

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Zusammenhang zwischen qualitativen Defekten
des von-Willebrand-Faktors und
gastrointestinalen Blutungen aus
Angiodysplasien**

Sebastian Noe

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. B. W. Neu

2. Univ.-Prof. Dr. M. Ebert

Die Dissertation wurde am 20.11.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.

Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	1
1.1. ANGIODYSPASIEN DES GASTROINTESTINALTRAKTES	1
1.1.1. THERAPIE BLUTENDER ANGIODYSPASIEN	3
1.2. DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR.....	4
1.2.1. von-Willebrand-Syndrome	7
1.2.2. Therapie der von-Willebrand-Syndrome	9
1.3. ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT	11
1.4. FRAGESTELLUNGEN.....	13
2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK.....	14
2.1. PATIENTEN.....	14
2.2. DATENERHEBUNG.....	15
2.2.1. Die Blutungsanamnese	15
2.2.2. Probengewinnung und –untersuchungen	16
2.2.2.1. Probengewinnung	16
2.2.2.2. Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ, Quick-Wert).....	16
2.2.2.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	17
2.2.2.4. Thrombinzeit (PTZ).....	17
2.2.2.5. Fibrinogen-Konzentration	18
2.2.2.6. Faktor VIII:c	18
2.2.2.7. Faktor XIII	18
2.2.2.8. Thrombozytenfunktionstest.....	19
2.2.2.9. von-Willebrand-Faktor Diagnostik	20
2.2.2.10. C-reaktives Protein	22
2.2.3. Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	22
2.2.4. Koloskopie	22
2.2.5. Kapselendoskopie	23
2.2.6. Echokardiographie.....	23
2.2.7. Datenerhebung aus anderen Quellen.....	24
2.2.8. Statistische Auswertung	24
3. ERGEBNISSE.....	26
3.1. DEMOGRAPHISCHE UND KLINISCHE DATEN	26
3.2. QUANTITÄT UND QUALITÄT DES VON-WILLEBRAND-FAKTORS	27
3.3. ORALE ANTIKOAGULATION UND ANTITHROMBOZYTÄRE MEDIKAMENTE	30
3.4. ENDOSKOPISCHE BEFUNDE	31
3.5. ECHOKARDIOGRAPHISCHE BEFUNDE	32
3.6. WERTIGKEIT ANDERER DIAGNOSTISCHER VERFAHREN GEGENÜBER DER MULTIMERELEKTROPHORESE	34
4. DISKUSSION	38
4.1. HÖHERES ALTER ALS RISIKOFAKTOR FÜR GASTROINTESTINALE BLUTUNGEN AUS ANGIODYSPASIEN	38
4.2. ERGEBNISSE DER VON-WILLEBRAND-FAKTOR-DIAGNOSTIK	40
4.2.1. Konzentration und Aktivität des von-Willebrand-Faktors	40
4.2.2. Verschlusszeiten im Platelet Function Analyser	42
4.2.3. Ergebnisse der Multimer-Elektrophorese	46

4.2.4. Patienten mit quantitativen oder qualitativen Defekten des von-Willebrand-Faktors	47
4.3. EINFLUSS AGGREGATIONSHEMMENDER UND ANTIKOAGULATORISCHER MEDIKAMENTE AUF DIE ENTWICKLUNG GASTROINTESTINALER BLUTUNGEN AUS ANGIODYSPLASIEN	52
4.4. ANGIODYSPLASIEN SIND ÜBERWIEGEND IM OBEREN DÜNNDARMDRITTEL LOKALISIERT	54
4.5. ECHOKARDIOGRAPHISCHE BEFUNDE UND HEYDE-SYNDROM	56
4.6. WERTIGKEIT ANDERER DIAGNOSTISCHER VERFAHREN HINSICHTLICH QUALITATIVER DEFEKTE DES VON-WILLEBRAND-FAKTORS GEGENÜBER DER ELEKTROPHORESE	59
5. ZUSAMMENFASSUNG	63
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	66
7. ANHANG.....	73
8. DANKSAGUNG	76

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

<i>Nummer</i>	<i>Seite</i>
Abbildung 1: Angiodysplasien	1
Abbildung 2: Modell der Angiodysplasie-Entstehung	2
Abbildung 3: Aufbau des von-Willebrand-Faktors	5
Abbildung 4: Flow-Chart zur Patientenrekrutierung	15
Abbildung 5: Schematischer Aufbau des PFA-100™-Analysers	19
Abbildung 6: Aufbau des verwendeten Kapsel-Video-Endoskops	23
Abbildung 7: Darstellung zweier Luminogramme	29
Abbildung 8: Einflussfaktoren auf das Ergebnis der PFA-Verschlusszeiten	44
Abbildung 9: Entstehung von avWS bei Patienten mit Aortenklappenstenose	56
Tabelle 1: Laborchemische Charakteristika der von-Willebrand-Syndrome	8
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien	14
Tabelle 3: Kriterien für das Vorliegen einer gastrointestinalen Blutung	14
Tabelle 4: Vergleich demographischer Daten	26
Tabelle 5: Laborchemische Parameter zu Blutbild und plasmatischer Gerinnung	26
Tabelle 6: Laborchemische Parameter zur vWF-Diagnostik	27
Tabelle 7: Ergebnisse der Multimerelektrophorese	29
Tabelle 8: Antithrombozytäre Medikation	30

Tabelle 9: Häufigkeit und Verteilung der Angiodysplasien	32
Tabelle 10: Echokardiographische Befunde	33
Tabelle 11: Echokardiographische Befunde	33
Tabelle 12: Ergebnisse der Multimerelektrophorese	34

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADP	Adenosin-Diphosphat
APC	Argon-Plasma-Koagulation
AS	valvuläre Aortenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASA	American Society of Anaesthesiology
CADP	PFA-Kollagen/ADP Test
CEPI	PFA-Kollagen/Epinephrin Test
CRP	C-reaktives Protein
evWS	erworbenes von-Willebrand-Syndrom
F.III	Gerinnungs-Faktor III
F.V	Gerinnungs-Faktor V
F.VII	Gerinnungs-Faktor VII
F.VIII	Gerinnungs-Faktor VIII
F.IX	Gerinnungs-Faktor IX
F.X	Gerinnungs-Faktor X
F.XI	Gerinnungs-Faktor XI
F.XII	Gerinnungs-Faktor XII
GA	Gauge
GP	Glykoproteinkomplex der thrombozytären Membran
Hb	Hämoglobinkonzentration
Hkt	Hämatokrit-Wert
NPV	Negativ prädiktiver Wert
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

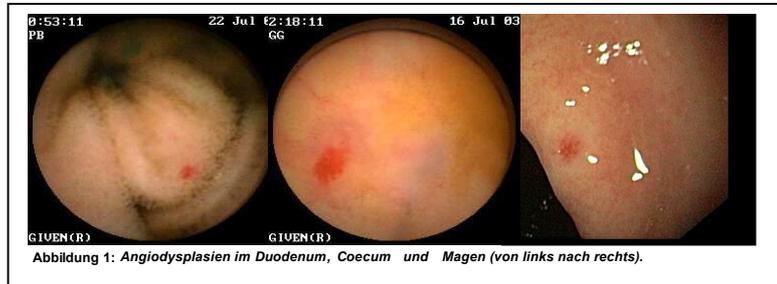
PFA	Platelet function analyzer, PFA-100™
PPV	Positiv prädiktiver Wert
RIPA	Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation
SD	Standardabweichung
s	Sekunde(n)
TPZ	Thromboplastinzeit
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWJ	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom; Synonym für das kongenitale von-Willebrand-Syndrom
vWS	von-Willebrand-Syndrom

1. Einleitung

1.1. Angiodysplasien des Gastrointestinaltraktes

Angiodysplasien (griechisch: angos = Gefäß; dys = Miss-, Un-; plasis = Form, Gebilde; vgl. Abb. 1)

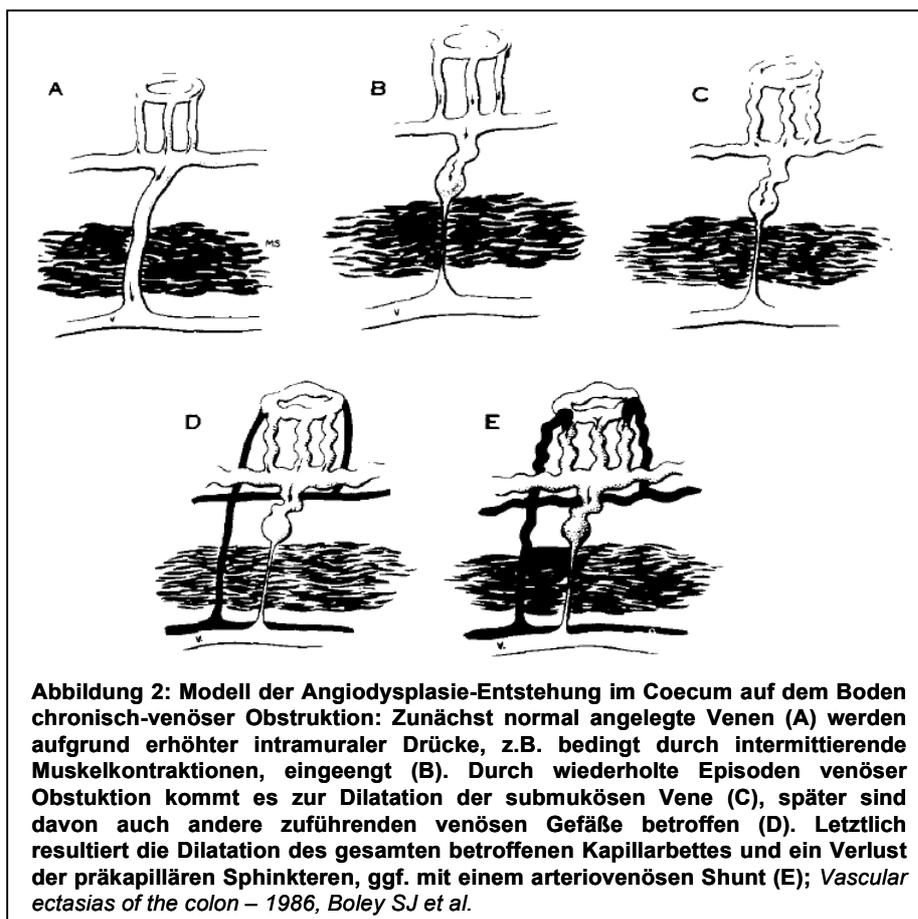
des Gastrointestinaltraktes sind submuköse, arterio-venöse Gefäßmissbildungen, deren Charakteristikum die Dilatation der Vene ist. Typisch ist der



dünne Wandbau: Oft besteht lediglich eine Endothelschicht, glatte Muskulatur ist häufig nur spärlich ausgeprägt [6;30]. Gelegentlich gehen mit dem Befund einer Angiodysplasie die Verdünnung und Ulzeration der darüber gelegenen Mukosa einher [4]. Funktionell zeigt sich bei Angiodysplasien ein Verlust der präkapilären Sphinkteren. In großen Gefäßmissbildungen dieser Art findet sich oft auch eine Dilatation arterieller Gefäße. Angiodysplasien können im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten [64]. Analog zu den Angiodysplasien des Magen-Darm-Traktes können auch z.B. im Urogenitaltrakt oder der Haut Gefäßmissbildungen gleicher Charakteristik beobachtet werden.

Die Pathogenese der Angiodysplasien bleibt bis heute ungewiss. Fest steht, dass Angiodysplasien sowohl im Rahmen genetisch determinierter Erkrankungen (z.B. Morbus Osler-Rendu-Weber) im frühen Kindesalter oder bereits von Geburt an vorhanden sein, als auch im Laufe des Lebens erworben werden können. Es konnte gezeigt werden, dass Angiodysplasien mit einer erhöhten Expression von Angiogenesefaktoren einhergehen [42] – in wie fern diese Beobachtung relevant ist kann z.Zt. noch nicht endgültig beurteilt werden. Als Faktoren in der Entstehung von Angiodysplasien werden heute überwiegend chronisch-venöse Obstruktion (vgl. Abb. 2), lokale Ischämie der Mukosa, v.a. im Rahmen pulmonaler und kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie degenerative Prozesse diskutiert [2]. Batur et al. konnten dahingehend zeigen, dass es eine signifikant erhöhte Prävalenz von Aortenstenosen bei Patienten mit Angiodysplasien des

Gastrointestinaltraktes gegenüber einer Kontrollgruppe gibt [3]. Dabei bleibt bis heute jedoch fraglich, ob es sich dabei um eine echte Kausalität handelt. Da sowohl valvuläre Aortenstenosen als möglicherweise auch Angiodysplasien degenerativ bedingt sein können [6;30;34;93] muss auch die Möglichkeit des zufälligen Zusammentreffens beider Merkmale im Alter in Betracht gezogen werden. Außerdem scheinen sowohl für die Entstehung der valvulären Aortenstenose, als auch der Angiodysplasien klassische Atherosklerose-Risikofaktoren eine Rolle zu spielen [64], womit diese als Konfounder auftreten könnten. Andere Arbeiten konnten hingegen einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten valvulärer Aortenstenosen und Angiodysplasien nicht bestätigen [5;58]. Bereits 1958 beschrieb Edward C. Heyde ein gehäuftes Auftreten von Aortenstenosen bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen unklarer Ursache. Der Begriff des Heyde-Syndroms wird heute für den speziellen Fall blutender Angiodysplasien bei Patienten mit Aortenstenosen verwendet [44;96].



Angiodysplasien sind die bei weitem häufigsten Gefäßmissbildungen, die im Magen-Darm-Trakt gefunden werden [6]. Über ihre Prävalenz in der Normalbevölkerung gibt es keine verlässlichen Daten, da sie bei asymptotischen,

also nicht blutenden Patienten allenfalls ein Zufallsbefund, z.B. im Rahmen einer

Vorsorgekoloskopie, darstellen. Allerdings werden Angiodysplasien heute als häufigste Ursache chronisch-obskuren gastrointestinalen Blutverlustes angesehen [2;63;64;66]. Bei älteren Patienten scheinen Angiodysplasien die häufigste Quelle rezidivierender unterer gastrointestinaler Blutungen überhaupt zu sein [62-64].

1.1.1. Therapie blutender Angiodysplasien

Die Standard-Therapie bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen aus Angiodysplasien besteht aus einer Verödung der Gefäßmissbildungen mittels endoskopischer Koagulationsverfahren, heute vorzugsweise einer Argon-Plasma-Koagulation (APC) [2;14]. Bei der APC handelt es sich um ein Koagulationsverfahren, welches sich ionisiertem Argon-Gas bedient, wobei es im Gegensatz zu älteren Elektrokoagulationsverfahren nicht mehr des Kontaktes des Gerätes mit der Mukosa bedarf. Zwar scheint die APC geeignet zu sein, akute Blutungen zu stoppen, über langfristige Erfolge zur Sekundärprophylaxe von Blutungen aus Angiodysplasien mit Hilfe der APC-Therapie gibt es bisher jedoch wenige Erkenntnisse. Olmos et al. berichteten, dass bis zu 90% der Patienten, die von ihnen im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Studie mit APC-Therapie behandelt wurden, innerhalb eines follow-up Zeitraums von zwei Jahren keine Zeichen einer Rezidivblutung aufwiesen [62;63]. Dabei ist jedoch anzumerken, dass hierbei nur Patienten mit kolo- oder gastroskopisch gesicherten Angiodysplasien eingeschlossen wurden, wobei aber gerade die Lokalisation der Angiodysplasien eine Rolle zu spielen scheint: Es wird vermutet, dass besonders Angiodysplasien des Dünndarmes langfristig nicht suffizient mittels Koagulationsverfahren therapiert werden können und bei Patienten mit starken Blutungen allenfalls eine Reduktion des Transfusionsbedarfes zu erwarten ist [2]. Akute Blutungen aus Angiodysplasien können darüber hinaus durch die Applikation eines Hämoclips oder Unterspritzung mit gefäßkonstringierenden Substanzen zum Stillstand gebracht werden. Außerdem können sklerosierende Substanzen verwendet werden. Endoskopisch nicht beherrschbare Blutungen können zudem mittels operativer Verfahren behandelt oder es kann eine Katheterembolisation der Gefäßmissbildungen versucht werden (119).

Neben diesen etablierten Verfahren wurden und werden zur Zeit einige neue Wege der Therapie erprobt, z.B. eine medikamentöse Behandlung mit Östrogen- und Progesteronpräparaten [2;90;91] oder Somatostatin-Analoga [68;90]. Während die Ergebnisse für die genannte hormonelle Therapieform enttäuschten und dieser Ansatz deshalb weitestgehend verlassen wurde [28;34;40;53], gibt es erfolgsversprechende Berichte über den Einsatz von Somatostatin-Analoga [7;59;68;77], deren Wertigkeit zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des Fehlens großer, Plazebo kontrollierter Studien jedoch nicht abschließend eingeschätzt werden kann.

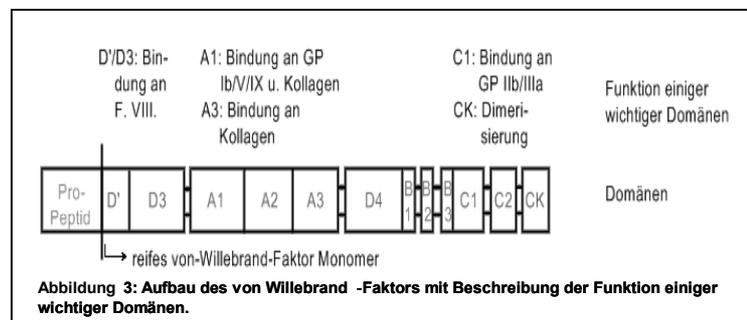
1.2. Der von-Willebrand-Faktor

Der von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein multimeres Glykoprotein, welches im Plasma als Komplex mit dem ebenfalls an der Blutgerinnung beteiligten Faktor VIII:c vorliegt. Das dem vWF zugrunde liegende Gen ist auf Chromosom 12 lokalisiert und besteht aus 52 Exons, welche für ein Polypeptid mit 2813 Aminosäuren kodieren; das reife vWF-Monomer besitzt nach proteolytischer Prozessierung noch 2050 Aminosäuren. Im weiteren Verlauf kommt es zur Modifikation und zur Multimerisierung des vWF: Zunächst dimerisieren im Endoplasmatischen Retikulum zwei Monomere des Pro-vWF, die sich über Disulfidbrücken am C-Terminus zusammenlagern. Während der Modifikation im Golgi-Komplex können sich solche Dimere dann wiederum zu Polymeren zusammenfügen; das Pro-Polypeptid wird dabei abgebaut [88]. Außerdem wird im Rahmen der posttranslationalen Modifikation der vWF glykosiliert und sulfatiert [49]. Die Synthese des von-Willebrand-Faktors findet zum einen in Endothelzellen, zum anderen aber auch in Megakaryozyten, den Vorläufern der Thrombozyten, statt. Es besteht allerdings ein wichtiger Unterschied im Freisetzungsmechanismus des vWF: Der in Megakaryozyten produzierte vWF wird nicht direkt und nicht konstant sezerniert. Vielmehr wird er, zusammen mit anderen gerinnungsaktiven Substanzen, in den sogenannten α -Granula gespeichert, welche bei der Abschnürung der Zellfortsätze der Megakaryozyten im Rahmen der Thrombopoese an die Thrombozyten weitergegeben werden. Der Inhalt dieser α -Granula wird sezerniert, sobald es zur

1. Einleitung

Aktivierung der Thrombozyten kommt [87]. Somit kommt dem thrombozytären vWF eine überwiegend lokale „on demand“ Funktion zu [60]. Die im Plasma zirkulierende Menge des vWF ist nur zu ca. 20% thrombozytärer Herkunft, die verbleibenden 80% entstammen der Synthese in Endothelzellen [83]. Untersuchungen zeigten, dass Endothelzellen den vWF über zwei Sekretionsmodi sezernieren können: Einen konstitutiven und einen regulierbaren Weg. Der konstitutive Weg der vWF-Sekretion zeichnet sich dadurch aus, dass er direkt an die Proteinsynthese gekoppelt ist und dass über ihn vWF-Oligomere freigesetzt werden. Über den regulierbaren Weg hingegen werden sehr hoch-molekulare vWF-Multimere sezerniert. Die Sekretion des vWF über den regulierbaren Weg kann über bestimmte Mediatoren beeinflusst werden. So erhöhen z.B. Histamin und Thrombin aber auch das synthetische Vasopressin-Analogon Desmopressin die Sekretionsleistung [60;88]; v.a. letzteres wird therapeutisch genutzt. Eine Besonderheit des vWF soll an dieser Stelle noch erwähnt werden: Der vWF ist eines der wenigen Proteine, die die Blutgruppen-Antigene des AB0-Systems tragen.

Eine wichtige Aufgabe des vWF ist die Vermittlung der Thrombozytenadhäsion an subendotheliales Kollagen des Bindegewebes. Ermöglicht wird



dies durch die Domänen A1 und A3 des vWF-Moleküls, welche Bindungsaffinitäten zum Glykoproteinkomplex Ib/V/IX (GP Ib/V/IX), dem sogenannten vWF-Rezeptor, der Thrombozyten einerseits und zum Kollagen der Bindegewebsmatrix andererseits aufweisen [27;43;61]. Über die C1 Domäne schließlich bewirkt der vWF die Vernetzung der Thrombozyten untereinander, indem er an Integrine aktivierter Thrombozyten bindet [79].

Die Aufgabe des vWF beschränkt sich allerdings nicht darauf, die Thrombozyten am Ort der Läsion zu binden. Vielmehr führt der vWF über GP Ib/V/IX ebenfalls zur Aktivierung der

Thrombozyten. Diese Aktivierung wird durch Agonisten wie ADP und Thromboxan A₂ verstärkt und führt zur Sekretion thrombozytärer Granula mit mitogenen und prokoagulatorischen Substanzen [87], sowie Pseudopodienbildung der Thrombozyten durch Reorganisationsvorgänge innerhalb des Zytoskeletts [73]. Dadurch wird auch das Glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) in einen höher-affinen Zustand überführt und vermehrt an der Thrombozytenoberfläche exprimiert [27]. In aktivierter Form ermöglicht GP IIb/IIIa die Bindung löslichen Fibrinogens und erlaubt somit eine zusätzliche Quervernetzung der Thrombozyten untereinander. Außerdem kann auch der vWF selbst an aktiviertes GP IIb/IIIa binden und somit zur weiteren Stabilisierung des Thrombus beitragen [43].

Unter dem Einfluss niedriger Scherkräfte kann die Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten in hohem Maße auch von Thrombospondin, einem Matrixprotein, vermittelt werden, welches ebenfalls mit dem GP Ib/V/IX zu interagieren vermag. Zudem ist unter besagten Umständen eine direkte Interaktion mit Kollagen über den Glykoproteinkomplex Ia/IIa (GP Ia/IIa) möglich, was ebenfalls zur Aktivierung und Adhäsion führen kann [43;73]. Die Bedeutung des von-Willebrand-Faktors in der primären Hämostase steigt somit mit den am Ort der Gefäßläsion herrschenden Scherkräften an [72].

Untersuchungen haben gezeigt, dass der vWF in zwei Zustandsformen vorliegen kann, denen ein morphologisches Korrelat zuordenbar ist. So existiert der vWF in einer eher globulären und in einer eher fibrilären Form, die ineinander überführbar sind. Der Übergang einer Form in die andere ist durch hohe Scherkräfte, die auf den vWF einwirken, induzierbar. Die heutige Vorstellung geht davon aus, dass in der globulären Form des vWF, in der er sezerniert wird, die zur Thrombozytenbindung und -aktivierung nötige A1 Domäne zum Inneren des Moleküls zu liegen kommt. Dadurch wird eine Interaktion zwischen der A1 Domäne und GP Ib/V/IX der Thrombozyten verhindert und eine vWF-vermittelte Aktivierung der Thrombozyten nicht möglich. Durch die Einwirkung hoher Scherkräfte auf den vWF kann es nun zur Formveränderung des

vWF und zum Übergang in die fibriläre Form kommen [82]. In dieser Konfiguration liegen die funktionellen Bereiche der A1 Domäne nicht mehr geschützt zum Inneren gewandt, sondern frei und somit dem GP Ib/V/IX zugänglich [88]. Erst durch die veränderte Hämodynamik am Ort eines Gefäßschadens und die damit verbundenen erhöhten Scherkräfte kommt es zur Überführung des vWF in die eigentlich hämostaseologisch wirksame Form. Die Effizienz der Aktivierung des vWF durch Scherkräfte hängt allerdings von der Größe des vWF-Multimers ab. Besonders die hochpolymeren, großen vWF-Multimere reagieren ausgeprägt und schnell auf Scherkraftänderungen. Außerdem besitzen sie aufgrund ihrer Größe viele Bindungsstellen sowohl für Thrombozyten als auch für Kollagen und führen damit zu einer starken „Quervernetzung“. Hierin scheint die besondere Rolle hoch-polymeren vWFs im Rahmen der primären Hämostase begründet. vWF-Oligomere sind hier nur von untergeordneter Wichtigkeit [82]. Unter der Einwirkung hoher Scherkräfte scheint es jedoch nicht nur zu einer Aktivierung, sondern auch zu erhöhtem proteolytischen Abbau des vWF zu kommen [89]. Als Mechanismus wird dabei der folgende angenommen: Der vWF faltet sich nach Scherkraft induzierter Konformationsänderung nur unvollständig zurück und ist in diesem Zustand stärker als zuvor Substrat einer Metalloprotease, ADAMTS13, die den vWF an der Stelle Tyr842-Met843 in der A2 Domäne schneidet und somit zwei unterschiedliche Peptide erzeugt, die den Abbauprodukten des vWF entsprechen [88]. Diese Abbauprodukte sind nicht mehr funktionstüchtig.

Neben seiner Funktion in der primären Hämostase stabilisiert der vWF den Faktor VIII im Plasma und schützt ihn somit vor vorzeitigem Abbau. Defekte des von-Willebrand-Faktors können deshalb sowohl die primäre als auch die sekundäre Hämostase betreffen [8].

1.2.1. von-Willebrand-Syndrome

Prinzipiell werden erbliche Defekte des von-Willebrand-Syndrom von solchen unterschieden, die in der Gefolgschaft verschiedenster Grunderkrankungen erworben werden (erworbenes von-Willebrand-Syndrom, aVWS). In einer Klassifikation der von-Willebrand-Syndrome unterscheidet man drei wesentliche Typen: Typ I und III repräsentieren dabei die quantitativen Defekte des von-

1. Einleitung

Willebrand-Faktors, wobei die Konzentration beim Typ I erniedrigt ist, beim Typ III <1% beträgt. Der Typ 2, welcher in 4 wesentliche Subtypen und weitere Untergruppen unterteilt wird, enthält die

Typ	Erbgang	BZ	VIII:c	vWF:Ag	vWF:Akt	RIPA	Multimere	
							Plasma	Thrombozyten
I	AD	↑/N	↓	↓	↓	N/↓	alle vorh.	alle vorh.
II A	AD/AR	↑	↓/N	↓	↓	↓/N	große und/oder mittelgroße fehlen	alle vorh. oder wie Plasma
II B	AD	↑	↓/N	↓/N	↓	↑↑	große fehlen	alle vorh.
II M	AD	↑	↓/N	↓	↓/N	↓/N	alle vorh.	alle vorh.
II N	AR	N	↓↓	N/↓	N/↓	N	alle vorh.	alle vorh.
III	AR	↑↑	↓↓	nn	nn	nn	nn	nn

Tabelle 1: Laborchemische Charakteristika der verschiedenen von-Willebrand-Syndrome; modifiziert nach: Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms; Budde et al.

qualitativen Defekte des von-Willebrand-Faktors [8]. Die Charakteristika der Typen und Subtypen können Tab. 1 entnommen werden.

Das hereditäre von-Willebrand-Syndrom ist mit einer Prävalenz von ca. 1% [69] das häufigste Blutungsleiden. Dabei handelt es sich jedoch um eine rein laborchemisch ermittelte Prävalenz. Nur ein Teil dieser Patienten weist wirklich eine relevante Blutungsanamnese auf und kann als symptomatisch betrachtet werden. Herauszuheben ist der Typ 2N, welcher zwar ein Defekt des von-Willebrand-Faktors darstellt, aber weder dessen Konzentration noch die Funktionalität als Protein der *primären* Hämostase beeinträchtigt. Vielmehr liegt hier ein Defekt in der Bindungsstelle für den Faktor VIII:c vor, so dass solche Patienten erniedrigte Faktor VIII-Plasmaspiegel aufweisen und klinisch das Bild einer milden, selten stärkeren Hämophilie aufweisen [8].

Erworbene von-Willebrand-Syndrome können in der Gefolgschaft lympho- und myeloproliferativer, hämatologischer, kardio-vaskulärer, immunologischer Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes, Amyloidose), Tumoren, Hypothyreose, einiger Medikamente, sowie verschiedener anderer Krankheiten auftreten; auch ein Vorkommen im Zusammenhang mit Angiodysplasien wurde beschrieben. Darüber hinaus wurde auch über von-Willebrand-Syndrome berichtet, bei denen keine zugrunde liegende Krankheit ausfindig gemacht werden konnte

[17;19;21;25;36;75;92;94;95]. Mit Ausnahme der Hypothyreose assoziierten Form [25;36;94], wird der von-Willebrand-Faktor funktionsfähig und in ausreichender Menge produziert und sezerniert, aufgrund verschiedener Mechanismen jedoch in seiner Funktionalität beeinträchtigt und verstärkt abgebaut [17;19;21;94].

1.2.2. Therapie der von-Willebrand-Syndrome

Eine kausale Therapie ist bei den hereditären von-Willebrand-Syndromen derzeit (noch) nicht möglich. Die therapeutischen Versuche sind darauf ausgerichtet, eine ausreichende Konzentration bei suffizienter Funktionalität des von-Willebrand-Faktors zu erreichen. Dies wird in aller Regel – abgesehen von Patienten des Typs III – nicht regelmäßig prophylaktisch durchgeführt, sondern beschränkt sich auf Episoden spontaner oder nicht-stillbarer Blutungen sowie vor invasiven Eingriffen [55]. Die erste therapeutische Option besteht in der Verabreichung von DDAVP (1-deamino-8-D-Arginin-Vasopressin, Desmopressin), eines synthetischen Vasopressin Analogons. Dieses vermag endogene von-Willebrand-Faktor Speicher zu mobilisieren, indem es die Sekretion der endothelialen Weibel-Palade-Körperchen induziert. Auch die Faktor VIII Plasmaspiegel werden temporär erhöht [55;57]. Desmopressin kann intravenös, subkutan (Dosierung jeweils 0,3 µg/kg Körpergewicht) und in Form eines Nasensprays (Dosierungen: Kinder: 150 µg, Erwachsene: 300 µg) verabreicht werden [31]. Besonders die nasale Applikation scheint hervorragend zur Selbstbehandlung geeignet zu sein [22]. Ob ein Patient suffizient auf eine Desmopressin-Therapie anspricht sollte vor Beginn der Therapie mittels eines Desmopressin-Tests geklärt werden. Generell scheint eine Desmopressin-Therapie bei Patienten mit vWS Typ I am ehesten Erfolg versprechend; im Falle des Typs III darf ein Ansprechen auf die Therapie nur in Einzelfällen erwartet werden. Für Patienten des Typs II hängt das Ansprechen vom vorliegenden Subtyp ab, weshalb ein Desmopressin-Test hier unerlässlich ist. Lediglich beim Subtyp IIB ist Desmopressin kontraindiziert, da passagere Thrombopenien ausgelöst werden können [55;57]. Die zweite therapeutische Option besteht in der Substitution des von-Willebrand-Faktors. Obwohl dieser auch in gefrorenem Frischplasma (FFP) vorhanden ist, eignet sich dies aufgrund der niedrigen

Konzentrationen und dadurch hohen benötigten Substitutionsvolumens nur bedingt. Zum Einsatz kommen deshalb bevorzugt Faktor VIII-Konzentrate, da diese ebenfalls von-Willebrand-Faktor enthalten [31]. Dabei unterscheiden sich die verfügbaren Produkte hinsichtlich ihrer vWF/Faktor VIII-Relation. Die Dosierung der Konzentrate ist abhängig vom vorliegenden Typ des von-Willebrand-Syndroms und dem Grund der Substitution, liegt aber in einer Größenordnung von etwa 25-60 IU/kg Körpergewicht [22;56]. Für Kinder soll, aufgrund des erhöhten Plasmavolumens, eine ca. 20% höhere Dosierung gewählt werden [55]. Die beim von-Willebrand-Syndrom häufig von Blutungen betroffenen Schleimhäute weisen eine hohe fibrinolytische Aktivität auf – was möglicherweise im speziellen Falle von Blutungen aus Angiodysplasien eine besondere Rolle spielt [41] –, so dass zumindest bei leichten Blutungen ein antifibrinolytischer Therapieversuch, z.B. mit Tranexamsäure (10-25 mg/kg Körpergewicht; alle 8 – 12 Stunden), unternommen werden kann [22;55;57]. Bei Frauen mit von-Willebrand-Syndrom scheint sich zudem die langfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva positiv auszuwirken [57].

Für die erworbenen von-Willebrand-Syndrome gelten prinzipiell die gleichen Therapieoptionen. Aufgrund des Unterschiedes hinsichtlich der Pathogenese ist es jedoch nicht erstaunlich, dass die o.g. Therapieformen bei diesen Patienten regelhaft weniger erfolgreich sind bzw. der Therapieerfolg nur von kurzer Dauer ist [13;94]. Allerdings besteht hier ggf. die Möglichkeit zur Therapie der zugrunde liegenden Krankheit, wodurch auch eine Besserung der Gerinnungssituation erwartet werden darf (z.B. Herzklappeneratz bei Aortenklappenstenose, Substitution von Thyroxin) [94]. Bei einigen immunologisch bedingten Formen des erworbenen von-Willebrand-Syndroms kann darüber hinaus eine Therapie mittels intravenöser Immunglobuline versucht werden [17;55;94].

Dabei dürfen diese Ausführungen zur Therapie nur als Richtlinie verstanden werden, da die genaue Therapie der von-Willebrand-Syndrome und insbesondere das Therapie-Monitoring bis heute eine Herausforderung darstellt.

1.3. Ziele der vorliegenden Arbeit

Über die Gründe, die zur Entwicklung oft rezidivierender Blutungen aus Angiodysplasien bei einigen Patienten führen, wurde in der Vergangenheit diskutiert. Als eine mögliche Ursache werden dabei immer wieder quantitative und qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors gesehen [67;76;93]. Besonders dem absoluten oder relativen Verlustes der hochmolekularen Multimere des von-Willebrand-Faktors wird hier eine entscheidende Rolle zugeschrieben [76;93;96]. Diese Defekte können sowohl im von-Willebrand-Jürgens-Syndrom genetisch determiniert, als auch im Laufe des Lebens, in der Gefolgschaft einiger Erkrankungen, erworben sein [19;20;74]. Systematische Studien und Untersuchungen zu dieser Thematik in einem adäquaten Umfang stehen allerdings noch aus: Lediglich eine Studie mit einer geringen Fallzahl wurde diesbezüglich publiziert [93].

Die unter 1.2. dargelegten Ausführungen legen nahe, dass der vWF in Angiodysplasien aufgrund hoher dort vorherrschender Scherkräfte eine essentielle Rolle spielen könnte, welche nicht durch andere Substanzen, wie z.B. Thrombospondin, übernommen werden kann [96]. Dies würde erklären, dass Defekten des von-Willebrand-Faktors im speziellen Fall der Blutung aus Angiodysplasien eine bedeutsamere Rolle zukommt als beispielsweise Störungen der sekundären Hämostase.

Angeborene Defekte des vWF im Sinne eines von-Willebrand-Jürgens-Syndroms sind zwar das häufigste hereditäre Blutungsleiden, jedoch mit einem Vorkommen von etwa 1% in der Bevölkerung [69] vermutlich trotzdem zu selten, um die Häufigkeit von Blutungen aus Angiodysplasien zu erklären. Genaue Daten zur Häufigkeit des erworbenen von-Willebrand-Syndroms sind nicht vorhanden, üblicherweise wird sein Auftreten jedoch seltener als das der genetisch-bedingten Form geschätzt [74]; lediglich mehr als 300 Berichte gibt es über Patienten mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom seit der Erstbeschreibung 1968 [19;21]. Nach aktueller

Ansicht muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass das erworbene von-Willebrand-Syndrom möglicherweise in hohem Maße unterdiagnostiziert wird [18;21;22;86;94].

Blutungen aus Angiodysplasien treten überwiegend bei Patienten höheren Lebensalters auf [6]. Genau diese Patienten weisen aber ein erhöhtes Risikoprofil hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen auf, in deren Gefolgschaft gehäuft erworbene Defekte des von-Willebrand-Faktors gesehen werden [19;20;44;64;74;94;95]. Es wäre somit denkbar, dass trotz einer vermuteten eher niedrigen Prävalenz, innerhalb dieser speziellen Population Defekte des von-Willebrand-Faktors dennoch einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung relevanter Blutungen leisten. Die Kenntnis darum wäre insofern wichtig, als sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben könnten: Mit der Therapie des Grundleidens würde man auch eine Verbesserung der Gerinnungssituation erwarten. So könnte man beispielsweise im Falle eines Heyde-Syndroms die Indikation zum Aortenklappenersatz großzügiger stellen [50], ohne eine Antikoagulation nach Implantation der Herzklappe fürchten zu müssen. Vielmehr dürfte man trotz beeinträchtigter plasmatischer Gerinnung in dieser Situation die Verbesserung der zellulären Gerinnung und somit auch der Blutungssymptomatik erwarten.

An dieser Stelle soll die vorliegende Arbeit anknüpfen. Es soll in einer multizentrischen Studie untersucht werden, ob es innerhalb eines Patientenkollektivs mit gastrointestinalen Angiodysplasien Unterschiede zwischen solchen Patienten mit Blutungen aus diesen und solchen Patienten ohne relevante Blutungsanamnese bezüglich Quantität und Qualität des von-Willebrand-Faktors gibt. Zudem sollen weitere klinische und laborchemische Parameter verglichen und deren Einfluss auf die Entwicklung von Blutungen aus Angiodysplasien analysiert werden. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf das Vorhandensein von Aortenklappenstenosen gelegt werden, da deren Rolle sowohl in der Entstehung der Angiodysplasien selbst, als auch in der Entwicklung von Blutungen daraus immer wieder kontrovers diskutiert wurden und werden [3;5;44;47;58;64;74;84;96]. Letztlich soll eine Einschätzung getroffen werden, welche verbreitet verfügbaren laborchemischen

Methoden zum Screening auf den Verlust hochmolekularer Multimere geeignet zu sein scheinen, da die dafür aussagekräftigste Methode, die Elektrophorese, nur in wenigen ausgewählten Zentren zur Verfügung steht.

1.4. Fragestellungen

Primärfrage:

- Spielen qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors in der Blutungsentstehung und –erhaltung eine essentielle Rolle? Unterscheiden sich Patienten mit Angiodysplasien mit positiver und negativer Blutungsanamnese in damit assoziierten Parametern ?

Weitere Fragen:

- Welche Charakteristika unterscheiden blutende von nicht-blutenden Patienten mit Angiodysplasien?
- Unterscheiden sich blutende und nicht-blutende Patienten in laborchemischen Parametern der Hämostase?
- Nehmen Medikamente mit Wirkung auf die primäre oder sekundäre Hämostase einen Einfluss auf die Entwicklung von gastrointestinalen Blutungen aus Angiodysplasien?
- Wie stellt sich das Verteilungsmuster gastrointestinaler Angiodysplasien dar? Unterscheiden sich die Lokalisationen entsprechend der Blutungsanamnese?
- Welche Rolle spielen Aortenklappenstenosen in der Entstehung gastrointestinaler Blutungen und erworbener Defekte des von-Willebrand-Faktors?
- Welche weithin verfügbaren Verfahren sind zum Screening auf qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors geeignet?

2. Patienten, Material und Methodik

2.1. Patienten

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte im Zeitraum von April 2004 bis Oktober 2007 an den beteiligten Zentren Klinikum rechts der Isar, Klinikum Bogenhausen und Klinikum Neuperlach, alle München. Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission wurde eingeholt. Patienten,

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ Nachweis mindestens einer Angiodysplasie in einem der folgenden endoskopischen Verfahren: Koloskopie, Ösophagogastroduodenoskopie und/oder Kapselendoskopie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fehlende Einverständniserklärung ▪ Fehlende Zustimmungsfähigkeit aufgrund mentaler oder sprachlicher Unverständnis ▪ Andere gastrointestinale Blutungsquellen ▪ Gerinnungsstörung aufgrund einer Leberzirrhose ▪ Schlechter Allgemeinzustand (ASA \geq 4)

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

welche im Rahmen einer Endoskopie mindestens eine Angiodysplasie aufwiesen wurden registriert und auf die mögliche Studienteilnahme durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien hin

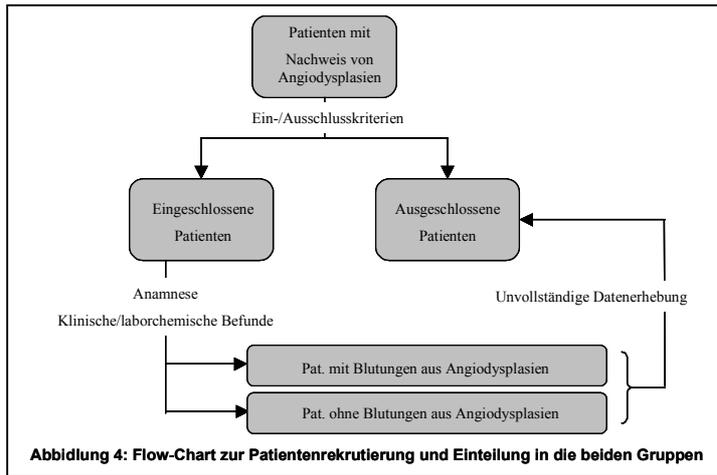
Kriterien für die Annahme einer gastrointestinalen Blutung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ouveerte Blutung o. Nachweis okkulten Blutes im Stuhl ▪ Abfall der Blut-Hämoglobinkonzentration bzw. mikro- oder normozytäre Anämie ohne dass diese durch eine andere Erkrankung des Patienten hinreichend erklärt werden kann

Tabelle 3

überprüft (vgl. Tab. 2). Im Falle des Studieneinschlusses wurde jeder Patient aufgrund klinischer Parameter und der Blutungsanamnese entweder

der Gruppe blutender (Gruppe A) oder nicht-blutender Patienten (Gruppe B) zugeordnet: Patienten, welche der Gruppe A zugeordnet wurden mussten die Bedingungen für die Annahme einer gastrointestinalen Blutung erfüllen (vgl. Tab. 3). Patienten der Gruppe B hingegen sollten diese Kriterien nicht erfüllen, d.h. es sollte kein anamnestischer oder klinischer Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung vorliegen.

Bei allen Patienten wurde angestrebt die Blutungsanamnese (Fragebogen: s. Anhang) den Zielen der Studie entsprechend vollständig zu erheben, die gastrointestinale Diagnostik mittels ÖGD,



Koloskopie und Kapsel-Video-Endoskopie zu vervollständigen, sowie eine Echokardiographie durchzuführen. Außerdem wurde allen Patienten Blutproben entnommen, um studienrelevante Laborparameter bestimmen zu

können. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Werte waren die folgenden: Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thromboplastinzeit (sog. Quick-Wert), Thrombinzeit, Fibrinogenkonzentration, vWF/Antigen und vWF/Aktivität, die Kapillarverschlusszeiten im PFA/Kollagen-Epinephrin- und PFA/Kollagen-ADP-Test, ferner die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP). Der Allgemeinzustand der Patienten wurde mit Hilfe der American Society of Anaesthesiology (ASA) Skala beurteilt. Begleiterkrankungen und Begleitmedikation (insbesondere eine evtl. Einnahme antithrombozytär wirksamer Medikamente, wie z.B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel) wurden sowohl anamnestisch erhoben, als auch über vorliegende und angeforderte Dokument (z.B. vorausgegangene Arztbriefe, Laborwerte, endoskopische und echokardiographische Befunde).

2.2. Datenerhebung

2.2.1. Die Blutungsanamnese

Der standardisierte Fragenbogen bezüglich der Blutungsanamnese findet sich im Anhang. Die anamnestisch erhobenen Daten wurden durch vorhandene Dokumente wie Arztbriefe, Operationsberichte, Laborbefunde, Medikationslisten u.ä. ergänzt. Außerdem wurde die Einnahme von Medikamenten mit bekanntem Einfluss auf primäre oder sekundäre Hämostase erfasst. Bezüglich eingenommener Medikamente mit Einfluss auf die Thrombozytenaggregation – hier sind v.a. Acetylsalicylsäure sowie Thrombozytenaggregationshemmer zu nennen – wurde versucht die letzte Einnahme zu eruieren um einen möglichen Einfluss auf die im PFA-Test gemessenen

Verschlusszeiten untersuchen und abschätzen zu können. Anhand der letzten Einnahme von ASS wurde jeder Patient den Kategorien „Einnahme innerhalb 7 Tage vor PFA-Test“ und „Einnahme länger als 7 Tage zum PFA-Test“ zugeordnet.

2.2.2. Probengewinnung und –untersuchungen

2.2.2.1. Probengewinnung

Die Blutentnahme erfolgte stets mittels eines sog. Butterflys (BD Valu Set™, 0,8 x 20mm, BD Infusion Therapie, Helsingborg, Schweden) aus einer Vene des Handrückens oder Unterarms. Um Artefakte zu verhindern wurde die venöse Stauung möglichst kurz und schwach gehalten und nach erfolgter Punktion der Vene wieder gelöst. Es wurden stets Kanülen mit einer Lumenstärke von 21 GA [54] verwendet, Gewebstrauma und Hämolyse (z.B. durch zu starke Aspiration) wurden vermieden. Die Probengefäße wurden stets in folgender Reihenfolge befüllt: 1 Serum-Probengefäße, 1 Citratpuffer-Probengefäß (Sarstedt S-Monovette, Citrat/Puffer 9 NC, 0,129 M, 3,8 ml), 2 Gerinnungs-Probengefäße (Sarstedt S-Monovette, Citrat 0,106 M, 5,0 ml), anschließend evtl. weitere Probengefäße. Die korrekte Füllmenge bei entsprechend gekennzeichneten Gefäßen wurde eingehalten, zudem wurden diese unmittelbar nach Probenentnahme mehrfach sanft geschwenkt um eine Vermischung zwischen Blut und gerinnungshemmendem Zusatz zu gewährleisten. Alle Probengefäße wurden unverzüglich der weiteren laborchemischen Untersuchung zugeführt, wobei auf Rohrpostversand, zum Ausschluss von Artefakten, verzichtet wurde.

2.2.2.2. Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ, Quick-Wert)

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als optische Gerinnungszeit aus Citrat-Blut: Das Prinzip der Methode beruht auf der Zugabe von Gewebsthromboplastin (F.III) und Ca^{2+} -Ionen zu plättchenarmem Citrat-Plasma. Dadurch wird die Gerinnungskaskade über das extrinsische System aktiviert. Hieraus resultiert letztlich die Überführung von Prothrombin in Thrombin, welches schließlich die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Diese

Fibrinbildung wird detektiert und die dafür benötigte Zeit ab Zugabe des Thromboplastinreagenzes registriert. Über eine Eichgerade, die mittels einer Verdünnungsreihe von „Normalplasma“ vieler Spender erstellt wurde, lässt sich der ermittelten Zeit eine Gerinnungsaktivität zuordnen, die den sog. Quick-Wert darstellt [85]. Zwar besteht zwischen verschiedenen Laboratorien keine Standardisierung hinsichtlich der verwandten Verdünnungsreihe und somit der ermittelten Ergebnisse. Da die Bestimmungen der Thromboplastinzeit im Rahmen dieser Studie jedoch stets im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt wurden, ist dieser Aspekt nicht relevant.

Normalbereich: 70 – 120 %

2.2.2.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als optische Gerinnungszeit aus Citrat-Blut: Hierbei wird die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems erreicht, indem plättchenarmem Citrat-Plasma eine Phospholipid-Präparation sowie ein Oberflächenaktivator zugesetzt und für einige Minuten bei 37°C inkubiert wird, was zur Aktivierung von F.XII und F.XI führt. Anschließend werden Ca^{2+} -Ionen zugegeben und die Gerinnungszeit ab Zugabe ermittelt [85]. Das Ergebnis wird in Sekunden [s] angegeben.

Normalbereich: 26 – 37 s

2.2.2.4. Thrombinzeit (PTZ)

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als koagulometrisches Verfahren aus Citrat-Blut: Das Prinzip der Methode beruht auf der Zugabe einer definierten Menge des Enzyms Thrombin zu plättchenarmem Citratplasma. Dadurch wird die Abspaltung der Fibrinopeptide vom Fibrinogen katalysiert und die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen induziert. Gemessen wird die Gerinnungszeit ab der Thrombin-Zugabe zur Plasmaprobe [85]. Das Ergebnis wird in Sekunden [s] angegeben.

Normalbereich: 14 – 21 s

2.2.2.5. Fibrinogen-Konzentration

Die Bestimmung der Fibrinogenkonzentration erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als abgeleitetes Fibrinogen. Es handelt sich dabei um eine Trübungsmessung (nephelometrisch) im Anschluss an die TPZ-Bestimmung.

Normalbereich: 200 – 450 mg/dl

2.2.2.6. Faktor VIII:c

Die Bestimmung der Faktor VIII:c-Aktivität erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als optische Gerinnungszeit aus Citrat-Blut. Methodisch handelt es sich hierbei um eine Modifikation der Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit unter Verwendung von F.VIII-Mangelplasma. Beurteilt wird das Vermögen des zu untersuchenden Plasmas, die Gerinnungszeit des Mangelplasmas zu verbessern [85]. Das Ergebnis wird in [%] der Norm angegeben.

Normalbereich: 70 – 200 %

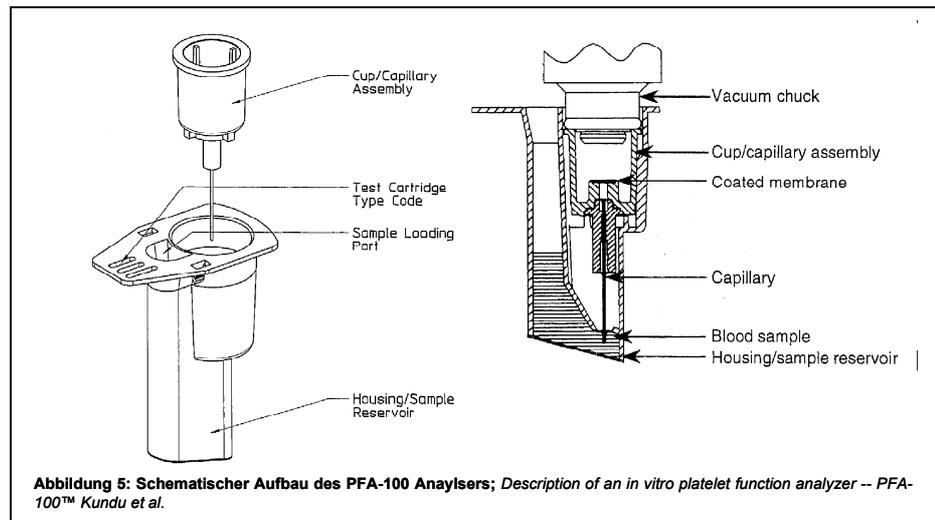
2.2.2.7. Faktor XIII

Die Bestimmung der Faktor XIII Aktivität erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie photometrisch aus Citrat-Blut. Dabei wird die Aktivierung des Faktors XIII durch Thrombin ausgenutzt. Es entsteht Ammoniak, der in einer enzymatischen Reaktion über die Änderung der NADH-Konzentration gemessen wird [85]. Das Ergebnis wird in [%] der Norm angegeben.

Normalbereich: 70 – 130 %

2.2.2.8. Thrombozytenfunktionstest

Die Untersuchung der Thrombozytenfunktion wurde mit Hilfe des PFA-100® Analyzers (Dade Behring, Marburg) unter Zuhilfenahme zweier spezifischer



Messzellen, einer Kollagen/Epinephrin-Messzelle und einer Kollagen/ADP-Messzelle, vorgenommen. Die Messzellen werden an definierter Stelle von einer Membran durchspannt, welche eine Öffnung von 147µm aufweist. Die Membran ist stets zum einen mit Kollagen, zum anderen mit einem für die Messzelle spezifischen Plättchen-Agonisten, entweder Epinephrin oder ADP, beschichtet. In jede Messzelle werden zunächst 800µl Citratvollblut vorgelegt und anschließend im Gerät platziert. Der PFA-100® Analyzer aspiriert das vorgelegt Blut durch eine Stahlkapillare auf die Membran zu und beginnt die Zeitmessung. Durch den Kontakt der Plättchen mit der Membran werden diese aktiviert und die Bildung eines Thrombus initiiert. Die Zeitmessung endet, wenn der Blutfluss durch die Kapillare, bedingt durch den thrombotischen Verschluss der Membranöffnung, zum Erliegen kommt [48]. Bei 300s besteht eine Obergrenze der Zeitmessung, so dass längere Verschlusszeiten nur als „>300s“ registriert werden können.

Normbereich: Kollagen/Epinephrin-Verschlusszeit: 85 – 165 sec.; Kollagen/ADP-Verschlusszeit: 71 – 118 sec.

2.2.2.9. von-Willebrand-Faktor Diagnostik

Im Rahmen der durchgeführten vWF-Diagnostik wurden sowohl die Quantität des vWF im Plasma bestimmt (vWF:Ag) als auch dessen Aktivität gemessen (vWF:Aktivität; Syn.: Ristocetin-Cofaktor (vWF:RCo)). Weiterhin wurde eine Multimeranalyse durchgeführt.

2.2.2.9.1. von-Willebrand-Faktor Antigen

Die Bestimmung des von-Willebrand-Faktor Antigens erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als immunologisches Verfahren unter Verwendung eines ELISA (Vidas Analyser, Vidas vWF, bioMérieux, Frankreich). Dabei werden die vWF-Multimere ungeachtet ihres Polymerisationsgrades gemessen [86]. Das Ergebnis erlaubt eine Aussage über die Quantität des von-Willebrand-Faktors und wird in [%] der Norm angegeben.

Normbereich: 50 – 200 %

2.2.2.9.2. von-Willebrand-Faktor Aktivität

Die Bestimmung der von-Willebrand-Faktor Aktivität erfolgte entsprechend dem Routineverfahren des Institutes für klinische Chemie und Pathobiochemie als Thrombozyten-Aggregationstest in verschiedenen Verdünnungen des zu untersuchenden Plasmas mittels formalinfixierter Thrombozyten in Anwesenheit des Antibiotikums Ristocetin. Verwendet wurde das BC von-Willebrand-Reagenz (Dade Behring, Deutschland). Das Ergebnis erlaubt eine Aussage über die Funktionalität des von-Willebrand-Faktors und wird in [%] der Norm angegeben.

Normalwerte: 52 – 200 %

2.2.2.9.3. von-Willebrand-Faktor-Aktivitäts /-Antigen-Ratio

Die vWF-Aktivitäts/-Antigen-Ratio wurde als Quotient der einzeln ermittelten Werte errechnet. Hierbei sollen im Rahmen der vorliegenden Studie Werte $< 0,7$ als pathologisch angesehen werden

[8;22;49;60]. Entsprechend des Ergebnisses wurde für jeden Patienten die Zuordnung zu den Kategorien „erniedrigt“ oder „normal“ vorgenommen.

2.2.2.9.4. Multimeranalyse

Für die Multimeranalyse benötigtes Patienten-Citratplasma wurde unter Wahrung der Kühlkette nach Lagerung bei -18°C durch Verwendung von Trockeneis per Kurier in das Institut am Lademannbogen bzw. das AescuLabor, beide Hamburg, zu Händen Herrn Prof. Dr. U. Budde verschickt. Hier erfolgte die SDS-Agarose-Elektrophorese zunächst mit einem Gel mittleren Auflösungsvermögens (Agarosegel 1,6%, LGT Agarose Typ VII, Sigma, München) mit anschließendem Transfer auf Nitrozellulose und Darstellung mittels Chemilumineszenz (Streptavidin/Biotin). Die Detektion der Banden erfolgte mittels einer hochempfindlichen CCD-Kamera (Fluorchem, Alpha Innotech Corp., San Leandro, CA, USA), welche eine optimale Sensitivität bei der Auswertung der Gele erlaubt [8]. Um gezielt die großen Mutlimere beurteilen zu können, wurde das Verfahren unter Verwendung eines niedrig-auflösenden Gels (1,2% LGT Agarose) wiederholt. Jede Elektrophorese wurde von Prof. Dr. Budde geblindet – also in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit – beurteilt, die Befunde sowie die Luminogramme wurden übermittelt und für jeden Patient entsprechend der Kategorie „unauffälliges“ oder „pathologisches“ Multimermuster erfasst.

2.2.2.9.5. Diagnostik der von-Willebrand-Syndrome

Kriterium für das Vorliegen eines Mangels des von-Willebrand-Faktors im Rahmen dieser Studie stellte ein vWF-Antigen <50% dar.

Kriterium für das Vorliegen eines qualitativen Defektes des von-Willebrand-Faktors im Rahmen dieser Studie stellte ein pathologisches Ergebnis in der Multimerelektrophorese dar.

2.2.2.10. C-reaktives Protein

Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins erfolgte entsprechend der Routineuntersuchung des Institutes für Klinische Chemie und Pathobiochemie turbidimetrisch aus Serum. Werte < 0,5 mg/dl wurden hierbei nicht weiter quantifiziert.

Normalwerte (Erwachsene): < 0,5 mg/dl

2.2.3. Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten in die Untersuchung erfolgte die Vorbereitung auf die ÖGD durch Nahrungskarenz für mindestens 10 Stunden präinterventionell. Die Untersuchungen wurden regelhaft am sedierten Patienten durchgeführt, wobei Midazolam (Dormicum®) und Propofol (Disoprivan®) in individuell angepasster Dosierung verwandt wurden. Der Untersuchungsgang entsprach dabei einer routinemäßigen Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes. Anzahl und Verteilung der Angiodysplasien sowie etwaiger anderer Blutungsquellen wurden dem Untersuchungsbericht entnommen. Die Beurteilung der Größe der Angiodysplasien oblag dem Untersucher. Alle Gastroskopen wurden von erfahrenen Untersuchern durchgeführt, die mindestens 200 selbstständig durchgeführte Untersuchungen aufweisen konnten.

2.2.4. Koloskopie

Nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte die Vorbereitung auf die Untersuchung durch Nahrungskarenz und abführende Maßnahmen. In der Regel wurde die Untersuchung am sedierten Patienten durchgeführt, wobei Midazolam (Dormicum®) und Propofol (Disoprivan®) in individuell angepasster Dosierung verwandt wurden. Der Untersuchungsgang entsprach dabei einer routinemäßigen Endoskopie des unteren Gastrointestinaltraktes. Anzahl und Verteilung der Angiodysplasien sowie etwaiger anderer Blutungsquellen wurden dem Untersuchungsbericht entnommen. Die Beurteilung der Größe der Angiodysplasien oblag dem Untersucher. Alle Koloskopien wurden von erfahrenen Untersuchern durchgeführt, die mindestens 200 selbstständig durchgeführte Untersuchungen aufweisen konnten.

2.2.5. Kapselendoskopie

Alle Patienten, die mittels Video-Kapsel-Endoskopie untersucht werden sollten, wurden nach Aufklärung und korrekt vorliegender Einverständniserklärung durch Nahrungskarenz und abführende Maßnahmen auf die Untersuchung vorbereitet. Die Kapselendoskopie wurde stets mit dem Kapselendoskop M2A® (Given Imaging, Israel) durchgeführt. Um die Magenpassage der Videokapsel zu beschleunigen wurde allen Patienten 20-30 Tropfen Paspertin® (Solvay, Hannover) ca. zehn Minuten vor

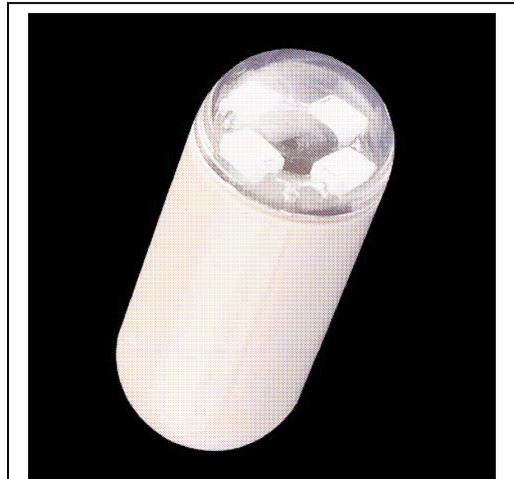


Abbildung 6: Abbildung des verwendeten Kapselvideoendoskops M2A® (Given Imaging); durch den transparenten optischen Dom hindurch können die Linse sowie die Licht erzeugenden Dioden gesehen werden; *Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding, Appleyard et al.*

Applikation der Videokapsel verabreicht. Aus den aufgezeichneten Bildern wurde nach Ende der Aufzeichnungsdauer mittels RAPID™-Software (Given Imaging, Israel) ein Video-Stream generiert und von zwei Ärzten ausgewertet. Anzahl und Verteilung der Angiodysplasien sowie etwaiger anderer Blutungsquellen wurden dem Untersuchungsbericht entnommen. Die Beurteilung der Größe der Angiodysplasien oblag den Untersuchern. Die Bewertung der Kapselendoskopien wurde von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt, der über 200 Untersuchungen selbstständig ausgewertet hatte.

2.2.6. Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden stets unter der Fragestellung valvulärer Vitien in der kardiologischen Abteilung des rekrutierenden Zentrums durchgeführt. Es erfolgte eine transthorakale Echokardiographie mit farbkodierter Duplexsonographie zur Beurteilung der Fluss- und Strömungsverhältnisse. Der Untersuchungsgang entsprach dabei dem einer routinemäßigen Echokardiographie. Die Einteilung des Schweregrades erfolgte anhand der Klappenöffnungsfläche

sowie der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit nach üblicher Klassifikation. Alle Ergebnisse wurden dem Untersuchungsbefund entnommen.

2.2.7. Datenerhebung aus anderen Quellen

Endoskopische und echokardiographische Untersuchungen, die bereits innerhalb eines angemessenen Zeitraums vor Studieneinschluss durchgeführt worden waren, wurden nicht wiederholt, sofern dies nur studienbedingt indiziert gewesen wäre. Endoskopische Befunde sollten dabei nicht älter als 3 Monate, echokardiographische nicht älter als ein Jahr sein. Weiterhin wurden vorausgegangene Arztbriefe, Transfusionsprotokolle, Laborbefunde, OP-Bericht und ähnliche Dokumente dazu benutzt, die Blutungsanamnese der Patienten zu ergänzen.

2.2.8. Statistische Auswertung

Die Fallzahlplanung wurde ausgehend von einer Power von 80 % ($\beta = 20\%$) und einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ basierend auf der Häufigkeit qualitativer Defekte des von-Willebrand-Faktors durchgeführt. Für die Gruppe nicht-blutender Patienten wurde dabei eine Wahrscheinlichkeit von $p_1 = 20\%$ angenommen, für die Gruppe blutender Patienten sollte eine Wahrscheinlichkeit von $p_2 = 65\%$ als klinisch signifikant angesehen werden. Aus den angegebenen Werten errechnete sich eine Gruppengröße von 22 Patienten pro Gruppe.

Die statistische Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte mittels des SPSS Software Paketes 16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). p-Werte $< 0,05$ wurden dabei als signifikant erachtet. Der Vergleich stetiger Werte zwischen den Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-Test durchgeführt, kategoriale Variablen wurden untereinander mittels des exakten Tests nach Fisher verglichen. Um den Einfluss numerischer Werte auf eine kategoriale Variable zu untersuchen wurde die binär logistische Regression verwandt, für die gleiche Fragestellung bezüglich stetiger Variablen wurde die lineare Regression verwandt. Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert wurden nach üblicher Weise mittels einer Vierfeldertafel abgeschätzt: Sensitivität: Anteil richtig als „krank“ erkannter Personen an der Gesamtzahl „Krank“; Spezifität: Anteil richtig als „gesund“ erkannter

Personen an der Gesamtzahl „Gesunder“; positiv prädiktiver Wert: Anteil richtig als „krank“ erkannter Personen an der Gesamtzahl aller als krank eingestufte; negativ prädiktiver Wert: Anteil richtig als „gesund“ erkannter Personen an der Gesamtzahl aller als gesund eingestufte.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische und klinische Daten

Innerhalb des Rekrutierungszeitraumes von April 2004 bis Oktober 2007 wurden mehr als 160 Patienten mit

	Gruppe A	Gruppe B	P
Gruppengröße	44	22	
Anzahl Männer/Frauen	22/22	10/12	0,797*
Medianes Alter (Jahre)	71,0	61,5	0,002**
* Exakter Test nach Fisher; ** Mann-Whitney-Test			
Tabelle 4: Vergleich demographischer Daten			

endoskopisch nachgewiesenen Angiodysplasien in den beteiligten Zentren registriert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien und Selektion der Patienten mit möglichst umfassender studienrelevanter Diagnostik verblieben 66 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden (Ausschlussquote: 58,75%). Entsprechend der Blutungsanamnese erfolgte die Gruppenzuteilung der Patienten: 44 Probanden wurden der Gruppe blutender Patienten zugeordnet (Gruppe A), 22 Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe B). Die demographischen Charakteristika beider Gruppen können Tab. 4 entnommen werden.

Im Vergleich der beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen

	Gruppe A	Gruppe B	P*
min. Hb [g/dl]	7,5	13,6	<0,001
min. Thrombozyten [G/l]	192	192	0,575
Quick-Wert [%]	101,5	104,5	0,058
aPTT [s]	32	31	0,168
Fibrinogen [mg/dl]	371,5	333,5	0,301
Faktor XIII [%]	99,5	104,0	0,167
Faktor VIII:c [%]	139	125	0,088
Thrombinzeit [s]	16	16	0,860
CRP [mg/dl]	0,40	0,45	0,743
*Mann-Whitney-Test			
Tabelle 5: Laborchemische Parameter zu Blutbild, Serumchemie und plasmatischer Gerinnung			

Alters der Probanden bei Studieneinschluss: Mit $71 \pm 10,8$ Jahren (Median \pm SD) lag dieses in der Gruppe der Patienten mit blutenden Angiodysplasien gegenüber der Kontrollgruppe mit $61,5 \pm 13,0$ Jahren um durchschnittlich 9,5 Jahre höher ($p=0,002$; Mann-Whitney-Test). Auch in der

logistischen Regression zeigt sich, dass zunehmendes Alter mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einhergeht, der Gruppe A zugeordnet zu sein ($p = 0,006$). Kein Unterschied hingegen ergab sich hinsichtlich der Geschlechterverteilung mit einer Männer/Frauen-Relation von 22/22 in Gruppe A und 10/12 in Gruppe B ($p = 0,797$; exakter Test nach Fisher).

3. Ergebnisse

Betrachtet man nur die Patienten der Gruppe A – da nur für diese die folgenden Parameter relevant sind –, so ergab sich eine durchschnittliche Blutungsanamnese bei Studieneintritt von 18 Monaten bei einer ermittelbaren Krankenhausverweildauer von 12 Tagen und einem Transfusionsbedarf von 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrate (alle Median).

Eine Gegenüberstellung relevanter laborchemischer Parameter findet sich in Tab. 5. Patienten der Gruppe A zeigten hier eine deutlich niedrigere minimale Serum-Hämoglobinkonzentration als die Patienten der Kontrollgruppe (7,5 mg/dl vs. 13,6 mg/dl; $p < 0,001$; Mann-Whitney-Test).

Bezüglich weiterer Laborwerte, insbesondere plasmatischer Gerinnungsparameter sowie der

	Gruppe A	Gruppe B	p*
vWF-Antigen	184,5	153,5	0,273
vWF-Aktivität	141,0	129,0	0,765
Quotient	0,777	0,898	0,221
PFA-Kollagen/	193,5	129,5	0,002
PFA-Kollagen/	103,0	91,5	0,189
* Mann-Whitney-Test			
Tabelle 6: Laborchemische Parameter zur vWF-			

minimal ermittelbaren Thrombozytenkonzentration, fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen; die speziellen Untersuchungen hinsichtlich des von-Willebrand-Faktors sollen an dieser Stelle zunächst nicht berücksichtigt sein. Um dem

Einfluss akuter Entzündungsreaktionen auf die vWF-Sekretion Rechnung zu tragen, wurde das CRP zwischen den Gruppen verglichen, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zu ergeben.

3.2. Quantität und Qualität des von-Willebrand-Faktors

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden die folgenden Untersuchungen zur Beurteilung von Quantität und Qualität des von-Willebrand-Faktors durchgeführt: vWF-Antigen und -Aktivität, PFA-Kollagen/Epinephrin sowie PFA-Kollagen/ADP. Ferner wurde der Quotient vWF/Aktivität zu vWF/Antigen berechnet. Eine Übersicht liefert Tab. 6.

Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der Ergebnisse von von-Willebrand-Faktor-Aktivität, -Antigen und dem Quotienten aus vWF-Aktivität und -Antigen erbrachte keine signifikanten

3. Ergebnisse

Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Ein Patient (Gruppe A) zeigte ein mit 47% leicht erniedrigtes vWF-Antigen bei ebenfalls erniedrigter -Aktivität (34%). Bei zwei Patienten zeigte sich eine Verminderung der vWF-Aktivität (29% (Gruppe A); 50% (Gruppe B)). Der Quotient aus vWF-Aktivität und -Antigen lag bei 17 Patienten unterhalb des Grenzwertes, der bei 0,7 angesetzt wurde (Werte unterhalb des Referenzbereiches: 0,24 – 0,68). 14 dieser 17 Patienten (82%) waren der Gruppe A zugeordnet, womit ein pathologisches Ergebnis der vWF-Aktivitäts-Antigen-Ratio nicht signifikant gehäuft in Gruppe A auftrat ($p = 0,143$; exakter Test nach Fisher).

Verlängerte Verschlusszeiten im PFA-Test ergaben sich für die Testung mittels der Epinephrin aktivierten Messzelle bei 29 Patienten; 25 (86,2%) davon gehörten Gruppe A an. Somit fanden sich pathologisch verlängerte Verschlusszeiten im CEPI signifikant häufiger bei blutenden gegenüber nicht-blutenden Patienten ($p = 0,004$; exakter Test nach Fisher). 16 der 29 Patienten wiesen eine Verschlusszeit > 300 s auf (sog. „non-closure“); diese Patienten gehörten ausnahmslos der Gruppe blutender Patienten an ($p = 0,001$; exakter Test nach Fisher). Im Vergleich der Verschlusszeiten zwischen den Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Testergebnisse ($p = 0,002$; Mann-Whitney-Test), wobei die Patienten der Gruppe A längere Verschlusszeiten zeigten als die Kontroll-Probanden der Gruppe B (193,5 s vs. 129,5 s; Mediane).

Im CADP ergaben sich bei 20 Patienten verlängerte Verschlusszeiten. 14 dieser Patienten (70%) gehörten Gruppe A an, womit pathologische Verschlusszeiten nicht gehäuft innerhalb einer der beiden Gruppen gefunden wurden ($p = 0,782$; exakter Test nach Fisher). Eine Verschlusszeit über 300s wurde bei 6 Patienten gefunden, welche wiederum alle der Gruppe A angehörten ($p = 0,167$; exakter Test nach Fisher). Bezüglich der Verschlusszeiten im CADP fanden sich keine statistisch bedeutsamen Abweichungen der Gruppen untereinander ($p = 0,189$).

Von 20 Patienten mit verlängerten Verschlusszeiten im CADP wiesen 17 (85%) zugleich eine Verlängerung in CEPI auf; 13 davon aus der Gruppe der blutenden Patienten. Alle 6 Patienten, welche im CADP Verschlusszeiten > 300 s aufwiesen, zeigten auch im CEPI ein „non-closure“.

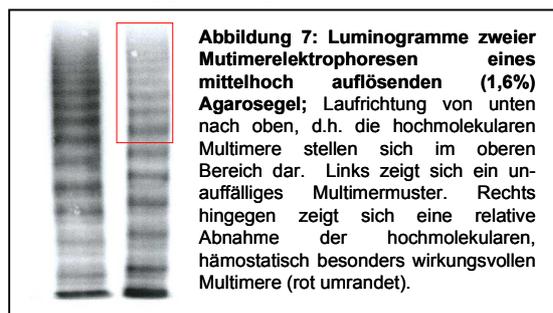
3. Ergebnisse

Bei allen Patienten konnte weiterführend eine Multimer-Elektrophorese durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden kategorisiert

	Gruppe A	Gruppe B
Patienten mit unauffälligem Multimermuster	25 (56,8%)	18 (81,8%)
Patienten mit pathologischem Multimermuster	19 (43,2%)	4 (18,2%)

Tabelle 7: Ergebnisse der Multimerelektrophorese

(normales Multimermuster/pathologisches Multimermuster) und mittels Vierfeldertafel und des exakten Tests nach Fisher zwischen den Gruppen verglichen. Innerhalb der Gruppe A fanden sich bei 19 (43,2 %), in der Gruppe B bei 4 Patienten (18,2 %) auffällige Multimermuster mit Verlust der großen Multimere, was im Vergleich beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied ergibt ($p = 0,057$). In der binär logistischen Regression erwies sich das Alter der Patienten als Einflussgröße auf das Ergebnis der Multimerelektrophorese ($p = 0,033$), wobei mit steigendem Alter eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines pathologischen Ergebnisses zu verzeichnen war. Im Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich, dass Patienten mit pathologischem Verteilungsmuster ein medianes



Alter von 72 Jahren gegenüber 65 Jahren in der Gruppe der Patienten mit unauffälliger Multimer-Elektrophorese aufwiesen ($p = 0,021$; Mann-Whitney-Test). Außerdem konnte gezeigt werden,

dass die Patienten der Gruppe unauffälliger Multimere mit im Median 2 Angiodysplasien signifikant weniger Angiodysplasien aufwiesen als solche Patienten mit dem Verlust der hochmolekularen Multimere, welche sich mit 5 Gefäßmissbildungen präsentierten ($p = 0,035$; Mann-Whitney-Test). In der Tat konnte weiterhin festgestellt werden, dass mit steigender Anzahl vorhandener Angiodysplasien signifikant häufiger ein pathologisches Ergebnis in der Multimerelektrophorese zu erwarten ist ($p = 0,031$; binär logistische Regression). In einer kombinierten Betrachtung von Alter und Summe der Angiodysplasien zeigt sich allerdings nur für das Alter eine signifikante Beziehung ($p = 0,025$), nicht hingegen für die Anzahl der Gefäßmissbildungen ($p = 0,089$).

3.3. Orale Antikoagulation und antithrombozytäre Medikamente

Bei allen Patienten konnte eine Medikamentenanamnese hinsichtlich im Rahmen der Studie relevanter Medikamente erhoben werden. Die Ergebnisse bezüglich der Häufigkeit einer antithrombozytär wirksamen Medikation entsprechend der Gruppen können Tab. 8. entnommen werden: Es zeigte sich, dass 47,7 % der Patienten der Gruppe A keine relevante

	Gruppe A	Gruppe B	p*
Patienten mit regelmäßiger Einnahme von ASS und/oder Thrombozytenaggregationshemmern	23 (52,3%)	5 (22,7%)	0,034
Patienten mit isolierter regelmäßiger ASS-Einnahme	15 (34,1%)	4 (18,2%)	0,252
Patienten mit isolierter regelmäßiger Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern	0	1 (4,5%)	0,333
Patienten mit kombinierter Einnahme von ASS und Thrombozytenaggregationshemmer	8 (18,2%)	0	0,045
* Exakter Test nach Fisher			
Tabelle 8: Antithrombozytäre Medikation			

aggregationshemmende Medikation aufwiesen, in Gruppe B hingegen 77,3 %. Somit konnte in Gruppe A eine signifikant häufigere Einnahme von aggregationshemmenden Medikamenten verzeichnet werden ($p = 0,034$; exakter Test nach Fisher). Bemerkenswert ist insbesondere die

Tatsache, dass eine Kombinationstherapie aus ASS und einem Thrombozyten-aggregationshemmer ausschließlich innerhalb des Patientenkollektives der Gruppe A beobachtet werden konnte, während Patienten der Gruppe B stets nur eine singuläre aggregationshemmende Therapie aufwiesen ($p=0,045$). Wie aus der Tabelle ersichtlich ergaben sich in den übrigen gegenübergestellten und getesteten Kategorien keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Patienten mit anamnestischer Acetylsalicylsäure-Medikation wurden weiterhin entsprechend der letzten Einnahme im zeitlichen Abstand zur Durchführung des PFA-Tests in zwei Gruppen unterteilt (letzte Einnahme höchstens 7 Tage zurück liegend/letzte Einnahme mehr als 7 Tage zurück liegend). In diesen Kategorien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,191$; exakter Test nach Fisher).

Alle Patienten wurden weiterhin zur oralen Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten vom Typ Phenprocumon (z.B. Marcumar®) befragt. Es zeigt sich, dass lediglich ein Patient (4,5 %) der Gruppe B eine orale Antikoagulationstherapie aufwies, während innerhalb der Gruppe A 14 Patienten (31,8 %) dauerhaft oral antikoaguliert wurden. Somit wurde in unserem Patientenkollektiv eine orale Antikoagulation signifikant häufiger bei Patienten mit positiver Blutungsanamnese gegenüber Patienten mit asymptomatischen Angiodysplasien des Gastrointestinaltraktes gefunden ($p = 0,013$; exakter Test nach Fisher).

In einer multivariaten Untersuchung mittels logistischer Regression konnte nur das Alter der Patienten ($p = 0,007$), nicht jedoch die Einnahme von antithrombozytären Medikamenten ($p = 0,207$) oder von Vitamin-K-Antagonisten ($p = 0,090$) als Einflussfaktor auf die Gruppenzugehörigkeit gefunden werden.

3.4. Endoskopische Befunde

Bei 62 der insgesamt 66 eingeschlossenen Patienten konnte eine vollständige endoskopische Diagnostik erfolgen (Gruppe A: 44 Patienten; Gruppe B: 18 Patienten). Insgesamt wurden dabei 322 Angiodysplasien (Median: 3) diagnostiziert: Bei den Patienten der Gruppe A fanden sich in der Summe 279 (Median: 4,5), bei den Proben der Kontrollgruppe 43 (Median: 1,0) Angiodysplasien. Im Vergleich der Angiodysplasien pro Patienten ergibt sich dabei ein signifikanter Unterschied, wobei blutende Patienten eine größere Anzahl dieser Gefäßmissbildungen aufwiesen ($p = 0,001$; Mann-Whitney-Test).

Betrachtet man das Verteilungsmuster der Gefäßmissbildungen bei allen vollständig endoskopierte Patienten, so lässt sich die Feststellung treffen, dass eine deutliche Mehrzahl der Angiodysplasien im Dünndarm, hier vor allem im oberen Dünndarmdrittel, lokalisiert ist. Zur Verteilung der Angiodysplasien siehe Tab. 9. Im Gruppenvergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Verteilungsmuster der Angiodysplasien.

3. Ergebnisse

Die kleinste gefundene Angiodysplasie maß ca. 2 mm, die größte ca. 15 mm im Durchmesser. Berücksichtigt man alle Patienten mit vollständiger endoskopischer Diagnostik (n=62; Gruppe A: 44; Gruppe B: 18), so zeigt sich bei den größten gefundenen Angiodysplasien ein Median von 4 ± 2 mm, bei den kleinsten 2 ± 2 mm (Median \pm SD); beide Werte unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p = 0,141$; Mann-Whitney-Test), auch in der binär logistischen Regression zeigt sich kein Zusammenhang zwischen Größe der Angiodysplasien und Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen ($p = 0,253$). Es ließ sich keine eindeutige Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Anzahl der Angiodysplasien feststellen. Ebenfalls ließ sich keine Korrelation zwischen maximaler Größe der gefundenen Angiodysplasien und minimaler

	Gruppe A	Gruppe B	p*
Ösophagus	1	0	0,522
Magen	47	9	0,919
Dünndarm gesamt	154	20	0,056
Oberes Dünndarmdrittel	101	15	0,088
Mittleres Dünndarmdrittel	22	4	0,395
Unteres Dünndarmdrittel	31	1	0,073
Dickdarm gesamt	77	14	0,574
Coecum	29	5	0,494
Colon ascendens	21	3	0,612
Colon transversum	8	3	0,599
Colon descendens	2	1	0,867
Sigma	2	2	0,156
Rektum	15	0	0,362
* Mann-Whitney-Test			
Tab. 9: Häufigkeit und Verteilung der Angiodysplasien			

Hämoglobinkonzentration – als möglichem Indikator für die Intensität abgelaufener Blutungsepisoden – oder dem Alter der Patienten nachweisen. Die lineare Regression zeigte jedoch, dass mit steigendem Lebensalter durchweg auch mehr Angiodysplasien pro Patient gefunden werden. In der logistischen Regression zeigt

sich zudem ein Zusammenhang zwischen der Anzahl gefundener Angiodysplasien und der Wahrscheinlichkeit der Gruppe A zuzugehören ($p = 0,025$); in einem multivariaten Modell hingegen zeigten sich nur signifikante Beziehungen für das Alter ($p = 0,041$), nicht jedoch für die Anzahl der gefundenen Angiodysplasien ($p = 0,063$).

3.5. Echokardiographische Befunde

Bei 60 der 66 eingeschlossenen Patienten konnte eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt werden. Davon entfielen 42 Patienten auf die Gruppe A, 18 auf die Gruppe B. Eine Übersicht gibt Tab. 10. Insgesamt konnten bei 14 Patienten (23,3 %) relevante stenotische

3. Ergebnisse

Veränderungen der Herzklappen echokardiographisch festgestellt werden; bei zwei weiteren Patienten wurde eine Sklerose der Aortenklappe nachgewiesen, die noch nicht einer valvulären Aortenstenose I. Grades entsprach. 4 Patienten präsentierten sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit einem Aortenklappenersatz (alle Gruppe A). Im Vergleich zwischen den

	Gruppe A	Gruppe B	p*
Patienten ohne valvuläre Aortenstenose	29 (69,0%)	15 (83,3%)	0,346
Patienten mit valvulärer Aortensklerose	2 (4,8%)	0	1,000
Patienten mit valvulärer Aortenstenose	11 (26,2%)	3 (16,7%)	0,520
* Exakter Test nach Fisher			
Tab. 10: Echokardiographischen Befunde hinsichtlich des Vorliegens stenotischer Veränderungen der Aortenklappe			

Gruppen konnte bei 11 Patienten mit valvulären Vitien in der Gruppe A gegenüber 3 Patienten in der Gruppe B kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden.

Auch das Vorliegen von Aorteninsuffizienzen und Mitralklappeninsuffizienzen wurde zwischen den Gruppen verglichen; hier konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Ferner wurde das Vorliegen von Aortenklappenstenose und pathologischen Verteilungsmustern in der Multimeranalyse verglichen. Eine Übersicht darüber gibt Tab. 11. Patienten mit dem echokardiographischen Befund einer valvulären Aortensklerose wurden hierbei der Gruppe der Patienten ohne Aortenstenose zugeordnet, da der auftretende transvalvuläre Druckgradient

	Patienten mit Aortenstenose	Patienten ohne Aortenstenose
Pathologische Multimererelektrophorese	10	12
Unauffällige Multimererelektrophorese	4	34
Exakter Test nach Fisher; $p = 0,004$		
Tabelle 11: Ergebnisse der Elektrophorese in Abhängigkeit echokardiographischer Befunde.		

hier allenfalls leicht erhöht ist. Es zeigte sich, dass Patienten mit echokardiographisch festgestellter Aortenstenose häufiger als Patienten ohne Aortenstenose eine Veränderung des Multimereusters im Sinne eines Verlustes oder einer relativen Abnahme der hochmolekularen Multimere in der Gelelektrophorese aufwiesen. Es bestand ein Altersunterschied zwischen den Patienten, wobei Probanden, welche eine valvuläre Aortenstenose aufwiesen mit 71 Jahren älter waren als solche Patienten ohne Aortenstenose mit 67 Jahren (Mediane), ohne dass dies jedoch ein signifikantes Niveau erreicht hätte ($p = 0,126$; Mann-Whitney-Test); auch hinsichtlich der Anzahl der

Angiodysplasien pro Patient konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,327$; Mann-Whitney-Test).

3.6. Wertigkeit anderer diagnostischer Verfahren gegenüber der Multimerelektrophorese

Für die Berechnungen innerhalb dieses Abschnittes wurde die vorhergehende Gruppierung der Patienten in Gruppe A und B aufgegeben, um die Ergebnisse verschiedener laborchemischer Methoden mit der Multimer-Elektrophorese als Standard in der Diagnostik des Verlustes oder der relativen Abnahme hochmolekularer Multimere des von-Willebrand-Faktors zu vergleichen.

Zunächst wurden die Basisparameter vWF-Antigen und -Aktivität bezüglich ihrer Aussagekraft hinsichtlich des Verlustes großer von-Willebrand-Faktor-Multimere betrachtet (vgl. Tab. 12). Hierbei zeigte sich, dass sich, bei vergleichbaren Medianen für vWF-Antigen und -Aktivität, der Quotient dieser Werte in der Tat signifikant zwischen Patienten mit pathologischer und unauffälliger Elektrophorese unterschied ($p = 0,009$; Mann-Whitney-Test). Weiterhin wurde der Einfluss des numerischen Wertes des Aktivitäts-Antigen-Quotienten auf das kategoriale Ergebnis der Elektrophorese untersucht; es konnte dabei gezeigt werden, dass niedrige Werte des Quotienten die

Wahrscheinlichkeit erhöhen, einen Verlust der hochmolekularen Multimere aufzuweisen ($p = 0,006$; binäre logistische Regression). Alle

	Patienten mit unauffälliger Elektrophorese	Patienten mit pathologischer Elektrophorese	p*
Von-Willebrand-Faktor-Antigen [%]	177	190	0,431
Von-Willebrand-Faktor-Aktivität [%]	159	128	0,194
vWF-Aktivität/vWF-Antigen	0,88	0,73	0,009
PFA-Kollagen/Epinephrin [s]	140	229	0,021
PFA-Kollagen/ADP [s]	91	116	0,001
* Mann-Whitney-Test			
Tabelle 12: Vergleich laborchemischer Parameter mit dem Ergebnis der Multimerelektrophorese			

Patienten wurden entsprechend der Höhe ihres Wertes für den vWF-Aktivitäts-Antigen-Quotienten in die Gruppen „normaler Quotient“ und „erniedrigter Quotient“ eingeteilt, wobei der cut-off bei 0,7 entsprechend gleichlautender Empfehlungen [22;49;60] festgesetzt wurde. In einer Vierfeldertafel wurde diese Kategorie gegen das kategorisierte Ergebnis der Elektrophorese

3. Ergebnisse

aufgetragen. Es zeigte sich, dass bei solchen Patienten mit pathologischen Multimernustern signifikant häufiger eine erniedrigte Aktivitäts-Antigen-Ratio gefunden wurde ($p = 0,006$; exakter Test nach Fisher); allerdings erreichte dieser Quotient bei einem cut-off von 0,7 bei einer Spezifität von 86,0% lediglich eine Sensitivität von 47,8%. Der positiv-prädiktive Wert auf das Vorliegen eines Verlustes der großen Multimere in der Elektrophorese errechnete sich zu 64,7%, der negativ prädiktive Wert zu 75,5%.

Auch die Wertigkeit des Platelet-function-analyzers sollte untersucht werden; eine Übersicht hierzu gibt Tab. 12. Es zeigten sich sowohl für die Epinephrin- als auch die ADP-aktivierte Messzelle bei Patienten mit pathologischem Ausfall der Multimerelektrophorese signifikant längere Verschlusszeiten als bei solchen Patienten mit unauffälligem Verteilungsmuster. Mittels einer multivariaten binär logistischen Regression konnte für die Ergebnisse im CADP ($p = 0,002$) ein Einfluss auf das Ergebnis der Elektrophorese nachgewiesen werden, nicht jedoch für CEPI ($p = 0,750$). Auch für den PFA-Test wurden die Ergebnisse eines jeden Patienten entsprechend der Referenzbereiche der jeweiligen Messzelle in die Kategorien „normale Verschlusszeit“ und „verlängerte Verschlusszeit“ eingeordnet. Für die CEPI Verschlusszeit ergab sich hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem kategorisierten Ergebnis und dem Ergebnis der Multimerelektrophorese ($p = 0,068$; exakter Test nach Fisher). Anders hingegen bei der ADP-Messzelle: Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem pathologischen Ausfall der Elektrophorese und dem Vorliegen einer verlängerten Verschlusszeit ($p = 0,047$; exakter Test nach Fisher); die Sensitivität dieses Testes errechnete sich zu 47,8%, die Spezifität zu 79,1%; die Abschätzung des positiv prädiktiven Wertes ergab 55,0%, die des negativ prädiktiven Wertes 73,9%.

Es wurde weiterhin untersucht, ob durch eine Kombination der Methoden eine aussagekräftige Diagnostik erreicht werden kann. Zunächst wurde das Ergebnis der beiden PFA-Messzellen kombiniert untersucht, wobei Patienten mit Verlängerung der Verschlusszeit in beiden Messzellen

3. Ergebnisse

allen anderen gegenüber gestellt und mit dem Vorliegen pathologischer Befunde in der Elektrophorese verglichen wurden. Es zeigte sich, dass Patienten mit verlängerten Verschlusszeiten in beiden Messzellen häufiger als andere einen Verlust großer Multimere in der Elektrophorese aufwiesen ($p = 0,009$; exakter Test nach Fisher). Es ergab sich eine Sensitivität von 47,8% bei einer Spezifität von 83,7%; PPV: 61,1 %; NPV: 75,0%. Nun wurde eine Kombination aus Aktivitäts-Antigen-Ratio und PFA-Kollagen/ADP betrachtet, wobei Patienten mit pathologischem Ausfall beider Untersuchungen von allen anderen unterschieden wurden. Auch hier zeigte sich, dass Patienten mit pathologischem Ausfall beider Tests signifikant häufiger einen Verlust großer Multimere zeigten als andere Patienten ($p = 0,007$; exakter Test nach Fisher); für die Kombination dieser Testverfahren ergab sich eine Sensitivität von 39,1% bei einer Spezifität von 90,7%; PPV: 69,2%; NPV: 73,6%. Auch eine Kombination aus Aktivitäts-Antigen-Quotienten und den Ergebnissen beider PFA-Messzellen wurde untersucht. Hierbei wurden Patienten mit pathologischen Ergebnissen in allen genannten Untersuchungen von anderen Patienten unterschieden. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit pathologischem Ergebnis in allen drei Tests häufig ein Verlust hochmolekularer Multimere in der Elektrophorese festzustellen ist ($p = 0,002$; exakter Test nach Fisher); die Sensitivität dieses „Tripple-Tests“ errechnete sich zu 39,1%, die Spezifität zu 93,0%; PPV: 75,0%; NPV: 74,1%.

Sechs Patienten zeigten Verschlusszeiten $> 300s$ in beiden PFA-Messzellen; bei fünf dieser Patienten fanden sich pathologische Verteilungsmuster in der Elektrophorese ($p = 0,017$; exakter Test nach Fisher). Ein „non-closure“ in beiden PFA-Messzellen erreichte somit gegenüber dem Vorliegen einer auffälligen Elektrophorese eine Sensitivität von 21,7%, eine Spezifität von 97,7%; PPV: 83,3%; NPV: 70,0%.

Durch die Variation des Grenzwertes für den pathologischen Ausfall der Aktivität-Antigen-Ratio kann ebenfalls eine Änderung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität erreicht werden. Legt man den cut-off bei 0,6 fest, so ergeben sich für Sensitivität (34,8%), Spezifität (93,0%), PPV und

3. Ergebnisse

PNV (je 72,7%); nach wie vor kann eine signifikante Häufung auffälliger Multimermuster innerhalb der Patienten mit Erniedrigung der Ratio festgestellt werden ($p = 0,012$; exakter Test nach Fisher). Dies kann nicht mehr beobachtet werden, wenn man den cut-off bei 0,75 festlegt ($p = 0,056$; exakter Test nach Fisher). Bei einem solchen Grenzwert würde die Sensitivität sowie der PPV des Tests je 52,2%, bei einer Spezifität und einem NPV von jeweils 74,4%, betragen.

4. Diskussion

4.1. Höheres Alter als Risikofaktor für gastrointestinale Blutungen aus Angiodysplasien

In dem dieser Studie zugrunde liegenden Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung in der Gruppe der Patienten mit Blutungen aus gastrointestinalen Angiodysplasien gegenüber solchen Patienten ohne relevante Blutungsanamnese festgestellt werden. Auch Gruppen unabhängig zeigte sich bei den 66 eingeschlossenen Patienten eine ausgewogene Geschlechterverteilung. Es ergibt sich somit kein Hinweis einer Prädisposition eines Geschlechtes gegenüber dem Auftreten von Blutungsepisoden aus gastrointestinalen Angiodysplasien. Die insgesamt ausgewogene Geschlechterverteilung innerhalb des Gesamtkollektives kann darüber hinaus als Unterstützung der Annahme gesehen werden, dass kein Geschlecht merklich zur Entwicklung von Angiodysplasien prädisponiert ist [6]. Wohl konnte hingegen ein statistisch relevanter Unterschied hinsichtlich des Alters im Vergleich beider Gruppen konstatiert werden: So lag das mediane Alter innerhalb der Kontrollgruppe mit 61,5 Jahren um 9,5 Jahre niedriger als in der Gruppe A und mit steigendem Alter erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit der Gruppe A zugeordnet zu werden. Als möglicher Erklärungsansatz könnte hier die Vermutung geäußert werden, dass das längerfristige Bestehen gastrointestinaler Angiodysplasien an sich bereits einen Risikofaktor für das Auftreten von Blutungen darstellt, welche durch das Hinzutreten gewisser, wenngleich nur teilweise bekannter Risikofaktoren getriggert wird. Dies setzt voraus, dass bei Patienten der Gruppe A die diagnostizierten Angiodysplasien – oder zumindest ein Teil davon – schon über einen längeren Zeitraum bestehen, was anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden kann. Als mögliches Bindeglied zwischen dem Alter der Patienten und der Gruppenzugehörigkeit wäre auch folgendes denkbar: Möglicherweise ist nicht das Alter als eigenständiger Risikofaktor anzusehen, sondern vielmehr die damit verbundene durchschnittlich höhere Anzahl diagnostizierter Angiodysplasien (s. 3.4.). In der Tat konnte innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs gezeigt werden, dass mit steigender Anzahl der gefundenen

Angiodysplasien pro Patient ebenfalls die Wahrscheinlichkeit steigt, eine positive Anamnese für gastrointestinale Blutungen aufzuweisen.

Hinsichtlich der nicht von-Willebrand-Faktor assoziierten laborchemischen Parameter sowie des Faktors VIII:c zeigte sich, dass lediglich bezüglich der minimal ermittelbaren Hämoglobinkonzentration der Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar war. Diese Tatsache soll jedoch nicht als Ergebnis der Studie gewertet werden; vielmehr zeigt sich hierin eine Erfolgskontrolle für die Zuordnungskriterien zu den Gruppen. Interessanterweise zeigten sich hinsichtlich der verglichenen plasmatischen Gerinnungsparameter keine signifikanten Unterschiede. Da durch die Untersuchungen sowohl des intrinsischen (Prothrombinzeit, „Quick“) als auch des extrinsischen (aktivierte partielle Thrombinzeit, aPTT) Aktivierungsweges, sowie der Endstrecke der plasmatischen Gerinnung (Thrombinzeit) und der separaten Erfassung des Faktors XIII alle Phasen der sekundären Hämostase erfasst sind, sollte zumindest in der Gesamtheit der Gruppe somit kein wesentlicher Unterschied in der plasmatischen Gerinnungssituation zu erwarten sein. Diese Tatsache ist insofern erstaunlich, als in 3.3. gezeigt werden konnte, dass Patienten der Gruppe A signifikant häufiger unter einer oralen Antikoagulation standen als Probanden der Gruppe B. Dies würde vermuten lassen, dass die Quick-Werte der Gruppe A gegenüber der Vergleichsgruppe kleiner sein sollten oder gar einen Median zeigen müssten, der nicht im Referenzbereich des Parameters liegt. Von 14 Patienten unter oraler Antikoagulation in der Gruppe A wiesen acht zum Zeitpunkt der studienspezifischen Laborbestimmungen eine Erniedrigung des sog. Quick-Wertes auf (in [%]: 19, 20, 26, 47, 47, 58, 64, 67). Da periinterventionell, auch bei endoskopischen Untersuchungen, üblicherweise die Umstellung der oralen Antikoagulation auf niedermolekulare Heparine oder PTT-wirksam auf unfraktioniertes Heparin erfolgt, könnte man nun davon ausgehen, dass somit nur ein Teil der Patienten unter Cumarinderivaten niedrige Quick-Werte aufweist, während ein anderer Teil bei hier normalen Werten eine verlängerte PTT zeigt. In der Tat zeigten nochmals acht Patienten mit anamnestisch oraler Antikoagulation zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine verlängerte PTT (in [s]:

42, 45, 47, 55, 58, 61, 64, >180). Die orale Antikoagulation führt somit nicht bei allen Patienten zu einer Veränderung des extrinsischen Aktivierungsweges, weshalb vergleichbare Werte für diese Parameter zwischen den Gruppen der gehäuft angetroffenen oralen Antikoagulation innerhalb der Gruppe A gegenüber B (vgl. 3.3.) nicht zwangsläufig widersprechen.

4.2. Ergebnisse der von-Willebrand-Faktor-Diagnostik

4.2.1. Konzentration und Aktivität des von-Willebrand-Faktors

Die Untersuchungen des vWF/Antigens und der vWF/Aktivität stellen die Basisdiagnostik in der Untersuchung auf das Vorliegen quantitativer und qualitativer von-Willebrand-Faktor Defekte dar [80]. Eine aussagekräftige Diagnostik bezüglich qualitativer Defekte ist allerdings nur sehr eingeschränkt möglich, auch deshalb, weil die durch Ristocetin vermittelte Aktivierung der Thrombozyten, wie sie in der vWF-Aktivitäts-Messung ausgenutzt wird, nicht den physiologischen Weg darstellt [8;60]. Aussagekräftig hingegen ist das vWF-Antigen hinsichtlich eines Mangels des von-Willebrand-Faktors [80]. Hier muss jedoch in der Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchungen der Tatsache Rechnung getragen werden, dass es sich beim von-Willebrand-Faktor um ein Akute-Phase-Protein handelt [35], welches unter körperlicher Belastung [49], im Rahmen von Entzündungsreaktionen und Tumoren [8;49], vermittelt durch Medikamente [31] aber auch durch die Blutentnahme selbst u.v.m. [49], freigesetzt werden kann, so dass selbst erhöhte Werte für vWF-Antigen einen von-Willebrand-Faktor Mangel nicht sicher auszuschließen vermögen. Hierzu ist vielmehr eine wiederholte Bestimmung unter standardisierten Bedingungen nötig [8]. Innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs wäre es denkbar, dass es aufgrund der Umstände der Hospitalisierung der Patienten in den verschiedenen Gruppen – Patienten der Gruppe A wegen oft rezidivierender gastrointestinaler Blutungen teilweise starken Ausmaßes verbunden mit individuell ausgeprägter Stress-Reaktion, Patienten der Gruppe B hingegen oft im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung oder bei nur leichten körperlichen Beschwerden – zu falsch hohen Werten innerhalb der Gruppe der blutenden Patienten kommen könnte, da psychischer und physischer Stress eine Erhöhung der von-Willebrand-Faktor Konzentration zu vermitteln in der

Lage ist [49;60]. Dagegen spricht allerdings der Vergleich der Akute-Phase-Proteine zwischen den Gruppen: Insbesondere zeigte sich, dass sich die gemessenen Werte für das C-reaktive Protein, welches man im Falle einer Akuten-Phase-Reaktion erhöht vermuten würde, in beiden Gruppen ohne relevanten Unterschied darstellten. Auch Fibrinogen unterliegt einer vermehrten Freisetzung im Rahmen einer Akuten-Phase-Reaktion; diesbezüglich konnte kein relevanter Gruppenunterschied festgestellt werden (vgl. 3.1. und 4.1.).

Eine Steigerung des vWF-Antigens bewirkt einen individuell unterschiedlichen Anstieg der vWF-Aktivität: Die absoluten Werte der vWF-Aktivität sind deshalb schwer beurteilbar. So kann es zum einen unter bereits o.g. Umständen zu einer Erhöhung des vWF-Antigens mit konsekutivem Anstieg der vWF-Aktivität kommen; zum anderen scheint aber auch, gerade bei solchen Patienten, welche einen Verlust der funktionellen, hochmolekularen Multimere aufweisen, eine – in physiologischen Grenzen – Kompensation der Aktivität über eine Steigerung der Menge des vWF stattzufinden [8]. Besonders Patienten mit avWS auf dem Boden kardiovaskulärer Erkrankungen scheinen typischerweise erhöhte vWF-Antigen-Werte bei gleichzeitigem Verlust der großen Multimere aufzuweisen [86]. Um generell dem Einfluss der aktuellen Konzentration des von-Willebrand-Faktors auf die gemessene Aktivität Rechnung zu tragen, wurde der Quotient aus vWF-Aktivität und vWF-Antigen in die Diagnostik der von-Willebrand-Syndrome eingeführt. Dieser soll bei erniedrigten Werten einen weiteren Hinweis auf mögliche qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors liefern [8;60]. Über den zu verwendenden Grenzwert besteht in der Literatur Uneinigkeit, von den meisten Autoren wird jedoch ein Wert $<0,7$ zumindest als verdächtig auf das Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms angesehen [8;20;60;86]. Die Etablierung eines allgemein gültigen Grenzwertes ist nicht die vorherrschende Bestrebung, vielmehr sollte jedes Labor eigene Referenzbereiche, auch unter Berücksichtigung der verwandten Methoden, diesbezüglich ermitteln. Hinsichtlich des vWF-Akt./-Ag-Quotienten wurde ein statistischer Vergleich zwischen beiden Gruppen vorgenommen, allerdings konnten hier keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Zur Basisdiagnostik bei einem Verdacht auf das Vorliegen eines von-Willebrand-Syndroms gehört auch die Bestimmung des Faktors VIII. Dieser wird normalerweise durch den von-Willebrand-Faktor stabilisiert. Bei niedrigen vWF-Konzentrationen kann diese Aufgabe nur noch teilweise erfüllt werden, es kommt zum Abbau von F. VIII im Serum und somit zu einem Abfall der Konzentration. Allerdings wird dies in der Regel erst bei vWF-Antigen $< 40\%$ beobachtet, also bei manchen Formen des Typs I sowie beim Typ III. Aber auch qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors können zu einem Absinken der Konzentration des F. VIII führen. Bei der als Typ 2N bekannten Variante des von-Willebrand-Syndroms kommt es aufgrund eines Defektes in der Bindungsstelle für den F. VIII ebenfalls zum verstärkten Abbau [8].

Eine Verbesserung der Zuverlässigkeit, Patienten mit einem von-Willebrand-Syndrom zu erkennen, soll durch verschiedene Zusatzuntersuchungen erreichbar sein. So kann z.B. die Kollagenbindungsaktivität des von-Willebrand-Faktors ermittelt oder die Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation (RIPA) durchgeführt werden, um nur einige bekannte Methoden zu nennen [8;80]. Diese können insbesondere auch bei der Differenzierung verschiedener Typen und Subtypen sehr hilfreich sein. Trotzdem scheint ein Verzicht auf die Multimerelektrophorese dazu zu führen, dass mindestens 20% der Typ-2-Varianten des von-Willebrand-Syndroms nicht richtig zugeordnet oder bei normalem vWF/Ag sogar übersehen werden [8]. Da auch erworbene Defekte des von-Willebrand-Faktors oft mit einer Veränderung der Multimerstruktur einhergehen [20], wird die Multimerelektrophorese bei klinischem Verdacht und symptomatischen Patienten als essentiell angesehen.

4.2.2. Verschlusszeiten im Platelet Function Analyser

Die Verschlusszeiten, welche mittels des Platelet Function Analysers (PFA) unter zu Hilfenahme der Kollagen/Epinephrin und -/ADP Messzellen bestimmt werden können, gelten als sensitive Parameter zur Beurteilung einer Dysfunktion der primären Hämostase [8;78]; die Verwendbarkeit als Screening Methode z.B. auf Defekte und Mangel des von-Willebrand-Faktors, aber auch auf

Thrombozytenfunktionsstörungen, wurde dabei in der Vergangenheit kontrovers diskutiert [16;24;60;71;78]. Hinsichtlich der Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms – unter Ausschluss des Subtyps 2N – wurde in verschiedenen Studien über eine Sensitivität von 79-100% bei einer Spezifität von 84-100% berichtet [15;78]. Dabei werden die präanalytischen Voraussetzungen zur korrekten Interpretierbarkeit der Ergebnisse immer wieder betont [52;78]. Die unter 2.2.2.1. beschriebene Vorgehensweise wurde deshalb bei allen Patienten strikt eingehalten; weiterhin wurde die Untersuchung der Proben frühestens 30 Minuten und spätestens zwei Stunden nach Blutentnahme durchgeführt [33;78]. Der Einfluss präanalytischer Variablen auf die Ergebnisse wurde so reduziert und für beide Gruppen gleich gehalten.

Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass Patienten der Gruppe A signifikant häufiger pathologische Verschlusszeiten im CEPI aufwiesen als Patienten der Gruppe B. Mit 193,5s lag der Median der gemessenen Verschlusszeiten dabei ebenfalls signifikant über dem der Gruppe B (129,5s). Weiterhin auffällig war die Tatsache, dass Verschlusszeiten > 300s ausnahmslos bei Patienten der Gruppe A zu finden waren. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse kann als Hinweis auf eine reduzierte Funktion der primären Hämostase in der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B angesehen werden, wobei die Ursachen hierfür mannigfaltig sein können: Neben einem von-Willebrand-Syndrom sind u.a. auch verschiedene Thrombozytopathien, sowie aggregationshemmende Medikamente – im Falle des Aktivierungsweges über Epinephrin v.a. die Acetylsalicylsäure – mit Einfluss auf die Verschlusszeiten bekannt [15;32;78]. Bei keinem der eingeschlossenen Patienten gab es eine bekannte Thrombopathie; eine Diagnostik dahingehend wurde jedoch studienbedingt auch nicht durchgeführt. Die Einnahme thrombozytenaggregationshemmender Medikamente wurde im Rahmen der Medikamentenanamnese erfasst und verglichen (vgl. 3.3.). Um den Einfluss einer Therapie mit Acetylsalicylsäure auf das Ergebnis der PFA-Verschlusszeit beurteilen zu können, wurden die Patienten zusätzlich anhand der letzten Einnahme kategorisiert (vgl. 3.3.). Bezüglich der Acetylsalicylsäure-Medikation innerhalb der letzten 7 Tage vor Durchführung des PFA-Tests

ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit scheinen die verlängerten Verschlusszeiten im CEPI nicht durch eine gehäufte ASS-Einnahme innerhalb der letzten Woche vor der studienbedingten Blutentnahme erklärbar, wenngleich anzumerken bleibt, dass der cut-off von 7 Tagen willkürlich festgelegt wurde. Da der Einfluss der Acetylsalicylsäure auf die Verschlusszeiten der Epinephrin-Messzelle ausgeprägter und konstanter ist als auf die der ADP-Messzelle [15;33;46;78], sprächen die vergleichbaren Werte beider Gruppen im CADP nicht gegen eine medikamentös-bedingte Verlängerung der CEPI Verschlusszeiten. Vielmehr gilt das nachgewiesene Muster mit Erhöhung der Epinephrin-Verschlusszeit bei normalen Werten für die ADP-Messzelle als typisch, wenn auch nicht spezifisch für die ASS-Einnahme [15;33;78]. Denkbar wäre somit also auch, dass das Intervall zur letzten ASS-Einnahme von 7 Tagen zu kurz gewählt wurde, so dass sich die Unterschiede in der antithrombozytären Medikation innerhalb der zurückliegenden Woche nun in den Ergebnissen des CEPI widerspiegeln. Dieser Hypothese widerspricht die Beobachtung, wonach sich ASS-bedingte Veränderungen im PFA-Test bereits nach sechstägiger Einnahmepause zurückgebildet haben [33].

Auch eigentliche Thrombozytenaggregationshemmer wurden erfragt und als mögliche Einflussgröße auf die Ergebnisse des PFA-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Insgesamt wird der Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf die Verschlusszeiten im PFA-Tests derzeit wie folgt beurteilt [12;15;26;29;39;81]:

C/Epi CT ↑	Prolonged	Prolonged C/Epi CT & Normal C/ADP CT: Drug effect (eg. ASA), low haematocrit, mild thrombocytopaenia, mild VWD, or mild platelet dysfunction	Prolonged C/Epi CT & Prolonged C/ADP CT: Drug effect, very low haematocrit, severe thrombocytopaenia, severe VWD, or severe platelet dysfunction
	Normal	Normal C/Epi CT & Normal C/ADP CT: Normal result: no evident drug effect, can also exclude severe thrombocytopaenia, severe VWD, and severe platelet dysfunction	Normal C/Epi CT & Prolonged C/ADP CT: Rare event
		Normal	Prolonged
		C/ADP CT →	

Abb. 8.: Übersicht gängiger Ursachen verschiedener Befundkonstellationen in den Verschlusszeiten der Messzellen des PFA-100-Analysers; Clinical application of the PFA-100®, Favaloro EJ

Acetylsalicylsäure kann typischerweise zu einer

Verlängerung der Verschlusszeiten im CEPI führen. Während eine singuläre Medikation mittels Clopidogrel einen allenfalls inkonstanten Effekt aufzuweisen scheint und insbesondere wohl nicht zu einer isolierten Verlängerung der ADP-aktivierten Messzelle führt [26;78;81], wie man es aufgrund des pharmakologischen Wirkprofils des Medikamentes vermuten könnte, scheint

allenfalls eine kombinierte Therapie aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel eine Verlängerung beider Verschlusszeiten zu bewirken [29;81]. Antithrombozytäre Pharmaka, welche den $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ -Rezeptor (z.B. Abciximab) nutzen, scheinen hingegen konzentrationsabhängig auch ohne weitere Komedikation eine Verlängerung der Verschlusszeiten beider Messzellen bewirken zu können [33;46]. Die CADP-Verschlusszeiten weichen zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander ab und die Mediane beider Gruppen lagen innerhalb des Referenzbereiches, so dass auch hierdurch gestützt eine antithrombozytäre Therapie als Erklärung für das vorliegende Ergebnis der CEPI Verschlusszeiten nicht in Betracht zu kommen scheint.

Für das Vorliegen hämostaseologisch relevanter Defekte des von-Willebrand-Faktors werden üblicherweise pathologische Verschlusszeiten in beiden Messzellen gefordert [15], so dass eine Häufung bedeutsamer Defekte des von-Willebrand-Faktors innerhalb der Gruppe A die isolierten Unterschiede im CEPI bei vergleichbaren Verschlusszeiten im CADP ebenfalls wohl nicht schlüssig zu erklären in der Lage sind. Andererseits scheint die Differenzierung zwischen gesunden Patienten und solchen mit einem wenig ausgeprägten von-Willebrand-Syndrom, v.a. in einem Graubereich zwischen 35-60%, nicht sicher zu gelingen [8].

Letztlich bleibt ein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen zu berücksichtigen: Für die Fließeigenschaften und –geschwindigkeiten im Platelet Function Analyser spielt die Viskosität des Blutes eine erhebliche Rolle. Als wesentlicher Einflussfaktor hierauf ist der Hämatokrit-Wert zu nennen [15;33;78]. Wie bereits zuvor gezeigt werden konnte, unterscheiden sich die beiden Gruppen nun eben signifikant bezüglich der Hämoglobinkonzentration und somit auch bezüglich des Hämatokrit-Wertes. Zwar handelte es sich bei den verglichenen Werten um die minimal ermittelbaren Hämoglobin-Konzentrationen, die somit nicht zwangsläufig denen zum Zeitpunkt der PFA-Testung entsprechen; dennoch ist davon auszugehen, dass auch zum Zeitpunkt der Testung ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Da niedrige Hämatokrit-Werte (v.a. $< 25\%$) zu verlängerten Verschlusszeiten führen können [15;33], wäre denkbar, dass für

Gruppe A hier ein systematischer Fehler vorliegt. Da die Patienten der Gruppe A in aller Regel zeitnah zu einer Blutungsepisode und somit bei erniedrigter Hämoglobin-Konzentration eingeschlossen wurden ist fraglich, ob unter diesen Umständen der PFA-Test überhaupt als Screening-Verfahren geeignet ist, da die Spezifität des Verfahrens hierdurch beeinträchtigt sein dürfte.

4.2.3. Ergebnisse der Multimer-Elektrophorese

Bei 23 Patienten im untersuchten Kollektiv fanden sich pathologische Multimermuster mit Verlust oder relativer Abnahme der hochmolekularen Multimere. Die Multimerelektrophorese des von-Willebrand-Faktors gilt bis heute als „Goldstandard“ in der Diagnostik der von-Willebrand-Defekte mit verändertem Multimermuster [8;9;64]. Aufgrund überlegener Sensitivität und Spezifität der Elektrophorese gegenüber den indirekten Verfahren wie dem PFA-Verschlusstest, ist diesen Ergebnissen Vorzug zu gewähren. Allerdings bestimmt die Expertise des durchführenden Labors in Bezug auf Technik und Interpretation wesentlich die Qualität und letztlich auch die Sensitivität und Spezifität der Elektrophorese, da die Methode schlecht standardisierbar ist [80].

Der Gruppenvergleich hinsichtlich der Ergebnisse der Multimeranalyse konnte zwar einen deutlichen, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen solchen Patienten der Gruppen A und B zeigen. Mit $p=0,057$ wird das Signifikanzniveau dabei allerdings nur knapp verfehlt, was möglicherweise der Gruppengröße geschuldet ist. Die Vermutung, qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors begünstigten die Entstehung von Blutungen aus präformierten Angiodysplasien des Gastrointestinaltraktes, ließe sich somit anhand der vorliegenden Daten auf den ersten Blick nicht stützen. Dennoch reicht die isolierte Betrachtung des Gruppenvergleiches hinsichtlich des Auftretens pathologischer Multimermuster diesbezüglich möglicherweise nicht aus (vgl. 4.2.4.).

Auffällig war die Tatsache, dass sowohl das Alter der Patienten als auch die Anzahl der gefundenen Angiodysplasien pro Patient einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der Multimer-Elektrophorese zeigten und sich Patienten mit auffälligem von solchen mit unauffälligem

Multimermuster in beiden Werten deutlich voneinander unterschieden. Dass Angiodysplasien selbst eine Ursache für die Entstehung eines erworbenen von-Willebrand-Syndroms sein können, wurde bereits zuvor postuliert [1;10;11;23;37;38;70;99;100]; ein Anhalt dafür kann auch in den vorliegenden Daten gesehen werden. Insgesamt wird die Annahme einer multifaktoriellen Genese gastrointestinaler Blutungen aus Angiodysplasien unterstützt: Zunehmendes Alter scheint einen Risikofaktor diesbezüglich darzustellen – aber wohl nicht aufgrund des Alters selbst, eher bedingt durch damit assoziierte Faktoren. Das Zusammenspiel aus Entstehung weiterer Angiodysplasien mit steigendem Alter, möglicherweise aufgrund der Angiodysplasien selbst, aber auch durch eine ausgeprägtere Komorbidität bedingte qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors und das Hinzutreten ebenfalls komorbiditäts-assoziiertes Störfaktoren der Hämostase – v.a. in Form hämostaseologisch wirksamer Medikamente – scheinen hierfür verantwortlich.

4.2.4. Patienten mit quantitativen oder qualitativen Defekten des von-Willebrand-Faktors

Die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms gestaltet sich schwierig – nicht zuletzt deshalb weil die klinische Präsentation der Patienten unterschiedlich und die laborchemischen Befunde, auch in Abhängigkeit des Typs, verschieden sein können. Die zuvor ausgeführten Methoden dienen allesamt einer Basis- oder auch weiterführenden Diagnostik, welche in Zusammenschau mit der Krankengeschichte und Symptomatik des Patienten die Diagnose eines von-Willebrand-Syndroms sichern können und bei der Differenzierung der Typen und Subtypen behilflich sind. Wie zuvor erwähnt gibt es für spezielle Fragestellungen und insbesondere zur weiteren Differenzierung der angeborenen von-Willebrand-Syndrome des Typs 2, sowie der erworbenen von-Willebrand-Syndrome weitere nützliche Untersuchungen, die im Rahmen dieser Studie jedoch nicht durchgeführt wurden.

Schon zuvor wurde ausgeführt, dass es sich beim von-Willebrand-Faktor um ein Akute-Phase-Protein handelt, so dass im Rahmen verschiedener Umstände, welche zu einer Akute-Phase-Reaktion führen, falsch hohe Werte gemessen werden können [49]. Bereits bei der Diagnostik

quantitativer Veränderungen des von-Willebrand-Faktors bestehen somit analytische Schwierigkeiten, so dass allgemeine Übereinkunft darüber besteht, dass erst die mehrmalige Bestimmung der relevanten Laborparameter die Diagnose oder den Ausschluss eines von-Willebrand-Syndroms mit quantitativen Defekten erlauben [8;11]. Diese Anforderung wurde im Rahmen der durchgeführten Studie nicht erfüllt. Da dies jedoch für Patienten beider Gruppen gilt und ein systematischer Fehler zumindest bezüglich Akute-Phase-Reaktionen anhand anderer Akute-Phase-Proteine nicht nachgewiesen werden konnte (vgl. 3.1 und 4.1.), ist eine Gegenüberstellung der ermittelten Parameter gerechtfertigt, ohne dass dabei für einzelne Patienten letztlich eine Diagnose eines von-Willebrand-Mangels getroffen werden könnte. Bei einem einzelnen Patienten zeigte sich eine diskrete Verminderung des vWF-Antigens (47%) bei ebenfalls erniedrigter vWF-Aktivität (34%). Da dieser Patient die Blutgruppe 0 aufwies, bleibt zudem fraglich, ob es sich um eine echte Erniedrigung handelt, da für Probanden der Blutgruppe 0 Werte bis 35% noch normal sein können [8]. Bei allenfalls grenzwertiger Erniedrigung des Antigens soll in diesem Fall eher von einem Patienten mit „low-vWF“ als von einem echten quantitativen von-Willebrand-Syndrom ausgegangen werden.

Ebenfalls problematisch gestaltet sich die Diagnose qualitativer Defekte des von-Willebrand-Faktors. Besondere Probleme bereiten hierbei die erworbenen von-Willebrand-Syndrome, nicht zuletzt aufgrund ihrer pathogenetischen Inhomogenität [8;19]; außerdem ist eine definitive Sicherung der Diagnose mittels genetischer Analytik nicht möglich. Gemeinsam ist allen erworbenen Formen mit qualitativen Störungen letztlich die Tatsache, dass sie zur verminderten Funktionalität des von-Willebrand-Faktors führen, wobei die Plasmakonzentration normal sein kann [8]. Leider bereitet gerade die Erfassung der Funktionalität gewisse Schwierigkeiten. Additiv zur Basisdiagnostik mit vWF-Antigen und -Aktivität, sowie dem Quotienten dieser Werte, soll hier der PFA-100 einen geeigneten Ansatz darstellen, da unter der Voraussetzung hoher Scherkräfte, wie sie in diesem Gerät realisiert sind, die Rolle des von-Willebrand-Faktors essentiell ist und nicht von anderen Proteinen übernommen werden kann [43;72;73]. So wurde über eine hohe Sensitivität

und Spezifität des PFA-100 bezüglich von-Willebrand-Defekten berichtet und sein Einsatz im Screening auf von-Willebrand-Syndrome propagiert [16;24;78]. Insbesondere scheint der PFA-100 der Blutungszeit, v.a. in Sensitivität und Spezifität, aber auch hinsichtlich Standardisierbar- und Reproduzierbarkeit überlegen zu sein [24;78]. Die Ergebnisse des PFA-Testes werden gelegentlich auch als in-vitro Blutungszeit bezeichnet. Ob die Wertigkeit des PFA-Tests jedoch über die der Blutungszeit hinausgeht ist unklar [33]. Diesen Vorschlägen folgend könnten definierte, verlängerte Verschlusszeiten im PFA-Test als ein mögliches Kriterium für ein von-Willebrand-Syndrom angesehen werden. Da der letztendliche Stellenwert des PFA-Tests in der Diagnostik qualitativer Defekte des von-Willebrand-Faktors noch nicht etabliert ist, sollen nur solche Patienten mit pathologischen Multimere Mustern in der Elektrophorese als Patienten mit gesichertem, qualitativem von-Willebrand-Syndrom im Rahmen der Studie angesehen werden. Somit ergab sich bei 34,8% der eingeschlossenen Patienten der Befund eines von-Willebrand-Syndroms mit Verlust hochmolekularer Multimere. Obwohl es keine verlässlichen Daten über die Häufigkeit des von-Willebrand-Syndroms inklusive der erworbenen Formen in einer allgemeinen Population gibt, scheint das Auftreten qualitativer Defekte des von-Willebrand-Faktors in dieser Größenordnung überraschend, wird die Häufigkeit der akquirierten Defekte doch gewöhnlich seltener als die kongenitale Form geschätzt [60;74]; die kongenitale Form scheint mit einer Häufigkeit von max. 1%, in relevanter Ausprägung wohl sogar wesentlich seltener, aufzutreten [8;69]. Möglicherweise könnte sich hierbei ein Hinweis darauf zeigen, dass das von-Willebrand-Syndrom innerhalb einer Population von Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien überdurchschnittlich oft vorkommt und dass diese Gefäßmissbildungen möglicherweise sogar ein avWS zu induzieren in der Lage sind – eine Vermutung die in der Vergangenheit wiederholt geäußert wurde [1;10;11;23;37;38;70;99;100]. Beruhend auf dieser Vorstellung wurde bereits bei der Fallzahlplanung der vorliegenden Studie von einer Häufigkeit ausgegangen, die wesentlich höher als 1% liegt und nun auch in etwa den Ergebnissen entspricht. Da im Rahmen dieser Studie weder eine genetische Untersuchung auf die verschiedenen von-Willebrand-Syndrome hin, noch eine Untersuchung des

thrombozytären von-Willebrand-Faktors erfolgte, bleibt die Differenzierung zwischen hereditärer und erworbener Form letztendlich unsicher. Aufgrund der erhobenen Blutungsanamnesen ergab sich bei keinem der betroffenen Patienten ein eindeutiger Hinweis auf eine erbliche Form des von-Willebrand-Syndroms – letztlich ausschließen kann man dies lediglich aufgrund der Anamnese aber nicht sicher.

Der Vergleich der Häufigkeiten erworbener qualitativer von-Willebrand-Syndrome entspricht unter diesen Annahmen somit näherungsweise dem Vergleich pathologischer Ergebnisse in der Elektrophorese zwischen den Gruppen (vgl. 4.2.3.). Somit würde sich ergeben, dass es keine Häufung qualitativer von-Willebrand-Defekte in der Gruppe der blutenden Patienten gibt, was letztendlich den Schluss nahe legte, dass diese in der Entwicklung von Blutungen keine Rolle spielen. Dies widerspricht den Ergebnissen der einzigen zu diesem Thema bisher durchgeführten Untersuchung [93], wobei anzumerken bleibt, dass diese an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt wurde und Medikamente, welche die plasmatische oder thrombozytäre Gerinnung beeinflussen, hierbei als Ausschlusskriterien formuliert waren. Es stellt sich somit die Frage, in wie fern diese Population überhaupt der klinischen Situation des „typischen“ Patienten mit Blutungen aus Angiodysplasien gerecht wird. Zudem werden durch eine solche Selektion in einem untersuchten Patientenkollektiv exogene, blutungsfördernde Faktoren bereits im Vorfeld eliminiert, so dass es nicht unerwartet kommt, dass die übrigbleibenden Patienten mit positiver Blutungsanamnese eine endogene Beeinträchtigung der Gerinnung aufweisen. Es gilt aber auch folgendes zu bedenken: Fraglich ist, ob die Zuordnung von Patienten zur Gruppe B, also der Gruppe nicht-blutender Patienten, in einer weiteren Beobachtung der entsprechenden Patienten Bestand hätte. Während bekannt ist, dass Patienten mit Blutungen aus Angiodysplasien, auch nach therapeutischer Intervention, in hoher Anzahl zu Rezidiven neigen, ist über den Verlauf asymptomatischer Patienten mit Angiodysplasien nichts bekannt; zum jetzigen Zeitpunkt gibt es diesbezüglich keine bekannten Studien. Da gezeigt werden konnte, dass innerhalb der untersuchten Population das durchschnittliche Alter der Patienten mit Blutungen wesentlich höher lag als das bei

Probanden ohne positive Blutungsanamnese, stellt sich die Frage, ob nicht viele, möglicherweise sogar der überwiegende Anteil der zunächst asymptomatischen Patienten, nicht doch noch im Laufe der Zeit Blutungen aus Angiodysplasien entwickeln. Die Zuordnung zur Gruppe B wäre dann nur dem zufälligen, „verfrühten“ Beobachtungszeitpunkt zu verdanken. Denkbar wäre es, dass dabei v.a. solche Patienten Blutungsepisoden entwickeln, welche einen Defekt des von-Willebrand-Faktors aufweisen. Dadurch oder auf dem Boden dieser Prädisposition und dem Hinzutreten weiterer Faktoren (z.B. antithrombozytäre Medikation; vgl 4.3.) könnte es zu einer nicht mehr kompensierbaren Beeinträchtigung der Hämostase kommen und das Auftreten von Blutungen begünstigt werden [8]. Weiterhin könnte durch den Zusammenhang des Lebensalters mit der Anzahl der Angiodysplasien einerseits und einem scheinbaren Zusammenhang zwischen Anzahl der Angiodysplasien und dem Verlust hochmolekularer Multimere andererseits das Auftreten von Defekten des von-Willebrand-Faktors im Alter begünstigt und Blutungen somit gefördert und unterhalten werden. Hinsichtlich dieser Fragestellung wäre es hilfreich, Patienten mit asymptomatischen Angiodysplasien auf Defekte des von-Willebrand-Faktors hin zu untersuchen und das Auftreten von Blutungen in einem lange genug gewählten follow-up zwischen Patienten mit und ohne Defekte des von-Willebrand-Faktors zu vergleichen.

Es muss klar sein, dass eine Multimer-Elektrophorese nur eine strukturelle Veränderung des von-Willebrand-Faktors aufzudecken vermag. Wie bereits zuvor erwähnt, spielen bei der Entstehung eines avWS auch z.B. Adsorption des von-Willebrand-Faktors an Zellen im Rahmen maligner Grunderkrankungen, gegen Epitope des von-Willebrand-Faktors gerichtete Antikörper bei lymphoproliferativen Erkrankungen oder Veränderungen in der Synthese des vWF bei Hypothyreose – um nur einige zu nennen – eine Rolle [13;19;20;25;45;75;92;94]. Diese Typen des erworbenen von-Willebrand-Syndroms gehen scheinbar überwiegend, aber nicht immer – gewissermaßen als gemeinsame Endstrecke – mit einer Veränderung des Multimermusters des von-Willebrand-Faktors einher [20;60;74] und können daher in der Elektrophorese zumindest teilweise nicht erkannt werden. Für die Identifikation dieser Patienten bedürfte es weiterführender und auf

einen speziellen Verdacht hin ausgerichteter Untersuchungen. Auch der PFA-Test könnte hier möglicherweise Patienten identifizieren, welche mittels Multimeranalyse nicht als betroffen erkannt werden. Durch die Einschränkung auf die Elektrophorese als einzige definitive diagnostische Methode im Rahmen der Studien-Diagnostik wäre es somit denkbar, dass die Anzahl der Patienten mit erworbenem von-Willebrand-Syndrom innerhalb des untersuchten Kollektivs unterschätzt wird. Dennoch scheint dieses Vorgehen angemessen, denn die Wertigkeit des PFA-Tests in der Diagnostik der von-Willebrand-Syndrome ist noch nicht abschließend beurteilt. Aktuelle Leitlinien sehen den PFA-Test als fakultative Untersuchung oder allenfalls als der Blutungszeit zwar etwas überlegene, grundsätzlich aber äquivalente Untersuchung einordnen [49;52;60;78].

4.3. Einfluss aggregationshemmender und antikoagulatorischer Medikamente auf die Entwicklung gastrointestinaler Blutungen aus Angiodysplasien

Bei 23 Patienten der Gruppe A konnte eine aggregationshemmende Medikation festgestellt werden, wobei acht dieser Patienten unter einem kombinierten antithrombozytären Therapieregime mittels Acetylsalicylsäure und einem Thrombozytenaggregationshemmer standen. Da Acetylsalicylsäure zur irreversiblen Hemmung der thrombozytären Cyclooxygenase führt, bewirkt sie eine die Einnahme um Tage überdauernde Hemmung der Thrombozytenaggregation. Dieser oft therapeutisch genutzte Umstand stellt einen Eingriff in das sensible System der primären Hämostase dar. So kann bereits die alleinige ASS-Einnahme die Blutungszeit betroffener Patienten verlängern und das Auftreten von bzw. die Prolongation entstandener Blutungen begünstigen. Weiter verstärkt werden kann diese blutungsbegünstigende Wirkung z.B. durch eine Komedikation, die ebenfalls die Hämostase beeinträchtigt. Zu nennen wäre hier v.a. die gemeinsame Therapie mit ASS und einem Thrombozytenaggregationshemmer, da beide Medikamente in die primäre Hämostase eingreifen und sich in ihrem Effekt gegenseitig verstärken. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass Patienten der Gruppe A signifikant häufiger unter einer antithrombozytären Medikation standen als Patienten der Gruppe B. Obwohl eine solche Medikation eine kausale Erklärung für ein gehäuftes Auftreten von Blutungen, eben auch aus

gastrointestinalen Angiodysplasien, liefern kann, bleibt zu bedenken, dass die Häufung einer bestimmten Medikation der Häufung einer Grunderkrankung oder zumindest eines Formenkreises entsprechen kann. In diesem speziellen Fall dürfte man somit vermuten, dass innerhalb der Gruppe A mehr solcher Patienten anzutreffen sind, die unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems leiden. Da Angiodysplasien zum einen Veränderungen der Gefäße darstellen, zum anderen die Rolle einer lokalen Hypoxie auf dem Boden kardiovaskulärer Erkrankungen in der Entstehung von Angiodysplasien immer wieder diskutiert wird [2;64] und letztendlich kardiovasuläre Risikofaktoren auch als Risikofaktoren für die Entstehung von Angiodysplasien angesehen werden [64], ist es wahrscheinlich, dass betroffene Patienten zur Entwicklung von Angiodysplasien prädisponiert sein könnten [96]. Weiterhin bleibt zu bedenken, dass kardiovaskuläre Erkrankungen oft auch Erkrankungen des höheren Lebensalters darstellen und Patienten der Gruppe A nun, wie zuvor bereits erwähnt, signifikant älter waren als die Probanden der Kontrollgruppe. Denkbar wäre also, dass es sich bei dem gefundenen Gruppenunterschied bezüglich einer thrombozytenaggregationshemmenden Medikation um eine Art Bias handelt: Zum einen bereits aufgrund der Altersstruktur innerhalb beider Gruppen aber auch durch die Möglichkeit, dass Patienten mit kardiovasulären Erkrankungen, möglicherweise aufgrund eines potenziell höheren Risikos Angiodysplasien zu entwickeln, verstärkt der Gruppe A zugeordnet wurden. Diese Überlegung wird durch das Ergebnis der multivariaten Betrachtung (vgl. 3.3.) gestützt. Andererseits könnte es sich ebenso um einen kausalen Zusammenhang handeln, wobei ein medikamentöser Eingriff in die primäre Hämostase tatsächlich das Auftreten gastrointestinaler Blutungen aus Angiodysplasien begünstigt und unterhält. Letztlich kann natürlich auch die Kombination beider Faktoren eine Rolle spielen.

Eine weitere potenziell blutungsbegünstigende Medikation besteht in der Einnahme von Kumarinderivaten, welche die Synthese Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) in der Leber verhindern. So konnte in der Tat ein signifikanter Unterschied bezüglich der Kumin-Einnahme zwischen Patienten der Gruppe A und B festgestellt werden, wobei Patienten der

Gruppe A häufiger unter oraler Antikoagulation standen als die Probanden des Kontrollkollektives. Hier gelten fast uneingeschränkt die Anmerkungen, die schon zur antithrombozytären Medikation geäußert wurden: Zum einen fördert und unterhält eine antikoagulatorische Therapie Blutungen. Zum anderen gilt es auch hier zu bedenken, welches die typischen Indikationen für eine dauerhafte orale Antikoagulation darstellen: Zu nennen sind vor allem die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, höhergradige Herzinsuffizienzen mit bestimmten Risikofaktoren, sowie der Zustand nach Herzklappen-Ersatz. Die Indikation des oral antikoagulierten Patienten der Gruppe B war aufgrund eines Budd-Chiari-Syndroms auf dem Boden eines Anti-Phospholipid-Syndroms gegeben; andere Indikationen existieren zwar, wurden innerhalb des Studienkollektives jedoch nicht gefunden. Es ist augenscheinlich, dass die Häufung dieser Medikation erneut mit dem gehäuften Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen einhergeht oder eine ausgeprägtere Komorbidität der Probanden der Gruppe A gegenüber der Gruppe B, möglicherweise aufgrund des Alters, widerspiegeln könnte.

4.4. Angiodysplasien sind überwiegend im oberen Dünndarmdrittel lokalisiert

Der erste durchaus überraschende Befund, der sich aus den vorliegenden endoskopischen Daten ergab war die Tatsache, dass innerhalb des vorliegenden Patientenkollektives die meisten Angiodysplasien im Dünndarm gefunden wurden – 53% der Gefäßmissbildungen waren hier lokalisiert. In beiden Gruppen zeigte sich zudem, dass das obere Dünndarmdrittel am meisten zu diesem Ergebnis beiträgt. Erst an zweiter Stelle folgt in der Häufigkeit das Kolon mit seinen verschiedenen Anteilen; hier fanden sich immerhin noch 27,7% aller diagnostizierten Angiodysplasien. Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, als die vorherrschende Meinung die ist, dass die überwiegende Anzahl der Angiodysplasien im Dickdarm, v.a. im rechtsseitigen Kolon zu finden seien [34;47;64;93;96]. Diese Ansicht stammt jedoch aus der Zeit, in der die Dünndarmdiagnostik nur begrenzt möglich war. Eine kürzlich publizierte Studie machte bereits darauf aufmerksam, dass bei Patienten mit Angiodysplasien, die in Ösophagogastroduodenoskopie und/oder Koloskopie gesichert wurden, eine Kapselendoskopie oft den Nachweis weiterer

Angiodysplasien erbringt [65]. Unsere Erkenntnis könnte auch zu einem Umdenken in der Pathogenese der Angiodysplasien führen: Die Vermutung, Angiodysplasien entstünden aufgrund chronisch-venöser Obstruktion, wurde auf der Beobachtung begründet, dass diese hauptsächlich im rechten Teil des Kolons, besonders im Coekum zu finden sind, wo eine gegenüber anderen Darmabschnitten erhöhte Wandspannung häufig zu einer venösen Abflussbehinderung des Blutes führen soll [6;64]. Um jedoch wirklich eine allgemeingültige Aussage über das Verteilungsmuster von Angiodysplasien treffen zu können wäre es nötig, eine entsprechende Studie mit gezielt dieser Fragestellung an einem größeren Patientenkollektiv und angepassten Ausschlusskriterien durchzuführen.

Diagnostisch implizieren die vorliegenden Daten, dass sich beim Vorfinden gastrointestinaler Angiodysplasien in den endoskopischen Routineuntersuchungen (ÖGD und Koloskopie), zumindest bei blutenden Patienten, eine frühzeitige Dünndarmdiagnostik mittels Kapselendoskopie oder, bei gleichzeitig möglicher therapeutischer Intervention, eine Intestinoskopie bzw. Doppelballonenteroskopie empfiehlt.

Weiterhin auffällig war, dass Patienten der Gruppe A signifikant mehr Angiodysplasien aufwiesen als die Kontrollprobanden der Gruppe B; in der Größenverteilung der gefundenen Angiodysplasien unterschieden sich die Gruppen hingegen nicht signifikant voneinander. Dies legt den Schluss nahe, dass Patienten mit einer Vielzahl gastrointestinaler Angiodysplasien eher von hämodynamisch- oder hämoglobinwirksamen Blutungen bedroht sind als Patienten mit wenigen Angiodysplasien, wohingegen die Größe der Angiodysplasien nicht zwangsläufig, wie vielleicht intuitiv vermutet, mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher zu gehen scheint.

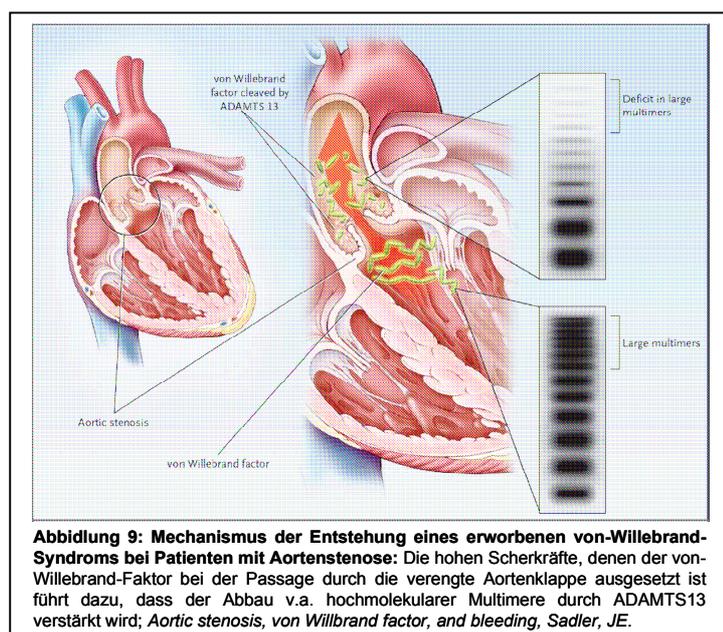
Eine weitere Beobachtung, die sich auf die vorliegenden Daten stützt, ist die, dass es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl gefundener Angiodysplasien und dem Alter der Patienten zu geben scheint, wobei die Anzahl der Gefäßmissbildungen mit steigendem Lebensalter ebenfalls zunimmt. Dies stützt die Annahme, dass Angiodysplasien überwiegend degenerativ bedingt sind

und somit in höherem Lebensalter, möglicherweise auf dem Boden einer Prädisposition entstehen [6;30]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Anzahl der Gefäßmissbildungen die Wahrscheinlichkeit steigt, der Gruppe A zugeordnet zu werden. Anders formuliert kann man sagen, dass Patienten mit vielen Angiodysplasien mit höherer Wahrscheinlichkeit eine positive Blutungsanamnese aufweisen als solche Patienten mit weniger zahlreichen. Da Alter und Anzahl der Angiodysplasien miteinander in Beziehung zu stehen scheinen und sich jeder diese Faktoren wiederum signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet ist es schwierig, eine Aussage darüber zu treffen, ob diese nun jeweils eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung gastrointestinaler Blutungen aus Angiodysplasien darstellen.

Auf der Basis der vorliegenden Daten lässt sich dies jedoch naturgemäß nur als Vermutung formulieren; um diese These zu verifizieren, bedürfte es einer endoskopisch-klinischen follow-up Studie, die sowohl den Verlauf der Entwicklung von Angiodysplasien innerhalb eines Patientenkollektives als auch das Auftreten von Blutungen zunächst asymptomatischer Patienten (z.B. Nachuntersuchung der Nichtbluter in einem follow-up von 10 Jahren) zur Fragestellung haben müsste.

4.5. Echokardiographische Befunde und Heyde-Syndrom

Besonderes Augenmerk wurde in dieser Studie auf das Vorhandensein von Aortenklappenvitien, insbesondere -stenosen gelegt. Diese spezielle Aufmerksamkeit sollte in erster Linie der Fragestellung nach dem so genannten Heyde-Syndrom Rechnung tragen. In seiner ursprünglichen Bedeutung umschrieb dieses Syndrom das Zusammentreffen von Aortenstenosen und gastrointestinalen Blutungen



allgemein, wobei der Begriff mittlerweile für den speziellen Fall der Blutung aus gastrointestinalen Angiodysplasien benutzt wird [44;96]. Das Risiko, eine gastrointestinale Blutung zu entwickeln, wurde beim Vorliegen einer Aortenklappenstenose bis zu 100fach erhöht vermutet [47]. Ein möglicher pathogenetischer Zusammenhang war lange Zeit unbekannt, wird inzwischen aber in einem durch die Aortenstenosen bedingten Defekt des von-Willebrand-Faktors gesehen [74;96-98]. Zudem wurde die Vermutung formuliert, dass durch die bei Aortenstenosen entstehende Hypoxie die Verletzlichkeit betroffener Gewebe erhöht und somit die Entstehung von Blutungen begünstigt werden kann [3;6]. Das Heyde-Syndrom wird somit aktuell nicht mehr als monokausale Verknüpfung zwischen Aortenstenosen und Defekten des von-Willebrand-Faktors gesehen, sondern als ein multifaktorielles Geschehen [84]. Mehrfach konnten gezeigt werden, dass Aortenstenosen in der Tat häufig zum Verlust hochmolekularer Multimere des von-Willebrand-Faktors führen [19;21;74;95]. Auch hier stellt sich jedoch die Frage, ob diese Defekte in der Entwicklung gastrointestinaler Blutungen eine relevante Rolle spielen. Außerdem wird die Aortenstenose immer wieder als ein möglicher Risikofaktor auch für die Entstehung von Angiodysplasien gesehen und bei Patienten mit gastrointestinalen Angiodysplasien – symptomatisch oder asymptomatisch – gehäuft beobachtet [64]. Es wird vermutet, dass hämodynamisch relevante Aortenstenosen zu einer Minderperfusion des Gastrointestinaltraktes führen und die Gewebshypoxie die Entstehung von Angiodysplasien zu induzieren vermag [84].

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnten bei insgesamt 16 von 60 echokardiographisch untersuchten Patienten (26,7 %) Aortenklappenstenosen verschiedenen Grades diagnostiziert werden. Im Vergleich zeigte sich jedoch keine signifikante Häufung von Aortenklappenstenosen in der Gruppe der Patienten mit positiver Blutungsanamnese. Weiterhin ergab sich ebenfalls kein Hinweis darauf, dass Patienten mit Aortenstenosen mehr Angiodysplasien aufweisen als andere Patienten. Pate et al. haben in einem Review gezeigt [64], dass es einen vorhandenen, wenn auch schwach ausgeprägten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Aortenklappenstenosen und Angiodysplasien zu geben scheint. Sie stellten dabei allerdings auch fest, dass fraglich bleibt, ob es

sich dabei um eine echte Kausalität handelt. Ob es ein gehäuftes Aufeinandertreffen von Angiodysplasien und Aortenklappenstenosen gibt, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht untersuchen, da alle Patienten Angiodysplasien aufweisen mussten, um überhaupt eingeschlossen werden zu können. Ein Vergleich gegenüber dem Auftreten der Aortenklappenstenosen in der Normalbevölkerung wäre zwar möglich – scheitert aber am Fehlen verlässlicher alterskorrigierter Angaben zur Prävalenz. Allerdings scheinen bis zu 40% der älteren Patienten zumindest von leichtgradigen valvulären Aortenstenosen betroffen zu sein [51], womit eine Häufung innerhalb des untersuchten Kollektives nicht festzustellen wäre. Zu einem validen Vergleich der Prävalenzen dürfte das untersuchte Kollektiv hinsichtlich der Fallzahl zu klein sein.

Anhand der vorliegenden Daten konnte kein Hinweis gefunden werden, dass das Vorliegen einer valvulären Aortenstenose einen eigenständigen Risikofaktor auf die Entwicklung von Blutungen aus koexistenten Angiodysplasien darstellt. Auffällig war die Tatsache, dass solche Patienten mit Aortenklappenstenose – unabhängig von ihrer Blutungsanamnese – ein durchschnittlich 5,5 Jahre höheres Lebensalter aufwiesen als Patienten ohne entsprechenden echokardiographischen Befund. Dieses Ergebnis geht konform mit der Erkenntnis, dass Aortenklappenstenosen überwiegend degenerativ bedingt und somit in höherem Alter öfter anzutreffen sind als in jungen Jahren.

Erneut konnte gezeigt werden, dass qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors im Sinne eines Verlustes oder der relativen Abnahme der hochmolekularen Multimere gehäuft bei solchen Patienten auftreten, die eine Aortenklappenstenose aufweisen. Es wäre jedoch durchaus denkbar, dass diese Störung der Hämostase eine wesentliche Grundlage für das Auftreten chronisch-rezidivierender Blutungen darstellen kann, wie sie bei vielen Patienten mit Angiodysplasien gefunden werden. Möglicherweise bedarf es aber eben nicht nur dieses vWF-Defektes, sondern oft auch eines weiteren, die Blutgerinnungssysteme beeinflussenden Faktors. Häufig dürfte dies die Einnahme gerinnungshemmender Medikamente darstellen [8], was, wie in 4.3. ausgeführt, innerhalb der Gruppe A bedeutend häufiger anzutreffen war als in Gruppe B. So könnte auf dem

Boden eines Heyde-Syndroms mit resultierendem Verlust hochmolekularer Multimere des vWF und einer gesteigerten Verletzlichkeit der Mukosa des Magen-Darm-Traktes eine prädisponierende Ausgangssituation geschaffen sein, welche beim Hinzutreten weiterer ungünstiger Faktoren nicht mehr dauerhaft kompensiert werden kann.

Kritisch anzumerken bleibt dahingehend, dass Veyradier et al. auch bei Patienten ohne orale Antikoagulation oder antithrombozytäre Medikamente zeigten, dass innerhalb ihres untersuchten Kollektives im Vergleich der Patienten mit einer positiven Blutungsanamnese aus Angiodysplasien gegenüber solchen mit asymptomatischen Gefäßmissbildungen gehäuft Patienten gefunden wurden, welche den Verlust oder die relative Abnahme hochmolekularer Multimere aufwiesen und dass valvuläre Aortenstenosen ebenfalls häufiger angetroffen wurden [93]. Dies impliziert, dass entgegen der zuvor formulierten Vermutung eben doch Defekte des von-Willebrand-Faktors alleine, zumindest bei einigen Patienten, GI-Blutungen aus Angiodysplasien zu fördern in der Lage zu sein scheinen.

4.6. Wertigkeit anderer diagnostischer Verfahren hinsichtlich qualitativer Defekte des von-Willebrand-Faktors gegenüber der Elektrophorese

Wie bereits zuvor beschrieben, gestaltet sich die Diagnostik qualitativer von-Willebrand-Syndrome schwierig. Zwar sind verschiedene Methoden der Basisdiagnostik wie vWF-Antigen, -Aktivität und mittlerweile auch der PFA-Test weithin verfügbar, ein sicherer Nachweis des Verlustes hochmolekularer Multimere mittels des etablierten Verfahrens der Elektrophorese ist jedoch nur an wenigen, spezialisierten Zentren möglich. Sie bedarf zudem einiger Expertise um, bei schlechter Standardisierbarkeit der Methode, die Ergebnisse korrekt zu interpretieren [80]. Um so mehr stellt sich die Frage nach der Aussagekraft weithin verfügbarer Untersuchungsmethoden. Deshalb soll hier abschließend die Wertigkeit verschiedener diagnostischer Möglichkeiten gegenüber der Multimerelektrophorese eingeschätzt werden.

Innerhalb der untersuchten Population konnte gezeigt werden, dass die isolierte Betrachtungen von vWF-Antigen und -Aktivität keine gute Aussagekraft hinsichtlich des Verlustes oder der relativen Abnahme hochmolekularer Multimere aufweist, wenngleich dies vom Wert des vWF-Antigens naturgemäß auch nicht zu erwarten gewesen wäre. Die Einführung der Ratio aus vWF-Aktivität und -Antigen scheint hier weiterzuhelfen. Es konnte gezeigt werden: Je niedriger der errechnete Quotient lag, umso wahrscheinlicher war es, dass die Elektrophorese den Verlust hochmolekularer Mutlimere aufdeckte. Legt man den Grenzwert des Quotienten entsprechend gängiger Empfehlungen bei 0,7 fest [20;60], so zeigt sich, dass ein pathologischer Quotient häufig mit ebenfalls einem pathologischen Multimerenmuster in der Elektrophorese einhergeht. Dabei wird eine Spezifität von immerhin 86% bei einer Sensitivität von allerdings nur 47,8% erreicht. Innerhalb des untersuchten Kollektivs hätte sich somit die alleinige Verwendung des Aktivitäts-Antigen-Quotienten nicht zum Screening auf von-Willebrand-Defekte mangels Sensitivität geeignet. Weiterhin zeigte sich, dass eine Beziehung zwischen den Ergebnissen des PFA-Tests und dem Ausfall der Elektrophorese besteht: Anhand der kategorisierten Bewertung der Verschlusszeiten, bezogen auf den Referenzbereich in verlängert und normal, konnte mittels des CADP eine Sensitivität von 47,8% bei einer Spezifität von nur 79,1% erreicht werden. Auch durch Kombination von CEPI und CADP konnte keine wesentliche Verbesserung erzielt werden. Die Kombination von Ratio, CEPI und CADP hingegen führte zu einer Steigerung der Spezifität bis 93%. Allerdings muss dabei erwähnt werden, dass auch durch eine Festlegung des cut-offs des Quotienten aus Aktivität und Antigen bei 0,6 hinsichtlich Sensitivität und Spezifität vergleichbare Werte erreicht werden konnten wie im Tripple Test aus Quotienten (cut-off 0,7), CEPI und CADP. In Sachen Spezifität konnte nur ein „non-closure“, also verlängerte Verschlusszeiten >300s, in beiden Messzellen noch bessere Werte aufweisen, mit einer Spezifität von 97,7% bei einer Sensitivität von allerdings nur noch 21,7%.

Retrospektiv betrachtet zeigte sich, dass keines der verwandten Verfahren zur Basisuntersuchung in der von-Willebrand-Diagnostik sich als Screeningmethode innerhalb dieser Studie bewährt hätte.

Eine Steigerung der Sensitivität wäre möglich gewesen, z.B. durch Variation der Aktivitäts-Antigen-Ratio, allerdings auf Kosten der Spezifität. Die höchstmögliche Spezifität hingegen hätte in der Tat der PFA Test geliefert, wobei ein non-closure in beiden Messzellen eine Spezifität von fast 98% aufweisen konnte. Mit einer Sensitivität von nur knapp über 20% scheint diese Methode als Screening-Verfahren jedoch unbrauchbar. Insgesamt scheint es somit fraglich, ob die Ermittlung der PFA-Verschlusszeiten als Screeningmethode auf von-Willebrand-Syndrome mit Verlust der hochmolekularen Multimere geeignet ist. Es muss allerdings noch einmal erwähnt werden, dass alle Berechnungen in Bezug auf die Elektrophorese durchgeführt werden, wobei durch die Elektrophorese einige Typen des von-Willebrand-Syndroms, auch der erworbenen Formen, nicht erkannt werden; der PFA-Test sollte der Elektrophorese dahingehend überlegen sein. Die schlechten Ergebnisse des PFA-Tests diesbezüglich könnten also ebenso auf eine mangelhafte Sensitivität und Spezifität der Elektrophorese gegenüber dieser Formen des von-Willebrand-Syndroms zurückzuführen sein, sollten diese in der untersuchten Population gehäuft vorzufinden sein. Diese Frage kann hier nicht abschließend geklärt werden. Aus diesen Gründen sollen obige Ausführung zur Wertigkeit des PFA-Tests wie auch der anderen diagnostischen Verfahren stets nur auf die Ergebnisse der Elektrophorese und somit auf die Fragestellung nach qualitativen Defekten des von-Willebrand-Faktors mit Verlust oder relativer Abnahme der hochmolekularen Multimere bezogen werden. In der Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen hat der PFA-Test mittlerweile einen festen Stellenwert. Es gilt auch die Frage zu stellen, ob nicht möglicherweise einige Befunde, welche nur mittels der Elektrophorese erkannt werden können, überhaupt mit einer relevanten Beeinträchtigung der Hämostase einhergehen. Möglicherweise liefert der PFA-100 diesbezüglich sogar eine klinisch wichtigere Information.

Die ausgeführten Darlegungen gehen konform mit einer kürzlich veröffentlichten Studie: Die Autoren kommen bezüglich der diagnostischen Wertigkeit der untersuchten Methoden ebenfalls zu dem Schluss, dass die einzelnen Verfahren sowie eine Kombination daraus keine ausreichende

Sensitivität aufweisen, um strukturelle Defekte des von-Willebrand-Faktors sicher nachweisen zu können [9].

5. Zusammenfassung

Im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich bei 23 der 66 untersuchten Patienten eine auffällige Verteilung der Multimere in der Gelelektrophorese. Somit ergaben sich qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors bei *mindestens* 34,8% der Patienten, da davon ausgegangen werden muss, dass einige, v.a. der erworbenen Formen des von-Willebrand-Syndroms durch die Multimeranalyse nicht aufgedeckt werden können [20;60;74]. Als Hinweis darauf kann die Tatsache angesehen werden, dass im PFA-100 Analyser sechs weitere Patienten pathologische Verschlusszeiten in beiden Messzellen aufwiesen, ohne dass diese ausreichend durch eine medikamentöse Therapie erklärbar wären. Somit darf insgesamt bei 43,9% der Patienten zumindest von einer relevanten Störung der primären Hämostase ausgegangen werden, wobei ein großer Anteil davon durch Defekte des von-Willebrand-Faktors bedingt ist. Selbst wenn man nur die als gesichert zu betrachtenden Patienten mit pathologischem Elektrophorese-Ergebnis einbezieht, tritt das von-Willebrand-Syndrom deutlich häufiger auf als man es derzeit erwarten würde [8;60;69;74].

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit positiver und negativer Blutungsanamnese konnten qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors mit dem Verlust hochmolekularer Multimere nicht signifikant gehäuft in einer der Gruppen gefunden werden. Die oft zitierte Vermutung, qualitativen Defekten des von-Willebrand-Faktors käme eine besondere Rolle in der Entstehung von Blutungen aus Angiodysplasien zu [67;76;93], lässt sich somit anhand der vorliegenden Daten nicht erhärten. Dabei gilt es zu bedenken: Aufgrund des Altersunterschiedes zwischen beiden Gruppen scheint es denkbar, dass ein großer Teil solcher Patienten, die im Rahmen dieser Studie als „nicht-blutend“ klassifiziert wurden, möglicherweise zukünftig in hoher Anzahl doch noch gastrointestinale Blutungsepisoden erleiden könnten. Es stellt sich insbesondere die Frage, ob davon vermehrt solche Patienten mit einem von-Willebrand-Syndrom betroffen sind. Letztlich vermag eine endoskopisch-klinische follow-up Studie diese Fragestellung besser zu beantworten. Da auch gezeigt werden konnte, dass Patienten mit positiver Blutungsanamnese signifikant häufiger sowohl unter antithrombozytärer Medikation als auch unter oraler Antikoagulation standen als die nicht-

blutende Vergleichsgruppe wäre es denkbar, dass ein von-Willebrand-Defekt bei entsprechender Komedikation nicht mehr dauerhaft kompensiert werden kann und es mitunter deshalb bei solchen Patienten zum Auftreten relevanter Blutungen aus Angiodysplasien kommt [8]. In der Zusammenschau aller Ergebnisse scheint es daher, trotz oberflächlich entgegengesprechender Datenlage, unwahrscheinlich, dass Defekte des von-Willebrand-Faktors in der Blutungsentstehung aus gastrointestinalen Angiodysplasien keine Rolle spielen sollen: Alleine schon das häufige Auftreten dieser als selten angesehenen Erkrankung innerhalb eines Kollektives von Patienten mit Angiodysplasien dürfte dieser Ansicht gegenwärtig widersprechen.

Vom endoskopischen Standpunkt interessant war die Feststellung, dass die Mehrzahl der gefundenen Angiodysplasien, entgegen derzeitiger Vorstellung, nicht im rechten Kolon [34;47;64;93;96], sondern ganz eindeutig im Dünndarm zu finden waren. Diese Erkenntnis müsste dazu führen, dass man die derzeit geläufigen Vorstellungen über die Entstehung der Angiodysplasien überdenkt. Weiterhin scheint es vom klinischen Standpunkt somit bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen und gesicherten Angiodysplasien unverzichtbar, eine Dünndarmdiagnostik anzustreben. Dies kann auch mittels Intestinoskopie erfolgen, wenn Doppel-/Singleballon-Enteroskopie oder Kapselendoskopie nicht verfügbar sind.

Erneut konnte gezeigt werden, dass Patienten mit valvulären Aortenstenosen gehäuft Defekte des von-Willebrand-Faktors aufweisen, wobei es aber nicht zu einem verstärkten Auftreten von Aortenklappenstenosen bei Patienten mit positiver Blutungsanamnese kam. Das Heyde-Syndrom als echte Entität konnte damit nicht belegt werden.

Zum Screening auf qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors bei Patienten mit Angiodysplasien scheint es derzeit kein aussagekräftiges, breit verfügbares Routineverfahren zu geben. Im Vergleich gegenüber der Elektrophorese als Standardverfahren zur Diagnostik struktureller Defekte des von-Willebrand-Faktors zeigten sich neben der vWF-Aktivität auch der Aktivitäts/Antigen-Quotient, sowie die in-vitro Blutungszeit, gemessen mittels des PFA-100™-

Analysers, hinsichtlich eines guten Verhältnisses zwischen Sensitivität und Spezifität deutlich unterlegen. Als Screeningverfahren unter der gegebenen Fragestellung wäre zumindest eine hohe Sensitivität und/oder ein hoher negativ prädiktiver Wert wünschenswert. In beidem konnte der PFA-Test im Vergleich gegenüber der Multimerelektrophorese innerhalb des untersuchten Kollektives nicht überzeugen. Fraglich bleibt dabei jedoch die klinische Relevanz subtiler Defekte des von-Willebrand-Faktors, die in der Multimerelektrophorese gefunden werden, so dass der PFA-100 zwar in Sachen Sensitivität und Spezifität der Multimerelektrophorese unterlegen ist, als „Globaltest der primären Hämostase“ [78] jedoch möglicherweise oft die klinisch wichtigere Information bereitstellt.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Alhumood SA, Devine DV, Lawson L, Nantel SH, Carter CJ. Idiopathic immune-mediated acquired von Willebrand's disease in a patient with angiodysplasia: demonstration of an unusual inhibitor causing a functional defect and rapid clearance of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1999; 60(2):151-157.
- (2) Appleyard MN, Swain CP. Endoscopic difficulties in the diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2001; 7(3):308-312.
- (3) Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163(15):1821-1824.
- (4) Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, Galdabini J, Schapiro RH, Warshaw AL, Ottinger LW. Angiodysplasia of the right colon: a cause of gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol* 1977; 129(5):789-794.
- (5) Bhutani MS, Gupta SC, Markert RJ, Barde CJ, Donese R, Gopalswamy N. A prospective controlled evaluation of endoscopic detection of angiodysplasia and its association with aortic valve disease. *Gastrointest Endosc* 1995; 42(5):398-402.
- (6) Boley SJ, Brandt LJ. Vascular ectasias of the colon--1986. *Dig Dis Sci* 1986; 31(9 Suppl):26S-42S.
- (7) Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 2000; 108(3):524-527.
- (8) Budde U, Drewke E, Will K, Schneppenheim R. [Diagnostic standards of von Willebrand disease]. *Hamostaseologie* 2004; 24(1):12-26.
- (9) Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory testing for von Willebrand disease: contribution of multimer analysis to diagnosis and classification. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(5):514-521.
- (10) Cass AJ, Bliss BP, Bolton RP, Cooper BT. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia of the colon and acquired von Willebrand's disease. *Br J Surg* 1980; 67(9):639-641.
- (11) Duray PH, Marcal JM, Jr., LiVolsi VA, Fisher R, Scholhamer C, Brand MH. Gastrointestinal angiodysplasia: a possible component of von Willebrand's disease. *Hum Pathol* 1984; 15(6):539-544.
- (12) Dyszkiewicz-Korpanty A, Olteanu H, Frenkel EP, Sarode R. Clopidogrel anti-platelet effect: an evaluation by optical aggregometry, impedance aggregometry, and the platelet function analyzer (PFA-100). *Platelets* 2007; 18(7):491-496.
- (13) Eikenboom JC, Tjernberg P, Van M, V, Heering KJ. Acquired von Willebrand syndrome: diagnostic problems and therapeutic options. *Am J Hematol* 2007; 82(1):55-58.

- (14) Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(11):1281-1298.
- (15) Favaloro EJ. Clinical application of the PFA-100. *Curr Opin Hematol* 2002; 9(5):407-415.
- (16) Favaloro EJ, Kershaw G, Bukuya M, Hertzberg M, Koutts J. Laboratory diagnosis of von Willebrand disorder (vWD) and monitoring of DDAVP therapy: efficacy of the PFA-100 and vWF:CBA as combined diagnostic strategies. *Haemophilia* 2001; 7(2):180-189.
- (17) Federici AB. Use of intravenous immunoglobulin in patients with acquired von Willebrand syndrome. *Hum Immunol* 2005; 66(4):422-430.
- (18) Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg? *J Thromb Haemost* 2008; 6(4):565-568.
- (19) Federici AB, Budde U, Rand JH. Acquired von Willebrand syndrome 2004: International Registry--diagnosis and management from online to bedside. *Hamostaseologie* 2004; 24(1):50-55.
- (20) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, Meyer D, Rodeghiero F, Sadler JE. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000; 84(2):345-349.
- (21) Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007; 82(5):368-375.
- (22) Franchini M, Lippi G. Recent acquisitions in acquired and congenital von Willebrand disorders. *Clin Chim Acta* 2007; 377(1-2):62-69.
- (23) Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost* 1993; 70(3):546.
- (24) Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998; 91(4):1325-1331.
- (25) Galli-Tsinopoulou A, Stylianou C, Papaioannou G, Nousia-Arvanitakis S. Acquired von Willebrand's syndrome resulting from untreated hypothyroidism in two prepubertal girls. *Haemophilia* 2006; 12(6):687-689.
- (26) Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, Aktas B, Steigerwald U, Walter U, Schinzel R. Monitoring of clopidogrel action: comparison of methods. *Clin Chem* 2005; 51(6):957-965.
- (27) Gibbins JM. Platelet adhesion signalling and the regulation of thrombus formation. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 16):3415-3425.
- (28) Grant EC. Avoid hormones in gastrointestinal angiodysplasia. *Lancet* 2002; 360(9341):1254.
- (29) Grau AJ, Reiners S, Lichy C, Buggle F, Ruf A. Platelet function under aspirin, clopidogrel, and both after ischemic stroke: a case-crossover study. *Stroke* 2003; 34(4):849-854.
- (30) Gunnlaugsson O. Angiodysplasia of the stomach and duodenum. *Gastrointest Endosc* 1985; 31(4):251-254.

- (31) Hambleton J. Advances in the treatment of von Willebrand disease. *Semin Hematol* 2001; 38(4 Suppl 9):7-10.
- (32) Harrison P, Robinson M, Liesner R, Khair K, Cohen H, Mackie I, Machin S. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol* 2002; 24(4):225-232.
- (33) Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):312-319.
- (34) Hodgson H. Hormonal therapy for gastrointestinal angiodysplasia. *Lancet* 2002; 359(9318):1630-1631.
- (35) Homoncik M, Blann AD, Hollenstein U, Pernerstorfer T, Eichler HG, Jilma B. Systemic inflammation increases shear stress-induced platelet plug formation measured by the PFA-100. *Br J Haematol* 2000; 111(4):1250-1252.
- (36) Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3006-3012.
- (37) Inbal A. Acquired von Willebrand's disease, plasma cell dyscrasia, and angiodysplasia: more than a coincidence? *Isr J Med Sci* 1990; 26(9):518-519.
- (38) Inbal A, Bank I, Zivelin A, Varon D, Dardik R, Shapiro R, Rosenthal E, Shenkman B, Gitel S, Seligsohn U. Acquired von Willebrand disease in a patient with angiodysplasia resulting from immune-mediated clearance of von Willebrand factor. *Br J Haematol* 1997; 96(1):179-182.
- (39) Jilma B. Synergistic antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin detected with the PFA-100 in stroke patients. *Stroke* 2003; 34(4):849-854.
- (40) Junquera F, Feu F, Papo M, Videla S, Armengol JR, Bordas JM, Saperas E, Pique JM, Malagelada JR. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121(5):1073-1079.
- (41) Junquera F, Saperas E, Angles A, Abadia C, Monasterio J, Malagelada JR. Increased plasma fibrinolytic activity in bleeding gastrointestinal angiodysplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(2):199-205.
- (42) Junquera F, Saperas E, de T, I, Vidal MT, Malagelada JR. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4):1070-1076.
- (43) Jurk K, Kehrel BE. [Platelets and the new comprehension of haemostasis]. *Hamostaseologie* 2005; 25(1):39-49.
- (44) Knobloch W, Hauser E, Niehues R, Schiele T, Metzger G, Jacksch R. [Calcifying aortic valve stenosis and occult gastrointestinal hemorrhage (Heyde syndrome): description of 2 cases]. *Z Kardiol* 1999; 88(6):448-453.

- (45) Kos CA, Ward JE, Malek K, Sanchorawala V, Wright DG, O'Hara C, Connors L, Skinner M, Seldin DC. Association of acquired von Willebrand syndrome with AL amyloidosis. *Am J Hematol* 2007; 82(5):363-367.
- (46) Kottke-Marchant K, Powers JB, Brooks L, Kundu S, Christie DJ. The effect of antiplatelet drugs, heparin, and preanalytical variables on platelet function detected by the platelet function analyzer (PFA-100). *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5(2):122-130.
- (47) Kraft P, Hahn EG. [Heyde syndrome--association between calcifying aortic valve stenosis and gastrointestinal hemorrhage of uncertain origin]. *Med Klin (Munich)* 1993; 88(2):67-71.
- (48) Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Davidson RM, Ostgaard RA. Description of an in vitro platelet function analyzer--PFA-100. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21 Suppl 2:106-112.
- (49) Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, Peake IR, Pasi KJ. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 2004; 10(3):199-217.
- (50) Leibovitz E, Harpaz D, Elly I, Klepfish A, Gavish D. Persistent anemia in otherwise asymptomatic severe aortic stenosis: a possible indication for valve replacement? *Isr Med Assoc J* 2004; 6(7):400-402.
- (51) Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(5):1220-1225.
- (52) Lutze G, Kropf S. Bleeding time in vitro measured by the PFA-100 system: Pre-analytical conditions for blood collection. *LaboratoriumsMedizin* 2004; 28(5):463-469.
- (53) Madanick RD, Barkin JS. Hormonal therapy in angiodysplasia: should we completely abandon its use? *Gastroenterology* 2002; 123(6):2156-2157.
- (54) Mani H, Kirchmayr K, Klaffling C, Schindewolf M, Luxembourg B, Linnemann B, Lindhoff-Last E. Influence of blood collection techniques on platelet function. *Platelets* 2004; 15(5):315-318.
- (55) Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2004; 351(7):683-694.
- (56) Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, Retzios AD, Kapelan BA, Schwartz RS, Kessler C. Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* 2002; 99(2):450-456.
- (57) Mannucci PM, Federici AB. Management of inherited von Willebrand disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14(2):455-462.
- (58) Mehta PM, Heinsimer JA, Bryg RJ, Jaszewski R, Wynne J. Reassessment of the association between gastrointestinal arteriovenous malformations and aortic stenosis. *Am J Med* 1989; 86(3):275-277.

- (59) Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(11):1429-1436.
- (60) Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14(2):171-232.
- (61) Nishio K, Anderson PJ, Zheng XL, Sadler JE. Binding of platelet glycoprotein Iba α to von Willebrand factor domain A1 stimulates the cleavage of the adjacent domain A2 by ADAMTS13. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(29):10578-10583.
- (62) Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Herrera L, Tobal F, Davolos JR. Long-term outcome of argon plasma ablation therapy for bleeding in 100 consecutive patients with colonic angiodysplasia. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(10):1507-1516.
- (63) Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Varela E, Davolos JR. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(6):881-886.
- (64) Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, Webb JG. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(5):701-712.
- (65) Polese L, D'Inca R, Angriman I, Scarpa M, Pagano D, Ruffolo C, Lamboglia F, Sturniolo GC, D'Amico DF, Norberto L. Gastrointestinal telangiectasia: a study by EGD, colonoscopy, and capsule endoscopy in 75 patients. *Endoscopy* 2008; 40(1):23-29.
- (66) Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(3):330-335.
- (67) Ramsay DM, Buist TA, Macleod DA, Heading RC. Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. *Lancet* 1976; 2(7980):275-278.
- (68) Rivera M, Lucero J, Guerrero A, Marquez JL, Montes R, Suner M, Ruiz A., Valdivia MA, Mateos J. [Octreotide in the treatment of angiodysplasia in patients with advanced chronic renal failure]. *Nefrologia* 2005; 25(3):332-335.
- (69) Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood* 1987; 69(2):454-459.
- (70) Rosborough TK, Swaim WR. Acquired von Willebrand's disease, platelet-release defect and angiodysplasia. *Am J Med* 1978; 65(1):96-100.
- (71) Roschitz B, Thaller S, Koestenberger M, Wirnsberger A, Leschnik B, Fritsch P, Muntean W. PFA-100 closure times in preoperative screening in 500 pediatric patients. *Thromb Haemost* 2007; 98(1):243-247.
- (72) Ruggeri ZM. Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb Haemost* 2007; 98(1):55-62.
- (73) Ruggeri ZM, Ruggeri ZM. Platelet and von Willebrand factor interactions at the vessel wall. *Hamostaseologie* 2004; 24(1):1-11.

- (74) Sadler JE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med* 2003; 349(4):323-325.
- (75) Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC, Casais P, Salviu MJ, Lazzari MA. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution. *Haematologica* 2002; 87(3):264-270.
- (76) Satoh Y, Kita H, Kihira K, Mutoh H, Osawa H, Satoh K, Ido K, Sakata Y, Sugano K. Gastrointestinal angiodysplasia in a patient with type 2 von Willebrand's disease and analysis of exon 28 of the von Willebrand factor gene. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(12):2495-2498.
- (77) Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(6):935-942.
- (78) Schambeck C. PFA-100(R): Globaltest der primären Hämostase ? *LaboratoriumsMedizin* 2002; 26(11-12):557-562.
- (79) Schneppenheim R. [Molecular genetics of von Willebrand disease]. *Hamostaseologie* 2004; 24(1):37-43.
- (80) Schneppenheim R, Budde U. [Classification of von Willebrand disease]. *Hamostaseologie* 2004; 24(1):27-36.
- (81) Serebruany VL, Malinin AI, Pokov A, Barsness G, Hanley DF. Effects of clopidogrel and aspirin in combination versus aspirin alone on platelet activation and major receptor expression in diabetic patients: the PLavix Use for Treatment Of Diabetes (PLUTO-Diabetes) trial. *Am Heart J* 2008; 155(1):93-97.
- (82) Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood* 1996; 88(8):2939-2950.
- (83) Soskin P, Wiesel ML, Mossard JM, Arbogast R, Najib K, Grunebaum L, Sacrez A, Cazenave JP. [Von Willebrand factor in coronary disease]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87(1):85-93.
- (84) Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol* 2007; 115(1):77-78.
- (85) Thomas L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage ed. 2005.
- (86) Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, Eisert R, Ganser A, Budde U. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4):569-576.
- (87) Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: review and update. *Clin Chem* 2000; 46(8 Pt 2):1260-1269.

- (88) Tsai HM. Shear stress and von Willebrand factor in health and disease. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(5):479-488.
- (89) Tsai HM, Sussman II, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994; 83(8):2171-2179.
- (90) van Cutsem E, Piessevaux H. Pharmacologic therapy of arteriovenous malformations. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6(4):819-832.
- (91) van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 1990; 335(8695):953-955.
- (92) van Genderen PJ, Vink T, Michiels JJ, 't Veer MB, Sixma JJ, van Vliet HH. Acquired von Willebrand disease caused by an autoantibody selectively inhibiting the binding of von Willebrand factor to collagen. *Blood* 1994; 84(10):3378-3384.
- (93) Veyradier A, Balian A, Wolf M, Giraud V, Montembault S, Obert B, Dagher I, Chaput JC, Meyer D, Naveau S. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology* 2001; 120(2):346-353.
- (94) Veyradier A, Jenkins CS, Fressinaud E, Meyer D. Acquired von Willebrand syndrome: from pathophysiology to management. *Thromb Haemost* 2000; 84(2):175-182.
- (95) Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349(4):343-349.
- (96) Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, Lonn EM, Morgan DG. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev* 2003; 17(4):272-286.
- (97) Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992; 340(8810):35-37.
- (98) Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 347(11):858-859.
- (99) Wautier J, Caen JP, Rymer R. Angiodysplasia in acquired von Willebrand disease. *Lancet* 1976; 2(7992):973.
- (100) Woodlock TJ, Francis CW, Rowe JM, Brown MJ, Marder VJ. Prolonged remission after life-threatening gastrointestinal hemorrhage from coexistent angiodysplasia and acquired bleeding diathesis. *Am J Hematol* 1988; 27(2):125-131.

7. Anhang

Fragebogen zur Erhebung der Blutungsanamnese bei Patienten mit Angiodysplasien

Sie haben sich freundlicherweise bereit erklärt, an unserer Studie über Patienten mit Angiodysplasien teilzunehmen. Dafür noch einmal vielen Dank ! Allerdings benötigen wir noch einige Informationen. Deshalb würden wir Sie bitten, sich einige Minuten Zeit zu nehmen, um die folgenden Fragen möglichst genau und ausführlich zu beantworten.

1.) Gibt es bei Ihnen eine bekannte Blutungsneigung bzw. Blutstillungsstörung

Ja

Nein

Wenn ja, welcher Art und seit wann ? _____

2.) Gibt es in Ihrer Familie sog. „Bluter“, d.h. nahe Familienangehörige mit einer Blutungsneigung bzw. einer Blutstillungsstörung

Ja

Nein

Wenn ja, bei wem ? _____

3.) Leiden Sie unter häufigem und starkem Nasen- und/oder Zahnfleischbluten ?

Ja

Nein

4.) Haben sie häufig und schnell „blaue Flecken“ ?

Ja

Nein

5.) Treten bei Ihnen häufig Hauteinblutungen auf ?

Ja

Nein

6.) Haben sie festgestellt, dass es selbst bei kleineren Verletzungen (z.B. kleinere Schnittwunden etc.) lange – mehr als 3-5 min. – dauert, bis die Blutung zum Stillstand kommt ?

Ja

Nein

7. Anhang

7.) Wenn Sie schon einmal operiert wurden: Gab es im Anschluss an die Operation Probleme mit Nachblutungen o.ä. ?

Ja

Nein

Wenn ja, welcher Art ? _____

8.) Wenn Ihnen schon einmal ein Zahn gezogen wurde: Gab es im Anschluss an die Zahnextraktion Probleme mit Nachblutungen o.ä. ?

Ja

Nein

Wenn ja, welcher Art ? _____

9.) Für Frauen: Leiden Sie unter verlängerten und/oder verstärkten Regelblutungen ?

Ja

Nein

10.) Haben oder hatten Sie Blut im Urin ?

Ja

Nein

11.) Hatten Sie oben genannte Beschwerden bereits in der Kindheit ?

Ja

Nein

12.) Wissen Sie von nahen Verwandten, insbesondere Eltern und Geschwistern, dass sie eine oder mehrere der oben genannten Beschwerden haben ?

Ja

Nein

Wenn ja, wer und welcher Art ? _____

13.) Nehmen Sie Medikamente zur „Blutverdünnung“ ein, z.B. Marcumar, Heparin, Plavix, Iscover oder ähnliche ?

Ja

Nein

Wenn ja, welche und wann zuletzt ? _____

7. Anhang

14.) Nehmen oder nahmen Sie Schmerzmittel oder Medikamente gegen Entzündungen ein,
z.B. Aspirin, ASS ?

Ja

Nein

Wenn ja, wann zuletzt ? _____

15.) Haben oder hatten Sie Bluterbrechen ?

Ja

Nein

16.) Haben oder hatten Sie Blut im Stuhl ? Haben oder hatten Sie schwarzen Stuhl ? Haben
oder hatten Sie einen positiven Test auf verborgenes Blut im Stuhl ?

Ja

Nein

Wenn ja, wann zum ersten Mal ? _____

17.) Wie oft sind bei Ihnen Episoden mit Blut im Stuhl ungefähr aufgetreten ?

1 mal

2-5 mal

6-8 mal

mehr als 8 mal

18.) Leiden Sie unter Blutarmut (Anämie) ?

Ja

Nein

19.) Haben Sie Bluttransfusionen erhalten ?

Ja

Nein

Wenn ja, wann und wie viele ? _____

20.) Waren Sie blutungsbedingt im Krankenhaus?

Ja

Nein

Wenn ja, wann und wie lange ? _____

Wir werden Ihre Angaben selbstverständlich anonymisieren und vertraulich behandeln!

VIELEN DANK !!!

8. Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Roland M. Schmid für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bruno Neu für die hervorragende und zeitintensive Betreuung, das stets offene Ohr für alle aufgetretenen Fragen und Probleme und die Hilfe in allen wichtigen Belangen.

Herrn Dr. med. Monther Bajbouj für die stete Hilfe und alle Anregungen. Zudem für den zeitlichen Aufwand und die Mühen verbunden mit der Auswertung der studienbedingt durchgeführten Kapselvideoendoskopien.

Herrn Dr. med. Georg Mößner für die Hilfe in allen Fragen rund um die Hämostaseologie.

Herrn Prof. Dr. med. U. Budde für die unglaubliche Unterstützung und die Durchführung der Multimerelektrophoresen.

Herrn Prof. Dr. med. W. Schepp für die bereitwillige Teilnahme der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Städtisches Klinikum München-Bogenhausen, an dieser Studie.

Herrn Prof. Dr. med. W. Schmitt für die bereitwillige Teilnahme der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Städtisches Klinikum München-Neuperlach, an dieser Studie.

Herren Dres. med. Holger Seidl und Michael Anzinger für die hervorragende Kooperation, die die Zusammenarbeit mit den Krankenhäusern Bogenhausen und Neuperlach überhaupt erst ermöglicht hat.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. P. Barthel für Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen auch bei oft vollem Terminkalender.

Frau Dr. Monika Kriner für die Hilfe rund um alle Fragen der Statistik.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und die vorliegende Arbeit damit überhaupt erst ermöglichen. Insbesondere möchte ich mich bei den Patienten des Kontrollkollektives bedanken, da besonders deren Teilnahme nicht selbstverständlich war !