

Inhaltsverzeichnis

1.	Geschichte	12
2.	Klinische Symptome und Genetik	16
2.1.	Klinische Symptome des von Willebrand-Syndroms (VWS)	16
2.2.	Klinische Genetik des VWS	18
3.	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
4.	Klassifikation und Pathogenese	32
4.1.	Einführung	32
4.2.	Kritische Betrachtung der derzeitigen Klassifikation	33
4.2.1.	VWS Typ 1 (VWS 1)	34
4.2.1.1.	Pathogenese	34
4.2.2.	VWS Typ 3 (VWS 3)	35
4.2.3.	VWS Typ 2 (VWS 2)	35
4.2.3.1.	Pathogenese	35
4.2.3.2.	VWS Typ 2A	36
4.2.3.3.	VWS Typ 2B (VWS 2B)	37
4.2.3.4.	VWS Typ 2M (VWS 2M)	37
4.2.3.5.	VWS Typ Normandie (VWS 2N)	38
5.	Diagnostik	40
5.1.	Hämostaseologische Diagnostik	40
5.1.1.	Untersuchungsgang	40
5.1.2.	Orientierende Untersuchungen	41
5.1.2.1.	Blutungszeit	41
5.1.2.2.	Filtermethoden mit hohem Scherstress	42
5.1.2.3.	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	42
5.1.2.4.	Adhäsion/Retention	43
5.1.2.5.	Thrombozytenzahl	43
5.1.3.	Erweiterte Diagnostik	43
5.1.3.1.	Bestimmung des FVIII/VWF-Komplexes	43
5.1.3.2.	Faktor VIII (FVIII)	43
5.1.3.3.	VWF-Antigen (VWF:Ag)	44
5.1.3.4.	Ristocetin-Cofaktor-Aktivität (VWF:RCo)	44
5.1.4.	Spezielle Diagnostik	45
5.1.4.1.	Kollagen-Bindungsaktivität (VWF:CB)	45
5.1.4.2.	Gplb-Bindungsaktivität (VWF:Gplb)	46
5.1.4.3.	Ristocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (RIPA)	46
5.1.4.4.	Epitop-spezifischer VWF:Ag ELISA	47
5.1.4.5.	Bothrocetin-induzierte Aggregation im plättchenreichen Plasma (BIPA)	47
5.1.4.6.	Bindungsstudien mit isolierten Thrombozyten	47

5.1.4.7.	VWF in Thrombozyten	47
5.1.4.8.	VW:Ag II (Propeptid)	48
5.1.4.9.	Qualitative Veränderungen des VWF	48
5.1.4.9.1.	VWF-Multimere	48
5.1.4.9.2.	VWF-Fragmente	50
5.1.4.9.3.	FVIII-Bindungsaktivität des VWF (VWF:FVIIIb)	50
5.1.5.	Diagnose bei Neugeborenen und kleinen Kindern	51
5.1.6.	Diagnose in der Schwangerschaft	51
5.2.	Molekulargenetische Diagnostik	52
5.3.	Phänotyp-Genotyp-Korrelation	53
5.3.1.	Defekte der Dimerisierung	53
5.3.2.	Defekte der Multimerisierung	53
5.3.3.	Verstärkte Proteolyse	54
5.3.4.	Erhöhte Affinität zu Gplb	55
5.3.5.	FVIII-Bindungsdefekt	55
5.3.6.	Weitere Varianten	55
6.	Das erworbene von Willebrand-Syndrom	58
6.1.	Pathomechanismen	59
6.1.1.	Lymphoproliferative Erkrankungen	60
6.1.2.	Thrombozytose	61
6.1.3.	Reaktive Thrombozytose (RT)	62
6.1.4.	Neoplasien	62
6.1.4.1.	Wilms-Tumor (Nephroblastom)	62
6.1.4.2.	Karzinome und solide Tumoren	62
6.1.5.	Immunologische Erkrankungen	62
6.1.6.	Kardiovaskuläre Erkrankungen	63
6.2.	Klinische Situationen mit besonderer Gefährdung für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen	64
6.2.1.	Unerwartete intraoperative Blutungskomplikationen während operativer Eingriffe bei Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose und Aortenstenose	64
6.2.2.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Endokarditis	64
6.2.3.	Blutungskomplikationen bei Patienten mit Arteriosklerose, pulmonaler Hypertension oder Aortenstenose im Verlauf einer Behandlung mit oralen Antikoagulantien	65
6.3.	Erworbenes von Willebrand-Syndrom bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen	65
7.	Therapie des von Willebrand-Syndroms	70
7.1.	DDAVP (Minirin®)	70
7.2.	Plasmakonzentrate	72
7.3.	Therapie des erworbenen VWS	73
8.	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	78
8.1.	Konventionelle Diagnostik	78
8.1.1.	Nachweis supranormaler Multimere	79
8.1.2.	Messung der Aktivität von <i>ADAMTS13</i> nach Furlan et al.	79
8.1.3.	Messung der Aktivität von <i>ADAMTS13</i> nach Tsai et al.	80
8.1.4.	Messung der Aktivität von <i>ADAMTS13</i> mit Hilfe der residualen VWF:CB und VWF:RCo	80
8.1.5.	Messung der Aktivität von <i>ADAMTS13</i> mit Hilfe von fragmentspezifischen monoklonalen Antikörpern	81
8.1.6.	Schnellmethode durch Inkubation von Patientenplasma im denaturierenden Puffer	82
8.1.7.	FRETs Assay	82

8.1.8.	Methode unter den Bedingungen eines spezifischen Scherstress und in einem Endothelzellen-basierten System	82
8.1.9.	Erfassung nicht-neutralisierender Antikörper durch einen ELISA-Test	82
8.1.10.	<i>ADAMTS13</i> Antigen-Bestimmung	83
8.2.	Molekulargenetik	83
8.3.	Therapie	84
8.3.1.	Hereditäre TTP	85
8.3.2.	Erworbene TTP	85
8.3.2.1.	Plasmaaustausch	85
8.3.2.2.	Immunsuppression/Immunmodulation	85
8.3.2.3.	Splenektomie	85
8.3.2.4.	Antikörper gegen B-Zellen (Rituximab®)	86
8.3.2.5.	Therapie mit Antiaggregantien	86
8.3.2.6.	TTP nach Knochenmarktransplantation	86
8.3.2.7.	TTP bei malignen Erkrankungen	86
8.3.2.8.	Medikamentös induzierte TTP	86
9.	Literatur	88
□	Index	92