



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einfluss des Von-Willebrand-Jürgens Syndroms auf verschiedene
Testverfahren der Hämostase**

Autor: Patrick Saur
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Der Von-Willebrand-Faktor (VWF) ist erforderlich für die Adhäsion von Thrombozyten an Endothelläsionen und Fremdoberflächen. Außerdem dient er als Trägerprotein für Faktor VIII. Eine Verminderung des VWF beeinträchtigt somit sowohl die Initiierung der Hämostase als auch die Verstärkungsreaktion. In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung eines funktionellen Von-Willebrand-Faktor Mangels auf den Ablauf der Hämostase untersucht, sowie der Einfluss verschiedener Oberflächen auf den Gerinnungsablauf bestimmt. Als Untersuchungskollektiv dienten Patienten mit Von-Willebrand-Jürgens Syndrom (VWS) und gesunde Blutspender. Die Blutproben wurden nach dem funktionellen VWF-Spiegel im quantitativen Ristocetin-Cofaktor-Test gruppiert. Um einen möglichst umfassenden Überblick zu liefern, kamen verschiedene Testverfahren zum Einsatz. Die primäre Hämostase wurde durch die Thrombozytenadhäsion (PADA®), die Impedanz-Aggregometrie (ChronoLog®) und die in vitro-Blutungszeit (PFA-100®) dargestellt, während die sekundäre Hämostase mithilfe der Prothrombinzeit (PT), der partielle Thromboplastinzeit (PTT) und der Thrombelastographie erfasst wurde. Das viskosimetrischen Testsystems ReoRox® detektierte die Spontangerinnung von nicht-antikoaguliertem Vollblut und sollte somit sowohl die primären als auch die sekundären Hämostasemechanismen untersuchen. Bei diesen viskosimetrischen Messungen wurde zusätzlich die Kontaktfläche mit dem Blut durch Adsorption von Fibrinogen, Kollagen und Albumin modifiziert. Abschließend wurde ergänzend zu den Ergebnissen der Thrombelastographie die Stabilität des entstandenen Gerinnsels und die Retraktionskraft der Thrombozyten durch die Messungen mit dem Hemodyne®-Verfahren quantifiziert.

Die Störungen der primären Hämostase beim VWS beschränken sich auf eine pathophysiologische Thrombozytenadhäsion, weshalb die Messungen der Impedanz-Aggregometrie (ChronoLog®) keine Abweichungen ergaben. Diese Störung der Thrombozytenadhäsion konnten eindeutig durch den Platelet Adhesion Assay (PADA®) und mit dem Platelet-Funktion-Analyzer (PFA) aufgezeigt werden. Die Störungen der sekundären Hämostase werden beim VWS durch die verminderte Faktor VIII Aktivität bedingt. Entsprechende Veränderungen zeigten sich in der Thrombelastographie und der PTT. Diese waren jedoch auch bei einem schweren funktionellen VWF-Defekt nur gering ausgeprägt. Die Messungen mit dem Hemodyne® konnten nachweisen, dass die Rigidität des ausgebildeten Gerinnsels und die Retraktionskraft der Thrombozyten durch einen funktionellen VWF-Defekts nicht beeinflusst werden. Die Rigidität wird durch den Fibringehalt und die Thrombozytenzahl bestimmt, während die Retraktionskraft primär von den Thrombozyten aber auch von der Stabilität des Fibringerüsts abhängt.

Das experimentelle Testsystem ReoRox®4 ermöglichte die Erfassung der Viskositätsänderungen während des Hämostaseablaufs. Durch den Einsatz der verschiedenen beschichteten Testküvetten konnte gezeigt werden, dass Beschichtungen mit Fibrinogen und Kollagen eine beschleunigte Gerinnelbildung bedingen. Außerdem kann eine Kollagen-beschichtete Testoberfläche einen funktionellen VWF-Mangel scheinbar teilweise kompensieren, da die Bedingungen für die Thrombozytenadhäsion verbessert werden. Im Gegenzug waren Albumin- und Gold-beschichtete Testoberfläche erst nach Adsorption von Plasmaproteinen reaktionsfähig. Diese Adsorption geschieht scheinbar dermaßen langsam, dass wesentliche Schritte der primären Hämostase, wie die Thrombozytenadhäsion, nicht mehr genau erfasst werden können.

Eine eindeutige Darstellung eines funktionellen VWF-Defekts gelingt also nur mit Messverfahren, bei denen die Blutprobe einer Scherkraft ausgesetzt wird (PADA®, PFA-100®). Statische Verfahren, wie die PT, PTT, Thrombelastographie oder die Hemodyne®-Analyse werden allenfalls geringfügig durch den assoziierten Faktor VIII Mangel beeinflusst.