann die Zuordnung zu einem bestimmten Schweregrad erfolgen (siehe Tabelle 1) (15, 58).

Einen Sonderfall, welcher Gefahr läuft nicht richtig erfasst zu werden, stellt die Entität der sogenannten „low-flow/low-gradient“ Aortenklappenstenose dar. Diese findet sich meist bei älteren Frauen, mit kleiner ventrikulärer Kavität, linksventrikulärer Hypertrophie und arterieller Hypertonie. Trotz schwerer Stenose und somit kleiner Klappenöffnungsfläche zeigt sich in diesen Fällen ein geringer

transvalvulärer Druck (15). In diesen Fällen ist zur Differenzierung einer hochgradigen Aortenklappenstenose von einer Pseudo-Aortenklappenstenose die Durchführung einer „low-dose“ Dobutamin-Stress-Echokardiographie hilfreich (3).

Tab. 1: Kriterien für die Einteilung der Aortenklappenstenose in verschiedene Schweregrade (15)

	mild	moderate	severe	very severe
Peak aortic jet velocity (m/s)	2.0-2.9	3.0-3.9	>4.0	>5.0
Mean pressure gradient (mmHg)	< 20	20-39	>40	>60
Aortic valve area (cm ²)	> 1.5	1.0-1.5	<1.0	
Indexed aortic valve area (cm ² /m ²)	> 0.85	0.60-0.85	<0.60	
Velocity ratio	< 0.5	0.25-0.50	<0.25	

Das Verfahren der transösophagealen Echokardiographie ist zur Quantifizierung der Aortenklappenstenose wenig hilfreich, bietet aber vor geplantem Aortenklappenersatz die Möglichkeit zur Erfassung des Klappenringdurchmessers und dient währenddessen als leitendes bildgebendes Verfahren. Außerdem kann es zur Detektierung von konkomitierenden Klappenvitien sowie zur Beurteilung möglicher Kontraindikationen (z.B. einer bakteriellen Endokarditis) genutzt werden.

Klassische Belastungstests sind bei Vorliegen einer symptomatischen Aortenklappenstenose grundsätzlich kontraindiziert und bei der Diagnosestellung nicht hilfreich, können jedoch bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose erwogen werden (79).

Liegt eine dilatierte Aorta ascendens vor, kommen Verfahren wie die Mehrschicht-Computertomographie (MRCT) und kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) zum Einsatz. Mittels MRCT gelingt zudem eine Beurteilung der Aortenwurzel

sowie der Aorta ascendens. Außerdem ist der Nachweis geringer Verkalkungen sowie die Erfassung der Kalziumverteilungsmuster im Bereich der Aortenklappe mittels eines sogenannten „coronary calcium scoring“ möglich (60).

Um weitergehende Entscheidungen bezüglich der Therapie einer Aortenklappenstenose zu treffen, ist die Öffnungsfläche als isolierter Parameter nicht ausreichend. Dieser ist stets in Kombination mit der aktuell vorliegenden Symptomatik, sowie den folgenden Parametern wie Durchflussrate, Druckgradienten, Ventrikelfunktion, -größe und Wanddicke sowie Verkalkungsgrad der Klappen und Blutdruck zu sehen. Auf Basis der genannten Werte wird über das weitere therapeutische Vorgehen entschieden.

2.4 Therapie der Aortenklappenstenose

Bezüglich der Therapie einer Aortenklappenstenose gilt, dass asymptomatische, leichte oder mittelgradige Stenosen mit einem Druckgradienten unter 40 mmHg und einer Klappenöffnungsfläche von über 1 cm² medikamentös - im Sinne einer Herzinsuffizienztherapie - therapiert werden können. Nachlastsenker sind allgemein kontraindiziert (15) und werden nur im Falle einer schweren Aortenklappenstenose mit dekompensierter Herzinsuffizienz NYHA IV unter invasivem Monitoring der Hämodynamik vor notfallmäßigem Aortenklappenersatz zur Stabilisierung des Patienten eingesetzt (56). Eine meist vorliegende begleitende Hypertonie, welche maßgeblich am Fortschreiten der Stenose beteiligt ist, sollte ebenfalls therapiert werden. Der Einsatz von Diuretika als Nachlastsenker im Rahmen einer antihypertensiven Therapie wird bei bereits Hypertrophie-bedingter Volumenminderung des linken Ventrikels nicht empfohlen, während der Einsatz von ACE-Hemmern trotz nachlastsenkender Wirkung auf Grund ihrer antiproliferativen Wirkkomponente erwogen wird (56). Für Patienten, welche begleitend an einer koronaren Herzerkrankung leiden, werden Betablocker im Rahmen der antihypertensiven Therapie empfohlen (56).

Des Weiteren gilt, dass alle symptomatischen Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (meist ab Stadium NYHA III) oder Patienten, deren linksventrikuläre Herzfunktion unter 50 % liegt, sich einer interventionellen Therapie unterziehen und einen Klappenersatz erhalten sollten (siehe Tabelle 2) (79). Nach

erfolgreicher Intervention sind die Patienten meist symptomfrei und die zuvor sehr schlechte Langzeitüberlebensrate gleicht sich der Überlebensrate der gleichaltrigen Normalbevölkerung annähernd an (79).

Tab. 2: Indikationen für einen Aortenklappenersatz bei Aortenklappenstenose (ESC/EACTS Guidelines)

	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Hochgradige AS und jegliche auf diese zurückzuführende Symptome	I	B
Hochgradige AS und eine geplante Bypass-Operation, Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe	I	C
Schwere asymptomatische AS und nicht auf andere Ursachen zurückzuführende verminderte linksventrikuläre LVEF (LVEF < 50 %)	I	C
Hochgradige AS und auffälliger Belastungstest; auftretende Symptomatik ist auf AS zurückzuführen	I	C

AS = Aortenklappenstenose

LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Je nach Alter und Konstitution des Patienten ist zwischen der Implantation einer biologischen und einer mechanischen Prothese zu unterscheiden.

Mechanische Klappenmodelle, die eine lange Haltbarkeit (> 25 Jahre) aufweisen, werden vorzugsweise bei jüngeren Patienten eingesetzt, bringen aber den Nachteil der lebenslang erforderlichen oralen Antikoagulation mit Cumarinen mit sich.

Als Vorteil biologischer Klappenimplantate sind physiologische Flussverhältnisse sowie eine geringere Thrombogenität zu nennen. Außerdem ist hierbei keine lebenslange orale Antikoagulation erforderlich. Die Haltbarkeit dieser Klappen ist jedoch geringer als die von mechanischen Prothesen. Etwa 10 % der biologischen Aortenklappenprothesen müssen nach etwa 10 Jahren ausgetauscht werden. Mögliche Implantate sind

Schweine-, Rinder-/ Pferdeperikardklappen oder menschliche Klappen (Homografts) (17).

2.4.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Die bereits erwähnte operative Vorgehensweise ist auch heute noch Mittel der Wahl für einen Aortenklappenersatz- sogar bei Patienten > 80 Jahre, die keine Komorbiditäten mit sich bringen, die gegen eine Operation sprechen würden (79).

Um den Klappenersatz operativ am Herzen durchführen zu können, ist es notwendig, dieses für den Operationszeitraum mittels kardioplegischer Lösung ruhig zu stellen. Die Herzfunktion wird kurzzeitig auf eine Herz-Lungenmaschine übertragen, welche Pumpfunktion, Oxygenierung und CO₂-Elimination übernimmt. Nach Eröffnung des Thorax wird die alte, defekte Klappe entfernt und eine Klappenprothese orthotop eingenäht (52). Bei erstmaligem isolierten Aortenklappenersatz beträgt die peri- und postoperative Mortalität < 5 %, steigt aber drastisch an, sobald der Patient Komorbiditäten oder bestimmte Risikofaktoren mit sich bringt. Liegt beispielsweise eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor, verdoppelt sich die Mortalität auf 10 % (71) und auch ein erhöhtes Alter, renale Begleiterkrankungen oder anderen Risikofaktoren tragen zu einer erhöhten Morbidität bei (77).

2.4.2 TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation)

Laut Euroheart survey wird ein Drittel der älteren Patienten, die unter einer symptomatischen Aortenklappenstenose leiden, aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos nicht zu einer Operation zugelassen (30). Die Einschätzung dieses Risikos basiert auf Scoring-Systemen wie z.B. dem STS-Score und dem (logistischen) Euroscore. So wird bei einem EuroScore (siehe Anhang) von > 25 % sowie einem STS-Score (siehe Anhang) von > 10 % ein operativer Herzklappenersatz nicht empfohlen (91).

Seit einigen Jahren existiert daher als Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz die Möglichkeit der TAVI - einem minimal invasiven interventionellen Vorgehen. Bei diesem Katheter-gestützten Verfahren erfolgt meist über die Leistenarterie (transfemorale) die Implantation einer Ballon-expandierbaren oder selbst-expandierenden Aortenklappenprothese. Ist dies aus anatomischen Gründen

nicht möglich, kann der Zugang auch über einen Schnitt am linksseitigen Brustkorb über die Herzspitze (transapikal) gewählt werden. Selten erfolgt der TAVI-Eingriff über alternative Zugänge wie z.B. die Arteria subclavia oder transaortal (88).

Tab. 3: Empfehlungen für den Einsatz kathetergeführter Aortenklappenimplantation (ESC/EACTS Guidelines)

Empfehlungen	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
TAVI sollte nur von einem interdisziplinärem Herzteam durchgeführt werden, welches aus Kardiologen, Kardiochirurgen und ggf. weiteren Spezialisten besteht.	I	C
TAVI sollte nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, die über eine Herzchirurgie am Standort verfügen.	I	C
TAVI ist indiziert bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS, die nach Beratung im Herzteam nicht für einen konventionellen AKE geeignet sind, bei denen in Anbetracht der Komorbiditäten eine Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich ist und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr gegeben ist.	I	B
TAVI sollte bei Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer AS erwogen werden, die zwar auch für eine Operation geeignet wären, aber für welche die TAVI vom Herzteam aufgrund des individuellen Risikoprofils und der anatomischen Gegebenheiten favorisiert wird.	Ila	B

Über einen speziellen Katheter wird die auf einem Stentgerüst befestigte Klappe an die Position der defekten Klappe vorgeschoben. Die alte Klappe wird gesprengt beziehungsweise an den Rand gedrängt und der Klappenersatz orthotop implantiert. Um

möglichst stabile Bedingungen zu schaffen, wird der kardiale Blutfluss durch ein sogenanntes Rapid-Pacing (Erhöhung der Herzfrequenz auf 180-220/min über einen einliegenden Herzschrittmacher) für den Zeitraum der Klappenplatzierung minimiert. Die neue Klappe ist unmittelbar nach der Platzierung funktionstüchtig (91).

Für die gesamte Intervention werden inzwischen <60 Minuten benötigt. Im Nachhinein ist eine 24- bis 48-stündige intensivmedizinische Überwachung des Patienten erforderlich (91).

Die für eine TAVI bestimmten Patienten sollten über eine Lebenserwartung von über einem Jahr verfügen und im Hinblick auf ihre Komorbiditäten in der Lage sein, einen individuellen Nutzen aus dem Eingriff bezogen auf die Lebensqualität zu ziehen.

Aktuelle Studien zeigen, dass bei hohem und intermediärem Risiko (STS-Score) die TAVI vergleichbare Ergebnisse zeigt wie der konventionelle chirurgische Aortenklappenersatz (43, 65, 66).

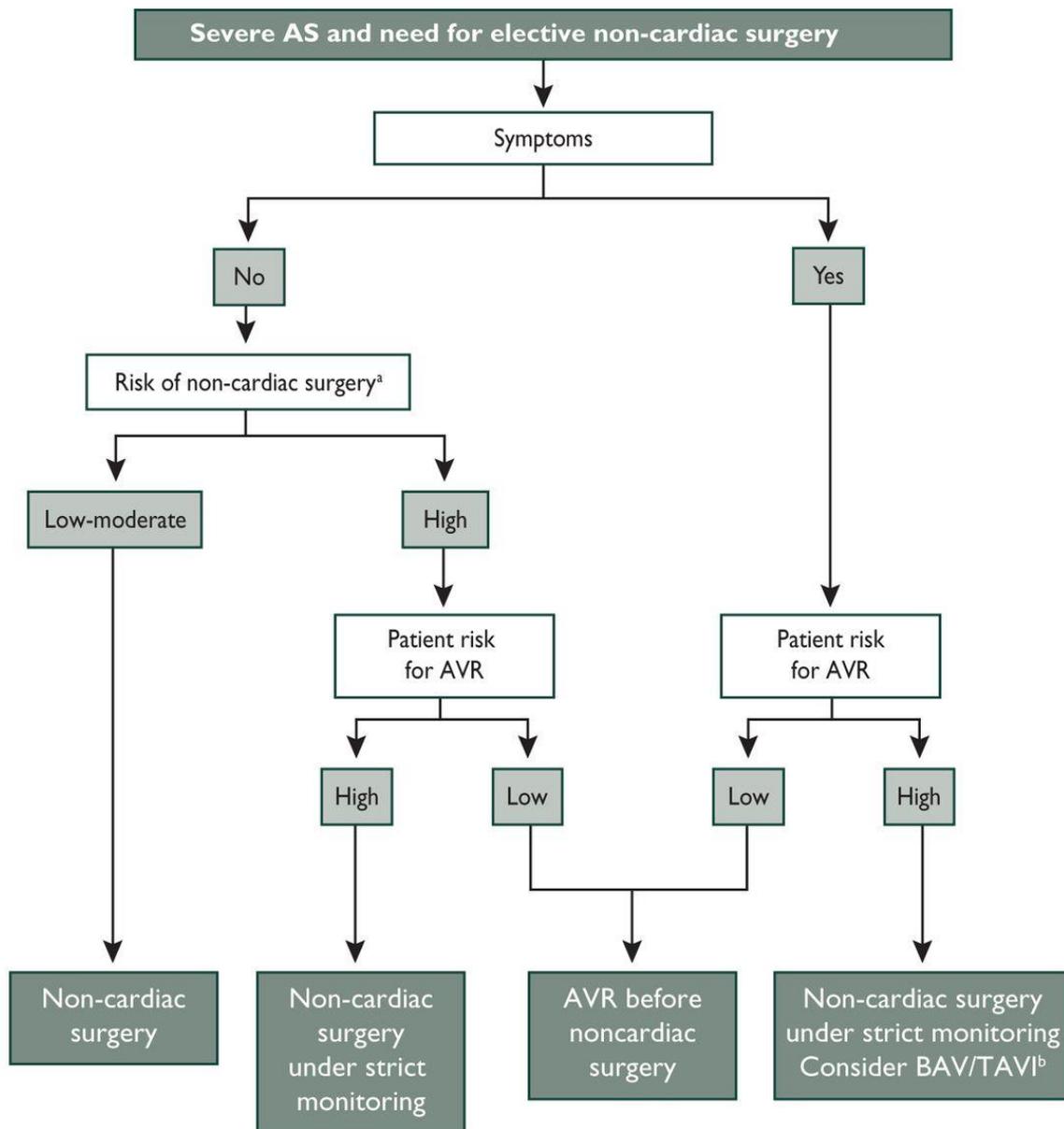
Die 30-Tage-Mortalität nach TAVI liegt in aktuellen Studien bei <3% (66). Häufige post-interventionelle Komplikationen sind vaskuläre Komplikationen (bis 20 %) (72), die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (bis 25 %) (42), höhergradige paravalvuläre Leckagen (75) sowie ein Apoplex (1-5 %) (42).

Bei nur noch <1% der TAVI-Patienten muss aufgrund lebensbedrohlicher Zwischenfälle ein herzchirurgischer Eingriff erfolgen (66).

Bezogen auf die postinterventionelle Klappenöffnungsfläche sowie den Druckgradienten ist die TAVI der operativen Vorgehensweise leicht überlegen.

Die 1-Jahres-Überlebensrate von TAVI-Patienten liegt bei über 90% (66) und hängt stark von dem Schweregrad der Komorbiditäten ab (79).

Die verwendeten Prothesen lassen sich im allgemeinen in Ballon-expandierbare und selbst-expandierende Modelle unterteilen und werden von verschiedenen Herstellern angeboten (z.B. Edwards Sapien 3, Medtronic Evolut R und Boston Lotus, Symetis).



AS = aortic stenosis; AVR = aortic valve replacement; BAV = balloon aortic valvuloplasty; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.

^aClassification into three groups according to the risk of cardiac complications (30-day death and myocardial infarction) for non-cardiac surgery (227) (high risk >5%; intermediate risk 1–5%; low risk <1%).

^bNon-cardiac surgery performed only if strictly needed. The choice between balloon aortic valvuloplasty and transcatheter aortic valve implantation should take into account patient life expectancy.

Abb. 1: Therapie der schweren Aortenstenose (79)

2.5 Das von-Willebrand-Jürgens Syndrom

2.5.1 Die Entdeckung des VWD

Das von Willebrand-Jürgens-Syndrom ist der häufigste hereditäre Hämostasedefekt und wurde erstmals 1926 von dem im Deaconness Hospital in Helsinki tätigen Arzt - Herrn Dr. Erik von Willebrand - im Rahmen der Behandlung eines 5-jährigen Mädchens aus Island beschrieben. Nach eingehender Diagnostik, sowie präziser Familienanamnese wurde deutlich, dass es sich bei den Symptomen, unter welchen das Mädchen litt um einen bis dato unbekanntem genetischen Defekt der Hämostase handeln musste, welcher klar von den damals schon bekannten Hämophilien abgrenzbar war. Die Untersuchung von bis zu 66 Familienmitgliedern ergab, dass dieser Gendefekt höchstwahrscheinlich einem autosomalen Erbgang folgte, mit Schleimhautblutungen, einer verlängerten Blutungszeit und einer normalen Prothrombinzeit (PTT) assoziiert war.

Im Verlauf und durch weitere Untersuchungen erkannte man, dass neben den bereits genannten Auffälligkeiten bei den betroffenen Personen verminderte Faktor VIII Konzentrationen vorlagen. Behandelte man diese Patienten mit einem durch ein Fraktionierungsverfahren gewonnen Plasmaanteil, welcher hauptsächlich aus Faktor VIII und Fibrinogen bestand - der sogenannten Cohn-Fraktion I- normalisierten sich sowohl die verlängerte Blutungszeit als auch die Konzentration von Faktor VIII. Der für die Blutungsneigung verantwortliche Faktor wurde von-Willebrand-Faktor genannt.

Im Laufe der Jahre wurde zudem die Erkenntnis gewonnen, dass das Faktor-VIII-assoziierte Antigen - heute bekannt als VWF-Antigen - bei den betroffenen Patienten in verringerter Konzentration vorlag.

Durch Genanalysen ist heutzutage bekannt, dass ein Defekt des VWF-Gens auf Chromosom 12 zu einer Fehlsynthese oder -prozessierung des VWF-Proteins führt (54).

2.5.2 Klassifizierung der verschiedenen Typen des VWD und ihre Symptomatik

Seit den 70-er Jahren teilt man das von-Willebrand-Syndrom grundsätzlich in drei verschiedene Typen ein, welche sich hinsichtlich Prävalenz, Ätiologie, Ausprägung der Symptome – im Speziellen der Stärke der Blutungsneigung- sowie auch im Hinblick auf ihre Therapie unterscheiden (38, 54) (38). Allen Typen gemein ist eine Störung der

primären Hämostase, die je nach Typ auf einem quantitativen oder qualitativen Defekt des von-Willebrand-Faktors beruht.

Die Häufigkeit des Syndroms wird auf 1:150 geschätzt, wobei Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind. Es ist davon auszugehen, dass das von-Willebrand-Syndrom in vielen Fällen asymptomatisch oder unerkannt bleibt, da sich die für die Diagnostik entscheidenden Faktoren in vivo und in vitro unterschiedlich verhalten und somit die Diagnostik erschwert wird (40). Formen mit schwerer Blutungsneigung sind selten (1:16000) anzutreffen.

In den meisten Fällen stellt das von-Willebrand-Syndrom eine hereditäre Erkrankung dar, in seltenen Fällen ist es erworben. Typ 1 und 2 folgen einem autosomal-dominanten Erbgang, während Typ 3 autosomal-rezessiv vererbt wird (38).

Bezüglich der Klinik fallen die Patienten meist durch häufiges Zahnfleisch- und Nasenbluten, eine Neigung zu blauen Flecken oder durch eine Anämie auf Grund von okkulten gastrointestinalen Blutungen auf. Frauen leiden unter Menorrhagien und häufig kommt es zu Blutungskomplikationen im Verlauf der Geburt. Typisch sind ebenfalls verlängerte Blutungen aus kleinen und flachen Schnittwunden. In schweren Fällen - meist im Rahmen des Typ 3 - treten Gelenk- und Muskelblutungen auf.

Der Defekt des von-Willebrand-Faktors kann hierbei asymptomatisch bleiben und wird häufig erst nach Einnahme von Acetylsalicylsäure-haltigen Präparaten durch verstärkte Blutungsneigung symptomatisch. In Abgrenzung zur Hämophilie, für welche das Auftreten von Blutungen nach stumpfen Traumata und nach tiefen narbenbildenden Schnittwunden typisch ist, kommt es bei dem Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms relativ unmittelbar nach Gefäßverletzung und auch im Rahmen von flacheren Schnitt- und Schürfwunden zu Blutungen (38, 40).

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines VWD besteht die Diagnostik aus mehreren Säulen und zielt unter anderem auf eine Differenzierung zwischen den einzelnen Typen (s. Tabelle 4), welche letztendlich für die Auswahl eines adäquaten Therapieansatz von Bedeutung ist. Im Falle des Vorliegens des von-Willebrand-Syndroms vom Typ 1 besteht ein quantitativer VWF-Defekt. Diese Form findet sich mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 70% am häufigsten und zeichnet sich durch eine geringe Symptomatik aus. Typ 2 ist mit einer Häufigkeit von 25-40 % deutlich seltener und beruht auf einer qualitativen Störung des Faktors, welcher im Blut in ausreichender

Konzentration vorhanden, jedoch funktionsuntüchtig ist. Die Symptomatik ist hier ausgeprägter als bei Typ 1. Das Vorkommen eines von-Willebrand-Syndroms vom Typ 3 ist mit einer Wahrscheinlichkeit von $< 5\%$ sehr selten. Die betroffenen Patienten leiden unter einer schweren Blutungsneigung, da ein absoluter Mangel an von-Willebrand-Faktor besteht (40) (4).

Tab. 4: Die verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms (4, 54)

Typ	Häufigkeit	Defekt	Erbgang	Symptomatik
1	70 %	Partielle quantitative VWF-Defizienz, schnelle VWF clearance	Autosomal-dominant	Gering
2A	10-15 %	Verminderte VWF-vermittelte Thrombozytenadhäsion Selektiver Verlust HMW VWF Multimere	Autosomal-dominant	Variabel, meist moderat
2B	5 %	Erhöhte Affinität des VWF für das thrombozytäre GPIB		Variabel, meist moderat
2M	5-10 %	HMW VWF Multimere normal, verminderte VWF-vermittelte Thrombozytenadhäsion	Autosomal-dominant	Variabel, meist moderat
2N	3 %	Reduzierte Faktor VIII-Bindungsfähigkeit		Variabel, meist moderat
3	$< 5\%$	Absoluter Mangel des VWF, VWF-Spiegel $< 1\%$	Autosomal-rezessiv	Schwere Blutungsneigung

2.5.3 Diagnostischer Algorithmus

Bei Verdacht auf eine Blutungsanomalie steht an erster Stelle der Diagnostik eine ausführliche Anamnese mit gezielten Fragen bezüglich der Symptomatik (Stärke, Zeitpunkt des Auftretens und -häufigkeit sowie Lokalisierung der Blutungen), Begleiterkrankungen und die Erhebung einer genauen Familienanamnese, sowie eine

körperliche Untersuchung. In diesem Zusammenhang ist im Falle von Auffälligkeiten in der Anamnese die Erhebung eines standardisierten „Bleeding-Scores“ (siehe Tabelle 5) zur Einschätzung des Risikos für das Vorhandensein eines VWD sinnvoll.

Ab einem Punktwert von 4 beträgt die Sensitivität für ein von-Willebrand-Syndrom 100 %.

Sobald Auffälligkeiten in der laborchemischen Bestimmung der Gerinnungsparameter vorliegen, sollten typische Erkrankungen, welche dafür bekannt sind durch verschiedenartige Pathomechanismen zu einem quantitativen oder qualitativen Defekt des VWF und somit zur Genese des sogenannten erworbenen von-Willebrand-Syndroms (AVWS) (siehe 2.6.4) beizutragen, ausgeschlossen werden. Hierzu zählen beispielsweise lympho- und myeloproliferative Erkrankungen, maligne Erkrankungen pulmonale Hypertonie und die Aortenklappenstenose (76).

Im Verlauf sollte letzten Endes bei zwei Patientengruppen die Durchführung eines VWD Assays als erweiterte Diagnostik erfolgen. Hierzu zählen:

- 1) Patienten mit einer Blutungssymptomatik oder Auffälligkeiten bezüglich der initialen Gerinnungsanalyse und
- 2) Patienten, die bereits unter einer Vorerkrankung leiden, welche typischerweise mit einem AVWS einhergeht (76).

Bei den folgenden VWF-Analysen ist zu beachten, dass verminderte HMW VWF Multimere häufig mit hochnormalen Werten von VWF-Antigen und -Aktivität einhergehen, welche ihrerseits durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Daher sollte bei der Interpretation der Blutergebnisse in Betracht gezogen werden, dass Infekte, physischer sowie psychischer Stress, starke körperliche Aktivität etc. diesbezüglich als Störfaktoren gewertet werden können und die Ergebnisse möglicherweise beeinflussen. Gegebenenfalls ist es sinnvoll, die Diagnostik über einen VWD Assay hinaus zu erweitern, beziehungsweise repetitive Blutentnahmen durchzuführen (45).

Tab. 5: Bleeding-Score (55)

Blutungsquelle	Score					
	-1	0	1	2	3	4
Epistaxis	-	Nein bzw. < 5/ Jahr	> 5/ Jahr oder > 10 min.	Arztbesuch ohne Therapie	Kompression/ Kauterisierung/ Antifibrinolyse	Bluttransfusion/ Substitutionsthera- pie/ Desmopressin
Kutane Einblutungen	-	Nein bzw. < 1 cm	> 1 cm kein Trauma	Arztbesuch ohne Therapie	-	-
Kleine Läsionen	-	Nein bzw. < 5/ Jahr	> 5/ Jahr oder > 5 min.	Arztbesuch ohne Therapie	Chirurgische Blutstillung	Bluttransfusion/ Substitutionsthera- pie/ Desmopressin
Mundhöhle	-	Nein	Ja, aber kein Arztbesuch	Arztbesuch ohne Therapie	Chirurgische Blutstillung/ Antifibrinolyse	Bluttransfusion/ Substitutionsthera- pie/ Desmopressin
Gastrointestinal	-	Nein	Assoziation mit Ulcera, portaler Hypertension, Hämorrhoiden, Angiodyspla- sien	Spontan	Chirurgische Blutstillung/ Bluttransfusion/ Substitutionsthera- pie/ Desmopressin/ Antifibrinolyse	-
Zahnextraktion	Keine Blutung in > 2 Zahnextrak- tionen	Keine Zahn- extraktion/ einmalige Blutung	Ja, aber kein Arztbesuch	Arztbesuch ohne Therapie	Chirurgische Blutstillung/ Antifibrinolyse	Bluttransfusion/ Substitutionsthera- pie/ Desmopressin
Operation	Keine Blutung in > 2 Operationen	Keine Operation/ einmalige Blutung	Ja, aber kein Arztbesuch	Arztbesuch ohne Therapie	Chirurgische Blutstillung/ Antifibrinolyse	Bluttransfusion/ Substitutionsthera- pie/ Desmopressin

Menorrhagie	-	Nein	Arztbesuch ohne Therapie	Antifibrinolyse/ orale Kontrazeption	Dilatation und Kürettage/ Eisensubstitution/ Endometriumablation	Bluttransfusion/ Substitutionstherapie/ Desmopressin/ Hysterektomie
Postpartal	Keine Blutung in > 2 Geburten	Keine Geburt/ einmalige Blutung	Arztbesuch ohne Therapie	Dilatation und Kürettage/ Eisensubstitution/ Antifibrinolytika	Bluttransfusion/ Substitutionstherapie/ Desmopressin	Hysterektomie
Muskulär	-	Nein	Posttraumatisch, keine Therapie erforderlich	Spontan, keine Therapie erforderlich	Spontan oder traumatisch, Desmopressin-/ Substitutionstherapie	Spontan oder traumatisch, chirurgische Intervention/ Bluttransfusion erforderlich
Hämarthros	-	Nein	Posttraumatisch, keine Therapie erforderlich	Spontan, keine Therapie erfolgt	Spontan oder traumatisch, Desmopressin-/ Substitutionstherapie	Spontan oder traumatisch, chirurgische Intervention/ Bluttransfusion erforderlich
ZNS	-	Nein	-	-	Subdural, Intervention erfolgt	Intrazerebral, Intervention erfolgt

Für asymptomatische Patienten wird trotz der relativ hohen Prävalenz des AVWS innerhalb der Allgemeinbevölkerung kein präoperatives Standardscreening empfohlen (76).

Während man früher die Bestimmung der aPTT und der Blutungszeit (BT) als initiale Screeningtests in der Initialdiagnostik als ausreichend befunden hat, ist heute bekannt, dass diese im Falle des Vorliegens eines VWD meist nur bei VWD Typ 3 pathologisch ausfallen und in den übrigen Subtypen auch normwertige Ergebnisse liefern können. Somit wurde der initiale Screeningtest um einige Parameter erweitert: ein großes Blutbild, Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit und optional Fibrinogen und Thrombinzeit (54). Bei starken Schleimhautblutungen sollte Faktor VIII mitbestimmt werden.

Findet sich im Rahmen einer Hämophiliediagnostik eine verringerte Faktor VIII Konzentration, besteht sowohl die Möglichkeit, dass es sich um eine Hämophilie A als auch um ein von-Willebrand-Syndrom handelt, und es sollte weitere Diagnostik erfolgen. Neben der Faktor VIII- Konzentration werden FVIII:C (Factor VIII clotting activity), das VWF-Antigen (VWF:Ag) sowie die VWF-Aktivität (VWF:RCo) bestimmt.

Ist im Rahmen dieser Basisdiagnostik das VWF-Antigen nicht messbar, kann von einem Typ 3 mit absolutem Mangel des von-Willebrand-Faktors ausgegangen werden. Zur Differenzierung zwischen Typ 1 und Typ 2 dient die Bestimmung des Aktivitäts-Antigen-Quotienten, welcher im Falle des Vorliegens von Typ 1 über 0,6 liegt, da hier ein quantitativer Defekt vorliegt und die Funktion des Faktors weitgehend normwertig ist. Personen, welche unter einem Typ 2 leiden, weisen Quotienten von unter 0,6 auf, da hier bei normaler Konzentration die Funktion des VWF beeinträchtigt ist.

Bei Vorliegen eines Aktivitäts-Antigen-Quotienten von unter 0,6 sollte zur Subtypisierung des Typ 2 ein weiterer diagnostischer Test erfolgen, welcher die Plättchenaggregation nach Zugabe von sehr geringen Risocetin-Mengen misst (RIPA: Risocetin-induzierte Plättchenaggregation). Bei Gesunden führen diese geringen Mengen zu keiner relevanten Agglutination der Thrombozyten, während dieser Test bei Vorliegen eines Typ B positiv ausfällt.

Für den Fall, dass außer einer verringerten FVIII:C alle oben genannten Werte unauffällig sind, kann von dem Vorliegen einer milden Hämophilie oder einem VWD Typ 2N ausgegangen werden. Man nimmt an, dass bei diesen beiden Typen der genetische

Defekt innerhalb desjenigen Genabschnittes besteht, welcher für die Bindung des VWF an Faktor VIII verantwortlich ist (40).

Eine weitere Methode, um die Bindungsfähigkeit des VWF an intakten hinzugefügten Faktor VIII zu testen und somit zwischen den beiden oben genannten Formen zu unterscheiden, ist der sogenannte VWF-Faktor VIII-Bindungstest, der mittels ELISA durchgeführt wird. Aufgrund der Komplexität werden diesem Verfahren häufig genetische Analysen vorgezogen.

Die genetische Diagnostik spielt also in seltenen Fällen, zum Beispiel um das Erkrankungsrisiko einer Person mit positiver Familienanamnese zu ermitteln, im Rahmen der Pränataldiagnostik oder bei insuffizienter Primärdiagnostik zur genaueren Subklassifizierung bei ähnlichen Phänotypen, ebenfalls eine Rolle (40).

Tab. 6: Überblick über die Diagnostik der verschiedenen Suptypen des VWS (4, 38)

Laborparameter	Typ 1	Typ 2A	Typ 2B	Typ 2M	Typ 2N	Typ 3
Blutungszeit	n/ e	n/ e	n/ e	e	n	ee
Thrombozytenzahl	n	n	d	n	n	n
FVIII-Aktivität	n/ d	n/ d	d/ n	d/ n	dd	dd
VWF-Antigen	d	d	d/ n	d	n/ d	UN
VWF Multimere	N	Pathologisch (HMW VWF Multimere und intermediäre MM fehlen)	Pathologisch (HMW VWF Multimere fehlen)	n	n	nicht vorhanden
Ristocetin-Kofaktor	d	d	d	d/ n	n/ d	UN
RIPA	n/ d	d/ n		n/ d	n	UN

N= normal, UN= unterhalb der Nachweisgrenze, RIPA Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation, e= erhöht, d=erniedrigt, ee= stark erhöht, dd= stark erniedrigt, MM= Multimere

2.5.4 Das erworbene von-Willebrand-Syndrom (AVWS)

Existiert eine Inkongruenz zwischen Krankengeschichte und Familienanamnese, welche jeweils keine Hinweise auf das Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms liefern und Laborergebnissen sowie den vorliegenden Symptomen, muss an das Vorliegen eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms gedacht werden. Die Laborkonstellationen weisen die für ein von-Willebrand-Syndrom typischen Veränderungen auf. Meist sind die großen Multimere -wie bei einem von-Willebrand-Syndrom Typ 2A - verringert (19, 85). Die genaue Häufigkeit des AVWS in der Allgemeinbevölkerung ist bislang unbekannt, liegt allerdings wahrscheinlich höher als vermutet. In einer Studie, die 260 Patienten mit einer unbekanntem Blutungsstörung einschloss, betrug der Anteil des AVWS 10 % (14). Erstmals wurde diese Erkrankung im Jahre 1968 bei einem Patienten beschrieben, welcher an einem systemischem Lupus erythematodes litt (14). Ein genetischer Defekt liegt nicht vor. Vielmehr handelt es sich um eine Beeinträchtigung der Struktur des VWF-Moleküls oder eine erhöhte Clearance des Faktors, welche durch verschiedene Pathomechanismen bedingt sein kann. Die Synthese sowie Sekretion des VWF sind in diesem Fall meist unverändert.

Die Ursachen eines AVWS sind grob in drei typische Gruppen einteilbar. Zum einen beobachtet man das Auftreten eines AVWS im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, wie zum Beispiel dem systemischen Lupus erythematodes, lymphoproliferativen oder myeloproliferativen Erkrankungen, sowie anderen malignen Erkrankungen. Die pathophysiologische Grundlage bilden hierbei unspezifische Antikörper gegen den von-Willebrand-Faktor.

Als weitere Ursache ist die erhöhte Bindungsneigung des VWF an die Oberfläche verschiedener Zellen - vor allem Thrombozyten - zu nennen und wird vor allem in Assoziation mit myeloproliferativen Erkrankungen beobachtet (8, 82).

Des Weiteren ist ein gehäuftes Auftreten eines AVWS gemeinsam mit Hypothyreose sowie in Zusammenhang mit der Verabreichung einiger Medikamente, wie zum Beispiel Valproat oder Ciprofloxacin oder auch dem Plasmaexpander HES (Hydroxyethylstärke) beschrieben (16, 19, 85).

Die Synthese des VWF ist in diesen Fällen -die Hypothyreose ausgenommen- meist unbeeinträchtigt. Die Defekte des Faktors entstehen erst im Folgenden durch die oben

genannten unterschiedlichen Pathomechanismen (45). Als Therapie ist in der Mehrzahl der Fälle die Beseitigung der Ursache ausreichend, und es kommt zu einer Normalisierung der veränderten hämostaseologischen Parameter (40, 54).

Eine andere Ursache ist das Auftreten erhöhter Scherkräfte, welche zu einer Konformitätsveränderung des Faktors mit einer veränderten Proteolyse durch die Protease ADAMTS13 und einem konsekutiven Funktionsverlust einhergehen. Dies kann zum Beispiel bei hochgradiger Aortenklappenstenose, einem Ventrikelseptumdefekt oder einer schweren pulmonalarteriellen Hypertonie beobachtet werden (19, 85, 86).

2.6 Assoziation von Aortenklappenstenose und Störungen der Hämostase

2.6.1 Aortenklappenstenose und gastrointestinale Blutungen

Das gemeinsame Auftreten gastrointestinaler Blutungen und einer schweren Aortenklappenstenose bei älteren anämischen Patienten ließ bereits vor einigen Jahrzehnten die Mediziner aufhorchen und veranlasste einige Mediziner und Forschungsgruppen zu weiteren Untersuchungen (47).

Durch diverse Studien wurde im Laufe der Zeit eine Koinzidenz der Aortenklappenstenose mit gastrointestinalen Blutungen sowie Angiodysplasien und dem Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms 2A festgestellt (47, 84).

Erstmals wurde das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen im Zusammenhang mit einer Aortenklappenstenose von Edward Heyde im Jahre 1958 beschrieben und wird seitdem als Heyde-Syndrom bezeichnet. In einem Brief an das New England Journal of Medicine berichtete er über Patienten, die unter zu dieser Zeit noch unerklärbaren gastrointestinalen Blutungen litten (84).

Erst 1992 wurde von Warkentin et al. (87) der Verlust großer von-Willebrand-Multimere (HMW VWF Multimere) (von-Willebrand-Syndrom Typ 2A) als potentielle Ursache gehäuft auftretender gastrointestinaler Blutungen bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose entdeckt (84).

Sowohl die Gefäßmalformationen, welche Veränderungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes nach sich ziehen, wie auch der Mangel an intakten großen von-Willebrand-Multimeren, welche gerade bei hohen Scherkräften, wie sie in

angiodyplastischen Gefäßen herrschen, benötigt werden, begünstigen das Entstehen von Blutungen (62).

2.6.2 Der von-Willebrand-Faktor und seine Funktion

Der von-Willebrand-Faktor ist das größte lösliche Protein im menschlichen Blutplasma und liegt hier in einer Konzentration von etwa 10 µg/l vor. Es handelt sich um ein adhäsives Glykoprotein, das in der primären und sekundären Hämostase eine wichtige Rolle spielt. In ersterer vermittelt er vor allem im arteriellen Gefäßsystem, in dem starke Scherkräfte vorherrschen, über den Glykoproteinrezeptor GP Ib die Bindung der Thrombozyten an subendotheliales freiliegendes Kollagen sowie über die beiden Rezeptoren GP IIb und IIIa ihre Aggregation untereinander (69).

Eine weitere Bedeutung erlangt er durch seine Funktion als Trägerprotein für den Faktor VIII, welcher als Katalysator für die Aktivierung von Faktor X fungiert. Durch die Bindung an VWF wird eine vorzeitige Inaktivierung des Faktor VIII im Plasma durch Protein C verhindert (69).

Der VWF wird sowohl in Endothelzellen als auch von Megakaryozyten produziert.

Die Biosynthese des VWF in Endothelzellen resultiert zunächst in einem Prä-Pro-VWF-Monomer aus 2813 Aminosäuren und einer Masse von 360 kDa, das in weiteren Vorgängen im ER und Golgi-Apparat der Zelle in seiner Struktur und Konformation modifiziert wird. Nach Abspaltung der Signal-Sequenz im ER wird das Monomer glykosyliert, sulfatiert und anschließend über Disulfidbrücken dimerisiert. Weitere Polymerisierungen erfolgen im Golgi und in Post-Golgi-Kompartimenten. Hierfür ist das später abgespaltene Propeptid mit den Domänen D1 und D2, welche eine Disulfidisomeraseaktivität besitzen, von Bedeutung. So erreicht der fertig gestellte VWF seine beachtliche Größe von 40000 kDa und verfügt über mehrere Kopien funktioneller Domänen, die Bindungsstellen sowohl für zelluläre (Kollagen, Thrombozytenglykoproteine GP-Ib, GP-IIb/IIIa) als auch lösliche (Faktor VIII) Komponenten aufweisen (44).

Die Sekretion des VWF erfolgt sowohl in einer konstitutiven (fortlaufende Sekretion), als auch einer regulierten (durch molekulare Mechanismen ausgelöste Sekretion) Form. Auslöser der regulierten Sekretion sind beispielsweise Fibrin, Thrombin, Plasmin oder

auch das Vasopressin-Analogon DDAVP. Bis zum Eintreffen des adäquaten Stimulus liegen die kompletten VWF Multimere in sogenannten Weibel-Palade-Bodies vor.

Hat nun die Sekretion des Faktors stattgefunden, wird seine Größe im Plasma durch eine spezifische VWF-cleaving-protease, die Metalloprotease ADAMTS13, deren Schnittstelle in der A2 Domäne zwischen den Aminosäuren Tyrosin 642 und Methionin 843 liegt, reguliert. Diese Form der Regulation wirkt sich auf die biologische Aktivität des Faktors aus. HMW VWF Multimere sind in der primären Hämostase von großer Bedeutung (53).

Um der Protease Zugang zu der oben genannten Schnittstelle zu ermöglichen, muss die A2 Domäne zunächst entfaltet werden. Dies erfolgt durch die im arteriellen System herrschenden Scherkräfte, die somit für die Aktivierung des VWF eine essenzielle Bedeutung erlangen (69).

2.6.3 Strukturelle und funktionelle Veränderungen des VWF durch die Aortenklappenstenose

Ein bestimmtes Maß an Scherkräften ist letztendlich für die adäquate Funktion des von-Willebrand-Faktors notwendig. Liegen diese Kräfte jedoch über der physiologischen Norm, wie es bei der hochgradigen Aortenklappenstenose der Fall ist, wird der von-Willebrand-Faktor im Zuge seiner Passage durch die Stenose zu stark entfaltet. Die A2 Domäne wird verstärkt exponiert und durch die Metalloprotease ADAMTS13 kommt es zur gehäuften Proteolyse (siehe Abbildung 2) an der Stelle Tyr642-Met843 und somit ebenfalls zu einem Verlust der HMW VWF Multimere (53, 84).

Hierbei besteht ein inverser Zusammenhang zwischen dem Anteil der großen Multimere und dem transvalvulären Gradienten über der Aortenklappe und somit den vorliegenden Scherkräften (53).

In einer im Jahre 2003 publizierten Studie konnten Vincentelli et al. (86) bereits bei 67 bis 92 % der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose Hinweise auf Thrombozytenfunktionsstörungen, eine abnorme von-Willebrand-Faktor-Kollagen-Bindeaktivität sowie einen Verlust der großen Multimere feststellen. Auch zeigte die Studie eine signifikante Korrelation zwischen den genannten Störungen der Gerinnung und dem Schweregrad der vorliegenden Aortenklappenstenose. Nach chirurgischem

Aortenklappenersatz kam es zu einer Rekonstitution der von der Norm abgewichenen von-Willebrand-Parameter (86).

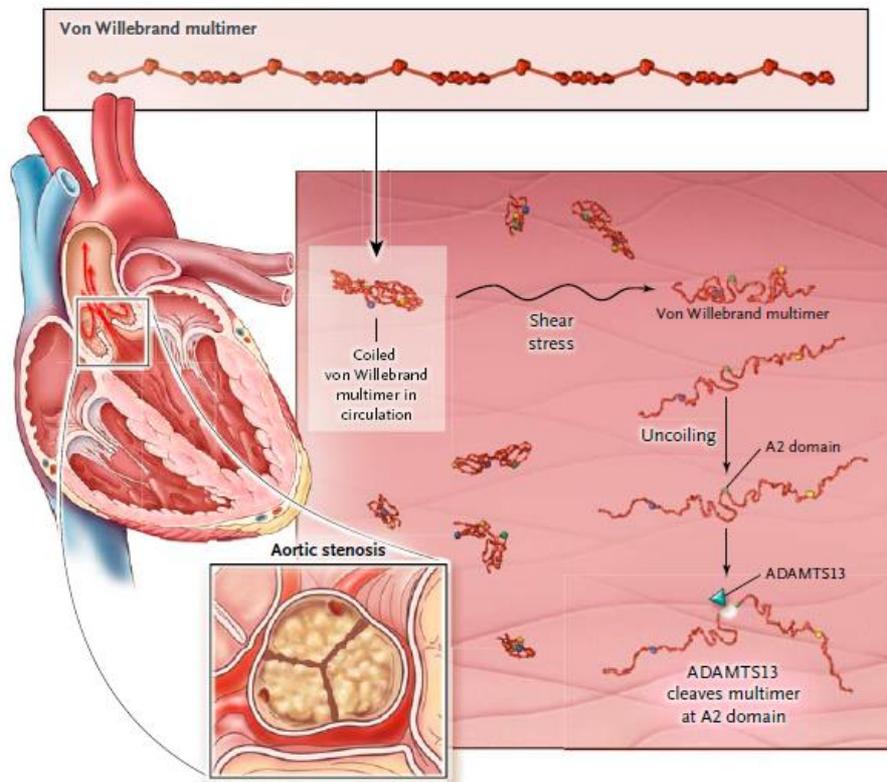


Abbildung 2: Proteolyse des VWF durch ADAMTS13 bei Aortenklappenstenose (Reproduced with permission from (46), Copyright Massachusetts Medical Society)

Nicht jede Veränderung der VWF-Parameter führt jedoch zur Diagnose eines AVWS. Nach dem internationalen Register des AVWS ist im Falle einer positiven Blutungsanamnese von dem Vorliegen eines AVWS auszugehen, sobald diese gemeinsam mit a) einer verminderten VWF:Ag-Aktivität (< 50 oder 65 IU/dl abhängig von der Blutgruppe des Patienten) und b) einem verringerten Antigen-Aktivitäts-Quotienten ($< 0,7$) auftritt (19).

2.6.4 Die Pathogenese des Heyde-Syndroms

Die bereits 1958 von Edward Heyde beobachtete und als „Heyde-Syndrom“ definierte Koinzidenz gastrointestinaler Blutungen und hochgradiger Aortenklappenstenose ist unter anderem aufgrund der nicht genau bekannten, geringen Prävalenz für Studien

schwer zugänglich. Das gemeinsame Auftreten von Aortenklappenstenosen und intestinaler Angiodysplasien wird seit Jahren in vielen Studien beobachtet, der direkte Zusammenhang ist jedoch nicht bewiesen (47, 62). Beide Krankheitsbilder können über einen langen Zeitraum asymptomatisch bleiben, zeigen eine höhere Prävalenz innerhalb älterer Patientengruppen und sind mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Obwohl viele Studien zeigen, dass das Auftreten intestinaler Angiodysplasien in Kohorten mit vorbekannter Aortenklappenstenose häufiger ist als in der Normalbevölkerung und umgekehrt, variieren die Ergebnisse der einzelnen Studien zu stark, als dass es möglich wäre, eine allgemein gültige Aussage bezüglich der Korrelation hieraus abzuleiten (62).

Im Hinblick auf das Heyde-Syndrom wird heutzutage davon ausgegangen, dass die Entstehung gastrointestinaler Angiodysplasien hier initial auf einer Minderperfusion der Darmmukosa basiert, welche zu einer Gefäßdilataion führt (28). Die Veränderung der rheologischen Eigenschaften des Blutes in den dysplastischen Gefäßen führt teilweise zu stärkeren Scherkräften, welche Gefäßläsionen und konsekutive Blutungsereignisse begünstigen. Liegt parallel zu der beschriebenen Pathologie eine Aortenklappenstenose vor und geht diese zudem mit einem Verlust der großen Multimere einher, wird eine bestehende Blutungsneigung im Gastrointestinaltrakt noch verstärkt, da diese Multimere gerade unter den oben genannten Bedingungen zur Aufrechterhaltung der Hämostase essentiell sind. Eine weitere potentielle Erklärung für das Entstehen von angiodysplastischen Gefäßen im Gastrointestinaltrakt liefert eine Studie von Starke et al. aus dem Jahr 2011 (22). Hier wurde in vitro dargestellt, dass von verminderten VWF-Konzentrationen ein die Neoangiogenese fördernder Effekt ausgeht. Das Fehlen von VWF beziehungsweise reduzierte VWF-Konzentrationen in Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen führt über verschiedene intra- und extrazelluläre Zytokin-modulierte Signalwege zu einer vor allem im Gastrointestinaltrakt verstärkt ablaufenden Neoangiogenese (22).

Zur Behandlung des erworbenen VWD Typ 2A existieren verschiedene Therapiekonzepte mit unterschiedlichen Ansatzpunkten und Erfolgsraten. Im Rahmen einer Koloskopie detektierte Angiodysplasien können lokal verödet werden. Diese Methode weist allerdings hohe Rezidivraten für Blutungen auf (62).

Bei Patienten mit erworbenem VWD Typ A2 und hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose ist der Aortenklappenersatz ein kausaler Behandlungsansatz. Der Eingriff verfolgt hierbei das Ziel, die strukturellen Veränderungen des von-Willebrand-Faktors (VWF), welche durch die Stenose verursacht werden, zu beheben und somit die Hämostase zu stabilisieren. Langfristig ist die Rezidivrate hier sehr gering (23, 62).

Eine eventuell vorliegende Anämie wird durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten therapiert (62).

2.6.5 Verschiedene therapeutische Ansätze des VWD

Die Therapie des VWD richtet sich nach dem jeweiligen vorliegenden Subtyp sowie nach dem individuellen Nutzen.

Allgemein unterscheidet man zwischen einer die Hämostase stabilisierenden Therapie - zum Beispiel vor operativen Eingriffen oder zahnärztlichen Interventionen -, der Therapie in der akuten Blutungssituation sowie der prophylaktischen Therapie.

Zur Stabilisierung der Gerinnungsfunktion gilt zur Zeit das Vasopressinanalogen Desmopressin (DDAVP: 1-Desamino-8-D-Argininasopressin) für alle Subtypen des VWD, Typ 3 ausgenommen, als das Mittel der Wahl. Die Gabe des Medikaments führt zu einer vermehrten Freisetzung des VWF aus endogenen Speichern der Endothelzellen und zu einem Anstieg der Faktoren VIII und VWF im Plasma. Die Anwendung ist nasal, intravenös und subkutan möglich. Sowohl nach nasaler als auch nach intravenöser Applikation setzt der Effekt innerhalb von 10 Minuten ein und hält 10 Stunden an (4). Nebenwirkungen wie Flush oder Blutdruckabfall sind relativ häufig. Bei Kindern unter 2 Jahren sollte bei repetitiver Gabe eine engmaschige Kontrolle des Serumnatriums erfolgen. Auch sollte der Einsatz von DDAVP bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose restriktiv erfolgen. Zu beachten ist außerdem, dass bei wiederholter Applikation ein Wirkverlust eintritt (40). Im Falle des Typs 2B VWD wurde nach Gabe von Desmopressin gehäuftes Auftreten von Thrombozytopenien beobachtet (11). Da es gelegentlich zu keinem adäquaten Anstieg von Faktor VIII und VWF kommt, wurde lange Zeit von einer Desmopressintherapie bei vorliegendem Typ 2B abgeraten (18). Aktuell wird jedoch bei gesicherter Wirksamkeit auch bei Typ 2B eine Behandlung

mit Desmopressin empfohlen. Bei einem Typ 3 bleibt die Gabe von DDAVP wirkungslos (4).

Eine vor allem für Patienten mit moderater Blutungssymptomatik relevante Therapieoption beinhaltet die Gabe von Tranexamsäure, welche die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin und folglich die Fibrinolyse hemmt. Als Nebenwirkungen sind Schwindel und Erbrechen möglich. Bei Niereninsuffizienz sollte auf Grund der renalen Elimination eine Dosisanpassung erfolgen. Die Verabreichung kann oral, in Form von Tabletten, intravenös oder als Mundspülung erfolgen.

Darüber hinaus existiert die Möglichkeit einer Substitutionstherapie mit VWF-beziehungsweise VWF/FVIII-Konzentraten. Patienten, die unter VWD Typ 2 oder 3 leiden oder unter einem Typ 1, welcher unzureichend auf eine Desmopressintherapie anspricht, können von dieser Therapie als Bedarfstherapie profitieren (1).

Die Gabe von Konzentraten, die ausschließlich Faktor VIII enthalten, ist nur im Falle einer nachgewiesenen antikörpervermittelten Genese des VWD sinnvoll.

Allgemein ist die Substitutionstherapie sowohl präventiv vor großen Operationen als auch in der Akuttherapie anwendbar. Die Möglichkeit einer kontinuierlichen Infusion ist gegeben, wobei hier die Faktor VIII- Konzentration im Serum des Patienten engmaschig kontrolliert werden sollte.

Nebenwirkungen wie Pruritus, Ödeme bis hin zu generalisierten allergischen und anaphylaktoiden Reaktionen sind möglich. Bei Risikopatienten mit einer Neigung zu thrombotischen Ereignissen, sollte die Gabe von Faktor-VIII- und VWF-haltigen Konzentraten mit Vorsicht erfolgen (40).

Prophylaktische Dauertherapien sind selten notwendig und kommen allenfalls bei Patienten mit einem VWD Typ 3, welche unter Gelenkblutungen, schwerer Epistaxis, ausgeprägten Menorrhagien oder unter Angiodysplasien leiden, zum Einsatz (5). Durch die Gabe von Faktor VWF-haltigen oder FVIII/VWF-haltigen Konzentraten zwei- bis dreimal wöchentlich wird meist eine Beschwerdefreiheit erzielt (6).

Tritt ein AVWS im Rahmen einer Vorerkrankung auf, wie zum Beispiel einer hochgradigen Aortenklappenstenose (Typ 2A), ist die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache die logische Konsequenz. Verschiedene Studien zu diesem Thema konnten eine Rekonstitution der VWF Abnormalitäten sowie einen Rückgang der assoziierten Blutungen nach erfolgtem Aortenklappenersatz nachweisen (23, 62, 86).

2.7 Fragestellung

Die Assoziation von hochgradiger Aortenklappenstenose und Veränderungen des VWF in seiner Struktur und Funktion bzw. einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom sowie die Normalisierung der VWF-Parameter nach chirurgischem Aortenklappenersatz ist bereits Gegenstand einer Vielzahl von Studien.

Eine Fallstudie von Godino et al. (28) wies beispielsweise nach, dass bei Patienten mit Heyde-Syndrom gastrointestinale Blutungsereignisse nach TAVI rückläufig sind (28). Der Einfluss von TAVI auf Veränderungen des VWF und im Speziellen auf das AVWS wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht (73).

Ziel unserer Studie war es, die Prävalenz von klinischen und subklinischen VWF-Abnormalitäten des erworbenen von-Willebrand-Syndroms sowie gastrointestinaler Blutungsereignisse bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, die sich einem interventionellen Aortenklappenersatz unterzogen, zu erfassen. Des Weiteren betrachteten wir den Einfluss von TAVI auf VWF-Parameter, wie Konzentration und Aktivität des Faktors sowie insbesondere die Konzentration der HMW VWF Multimere vor und nach Intervention.

Unsere Hypothese war, dass die interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose mittels TAVI bei Patienten mit veränderten VWF-Parameter zu einer Normalisierung der oben genannten VWF-Parameter führt.

Zudem befassten wir uns mit der Frage, ob Veränderungen der VWF-Parameter klinisch relevant sind, insbesondere im Hinblick auf periprozedurale Blutungskomplikationen. In diesem Zusammenhang diskutierten wir die eventuelle Anpassung der medikamentösen Therapie prä- sowie postoperativ im Falle des Vorliegens einer hämostaseologischen Pathologie. Hierbei wurden folgende Fragen evaluiert: Welche Komplikationen gehen mit einer unerkannten erworbenen Störung des von-Willebrand-Faktors bei Patienten mit einer vorbestehenden Aortenklappenstenose und im Speziellen auch in der Situation einer Intervention einher und inwiefern bietet sich die Möglichkeit zur Unterbindung oder Reduktion derselben? Ein Screening, zum Beispiel, welches vor Intervention bei Patienten mit vorbekannter Aortenklappenstenose ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom detektiert, könnte im Falle eines positiven Ergebnisses eine medikamentöse

Therapie oder Prophylaxe vor Intervention nach sich ziehen. Auf diese Art und Weise könnten Blutungskomplikationen während des Eingriffs, sowie post-interventionell verringert werden.

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Im Rahmen der Studie wurden 74 unselektierte Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose, die nach präoperativer Evaluation durch ein interdisziplinäres Herz-Team aufgrund eines erhöhten operativen Risikos, für einen elektiven transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) vorgesehen waren, untersucht und in das Studienkollektiv einbezogen. Die oben genannte Evaluation beinhaltete eine Linksherzkatheteruntersuchung, eine transthorakale sowie transösophageale Echokardiographie sowie eine CT-Angiographie.

Jeder der 74 Patienten erklärte sich auf schriftlichem Wege damit einverstanden, die im Rahmen der Studie erhobenen Daten dem klinikinternen TAVI-Register zur Verfügung zu stellen. Die Datenregistrierung wurde zuvor von der Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn genehmigt.

Im Rahmen der prospektiven Studie sollte sowohl vor als auch nach Herzklappenersatz eine Analyse der von-Willebrand-Parameter erfolgen. Für den Klappenersatz wurden alle verfügbaren CE (Conformité Européenne) -markierten Klappenprothesen verwendet. Unmittelbar auf die Intervention folgte eine 24- bis 48-stündige intensivstationäre Überwachungsphase. Die Blutungsanamnese wurde der Krankengeschichte der einzelnen Patienten entnommen.

Patienten, die postoperativ intensiver Herzkreislaufunterstützung, wie zum Beispiel der Anwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bedurften, wurden vom Studienkollektiv ausgeschlossen.

Alle Baseline-Charakteristika und periprozeduralen Daten wurden prospektiv gesammelt und einem im Rahmen aller TAVI-Studien der Universität Bonn erstellten TAVI-Register zugeführt.

Zur Ermittlung der VWF-Funktion wurden VWF-Antigen, VWF-Aktivität, der Aktivitäts-Antigen-Quotient, Faktor VIII-Konzentration, Faktor VIII-Antigen, Ristocetin-Kofaktor, sowie weitere Gerinnungsparameter (INR, Quick, PTT, etc.) bestimmt. Die Blutentnahmen (sowohl Citrat- als auch EDTA-Blut) hierfür erfolgten einen Tag vor, einen Tag sowie sieben Tage nach Herzklappenersatz. Ein Teil des Citratblutes wurde unmittelbar nach Blutabnahme zentrifugiert und das Plasma mit einer 200 µl Pipette in 4

Eppendorf-Cups pipettiert. Bis zur Analyse wurden diese Proben durch das Gerinnungslabor bei -80 °C eingefroren.

Die Analysen der oben genannten Parameter erfolgten durch das Institut für Hämostaseologie des Universitätsklinikum Bonn (Prof. Oldenburg).

3.2 Antithrombotische Therapie

Alle Patienten, bei denen ein Aortenklappenersatz geplant war, erhielten als Standardmedikation eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Am Tag vor der Intervention wurden als „Loading Dose“ 500 mg Aspirin und 300 mg Clopidogrel verabreicht. Postinterventionell wurde diese Therapie in geringerer Dosierung (100 mg Aspirin sowie 75 mg Clopidogrel) fortgeführt.

Intraprozedural erfolgte titriert die intravenöse Gabe von 50-70 IE/kg KG Heparin mit dem Ziel über die gesamte Dauer des Eingriffs die aktivierte Gerinnungszeit auf über 250 Sekunden zu halten.

Postoperativ orientierte sich die Heparinisierung am individuellen Thromboserisiko der Patienten. Bei fehlender Indikation für eine Vollantikoagulation und bei mobilen Patienten, erfolgte lediglich am ersten postoperativen Tag eine Low-dose-Heparinisierung im Sinne von 100 IE pro Stunde, sofern keine Kontraindikationen für eine solche vorlagen.

3.3 Von-Willebrand-Faktor-Antigen-Bestimmung

Die Von-Willebrand-Faktor-Antigen-Bestimmung erfolgt prinzipiell zur Abklärung einer hämorrhagischen Diathese bei Verdacht auf von-Willebrand-Erkrankungen oder endotheliale Dysfunktionen.

Die Menge des VWF wird immunologisch ermittelt und als VWF-Antigen (VWF:Ag) in E/dL (Einheiten pro dL) angegeben, wobei 100 IE/dL als 100% gesetzt werden, was dem Durchschnitt eines Normalkollektivs entspricht. Dieser Messwert liefert jedoch keinerlei Information bezüglich der Funktionstüchtigkeit des VWF, sondern sagt lediglich etwas über die Konzentration aus. Bei Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Menschen der Blutgruppe 0 per se eine geringere Konzentration an VWF aufweisen als dies bei Patienten der übrigen Blutgruppen der Fall ist. Das Vorliegen eines positiven Rheumafaktors führt zudem oft zu falsch hohen Werten (40). Der Nachweis des

plasmatischen VWF:Ag erfolgt mit polyklonalen Antikörpern in einer Sandwich-ELISA-Konfiguration. Messgröße ist die gemessene optische Dichte (OD). Die Befundmitteilung erfolgt in Prozent bezogen auf ein Normalplasma.

Als Material dienen 2 ml Citrat-antikoaguliertes Vollblut, das bei Raumtemperatur transportiert und unmittelbar nach Probeneingang bearbeitet wird. Der Referenzbereich liegt für die Blutgruppen A, B und AB bei 65-165 % und für Blutgruppe 0 bei 50-130 %.

Des Weiteren wurden laborchemisch Thrombozytenzahl, der Quick-Wert, die International-Normalized Ratio (INR), sowie die aktivierte Prothrombinzeit (aPTT) bestimmt.

3.4 Von-Willebrand-Faktor-Aktivität: Ristocetin-Kofaktor-Aktivität und Kollagen-Bindungs-Test

Die Ristocetin-Kofaktor-Aktivitätsmessung sowie der Kollagen-Bindungs-Test werden in der Diagnostik zur Detektion eines von-Willebrand-Syndroms angewandt, indem die Bestimmung der intakten Plättchenagglutination erfolgt.

Ristocetin ist ein Antibiotikum, das in Anwesenheit von VWF die Aggregation von Blutplättchen auslöst. Vor allem die großen Multimere sind an der stattfindenden Vernetzung beteiligt, welche in deren Abwesenheit nur sehr schwach erfolgt oder ausbleibt.

Die Fähigkeit des VWF zusammen mit Ristocetin diese Aggregation zu bewirken, wird als Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (VWF:Rco) bezeichnet und in E/dl angegeben.

Zu beachten ist, dass der VWF zu den Akute-Phase-Proteinen zählt und während der Schwangerschaft und im Zuge der Akuten-Phase-Reaktion erhöht ist. Die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität kann in diesen Fällen bis auf das dreifache der Norm ansteigen.

Aufgrund der gelegentlich ungenauen Ergebnisse der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität, wurde der sogenannte Kollagen-Bindungs-Test entwickelt. Mit diesem wird die biologische Funktion des VWF, also die Fähigkeit an freiliegendes Kollagen zu binden (Kollagen-Bindungs-Aktivität, VWF:CB) in einem ELISA bestimmt. Kollagen wird auf einer Mikrotiterplatte immobilisiert und mit Citratplasma überschichtet. Mit Antikörpern wird der Anteil des gebundenen VWF detektiert. Messgröße ist die zeitabhängige

Veränderung der optischen Dichte durch Umsetzung eines chromogenen Substrats. Die Ergebnisse werden schließlich an der VWF-Konzentration normiert. Anschließend wird der Befund mittels einer Ratio zwischen VWF-Kollagenbindung und VWF-Konzentration angegeben.

Dieses Verfahren ist allerdings noch nicht routiniert einsetzbar, da der verwendete ELISA noch nicht standardisiert werden konnte.

Als Material dient Blutplasma, welches bei Raumtemperatur innerhalb von 24 Stunden transportiert werden sollte. Die Referenzbereiche für die Blutgruppen A1, B sowie AB liegen bei 64-150 % und für 0 und A2 bei 46-125 %.

3.5 Aktivitäts-Antigen-Quotient zur genauen Differenzierung der Subtypen

Zur genauen Differenzierung zwischen Typ 1 und den Subtypen A und M des Typ 2, dient die Bestimmung des Quotienten der VWF-Aktivität sowie -Konzentration. Typ 2A und M zählen zu den qualitativen Defekten des VWF. Hier ist die Funktion, also die Aktivität des Faktors, dargestellt durch die VWF:RCo, vermindert, während sich die Konzentration des Faktors, gemessen als VWF:Ag weitgehend im Normbereich bewegt. Im Falle des Vorliegens eines Typ 1 verhält es sich genau umgekehrt. Studien haben ergeben, dass ab einem Aktivitäts-Antigen-Quotienten von $< 0,6$ von einem von-Willebrand-Syndrom Typ 2 ausgegangen werden kann (21, 29). Für genaue Subtypisierung sollte weitere Diagnostik erfolgen (21, 29, 40).

3.6 Analyse der großen VWF Multimere (HMW VWF Multimere)

Zur Erfassung der Multimerstruktur des Plasmas dient die vertikale SDS-Agarose-Gelelektrophorese mit anschließendem Westernblot sowie eine darauf folgende densitometrischer Messung der Multimerbanden.

Die Gelelektrophorese sowie das erwähnte Blotting erfolgten in Anlehnung an bereits publizierte Studien (9, 67, 90). Man verwendet mittelporiges- (1,6 %) und kleinporiges- (1,2 %) Natriumdeodecylsulfat-Polyacrylamidgel und führt die Elektrophorese für 16 Stunden bei 55 Volt durch. Anschließend erfolgt der Transfer der aufgetrennten VWF Multimere mittels Elektroblotting auf Nitrocellulosefilter unter Verwendung eines Transfer-Puffers. Für die Inkubation und die Waschungen wird fettarme Milch verwendet. Die anschließende Inkubation mit polyklonalen Antikörpern gegen den VWF

führt man über Nacht bei Raumtemperatur durch. Es folgt eine zweite Inkubation mit Detektorantikörpern nach dreimaligem Auswaschen für 2 Stunden unter gleichbleibenden Bedingungen. Die Nitrocellulosefilter wäscht man abschließend dreimal und lässt sie für 30 Sekunden in einer Puffer-Lösung verweilen, um das Überführen von Milchrückständen in das Videodetektionssystem zu vermeiden.

3.7 Densitometrie

Die Quantifizierung der Multimere erfolgte mittels densitometrischer Analyse der Multimerbanden (74). Die Banden 1-5 wurden als kleine Multimere, Banden 5-10 als Multimere mittleren molekularen Gewichts und die Banden > 10 als große Multimere definiert. Zur Analyse wurden digitale Photographien der Multimerbanden im jpeg-Format unter Verwendung des Programmes ImageJ Version 1.48 (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) (74) analysiert. Mit Hilfe der Software erfolgte die semi-automatische Bestimmung der optischen Dichtewerte (OD) der verschiedenen Multimerbanden, repräsentiert durch verschiedenen Graustufen. Um eine einheitliche Analyse sowie eine Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Proben zu gewährleisten erfolgte die Bestimmung der optischen Dichte bei allen Messungen über ein Messfeld der selben Größe (Area). Zudem erfolgte eine Normierung der Dichtewerte der Banden auf eine normale Referenz („plasma pool“). Die relative Dichte wurde hierbei in Prozent berechnet ($\text{OD der Multimerbande} / \text{OD des Plasma Pools} \times 100$). So war eine Aussage bezüglich der relativen Werte der Konzentration der großen Multimere des Studienkollektivs an den jeweiligen Messpunkten (Tag -1, 1 und 7) möglich.

Die Diagnose eines erworbenen VWD Typ 2A beziehungsweise Heyde-Syndroms stellten wir auf dem Boden der oben beschriebenen Untersuchungen und unter Einbezug des anamnestisch erhobenen Krankenprofils der jeweiligen Patienten.

In Anlehnung an eine Studie von Federici et al. galten die Kriterien für das mögliche Vorliegen eines erworbenen VWD Typ 2A als erfüllt, sobald eine positive Blutungsanamnese zusammen mit a) einer verringerten VWF- Aktivität (< 50 oder 65 IU/dl, je nach Blutgruppe) und b) einem verminderten VWF Aktivitäts-Antigen-Quotienten ($< 0,7$) vorlag (18).

Die klinische Diagnose eines Heyde-Syndroms wurde gestellt, wenn bei bestehender hochgradiger Aortenklappenstenose die Krankengeschichte das Vorliegen gastrointestinaler Angiodysplasien lieferte, die bereits ursächlich für gastrointestinale Blutungsgeschehnisse waren (87).

Die Definition der postinterventionellen Komplikationen inklusive Gefäßkomplikationen, akutem Nierenversagen sowie paravalvulärer Leckage erfolgte in Anlehnung an die VACR-2-Kriterien (37). Zur weiteren Differenzierung der Gefäßkomplikationen bedienen wir uns einer angiographischen Klassifikation, welche die Aufteilung in leichte und schwerwiegende Komplikationen erlaubt (70) .

3.8 Statistische Analyse

Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Normalverteilte Daten wurden mittels des Kolmogoroff-Smirnow-Tests geprüft. Kategorisierte Variablen wurden als absolute Zahlen und relative Häufigkeiten angegeben. Ferner wurde in Bezug auf alle quantitativen Merkmale mittels T-Test geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden getesteten Gruppen besteht.

Weitere Analysen der qualitativen Merkmale sowie auch Häufigkeiten wurden mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher durchgeführt. Ob von den Ergebnissen der VWF-Analysen auf das Vorliegen eines Verlustes der HMW VWF Multimere geschlossen werden kann, wurde mit Hilfe einer c-Statistik und einer ROC (Receiver-Operating-Characteristic) -Analyse mit 95 %-Konfidenzintervall geprüft.

Zur Darstellung der Korrelation zwischen VWF-Parametern und den Kriterien für die Schwere der vorliegenden Aortenklappenstenose wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet.

Bezüglich des Langzeitverlaufs, Berechnungen von Mortalität und Überlebensrate wurde eine Überlebenszeitanalyse mittels des Schätzverfahrens von Meyer und Kaplan durchgeführt.

Ein Ergebnis galt als signifikant, sobald $p < 0,05$ ergab und die Nullhypothese somit verworfen werden konnte.

Für alle statistischen Berechnungen wurde das Programm SPSS (Version 22, IBM Corporation, Somers, NY) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der präoperativen Evaluation des Studienkollektives

Von Oktober 2012 bis Juli 2013 wurden 74 Patienten im Alter zwischen 75 und 87 Jahren (im Mittel 80 ± 7 Jahre) mit hohem Risiko für einen operativen Eingriff (Log. EuroScore $23,6 \pm 17,2$ und STS-PROM $6,9 \pm 3,8$) in die Studie eingeschlossen. 37,5 % der Patienten waren weiblichen Geschlechts. Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) des Patientenkollektivs betrug 52 %, der arterielle Mitteldruck maß im Mittel 42 mmHg. Die errechnete mittlere Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) ergab $0,7 \text{ cm}^2$. Die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms war zu Studienbeginn bei keinem der Patienten vorbekannt, bei 20,3 % (15/74) waren bereits zuvor gastrointestinale Blutungen aufgetreten. Die klinische Diagnose eines Heyde-Syndroms (Aortenklappenstenose + gastrointestinale Angiodysplasien mit stattgehabter Blutung) konnte bei 2,7 % gestellt werden (2/74) (Tabelle 7). 37,8 % (28/74) des Studienkollektivs waren Träger der Blutgruppe 0.

In den meisten Fällen kamen entweder das selbstexpandierende Aortenklappensystem Medtronic Corevalve (64,1 %) oder die Ballon-expandierbare Aortenklappenprothese Edwards Sapien (21,6 %) zum Einsatz.

Die Blutanalysen vor Intervention zeigten ein von-Willebrand-Antigen von $210 \pm 90 \text{ IU/dl}$ (Referenz: 66-183 IU/dl für alle Blutgruppen außer 0; 49-142 IU/dl für Blutgruppe 0). Die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität betrug im Mittel $166 \pm 106 \text{ IU/dl}$ (Referenz: 49-142 IU/dl und der Aktivitäts-Antigen-Quotient ergab $0,85 \pm 0,45$ (Referenz: 0,7-1,3) (Tabelle 8). Bei 48,6% des Patientenkollektivs zeigte sich ein Verlust großer VWF Multimere. Die densitometrische Analyse der HMW VWF Multimere ergab einen Mittelwert von $80,4 \pm 23,0 \%$ im Vergleich zur Plasmakontrollgruppe. Im Mittel lässt dieses Ergebnis auf einen Verlust von 20 % der hochmolekularen von-Willebrand-Multimere bei unserer Kohorte schließen.

Tab. 7: Baseline-Charakteristika des Gesamtkollektivs, wie auch der Patienten mit und ohne HMW VWF Multimerverlust

	Gesamtkollektiv	HMW VWF Multimerverlust	Kein HMW VWF Multimerverlust	p-Wert
	(n = 74)	(n = 36)	(n = 38)	
Alter (Jahre)	80 ± 7	82 ± 8	78 ± 5	0,2
Weiblich (%)	37,5	52,9	20,0	0,06
LVEF (%)	52 ± 11	51 ± 12	52 ± 11	0,8
STS- Score (%)	6,9 ± 3,8	7,9 ± 3,9	5,9 ± 3,5	0,1
EuroScore (%)	23,6 ± 17,2	24,6 ± 13,8	22,4 ± 20,9	0,7
AVA (mm ²)	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,01
Peak to peak ^a Gradient (mmHg)	47 ± 23	52 ± 21	45 ± 26	0,03
Mittlerer Druckgradient ^b (mmHg)	41 ± 14	45 ± 15	39 ± 14	0,1
Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,8	0,3
KHK (%)	68,8	64,7	73,3	0,4
COPD (%)	28,1	29,4	26,7	0,6
Diabetes mellitus (%)	21,9	17,6	26,7	0,4
Apoplex (%)	9,4	11,8	6,7	0,5
PCI (%)	37,5	35,3	40,0	0,5
GI-Blutung (%)	18,8	23,5	13,3	0,4
Heyde-Syndrom (%)	2,7	2,7	2,7	0,7
VWF-Parameter				
VWF-Antigen (IU/dl)	196 ± 81	196 ± 58	197 ± 103	0,4
VWF-Aktivität (IU/dl)	157 ± 82	155 ± 64	159 ± 99	0,5
Antigen-Aktivitäts- Quotient	0,84 ± 0,28	0,83 ± 0,25	0,84 ± 0,31	0,5

Postinterventionelles Outcome				
„Major“-Blutung	6,8	5,2	8,3	0,4
PVL ($^{\circ}$ >II)	6,8	8,3	5,2	0,6
ANV (%)	19,0	17,2	8,3	0,5
SIRS (%)	22,1	27,6	16,7	0,3
Transfusion von Erythrozytenkonzentrat	37,9	34,8	40,9	0,4
30-Tages-Mortalität (%)	6,8	8,3	5,5	0,5
1-Jahres-Mortalität (%)	14,9	16,7	13,2	0,6

Tab.8: Übersicht über die periinterventionell erhobenen VWF-Parameter

	Präinter- ventionell	Tag 1	Tag 7	p-Wert		
				Präinter- ventionell vs. Tag 1	Tag 1 vs. Tag 7	Präinter- ventionell vs. Tag 7
VWF-Antigen (IU/dl)	210 ± 90	222 ± 65	259 ± 91	0,4	0,003	< 0,001
VWF- Aktivität (IU/dl)	166 ± 106	209 ± 122	223 ± 150	0,002	0,4	0,001
Aktivitäts- Antigen- Quotient	0,85 ± 0,35	0,96 ± 0,49	0,87 ± 0,46	0,07	0,2	0,7
HMW VWF Multimere / Referenzwert (%)	80,4 ± 23,0	96,6 ± 18,8	97,3 ± 10,6	0,04	0,4	0,02

Bei 54 % aller Patienten der Kohorte (40/74) wurden VWF-Antigen-Werte < 200 IU/dl nachgewiesen, jedoch zeigte sich bei keinem der eingeschlossenen Patienten eine

Verminderung des VWF-Antigens von unter 30 IU/dl. Bei einem der 74 Patienten (1,3 %) lag die VWF-Aktivität unter 30 IU/dl und war somit im Hinblick auf die Gerinnungsfunktion relevant verringert. Bei 30 der 74 Patienten (40,5 %) wurde ein auf unter 0,7 verringerter Aktivitäts-Antigen-Quotient ermittelt, was auf eine von-Willebrand-Dysfunktion schließen lässt (39).

Diejenigen Patienten mit einem Verlust der HMW VWF Multimere, zeigten einen signifikant erhöhten transvalvulären mittleren Druckgradienten (45 ± 15 vs. 39 ± 14 mmHg, $p = 0,1$) sowie eine erhöhte Ejektionsfraktion sowie einen höheren Peak-to-peak-Gradienten (52 ± 21 vs. 45 ± 26 mmHg, $p = 0,03$) und wiesen eine geringere Aortenklappenöffnungsfläche ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,1$ cm², $p = 0,01$) auf.

Bezüglich der Baseline VWF-Parameter zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen Patienten mit nachgewiesenem Verlust großer Multimere und denjenigen Patienten mit normalen HMW VWF Multimerkonzentrationen.

Mittels der ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass es nicht möglich ist, von den gemessenen Baseline-VWF-Parametern auf das Vorhandensein der normalen Anzahl großmolekularer Multimere beziehungsweise auf ihren Verlust zu schließen. Der c-Wert betrug hier für das VWF-Antigen 0,55 (95 % CI 0,33-0,77), für die VWF-Aktivität 0,52 (95 % CI 0,3-0,74) und 0,48 (95 % CI 0,27-0,69) für den Aktivitäts-Antigen-Quotienten.

In den beiden Fällen, in denen ein Heyde-Syndrom diagnostiziert wurde, fielen sowohl verringerte VWF-Antigen-Werte (144 ± 9 vs. 212 ± 87 IU/dl, $p = 0,1$) als auch eine geringere VWF-Aktivität (109 ± 82 vs. 162 ± 98 IU/dl, $p = 0,5$) auf. Die Werte des Aktivitäts-Antigen-Quotienten lagen ebenfalls unterhalb der Norm ($0,74 \pm 0,5$ vs. $0,82 \pm 0,41$, $p = 0,5$). Keines dieser Ergebnisse war jedoch signifikant. Ein Verlust großmolekularer Multimere trat bei 50 % der Patienten mit einem Heyde-Syndrom auf.

4.2 Ergebnisse der postinterventionellen Phase – der Einfluss von TAVI

Nach erfolgreichem perkutanen Aortenklappenersatz zeigte sich ein mit der Zeit progredienter Anstieg der Antigen-Konzentration sowie der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität. An Tag 1 post interventionem wurde ein Anstieg der Antigen-Konzentration von 210 ± 90 IU/dl auf 222 ± 65 IU/dl verzeichnet ($p = 0,4$), sowie auf 259 ± 91 IU/dl an Tag 7 ($p = 0,01$ vs. Baseline).

Auch die VWF-Aktivität stieg von vor Intervention gemessenen 166 ± 106 IU/dl innerhalb des ersten Tages nach TAVI auf 209 ± 122 IU/dl ($p < 0,01$). An Tag 7 wurden Werte von 259 ± 91 IU/dl gemessen ($p < 0,01$).

Der Aktivitäts-Antigen-Quotient zeigte einen deutlichen, aber nicht signifikanten Anstieg an Tag 1 post interventionem auf $0,96 \pm 0,49$ ($p = 0,07$) und blieb trotz leichtem Abfall bezüglich des Höchstwertes an Tag 7 über dem Ausgangswert. Insgesamt war an Tag 7 nach Intervention jedoch kein signifikanter Anstieg im Vergleich zu präoperativ gemessenen Werten zu erkennen ($p = 0,7$) (Tabelle 8).

Die Multimeranalysen zeigten bei Patienten mit präinterventionellem Verlust großer von-Willebrand-Multimere eine Erholung an Tag 1 und 7 nach TAVI (Abbildung 3). In der densitometrischen Analyse stellte sich postinterventionell eine Erholung der HMW VWF Multimere im Vergleich zur Plasmagruppe dar. An Tag 1 wurden Werte von $69,6 \pm 18,8$ % ($p = 0,04$ vs. Baseline) gemessen. Am 7. postinterventionellen Tag wurden $97,3 \pm 10,6$ % der Norm erreicht ($p = 0,02$ vs. Baseline).

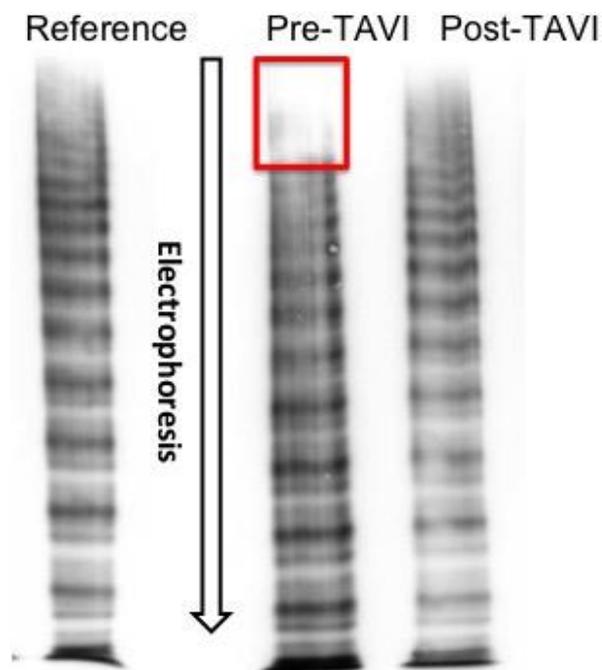


Abbildung 3: Beispiel eines Westernblots der elektrophoretischen Auftrennung der VWF Multimere auf 1,2 %-igem Agarosegel. Die postinterventionelle Erholung des

präinterventionell bestehenden Verlusts (rote Markierung) von HMW VWF Multimere ist deutlich sichtbar.

Zusammengefasst wurden nach erfolgter TAVI signifikante Anstiege der von-Willebrand-Aktivität, des von-Willebrand-Antigens sowie der großen von-Willebrand-Multimere dokumentiert.

4.3 Outcome nach TAVI

Bei 24 der 74 Patienten traten Blutungskomplikationen auf. Eine im Rahmen der VARC-2-Kriterien als „major“ definierte Blutungen trat in 6,8 % (5/74) der Fälle auf, wohingegen 25,7 % (19/74) der Patienten eine als „minor“ definierte Blutung erlitten.

Ein Zusammenhang zwischen dem Eintritt eines VARC-2 Blutungsereignisses und dem Verlust großer Multimere war nicht ersichtlich. Bei denjenigen Patienten, die ein „major“ Blutungsereignis erlitten hatten, konnten signifikant verringerte Aktivitäts-Antigen-Quotienten gemessen werden ($0,48 \pm 0,15$ vs. $0,84 \pm 0,41$, $p < 0,01$), wohingegen bezüglich der VWF-Antigenkonzentration sowie der VWF-Aktivität kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ersichtlich war (Tabelle 9).

Tab. 9: Hämostaseologische Serologie bei Patienten mit und ohne stattgehabtem TAVI-assoziiertem Blutungsereignis

	Major bleeding	No major bleeding	p-Wert
	N = 5	N = 69	
VWF-Antigen (IU/dl)	216 ± 43	210 ± 88	0,9
VWF-Aktivität (IU/dl)	109 ± 31	164 ± 99	0,1
Aktivitäts-Antigen-Quotient	$0,48 \pm 0,15$	$0,84 \pm 0,41$	$< 0,01$
HMW VWF/ Referenz (%)	$77,2 \pm 21,1$	$83,7 \pm 24,9$	0,6
INR (%)	$1,3 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$	0,2
aPTT (Sekunden)	31 ± 9	29 ± 6	0,4

Die 30-Tagemortalität betrug in diesem Hochrisiko-Kollektiv 6,8 %, die 1-Jahresmortalität 14,9 %. In beiden Fällen konnte kein Zusammenhang zwischen Mortalität und VWF-Parametern hergestellt werden.

5. Diskussion

Die Auswertungen der Ergebnisse unserer monozentrischen Studie zeigen, dass bei 40,5 % unserer Patienten eine VWF-Dysfunktion im Sinne eines auf $< 0,7$ verringerten Antigen-Aktivitäts-Quotienten vorlag, jedoch kein Patient unter dem Vollbild eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms Typ 2A litt. Die Inzidenz des Heyde-Syndroms, definiert anhand klinischer Parameter, lag in unserer Kohorte bei 2,7 %.

Bei fast der Hälfte (48,6 %) der Patienten stellten wir vor dem Eingriff einen Verlust großer VWF Multimere fest, der sich in allen Fällen postinterventionell normalisierte. Zudem wurden am siebten Tag nach erfolgreichem Aortenklappenersatz signifikante Anstiege sowohl des VWF:Ag als auch der VWF-Aktivität beobachtet.

Bei 6,8 % aller in die Studie eingeschlossenen Patienten beobachteten wir perioperativ auftretende, schwerwiegende Blutungskomplikationen, welche stets mit einem verringerten Antigen-Aktivitäts-Quotienten von $< 0,7$ assoziiert waren.

Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit degenerativen Aortenklappenstenosen häufig zusätzlich Symptome einer gestörten Hämostase zu finden sind. Bei diesen Patienten besteht eine Neigung zu Blutungen im Bereich von Schleimhäuten, im Gastrointestinaltrakt und in der Nase (68). Arbeiten, die diese Beobachtung untersuchten, zeigten eine bestehende Assoziation von hochgradiger Aortenklappenstenose und der Veränderung des VWF in seiner Struktur und Funktion, welcher besonders im Rahmen der Hämostase im arteriellen Gefäßsystem und der Mikrozirkulation für die Vernetzung von Thrombozyten mit freiliegendem Kollagen sowie deren Adhäsion untereinander verantwortlich ist (69, 73, 86). Die großen Multimere des Faktors sind in den Bereichen, in welchen hohe Scherkräfte herrschen, für die intakte Funktion der Hämostase essentiell (62). Zusätzlich fungiert der VWF als Trägerprotein für den Faktor VIII, ein wichtiger Kofaktor innerhalb der Gerinnungskaskade (69).

Das Resultat einer Vielzahl von Arbeiten zu diesem Thema ist letztendlich, dass eine Aortenklappenstenose langfristig– in Abhängigkeit von ihrem Schweregrad - zu einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom Typ 2A führt (14, 47, 68).

Während sowohl die Synthese als auch die Sekretion des von-Willebrand-Faktors bei einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom unbeeinflusst bleiben, erfolgt durch die erhöhten Scherkräfte bei Aortenklappenstenosen eine Konformationsänderung des

VWF, welche zu einer vermehrten Prozessierung der HMW VWF Multimere durch die Protease ADAMTS13 führt (45). Der hieraus resultierende HMW VWF Multimerverlust wird häufig von Thrombozytenfunktionsstörungen und einer verringerten VWF-Kollagen-Bindeaktivität begleitet (86) und ruft eine erhöhte Blutungsneigung hervor (68).

Vor allem bei Patienten mit angiodyplastischen Veränderung zum Beispiel im Rahmen eines Heyde-Syndroms wird das Auftreten schwerwiegender Blutungskomplikationen begünstigt (62). In vielen Fällen geht ein solcher Multimerverlust jedoch auch mit normalen Werten für VWF:Ag und VWF-Aktivität einher und bleibt asymptomatisch (45).

In der Vergangenheit wurden wiederholt Studien publiziert, die sich mit der Veränderung hämostaseologischer Parameter nach chirurgischem Aortenklappenersatz befassen und diesbezüglich eine Erholung der großmolekularen Multimere, die Normalisierung einer vorbestehenden VWF-Dysfunktion und einen Rückgang gastrointestinaler Blutungsereignisse beim Vorliegen eines Heyde-Syndroms beobachteten (28).

Der chirurgische Aortenklappenersatz gilt immer noch als Methode der Wahl zur Therapie der symptomatischen Aortenklappenstenose insbesondere bei Niedrig-Risiko Patienten während bei intermediärem und hohem Risiko aufgrund der geringeren Invasivität aktuell die TAVI das bevorzugte Verfahren der Wahl ist.

Die „Transcatheter aortic valve implantation“ (TAVI) ist ein Verfahren, bei welchem unter Verzicht auf den Einsatz einer Herz-Lungenmaschine die Aortenklappe mit einem Katheter-gestützten Verfahren am schlagenden Herzen behandelt werden kann. Es handelt sich damit um ein minimal invasives Verfahren, das nicht nur für ältere multimorbide Patienten eine risikoärmere Option bietet, sondern auch für Patienten mit vorbekannten Blutgerinnungsstörungen eine sichere Interventionsmöglichkeit darstellt. Analog zum chirurgischen Klappenersatz ist zu erwarten, dass durch den Katheter-gestützten Ersatz der erkrankten Aortenklappe nicht nur die hämodynamischen, sondern auch die oben genannten hämostaseologischen Veränderungen beseitigt werden.

Der Einfluss von TAVI auf Veränderungen von VWF-Parametern ist jedoch bisher noch nicht hinreichend geklärt.

5.1 Vergleich unserer Ergebnisse mit Ergebnissen von Studien nach chirurgischem Aortenklappenersatz

5.1.1 Präoperativ erhobene VWF-Parameter

Die Ergebnisse und statistischen Berechnungen unserer Studie zeigen, dass die gemessenen Werte des VWF-Antigens, der- Aktivität sowie der Aktivitäts/Antigen-Quotient des Patientenkollektivs vor Intervention im Mittel normwertig waren. Obwohl keiner der eingeschlossenen Patienten die Diagnose-Kriterien eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms 2A erfüllte, gab es dennoch bei vielen Patienten Hinweise auf eine verringerte VWF-Funktion: VWF-Antigen-Konzentrationen < 200 IU/dl sowie verminderte Konzentrationen großer VWF Multimere. Der präoperative Verlust großer VWF Multimere wurde bei fast der Hälfte der Patienten (46 %) entdeckt. Die Ergebnisse unserer Studie decken sich in dieser Hinsicht weitgehend mit den Resultaten einer im Jahre 2013 veröffentlichten Studie von Blackshear et al. (7), welche sich mit der Korrelation von von-Willebrand-Parametern mit dem Schweregrad einer Aortenklappenstenose befasste. Bei 37 von 75 Patienten (49,3 %) stellten sie präoperativ einen Multimerverlust fest (7). Eine Studie von Spangenberg et al. (73), die 95 Patienten untersuchte, welche mittels TAVI aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose behandelt wurden, zeigte einen präinterventionellen HMW VWF Multimerverlust bei 43 % des Kollektivs.

Im Rahmen unserer Studie konnten wir im Gegensatz zu Blackshear et al. (7) keinen Zusammenhang zwischen dem Verlust HMW VWF Multimere und einer Verringerung der VWF-Funktionsparametern (VWF:Ag oder VWF:Rco) nachweisen. Es gibt Studien, welche im Rahmen der Untersuchung kardiologischer Patienten ebenfalls die Beobachtung der fehlenden Korrelation zwischen HMW VWF Multimerverlust und verringerten VWF-Parametern gemacht haben (45). Im Gegensatz zu Yoshida et al. korrelieren unsere gemessenen VWF-Antigen-Werte nicht mit den Parametern, welche den Schweregrad der vorliegenden Aortenklappenstenose abschätzen lassen. Hier ist anzumerken, dass bei den meisten unserer Patienten der Antigenwert, welcher auf die Masse des Plasmaproteins schließen lässt, im Normbereich lag. Diese Beobachtung wird auch in anderen Arbeiten beschrieben und begründet sich eventuell in der Funktion des VWF als Akute-Phase-Protein, welches entzündungs- oder stressbedingt oder

durch andere Einflussfaktoren erhöht beziehungsweise normalhoch ist (45, 89) und wird in späteren Abschnitten noch eingehender beleuchtet.

5.1.2 Veränderung der VWF-Parameter nach TAVI

Gemäß unserer Hypothese zeigten die Patienten, bei denen präoperativ ein Verlust der HMW VWF Multimere vorlag, postinterventionell einen Anstieg dieser Proteine.

Ein präoperativer Verlust großer Multimere ist zudem mit einem erhöhten Druckgradienten sowie einer verminderten Öffnungsfläche über der Aortenklappe assoziiert.

Diese Beobachtungen entsprechen denen aus chirurgischen Kohorten und untermauern noch einmal die Tatsache, dass die Stenose über der Aortenklappe und vor allem die damit verbundenen erhöhten Scherkräfte zu einer Strukturveränderung des von-Willebrand-Moleküls, einer veränderten Prozessierung und einem Verlust der großen Multimere führen (7, 86, 89).

Nicht nur die HMW VWF Multimere normalisierten sich nach TAVI, sondern es erfolgte ebenfalls -in Übereinstimmung mit den Ergebnissen chirurgischer Studien (89) sowie einer kürzlich publizierten Arbeit von Caspar et al. (12) - ein Anstieg von Antigenkonzentration und Aktivität des VWF. Um hier die Akute-Phase-Reaktion oder eine postoperative Entzündungsreaktion im Sinne eines „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) als Ursache für den Anstieg der Werte auszuschließen, wurde in einer weiteren Analyse die Korrelation zwischen C-reaktivem Protein und VWF-Parametern überprüft, welche keine wegweisenden Informationen lieferte.

Zusammenfassend ist TAVI im Hinblick auf die Normalisierung der VWF-Parameter ebenso effektiv wie der chirurgische Aortenklappenersatz und sollte im Besonderen bei Risikopatienten und in der Behandlung des AVWS als therapeutisches Verfahren stets in Betracht gezogen werden.

5.1.3 Das Heyde-Syndrom und das AVWS

Bezüglich des Vorliegens eines Heyde-Syndroms kamen wir im Rahmen unserer Untersuchungen auf eine Inzidenz von 2,7 %, die auf stattgehabten gastrointestinalen Blutungsereignissen aus Angiodysplasien fußt. In diesem Bereich stimmen unsere

Ergebnisse mit den Resultaten von Godino et al. (28) überein, welche diese Blutungsanomalie bei etwa 2 % ihrer Patienten beschrieben.

Die Tatsache, dass nur bei einem unserer Patienten mit Verdacht auf Heyde-Syndrom, ein Verlust großer Multimere festgestellt werden konnte, lässt vermuten, dass in dem zweiten Fall andere Ursachen für die Blutungsereignisse vorlagen.

Allgemein darf die erhöhte Blutungsneigung durch die periprozedural eingesetzte medikamentöse antithrombotische Therapie oder eine bereits vorbestehende orale Antikoagulation in unserer Kohorte (66,2 %) im Rahmen der Betrachtung von Blutungsereignissen nicht außer Acht gelassen werden.

Der fehlende Einsatz routinemäßiger Koloskopien mit der Fragestellung nach gastrointestinalen Angiodysplasien als Hinweis auf ein bestehendes Heyde-Syndrom, kann zu einer Unterdiagnostik des Syndroms innerhalb unseres Studienkollektives geführt haben.

Die Inzidenz von Blutungsanomalien im Rahmen eines gesicherten AVWS Typ 2A bei TAVI-Patienten liegt in unserem Patientenkollektiv deutlich unter den Werten, die in chirurgischen Kohorten gemessen wurden. Dies könnte auch Folge einer diagnostischen Lücke sein, da wir präoperativ zusätzlich zur Patientenanamnese keinen standardisierten Fragebogen bezüglich der Blutungssymptomatik eingesetzt haben. Da das AVWS jedoch allgemein, häufig aufgrund von klinischer Inapparenz oder milder Symptomatik sowie im Hinblick auf fehlende Standardisierung in der Diagnostik nicht erkannt und in seiner Prävalenz unterschätzt wird, der Verlust von HMW VWF Multimeren somit häufig der einzige laborchemische Hinweis für das Vorliegen der Erkrankung ist (76), spiegeln unsere Ergebnisse in diesem Fall wahrscheinlich die klinische Realität wieder (45). Folglich könnte es sinnvoll sein, die Diagnostik gerade bei denjenigen Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines AVWS zu erweitern. Auf diesen Punkt wird in späteren Abschnitten noch genauer eingegangen.

5.1.4 Zusammenhang zwischen postinterventionellem Outcome, postinterventionell auftretenden Blutungskomplikationen und HMW VWF Multimerverlust bzw. veränderten VWF-Parametern

Aus einigen Studien ist bekannt, dass periprozedural auftretende Blutungen Morbidität und Mortalität von Patienten nach perkutanem Aortenklappenersatz negativ beeinflussen (25, 27, 81).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, welche sich näher mit Blutungsereignissen während sowie nach TAVI befassten, legen nahe, dass diese Blutungen wahrscheinlich auf einem Verlust von HMW VWF Multimeren beruhen (73, 81).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines präoperativen Verlusts von HMW VWF Multimeren und einem schlechteren postinterventionellen Outcome oder dem gehäuften Auftreten schwerwiegender Blutungsereignisse. Wenn man jedoch diejenigen Patienten betrachtet, die unter einer als „major“ klassifizierten Blutungskomplikation litten, fällt auf, dass diese Patienten signifikant erniedrigte Aktivitäts-Antigen-Quotienten von $< 0,7$ zeigten. Dies lässt vermuten, dass hier eine Störung der VWF-Funktion vorliegt, welche für das Auftreten von Blutungen eine Rolle spielt. Es stellt sich nun die Frage, ob der VWF-Aktivitäts-Antigen-Quotient als Marker für ein erhöhtes Blutungsrisiko genutzt werden kann. Aufgrund der relativ kleinen Kohorte und der niedrigen Inzidenz von „major“ Blutungskomplikationen, ist jedoch die Anwendung einer multivariaten Regressionsanalyse zur weiteren Ergebnisanalyse und zur Untermauerung des vermuteten Zusammenhangs leider nicht möglich.

5.2 Kritische Betrachtung unserer Messungen

5.2.1 Interpretation des VWF-Antigens

Betrachtet man die Ergebnisse der VWF-Antigenanalyse, fällt auf, dass mit einer Ausnahme bei allen Patienten unseres Kollektivs der Wert des VWF-Antigens im Normbereich lag. Die Synthese des VWF wird folglich höchstwahrscheinlich durch die vorliegende Aortenklappenstenose nicht beeinträchtigt. Eine Aussage über die Funktionstüchtigkeit des VWF sowie über den thrombozytären Anteil des VWF kann mit Hilfe dieser Analyse jedoch nicht getätigt werden.

Da der von-Willebrand-Faktor zur Entität der Akute-Phase-Proteine gezählt wird, unterliegt das Ergebnis der Antigen-Messung einigen Störfaktoren. Im Falle einer bestehenden Schwangerschaft, unter Östrogen-Einfluss, sowie bei

Leberfunktionsstörungen, Stress, starker körperlicher Aktivität, Entzündungsgeschehen, Vaskulitiden oder dem Vorliegen von TTP oder HUS ergeben sich erhöhte Werte (39).

Diese Tatsache muss auch bei der Interpretation der im Rahmen unserer Studie gemessenen VWF-Antigenkonzentrationen beachtet werden, da Werte des plasmatischen VWF durch die oben genannten Komorbiditäten oder Einflüsse falsch hochnormal ausfallen können. Um die Verfälschung der Werte beziehungsweise den Einfluss der Störfaktoren zu minimieren, hätten repetitive Blutentnahmen und Antigen-Bestimmung eventuell außerhalb der Hospitalisierungsphase und bei einem selektierten Patientenkollektiv stattfinden können, was jedoch eine hohe Compliance der einzelnen Teilnehmer und einen deutlich erhöhten Aufwand erfordert hätte.

Gesunde Träger der Blutgruppe 0 zeigen VWF-Antigen-Werte, die im Mittel 10-20 % unter der Norm liegen.

5.2.2 Ristocetin-Kofaktor-Aktivität

Die Bestimmung der VWF:RCo gehört zwar zum Standard der Diagnostik des VWD, gilt jedoch als störanfälliger Parameter. Ebenso wie das VWF-Antigen gibt es systemische Einflussfaktoren, die falsch hohe oder niedrige Werte entstehen lassen können und somit bei der Interpretation ausgeschlossen oder beachtet werden sollten. Akute Phase Reaktionen beispielsweise, physischer und psychischer Stress oder auch Gefäßerkrankungen, Diabetes mellitus und ein vorangegangenes Trauma führen zur Messung einer falsch hohen Aktivität. Die von uns diesbezüglich im Rahmen der durchgeführten TAVI-Intervention erhobenen Werte zeigten sich als normwertig, sind aber eventuell durch die oben genannten Einflussfaktoren (vor allem physischer und psychischer Stress durch die Intervention) als falsch normalhoch zu werten.

5.2.3 Aktivitäts-Antigen-Quotient

Der bei dem in unsere Studie eingeschlossenen Patientenkollektiv gemessene Aktivitäts-Antigen-Quotient vor Intervention ergab bei 40 % der Patienten weniger als 0,7 und wies somit signifikant auf eine vorliegende VWF-Dysfunktion hin.

Die Tatsache, dass bei eben diesen Patienten ebenfalls die LVEF signifikant vermindert sowie der systolische Gradient signifikant erhöht waren, spricht für die Existenz des Zusammenhangs zwischen einer VWF-Dysfunktion und der bekannten

Aortenklappenstenose. Ein Vorteil des Aktivitäts-Antigen-Quotienten besteht vor allem in fehlender Störanfälligkeit durch zum Beispiel Begleiterkrankungen – im Gegensatz zu VWF-Antigen und VWF:RCo.

5.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Blutungskomplikationen während TAVI beeinflussen nachhaltig das Outcome. In einer Studie von Génèreux et al. (27) aus dem Jahr 2012 an 419 Patienten litten innerhalb des 30-tägigen postinterventionellen Beobachtungszeitraums 64 (15,3 %) an einer als „major“ klassifizierten Blutungskomplikation. Bei 50 Patienten (11,9 %) kam es zu einer „minor“ Blutung. „Major“ Blutungen zeigten dabei einen relevanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität (27).

Klinisch stellt sich vor Interventionen bei Hochrisikopatienten die Frage, welche Ursache einer erhöhten Blutungsneigung zugrunde liegt, ob ein einfach und kostengünstig bestimmbarer prognostischer Parameter existiert und wie einem erhöhten Blutungsrisiko präventiv begegnet werden kann.

Die Schwierigkeit einer lückenlosen Diagnostik des AVWS wird in verschiedenen Studien und Berichten eindrücklich veranschaulicht. Ein Fallbericht von Lison et al. (45) aus dem Jahr 2012 berichtet beispielsweise über einen Patienten mit unbekanntem, klinisch inapparentem AVWS, welcher im Rahmen einer Nukleotomie intraoperativ einen erhöhten Blutverlust erlitt, was konsekutiv zu einer verlängerten Operationsdauer führte. Anamnestisch waren bereits in der Vorgeschichte einige Operationen komplikationslos durchgeführt worden. Die präoperativ erhobenen Laborresultate zeigten sich bis auf eine leicht erhöhte aPTT normwertig. Im Nachhinein stellte sich heraus, dass der Patient seit circa drei Jahren eine Neigung zu Schleimhautblutungen hatte und unter einer Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) litt (45). Ausführliche Labordiagnostik ergab sowohl verringerte VWF-Parameter, als auch einen Verlust der großen VWF Multimere.

Dieser Fall ist ein Beispiel für ein unerkanntes AVWS, welches zu relevanten Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes geführt hat und durch eine erweiterte Anamnese hätte erkannt werden können. Auch wird die Schwierigkeit der Detektion des AVWS aufgrund fehlender Symptomatik verdeutlicht.

Gerade weil das AVWS aufgrund der milden Klinik häufig zunächst unentdeckt bleibt, jedoch in einigen Fällen, wie oben beschrieben, perioperativ zu erheblichen Schwierigkeiten führen kann, sollten Risikopatienten vor allem in der präoperativen Phase einer eingehenden Diagnostik zugeführt werden.

Wie bereits erwähnt, stellen nicht nur intraoperativ auftretende Blutungen eine Gefahr für den Patienten dar. Auch postoperative Blutungsereignisse, welche in frühe und späte Ereignisse unterteilt werden können, verschlechtern das Outcome nach TAVI. Eine multizentrische Studie von Genereux (25), in die 2401 Patienten eingeschlossen wurden, beschäftigte sich mit postinterventionell auftretenden Blutungsereignissen. Die Ergebnisse dieser Studie ergeben in Zusammenschau mit den Erkenntnissen anderer Studien (81) Hinweise auf die zugrundeliegende Ursache der jeweiligen Blutung.

Während früh nach Interventionen auftretende Blutungen meist der Zugangstechnik, zum Beispiel dem Einsatz von transfemorale Kathetersystemen mit relativ großem Durchmesser zugeschrieben werden konnten, waren Blutungsereignisse, die erst nach dem 30. postprozeduralen Tag auftraten eher gastrointestinalen Ursprungs. Bei den an gastrointestinalen Blutungen leidenden Patienten wurde zudem überzufällig häufig ebenfalls ein paravalvuläres Leck diagnostiziert. Zieht man nun die Erkenntnisse einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von van Belle et al. (81) in Betracht, welche zeigen konnte, dass das Auftreten paravalvulärer Lecks mit einer laborchemisch gemessenen Verminderung der HMW VWF Multimere korreliert, liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Ursache für die in diesem Rahmen stattgehabten späten Blutungsereignisse um ein AVWS handelt (81). Der bereits beschriebene pathophysiologische Zusammenhang zwischen turbulenter Strömung, wie sie beim PVL entsteht, und Konformitätsänderung sowie vermehrter Prozessierung des VWF-Moleküls unterstützen diese Vermutung (81).

In Zusammenschau mit einer Studie von Spangenberg et al. (73), welche zeigt, dass ein PVL zu einer fortbestehenden Prozessierung der großen Multimere führt, kann die Verminderung von HMW VWF Multimere als „missing link“ zwischen PVL und spät auftretenden Blutungskomplikationen und somit eventuell als deren Ursache gesehen werden (26).

Die Betrachtung der verschiedenen bereits zitierten Studien, die sich mit Blutungskomplikationen nach oder im Rahmen von TAVI befassten, lassen den Verdacht entstehen, dass die Verminderung der HMW VWF Multimere durch das Fortbestehen eines PVL hinsichtlich der Blutungskomplikationen eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Aussagen über die Rolle weiterer VWF-Parameter im Bezug auf Morbidität und Mortalität nach TAVI werden in diesen Studien jedoch nicht gemacht.

Eine Studie von Mikkelsen et al. (50) befasste sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Verlust von HMW VWF Multimeren und einer erhöhten intraoperativen Blutungsneigung. Hierzu wurde die Menge des intraoperativen Blutverlustes bei kardiologischen Patienten mit AVWS im Rahmen eines Aortenklappenersatzes im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne diagnostiziertes AVWS gemessen. Hier war trotz signifikant verringerter HMW VWF Multimere der Blutverlust bei denjenigen Patienten mit einem diagnostizierten AVWS im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht erhöht.

Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass in Bezug auf perioperative beziehungsweise -interventionelle Blutungskomplikationen eine vorliegende VWF-Dysfunktion eventuell eine größere Rolle spielt als der Verlust von HMW VWF Multimeren.

Die Tatsache, dass in unserem Patientenkollektiv der Verlust von HMW VWF Multimere laut statistischen Berechnungen keinen Einfluss auf das Auftreten von intraprozeduralen Blutungen unserer Patienten hatte, untermauert diese Überlegung.

Im Rahmen unserer Studie stand ein präinterventionell verringerter Aktivitäts-Antigen-Quotienten ($< 0,7$), welcher auf eine bestehende VWF-Dysfunktion schließen lässt, in Zusammenhang mit dem Auftreten schwerer Blutungsereignisse. Leider war es uns aufgrund der fehlenden Kohortengröße nicht möglich, diese Assoziation weiter auf allgemeine Gültigkeit zu untersuchen, sodass die Rolle eines verringerten VWF-Aktivitäts-Antigen-Quotienten als konkreter Hinweis auf ein erhöhtes Blutungsrisiko weiterer Untersuchungen bedarf.

Einen Risikofaktor für Blutungen stellen von der Norm abweichende VWF-Parameter in jedem Fall dar und liefern als Marker einer erhöhten endothelialen Dysfunktion Hinweise auf eine erhöhte Gefäßvulnerabilität sowie ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen (33).

5.3.1 Möglichkeiten der Verbesserung des präoperativen Managements im Hinblick auf Diagnostik und Therapie

Da bei all denjenigen Patienten, welche unter einer als „major“ klassifizierten Blutung litten auch verringerte Antigen-Aktivitäts-Quotienten vorlagen, ist es naheliegend, dass diese Blutungen durch eine vorliegende Dysfunktion des VWF begünstigt wurden und eventuell durch eine präoperative Therapie mit dem Ziel, die Hämostase zu stabilisieren sowie durch Anpassung der patienteneigenen Medikation hätten vermieden werden können.

Der unter 4.3 zitierte Fallbericht von Lison et al. (45) verdeutlicht, dass erworbene VWF-Dysfunktionen im klinischen Alltag leicht übersehen werden. Um einen VWF-Defekt beziehungsweise ein symptomatisches AVWS, mit dem Ziel Blutungskomplikationen bereits präoperativ therapeutisch zu begegnen, primär zu detektieren, ist bereits bei Aufnahme des Patienten eine sensitive Diagnostik notwendig. Da es bislang jedoch keine konkreten Beweise dafür gibt, dass VWF-Parameter die Ursache für periinterventionelle Blutungskomplikationen darstellen und zudem der Großteil der Blutungen bei TAVI sich auf Gefäßtraumata im Bereich des Zugangsweges begründet (78), erscheint die sehr kostspielige und aufwändige laborchemische Routinediagnostik nicht berechtigt. Obgleich unsere Ergebnisse einen gewissen Zusammenhang zwischen VWF-Parametern und Blutungskomplikationen darlegen, bedarf es sicher größerer prospektiver Studien, um zu belegen, dass veränderte VWF-Parameter, insbesondere eine reduzierter Antigen-Aktivitäts-Quotient, das Auftreten von Blutungskomplikationen als unabhängige Parameter voraussagen können.

Angesichts der Kosten sowie des diagnostischen Aufwandes sollten alternativ eine ausführliche Anamnese und das gezielte Abfragen typischer Blutungssymptome, eine körperliche Untersuchung sowie bei Auffälligkeiten in der Anamnese die Erhebung eines standardisierten „Bleeding-Scores“ (siehe Tabelle 5) im Vordergrund stehen (55). Im Falle eines Verdachtes auf ein VWS sollten im Anschluss weitere Untersuchungen erfolgen.

5.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Arbeit weist einige relevante Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse, für Schlussfolgerungen aus letzteren und nicht zuletzt für zukünftig stattfindende Studien ähnlicher Thematik von Relevanz sind.

Die Ergebnisse bezüglich des Vorliegens eines AVWS sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass sich unsere Untersuchungen fast ausschließlich auf die Bestimmung von VWF:Ag, VWF-Aktivität und Multimer-Analyse stützten, wodurch eventuell einige Fälle des AVWS sowie des Heyde-Syndroms im Rahmen der Diagnostik nicht erfasst wurden. Ein Fragebogen zur Evaluation einer eventuell bestehenden Blutungssymptomatik wurde beispielsweise nicht angewandt. Zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen, wie zum Beispiel eines vorliegenden AVWS wäre dies allgemein hilfreich.

Da die meisten Patienten unserer Kohorte eine orale Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, ist es bezüglich der Blutungsereignisse schwer zu sagen, inwiefern die bestehende Medikation Einfluss nimmt.

Allgemein sind die geringe Prävalenz von AVWS und Heyde-Syndrom in der Allgemeinbevölkerung ein erschwerender Faktor. Um hier valide Aussagen zu treffen, bedarf es größerer Kohorten.

6. Zusammenfassung

Sowohl das erworbene von-Willebrand-Syndrom als auch das Heyde-Syndrom sind seltene erworbene Erkrankungen, welche als Folge einer degenerativen Aortenklappenstenose entstehen und durch einen Defekt des von-Willebrand-Faktors sowie den Verlust großer von-Willebrand-Multimere mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen.

Frühere Arbeiten befassten sich bereits mit dem Einfluss des chirurgischen Klappenersatzes auf beide Krankheitsbilder und konnten nach erfolgreichem Klappenersatz teilweise eine Erholung der großen Multimere, Anstiege der von-Willebrand-Aktivität und einen Rückgang der Blutungssymptomatik feststellen.

Der Einfluss des perkutanen Aortenklappenersatzes als sinnvolle Alternative für Risikopatienten auf das erworbene von-Willebrand-Syndrom Typ 2A ist jedoch bisher nicht hinreichend geklärt.

Die in dieser Arbeit präsentierte Studie wurde durchgeführt, um zum einen die Assoziation von hochgradiger Aortenklappenstenose mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom und die Auswirkungen der Stenose auf von-Willebrand-Parameter im Besonderen auf die von-Willebrand-Aktivität und großer von-Willebrand-Multimere zu untersuchen. Zum anderen wurde der Einfluss von transkatheter Aortenklappenimplantation auf die oben genannten Laborparameter betrachtet.

Präoperativ zeigten fast alle Patienten der Kohorte normwertige serologische von-Willebrand-Parameter, während bei einem Großteil (46,1 %) die Anzahl der großen Multimere vermindert war. Im Gegensatz zu den von-Willebrand-Parametern korreliert der Verlust der großen Multimere mit dem Schweregrad der vorliegenden Aortenklappenstenose.

Durch perkutanen Aortenklappenersatz konnte eine Normalisierung der großen von-Willebrand-Multimere sowie ein Anstieg der Antigen- und Aktivitätswerte erzielt werden. Die Beeinflussung der postinterventionell gemessenen Werte durch Entzündungsreaktionen konnte hierbei ausgeschlossen werden.

Das Auftreten schwerer Blutungen war mit einem signifikant verringerten von-Willebrand-Antigen-Aktivitäts-Quotienten ($< 0,7$), nicht jedoch mit dem Verlust großer von-Willebrand-Multimere assoziiert. Zur Klärung der Frage, ob ein verringerter von-

Willebrand-Antigen-Aktivitäts-Quotient folglich als Marker für ein erhöhtes Blutungsrisiko gelten kann, bedarf es weiterer Untersuchungen an einer größeren Kohorte.

Der transkatheter Aortenklappenersatz stellt somit ein geeignetes Verfahren bei Risikopatienten dar und führt – wie auch teilweise in Studien im Rahmen eines chirurgischen Klappenersatzes gezeigt – zur weitgehenden Rehabilitation der großen Multimeren und Normalisierung der von-Willebrand-Aktivität unmittelbar nach Intervention.

Zur Evaluation von Langzeiterfolgen sind weitere Studien notwendig. Es ergibt sich zum Beispiel die Frage, inwiefern sich die Beseitigung der Aortenklappenstenose langfristig auf das Entstehen weiterer Angiodysplasien und auf gastrointestinale Blutungsereignisse im Rahmen des Heyde-Syndroms auswirkt.

7. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Kriterien für die Einteilung der Aortenklappenstenose in verschiedene Schweregrade
- Tab. 2: Indikationen für einen Aortenklappenersatz bei Aortenklappenstenose
- Tab. 3: Empfehlungen für den Einsatz kathetergeführter Aortenklappenimplantation
- Tab. 4: Die verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms
- Tab. 5: Bleeding-Score (Nichols, Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease (VWD))
- Tab. 6: Überblick über die Diagnostik der verschiedenen Subtypen des VWS
- Tab. 7: Baselinecharakteristika des Gesamtkollektivs, wie auch der Patienten mit und ohne HMW VWF Multimerverlust
- Tab. 8: Übersicht über die periinterventionell erhobenen VWF-Parameter
- Tab. 9: Hämostaseologische Serologie bei Patienten mit und ohne stattgehabtem TAVI-assoziiertem Blutungsereignis
- Tab. 10: Dosierung von Konzentraten zur Behandlung des VWD

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Therapie der schweren Aortenstenose (79)
- Abbildung 2: Proteolyse des VWF durch ADAMTS13 bei Aortenklappenstenose (46)
- Abbildung 3: Beispiel eines Westernblots der elektrophoretischen Auftrennung der VWF Multimere auf 1,2 %-igem Agarosegel. Die postinterventionelle Erholung des präinterventionell bestehenden Verlustes (rote Markierung) von HMW VWF Multimere ist deutlich sichtbar.

9. Anhang

Diastolische Dysfunktion: Folge einer verminderten diastolischen Dehnbarkeit und Relaxation des linken Ventrikels bei erhaltener systolischer Pumpfunktion. Dadurch resultiert ein zu schneller Druckanstieg in der Füllungsphase und ein vermindertes Schlagvolumen. Die prozentuale EF ist jedoch normal (24).

European System of Cardiac Operative Risk Evaluation (Euroscore): Der Euroscore wurde 1999 zum ersten Mal eingesetzt und ist heutzutage das meist angewandte Modell, um das Risiko, an einer offenen Herzoperation zu versterben, zu berechnen. Hierzu werden bestimmte Informationen über den Patienten, seinen kardiovaskulären Status und die bevorstehende Operation am offenen Herzen gesammelt und mithilfe dieser die postoperative Mortalität berechnet (49).

Society of Thoracic Surgeons – (STS-) Score: Erstmals im Jahre 2007 angewandt, dient der STS-Score zur Risikostratifizierung eines Patienten an einer offenen Herzoperation zu versterben. Die zur Berechnung des postoperativen Mortalitätsrisikos benötigten Informationen sind im Vergleich zum Euroscore detaillierter. Obwohl der primäre Endpunkt die postoperative Mortalität darstellt, wurde die STS-Datenbank ebenso zur Berechnung von Krankenhausaufenthaltsdauer, neurologischen Beeinträchtigungen und zur Bestimmung des kombinierten Endpunktes aus Morbidität und 30-Tages-Mortalität eingesetzt (49).

10. Literaturverzeichnis

1. Batlle J, Lopez-Fernandez MF, Fraga EL, Trillo AR, Perez-Rodriguez MA. Von Willebrand factor/factor VIII concentrates in the treatment of von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 89-100
2. Bauersachs J, Ertl G. Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen. Berlin Heidelberg: Ganten Ruckpaul, 2006
3. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 1-25
4. Berger DE, R; Mertelsmann, R. Das Rote Buch, Hämatologie und Internistische Onkologie. 2014
5. Berntorp E, Abshire T. The von Willebrand disease prophylaxis network: exploring a treatment concept. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2511-2512
6. Berntorp E, de Moerloose P, Ljung RC. The role of prophylaxis in bleeding disorders. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 5: 189-193
7. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Stark ME, Shapiro BP, et al. Indexes of von Willebrand factor as biomarkers of aortic stenosis severity (from the Biomarkers of Aortic Stenosis Severity [BASS] study). *Am J Cardiol* 2013; 111: 374-381
8. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood* 1993; 82: 1749-1757
9. Budde U, Schneppenheim R, Eikenboom J, Goodeve A, Will K, Drewke E, et al. Detailed von Willebrand factor multimer analysis in patients with von Willebrand disease in the European study, molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost* 2008; 6: 762-771
10. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet (London, England)* 2009; 373: 956-966
11. Casonato A, Steffan A, Pontara E, Zucchetto A, Rossi C, De Marco L, et al. Post-DDAVP thrombocytopenia in type 2B von Willebrand disease is not associated with platelet consumption: failure to demonstrate glycojalicin increase or platelet activation. *Thromb Haemost* 1999; 81: 224-228

12. Caspar T, Jesel L, Desprez D, Grunebaum L, Samet H, Trinh A, et al. Effects of transcatheter aortic valve implantation on aortic valve disease-related hemostatic disorders involving von Willebrand factor. *Can J Cardiol* 2015; 31: 738-743
13. Chen JH, Chen WL, Sider KL, Yip CY, Simmons CA. beta-catenin mediates mechanically regulated, transforming growth factor-beta1-induced myofibroblast differentiation of aortic valve interstitial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31: 590-597
14. Collins P, Budde U, Rand JH, Federici AB, Kessler CM. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 3: 49-55
15. Czarny MJ, Resar JR. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; 8: 15-24
16. Dalton RG, Dewar MS, Savidge GF, Kernoff PB, Matthews KB, Greaves M, et al. Hypothyroidism as a cause of acquired von Willebrand's disease. *Lancet (London, England)* 1987; 1: 1007-1009
17. Erdmann. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Heidelberg: Springer Verlag Heidelberg, 2011
18. Federici AB. The use of desmopressin in von Willebrand disease: the experience of the first 30 years (1977-2007). *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 1: 5-14
19. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84: 345-349
20. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676
21. Flood VH, Gill JC, Christopherson PA, Wren JS, Friedman KD, Haberichter SL, et al. Comparison of type I, type III and type VI collagen binding assays in diagnosis of von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1425-1432
22. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: a few answers, still many questions. *Br J Haematol* 2013; 161: 177-182
23. Frank RD, Lanzmich R, Haager PK, Budde U. Severe Aortic Valve Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 229-234
24. Gaasch WH. Deliberations on Diastolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2016;
25. Genereux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 2605-2615

26. Genereux P, Poulin F, Leon MB. von Willebrand Disease After TAVR: The Missing Link? *JACC Cardiovascular interventions* 2015; 8: 1266
27. Genereux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 1043-1052
28. Godino C, Lauretta L, Pavon AG, Mangieri A, Viani G, Chieffo A, et al. Heyde's syndrome incidence and outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61: 687-689
29. Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). *Blood* 2007; 109: 112-121
30. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50: 69-76
31. Hess OM, Felder L, Krayenbuehl HP. Diastolic function in valvular heart disease. *Herz* 1991; 16: 124-129
32. Hess OM, Villari B, Krayenbuehl HP. Diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Circulation* 1993; 87: 1v73-76
33. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, Koltai K, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004; 9: 31-34
34. Islam S, Islam E, Cevik C, Attaya H, Otahbachi M, Nugent K. Aortic stenosis and angiodysplastic gastrointestinal bleeding: Heyde's disease. *Heart Lung* 2011; 41: 90-94
35. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. 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
36. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kilic R, Sarikoc A, et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 205-211
37. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve

implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145: 6-23

38. Kemkes-Matthes BO, G. *Blutgerinnung und Thrombose*. Stuttgart: 2001
39. Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10: 199-217
40. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, Will A, Tait RC, Goodeve A, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167: 453-465
41. Lee NK, Choi YG, Baik JY, Han SY, Jeong DW, Bae YS, et al. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. *Blood* 2005; 106: 852-859
42. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1597-1607
43. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2016; 374: 1609-1620
44. Linnemann MK, M. *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. Heidelberg: 2005
45. Lison S, Dietrich W, Spannagl M. Review article: unexpected bleeding in the operating room: the role of acquired von Willebrand disease. *Anesth Analg* 2012; 114: 73-81
46. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 1954-1956
47. Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing* 2009; 38: 267-270; discussion 251
48. Matsumoto Y, Adams V, Walther C, Kleinecke C, Brugger P, Linke A, et al. Reduced number and function of endothelial progenitor cells in patients with aortic valve stenosis: a novel concept for valvular endothelial cell repair. *European heart journal* 2009; 30: 346-355
49. Metzler B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Austrain Journal of Cardiology* 2011; 18: 355-361

50. Mikkelsen MM, Fenger-Eriksen C, Johnsen SP, Christensen TD, Sorensen B. No excess surgical blood loss in patients with acquired type 2A von Willebrand disease. *Scand Cardiovasc J* 2011; 45: 120-126
51. Modersohn D, Walde T, Bruch L. Diastolic heart function--pathophysiology, characterization, and therapeutic approaches. *Clinical cardiology* 1993; 16: 850-858
52. Müller. *Chirurgie für Studium und Praxis*. Müller, 2012/13
53. Müller-Berghaus G, B. P. *Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik*. 1999
54. Nichols L. *The Diagnosis, Evaluation and Management of von-Willebrand disease* National Heart Blood and Lung Institute, NIH Publication. National Heart Blood and Lung Institute 2007;
55. Nichols WL, Hultin M, H JA, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of von Willebrand Disease (VWD). American Society of Hematology, 2012; 2012. p. 3.
56. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 148: e1-e132
57. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL, Sprecher DL, Griffin BP. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003; 108: 1804-1808
58. Olszowska M. Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121: 409-413
59. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001; 85: 635-638
60. Orwat S, Kaleschke G, Kerckhoff G, Radke R, Baumgartner H. Low flow, low gradient severe aortic stenosis: diagnosis, treatment and prognosis. *EuroIntervention* : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2013; 9 Suppl: S38-42
61. Ozkan A, Kapadia S, Tuzcu M, Marwick TH. Assessment of left ventricular function in aortic stenosis. *Nature reviews Cardiology* 2011; 8: 494-501
62. Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 701-712

63. Poggio P, Grau JB, Field BC, Sainger R, Seefried WF, Rizzolio F, et al. Osteopontin controls endothelial cell migration in vitro and in excised human valvular tissue from patients with calcific aortic stenosis and controls. *J Cell Physiol* 226: 2139-2149
64. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. 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. Executive summary: Calcific aortic valve disease-2011 update. *Circulation* 2011; 124: 1783-1791
65. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High Risk Trial in Patients With a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA cardiology* 2016; 1: 945-949
66. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2017; 376: 1321-1331
67. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Variant von Willebrand's disease: characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelets. *J Clin Invest* 1980; 65: 1318-1325
68. Sadler JE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *The New England journal of medicine* 2003; 349: 323-325
69. Schneppenheim R, Budde U. [Von Willebrand factor and ADAMTS13 balancing primary haemostasis]. *Hamostaseologie* 2011; 31: 275-280
70. Sedaghat A, Neumann N, Schahab N, Sinning JM, Hammerstingl C, Pingel S, et al. Routine Endovascular Treatment With a Stent Graft for Access-Site and Access-Related Vascular Injury in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation Cardiovascular interventions* 2016; 9:
71. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, Schwartz CF, Ciuffo GB, Baumann FG, et al. Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 75: 1808-1814
72. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2011; 364: 2187-2198
73. Spangenberg T, Budde U, Schewel D, Frerker C, Thielsen T, Kuck KH, et al. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovascular interventions* 2015; 8: 692-700

74. Studt JD, Budde U, Schneppenheim R, Eisert R, von Depka Prondzinski M, Ganser A, et al. Quantification and facilitated comparison of von Willebrand factor multimer patterns by densitometry. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 567-574
75. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123: 299-308
76. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117: 6777-6785
77. Tjang YS, van Hees Y, Korfer R, Grobbee DE, van der Heijden GJ. Predictors of mortality after aortic valve replacement. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2007; 32: 469-474
78. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH, et al. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications. *JACC Cardiovascular interventions* 2013; 6: 767-776
79. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *G Ital Cardiol (Rome)* 2013; 14: 167-214
80. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2007; 28: 230-268
81. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 335-344
82. van Genderen PJ, Budde U, Michiels JJ, van Strik R, van Vliet HH. The reduction of large von Willebrand factor multimers in plasma in essential thrombocythaemia is related to the platelet count. *Br J Haematol* 1996; 93: 962-965
83. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30: 722-727
84. Vaz A, Correia A, Martins B, Capelo J, Ferreira P, Henriques P, et al. Heyde syndrome--the link between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 309-314

85. Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84: 175-182
86. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 2003; 349: 343-349
87. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet (London, England)* 1992; 340: 35-37
88. Wenaweser P, Pilgrim T, Kadner A, Huber C, Stortecky S, Buellesfeld L, et al. Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. *Journal of the American College of Cardiology* 58: 2151-2162
89. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81: 490-494
90. Zimmerman TS, Dent JA, Ruggeri ZM, Nannini LH. Subunit composition of plasma von Willebrand factor. Cleavage is present in normal individuals, increased in IIA and IIB von Willebrand disease, but minimal in variants with aberrant structure of individual oligomers (types IIC, IID, and IIE). *J Clin Invest* 1986; 77: 947-951
91. Zylka-Menhorn V. Wie man Herzklappen per Gefäßkatheter "ersetzt". *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 165-168

11. Danksagung

Meinen Dank möchte ich im Besonderen Herrn Prof. Dr. med Nikos Werner, Herrn Prof. Dr. Georg Nickenig sowie Herrn Dr. med Alexander Sedaghat aussprechen, die diese Studie ermöglicht und betreut haben. Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern beziehungsweise Leitern des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin – vor allem bei Herrn Prof. Dr. Pötzsch, Frau Dr. PhD Julia Driesen und Herrn Prof. Dr. med. Oldenburg, die die Analyse vieler unserer Proben ermöglichten.

Für eine kollegiale und angenehme Zusammenarbeit und eine gute Freundschaft möchte ich Nora Falkenberg danken.

Ein großes Dankeschön gilt ebenfalls meiner Familie und Freunden für Unterstützung und Ermutigung.