



Inhaltsverzeichnis

■	Geschichte	12
■	Klinische Symptome und Genetik	16
2.1.	Klinische Symptome des von Willebrand-Syndrom (VWS)	16
2.2.	Klinische Genetik des VWS	18
■	Von Willebrand-Faktor (VWF)	22
3.1.	Biosynthese	22
3.2.	Struktur-Funktionsbeziehungen	23
3.3.	Molekulare Genetik	25
3.4.	Stellung im Hämostasesystem	27
3.4.1.	Primäre Hämostase	27
3.4.2.	Sekundäre Hämostase	30
■	Klassifikation	32
4.1.	Einführung	32
4.2.	Kritische Betrachtung der derzeitigen Klassifikation	33
4.2.1.	VWS Typ 1 (VWS 1)	34
4.2.2.	VWS Typ 3 (VWS 3)	34
4.2.3.	VWS Typ 2 (VWS 2)	34
4.2.3.1.	VWS Typ 2A	35
4.2.3.2.	VWS Typ 2B (VWS 2B)	35
4.2.3.3.	VWS Typ 2M (VWS 2M)	36
4.2.3.4.	VWS Typ Normandie (VWS 2N)	36
■	Diagnostik	38
5.1.	Hämostaseologische Diagnostik	38
5.1.1.	Untersuchungsgang	38
5.1.2.	Orientierende Untersuchungen	39
5.1.2.1.	Blutungszeit	39
5.1.2.2.	Filtermethoden mit hohem Scherstress	40
5.1.2.3.	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	40
5.1.2.4.	Adhäsion/Retention	41
5.1.2.5.	Thrombozytenzahl	41
5.1.3.	Erweiterte Diagnostik	41
5.1.3.1.	Bestimmung des FVIII/VWF-Komplexes	41
5.1.3.2.	Faktor VIII (FVIII)	41
5.1.3.3.	VWF-Antigen (VWF:Ag)	42
5.1.3.4.	Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF:RCo)	42
5.1.4.	Spezielle Diagnostik	43
5.1.4.1.	Kollagen-Bindungskapazität (VWF:CB)	43
5.1.4.2.	Ristocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (RIPA)	44
5.1.4.3.	Epitop-spezifischer VWF:Ag ELISA	44
5.1.4.4.	Bothrocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (BIPA)	45
5.1.4.5.	Bindungsstudien mit isolierten Thrombozyten	45
5.1.4.6.	VWF in Thrombozyten	45
5.1.4.7.	VW:Ag II (Propeptid)	45
5.1.4.8.	Qualitative Veränderungen des VWF	46

5.1.4.8.1.	VWF-Multimere	46
5.1.4.8.2.	VWF-Fragmente	48
5.1.4.8.3.	FVIII-Bindungskapazität des VWF (VWF:FVIIIb)	48
5.1.5.	Diagnose bei Neugeborenen und kleinen Kindern	49
5.1.6.	Diagnose in der Schwangerschaft	49
5.2.	Molekulargenetische Diagnostik	49
5.3.	Phänotyp-Genotyp-Korrelation	51
5.3.1.	Defekte der Dimerisierung	51
5.3.2.	Defekte der Multimerisierung	51
5.3.3.	Verstärkte Proteolyse	51
5.3.4.	Erhöhte Affinität zu Gplb	52
5.3.5.	FVIII-Bindungsdefekt	52
5.3.6.	Weitere Varianten	52
	Das erworbene von Willebrand-Syndrom	56
6.1.	Pathomechanismen	57
6.1.1.	Lymphoproliferative Erkrankungen	57
6.1.2.	Thrombozytose	59
6.1.3.	Reaktive Thrombozytose (RT)	60
6.1.4.	Neoplasien	60
6.1.4.1.	Wilms-Tumor (Nephroblastom)	60
6.1.4.2.	Karzinome und solide Tumoren	60
6.1.5.	Immunologische Erkrankungen	60
6.1.6.	Kardiovaskuläre Erkrankungen	61
6.2.	Klinische Situationen mit besonderer Gefährdung für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen	62
6.2.1.	Unerwartete intraoperative Blutungskomplikationen während operativer Eingriffe bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose und Aortenstenose	62
6.2.2.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Endokarditis	62
6.2.3.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Arteriosklerose, pulmonaler Hypertension oder Aortenstenose im Verlauf einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien	63
6.3.	Erworbenes von Willebrand-Syndrom bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen	63
	Therapie des von Willebrand-Syndroms	68
7.1.	DDAVP (Minirin®)	68
7.2.	Plasmakonzentrate	69
7.3.	Therapie des erworbenen VWS	70
	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	74
8.1.	Konventionelle Diagnostik	74
8.1.1.	Nachweis supranormaler Multimere	74
8.1.2.	Messung der Aktivität der VWF-CP nach Furlan et al.	75
8.1.3.	Messung der Aktivität der VWF-CP nach Tsai et al.	76
8.1.4.	Messung der Aktivität der VWF-CP mit Hilfe der residualen VWF:CB und VWF:RCo	76
8.1.5.	Messung der Aktivität der VWF-CP mit Hilfe von fragmentspezifischen monoklonalen Antikörpern	77
8.1.6.	Schnellmethode durch Inkubation von Patientenplasma im denaturierenden Puffer	77

8.2.	Molekulargenetik	77
8.3.	Therapie	78
8.3.1.	Hereditäre TTP	78
8.3.2.	Erworbene TTP	78
8.3.2.1.	Plasmaaustausch	78
8.3.2.2.	Immunsuppression/Immunmodulation	79
8.3.2.3.	Splenektomie	79
8.3.2.4.	Antikörper gegen B-Zellen (Rituximab®)	79
8.3.2.5.	Therapie mit Antiaggregantien	79
8.3.2.6.	TTP nach Knochenmarktransplantation	79
8.3.2.7.	TTP bei malignen Erkrankungen	80
8.3.2.8.	Medikamentös induzierte TTP	80
	Literatur	82
	Index	86