

Aus der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
am Deutschen Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

**„Entwicklung des Von-Willebrand-Syndroms und sein Einfluss auf
Blutungskomplikationen bei Patienten mit verschiedenen nicht-
pulsatilen linksventrikulären Kreislaufunterstützungssystemen“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Alexander Frumkin
aus
Leningrad

Datum der Promotion: 14.02.2014

meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	6
1.1 Definition, Pathophysiologie und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz	6
1.2 Klinik und Prognose der klinischen Herzinsuffizienz	7
1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz	7
1.4 Therapie und Behandlungsziele der Herzinsuffizienz	7
1.5 Mechanische Kreislaufunterstützung	9
1.5.1 Indikationen und Therapieziele der mechanischen Kreislaufunterstützung	9
1.5.2 Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung	9
1.5.3 Einteilung der Kreislaufunterstützungssysteme	10
1.5.4 Prinzipien der mechanischen Kreislaufunterstützung	10
1.5.5 Ergebnisse und Probleme der mechanischen Kreislaufunterstützung	14
1.6 Gastrointestinale Blutungskomplikationen während LVAD-Therapie	15
1.7 Von-Willebrand-Faktor und Von-Willebrand-Syndrom	18
1.7.1 Das Von-Willebrand-Faktor-Protein und seine Funktionen in vivo	18
1.7.2 Bestimmung des Von-Willebrand-Faktors	19
1.7.3 Klassifizierung des Von-Willebrand-Syndroms	20
1.7.4 Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom	21
1.8 Zielsetzung	22
1.9 Fragestellung	22

2. Material und Methoden	23
2.1 Patienten	23
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.3 Studiendurchführung	23
2.3.1 Antikoagulation der Patienten	24
2.3.2 Definition einer Blutungskomplikation	24
2.3.3 Labormessungen	24
2.4 Statistische Auswertung	29
3. Ergebnisse	29
3.1 Patientencharakteristika	29
3.2 Laborparameter	30
3.2.1 Verlauf der Parameter in beiden Gruppen	30
3.2.2 Verlauf der Parameter im gesamten Kollektiv	32
3.2.3 Von-Willebrand-Faktor-Multimere	35
3.2.4 Thrombozytenzahl und -funktion (PFA-100 vs. PLT)	36
3.2.5 Blutungskomplikationen	37
3.2.6 Verlauf der Studienparameter nach Herztransplantation	39
3.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse	41
4. Diskussion	41
5. Einschränkungen dieser Studie	45

6. Schlussfolgerungen und Ausblick	46
7. Bedeutung für die Klinik	46
8. Literatur	47
9. Abbildungsverzeichnis	56
10. Tabellen- und Grafiken-Verzeichnis	57
11. Abkürzungsverzeichnis.....	58
Erklärung an Eides Statt	59
Lebenslauf	60
Publikationsliste	61
Danksagung	64

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Definition, Pathophysiologie und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz

Als Herzinsuffizienz (HI) wird eine Abnormität der Herzstruktur und Herzfunktion bezeichnet, die zur Unfähigkeit des Herzens führt, trotz ausreichendem venösem Blutangebot, d.h. trotz normaler Füllungsdrücke (oder nur infolge der erhöhten Füllungsdrücke), den gesamten Organismus ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen ⁽¹⁾.

Die Hauptursachen der Herzinsuffizienz sind unter anderem:

- Koronare Herzerkrankung
- arterielle Hypertonie
- Kardiomyopathien
- Herzklappenerkrankungen
- Erkrankungen des Perikards
- Erkrankungen des Endokards
- Angeborene Herzerkrankungen
- Arrhythmien und AV-Überleitungsstörungen
- Volumenbelastungen des Herzens (z.B. Niereninsuffizienz)
- Zustände mit erhöhtem Herzleistungsumsatz, z.B. Anämie, Sepsis, Thyreotoxikose, AV-Fisteln und M. Paget

Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten internistischen Diagnosen, die mit einer Vielzahl von Komorbiditäten assoziiert ist und die Lebensqualität stark negativ beeinflusst. Zwischen 1–2 % der Erwachsenen in den Industrieländern, mit Prävalenz über 10 % unter den über 70-jährigen, leidet an Herzinsuffizienz ⁽²⁾. Etwa die Hälfte der Patienten leidet an einer HI mit reduzierter Pumpleistung. Diese Form der HI ist die am besten pathophysiologisch untersuchte und die moderne Behandlung ist auf diese Form konzentriert. Eine koronare Herzerkrankung ist die Ursache in etwa 2/3 der Fälle. Die chronische Herzinsuffizienz ist eine führende Ursache für Morbidität und Mortalität in den Industriestaaten. Sie ist die einzige kardiovaskuläre Krankheit, deren Prävalenz, Hospitalisierungszeit und Mortalität weltweit kontinuierlich zunimmt. Weltweit sind circa 15 Mio. Menschen betroffen, die Lebenszeitprävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt 4,2 %. In den Industriestaaten lautet die Diagnose bei jeder 1.–4. von 1000 Neuerkrankungen Herzinsuffizienz ^(2,3).

1.2 Klinik und Prognose der chronischen Herzinsuffizienz

Die klassischen Symptome der Herzinsuffizienz werden durch die sekundären Veränderungen weiterer Organe verursacht. Eine pulmonale Stauung verursacht Atemnot, in Folge einer verminderten Nierenperfusion kommt es zu Salz- und Wasserretention und eine Minderperfusion der Skelettmuskulatur führt zu Leistungsminderung. Die Symptome treten häufig sehr spät auf und werden durch Dekompensation des Herzens verursacht. Die Symptome gehen dabei hauptsächlich auf Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf (Verminderung der Blutversorgung der Kreislaufperipherie, Herzvergrößerung, Tachykardie und Zyanose) zurück.

Die Herzinsuffizienz wird heutzutage als eine eigenständige Erkrankung behandelt, deren Verlauf chronisch progressiv ist. Die Prognose hat sich im Verlauf der letzten 20 Jahre stetig verbessert^(4, 5). Vor 1990, dem Beginn der modernen Zeit in der Behandlung der HI, starben 60–70 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren nach Feststellung der Diagnose und wiesen wiederholte Hospitalisierungen in vielen Ländern auf. Durch große Fortschritte in der Therapie konnte die Hospitalisierungsrate um 30–50 % reduziert werden, wobei die Reduktion der Mortalität kleiner ausfiel⁽⁶⁻¹⁰⁾.

1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Diagnose der Herzinsuffizienz kann insbesondere im Frühstadium schwierig sein. Die meisten Symptome sind unspezifisch. Typisch sind eine erniedrigte Toleranz bei körperlicher Belastung, Orthopnoe, nächtliche Dyspnoe und periphere Ödeme. Diese sind aber wenig spezifisch. Am wichtigsten sind in der Diagnostik die Anamnese und die klinische Untersuchung (Auskultation von Herz und Lunge, Ödeme etc.) des Patienten. Weitere empfohlene Untersuchungen in der Diagnostik der HI sind EKG, u.a. Langzeit-EKG und Belastungs-EKG, Laboruntersuchungen, u.a. für spezifische Biomarker wie pro BNP, Echokardiographie, u.a. Stressechokardiographie, Röntgenbild (Thorax in zwei Ebenen), kardiale Magnetresonanztomographie, Nuklearmedizinische Untersuchungen inklusive SPECT, PET (PET-CT) und Koronarangiographie^(1, 6).

1.4 Therapie und Behandlungsziele der Herzinsuffizienz

Das Ziel der Therapie der Herzinsuffizienz ist die Verbesserung der Lebenserwartung, die Steigerung der Lebensqualität und die Reduktion der Hospitalisierungsrate der Patienten. Die

Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die Stufentherapie der HI, beginnend mit medikamentöser Behandlung, steigend bis zur kardialen Resynchronisationstherapie und Prävention des plötzlichen Herztodes (AICD-CRT)^(4, 5) bis zur Herztransplantation und/oder mechanischen Kreislaufunterstützung, falls die Vorstufen ausgeschöpft sind⁽¹¹⁾. Die Herztransplantation ist derzeit als Verfahren zur Therapie des Endstadiums der HI akzeptiert. Kontrollierte Studien sind zwar aus ethischen Gründen nicht möglich gewesen, aber es besteht Konsensus, dass die Transplantation sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität im Vergleich zur konventionellen Therapie erhöht. Die Möglichkeit dieses Verfahrens ist jedoch durch die teilweise sehr langen Wartezeiten und die zunehmend begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen sehr limitiert⁽¹²⁾. Abbildung 1 zeigt die immer größer werdende Zahl der Patienten, die zum einen auf ein Spendenorgan warten und zum anderen aus Alters- oder anderen Gründen nicht für die Transplantation akzeptiert werden können. Für diese Patienten sollte die Implantation eines mechanischen Kreislaufunterstützungssystems (LVAD) in Frage kommen, das anfänglich als Überbrückung bis zur Herztransplantation entwickelt wurde und jetzt immer häufiger als Dauertherapie eingesetzt wird⁽¹³⁾. Die darauf folgenden Studien zeigten die Überlegenheit dieser Therapieform gegenüber der medikamentösen Therapie im Endstadium der HI mit Verbesserung der Lebensqualität⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

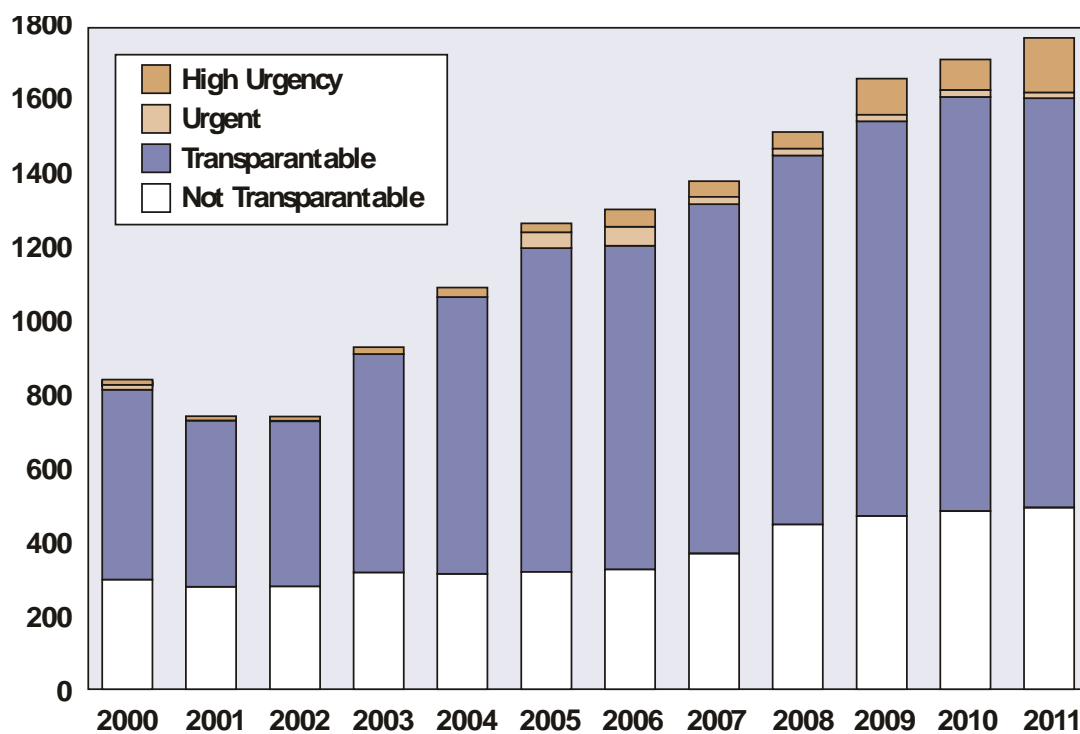


Abbildung 1: Warteliste für Herztransplantation in Europa: Anzahl der Patienten am Ende des jeweiligen Jahres, geordnet nach Dringlichkeit (Eurotransplant, 2011)

1.5 Mechanische Kreislaufunterstützung

1.5.1 Indikationen und Therapieziele der mechanischen Kreislaufunterstützung

Eine mechanische Kreislaufunterstützung wird im Endstadium (NYHA-Stadium IV trotz ausgereizter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie und AICD-CRT) der HI empfohlen, als Überbrückung bis zur Herztransplantation und als Dauertherapie für den Patienten, für den eine Herztransplantation nicht in Frage kommt (nach ESC Leitlinien 2012, Evidenzklasse II a) ^(6, 11, 15, 19-24).

1.5.2 Entwicklung der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die ersten Experimente mechanischer Kreislaufunterstützung können als Tiermodelle auf die Arbeiten von Alexis Carrel und Charles Lindbergh 1935 zurückverfolgt werden ^(25, 26). 1966 gelang M.E. DeBakey die erste erfolgreiche Anwendung eines linksventrikulären pneumatisch betriebenen Unterstützungssystems (LVAD) über 10 Tage bei einer 37-jährigen Frau mit postoperativem Myokardversagen nach einem komplexen kardiochirurgischen Eingriff ⁽²⁷⁾. In den 1970er Jahren waren die Entwickler mit der Erarbeitung von spezifischen technisch und medizinisch tauglichen Komponenten für ventrikuläre Gerätesysteme beschäftigt. Mit der weltweiten Akzeptanz der Herztransplantation in den meisten Industrieländern, der steigenden Zahl von Patienten auf der Warteliste, enttäuschenden Ergebnissen der ersten totalen künstlichen Herzen und der zunehmenden Problematik des Todes auf der Warteliste bis zur Herztransplantation verschob sich der Schwerpunkt der Forschung auf die Entwicklung von Geräten, die Patienten bis zur Transplantation am Leben erhalten sollen. Im Jahr 1980 entstand auf Initiative der US-Gesundheitsbehörde (National Institute of Health) das „Bridge-to-Transplant“-Konzept mit dem Ziel der Entwicklung von implantierbaren, integrierbaren, elektrisch angetriebenen Unterstützungssystemen des linken Ventrikels, welche die Überlebenschance dieser Patienten und ihre Mobilität erweitern sollten.

Diese gemeinsamen Bemühungen von Wissenschaftlern, Ingenieuren und Ärzten führten 1984 in ihrem Höhepunkt zur Entwicklung und zur erfolgreichen Anwendung des Unterstützungssystems Novacor (World Heart Corporation, Oakland, California), einem LVAD-System als Überbrückung bis zur Herztransplantation. Es folgte das Unterstützungssystem Pearce-Donachy (Thoratec, Houston, Texas), ein parakorporales pneumatisches VAD-System und im Jahr 1992 erfolgte die erfolgreiche Überbrückung mit dem implantierbaren pneumatischen System HeartMate VAD (Thermo Cardiosystems Thoratec, Pleasanton, California) ^(28, 29). Trotz des

klinischen Fokus auf Überbrückung bis zur Transplantation bemühten sich die Wissenschaftler weiter um die Entwicklung von Systemen zur langfristigen Kreislaufunterstützung. Basierend auf den ermutigenden Daten aus dem REMATCH-Register genehmigte die Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2002, gefolgt von Medicare im Jahr 2003, die Verwendung des HeartMate Vented Electric VAD zur lebenslangen Unterstützung bei nicht-HTx-Kandidaten. Das ermöglichte den Beginn einer Mehrzahl von Studien zum Zweck der Untersuchung dieser Therapieform, die die Weiterentwicklung der Systeme beschleunigten.

1.5.3 Einteilung der Kreislaufunterstützungssysteme

Die Einteilung der Kreislaufunterstützungssysteme erfolgt nach 4 verschiedenen Kriterien. Es wird zwischen kurz- und langfristigen Systemen unterschieden. Entsprechend der unterstützten Ventrikel erfolgt die Einteilung in univentrikuläre links- (LVAD), rechts- (RVAD) oder single-Systeme (SVAD) und biventrikuläre (BVAD) Systeme. Rund 85 % aller Patienten erhalten ein LVAD.

Bei dem Pumpsystem zur Blutbeförderung kommen Austreibungspumpen, die einen pulsatilen Fluss erzeugen sowie zentrifugale und axiale Pumpen, die einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugen, zum Einsatz. Bei den pulsatilen Pumpen ist jeder Kunstventrikel mit zwei Klappen versehen und die Richtung des Blutflusses wird um 180° geändert. Zentrifugale und axiale Pumpen erzeugen einen kontinuierlichen Blutfluss, sie enthalten keine Klappen. Während zentrifugale Pumpen die Richtung des Blutflusses um 90° drehen, erfolgt mit axialen Pumpen keine Blutflussrichtungsänderung. Des Weiteren kann das System implantiert werden oder parakorporal liegen.

1.5.4 Prinzipien der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme werden in parakorporale und intrakorporale Systeme aufgeteilt. Die parakorporalen Systeme sind pulsatil, dazu zählen die Pumpen der Firmen Berlin Heart (Excor, Berlin Heart AG, Berlin, Germany), Thoratec (Thoratec Inc., Pleasanton, California, USA) oder Abiomed (Abb. 2). Pulsatile Blutpumpen erzeugen den Blutfluss durch Kompression einer mit Blut gefüllten Kammer, die über Kanülen mit dem Kreislauf verbunden ist. Die zuführende Kanüle ist mit dem entsprechendem Ventrikel oder Vorhof verbunden und leitet dort das Blut ab, das anschließend in die großen zentralen Gefäße ausgeworfen wird. Die Blutflussrichtung wird durch die eingebauten Herzklappenprothesen bestimmt.

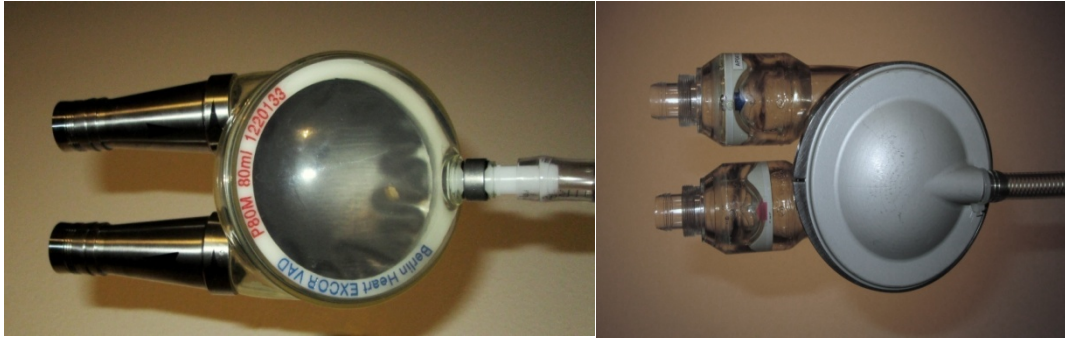


Abbildung 2: künstliche pneumatisch betriebene Ventrikel
links: Berlin Heart EXCOR VAD, rechts: Abiomed 5000

Die Geschichte der intrakorporalen Systeme beginnt mit zwei pulsatilen Verdrängungspumpen vom Typ HeartMate I und XVE (Abb. 3).

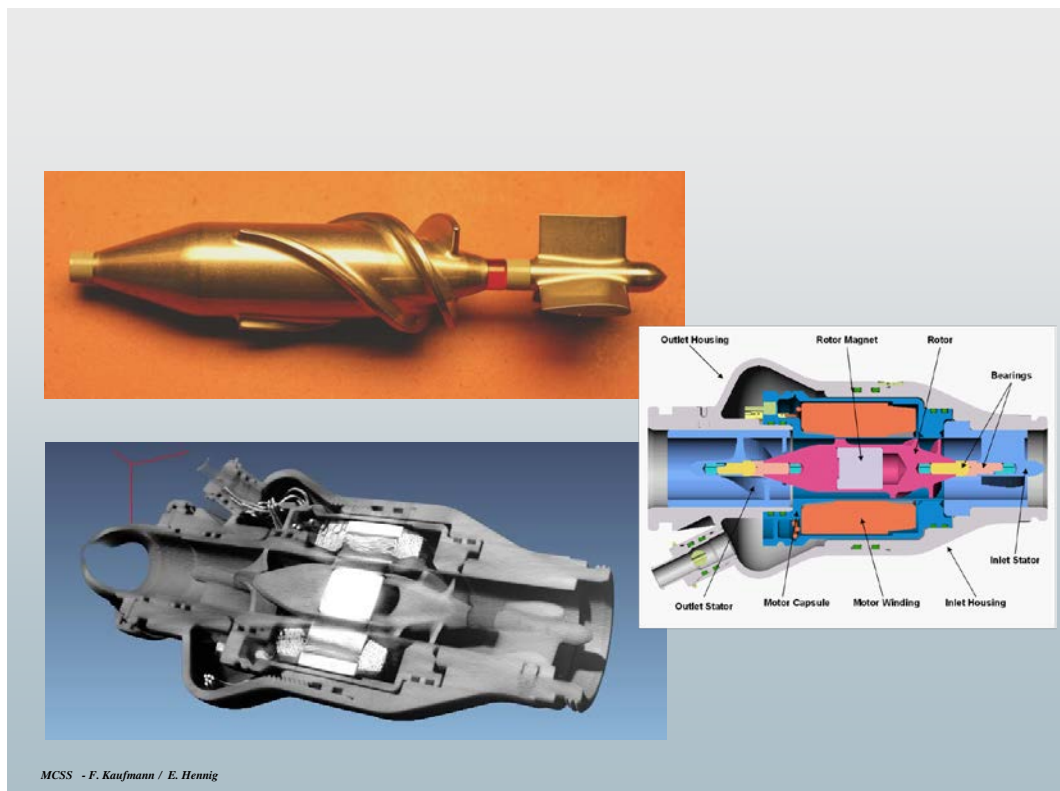


Abbildung 3: Entwicklung der intrakorporalen pulsatilen VADs: links HeartMate I, rechts HeartMate XVE

Das Modell HeartMate I wurde 1986 zum ersten Mal in der Klinik eingesetzt. Es wurde durch eine externe pneumatische Konsole angetrieben. Das System wurde nach und nach zur elektrisch betriebenen Version XVE weiterentwickelt. Vorteil der Systeme war die Möglichkeit, durch Verwendung von biologischen Klappen im Ein- und Ausflusstrakt der Pumpe und einer besonderen Oberfläche im Inneren der Pumpe auf die Antikoagulation zu verzichten. Die Systeme hatten aber durch die mechanische Abnutzung der Lager und die schnelle Degeneration

der biologischen Klappenprothesen eine geringe Haltbarkeit, die selten 2 Jahre überschritt. Mit der Entwicklung von nicht-pulsatilen Systemen und nach dem Veröffentlichen der Studienergebnisse, die eine Überlegenheit der axialen Pumpe HeartMate II gegenüber dem pulsatilen Modell XVE hinsichtlich der Überlebens- und Komplikationsraten zeigte, wurden sie von den nicht-pulsatilen Systemen verdrängt ⁽¹⁸⁾.

Die nicht-pulsatilen Systeme oder Rotationsblutpumpen (axiale und zentrifugale) weisen gegenüber den pulsatilen Pumpen eine kleinere Bauweise, eine höhere Energieeffizienz und einen geringeren Verschleiß auf. Das Blut wird bei diesen Pumpsystemen in der am häufigsten verwendeten LVAD-Konfiguration vom Apex des linken Ventrikels in die Aorta transportiert. Dieses Prinzip erlaubt u. a. eine deutlich geringere Größe und ein minimales Gewicht des Gerätes und den Verzicht auf eingebaute Klappenprothesen. Alle Rotationspumpen erzeugen einen kontinuierlichen Blutfluss, was zur zunehmenden Volumenentlastung der Herzkammer führt. Charakteristisch ist, dass bei kompletter Entlastung des linken Ventrikels kein Blut mehr durch die Aortenklappen ausgeworfen wird und die Blutflusskurve ihre Pulsatilität verliert. Die Axialpumpen der zweiten Generation sind HeartMate II VAD (Thoratec Inc.), Jarvik 2000 (JarvikHeart Inc., New York, New York), MicroMed DeBakey VAD und Berlin Heart Incor (Berlin Heart AG). HeartMate II kann bei einer Drehzahl von 9–10 000 U/min und einer Druckdifferenz von 70–80 mmHg 4–5 L/min Blut durchpumpen und wird zwischen der Spitze des linken Ventrikels und der Aorta ascendens eingesetzt (Abb. 4).



MCSS - F. Kaufmann / E. Hennig

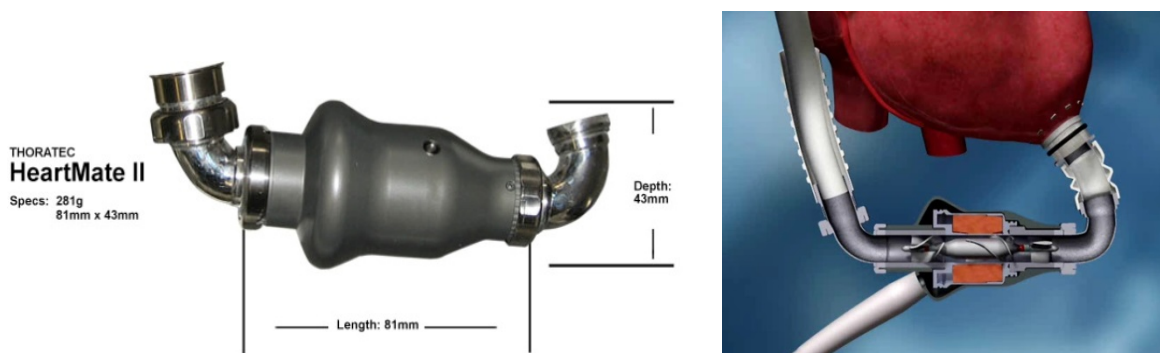


Abbildung 4: Aufbau des Thoratec HeartMate II Linksherzunterstützungssystems mit axialer CF-Pumpe zwischen Spitze des linken Ventrikels und Aorta ascendens

Die neueste, dritte Generation der Zentrifugalpumpen verfügt über eine hydromagnetisch schwebende Rotationsscheibe als Schaufelrad, die die mechanische Beanspruchung weiter minimiert. Mit ca. 2000 implantierten Systemen wird sie erfolgreich durch HeartWare HVAD (HeartWare Ltd., Sydney, Australia) repräsentiert. Das Volumen von HeartWare HVAD beträgt lediglich 50 cm³ bei einem Gewicht von 160 g. Das System hat einen Durchmesser von 4 cm, eine Dicke von 2 cm und kann bis zu 10 L/min Blut durchpumpen. Dank der Miniaturisierung kann HeartWare intraperikardial platziert werden und neben dem konventionellen operativen Zugang wie Sternotomie ein minimal-invasiver Zugang mittels einer antero-lateralen

Thorakotomie oder einer oberen Hemisternotomie gewählt werden, was weniger traumatisch ist und bei kardial bereits voroperierten Patienten komplikationsärmer sein sollte (Abb. 5) ⁽³⁰⁾.

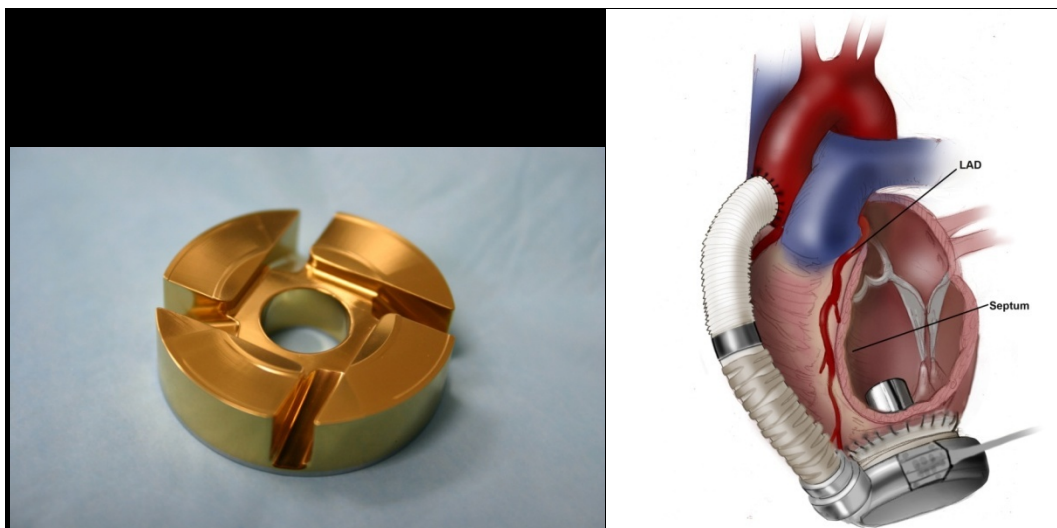
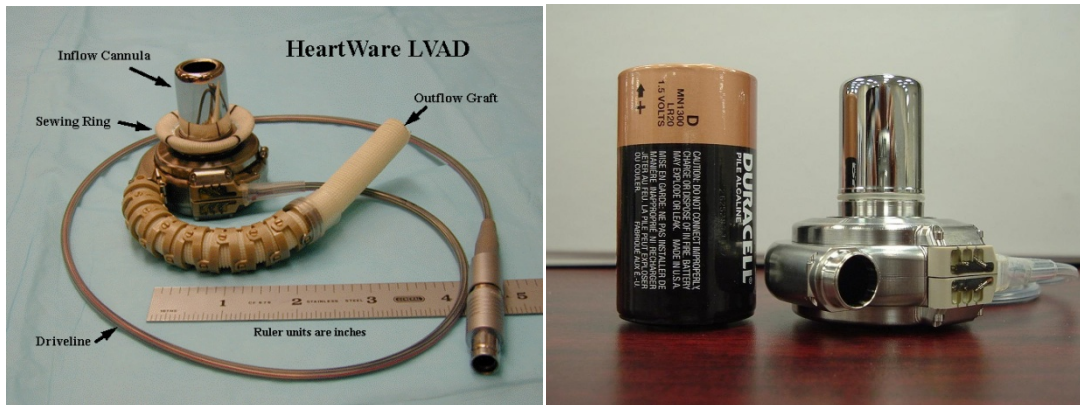


Abbildung 5: Ansicht, Konstruktion und prinzipieller Aufbau einer Zentrifugalpumpe der dritten Generation (HeartWare HVAD)

1.5.5 Ergebnisse und Probleme der mechanischen Kreislaufunterstützung

Die REMATCH-Studie ist bisher die einzige prospektiv randomisierte Studie, die eine Überlegenheit der LVAD-Therapie als permanente Unterstützung im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei terminaler chronischer Herzinsuffizienz beweisen konnte. Sie zeigte eine 48%ige Reduktion der Sterblichkeit durch Unterstützungstherapie. Auch lagen die 1-

bzw. 2-Jahres-Überlebensraten der LVAD-Gruppe mit 52 % bzw. 23 % gegenüber 25 % bzw. 8 % über denen der medikamentös therapierten Gruppe⁽¹⁷⁾.

Die klinischen Ergebnisse des HeartMate II wurden im INTERMACS Report⁽³¹⁾ mit 300 Patienten mit INTERMACS-Level 1–3 (NYHA-Klasse IV mit intravenöser Katecholamintherapie) untersucht. Es wurde ein 6-Monate-Überlebensergebnis von 75 % erzielt^(12, 13, 32). Nach 12 Monaten lag die Überlebensrate dieser Patienten bei über 60 %.

Die klinischen Ergebnisse des HeartWare HVAD wurden in der ADVANCE-Studie untersucht⁽¹⁸⁾. Das HeartWare HVAD verbessert die Lebensqualität der Patienten und ihren funktionalen Status signifikant und weist eine 92%ige Überlebensrate nach 6 Monaten und eine 90,6%ige Überlebensrate nach 1 Jahr auf. Die Ergebnisse aus unserer Klinik zeigten für das Jahr 2011 bei 141 Patienten nach der Implantation des HeartWare-Systems eine retrospektive Überlebensrate nach 3, 6 und 12 Monaten von 82 %, 81 % und 79 %. Diese beiden Systeme erzielten die besten Ergebnisse aller bisher eingesetzten Pumpen^(28, 32, 33).

Zusammengefasst stellt die mechanische Kreislaufunterstützung durch kontinuierliche Blutpumpen eine etablierte Strategie für die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz im Endstadium dar. Die technische Entwicklung der Systeme führt zur signifikanten Verbesserung des Überlebens, des funktionalen Status und zur Senkung der Implantationskosten^(17, 34, 35).

Alle verfügbaren mechanischen Kreislaufsysteme gelten aus technischer Sicht nun als wesentlich sicherer im Vergleich zu den Vorgängermodellen⁽²¹⁾. Die Komplikationshäufigkeit ist deutlich gefallen. Zu den häufigsten Komplikationen zählen thrombembolische Ereignisse (10–44 %), Blutungen (15–40 %) und Infektionen (10–50 %)^(36, 37).

1.6 Gastrointestinale Blutungskomplikationen während der LVAD-Therapie

Eine Blutung, insbesondere aus dem gastrointestinalen Trakt, wurde als eine der häufigsten und die Mortalität bestimmende Komplikation bei den Patienten mit LVAD erkannt. Es zeichnet sich aber ein Unterschied zwischen den pulsatilen und nicht-pulsatilen (Continuous Flow, CF-) LVAD-Systemen ab. Im Vergleich zeichnete sich eine Überlegenheit der CF-LVAD-Systeme hinsichtlich einer geringeren Rate von embolischen Schlaganfällen ab⁽¹⁸⁾, dafür aber eine höhere Rate an Blutungskomplikationen. Beschrieben wurden diese Unterschiede 2008 von Crow und Kollegen, die ca. 100 Patienten zur Hälfte mit pulsatilen und nicht-pulsatilen LVAD-Systemen bis zu 42 Monate lang untersuchten und eine signifikant höhere Prävalenz von gastrointestinalen Blutungen mit ca. 63 pro 100 Patientenjahre in der Gruppe mit CF-LVAD gegenüber 6,8

Patientenjahre in der Gruppe mit pulsatilen LVAD ($P < 0,0004$) festhielten⁽³⁸⁾. Insgesamt stellen gastrointestinale Blutungen mit über 40 % eine verbreitete Komplikation der CF-LVAD-Systeme dar^(21, 37, 39, 40). Die orale Antikoagulation ist sicherlich eine der Ursachen dafür, ist aber bei allen Systemen zwingend erforderlich, um die Thrombose des Systems und/oder thrombembolische Ereignisse zu vermeiden. Rossi und Kollegen führten 2012 eine umfassende Analyse von mehr als 700 Arbeiten mit insgesamt über 500 Patienten mit CF-LVAD durch. Eine Kombination aus einem Kumarinderivat als Hemmer der plasmatischen Gerinnung und INR Ziel 2,5 und einem Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin 100 mg/d scheint das beste hinsichtlich Thrombose-Blutung-Verhältnis zu sein und wird aktuell bei den Patienten mit CF-LVAD eingesetzt.

Aufgrund der Prävalenz von Blutungen bei CF-LVAD-Systemen gegenüber den pulsatilen Systemen lag die Vermutung nah, dass die Blutungen nicht nur auf die Antikoagulation zurückzuführen sind, sondern auch andere pathophysiologische Mechanismen eine Rolle spielen. Eine der möglichen Mechanismen käme analog mit der Aortenklappenstenose, deren starke Assoziation mit der Bildung von arteriovenösen Malformationen (AVM) im gastrointestinalen Trakt (GIT) bekannt ist. Als Mechanismus lässt sich vermuten, dass ein erhöhter intravasaler Druck und die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur zur Erhöhung des Sympathikus Tonus mit anschließender Relaxation der glatten Muskulatur und zur arteriovenösen Dilatation der Wandgefäße führt, was sich in der Entwicklung einer AVM resultieren sollte. 2011 wurden von Demirozu und Kollegen 172 Patienten mit implantierten HeartMate II-Systemen im Rahmen einer gastrointestinalen Blutung endoskopiert. Von 32 Patienten wiesen nur 10 eine Blutung aus einer AVM auf. Es war nicht bekannt, ob die Patienten bereits vor der Implantation des CF-LVAD eine AVM hatten. Eine Diagnostik der AVM ist insbesondere im Dünndarm anatomisch bedingt sehr kompliziert. Eine komplette Endoskopie wäre bei den Patienten sehr aufwendig und im Rahmen einer Studie ethisch nicht vertretbar. Insgesamt wurde diese Hypothese wegen schlechter Überprüfbarkeit nicht weiter verfolgt⁽³⁹⁾. Das Interesse konzentrierte sich vielmehr auf die mögliche Beeinflussung der VWF-abhängigen Thrombozytenfunktion durch die CF-LVAD und die Entwicklung eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms (AVWS)^(11, 41-46).

Bei bestimmten kardiovaskulären Läsionen wie ventrikulär septalen Defekten und Aortenklappenstenosen oder bei einer primär pulmonalen Hypertension kann die Entwicklung des pathologischen Mechanismus durch Scherkraft auftreten, wodurch die Proteolyse des VWF bei ADAMTS13 (A Disintegrin-like And Metalloproteinase with a Thrombospondin Type I Motif, Member 13) soweit erhöht wird, dass ein erheblicher Anteil der großen VWF-Multimere aufgebraucht wird, woraus ein AVWS folgt und dadurch eine Blutung auftreten kann. Dies ist

seit längerer Zeit bekannt und wird seit 1958 als Heide-Syndrom bezeichnet. Im Zeitraum zwischen 2003 und 2010 erweckte die Entwicklung der Koagulopathien bei Aortenklappenstenosen erneut wissenschaftliches Interesse. Es wurden eine Reihe von Publikationen veröffentlicht, die das AVWS durch den Verlust der großen Multimere bei Aortenklappenstenosen nachweisen und zeigen, dass eine erfolgreiche Genesung, sprich ein erfolgreicher Aortenklappenersatz, zur verbesserten Ausschüttung der VWF-Multimere und somit zur Rückbildung des Syndroms führt (Abb. 6) ^(47, 48).

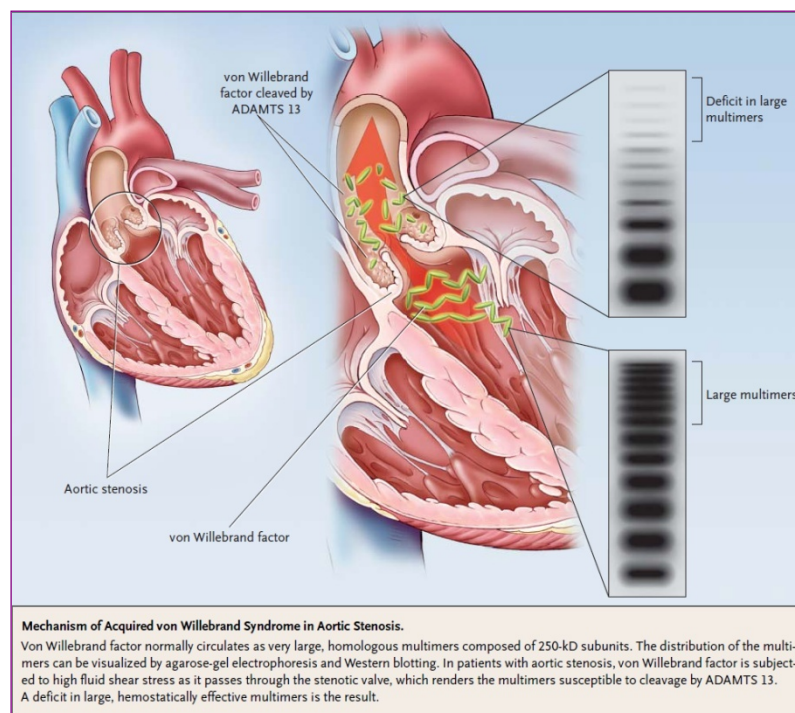


Abbildung 6: Mechanismen des Von-Willebrand-Syndroms bei Aortenklappenstenose (aus Makris, M. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thrombosis Research* 2006;118(Suppl 1):S13-7)

Die Vermutung, dass CF-LVAD zur ähnlichen Traumatisierung des Polymers des VWF durch Scherkraft ähnlich wie bei Aortenklappenstenose führt und die Entwicklung des AVWS verursacht, ist naheliegend. Die Entwicklung des AVWS und gleichzeitig der Verlust der großen Multimere des VWF wurde bei den Patienten mit CF-LVAD bestätigt ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Bei einigen untersuchten Patienten konnten die Systeme explantiert werden, was wie nach einem Aortenklappenersatz zur Rückbildung des AVWS führte ⁽⁵²⁾. Die Arbeiten waren jedoch meist mit kleinen Patientengruppen oder retrospektiv durchgeführt, die verschiedenen Systeme wurden untereinander nicht verglichen. Die Frage, inwieweit die Blutungen mit der Entwicklung des

Syndroms korrelieren und welche Bedeutung es für die klinische Routine und Diagnostik hat, blieb offen ^(37-39, 41-47, 49-54).

1.7 Von-Willebrand-Faktor und Von-Willebrand-Syndrom

1.7.1 Das Von-Willebrand-Faktor-Protein und seine Funktionen in vivo

Der Von-Willebrand-Faktor ist einer der Gerinnungsfaktoren der Blutgerinnung (FVIII), der nach Erik Adolf von Willebrand (1870–1949), einem finnischen Internisten, benannt wurde. 1926 beschrieb er erstmalig am Beispiel einer Blutersippe von den Aland-Inseln ein Krankheitsbild, das von ihm als hereditäre Pseudohämophilie bezeichnet wurde. Der Von-Willebrand-Faktor ist ein großmolekulares, multimeres Glykoprotein, das sowohl in der primären als auch in der sekundären Hämostase beteiligt ist. In der primären Hämostase vermittelt er im Falle einer Gefäßverletzung die Adhäsion der Thrombozyten an das verletzte Subendothel und ist auch an der Thrombozytenaggregation beteiligt, insbesondere in dem einer höheren Scherkraft ausgesetzten arteriellen System. An zweiter Stelle ist er ein Trägerprotein für FVIII und spielt für ihn eine wichtige protektive Rolle. Er bildet mit dem plasmatischen Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII) einen Komplex, der den FVIII vor dem vorzeitigen Abbau schützt. Durch Thrombin wird FVIII vom FVIII-VWF-Komplex abgespalten und zu FVIIIa aktiviert und erlangt so seine prokoagulatorische Aktivität, die auch häufig als FVIII:C bezeichnet wird. Die normale Konzentration des von-Willebrand-Faktor-Antigens im Blut umfasst eine große interindividuelle sowie intraindividuelle Spannbreite. Der Referenzbereich für Normalindividuen (Normalbereich) reicht von 40 % bis 240 % der Norm unter Einbeziehung aller Altersgruppen und des 95 % Konfidenzintervalls. Es ist z. B. bekannt, dass bei Personen mit der Blutgruppe 0 die VWF:Ag-Konzentration im Blut um etwa 25 % geringer ist als bei Personen mit anderen Blutgruppen. Mit zunehmendem Alter steigt der VWF:Ag-Spiegel, so dass der VWF:Ag-Spiegel von Personen, die älter als 70 Jahre alt sind, um ca. 15 % höher ist als der VWF:Ag-Spiegel von Zwanzigjährigen. Während der Schwangerschaft steigt der VWF:Ag-Spiegel kontinuierlich an, unter Umständen auf bis zu 1064 %. Angeborene oder erworbene Verminderungen oder Funktionsdefekte des VWF werden als von-Willebrand-Syndrom bezeichnet und gehen mit einer Blutungsneigung einher, die je nach Schweregrad lebensbedrohliche Formen annehmen kann. Im Plasma zirkuliert der FVIII-VWF-Komplex als locker zusammengerollter Proteinkomplex, welcher nur schwach mit Plättchen und Endothelzellen unter basalen Konditionen interagiert. Bei Gefäßverletzungen bindet sich jedoch

VWF an das freiliegende Subendothel (Kollagen etc.). Das große Geschwindigkeitsgefälle, das in der Mikrozirkulation auftritt, induziert dabei eine Konformationsänderung in den Multimeren des VWF, woraufhin sich die Plättchen binden, aktivieren und schließlich zusammenballen, um eine aktivierte Phospholipidoberfläche zu präsentieren. Dies erleichtert die Gerinnung, die teilweise durch FVIII reguliert wird. Aufgrund der spezifischen Charakteristika der Hämostase und Fibrinolyse von mukösen Oberflächen erscheinen dort die Symptome einer von-Willebrand-Erkrankung häufiger.

Plasma-VWF wird primär aus der endothelialen Synthese gewonnen. Plättchen- und Endothelzell-VWF werden bei zellulärer Aktivierung, wo VWF an der Entwicklung des Thrombus beteiligt ist, freigesetzt.

Plasma-VWF hat eine Halbwertszeit von ca. 12 h (9–15 h). Es liegt in großen Multimeren vor, die einer physiologischen Degradierung der Metalloprotease ADAMTS13 unterliegen.

Das Defizit von ADAMTS13 ist assoziiert mit der pathologischen Mikroangiopathie von TTP (thrombozytopenische Purpura) ^(55, 56).

1.7.2 Bestimmung des Von-Willebrand-Faktors

- Von-Willebrand-Faktor-Antigen (VWF:Ag)

Die Bestimmung des VWF:Ag ist zur Diagnose unerlässlich, da nur so eine Differenzierung zwischen verminderter Konzentration des VWF und der Funktionsstörung des VWF möglich ist. Standardmethode ist ein zweiseitiger ELISA, basierend auf zwei polyklonalen (selten monoklonalen) Antisera. Die kommerziell erhältlichen Latex-basierten Methoden erlauben eine relativ kostengünstige, rasche (ca. 15 min) und genaue Bestimmung.

- Kollagenbindungskapazität (VWF:CB)

Die Kollagenbindungskapazität beruht auf einer der Adhäsivfunktionen des von-Willebrand-Faktors, seiner Bindung an Kollagen, das auf Mikrotiterplatten immobilisiert ist. Stehen zu viele Bindungsstellen zur Verfügung, fällt die Konkurrenz zwischen hoch- und niedermolekularen VWF um die Bindungsstellen weg, der Test reflektiert dann eher die Konzentration von VWF:Ag als eine funktionelle VWF Eigenschaft. Unter optimierten Bedingungen reagiert der Test hochempfindlich auf VWF-Moleküle mit einem Verlust großer Multimere.

Bei Parallelbestimmung von VWF:Ag und VWF:CB im ELISA-Format aus einer

Verdünnung erlaubt der Quotient VWF:ABC/VWF:Ag eine Aussage über die VWF-Funktionsfähigkeit. Als Einzelbestimmung ist VWF:ABC sinnlos. In Relation zum VWF:Ag detektiert ein niedriger Quotient VWF:ABC/VWF:Ag jedoch ein dysfunktionelles Molekül mit hoher Diskriminationsrate. Meist handelt es sich um einen angeborenen oder erworbenen Verlust der großen Multimere. Der Quotient VWF:ABC/VWF:Ag dient dazu, qualitative Veränderungen des VWF zu erfassen. Er hat jedoch eine suboptimale Sensitivität. Die Spezifität ist besser ^(57, 58).

- Qualitative Veränderungen des Von-Willebrand-Faktors (VWF-Multimere)

Informationen über Konformationsänderungen im VWF-Molekül ergeben sich aus der Darstellung der Multimere. Methoden hierzu wurden erstmals von Ruggeri und Zimmerman sowie Hoyer und Shainoff publiziert ^(59, 60). Prinzip: Im Testsystem von Ruggeri und Zimmerman werden die individuellen VWF-Oligomere zunächst in einem großporigen Agarosegel in Anwesenheit von Natriumdodecylsulfat (SDS) elektrophoretisch getrennt. Anschließend diffundiert ein (durch Affinitätschromatographie gereinigter) ¹²⁵I-markierter Antikörper, der gegen den von-Willebrand-Faktor gerichtet ist, in das Gel. Die einzelnen Banden sind dann autoradiographisch darstellbar (Abb. 7). Die Plasmaproben werden entweder als normale oder abnormale Multimere bewertet. Multimere werden durch Vergleich mit der Referenz-Plasma klassifiziert. Abnorm werden die Multimere als Abweichung von einer normalen Verteilung befunden, wie z.B. Verlust von Multimeren mit hohem Molekulargewicht (HMW), Vorhandensein von größeren als normal (supranormal) Multimeren, abnorme Migration der einzelnen Oligomere oder abnorme Trennung der Multimere in definierte Drillinge/Fünflinge. Es kommt vor, dass der inter-Oligomere Raum mit anti-VWF-Antikörpern positiven Materials gefüllt wird, was zu einem schmierigen Muster führt, diese Proben werden auch als abnormal befunden.

1.7.3 Klassifizierung des Von-Willebrand-Syndroms

Die Klassifizierung des VWS ist nicht einheitlich, aktuell hat man sich auf die Unterteilung in 3 Typen geeinigt:

Typ 1 umfasst lediglich quantitative Veränderungen mit Reduktion aller VWF-Parameter, dabei können die VWF-Multimere qualitativ nicht von denen in normalem Plasma unterschieden werden. Ein Subtyp des Typs 1 zeigt die Anwesenheit aller Multimere und bei einer Untergruppe von Patienten ultragroße Multimere. Im Gegensatz zu den anderen

Typ 1-Patienten gibt es deutlich sichtbare strukturelle Defekte: abnormale Triplett-Struktur mit kaum sichtbaren Teilbändern und diffus (schmierigem) Material zwischen den zentralen Banden. Der typische "VWF-freie" Raum zwischen den einzelnen Oligomeren wird mit diesem Material gefüllt.

Typ 2 ist sehr heterogen, schließt alle qualitativen Veränderungen des VWF ein und wird in Subtypen aufgeteilt:

Typ 2A ist durch das Fehlen der großen Multimere charakterisiert und schließt alle qualitativen Varianten mit fehlendem oder merklich verringertem Molekulargewicht der VWF-Multimere ein, die früher als Subtypen IIA, C, D, F, G und H unterschieden wurden. Jeder dieser Typen hat ein charakteristisches Multimer-Muster, daher kann eine Multimer-Analyse den Ort der Mutation und den Mechanismus des VWS Typ 2A vorhersagen.

Typ 2B ist durch eine gesteigerte Thrombozytenagglutination und durch geringere Konzentrationen des Antibiotikums Ristocetin in plättchenreichem Plasma im sogenannten Test RIPA (Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination) bezeichnet.

Typ 2M: umfasst Funktionsdefekte in der primären Hämostase bei vorhandener Präsenz aller VWF-Multimere.

Typ 3 bezieht sich auf einen nahezu vollständigen Mangel an VWF im Plasma und in den Thrombozyten. Spuren von Multimeren können in den Multimer-Gelen nach längerer Exposition erscheinen ^(56, 60-65).

1.7.4 Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom

Das erworbene (acquired) Von-Willebrand-Syndrom (VWS oder AVWS) ist ein Defekt der VWF-Konzentration, -Struktur oder -Funktion, der nicht direkt geerbt, sondern mit anderen Grunderkrankungen, darunter im Erwachsenenalter in ca. 20 % mit kardiovaskulären Erkrankungen, assoziiert ist. In letzteren Fällen findet sich ein Verlust der großen VWF-Multimere, wie es bei VWS Typ 2A typisch ist und auf eine erhöhte Scherkraft-induzierte Proteolyse des VWF zurückgeführt werden könnte. Laborbefunde des VWS sind ähnlich denen bei angeborenem Mangel des VWF und zeigen erniedrigte Werte der Ratio von VWF:Ag, VWF:RCo und FVIII. Die Verteilung der VWF-Multimere kann normal sein, zeigt jedoch häufig einen sinkenden Anteil großer Multimere ^(55, 56).

Trotz der enorm verbesserten Fähigkeit, mit Hilfe des Quotienten VWF:BCB/VWF:Ag ein VWS vom Typ 2 zu erkennen, führt ein Verzicht auf die Multimer-Analyse dazu, dass mindestens

20 % der Typ 2-Varianten nicht richtig zugeordnet oder bei normalem VWF:Ag sogar übersehen werden ⁽⁵⁸⁾.

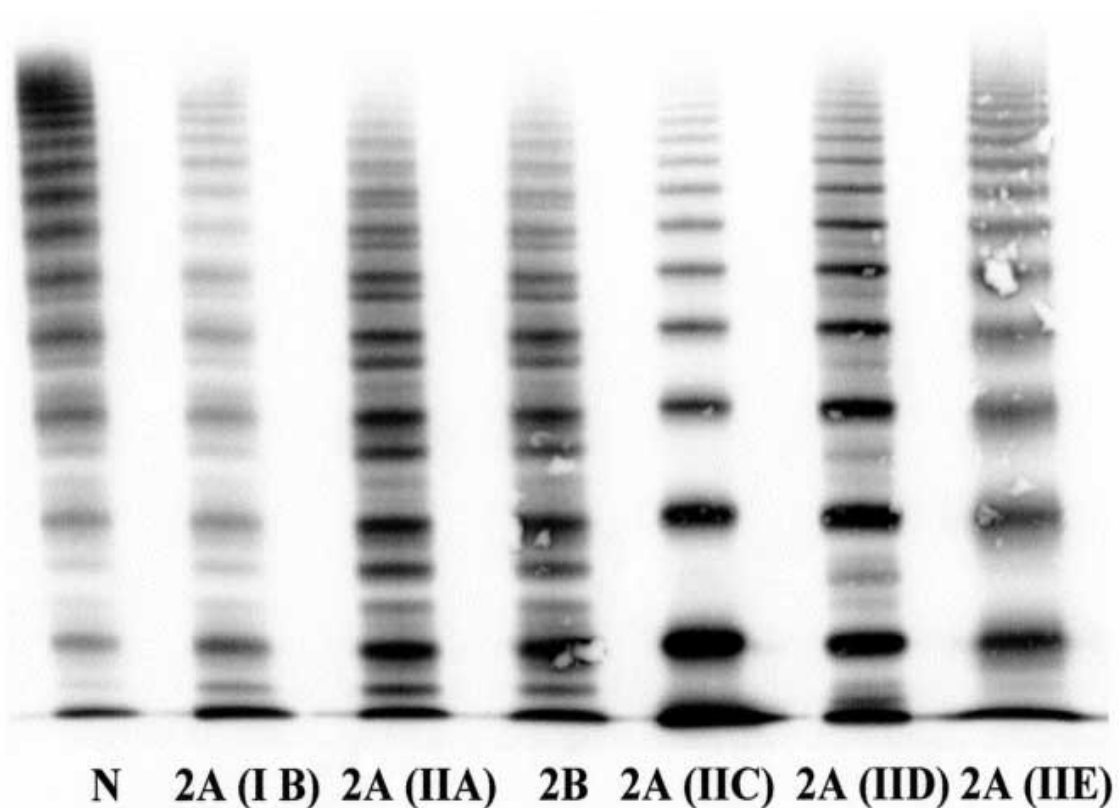


Abbildung 7: Multimer-Struktur des VWF in Gelelektrophorese
(Budde et al. *Thromb.Haemost.*1990;63(2): 312-5)

1.8 Zielsetzung

Eine prospektive nicht randomisierte Untersuchung zur Beurteilung der Entwicklung des AVWS und der Blutungskomplikationen im Langzeitverlauf bei Patienten, die mit zwei verschiedenen nicht-pulsatilen mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen (CF-LVAD) behandelt wurden.

1.9 Fragestellung

- führt die Implantation der nicht-pulsatilen mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme zur Entwicklung des erworbenen Von-Willebrand-Syndroms?
- ist die Entwicklung vom Typ des Systems abhängig?

- welche Bedeutung hat die Entwicklung des erworbenen Von-Willebrand-Syndroms auf Blutungskomplikationen bei Patienten mit verschiedenen nicht-pulsatilen mechanischen Kreislaufunterstützungs-Systemen?
- soll die Diagnostik des erworbenen Von-Willebrand-Syndroms in die klinische Routine bei Patienten mit einer langfristigen mechanischen Kreislaufunterstützung eingeführt werden?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Durchführung der prospektiven Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki. Die Studie wurde als prospektiv angelegt. Es sollten alle Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz, die eine Kreislaufunterstützung mit kontinuierlichen Fluss-Pumpen im Zeitraum von Oktober 2010 bis Dezember 2011 am Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten haben und nach einer Aufklärung in die Teilnahme eingewilligt haben, an der Studie teilzunehmen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten älter als 18 Jahre mit der Indikation zur Implantation eines LVAD-Systems, bei denen eine schriftliche Einwilligung vorlag. Ausgeschlossen wurden die Patienten, die nach ausführlicher Aufklärung eine Teilnahme ablehnten, zu der Zeit schwanger oder in der Stillzeit waren. Die Studie wurde von der Ethikkommission, dem Ethikausschuss 2 der Charité am Campus Virchow Klinikum bewilligt. Votum der EK vom 04.11.2010 Nr. EAT 119/10.

2.3 Studiendurchführung

Von allen eingeschlossenen Patienten wurden die demographischen und klinischen Parameter vor der Operation prospektiv erfasst.

Im postoperativen Verlauf wurden das Modell der VAD sowie prospektiv klinische Verläufe und zusätzlich zu Routineparameter spezielle Laborparameter erfasst.

Zuerst wurden die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen je nach LVAD-Typ unterteilt – Patienten, bei denen entweder ein LVAD Typ HeartMate II oder Typ HeartWare HVAD implantiert wurde.

Da es zu keinem Zeitpunkt der Studie Unterschiede bei den untersuchten Parametern zwischen den beiden Gruppen gab, wurden für die Analyse der zeitlichen Verläufe die beiden Gruppen zusammengelegt und die Studienparameter im gesamten Patientenkollektiv untersucht.

2.3.1 Antikoagulation der Patienten

Alle Patienten wurden mit einem Kumarinderivat (Phenprocoumon oder Coumadin) mit einem INR Ziel 2,5–3 für HeartMAte II und 3–3,5 für HeartWare HVAD antikoaguliert. Zusätzlich wurde Dipyridamol 225 mg und Aspirin 100mg/d nach TAT verabreicht. Bis zur Einleitung der oralen Antikoagulation oder bei Notwendigkeit, je na klinischer Situation, sie zu pausieren, erfolgte Antikoagulation durch intravenöse Gabe des unfraktionierten Heparins und PTT Ziel 40-60 sec.

2.3.2 Definition einer Blutungskomplikation

Als Blutungskomplikation wurde eine später als 1 Monat nach der Implantation des CF-LVAD aufgetretene Blutung mit Hb-Abfall > 1 g/dl und/oder mit Bedarf an Bluttransfusion definiert.

2.3.3 Labormessungen

Es wurden folgende Laborbestimmungen als Routine durchgeführt: Blutbild, im Serum: Kreatinin, Elektrolyte, Bilirubin, Transaminasen, LDH, Haptoglobin, alpha HBDH, C-reaktives Protein. Im Plasma: Gerinnungsparameter.

Methodenbeschreibung:

Blutbild: Haemoglobin: Photometrie; Leukozyten, Thrombozytenzahl: Impedanzmessung.

Gerinnungsparameter: PTT, TPZ: Clotting-Methode, INR- Rechenparameter.

Klinische Chemie: Kalium, Natrium: indirekte Potentiometrie; Kreatinin: Kinetischer Farbttest (Jaffé-Methode);

Bilirubin gesamt und direkt: Photometrischer Farbttest, Bilirubin indirekt: Rechenparameter; GOT, GPT, Gamma GT, alpha HBDH, LDH: Kinetischer Assay;

C-reaktives Protein, Haptoglobin: Immunturbidimetrie.

Es wurden folgende spezielle Laborbestimmungen durchgeführt: VWF:Ag, VWF:CBC, Ratio VWF:CBC/Ag, Darstellung der Multimere des VWF, Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion-Test (PFA-100).

Die Thrombozyten und das Hämoglobin wurden auf dem Gerät CD3700 SL bestimmt: Thrombozyten mittels elektrischer Widerstandsmessung und Hämoglobin mittels photometrischer HGB-Bestimmung (Hämoglobin-Zyanid-Methode bei 540 nm).

Thrombozytenfunktion-Test (PFA-100):

Die PFA-Systeme gestatten die rasche Bewertung der Thrombozytenfunktion an kleinen citratantikoagulierten Vollblutproben auf der Grundlage der von Kratzer und Bron beschriebenen Methode ⁽⁶⁶⁾. Eine PFA-Einmal-Messzelle besteht aus mehreren integrierten Bestandteilen wie der Kapillare, dem Probenreservoir und der biochemisch aktiven Membran mit einer zentralen Öffnung. Die citratantikoagulierte Vollblutprobe wird aus dem Probenreservoir durch die Kapillare und die Öffnung aspiriert, wo die Thrombozyten hohen Scherkräften ausgesetzt sind. Die Membran ist mit Kollagen beschichtet, einem subendothelialen Protein, von dem allgemein angenommen wird, dass es die anfängliche Matrix für die Thrombozytenadhäsion darstellt. Die Anlagerung der Thrombozyten an Kollagen gilt als Auslöser des ersten physiologischen Stimulus der Thrombozytenaktivierung. Die Membran ist zusätzlich mit weiteren physiologischen Agonisten, Epinephrin oder ADP, beschichtet, die neben Kollagen in der Aggregometrie zur Aktivierung der Thrombozyten eingesetzt werden. Zu Beginn eines PFA-Tests wird Start-Lösung auf die Membran pipettiert, um diese anzufeuchten. Während des Tests kommt es zu Anlagerungen der Thrombozyten an der kollagenbeschichteten Membran. Ähnlich der Aggregometrie kommt es nun zur Aktivierung der Thrombozyten und bei Kontakt mit Agonisten, wie ADP oder Epinephrin, zur Freisetzung der Granulainhaltsstoffe. Anschließend erfolgt die Aggregatbildung durch Adhäsion der Thrombozyten. Durch die Thrombozytenaggregation in PFA-Systemen gemessene Thrombozytenfunktion bildet sich an der Öffnung ein Thrombozytenpfropf, wodurch der Blutfluss verringert wird, bis er schließlich ganz zum Erliegen kommt. Bei der optischen Aggregometrie erfolgt die Beurteilung der Thrombozytenfunktion anhand der Aggregatbildung, die anhand der Veränderungen des transmittierten Lichts bestimmt wird.

PFA-Systeme ermitteln die Zeit vom Beginn des Tests bis zum vollständigen Membranverschluss. Diese Zeit wird als Verschlusszeit (VZ) ausgegeben. Die VZ ist ein

Indikator für die Thrombozytenfunktion der analysierten Vollblutprobe. Erwartungsgemäß wird die Bildung des Thrombozytenpfropfes im PFA-System durch eine erniedrigte Thrombozytenzahl und/oder Thrombozytenaktivität, einen erniedrigten von- Willebrand-Faktor-Spiegel im Plasma und darüber hinaus auch durch einen erniedrigten Hämatokrit beeinflusst.

Untersuchung der VWF-Multimere:

Die Gelelektrophorese (diskontinuierliche SDS-Agarose Gele) erfolgt im Wesentlichen wie bereits mehrfach beschrieben. Es werden abhängig von der Fragestellung Gele mittlerer (1,6 % LGT Agarose Typ VII, Sigma, München, Deutschland) und/oder niedriger Auflösungsfähigkeit (1,2 % LGT Agarose Typ VII) von 1,5 mm Dicke in 26 x 15 cm Kassetten gegossen. Nach dem Aushärten im Kühlschrank wird ein 1,5 cm langes Sammelgel (0,8 % Seacam HGT (P) Agarose [Lonza Rockland Inc., Rockland, ME USA]) angegossen. Die Proben werden entsprechend ihrer VWF-Konzentration verdünnt (1:20 für eine Probe mit 100 % VWF:Ag, so dass jeweils 10 ng VWF aufgetrennt werden). Die verdünnten und mit Bromphenolblau versetzten Proben werden anschließend durch Erhitzen für 20 Minuten bei 56°C denaturiert und in die Auftragstellen pipettiert. Bis die Proben vollständig aus den Auftragslöchern herausgewandert sind werden 65 V angelegt, danach und nach dem Schließen der Auftragslöcher mit Agarose auf 55 V gesenkt und über Nacht weitergeführt, bis das Bromphenolblau das Ende der Laufstrecke erreicht hat. Anschließend wird durch einen sog. Elektroblot das Gel auf 0,45 µm dicke Nitrozellulose transferiert (0,05 M Phosphat; 0,04 M SDS; pH 7,4; 1,95Amp für 4 Stunden) und in fettarmer H-Milch ohne Zusätze blockiert. Alle weiteren Schritte werden ebenfalls in fettarmer H-Milch durchgeführt. Als 1. Antikörper dient 1:2500 verdünnter Kaninchen-Anti-Human-VWF-Antikörper (A82 Dako A/S Glostrup, Dänemark). Anschließend erfolgt nach 3-maligem Waschen die Inkubation im 1:2500 verdünnten Peroxidase markierten Anti-Kaninchen-Antikörper (Bio Rad Laboratorien München, Deutschland). Nach den letzten 3 Waschschritten in Milch werden die Filter unter fließendem Leitungswasser gewaschen, mit einer Luminol-Lösung überschichtet (Lumi Light plus Roche, Darmstadt, Deutschland) und mittels eines Video-Systems detektiert und gespeichert. Das Videosystem besteht aus einem lichtdichten Gehäuse und einer auf -30°C gekühlten CCD-Kamera und ist mit einer speziellen Auswertungssoftware ausgestattet (beides von Alpha Innotech, San Leandro CA, USA). Die Expositionszeit beträgt je nach Stärke des Signals zwischen 30 Sekunden und 5 Minuten. Zur densitometrischen semiquantitativen Auswertung werden kleine, mittlere und große Multimere als Oligomere 1–5, 6–10 und > 10 definiert^(60, 61).

VWF: Ag-Assay:

Es handelt sich um einen sogenannten in-house-Test, der 1982 entwickelt wurde. Spezielle hochbindende Mikrotiterplatten (Maxisorb Fa. Nunc, Dänemark) werden mit 100 µl einer 1:1000 Verdünnung (3,1 µg/ml) des Antikörpers A082 in Natriumcarbonatpuffer (A82 Dako A/S Glostrup, Dänemark) befüllt, mit einer Kunststoffolie abgedeckt und im Kühlschrank für eine maximale Zeit von vier Wochen gelagert. Unmittelbar vor Gebrauch wird die Platte dreimal in PBS-Waschpuffer gewaschen. Die Proben werden im Probenpuffer (PBS mit 3 % Albumin) 1:100 und 1:200 verdünnt. Für Proben mit einer VWF-Konzentration < 10 % werden Verdünnungen 1:50 und 1:100 eingesetzt. Bei einer Konzentration von > 400 % kann die Probe entsprechend höher verdünnt werden. Als Standard dient ein humaner Plasmapool, der am jeweils gültigen WHO-Standard für den VWF geeicht wurde. Dieser Standard wird in 7 Verdünnungsschritten auf 1:50 bis 1:3200 verdünnt. 100 µl der verdünnten Proben oder Standards werden in die Mikrotiterplatten pipettiert und mit einer Plastikfolie bedeckt. Nach einer Inkubationszeit von 1,5 Stunden bei 37°C wird die Platte dreimal in Waschpuffer gewaschen. Unmittelbar danach werden die Vertiefungen der Platte mit 100 µl des 2. Antikörpers (Peroxidase-markierter Anti-VWF Antikörper vom Kaninchen A228 (Fa. Dako A/S, Glostrup Dänemark) befüllt und mit einer Kunststoffolie bedeckt. Nach Inkubation für 1 Stunde bei 37°C wird die Platte dreimal in Waschpuffer gewaschen. Danach wird die Farbreaktion mit 100 µl OPD-Lösung gestartet. Die Farbentwicklung folgt visuell über 3–4 min und die Reaktion wird mit 100 µl Schwefelsäure gestoppt. Die Reaktion wird im Platten Photometer (Tecan Sunrise) bei 492/620 nm ausgelesen und die Ergebnisse mit einer entsprechenden Software (Spline-function) ausgewertet⁽⁵⁸⁾.

VWF: CBC Assay:

Es handelt sich um einen sogenannten in-house-Test, der 1990 entwickelt wurde. Spezielle Mikrotiterplatten (Covalink Fa. Nunc, Dänemark) werden mit 100 µl der Kollagenlösung (Kollagen Typ III; 22,5 µg/ml in PBS-Puffer, Fa. Biozol, Eching, Deutschland) befüllt, mit einer Kunststoffolie abgedeckt und im Kühlschrank für eine Nacht gelagert. Die Kollagen-Platten werden durch Ausschlagen auf Filterpapier entleert, mit 200 µl Blockierungslösung (PBS mit 2 % Albumin) gefüllt und über 30 min inkubiert. Danach wird die Platte dreimal in PBS-Waschpuffer gewaschen. Die Proben werden im Probenpuffer (PBS mit 3 % Albumin) 1:100 und 1:200 verdünnt. Für Proben mit einer VWF-Konzentration < 10 % werden Verdünnungen 1:50 und 1:100 eingesetzt. Bei einer Konzentration von > 400 % kann die Probe entsprechend

höher verdünnt werden. Als Standard dient ein humaner Plasmapool, der am jeweils gültigen WHO-Standard für den VWF geeicht wurde. Dieser Standard wird in 7 Verdünnungsschritten auf 1:50 bis 1:3200 verdünnt. 100 µl der verdünnten Proben oder Standards werden in die Mikrotiterplatten pipettiert und mit einer Plastikfolie bedeckt. Nach einer Inkubationszeit von 1,5 Stunden bei 37°C wird die Platte dreimal in Waschpuffer gewaschen. Unmittelbar danach werden die Vertiefungen der Platte mit 100 µl des Antikörpers (Peroxidase-markierter Anti-VWF Antikörper vom Kaninchen A228 (Fa. Dako A/S, Glostrup Dänemark) befüllt und mit einer Kunststoffolie bedeckt. Nach Inkubation für 1 Stunde bei 37°C wird die Platte dreimal in Waschpuffer gewaschen. Danach wird die Farbreaktion mit 100 µl OPD-Lösung gestartet. Die Farbentwicklung folgt visuell über 3–4 min und die Reaktion wird mit 100 µl Schwefelsäure gestoppt. Die Reaktion wird im Platten Photometer (Tecan Sunrise) bei 492/620 nm ausgelesen und die Ergebnisse mit einer entsprechenden Software (Spline-function) ausgewertet⁽⁶⁷⁾.

Die Routinemessungen und die Thrombozytenfunktion-Tests (TAF-100) wurden im Medizinischen Labor Dr. Berg, Seestraße 13, 13353 Berlin, durchgeführt.

Die Messungen VWF:Ag, VWF:ABC, Ratio VWF:ABC/Ag und Darstellung der Multimere des VWF wurden im Labor für Haemostasiologie Medilys, Leitender Arzt Professor Dr. Budde, Laborgesellschaft mbH, Paul-Ehrlich-Str. 1, 22763 Hamburg, durchgeführt.

Die Routine- und speziellen Laborwerte wurden an folgenden Zeitpunkten erhoben: 1 Tag vor Implantation (T1), 1 Woche nach Implantation (T2), 3 Monate (T3), 6 Monate (T4) und 1 Jahr (T5) nach Implantation.

Alle Laborbestimmungen wurden nach Protokoll durchgeführt und erfasst, entweder im Rahmen der Einbestellung der ambulanten Patienten 3, 6 und 12 Monate nach der Implantation oder stationär, falls sie sich zu diesen Zeitpunkten in der Klinik befanden. Alle stationären Aufenthalte der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgten ausschließlich über das Deutsche Herzzentrum Berlin. Alle Todesfälle, Blutungskomplikationen und stationären Aufnahmen der Patienten wurden über die Studienzentrale des DHZB erfasst.

2.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden unter Verwendung des Programms IBM SPSS Statistics 19 ermittelt. Die Daten wurden auf ihre Verteilung mittels Kholmogorov-Smirnov-Test überprüft. Bei normaler Verteilung wurden die Daten als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Bei nicht normaler Verteilung wurden die Daten als Median und minimale und maximale Werte dargestellt. Nicht parametrische Daten wurden als Frequenzen dargestellt.

Zur Überprüfung der Signifikanz wurden der Student t-Test oder Mann-Whitney U-Test entsprechend für verbundene oder unabhängige Stichproben verwendet. Bei Vergleich der nicht parametrischen Daten wurde der χ^2 -Test angewandt.

Ein P-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

	HeartMate II	HeartWare HVAD	p-Wert
Anzahl	28	79	
Alter	55 (32–72)	55 (24–82)	0,89
Geschlecht (m/w)	22/6	70/9	0,74
Diagnose DKMP/IKMP/AHF	16/12	33/44/2	0,27

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 107 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden bei 28 Patienten das System HeartMate II (Gruppe HM) und 79 Patienten das System HeartWare (Gruppe HW) implantiert. In der Gruppe HM 11 mit ICMP und 17 mit DCMP, Gruppe HW 43 mit ICMP und 33 mit DCMP.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Implantation betrug in beiden Gruppen 55 Jahre, mit statistischer Reichweite (Range) in der Gruppe HM (32–72 Jahre) und der Gruppe HW (24–82 Jahre). Der P-Wert war mit 0,89 statistisch nicht signifikant. Die Gruppe HM bestand aus 22 Männern (78,5 %) und 6 Frauen (21,5 %), die Gruppe HW aus 68 Männern (88,3 %) und 9 Frauen (11,7 %). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den relevanten demographischen Parametern zwischen den Gruppen.

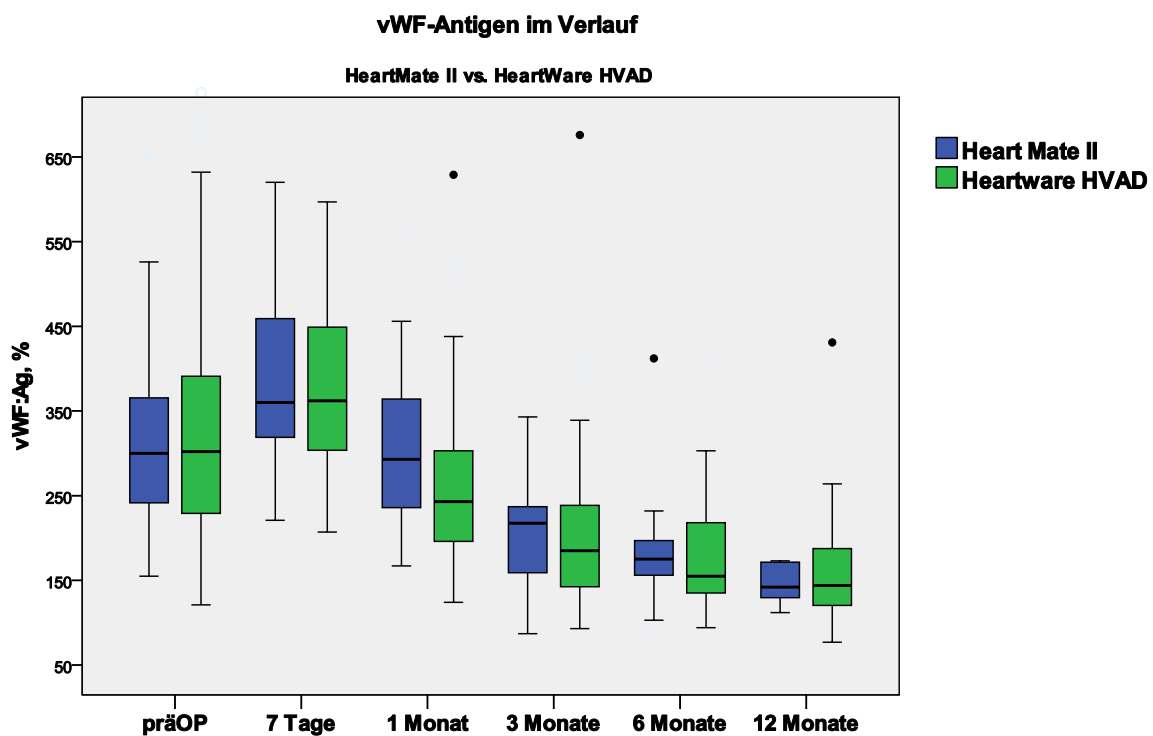
3.2 Laborparameter

Im Rahmen der Studie wurden folgende Parameter bestimmt: VWF:Ag, VWF:ABC, Ratio VWF:ABC/Ag, Multimer-Analyse des VWF, Thrombozytenzahl und -Funktion (mittels PFA-100-Test).

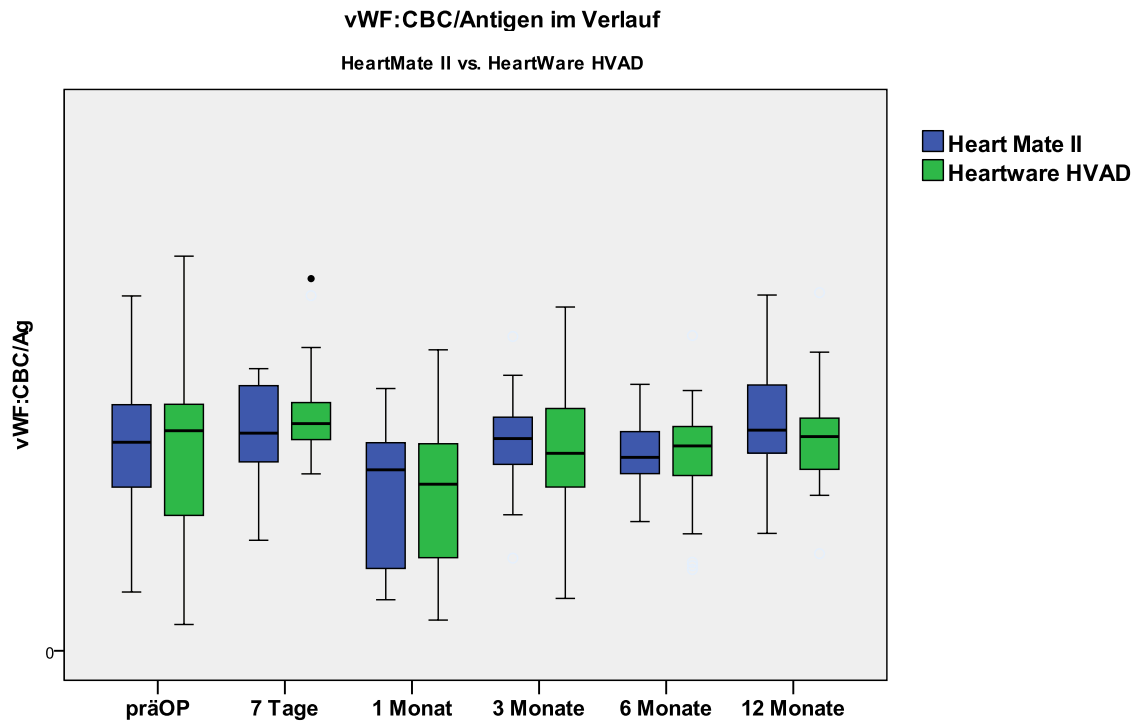
Im Rahmen der Routine wurden Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Hämoglobin, Hämatokrit, Kreatinkinase, Harnstoff, Kreatinin, Glucose, Bilirubin, C-reaktives Protein des Blutes bestimmt.

3.2.1 Verlauf der Parameter in beiden Gruppen

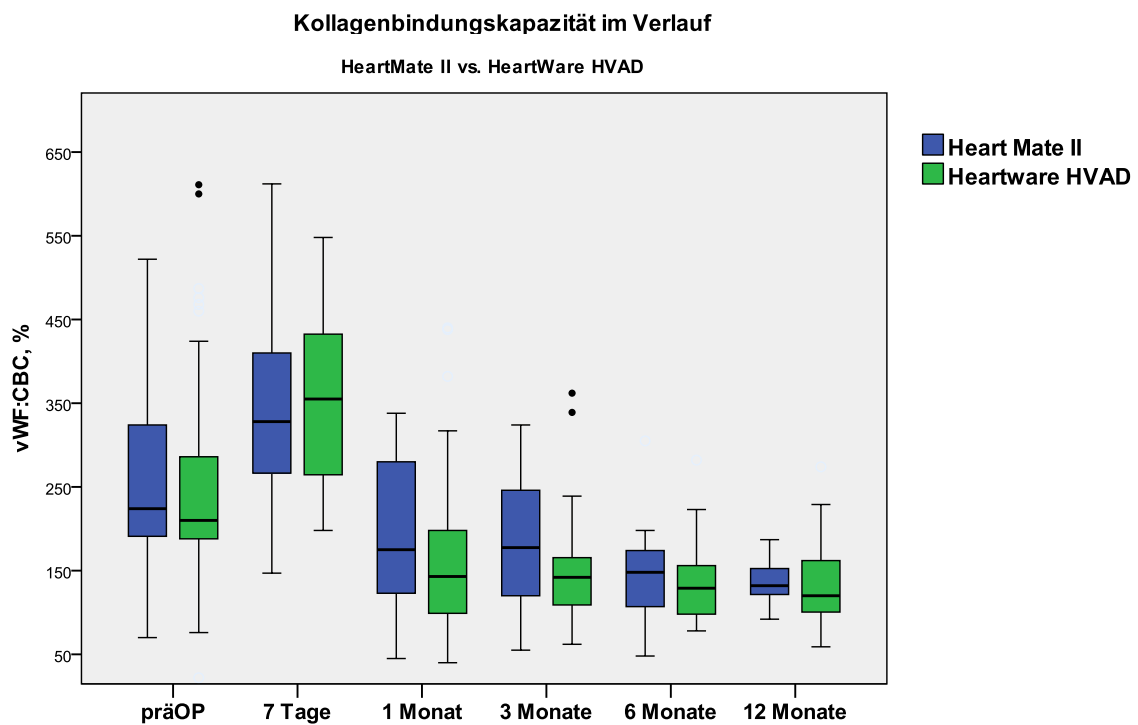
Die Verläufe über den Zeitraum der Studie der verschiedenen Studienparameter sind auf den Grafiken 1 bis 3 dargestellt. Der Vergleich aller gemessenen Parameter zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede; $p > 0,05$ zwischen den beiden Systemen zu keinem in dieser Studie eingeführten Zeitpunkt.



Grafik 1: VWF-Antigen im Verlauf. Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare HVAD (keine statistisch signifikanten Unterschiede; $p > 0,05$)



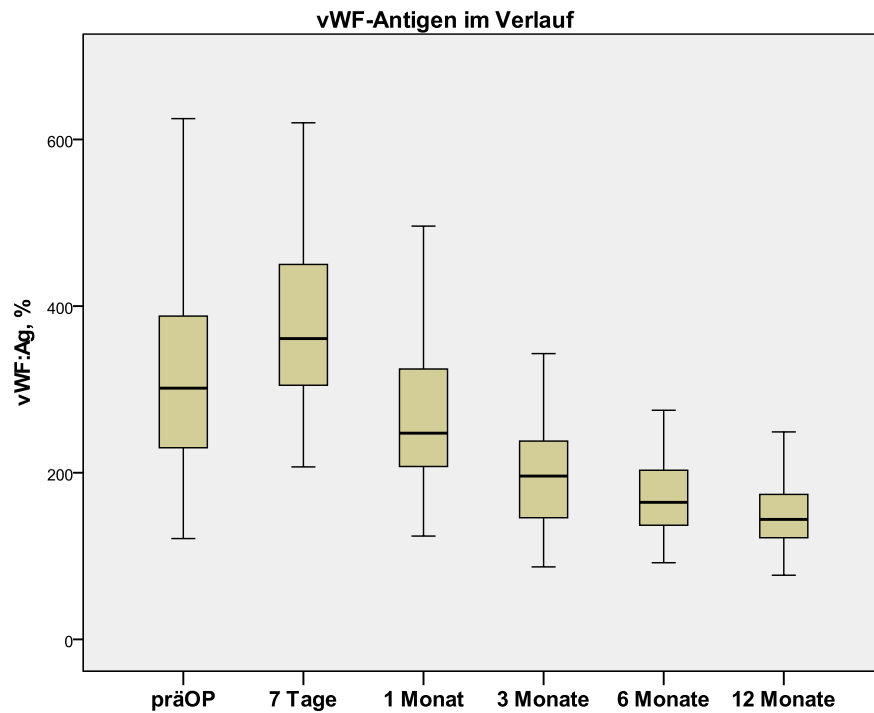
Grafik 2: Ratio VWF:CBC/Antigen im Verlauf. Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare HVAD (keine statistisch signifikanten Unterschiede; $p > 0,05$)



Grafik 3: VWF:CBC im Verlauf. Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare HVAD (keine statistisch signifikanten Unterschiede; $p > 0,05$)

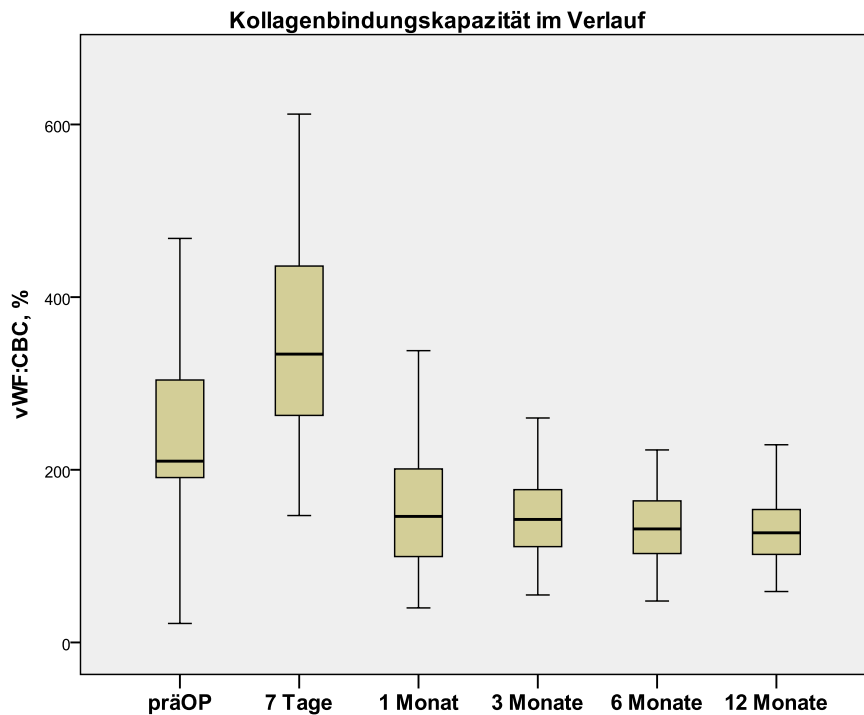
3.2.2 Verlauf der Parameter im gesamten Kollektiv

Da es keinen Unterschied bei den untersuchten Parametern zwischen den beiden Gruppen gab, wurden die beiden Gruppen zusammengelegt und der zeitliche Verlauf der Studienparameter im gesamten Patientenkollektiv untersucht.



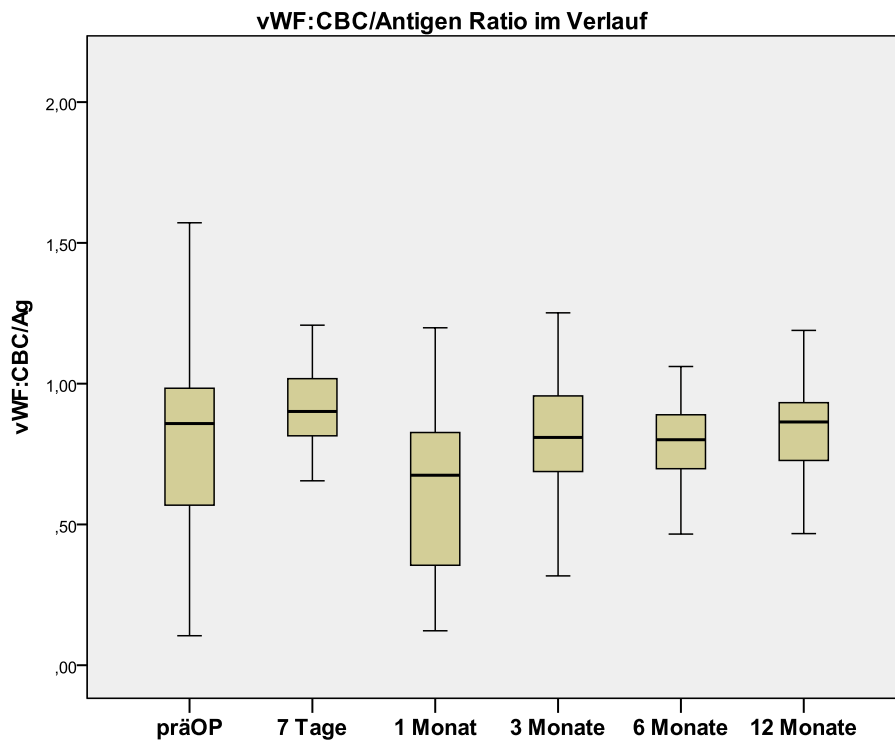
Grafik 4: VWF-Antigen im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv

Die Bestimmung von VWF:Ag ergab einen signifikanten Anstieg mit $p = 0.0001$ am 7. POT. Es kam zum signifikanten Abfall VWF:Ag ($p = 0.0001$) im ersten Monat nach Implantation des Systems. Die Werte blieben stabil erniedrigt im weiteren Verlauf der Studie bis zu 1 Jahr nach der Implantation des Systems.



Grafik 5: VWF:ABC im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv

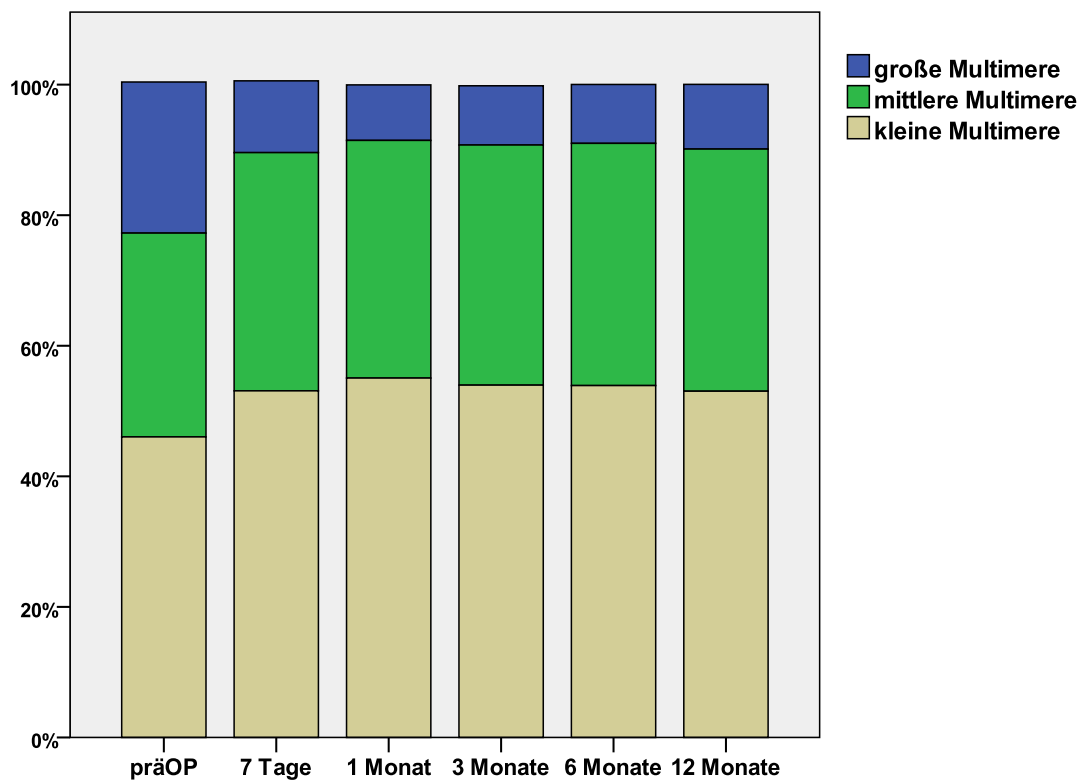
Die Bestimmung von VWF:Ag und VWF:ABC ergab einen signifikanten Anstieg beider Parameter mit jeweils $p = 0.0001$ und $p = 0.004$ am 7. POT. Es kam zum signifikanten Abfall VWF:Ag und VWF:ABC ($p = 0.0001$) im ersten Monat nach der Implantation des Systems. Die Werte blieben stabil erniedrigt im weiteren Verlauf der Studie bis zu 1 Jahr nach der Implantation des Systems.



Grafik 6: VWF:CBC/Antigen Ratio im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv

Das von VWF:CBC/Ag Ratio fällt im ersten Monat ab, erholt sich aber auf den Ausgangswert im weiteren Verlauf der Studie und bleibt stabil bis zu 1 Jahr nach der Implantation des Systems.

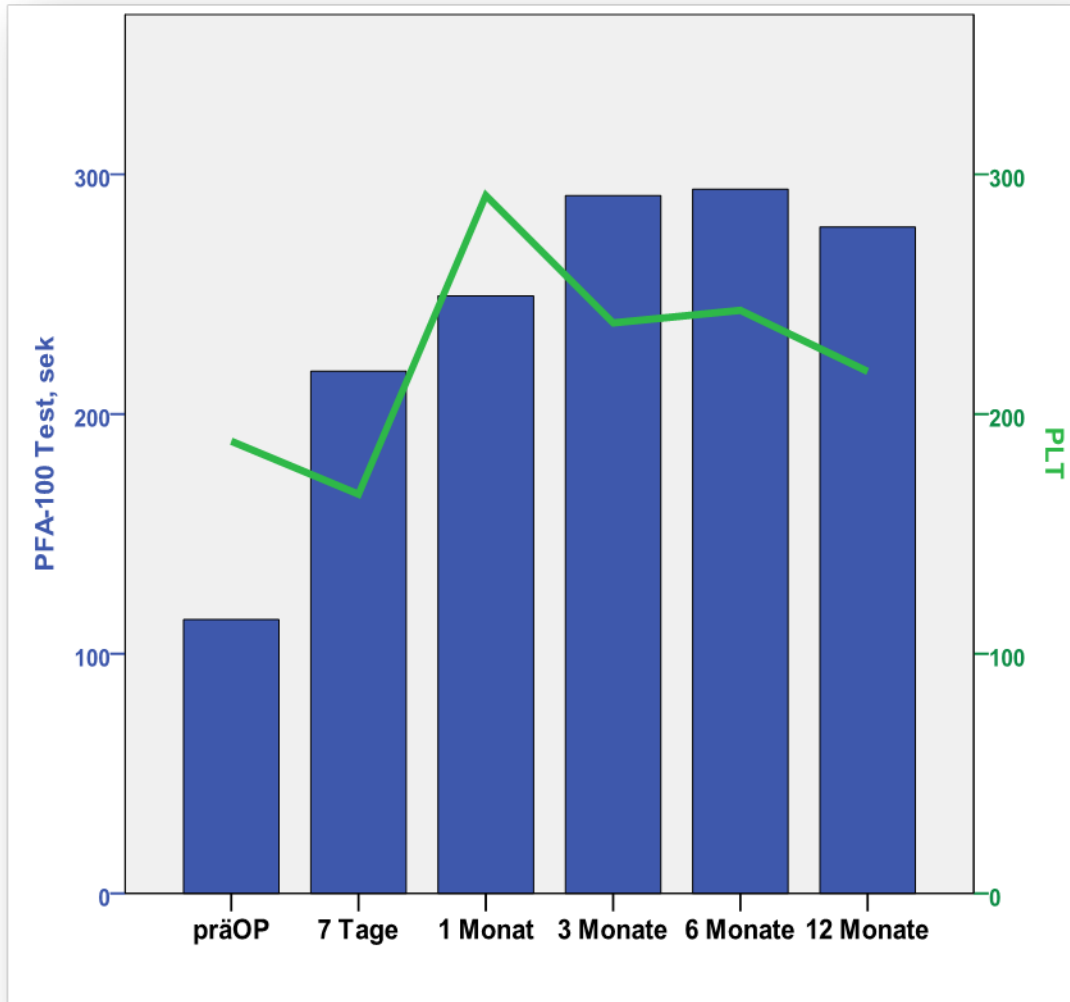
3.2.3 Von-Willebrand-Faktor-Multimere



Grafik 7: Verteilung der VWF-Multimere in Elektrophorese im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv

Es wurde ein statistisch signifikanter Abfall der Anteile der großen Multimere ab 7. POT nachgewiesen.

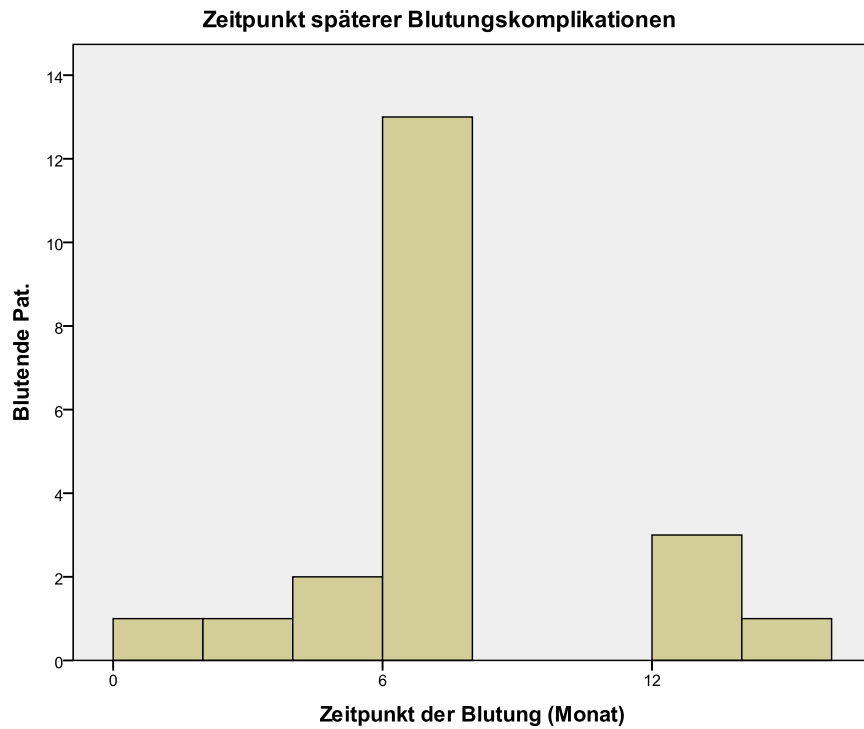
3.2.4 Thrombozytenzahl und -funktion (PFA-100 vs. PLT)



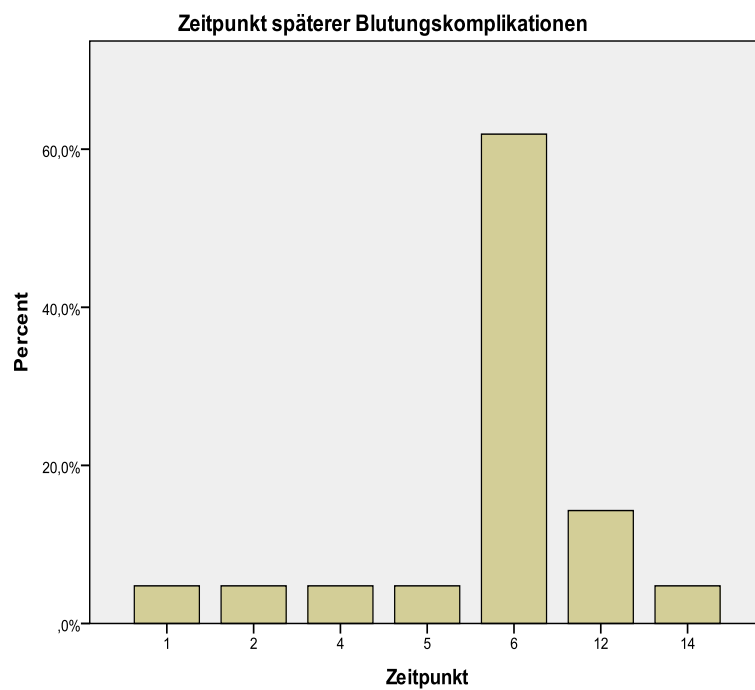
Grafik 8: Thrombozytenzahl und ihre Funktion im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv

Der PFA-100-Test zeigte eine signifikante Thrombozytenfunktionsminderung bereits ab 7. POT, die im Verlauf der ganzen Beobachtungszeit nachweisbar war ($p = 0.0001$). Die Thrombozytenzahl verminderte sich operationsbedingt während der ersten Woche nach der Implantation und erholte sich im weiteren Verlauf bis zum Ausgangswert und höher.

3.2.5 Blutungskomplikationen



Grafik 9: zeitliche Verteilung der Blutungskomplikationen nach Patientenzahl und Zeitpunkt



Grafik 10: prozentuelle Verteilung der Blutungskomplikationen im zeitlichen Verlauf

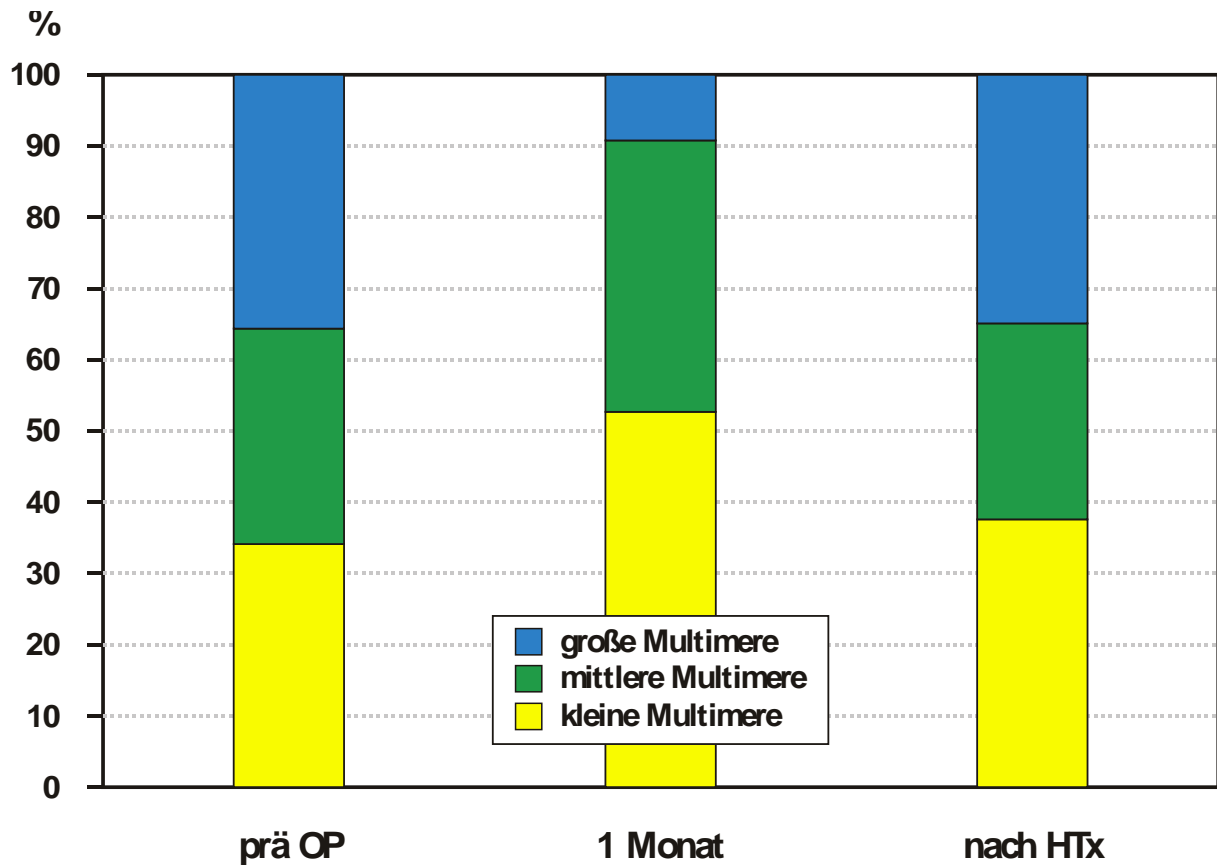
23 Patienten mit Blutungen	22 % v. Gesamtkollektiv
7 GI Blutungen	30 %
14 Epistaxis	61 %
2 sonstige	9 %

Aus den graphischen Darstellungen folgt, dass über 80 % der Blutungskomplikationen 6 Monate und später nach der Implantation des CF-LVAD und unabhängig von ihrem Typ stattfand.

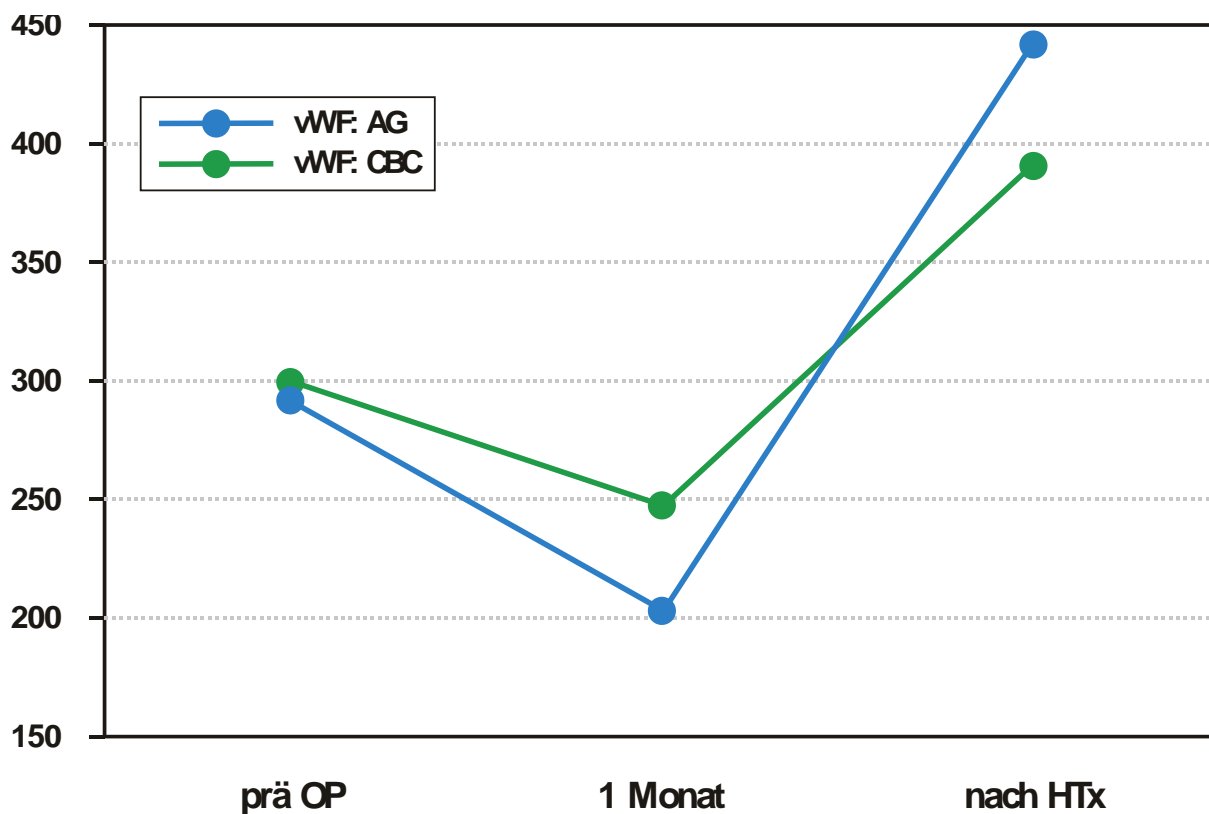
Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den bestimmten VWF-Parametern zwischen den Patienten mit und ohne Blutungskomplikation, mit Ausnahme des präoperativen Wertes des VWF-Antigens, der bei den Patienten mit Blutungskomplikation signifikant höher war ($p = 0.0036$).

3.2.6 Verlauf der Studienparameter nach Herztransplantation

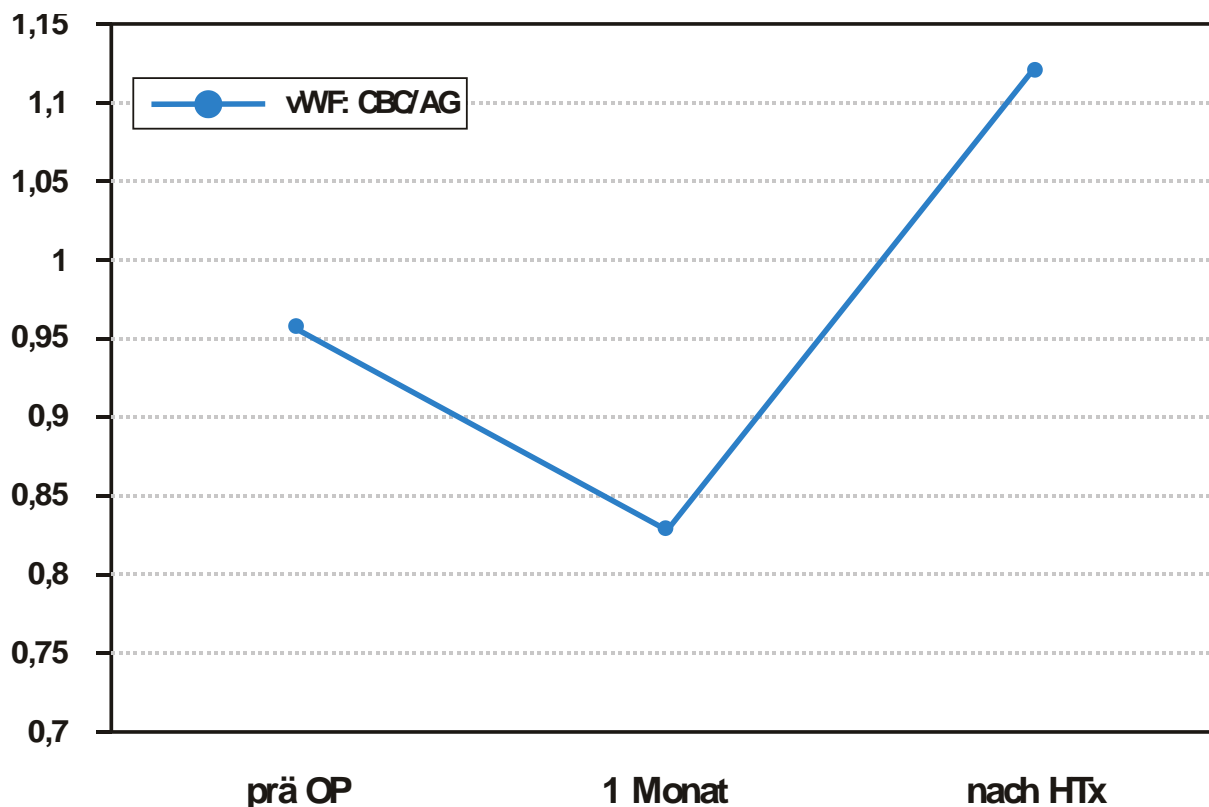
ein Patient aus dem Studienkollektiv bekam 82 Tage nach Implantation des CF-LVAD ein Spenderorgan und wurde transplantiert. Wir verfolgten den Verlauf der Studienparameter nach der Herztransplantation. Dabei zeigten sich sowohl eine Erholung der großen Multimere als auch die Normalisierung der Funktionsparameter des VWF. Der Verlauf ist auf den Grafiken 11–13 dargestellt.



Grafik 11: Verlauf der großen Multimere präoperativ, 1 Monat nach Implantation des CF-LVAD und 1 Monat nach Transplantation



Grafik 12: Verlauf der VWF:Ag und VWF:CB präoperativ, 1 Monat nach Implantation des CF-LVAD und 1 Monat nach Transplantation



Grafik 13: Verlauf VWF:CB/Ag präoperativ, 1 Monat nach Implantation des CF-LVAD und 1 Monat nach Transplantation

3.2.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Es ergaben sich **keine** signifikanten Unterschiede über die Zeit im ganzen Verlauf der Studie in Bezug auf aufgetretene Änderungen von allen gemessenen diagnostischen Parametern des AVWS zwischen den beiden implantierten CF-LVAD Gruppen HeartMate II und HeartWare HVAD.
2. Alle diagnostischen Parameter des AVWS zeigten in beiden Gruppen ähnliche Veränderungen nach der CF-LVAD-Implantation im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert, die auf die Entstehung eines AVWS hinweisen.
3. Es fand sich eine signifikante Verlängerung der PFA-100-Testzeit trotz der Normalisierung der Thrombozytenzahl nach der Implantation eines CF-LVAD als weiterer Hinweis für eine Störung der VWF-abhängigen Thrombozytenfunktion.
4. Es ergab sich keine zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten der späteren Blutungskomplikationen und der Entwicklung des AVWS.
5. Die Bestimmung der VWF-Parameter nach der Explantation des CF-LVAD zeigte eine Erholung der großen Multimere und der Funktionsparameter des VWF.

4. Diskussion

Die mechanische Kreislaufunterstützung hat sich in den letzten 10 Jahren durch den technischen Fortschritt in Bezug auf Miniaturisierung, Operationstechnik und Vermeidung von Komplikationen im Langzeitverlauf enorm verbessert. Hauptvorteil der Kreislaufunterstützungspumpen ist ihre im Gegensatz zur Herztransplantation sofortige und uneingeschränkte Verfügbarkeit. Insbesondere Kreislaufunterstützungssysteme mit kontinuierlichem Blutfluss haben sich in der letzten Zeit in der Therapie der Herzinsuffizienz bewährt und finden Dank ihrer Weiterentwicklung in Richtung der Miniaturisierung, Verminderung von Komplikationen und Verbesserung der Lebensqualität immer größeren Einsatz als Therapie für Patienten mit chronischer terminaler Herzinsuffizienz ^(16, 28, 68). Bei vielen Patienten hat sich diese Therapieform zu einer Alternative zur Herztransplantation entwickelt. Aktuell werden am häufigsten zwei Systeme implantiert: die axiale Flusspumpe Typ HeartMate II und die zentrifugale Flusspumpe Typ HeartWare.

Blutungen und Thrombembolien bleiben Skylla und Charybdis in der Behandlung dieser Patienten mit beiden Pumpen. Da die Gerinnungsfaktoren in diesen Systemen der Scherkraft ausgesetzt sind, die zur Schädigung des VWF und zur Entwicklung eines VWF-Syndroms führen

kann, wurde ein Zusammenhang zwischen den Blutungen und dem VWF-Syndrom vermutet. Zum ersten Mal wurde eine Studie mit dieser Fragestellung prospektiv mit 107 konsekutiven Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz durchgeführt, die eine Kreislaufunterstützung mit zwei zu dem Zeitpunkt modernsten kontinuierlichen Fluss-Pumpen (HeartWare HVAD und HeartMate II) erhalten hatten und dabei sowohl die Entwicklung des VWF-Syndroms als auch der Zusammenhang mit den Blutungen im Langzeitverlauf analysiert. Es wurde eine komplexe umfassende Diagnostik des VWF-Syndroms inklusive Diagnostik der Thrombozytenfunktion durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit dauerte bis zu 1 Jahr. Spätere Blutungskomplikationen traten bei ca. 20 % der Patienten auf, was im Vergleich mit den Daten aus anderen Zentren ähnlich oder niedriger ist ^(11, 36, 37, 41, 42, 45, 46). Die Studie hat gezeigt, dass ein VWF-Syndrom bei allen Patienten unabhängig vom Typ des implantierten Systems bereits 7 Tage nach der Implantation auftrat. Es konnte bei allen Patienten ein statistisch signifikanter Verlust der großen Multimere des VWF nachgewiesen werden. Die signifikante Minderung der VWF-abhängigen Parameter blieb während der mechanischen Kreislaufunterstützung im ganzen Verlauf der Beobachtungszeit (s. Kommentare zu Grafiken 1–10) stabil. Diese Tatsache bestätigt die Vermutung, dass der Mechanismus des AVWS mit dem des Heyde-Syndrom vergleichbar ist. Die VWF-Multimere werden beim Einsatz des CF-LVAD der Scherkraft besonders ausgesetzt, was ihre Schädigung verursacht. Bei einem Patienten aus unserem Patientenkollektiv wurde eine Herztransplantation durchgeführt. Nach der Explantation des CF-LVAD erholten sich alle bestimmten Parameter und die Multimer-Struktur des VWF. Eine frühere Studie von Heilman und Kollegen untersuchte 2011 prospektiv die Entwicklung von AVWS bei einer kleinen Gruppe aus 17 Patienten (6 mit pulsatilen und 11 mit nicht-pulsatilen LVAD (HeartMate II) vor und bis 60 Tage nach Implantation des Systems ⁽⁵¹⁾. In der Studie konnte AVWS bereits am Tag 1 postoperativ und seine Präsenz im ganzen weiteren Beobachtungszeitraum nachgewiesen werden. Crow und Kollegen untersuchten ebenfalls prospektiv die Entwicklung des AVWS bei 37 Patienten mit CF-LVAD (HeartMate II) vor, 7 und 30 Tage nach der Implantation des Systems ⁽⁴⁹⁾. AVWS wurde bei allen Patienten am Tag 7 und 30 nachgewiesen. In anderen früheren Arbeiten wurden keine prospektiven Messungen der VWF-Parameter durchgeführt. Sie wurden entweder während der Beobachtungszeit nach der Implantation eines CF-LVAD oder bei den Patienten bestimmt, die nach der Implantation des Systems eine Blutung erlitten haben, so dass keine Aussage über den zeitlichen Verlauf der VWF-Parameter während der Behandlung mit CF-LVAD möglich war ^(42, 46). All diese Arbeiten haben aber mit unserer gemeinsam, dass AVWS mit Verlust der großen Multimere bei allen untersuchten Patienten mit einem CF-LVAD nachweisbar war und dass es sich bei den Patienten nach der Explantation des Systems

zurückbildete, ähnlich wie beim Heyde-Syndrom nach der Beseitigung der Aortenklappenstenose durch einen Aortenklappenersatz^(48-50, 69). In einer aktuellen Arbeit zum Thema von Goda und Kollegen wird eine Studie mit einem dem unsrigen sehr ähnlichen Design vorgestellt, allerdings mit nur 34 Patienten⁽⁷⁰⁾. Es wurden 2 Typen CF-LVAD verglichen: HeartMate II und CircuLite Synergy Pocket Micro-Pump. Das VWF-Syndrom konnte hier 7–14 Tage nach der Implantation beider Systeme bei allen eingeschlossenen Patienten nachgewiesen werden, blieb innerhalb der Beobachtungszeit über 12 Monate erhalten und bildete sich nach der Explantation des Systems zurück. In der Arbeit fand sich keine Korrelation zwischen dem individuellen VWF:Rco/Ag Ratio und Blutungskomplikationen oder dem Bedarf an einer Bluttransfusion. Das bestätigt unsere Ergebnisse, dass die Entwicklung des AWFS unabhängig vom Typ des CF-LVAD ist, es sich über die gesamte Dauer der Implantation des Systems hält und sich nach der Explantation zurückbildet. Die Ergebnisse der Untersuchung der Thrombozyten-abhängigen Hämostase mittels TAF-100-Test zeigten in unserer Arbeit, dass nach der Implantation eines CF-LVAD die Thrombozytenzahl nicht beeinflusst wird, sondern dagegen eine Minderung der Thrombozytenfunktion auftritt, die auf die VWF-abhängige Störung in der Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten hinweist (Abb. 8).

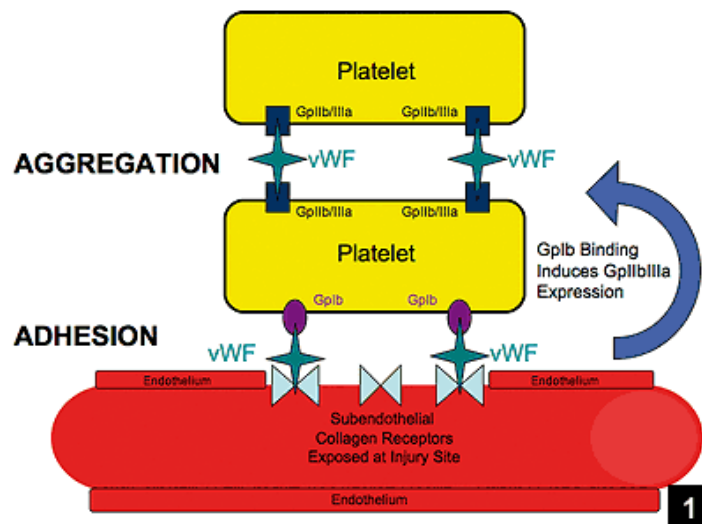


Abbildung 8: schematische Darstellung der Funktion des VWF in der Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten (Leo T. Kroonen et al., *Orthopedics*.2008 Mar;31(3):263-7)

Die Blutungskomplikationen traten meist erst 6 Monate nach der Implantation auf, also viel später und zeitlich nicht korrelierend mit der Entwicklung des AVWS und der Minderung der

VWF-abhängigen Thrombozytenfunktion, d.h. es konnte kein Zusammenhang mit den GI-Blutungen nachgewiesen werden.

Die Entwicklung eines AVWS ist zwar ein anerkanntes Blutungsrisiko und kann eine Blutungskomplikation begünstigen, reicht aber allein offensichtlich nicht aus, eine Blutung zeitnah nach seiner Entwicklung auszulösen. Deswegen soll bei den Patienten mit CF-LVAD nach anderen möglichen Ursachen, die das Blutungsrisiko zusätzlich erhöhen und/oder eine Blutung auslösen können, geforscht werden.

Zurzeit wird vermutet, dass die verminderte Pulsatilität zur Schädigung der arteriellen Gefäßwand führt. Für diese Theorie sprechen folgende Beobachtungen und Überlegungen:

1. Vermehrte Bildung von Angiodysplasien mit bekannter Blutungsneigung bei den Patienten mit CF-LVAD ^(38, 39, 45).
2. Veränderungen an der Kapillarebene und Bildung von Angiodysplasien brauchen Zeit. Das verzögerte Auftreten von GI-Blutungen, in unserer Arbeit traten ca. 40 % aller Blutungen 6 Monate nach der Implantation des Systems auf, würde zu der Vermutung passen.
3. Vergleichsweise weniger GI-Blutungen bei Patienten mit pulsatilen MCS als bei denen mit CF-LVAD.

Eine der Hypothesen ist, dass die dauerhafte Auswirkung des nicht-pulsatilen Flusses auf die Gefäßwand zur Bildung von Angiodysplasien (arteriovenöse Malformationen) im gastrointestinalen Trakt führen kann. Demirozu und Kollegen haben 2011 retrospektiv 172 Patienten untersucht, die zwischen 2003 und 2010 mit HeartMate II behandelt wurden ⁽³⁹⁾. Die gastrointestinalen Blutungen traten bei 32 Patienten (19 %), im Schnitt 63 ± 62 Tage (statistische Reichweite 8 und 241 Tage) nach der Implantation auf, was mit unseren Ergebnissen gut korreliert. Bei 10 Patienten (ca. 30 %) traten die Blutungen aus den gastralen und jejunalen arteriovenösen Malformationen auf, was überdurchschnittlich hoch ist. Eine erhöhte Prävalenz an Blutungen aus den arteriovenösen Malformationen im gastrointestinalen Trakt wurde auch in den Arbeiten von Stern und Kollegen 2010 und von Suarez und Kollegen 2011 erwähnt ^(45, 54). Ein Nachteil bei all diesen Arbeiten ist ihr retrospektives Design. Eine prospektive Studie wäre aber ethisch nicht vertretbar und technisch mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden nicht durchführbar. Eine komplette präoperative Untersuchung des Magendarmtrakts, insbesondere des Dünndarms, wäre technisch nicht bei allen Patienten möglich und für die

Indikationsstellung zur Implantation eines LVAD bei den Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium ohne weitere konservative Therapieoptionen irrelevant.

Andererseits konnten in der Arbeit von Potapov und Kollegen²⁰¹² keine histologischen Unterschiede der arteriellen Wandzwischen den Patienten mit CF-LVAD und mit pulsatilen MCS nachgewiesen werden⁽⁷¹⁾. Untersucht wurden postmortem die Proben von 27 Patienten mit einer Dauer der mechanischen Kreislaufunterstützung über 180 Tage. Nachteil dieser Arbeit ist, dass alle Proben entweder von den soliden Organen wie Leber, Nieren und Hirn oder von den Koronararterien stammten.

Das bedeutet, dass der Einfluss des nicht-pulsatilen Flusses auf die Organe insbesondere auf die Gefäßwandstruktur aktuell unklar ist und weiter untersucht werden muss. Dieser Aspekt wird bereits bei Weiterentwicklung der CF-LVAD-Systeme berücksichtigt, indem den Systemen eine Art künstlicher Pulsatilität beigebracht werden sollte. Es werden zwei verschiedene Algorithmen vorgeschlagen. In einem wird die Pulsatilität durch schnelle Änderung der Umdrehung erzeugt und im anderen wird durch eine regelmäßige Herabsetzung der Drehzahl dem nativen Herzen die Möglichkeit gegeben, durch die Aortenklappe auszuwerfen. Es bleibt abzuwarten, ob diese Änderungen zu einer Verminderung der Inzidenz der GI-Blutung führen werden.

Die Ergebnisse unserer prospektiven Arbeit und der bisherigen retrospektiven Beobachtungen bringen zum besseren Verständnis, dass die Entwicklung einer Blutungskomplikation bei dieser Patientengruppe das Zusammenwirken mehrerer Faktoren darstellt, wie Entwicklung des AVWS, Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und Kumarinderivaten, möglicherweise die dauerhafte Einwirkung des nicht-pulsatilen Flusses auf die Gefäßwand und sicher andere noch unbekanntere Faktoren.

5. Einschränkungen dieser Studie

Die Untersuchung ist sowohl bei präoperativ als auch teilweise postoperativ nicht durchgeführten kompletten Endoskopien des Magen-Darm-Trakts in ihrer Aussage hinsichtlich der Blutungsquelle eingeschränkt.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Verlauf der letzten 30 Jahre hat sich die mechanische Kreislaufunterstützung aus einer experimentellen Therapieform zu einer Evidenzbasierten, effizienten und anerkannten Behandlungsmethode der chronischen Herzinsuffizienz entwickelt ^(15, 72). Mit der Entwicklung neuerer Systeme sinken die Komplikationsraten bei steigender Überlebenswahrscheinlichkeit, klinischer Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Als Folge werden die LVAD als permanente Lösung bei den Patienten in Endstadium der HI zunehmend eingesetzt. Die Blutungen bleiben eine der häufigsten Komplikationen dieser Therapieform. Die Tatsache, dass der Einsatz der CF-LVAD verschiedener Typen zum universellen Verlust von den Von-Willebrand-Faktor hochmolekularen Multimeren und zur Entwicklung des AVWS bereits nach einer Woche führt und für die ganze Beobachtungszeit bis 12 Monate bestehen bleibt, wurde in dieser Arbeit gezeigt. Die Explantation des CF-LVAD führt zur Erholung der Multimer-Struktur des VWF und zur Rückbildung des Syndroms. Es ergab sich keine zeitliche Korrelation zwischen der Entwicklung des AVWS und den stattgehabten Blutungen, so dass dies nicht als ein verlässlicher Voraussageparameter einer Blutung in dieser Patientengruppe definiert werden kann. Es sollten weitere Untersuchungen nach Ursachen und Mechanismen einer Blutung bei den Patienten mit CF-LVAD, u. a. deren Einfluss auf die verschiedenen Organsysteme, geführt werden und es bei der technischen Weiterentwicklung der Systeme berücksichtigen. Die Erfolge im Verständnis der pathologischen Mechanismen für Blutungen und Thromboserisiko, ihre sorgfältige Risikoschätzung und die potentielle Anwendung neuartiger Gerinnungshemmer sollten zur weiteren Senkung der Mortalität und Morbidität von Patienten mit LVAD führen ⁽¹¹⁾.

7. Bedeutung für die Klinik

Die Ergebnisse der Untersuchung bedeuten für die Klinik, dass nach der Implantation eines CF-LVAD mit der Entwicklung eines AVWS zu rechnen ist. Da das Syndrom früh nach der Implantation auftritt und ohne relevante Schwankung im ganzen Verlauf bleibt, ohne mit Blutungen zeitlich zu korrelieren, ist die Durchführung der spezifischen Messungen zur Diagnostik des VWF nicht weiterführend und daher ökonomisch nicht sinnvoll. Die weiteren Untersuchungen über den Einfluss des CF-LVAD auf die Gefäßwand und andere Organsysteme könnten von klinischer Bedeutung sein und die Herbeiführung einer Pulsatilität derartiger Systeme positiv auf die Blutungs-Komplikationsrate einwirken.

8. Literatur

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93(9):1137-46.
3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-49.
4. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(26):1933-40.
5. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38.

6. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33(14):1750-7.
7. Bueno H, Ross JS, Wang Y, Chen J, Vidan MT, Normand SL, Curtis JP, Drye EE, Lichtman JH, Keenan PS, Kosiborod M, Krumholz HM. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. *JAMA* 2010;303(21):2141-7.
8. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306(15):1669-78.
9. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JW, Capewell S, McMurray JJ. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119(4):515-23.
10. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):315-22.
11. Joyce D, Crow S, Li Z, Joyce L, Milano C, Rogers J, Villamizar-Ortiz N, Chen D. Pilot investigation of a novel testing strategy for bleeding in ventricular assist device recipients. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(7):750-6.
12. Struber M, Sander K, Lahpor J, Ahn H, Litzler PY, Drakos SG, Musumeci F, Schlensak C, Friedrich I, Gustafsson R, Oertel F, Leprince P. HeartMate II left ventricular assist device; early European experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34(2):289-94.
13. Miller LW, Lietz K. Candidate selection for long-term left ventricular assist device therapy for refractory heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):756-64.
14. Brouwers C, Denollet J, de Jonge N, Caliskan K, Kealy J, Pedersen SS. Patient-reported outcomes in left ventricular assist device therapy: a systematic review and recommendations for clinical research and practice. *Circ Heart Fail* 2011;4(6):714-23.

15. Hetzer R, Dandel M, Knosalla C. Left ventricular assist devices and drug therapy in heart failure. *N Engl J Med* 2007;356(8):869-70; author reply 71-2.
16. Krabatsch T, Schweiger M, Stepanenko A, Drews T, Potapov E, Pasic M, Weng Y, Huebler M, Hetzer R. [Improvements in implantable mechanical circulatory support systems : literature overview and update]. *Herz* 2011;36(7):622-9.
17. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(20):1435-43.
18. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, Sun B, Tatooles AJ, Delgado RM, 3rd, Long JW, Wozniak TC, Ghumman W, Farrar DJ, Frazier OH. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361(23):2241-51.
19. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, George RS, Bowles CT, Burke M, Banner NR, Khaghani A, Yacoub MH. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* 2006;355(18):1873-84.
20. Khazanie P, Rogers JG. Patient selection for left ventricular assist devices. *Congest Heart Fail* 2011;17(5):227-34.
21. Menon AK. Herzinsuffizienz - Aktuelle Erfolge und Risiken der Mechanischen Kreislaufunterstützung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011;46(6):434-41; quiz 42.
22. Potapov EV, Loebe M, Nasser BA, Sinawski H, Koster A, Kuppe H, Noon GP, DeBakey ME, Hetzer R. Pulsatile flow in patients with a novel nonpulsatile implantable ventricular assist device. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3):III183-7.
23. Potapov EV, Weng Y, Jurmann M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):930.

24. Smart FW, Palanichamy N. Left ventricular assist device therapy for end-stage congestive heart failure: from REMATCH to the future. *Congest Heart Fail* 2005;11(4):188-91; quiz 92-3.
25. Carrel A, Lindbergh CA. The Culture of Whole Organs. *Science* 1935;81(2112):621-3.
26. Lepicard E. On people, institutions and machines: the seventieth anniversary of Carrel-Lindbergh heart perfusion apparatus. *Surgery* 2008;143(6):819-21.
27. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971;27(1):3-11.
28. Frazier OH, Jacob LP. Small pumps for ventricular assistance: progress in mechanical circulatory support. *Cardiol Clin* 2007;25(4):553-64; vi.
29. Hill JD, Farrar DJ, Hershon JJ, Compton PG, Avery GJ, 2nd, Levin BS, Brent BN. Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation for postinfarction cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1986;314(10):626-8.
30. Schibilsky D, Schlensak C, Drews T, Krabatsch T, Schmitto J, Haverich A, Strüber M. Intracorporale Systeme einschließlich Implantationstechniken. In: Boeken U, Born F, Assmann A, Schmid C, eds. *Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung*. Berlin: Springer 2013:114-32.
31. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC, Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(19):1890-8.
32. Frazier OH, Gemmato C, Myers TJ, Gregoric ID, Radovancevic B, Loyalka P, Kar B. Initial clinical experience with the HeartMate II axial-flow left ventricular assist device. *Tex Heart Inst J* 2007;34(3):275-81.

33. Wu L, Weng YG, Dong NG, Krabatch T, Potapov EV, Stepanenko A, Hennig E, Hetzer R. Outcomes of the HeartWare Ventricular Assist System support in 141 patients: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44(1):139-45.
34. Rogers JG, Bostic RR, Tong KB, Adamson R, Russo M, Slaughter MS. Cost-effectiveness analysis of continuous-flow left ventricular assist devices as destination therapy. *Circ Heart Fail* 2012;5(1):10-6.
35. Sheikh FH, Russell SD. HeartMate(R) II continuous-flow left ventricular assist system. *Expert Rev Med Devices* 2011;8(1):11-21.
36. Aggarwal A, Pant R, Kumar S, Sharma P, Gallagher C, Tautoles AJ, Pappas PS, Bhat G. Incidence and management of gastrointestinal bleeding with continuous flow assist devices. *Ann Thorac Surg* 2012;93(5):1534-40.
37. Morgan JA, Paone G, Nemeh HW, Henry SE, Patel R, Vavra J, Williams CT, Lanfear DE, Tita C, Brewer RJ. Gastrointestinal bleeding with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(7):715-8.
38. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, Toninato C, Missov E, Pritzker M, Martin C, Garry D, Thomas W, Joyce L. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(1):208-15.
39. Demirozu ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Kar B, Bogaev RC, Frazier OH. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(8):849-53.
40. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, Conte JV, Naka Y, Mancini D, Delgado RM, MacGillivray TE, Farrar DJ, Frazier OH. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;357(9):885-96.

41. Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Budde U, Zieger B. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(4):679-84.
42. Klovaite J, Gustafsson F, Mortensen SA, Sander K, Nielsen LB. Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II). *J Am Coll Cardiol* 2009;53(23):2162-7.
43. Malehsa D, Meyer AL, Bara C, Struber M. Acquired von Willebrand syndrome after exchange of the HeartMate XVE to the HeartMate II ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(6):1091-3.
44. Miller LW. The development of the von Willebrand syndrome with the use of continuous flow left ventricular assist devices: a cause-and-effect relationship. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1214-5.
45. Stern DR, Kazam J, Edwards P, Maybaum S, Bello RA, D'Alessandro DA, Goldstein DJ. Increased incidence of gastrointestinal bleeding following implantation of the HeartMate II LVAD. *J Card Surg* 2010;25(3):352-6.
46. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, Cappelman S, Naka Y, Mancini D. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(15):1207-13.
47. Gola W, Lelonek M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiol J* 2010;17(4):330-4.
48. Morishima A, Marui A, Shimamoto T, Saji Y, Tambara K, Nishina T, Komeda M. Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg* 2007;83(1):287-8.

49. Crow S, Chen D, Milano C, Thomas W, Joyce L, Piacentino V, 3rd, Sharma R, Wu J, Arepally G, Bowles D, Rogers J, Villamizar-Ortiz N. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2010;90(4):1263-9; discussion 9.
50. Crow S, Milano C, Joyce L, Chen D, Arepally G, Bowles D, Thomas W, Ortiz NV. Comparative analysis of von Willebrand factor profiles in pulsatile and continuous left ventricular assist device recipients. *ASAIO J* 2010;56(5):441-5.
51. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Trummer G, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Zieger B. Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(6):1328-33; discussion 233.
52. Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Budde U, Slaughter MS, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail* 2010;3(6):675-81.
53. Slaughter MS. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res* 2010;3(6):618-24.
54. Suarez J, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail* 2011;4(6):779-84.
55. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, Ingerslev J, Lee CA, Lillicrap D, Mannucci PM, Mazurier C, Meyer D, Nichols WL, Nishino M, Peake IR, Rodeghiero F, Schneppenheim R, Ruggeri ZM, Srivastava A, Montgomery RR, Federici AB. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006;4(10):2103-14.

56. Schneppenheim R, Budde U. Angeborenes und erworbenes von-Willebrand-Syndrom. *Hämostaseologie* 2008;28(5):312-9.
57. Brown JE, Bosak JO. An ELISA test for the binding of von Willebrand antigen to collagen. *Thromb Res* 1986;43(3):303-11.
58. Budde U, Drewke E, Will K, Schneppenheim R. Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. *Hamostaseologie* 2004;24(1):12-26.
59. Hoyer LW, Shainoff JR. Factor VIII-related protein circulates in normal human plasma as high molecular weight multimers. *Blood* 1980;55(6):1056-9.
60. Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Variant von Willebrand's disease: characterization of two subtypes by analysis of multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor in plasma and platelets. *J Clin Invest* 1980;65(6):1318-25.
61. Budde U, Schneppenheim R, Plendl H, Dent J, Ruggeri ZM, Zimmerman TS. Luminographic detection of von Willebrand factor multimers in agarose gels and on nitrocellulose membranes. *Thromb Haemost* 1990;63(2):312-5.
62. Gadisseur A, Berneman Z, Schroyens W, Michiels JJ. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease type 1/2E (2A subtype IIE), type 1 Vicenza and mild type 1 caused by mutations in the D3, D4, B1-B3 and C1-C2 domains of the von Willebrand factor gene. Role of von Willebrand factor multimers and the von Willebrand factor propeptide/antigen ratio. *Acta Haematol* 2009;121(2-3):128-38.
63. Michiels JJ, Berneman Z, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, van Vliet HH. Laboratory diagnosis and molecular basis of mild von Willebrand disease type 1. *Acta Haematol* 2009;121(2-3):85-97.
64. Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, Berneman Z. Laboratory and molecular characteristics of recessive von Willebrand disease type 2C (2A subtype IIC) of variable severity due to homozygous or double heterozygous mutations in the D1 and D2 domains. *Acta Haematol* 2009;121(2-3):111-8.

65. Michiels JJ, Gadisseur A, Vangenegten I, Schroyens W, Berneman Z. Recessive von Willebrand disease type 2 Normandy: variable expression of mild hemophilia and VWD type 1. *Acta Haematol* 2009;121(2-3):119-27.
66. Kratzer MA, Born GV. Simulation of primary haemostasis in vitro. *Haemostasis* 1985;15(6):357-62.
67. Gerritsen HE, Turecek PL, Schwarz HP, Lammle B, Furlan M. Assay of von Willebrand factor (VWF)-cleaving protease based on decreased collagen binding affinity of degraded VWF: a tool for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Thromb Haemost* 1999;82(5):1386-9.
68. Krabatsch T, Potapov E, Knosalla C, Hetzer R. Ventricular assist devices for all? *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(6):918-9.
69. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):490-4.
70. Goda M, Jacobs S, Rega F, Peerlinck K, Jacquemin M, Droogne W, Vanhaecke J, Van Cleemput J, Van den Bossche K, Meyns B. Time course of acquired von Willebrand disease associated with two types of continuous-flow left ventricular assist devices: HeartMate II and CircuLite Synergy Pocket Micro-pump. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(5):539-45.
71. Potapov EV, Dranishnikov N, Morawietz L, Stepanenko A, Rezai S, Blechschmidt C, Lehmkuhl HB, Weng Y, Pasic M, Hubler M, Hetzer R, Krabatsch T. Arterial wall histology in chronic pulsatile-flow and continuous-flow device circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(11):1171-6.
72. Clegg AJ, Scott DA, Loveman E, Colquitt J, Hutchinson J, Royle P, Bryant J. The clinical and cost-effectiveness of left ventricular assist devices for end-stage heart failure: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9(45):1-132, iii-iv.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Warteliste für Herztransplantation in Europa, Anzahl der Patienten am Ende des jeweiligen Jahres, geordnet nach Dringlichkeit (Eurotransplant, 2011)
- Abbildung 2: künstliche pneumatisch betriebene Ventrikel: oben Berlin Heart EXCOR VAD; unten Abiomed 5000
- Abbildung 3: Entwicklung der intrakorporalen pulsatilen VAD-Systeme: von links nach rechts HeartMate I und HeartMate XVE
- Abbildung 4: Aufbau des Thoratec HeartMate II Linksherzunterstützungssystems mit axialer CF-Pumpe zwischen Spitze des linken Ventrikels und Aorta ascendens
- Abbildung 5: Ansicht, Konstruktion und prinzipieller Aufbau der Zentrifugalpumpe der dritten Generation (HeartWare HVAD)
- Abbildung 6: Mechanismen des Von-Willebrand-Syndroms bei Aortenstenose (aus Makris, M. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. Thrombosis Research 2006;118(Suppl 1):S13-7)
- Abbildung 7: Multimer-Struktur des VWF in Gelelektrophorese
- Abbildung 8: LCDR (Kroonen, LT et al. Schematische Darstellung der Funktion des VWF in der Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten. Orthopedics 2008;31(3):263-7)

Tabellen- und Grafiken-Verzeichnis

- Tabelle 1: Patientencharakteristika
- Grafik 1: VWF-Antigen im Verlauf. Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare HVAD
- Grafik 2: Ratio VWF:CBC/Antigen im Verlauf. Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare HVAD
- Grafik 3: VWF:CBC im Verlauf. Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare HVAD
- Grafik 4: VWF-Antigen im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv
- Grafik 5: Kollagenbindungskapazität im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv
- Grafik 6: VWF:CBC/Antigen Ratio im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv
- Grafik 7: Verteilung der VWF-Multimere in Elektrophorese im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv
- Grafik 8: Thrombozytenzahl und ihre Funktion im Verlauf im gesamten Patientenkollektiv
- Grafik 9: zeitliche Verteilung der Blutungskomplikationen nach Patientenzahl und Ereigniszeitpunkt
- Grafik 10: prozentuale Verteilung der Blutungskomplikationen im zeitlichen Verlauf
- Grafik 11: Verlauf der großen Multimere präoperativ, 1 Monat nach Implantation des CF-LVAD und 1 Monat nach Transplantation
- Grafik 12: Verlauf der VWF:Ag und VWF:CBC präoperativ, 1 Monat nach Implantation des CF-LVAD und 1 Monat nach Transplantation
- Grafik 13: Verlauf VWF:CBC/Ag präoperativ, 1 Monat nach Implantation des CF-LVAD und 1 Monat nach Transplantation

Abkürzungsverzeichnis

AHF	Angeborene Herzfehler
AVWS	erworbenes (acquired) Von-Willebrand-Syndrom
AICD-CRT	Automatischer implantierbarer Cardioverter-Defibrillator – kardiale Resynchronisationstherapie
AVM	arteriovenöse Malformationen
BVAD	biventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
CF-LVAD	nicht-pulsatiles linksventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
GIB	Gastrointestinale Blutung
GIT	Gastrointestinaler Trakt
HI	Herzinsuffizienz
HTx	Herztransplantation
IKMP	Ischämische Kardiomyopathie
INR	international normalised ratio
LVAD	linksventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
MCS	mechanisches Kreislaufunterstützungssystem
PLT	Thrombozyten
POT	postoperativer Tag
pro BNP	brain natriuretic peptid
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RVAD	rechtsventrikuläres Kreislaufunterstützungssystem
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TAT	Thrombozytenaggregationstest
VWF	Von-Willebrand-Faktor
VWF:Ag	Von-Willebrand-Faktor Antigen
VWF:CBC	Von-Willebrand-Faktor Kollagen-Bindungskapazität
VWS	Von-Willebrand-Syndrom

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Alexander Frumkin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung des Von-Willebrand-Syndroms und sein Einfluss auf Blutungskomplikationen bei Patienten mit verschiedenen nicht-pulsatilen linksventrikulären Kreislaufunterstützungssystemen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeit (Coautor):

Komoda T, Frumkin A, Knosalla C, Hetzer R.

Child-Pugh Score Predicts Survival After Radical Pericardectomy for Constrictive Perikarditis.
Annals of Thoracic Surgery 2013;96(5):1679-85.

Vorträge mit publiziertem Abstract (Erstautor):

Frumkin A, Dranishnikov N, Stepanenko A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov E, Krabatsch T, Hetzer R.

Similar course of von Willebrand factor in Recipients of Axial-flow and Centrifugal blood pumps in mid-term follow-up.

77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 27.-30.4.2011.

Clinical Research in Cardiology 2011;100(Suppl 1):P715.

Frumkin A, Dranishnikov N, Stepanenko A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.

Similar Course of von Willebrand Factor in Recipients of Axial-Flow and Centrifugal Blood Pumps in Mid-Term Follow-Up.

31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.

Journal of Heart and Lung Transplantation 2011;30(Suppl 1):S208.

Frumkin A, Dranishnikov N, Stepanenko A, Vierecke J, Potapov E, Schweiger M, Krabatsch T, Hetzer R.

Course of von Willebrand factor in patients supported with heartware HVAD in mid-term follow-up.

ESC Congress 2011. European Society of Cardiology, Paris, 27.-31.8.2011.

European Heart Journal 2011;32(Suppl 1):1103.

Vorträge mit publiziertem Abstract (Coautor):

Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.
Von Willebrand factor in recipients of different VAD systems and its clinical relevance.
24th International Congress of the Transplantation Society,
Berlin, Germany, 15.-19.07.2012.
Transplantation 2012;94(10 Suppl):946.

Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.
von Willebrand factor in recipients of different VAD systems and its clinical relevance.
32nd Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation,
Prague, Czech Republic, 18.-21.4.2012.
Journal of Heart and Lung Transplantation 2012;31(4 Suppl):S34.

Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.
Course of von Willebrand factor in recipients of axial-flow and centrifugal blood pumps in up to
12 months of follow-up.
41st Annual Meeting of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Freiburg, 12.-15.02.2012.
Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2012;60(Suppl 1):S129.

Komoda T, Frumkin A, Knosalla C, Hetzer R.
Surgical approach for pericardiectomy and prognostic factors in 95 patients suffering from
constrictive pericarditis.
65th Annual Scientific Meeting of the Japanese Association for Thoracic Surgery,
Fukuoka, Japan, 17.-20.10.2012.
General Thoracic and Cardiovascular Surgery 2012;60(Suppl):561.

Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.

Course of von Willebrand Factor in Patients Supported with HeartWare HVAD in Mid-Term Follow-Up.

31st Annual Meeting and Scientific Sessions of the International Society for Heart and Lung Transplantation,

San Diego, CA, USA, 13.-16.4.2011.

The Journal of Heart and Lung Transplantation 2011;30(Suppl 1):S85-6.

Dranishnikov N, Stepanenko A, Frumkin A, Vierecke J, Schweiger M, Potapov EV, Krabatsch T, Hetzer R.

Postoperative course and changes in mid-term follow-up of von Willebrand factor in Heartware HVAD recipients.

57th Annual Conference of the American Society for Artificial Internal Organs,

Washington, DC, 10.12-6.2011.

ASAIO Journal 2011;57(2):94.

Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Familie, in erster Linie bei meiner Frau, die mich zu dieser Arbeit ermutigt hat und bei meinen Kindern, die mich dabei durch ihr Interesse unterstützt und tatkräftig geholfen haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. R. Hetzer, Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums Berlin, Pionier des Kunstherz-Programms, dessen treibende Kraft diese Therapie weltweit etabliert hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem zweiten Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. E. Potapov, der mich konsequent auf diesem Weg betreut, geführt und unterstützt hat.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn N. Dranishnikov, der mich stetig bei der Bearbeitung der gesammelten Daten unterstützt hat,

außerdem bei Herrn Professor T. Krabatsch, Herrn A. Stepanenko und auch an dieser Stelle bei Herrn Privatdozent Dr. E. Potapov für ihren überdurchschnittlichen Einsatz bei den Assist-Device-Implantationen, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre, sowie bei allen Kollegen und Kolleginnen der Assist-Device-Gruppe.

Ich bedanke mich weiterhin bei folgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin:

bei Frau A. Benhennour, Bibliothekarin, und bei Frau S. Hübler, Leiterin der Studienzentrale, und ihren Mitarbeiterinnen,

bei Herrn H. Haselbach und Frau K. Weber, Mitarbeiter der Foto- und Grafikabteilung, für die Unterstützung bei der Erstellung der Fotos und Grafiken,

bei den Mitarbeitern der Assist-Ambulanz, deren Patientenbetreuung die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Budde und den Mitarbeitern seines hämatologischen Labors Asklepios Kliniken in Hamburg und bei Frau Dr. Claudius und den Mitarbeitern des Labors Berg in Berlin für die wissenschaftliche Unterstützung und Bearbeitung der Laborproben.