

AUS DER KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE  
ABTEILUNG FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, ZELLTHERAPEUTIKA  
UND HÄMOSTASEOLOGIE  
KLINIK DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. ANDREAS HUMPE

**Klinische Relevanz der Messung der primären Hämostase mit  
dem Platelet Function Analyzer (PFA-100®) und Aufstellung  
einer logistischen Regressionsgleichung zur standardisierten  
Diagnosestellung bei Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-  
Syndrom**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Antonia Isabel Schneider

aus  
München  
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Spannagl

Mitberichterstatterin: Prof. Dr. med. Karin Kurnik

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Thorsten Kragh

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2019

*Mit Dank meinen geliebten Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b><u>EINLEITUNG.....</u></b>	<b><u>8</u></b>
1.1.	HÄMOSTASE	9
1.1.1.	THROMBOZYTÄRE BLUTGERINNUNG	9
1.1.2.	PLASMATISCHE BLUTGERINNUNG	10
1.1.3.	FIBRINOLYSE	11
1.1.4.	VON-WILLEBRAND-FAKTOR	12
1.1.4.1.	AUFBAU DES VWF	12
1.1.4.2.	SEKRETION DES VWF	13
1.1.4.3.	FUNKTIONSWEISE DES VWF	14
1.2.	VON-WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROM	15
1.2.1.	PATHOGENESE DES VWS	16
1.2.1.1.	VWS TYP 1	16
1.2.1.2.	VWS TYP 2	17
1.2.1.3.	VWS TYP 3	18
1.2.2.	KLINISCHE MANIFESTATION	19
1.2.3.	DIAGNOSTIK	20
1.2.3.1.	SCREENING-METHODEN FÜR BLUTUNGS- ERKRANKUNGEN	21
1.2.3.2.	SPEZIELLE VWF-DIAGNOSTIK	23
1.2.4.	THERAPIE	26
<b>2.</b>	<b><u>ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG.....</u></b>	<b><u>28</u></b>
<b>3.</b>	<b><u>METHODENTEIL.....</u></b>	<b><u>30</u></b>
3.1.	DATENERHEBUNG	30
3.1.1.	PATIENTENKOLLEKTIV	31
3.1.1.1.	EINSCHLUSSKRITERIEN	32
3.1.1.2.	AUSSCHLUSSKRITERIEN	32
3.1.1.3.	EINTEILUNG NACH BLUTGRUPPEN	33
3.1.2.	BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT	33
3.1.3.	VWF-DIAGNOSTIK	34

3.1.4.	LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN	35
3.1.4.1.	VERSCHLUSSZEITMESSUNG MIT DEM PFA-100®	36
3.1.4.2.	VWF-ANTIGEN	37
3.1.4.3.	VWF-AKTIVITÄT	37
3.1.4.4.	RISTOCETIN-KOFAKTOR-AKTIVITÄT	38
3.1.4.5.	FAKTOR VIII-KONZENTRATION	39
3.2.	STATISTISCHE AUSWERTUNGEN	40
3.2.1.	TESTEN UND SCHÄTZEN	40
3.2.2.	CHI-QUADRAT-TEST (X <sup>2</sup> -TEST)	41
3.2.3.	KONTINGENZKOEFFIZIENT	41
3.2.4.	KOLMOGOROV-SMIRNOV-TEST	42
3.2.5.	MANN-WHITNEY-U-TEST (WILCOXON-MANN-WHITNEY-TEST)	42
3.2.6.	KRUSKAL-WALLIS-TEST	43
3.2.7.	GÜTEKRIETERIEN VON DIAGNOSEVERFAHREN	43
3.2.7.1.	SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT	43
3.2.7.2.	FEHLKLASSIFIKATIONSRATE UND <i>ACCURACY</i>	44
3.2.8.	KORRELATION	44
3.2.9.	LOGISTISCHE REGRESSION	45
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>46</b>
4.1.	PATIENTENKOLLEKTIV	46
4.1.1.	PATIENTENKOLLEKITV GETRENNT NACH BLUTGRUPPEN	50
4.1.1.1.	BLUTGRUPPE 0	51
4.1.1.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0	53
4.2.	BERECHNUNGEN AHNAND DER LABORPARAMETER	54
4.2.1.	VWF:AKT UND VWF:RICO MESSMETHODEN	54
4.2.1.1.	BLUTGRUPPE 0 UND VWF:AKT	56
4.2.1.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0 UND VWF:AKT	58
4.2.1.3.	BLUTGRUPPE 0 UND VWF:RICO	60
4.2.1.4.	BLUTGRUPPE NICHT 0 UND VWF:RICO	62
4.2.2.	LABORPARAMETER IN ABHÄNGIGKEIT DER BLUTGRUPPEN	64

4.2.3.	KORRELATIONEN DER LABORPARAMETER	65
4.3.	ZUSAMMENHANG ZW. DER BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND DER VWF-DIAGNOSTIK	68
4.3.1.	BLUTGRUPPE 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK	69
4.3.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK	71
4.3.3.	GÜTEKRITERIEN: BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK	72
4.3.3.1.	BLUTGRUPPE 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK	74
4.3.3.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK	75
4.4.	GÜTEKRITERIEN DER VERSCHLUSSZEIT- MESSUNG PFA-100®	76
4.4.1.	KLASSIFIKATOR PFA-100®:ADENOSINDIPHOSPHAT	77
4.4.1.1.	BLUTGRUPPE 0 UND PFA:ADP	80
4.4.1.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0 UND PFA:ADP	83
4.4.2.	KLASSIFIKATOR PFA-100®:EPINEPHRIN	86
4.4.2.1.	BLUTGRUPPE 0 UND PFA:EPI	88
4.4.2.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0 UND PFA:EPI	91
4.5.	LOGISTISCHE REGRESSION	93
4.5.1.	REGRESSIONSMODELLE FÜR DIE BLUTGRUPPE 0	94
4.5.1.1.	BLUTGRUPPE 0, MODELL I.1	94
4.5.1.2.	BLUTGRUPPE 0, MODELL I.2	97
4.5.2.	REGRESSIONSMODELLE FÜR DIE BLUTGRUPPE NICHT 0	100
4.5.2.1.	BLUTGRUPPE NICHT 0, MODELL II.1	100
4.5.2.2.	BLUTGRUPPE NICHT 0, MODELL II.2	104
4.5.3.	VERGLEICH AUSGEWÄHLTER DIAGNOSEVERFAHREN	106

<b>5.</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>110</b>
5.1.	ALLGEMEINE ASPEKTE DER ERGEBNISSE	110
5.2.	FRAGESTELLUNG I	117
5.3.	FRAGESTELLUNG II	119
5.4.	FRAGESTELLUNG III	122
5.5.	AUSBLICK	128
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>129</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>131</b>
<b>8.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>140</b>
<b>9.</b>	<b>ABBILDUNGS-UND TABELLEN-VERZEICHNIS.....</b>	<b>141</b>
9.1	ABBILDUNGEN	141
9.2	TABELLEN	145
9.3	GLEICHUNGSVERZEICHNIS	151
<b>10.</b>	<b>TABELLARISCHER ANHANG.....</b>	<b>152</b>
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>155</b>
<b>12.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>156</b>

## **1. EINLEITUNG**

1926 veröffentlichte der finnische Arzt Erik Adolf von Willebrand seine ersten Untersuchungen zu der später nach ihm benannten Blutungserkrankung „von-Willebrand-Syndrom“ (vWS). Über zwei Jahre untersuchte er die Familie der Indexpatientin Hjördis S., die erstmals 1924 im Alter von fünf Jahren mit schweren Schleimhautblutungen in seiner Klinik vorgestellt wurde [1]. Bereits vier Schwestern der Patientin waren an den Folgen schwerer Blutungen verstorben. Hjördis selbst litt an starken Nasen- und Schleimhautblutungen. Die Blutung eines Schnittes an der Lippe im Alter von drei Jahren sistierte erst nach drei Tagen, was zu einer Bewusstlosigkeit der Patientin führte. Im Alter von 13 Jahren verstarb Hjördis an den Folgen des starken Blutverlustes während ihrer vierten Menstruation. Nach Untersuchung der Familie der Indexpatientin konnte von Willebrand von 58 Familienmitgliedern weitere 22 als betroffen diagnostizieren, so dass er bereits zu diesem Zeitpunkt einen autosomal dominanten bis rezessiven Erbgang mit starker Penetranz vermutete [2].

Von Willebrand beschrieb in seiner Veröffentlichung die auffallend langandauernden Blutungszeiten der von ihm untersuchten Probanden [1]. Im Vergleich zu der bereits seit ca. 1800 bekannten X-chromosomal rezessiven Erbkrankheit Hämophilie [3], bei der nur Patienten des männlichen Geschlechtes betroffen waren, litten bei einem vWS ebenfalls Frauen an Blutungssymptomen. Zusätzlich auffällig war besonders die Häufigkeit von Schleimhautblutungen verglichen mit den vorrangig massiven Blutungen in Gelenke und Gewebe bei Hämophilie-Patienten [4].

## **1.1. HÄMOSTASE**

Bei einer Schädigung der Gefäßwand ermöglicht die Blutgerinnung (Hämostase) einen raschen Wundverschluss. Die Hämostase wird unterteilt in eine thrombozytäre (primäre) und eine plasmatische (sekundäre) Gerinnung.

### **1.1.1. THROMBOZYTÄRE BLUTGERINNUNG**

Auslöser der thrombozytären Blutgerinnung ist eine Verletzung des Gefäßendothels, wodurch Kollagenfibrillen aus der subendothelialen Matrix freigelegt werden.

Der im Blut zirkulierende von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein Adhäsivprotein und bindet an die Kollagenfibrillen [5]. Die Thrombozyten adhärieren über ihre Glykoprotein-Ib-V-IX-Rezeptoren (GP-Ib Rezeptoren) an die A1-Domäne des vWF und werden somit an Kollagen angelagert [6, 7]. Die Adhäsion bewirkt eine Aktivierung der Thrombozyten. Dadurch verändern die Thrombozyten ihre ursprünglich diskoide Form und bilden zur Oberflächenvergrößerung dendritische Pseudopodien aus [8, 9]. Für die Vernetzung der Thrombozyten untereinander wird die Bindung durch Fibrinogen benötigt. Das Plättchenintergrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  fungiert als Rezeptor unter anderem für vWF und Fibrinogen. Es ermöglicht so die Aggregation der Thrombozyten zu einem instabilen Thrombozytenthrampus, der durch die plasmatische Gerinnung stabilisiert wird [10, 11, 12].

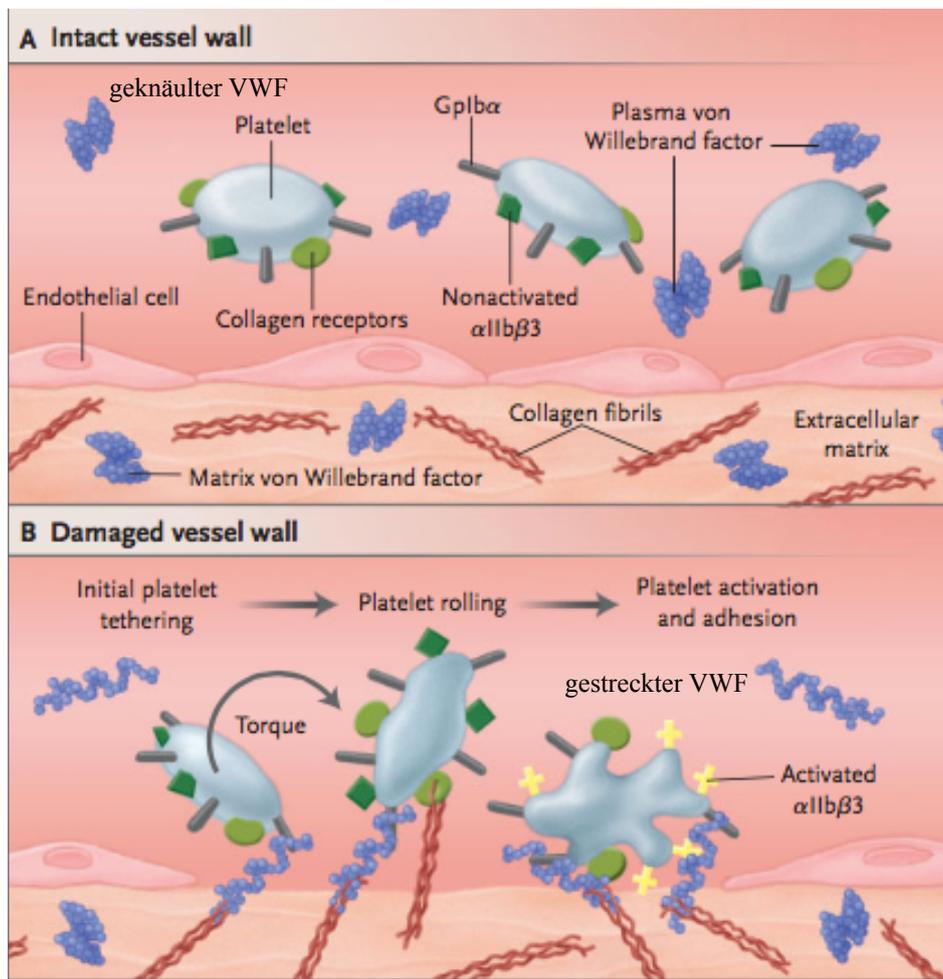


Abb. 1 Schematische Darstellung der thrombozytären Gerinnung und die Rolle des vWF [13]

### 1.1.2. PLASMATISCHE GERINNUNG

Die plasmatische Gerinnung wird zeitgleich zur thrombozytären Blutgerinnung aktiviert. Ziel ist es, ein stabiles Fibrinnetz zu bilden. Die kaskadenförmige Aktivierung der plasmatischen Gerinnung erfolgt über die intrinsische und extrinsische Gerinnungskaskade. Startreaktion der intrinsischen Kaskade ist die Aktivierung des Faktor XII durch dessen Kontakt mit einer negativ geladenen Oberfläche [14]. Hierbei handelt es sich um aktivierte Thrombozyten, bei denen die Formänderung zu einer Ladungsverschiebung von negativen Phospholipiden an die Oberflächenmembran der Thrombozyten führt [15]. Die extrinsische Kaskade wird durch die Freisetzung von

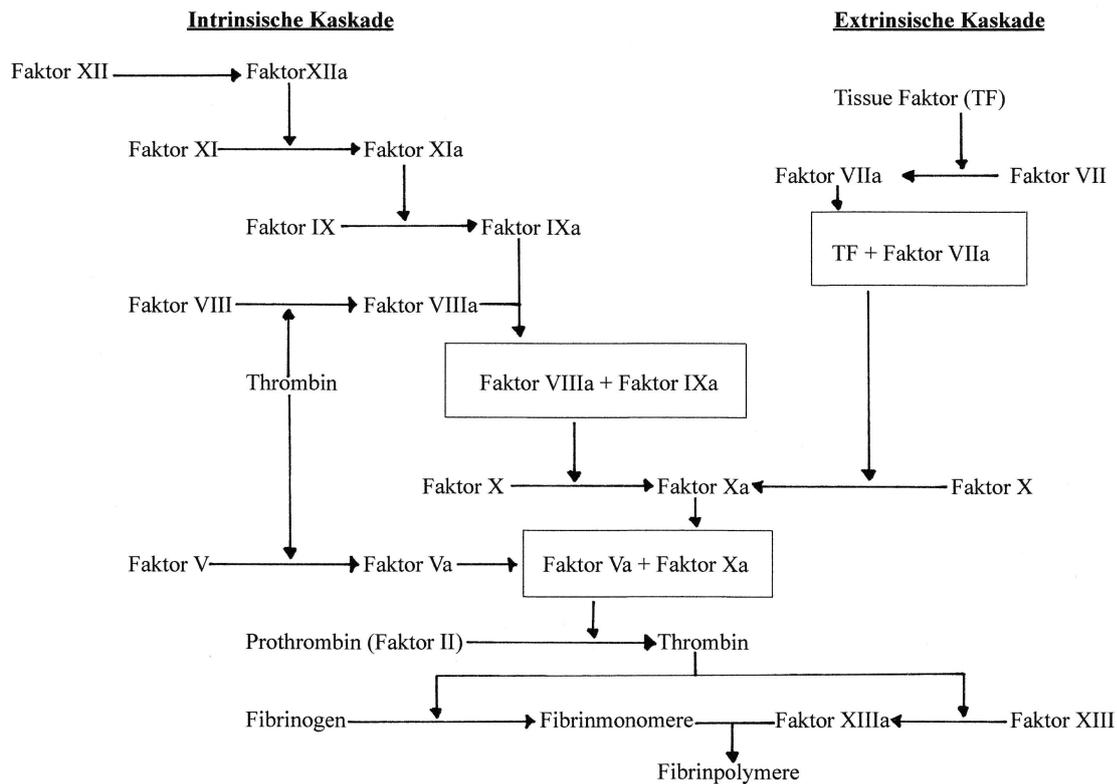


Abb. 2 Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung (nach Quelle 5)

Gewebethromboplastin (Tissue Faktor) aus der subendothelialen Matrix aktiviert [14]. Abbildung 2 zeigt den schematischen Ablauf der plasmatischen Blutgerinnung zur Entstehung des stabilen Fibrinthrombus. [16, 17, 18]. Dieser wird in Abhängigkeit des aktivierten Faktor XIII durch Quervernetzungen der Fibrinpolymere gebildet [15].

### 1.1.3. FIBRINOLYSE

Die Aktivierung der Fibrinolyse wird parallel zur Bildung der Fibrinmonomere initiiert [14]. Nach einem erfolgreichen Wundverschluss löst die Fibrinolyse den entstandenen Fibrinthrombus auf. Dabei wird das Enzym Plasminogen, welches sich in inaktiver Form im Blut befindet durch Plasminogenaktivatoren zu Plasmin aktiviert. Plasmin

führt über die Aufspaltung der stabilen Quervernetzungen der Fibrinpolymere zu deren Abbau. Über diesen Mechanismus reguliert die Fibrinolyse u.a. die plasmatische Gerinnung, um eine überschüssige Bildung von Fibrinpolymeren und damit einen Verschluss des Gefäßlumens zu verhindern [16, 17].

#### **1.1.4. VON WILLEBRAND FAKTOR**

Der vWF ist ein Glykoprotein, das in der Blutgerinnung eine zentrale Rolle spielt. Er reguliert zum einen die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten im Falle einer Gefäßverletzung und dient zum anderen als Schutz des Faktor VIII (FVIII) vor proteolytischem Abbau [10, 19].

Das Glykoprotein vWF wird in den Endothelzellen und den Megakaryozyten synthetisiert und von dort aus auf verschiedenen Wegen freigesetzt [5, 19].

##### **1.1.4.1. AUFBAU DES VWF**

Der vWF befindet sich in Form von Multimeren unterschiedlicher molekularer Größe gefaltet im Plasma. Die molekulare Größe der Multimere liegt zwischen 500-20'000 kDa. Der wichtigste Regulationsmechanismus für die Größe der Multimere ist hierbei das Enzym ADAMTS13 („*a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif 13*“), welches den vWF nach der Freisetzung proteolytisch spaltet [6, 11, 20, 21].

In seiner Struktur besitzt das vWF-Monomer mehrere funktionelle Domänen, die in folgender Reihe angeordnet sind: D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B-C1-C2 [19, 22].

Diese Domänen weisen bestimmte Bindungsstellen für zelluläre und lösliche Komponenten auf. Für die Blutgerinnung sind hier besonders folgende Domänen von Bedeutung [11, 19]:

- D'/D3 als Bindungsstelle für Faktor VIII
- A1 als Bindungsstelle für den GP-Ib-V-IX-Rezeptor sowie für Heparin und Kollagen
- A2 als Bindungsstelle für ADAMTS13
- A3 als Bindungsstelle für Kollagen
- C1 als Bindungsstelle für Plättchenintegrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (GP-IIb-IIIa-Rezeptor)

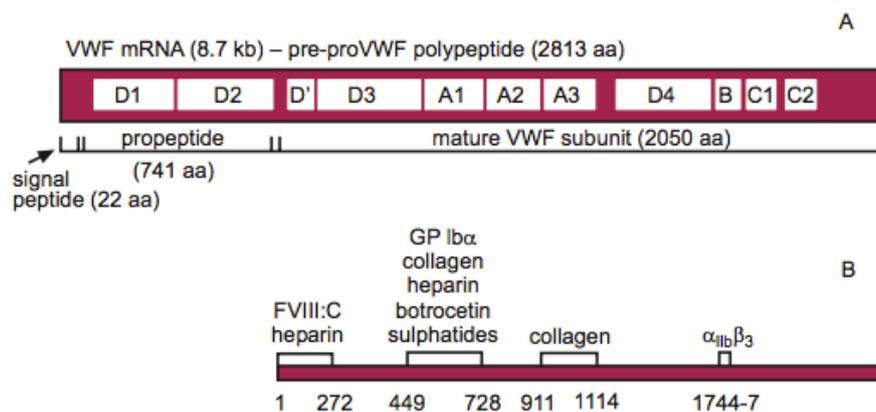


Abb. 3 Schematische Darstellung des vWF-Monomers (A) sowie den dazugehörigen Bindungsstellen (B) [10]

#### **1.1.4.2. SEKRETION DES VWF**

Der von den Endothelzellen gebildete vWF wird in den Weibel-Palade-Körperchen (WPK) innerhalb der Endothelzellen gespeichert und von dort kontinuierlich an das Blutplasma und in die subendotheliale Matrix abgegeben [11, 19].

Über extrazelluläre Signale, wie die Ausschüttung vasoaktiver Hormone beispielsweise Epinephrin oder Vasopressin wird der vWF aus den WPK freigesetzt.

Auch ein Sauerstoffmangel oder hohe Scherkräfte führen zur Ausschüttung des vWF aus den WPK [6].

Der von den Megakaryozyten, den Vorläuferzellen der Thrombozyten gebildete vWF wird in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten gespeichert. Durch Adhäsion aktivierte Thrombozyten setzen aus den  $\alpha$ -Granula vWF frei, was zu einer vermehrten Bindung von weiteren Thrombozyten führt [6, 23].

#### **1.1.4.3. FUNKTIONSWEISE DES VWF**

Der im Plasma zirkulierende vWF bindet nach einer Gefäßverletzung an die aus der subendothelialen Matrix freigelegten Kollagenfibrillen. Der gebundene vWF agiert in dieser Form als Aktivator für die Ausschüttung weiterem vWF aus den WPK.

An Kollagen gebunden ist er hohen Scherkräften ausgesetzt, was zu einer Entfaltung des vWF führt [22]. Durch diese Entfaltung werden die GP-Ib-Bindungsstellen des vWF für die Thrombozyten zugänglich.

Die Thrombozyten werden über GP-Ib-Rezeptoren an den vWF gebunden und somit an die Kollagenfibrillen angelagert [24, 25].

Dabei ist entscheidend, dass gerade große vWF-Multimere benötigt werden, um den Prozess der Thrombozytenadhäsion zu ermöglichen [10].

Über die D'/D3 Domäne geht der vWF eine nichtkovalente Verbindung mit FVIII ein. Diese Verbindung schützt den FVIII vor dem Abbau durch Proteolyse [19, 22]. Bei

Patienten mit erniedrigten vWF-Konzentrationen entfällt der schützende Verbund aus vWF-FVIII, wodurch es zu einem sekundären Mangel an FVIII kommt [26].

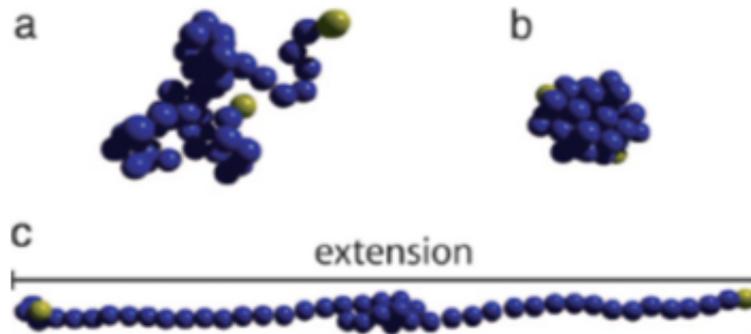


Abb. 4 Schematische Darstellung des vWF unter verschiedenen Scherkräften bei (a) 2.000-5.000/s, (b) 10-1.000/s, (c) > 5.000/s [25]

## **1.2. VON-WILLEBRAND-JÜRGENS-SYNDROM**

Das von-Willebrand-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von bis zu 1 % zu den häufigsten Blutungserkrankungen und betrifft sowohl Männer als auch Frauen [27].

Es handelt sich dabei um eine erblich bedingte Erkrankung, die abhängig der Typisierung entweder dem autosomal dominanten oder autosomal rezessiven Erbgang folgt [28]. Dabei werden das Typ 1 vWS und Typ 2 vWS (Subtypen 2A, 2B, 2M) autosomal dominant vererbt, wohingegen der Subtyp 2N und das Typ 3 vWS dem autosomal rezessiven Erbgang unterliegen [28].

### **1.2.1. PATHOGENESE DES VWS**

Eingeteilt wird das von-Willebrand-Syndrom nach Art des Defektes, quantitativ oder qualitativ, in drei Gruppen. Das Typ 1 vWS ist durch einen leichten Mangel an von-Willebrand-Faktor (vWF) gekennzeichnet. Funktionelle Störungen des vWF sind bei Patienten mit einem Typ 2 vWS zu finden. Ein schwerer Mangel bis vollständiges Fehlen des vWF wird bei Patienten mit einem Typ 3 vWS diagnostiziert [29].

#### **1.2.1.1. VWS TYP 1**

Das Typ 1 vWS ist mit 40 - 90 % [27] die häufigste Form des vWS. Dabei liegt der vWF in erniedrigter, jedoch nicht in funktionsgestörter Form vor [29]. Bislang sind drei Mechanismen bekannt, die zu einem Typ 1 vWS führen. Diese können für sich oder in Kombination eine Erniedrigung der vWF-Konzentration verursachen. Es handelt sich dabei um [28, 30]:

- Eine Mutation, die zu einer veränderten Genexpression und damit zu einer verminderten Synthese von vWF führt.
- Intrazelluläre Mutationen, die eine abnorme Faltung des vWF verursachen, wodurch der mutierte vWF bereits intrazellulär abgebaut wird.
- Eine Mutation, die zu einer beschleunigten Proteolyse des zirkulierenden vWF führt.

### **1.2.1.2. VWS TYP 2**

Dem vWS Typ 2 liegen qualitative Defekte des vWF zugrunde. Nach der Art des jeweiligen Pathomechanismus wird in weitere Typen unterteilt:

- I. Typ 2A, der verbreitetste Typ innerhalb der Typ 2 erkrankten Patienten, ist durch das Fehlen großer Multimeren charakterisiert [29]. Die Ursache liegt in den meisten Fällen in einer Mutation der A2-Domäne. In Folge dessen, wird der vWF verstärkt durch ADAMTS13 proteolytisch in kleine Multimere gespalten [31, 32]. Der daraus resultierende Mangel an großen Multimeren führt zu einer Einschränkung der Thrombozytenadhäsion [21].
  
- II. Typ 2B, ist mit <5 % aller an vWS erkrankten Patienten eine seltene Form des vWS [29]. Diese Ausprägung ist durch eine Mutation der A1-Domäne gekennzeichnet, die zu einer strukturellen Veränderung der Domäne führt. Daraus resultiert eine erhöhte Affinität des vWF zu dem GP-Ib-Rezeptor der Thrombozyten [32]. Große Multimeren, die sich spontan an Thrombozyten binden, werden als vWF-Thrombozyten-Komplex abgebaut. Dies hat eine leichte Erniedrigung der Thrombozyten und einen Mangel an großen Multimeren zur Folge. Ähnlich dem Typ 2A bedingt dies eine Einschränkung der Blutgerinnung [29, 31].
  
- III. Typ 2M wird auf eine gestörte Thrombozytenbindung zurückgeführt. Diesem Typen liegt eine Mutation der A1-Domäne des vWF zugrunde. Daraus resultiert eine schwache Bindungskapazität des vWF zu dem GP-Ib-Rezeptor der Thrombozyten sowie eine eingeschränkte Bindung von vWF an Kollagen [32]. Die Multimeren-Struktur dieser Patienten ist nicht pathologisch verändert, was eine

Diagnosestellung erschwert und daher eher als Ausschlussdiagnose aller anderen vWS Typen gilt [29, 31]. Es wird angenommen, dass der Typ 2M mit einer vergleichbaren Häufigkeit wie der Typ 2A auftritt [27].

IV. Typ 2N, bedingt durch eine Mutation der D'/D3-Domäne, ist charakterisiert durch eine mangelnde Bindungsfähigkeit des vWF an FVIII. Ohne die Bindung an den vWF ist der FVIII nicht mehr vor proteolytischem Abbau geschützt, was zu einer Erniedrigung der FVIII-Konzentration führt. Patienten dieser seltenen Form des vWS (<5 % aller vWS Typen [29]) weisen Blutungssymptome auf, die einer Hämophilie A ähnlich sind [27, 28, 31].

### **1.2.1.3. VWS TYP 3**

Das vWS Typ 3 zeichnet sich durch einen schweren oder kompletten Mangel an vWF aus. Dieser schweren, seltenen Form (<5 % aller vWS Typen [29]) liegen Deletions- oder Missense-Mutationen zugrunde, die eine gestörte Synthese oder eine gehemmte Sekretion des vWF zur Folge haben [28]. Durch den Mangel an vWF entfällt auch der Schutz für den FVIII, der daher nur in sehr erniedrigter Konzentration vorliegt. Patienten mit einem vWS Typ 3 leiden somit an einer Störung der thrombozytären sowie plasmatischen Hämostase und weisen daher wie bei Typ 2N zusätzlich Blutungssymptome ähnlich einer Hämophilie A auf [29, 31].

## **1.2.2. KLINISCHE MANIFESTATION**

Die Symptome des vWS reichen von leichten bis hin zu schweren Blutungen. Bei den meisten Patienten kommt es zu leichten bis mittelschweren Schleimhautblutungen, insbesondere Nasenbluten oder Zahnfleischblutungen sowie bei Frauen zu einer verlängerten oder verstärkten Menstruationsblutung.

Häufig berichten die Patienten über eine Hämatomneigung oder verlängerte Blutungszeit nach kleineren Verletzungen. Im Rahmen von operativen Eingriffen, besonders im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und nach zahnärztlichen Behandlungen, z.B. nach Zahnextraktionen, kann es zu Nachblutungen kommen.

Patienten mit einem Typ 2N oder Typ 3 vWS können schwere Blutungen ähnlich einer Hämophilie A aufweisen. Diese treten typischerweise als Gelenk- und Gewebeeinblutungen auf [31].

Die Ausprägungen der Symptome variieren innerhalb der Typen des vWS und sind abhängig von der Plasmakonzentration des vWF und des FVIII [33].

Flood et al. beschäftigten sich 2016 mit dem Einfluss der Blutungsneigung auf die Diagnosestellung eines Typ 1 vWS. Jedem Probanden wurde ein Fragebogen zur Ermittlung der Blutungsneigung ausgehändigt, anhand dessen ein Blutungs-Score (BS) ermittelt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Gruppe mit normaler, als auch die, mit pathologischer vWF-Diagnostik einen gleich hohen BS aufwiesen. Somit bestand keine Korrelation zwischen einem hohem BS und einer pathologische vWF-Diagnostik. Um eine „Über-Diagnose“, gestützt auf auffälliger Blutungsneigung und unauffälliger vWF-Diagnostik, zu vermeiden, rieten Flood et al. zu einer Wiederholung der laborchemischen Untersuchungen vor endgültiger Diagnosestellung [34]. Bereits 2003 wies J. Sadler darauf hin, dass die Häufigkeit von Blutungssymptomen gesunder

Personen etwa gleich hoch seien, wie bei Patienten mit Typ 1 vWS [35]. Im Gegensatz dazu zeigten Rodeghiero et al., dass mit dem Gebrauch von standardisierten Fragebögen bei gesunden Probanden weniger häufig eine Blutungsneigung gefunden werden konnte. Bereits 2005 schlugen sie vor, einen standardisierten Fragebogen zu Blutungsneigungen auch in nicht-hämostaseologischen Zentren einzuführen. Ihrer Studie zu Folge, waren drei Blutungssymptome, entsprechend der Kriterien des Fragebogens, jedoch unabhängig der Ausprägung richtungsweisend für die Diagnose eines vWS, womit eine Abgrenzung zu gesunden Probanden ermöglicht wurde [36].

Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Siboni et al. 2016, die sich mit den ersten erinnerlichen Blutungssymptomen von vWS Patienten auseinandersetzten. Ihre Daten zeigten, dass die ersten Symptome meist Jahre vor der Diagnose aufgetreten waren. Siboni et al. warfen die Frage auf, warum trotz Wissen um die häufigen Schleimhautblutungen bei einem vWS eine entsprechende Diagnose nicht rechtzeitig getroffen worden war. Sie sprachen die Empfehlung aus, Haus- und Allgemeinärzte vermehrt für das vWS zu sensibilisieren, um Blutungssymptome rechtzeitig zuordnen zu können [37].

### **1.2.3. DIAGNOSTIK**

Zu Anfang der Diagnostik steht die anamnestische Befragung der Patienten. Hier stehen besonders Blutungsneigungen, Menstruationsstärke, eventuelle Auffälligkeiten während vorangegangener Operationen sowie die Familienanamnese im Vordergrund. Ergibt sich daraus der Hinweis auf eine Blutungserkrankung, werden laborchemische

Untersuchungen durchgeführt mit verschiedenen Screening-Methoden und einer speziellen vWF-Diagnostik [31].

Beachtet werden muss jedoch, dass die erforderlichen Geräte für eine umfassende vWF-Diagnostik in den meisten Laboratorien nicht verfügbar sind [37, 38, 39]. Um eine bestmöglich Diagnose zu stellen, sollten Patienten deshalb in dafür ausgestatteten hämostaseologischen Zentren beurteilt werden [31, 40].

### **1.2.3.1. SCREENING-METHODEN FÜR BLUTUNGSEKRANKUNGEN**

Mit folgenden Screening-Methoden werden Pathologien innerhalb der thrombozytären und plasmatischen Gerinnung aufgedeckt:

#### I. Bestimmung der Thrombozytenzahl.

In der Regel liegt bei Patienten mit vWS keine Veränderung der Thrombozytenkonzentration vor. Patienten mit einem Typ 2B vWS können jedoch, aufgrund der Thrombozytenbindungsstörung eine Erniedrigung der Thrombozytenzahl aufweisen [31].

#### II. Verschlusszeitmessung durch den Plättchen-Funktions-Analysator (PFA-100®) zur Messung der Blutungszeit in vitro. 1995 wurde ein neues Modell zur Bestimmung der Thrombozyten-Verschlusszeitmessung vorgestellt: Der Plättchen-Funktions-Analysator (PFA-100®). Dieses System, basierend auf der Entwicklung des Thrombostat 4000 VDG ermöglicht eine schnelle Beurteilung der Thrombozyten-bindungsfunktion in vitro [41, 42].

Dabei wird das Blutgefäß durch eine mit Kollagen beschichtete Kapillare simuliert und der Blutfluss durch künstlich erstellte hohe Scherkräfte. Die Verschlusszeitmessung beruht auf der Zeit bis zur Bildung des Thrombozytenthrombus ähnlich der thrombozytären Gerinnung. Normale Werte schliessen dabei mit großer Wahrscheinlichkeit ein vWS aus [43]. Pathologisch verlängerte Messungen dagegen deuten auf eine Störung der thrombozytären Gerinnung hin, wobei keine Rückschlüsse auf eine bestimmte Bluterkrankung gegeben werden können, demnach nicht zwingend ein vWS bedeuten [29, 43, 44, 45, 46].

Die Verschlusszeitmessung mittels PFA-100® gewann in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung und wird heute anstelle der invasiven Blutungszeit-Messung nach Duke verwendet [29, 46].

Castaman et al. untersuchten 2010 die Beziehung zwischen dem PFA-100® sowie spezieller vWF-Diagnostik und Blutungsneigung von Patienten mit einem Typ 1 vWS. Dabei konnte ein positiver Zusammenhang zwischen pathologischen PFA-100® Messungen und vWF-Konzentrationserniedrigungen sowie auffälliger Blutungsneigung gezeigt werden. Allerdings kann durch die alleinige Beurteilung des PFA-100® keine spezifische Aussage über ein vWS getroffen werden, da sich im Falle eines milden Typ 1 vWS unauffällige Werte ergeben könnten [46].

Ardillon et al. sowie Favaloro et al. konnten 2015 und 2016 in ihren Studien ebenfalls bestätigen, dass normale PFA-100® Verschlusszeitmessungen mit großer Wahrscheinlichkeit ein schweres, nicht jedoch ein mildes vWS ausschließen können. Um eine eindeutige Diagnose eines vWS stellen zu können, besteht die Notwendigkeit weiterführender vWF-Diagnostik [29, 43].

III. Thromboplastinzeit nach Quick zur Beurteilung der extrinsischen Kaskade. Gemessen wird hierbei die Zeit bis zur Bildung von Fibrinfäden nach der Zugabe von Tissue-Faktor (Gewebethromboplastin) und Calcium zur Blutprobe des Patienten. Dieser Parameter ist bei Patienten mit einem vWS im Normalbereich [29].

IV. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit zur Beurteilung der intrinsischen Kaskade. Dabei wird die Zeit bis zu Bildung von Fibrinfäden bemessen nach der Zugabe von Phospholipiden, Calcium und einer oberflächenaktivierenden Substanz (Kaolin) [47]. Bei einem Mangel an vWF und damit einhergehender Erniedrigung des FVIII kommt es zu einer Verlängerung der Thromboplastinzeit. Bei milder Ausprägung des vWS liegt dieser Wert jedoch häufig im Normbereich [31].

#### **1.2.3.2. SPEZIELLE VWF-DIAGNOSTIK**

Folgende laborchemische Untersuchungen werden für die spezielle vWF-Diagnostik verwendet. Dabei ist zu beachten, dass die Normalwerte von vWF und FVIII bei Patienten mit der Blutgruppe 0 niedriger sind als bei denjenigen mit der Blutgruppe A, B oder AB.

Es wird daher empfohlen, vor Beurteilung der Untersuchungsergebnisse eine Blutgruppenbestimmung durchzuführen [31].

#### I. Von-Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag)

Um die Konzentration des vWF zu bestimmen, wird das vWF:Ag gemessen.

Dabei wird keine Aussage über die Funktion des vWF getroffen [48].

#### II. Von-Willebrand-Faktor-Aktivität (vWF:Akt)

Zur Beurteilung der Funktion des vWF, wird dessen Fähigkeit Thrombozyten über die GP-Ib-Bindungsstelle zu agglutinieren überprüft [38].

#### III. Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (vWF:RiCo)

Eine weitere Möglichkeit um die vWF-Funktionsfähigkeit zu überprüfen ist die Bestimmung der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität. Weder vWF:RiCo- noch vWF:Akt-Messungen stellen eine Möglichkeit dar, Aussagen über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von grossen vWF-Multimeren zu treffen. Beide Methoden dienen lediglich der Bestimmung der Thrombozytenbindungsfähigkeit des vWF [49].

#### IV. Faktor VIII-Konzentration (FVIII)

Die Konzentration des FVIII lässt Rückschlüsse auf die Schwere eines vWS zu, da sie mit der vWF:Ag Konzentration korreliert.

So ist bei einer erniedrigten vWF-Konzentration auch eine erniedrigte Faktor VIII Konzentration (FVIIIc) zu erwarten [19, 31].

#### V. Kollagen-Bindungsfähigkeit (CBA)

Die Fähigkeit des vWF an Kollagen zu binden wird mittels CBA bestimmt. Dabei können Einschätzungen bezüglich der Quantität sowie der Qualität des vWF

getroffen werden, da die Kollagenbindung das Vorhandensein sowohl von vWF als auch dessen großer vWF-Multimere voraussetzt. Ein Mangel an großen Multimeren kann somit durch die CBA-Messung beurteilt werden [47, 48, 50].

## VI. Multimeren-Struktur

Die Struktur der vWF-Multimeren wird mittels einer Agarosegel-Elektrophorese dargestellt. Dabei werden die Multimeren entsprechend ihrer Größe abgebildet und nach strukturellen Auffälligkeiten beurteilt [47, 48]. Besonders wird hierbei auf einen Mangel oder das Fehlen großer Multimeren geachtet [31].

Trotz des weites Spektrum an Messmethoden zur Beurteilung der Konzentration und der Funktion des vWF bleibt die Schwierigkeit weiterhin bestehen, eine optimale Diagnose eines vWS zu stellen [29, 30, 34, 35, 39, 43, 44, 46, 50, 51, 52, 83, 87, 91, 92, 102]. Dies lässt sich unter anderem durch die Komplexität des vWF und seinen vielen, zum Teil noch unbekannt Funktionen erklären [29]. Es konnte gezeigt werden, dass es zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einem milden Typ 1 vWS zu Überschneidungen hinsichtlich der vWF-Konzentration kommen kann, mit der Folge, dass aufgrund grenzwertiger Laborparameter Gesunde als Falsch-Krank und Kranke als Falsch-Gesund eingestuft werden [51]. Eine möglich Erklärung lieferten Favaloro et al. 2014, indem sie auf die Unterschiede im Umgang mit der Ausprägung der Konzentrationsänderung in Bezug auf „leicht erniedrigter oder erniedrigter vWF“ und der damit verbundenen Diagnose hinwiesen [52].

Zudem ist die Interpretation der laborchemischen Untersuchungsergebnisse zum Teil abhängig von den vorgegeben Normalwerten der jeweiligen Laboratorien. Dies wird am Beispiel der Vergleichsstudie von Quiroga et al. 2014 verdeutlicht. Die

Untersuchungsergebnisse eines großen Patientenkollektivs wurden nacheinander mit vier verschiedenen Diagnosekriterien bewertet. Hierbei ergaben sich jeweils abweichende Diagnosen hinsichtlich eines Typ 1 vWS, die sich jedoch durch unterschiedlich gewählte Grenzwerte bezüglich vWF:Ag und vWF:RiCo sowie CBA erklären liessen [39].

Mit den laborchemischen Untersuchungsmethoden, die zu einer Diagnose oder einem Ausschluss eines vWS führen können, beschäftigten sich 2016 Favaloro et al.

Dabei wurde die Gesamtbewertung mindestens folgender Laborparameter vorgeschlagen: vWF:Ag, vWF:RiCo, FVIIIc, Multimeren-Analyse sowie Bestimmung der Blutgruppenzugehörigkeit. Zudem sollten die laborchemischen Untersuchungen vor einer endgültigen Diagnosestellung wiederholt werden, um die Gefahr einer Falschdiagnose zu reduzieren [29].

#### **1.2.4. THERAPIE**

Die Therapie von Patienten mit vWS zielt auf die Erhöhung der Konzentration des vWF ab. Dabei wird zwischen der Stimulationstherapie und der Substitutionstherapie unterschieden [53].

1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP, Desmopressin), ein Vasopressinanalogen stimuliert, intravenös verabreicht, die vermehrte Ausschüttung von vWF aus den WPK der Endothelzellen [19]. Dadurch kann ein Anstieg der vWF-Konzentration um das 3- bis 6-fache vom ursprünglichen Wert sowie eine Steigerung der FVIIIc erzielt werden. Besonders Patienten mit einem Typ 1 vWS profitieren von diesem Therapieansatz. Für Patienten mit einem Typ 2B vWS dagegen besteht eine

Kontraindikation, da die Behandlung mit DDAVP zur Sekretion von fehlerhaftem vWF und damit zu einer Thrombozytopenie führen würde [31].

Zur Substitutionstherapie werden vWF-FVIII-Konzentrate eingesetzt. Diese sind indiziert bei Patienten mit Kontraindikationen oder mangelndem Ansprechen der DDAVP Therapie [40]. Durch die Gabe von vWF- und FVIII-haltigem Plasma wird ein Anstieg der beiden Faktoren erzielt, wobei die FVIIIc höher ist, da zusätzlich der körpereigene FVIII durch den exogen zugeführten vWF gebunden und so vor Proteolyse geschützt wird [31].

DDVAP und vWF-FVIII-Konzentrate können mit einem Antifibrinolytikum (Tranexamsäure) kombiniert werden. Tranexamsäure, oral oder intravenös appliziert, verhindert während der Fibrinolyse den Umbau von Plasminogen zu Plasmin und somit den Abbau des stabilen Fibrinthrombus. Bei nur geringer Symptomatik ist eine Monotherapie mit Tranexamsäure möglich [40]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit schwerem vWS durch eine prophylaktische Therapie mit Tranexamsäure die Blutungshäufigkeiten minimiert und die Häufigkeit von notwendigen Behandlungen mit vWF-FVIII-Konzentraten herabgesetzt werden kann [54].

Vor geplanten operativen Eingriffen werden für Patienten mit vWS individuelle Therapiepläne entworfen, um die vWF-Konzentration und FVIIIc des Patienten zu verbessern und somit das Blutungsrisiko zu minimieren [55, 56]. Generell wird von dem Gebrauch blutverdünnender Medikamente wie Aminosalicylsäure (Aspirin) abgeraten [105].

## **2. ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG**

Das vWS ist seit der Erstbeschreibung 1926 durch Erik von Willebrand zentrales Thema verschiedener Studien [1]. Im Fokus stand dabei stets die Schwierigkeit der Diagnose und Charakterisierung der vWS Typen.

Dabei ist bisher noch keine Möglichkeit gefunden worden, mit nur einem Screening Test eine eindeutige Diagnose eines vWS zu stellen. Vielmehr wird die Gesamtbewertung mehrerer Laborparameter und der klinischen Symptomatik benötigt, um ein vWS zu diagnostizieren und die verschiedenen Typen zu differenzieren [34].

Die Diagnose eines Typ 3 vWS, gekennzeichnet durch einen schweren Mangel an vWF sowie eines Typ 2 vWS durch Nachweis des qualitativen Defekts erscheint jedoch klarer zu stellen zu sein als im Vergleich dazu eine Diagnose eines Typ 1 vWS. Gerade Patienten mit einer grenzwertig erniedrigten Konzentration an vWF, wie im Falle eines Typ 1 vWS sind schwer zu identifizieren. Ein einheitlicher Ansatz zu einer eindeutigen Diagnose ist bislang jedoch nicht bekannt.

Mit der vorliegenden Arbeit soll die Diagnostik des vWS zukünftig erleichtert werden.

Um diesem Ziel näher zu kommen, wurden über den Zeitraum von 10 Jahren Daten von 1'212 Patienten gesammelt und retrospektiv ausgewertet.

Dabei ergaben sich folgende Fragestellungen:

- I. Korreliert die Bewertung der Anamnese der Blutungsneigung des Patienten durch den Arzt mit der Diagnosestellung eines von-Willebrand-Syndroms?
  
- II. Welche Bedeutung hat die in vitro Blutungszeitmessung (PFA-100®) als Screening-Methode für die Diagnostik eines von-Willebrand-Syndroms?
  
- III. Kann anhand der untersuchten spezifischen von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII Messungen eine Modellgleichung entwickelt werden, die die Diagnosestellung des von-Willebrand-Syndroms erleichtert?

### **3. METHODENTEIL**

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein bereits vorselektioniertes Patientenkollektiv aus dem klinischen Alltag der hämostaseologischen Ambulanz der Innenstadtambulanz der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München ausgewählt und deren Daten retrospektiv ausgewertet. Die laborchemischen Untersuchungsergebnisse und weitere Parameter der Patienten wurden in einer Datenbank zusammengefügt und statistisch ausgewertet.

#### **3.1. DATENERHEBUNG**

Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden in der Ambulanz der Hämostaseologie Daten von 1.212 Patienten gesammelt, die sich, auf ärztliche Zuweisung hin mit der Fragestellung nach einer Blutungsneigung vom Typ vWS vorstellten.

Die Patienten wurden dabei gezielt auf ein vWS getestet. Dies umfasste die PFA-100® Verschlusszeitmessung, vWF:Ag, vWF:Akt, vWF:RiCo, FVIII sowie CBA. Die Multimeren-Struktur der Patienten sowie deren Blutgruppe wurden ebenfalls untersucht. In einigen Fällen wurde eine genetische Untersuchung des für den vWF kodierenden Chromosoms 12 angeschlossen [31].

Diese Gesamtdatenbank über die o.g. 1.212 Patienten wurde anhand der Arztbriefe um folgende Parameter ergänzt:

- I. Blutungseinschätzung durch den Arzt.

- II. vWF-Diagnostik, als Zusammenschau der Laborparameter durch den Arzt.
- III. Diagnose des Patienten, anhand laborchemischer Untersuchungen sowie anamnestisch erhobener Befundkonstellation.
- IV. Familienanamnese, nach Angaben des Patienten

### **3.1.1. PATIENTENKOLLEKTIV**

Aus dem Gesamtkollektiv von 1.212 Patienten wurde mittels bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien ein Patientenkollektiv von 606 Patienten herausgefiltert, das sich wie folgt zusammensetzt:

244 Patienten mit einem vWS, milder Typ 1 bis Typ 3, 95 Patienten, bei denen im Rahmen der ambulanten Untersuchung ein Verdacht auf die Erkrankung bestand sowie 267 Patienten, bei denen keine Hinweis auf ein vWS gefunden werden konnte.

Die Daten dieser 606 Patienten flossen in die statistische Auswertung ein. Somit ergab sich ein Patientenkollektiv mit den Daten von insgesamt 408 Frauen und 198 Männer unterschiedlichen Alters.

Die Diagnosestellung durch den jeweils behandelnden Arzt wurde dabei anhand eines standardisierten Anamnesebogens, welcher durch den Patienten ausgefüllt wurde, eines umfassenden Anamnesegespräches sowie einer ausführlichen klinischen Untersuchung getroffen. Des Weiteren wurden verschieden analytische Verfahren zur Messung der vWF-Konzentration im Plasma und der funktionellen Eigenschaften des vWF eingesetzt, welche zur Diagnosestellung herangezogen wurden.

### **3.1.1.1. EINSCHLUSSKRITERIEN**

Eingeschlossen in das Patientenkollektiv wurden Patienten, die aufgrund positiver Familienanamnese oder eigener Blutungsanamnese bezüglich eines vWS in der hämostaseologischen Ambulanz der LMU erfasst wurden. Entscheidend war, dass bei diesen Patienten entweder der Ausschluss, der Verdacht oder die Diagnose eines angeborenen vWS gestellt wurde. Eine Altersgrenze oder Geschlechtsspezifität bestand nicht.

### **3.1.1.2. AUSSCHLUSSKRITERIEN**

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer bekannten Thrombozytopenie, mit laborchemisch nachgewiesenem Thrombozytenmangel, da zu niedrige Thrombozytenzahlen die Verschlusszeitmessungen mittels PFA-100® beeinträchtigen [44]. Eine Thrombozytopenie ist definiert mit Werten unterhalb des Referenzbereiches von  $<140.000/\mu\text{l}$  [57]. Um dennoch die Daten von Patienten mit grenzwertigen Thrombozytenzahlen auswerten zu können, wurde der Grenzwert für die vorliegende Arbeit bei  $<120.000/\mu\text{l}$  gelegt.

Patienten mit maligner Grunderkrankung oder Knochenmarks-Transplantation in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen, da aufgrund der Therapie das Knochenmark beeinträchtigt und damit die Thrombopoese (Bildung der Thrombozyten) gestört sein kann [57].

Zusätzlich wurden Patienten mit Störfaktoren, die zu einem Anstieg des vWF führen und somit falsch negative Resultate geliefert hätten ausgeschlossen. Bei diesen

Geschehen handelte es sich z.B. um entzündliche Prozesse [58] oder eine Schwangerschaft [34] zum Zeitpunkt der Blutentnahme.

### **3.1.1.3. EINTEILUNG NACH BLUTGRUPPEN**

Der vWF zählt zu den wenigen Plasmaproteinen, die in ihrer Struktur die Blutgruppenmerkmale enthalten [59]. In Studien [60, 61, 62, 63] konnte gezeigt werden, dass Patienten der Blutgruppe 0 eine niedrigere Plasma-vWF-Konzentration aufweisen. Somit resultieren für die vWF-Diagnostik unterschiedliche Referenzbereiche für Patienten der Blutgruppe 0 (BG 0) im Vergleich zu Patienten der Blutgruppen A, B und AB (BG Nicht 0). Das Patientenkollektiv umfasst 325 Patienten der BG 0 und 193 Patienten der BG Nicht 0. In 88 Fällen wurde keine Blutgruppenbestimmung durchgeführt, weshalb die Daten dieser 88 Patienten bei blutgruppenspezifischen Berechnungen nicht mit einbezogen wurden.

### **3.1.2. BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT**

Eine Einteilung in Bezug auf die Blutungsneigung des Patienten erfolgte anhand des jeweiligen Arztbriefes. Der behandelnde Arzt beschrieb darin die Symptome und deren Auftretenshäufigkeit, mit denen der Patient sich vorstellte. Zur Datenanalyse wurde, entsprechend der dokumentierten Symptome folgende Einteilung vorgenommen:

- I. Keine Blutungsneigung trotz positiver Familienanamnese nach Angaben des Patienten.

- II. Spontanes Auftreten von Epistaxis, Schleimhautblutungen, Hämatomneigung, subjektiv verlängerte Blutungszeit, pathologisch veränderte Menstruation.
- III. Nachblutungen nach Zahnextraktionen oder Nachblutungen nach Operationen.
- IV. Transfusionspflichtige Nachblutung nach Operationen.

Patienten mit Symptomen der Kategorie I oder seltenen Symptomen der Kategorie II wurden als Patienten ohne Blutungsneigung eingestuft (n=133).

Mit fraglicher Blutungsneigung (n=176) wurden Patienten beschrieben, die entweder mindestens zwei Symptome oder ein außergewöhnlich stark auftretendes Symptom der Kategorie II oder ein einmaliges Auftreten der Kategorie III aufwiesen.

Patienten mit mehr als drei Symptomen der Kategorie II, mehrfachen Nachblutungen im Sinne der Kategorie III oder ein einmaliges Auftreten der Kategorie IV wurden mit einer eindeutigen Blutungsneigung (n=270) eingestuft.

In 27 Fällen wurden die Befunde der laborchemische Untersuchungen zwar erfasst, jedoch lagen für 25 Patienten kein Arztbrief und für 2 Patienten keine Angaben zur Blutungsneigung vor. In diesen Fällen wurde die Diagnose aus den Therapieempfehlungen der Patienten entnommen.

### **3.1.3. VWF-DIAGNOSTIK**

Die Untersuchungsergebnisse der speziellen vWF-Diagnostik wurden durch den behandelnden Arzt als normale, grenzwertige oder pathologische „vWF-Diagnostik“ zusammengefasst. Diese Einteilung wurde für das Patientenkollektiv übernommen.

In 25 Fällen konnte aufgrund fehlender Arztbriefe keine Aussage über die vWF-Diagnostik getroffen werden.

### **3.1.4. LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN**

Für die statistische Auswertung waren besonders die laborchemischen Untersuchungsergebnisse folgender Parameter von Bedeutung:

- PFA-100® Verschlusszeitmessung mit PFA:Epi und PFA:ADP
- vWF:Ag
- Aktivitätsmessung des vWF sowohl durch vWF:Akt als auch durch vWF:RiCo
- FVIII-Konzentration

Qualitätssicherungen der einzelnen Messmethoden wurden in externen Ringversuchen (IN STAND e.V. [106] und ECAT Foundation [107]) und intern mittels Normalkontrolle und pathologischer Kontrolle bestätigt.

Vor jeder Messung wurden standardmäßig, entsprechend der Rilibäk [64] und SOP Vorgaben zwei Kontrollen durchgeführt. Für alle Methoden wurde, soweit verfügbar, die Rückführbarkeit der vWF-Bestimmungen auf internationales Referenzmaterial verwendet. Die vom Labor der hämostaseologischen Ambulanz gesetzten Bereiche der Normalwerte wurden dabei nach DIN EN ISO 9001 [65] kalibriert. Die Messmethoden werden im Folgenden beschrieben.

### 3.1.4.1. VERSCHLUSSZEITMESSUNG MIT DEM PFA-100®

Das PFA-100® System der Firma Siemens® dient der Beurteilung der Thrombozytenfunktion anhand der Verschlusszeitmessung.

Dabei wird das Patienten-Citratplasma in die Kapillare der Messzelle aspiriert, in der hohe Scherkräfte erzeugt werden. Innerhalb der Kapillare befindet sich eine, mit Kollagen und Epinephrin (PFA:Epi) oder Kollagen und Adenosindiphosphat (PFA:ADP), beschichtete Membran. Die Thrombozyten des Patienten lagern sich wie unter physiologischen Bedingungen an die kollagenbeschichtete Membran an und aggregieren, wodurch es zum Kapillarverschluss kommt. Die Dauer bis zum vollständigen Verschluss der Kapillare wird in Sekunden angegeben.

Die Normalwerte, unabhängig der Blutgruppe wurden für PFA:Epi mit <170 sec und PFA:ADP mit <120 sec festgelegt. Fand innerhalb der maximalen Messzeit von 300 sec kein Kapillarverschluss statt, wurden die Ergebnisse vom Labor mit „>300 sec“ angegeben. Diese Werte wurden für die Auswertung als „300 sec“ beschrieben.

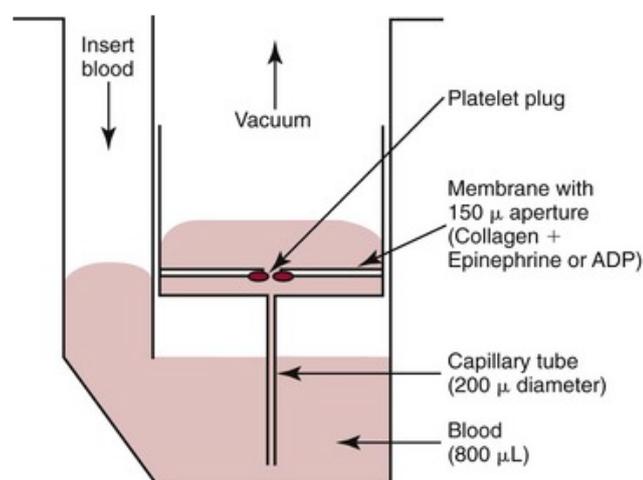


Abb. 5 Schematische Darstellung der Verschlusszeitmessung mittels Plättchen-Funktions-Analysator (PFA-100®) [108]

### **3.1.4.2. VWF-ANTIGEN**

Die Konzentration des vWF:Ag wird mittels latex-verstärktem Immunoassay bestimmt. Hierfür wurde der vWF:Ag Kit der Firma Instrumentation Laboratory® dem Patienten-Citratplasma hinzugegeben. Der vWF:Ag Kit enthält mit polyklonalen Antikörpern (AK) beschichtete Latexpartikel. Diese AK binden in Abhängigkeit der vWF:Ag Konzentration an den vWF und agglutinieren. Die Abnahme der optischen Dichte durch die Agglutination wird gemessen. Die Normalwerte wurden für Patienten der Blutgruppe 0 bei 45-140 %, für Patienten der Blutgruppen A, B, AB bei 60-175 % festgelegt.

### **3.1.4.3. VWF-AKTIVITÄT**

Für die quantitative Messung der vWF:Akt wurden zwei verschiedene Messansätze verwendet. Gemäss *VWF Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee (SSC) of the International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* wurden am 23. Juni 2014 für die vorhandenen Testverfahren zur Bestimmung von vWF:Akt und vWF:RiCo international gültige Nomenklaturen eingeführt. Da jedoch für die weiteren Berechnungen in dieser Arbeit die Messmethoden zu den Variablen „vWF:Akt“ und „vWF:RiCo“ zusammengefasst wurden, wird im Folgenden die ursprüngliche Nomenklatur der vorliegenden Datenbank beibehalten [66, 67].

- I. Der vWF:Akt Kit der Firma Instrumentation Laboratory® beruht auf einem latex-verstärkten Immunoassay (gemäss ISTH, Juni 2014: VWF:Ab [66]). Dieser enthält ein Latexreagenz mit spezifischen monoklonalen AK, welche sich gegen die

Thrombozytenbindungsstelle (GP-Ib-Rezeptor) des vWF richten. Das Patienten-Citratplasma wird mit dem Latexreagenz vermischt, wodurch es zu einer Agglutination kommt.

- II. Der INNOVANCE® VWF Ac der Firma Siemens® ist ein partikelverstärkter Test (gemäss ISTH, Juni 2014: VWF:GPIbM [66]). Dieser besteht aus einem Reagenz aus Polystyrol-Partikeln, die mit AK gegen den GP-Ib-Rezeptor beschichtet sind sowie rekombinanten GP-Ib-Rezeptoren. Das Reagenz wird dem Patienten-Citratplasma zugefügt. Die rekombinanten GP-Ib-Rezeptoren binden sowohl an die AK, als auch an den vWF des Patienten, was eine Agglutination hervorruft.

Für beide Messmethoden wird das Ergebnis anhand der Abnahme der optischen Dichte gemessen. Die Normalwerte wurden für Patienten der BG 0 bei 45-140 % und für Patienten der Blutgruppen A, B, AB bei 60-175 % festgelegt.

#### **3.1.4.4. RISTOCETIN-KOFAKTOR-AKTIVITÄT**

Eine weitere Methode zur Beurteilung der vWF-Aktivität stellt die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (vWF:RiCo) dar. Um die Entfaltung des vWF und damit das Freiwerden der GP-Ib-Rezeptoren anzustossen, wird in vitro das Antibiotikum Ristocetin benötigt.

Es wurden zwei verschiedene Methoden verwendet (auf die internationale Nomenklatur seit Juni 2014 wurde bereits im vorangehenden Abschnitt verwiesen):

- I. Der vWF:RiCo Kit der Firma Instrumentation Laboratory® ist ein Latex-verstärkter Immunoassay (gemäss ISTH, Juni 2014: VWF:GPIbR [66]). Die darin enthaltenen

Latexpartikel sind mit monoklonalen Antikörpern gegen die GP-Ib Bindungsstelle des vWF beschichtet. Patienten-Citratplasma wird mit Ristocetin und dem Latexreagenz vermischt, wodurch es zu Agglutination kommt.

- II. Das BC® von-Willebrand-Reagenz der Firma Siemens® enthält Ristocetin und stabilisierte Test-Thrombozyten (gemäss ISTH, Juni 2014: VWFRCo [66]). Die Vermischung von Patienten-Citratplasma mit dem Reagenz bewirkt eine Agglutination.

Für beide Messmethoden wird das Ergebnis anhand der Abnahme der optischen Dichte gemessen. Die Normalwerte wurden jeweils für Patienten der BG 0 bei 45-200 % und für Patienten der Blutgruppen A, B, AB bei 60-200 % festgelegt.

#### **3.1.4.5. FAKTOR VIII-KONZENTRATION**

Das Testprinzip des Faktor VIII Mangel-Plasma der Firma Instrumentation Laboratory® dient der Konzentrationsmessung des FVIII. Dem Patienten-Citratplasma wird immunologisch erzeugtes FVIII Mangel-Plasma hinzugefügt. Durch diese Vermischung findet innerhalb der Probe eine Gerinnung statt. Die Zeit bis zum Einsetzen der Gerinnung wird als aktivierte Thromboplastinzeit gemessen. Im Anschluss kann mittels Kalibrationskurve die Menge des FVIII in Prozent quantifiziert werden. Die Normalwerte wurden unabhängig von der Blutgruppe bei 50-150 % festgelegt.

## **3.2. STATISTISCHE AUSWERTUNGEN**

Die im Nachfolgenden erklärten, angewandten statistischen Methoden wurden mittels SPSS Software (*Statistical Package for the Social Sciences*) berechnet. Die methodische Beratung erfolgte durch Frau Dipl. stat. Katharina Schneider.

Der deskriptiven Beschreibung der Daten wurden Korrelationsberechnungen, Verteilungsunterschiede verschiedener Variablen, Trenngüte von Testverfahren sowie die Aufstellung logistischer Regressionsmodelle angeschlossen.

Da eine Normalverteilung der laborchemischen Untersuchungsergebnisse nach Berechnung des Kolmogorov-Smirnov-Test abgelehnt werden musste, wurden für die Analysen ausschliesslich non-parametrische Verfahren angewandt.

### **3.2.1. TESTEN UND SCHÄTZEN**

Vor Beginn der Berechnung eines Tests wird eine Nullhypothese aufgestellt und ein Signifikanzniveau  $\alpha$  festgelegt. Der errechnete p-Wert ist die Irrtumswahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl diese wahr ist. Ist der berechnete p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, ergibt dies ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Nullhypothese wird abgelehnt [68]. In der vorliegenden Arbeit werden Testergebnisse mit  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

Zur Beurteilung der Güte von Wahrscheinlichkeitsschätzungen wird ein Konfidenzniveau festgelegt, welches i.d.R. 95 % beträgt. Ein 95 %-Konfidenzintervall wird so konstruiert, dass der zu schätzende Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % innerhalb der Intervallgrenzen liegt. Es besteht eine Dualität zwischen einem Test zum

Niveau von 5 % und einem 95 %-Konfidenzintervall. Liegt der Wert der Nullhypothese außerhalb des Konfidenzintervalls, erhält man ein statistisch signifikantes Ergebnis [109].

### **3.2.2. CHI-QUADRAT-TEST ( $\chi^2$ -TEST)**

Um Ergebnisse einer Datenerhebung von nominalen Daten auf Zusammenhänge zu überprüfen, werden Kreuztabellen erstellt. Die erhobenen Merkmale werden in Form von absoluten oder relativen Häufigkeiten in einer Tabelle zusammengefasst. Mittels Kontingenzanalyse wird untersucht, ob die Merkmale statistisch voneinander unabhängig oder abhängig sind. Hierfür wird der  $\chi^2$ -Unabhängigkeitstest verwendet. Die Nullhypothese nimmt die Unabhängigkeit der beiden Merkmale an. Ist der berechnete p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, muss die Nullhypothese abgelehnt werden, d.h. in diesem Fall ergibt sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen den Variablen.

Weitere Information über die Art des Zusammenhangs, z.B. Stärke oder Richtung liefert der  $\chi^2$ -Test jedoch nicht. Hierfür wird ein Zusammenhangsmaß benötigt [68, 69].

### **3.2.3. KONTINGENZKOEFFIZIENT**

Der Kontingenzkoeffizient wird als Maß für die Stärke des ermittelten Zusammenhangs zwischen den Variablen hinzugezogen. Er basiert auf dem  $\chi^2$ -Koeffizienten, wobei dieser Wert so normiert wird, dass stets Werte zwischen 0 und 1 angenommen werden.

Ein Kontingenzkoeffizient von 0 gibt an, dass kein Zusammenhang besteht. Werte, die

gegen 1 gehen, deuten auf einen starken Zusammenhang zwischen den Variablen hin. Die Normierung des Koeffizienten ermöglicht zudem bei ähnlichem Stichprobenumfang einen Vergleich verschiedener Kontingenztabellen [70].

#### **3.2.4. KOLMOGOROV-SMIRNOV-TEST**

Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist ein nonparametrischer Test, mit dem die Übereinstimmung zweier Wahrscheinlichkeitsverteilungen geprüft wird. Speziell kann getestet werden, ob die zu untersuchenden Daten einer Normalverteilung folgen. Die Nullhypothese lautet, dass eine Normalverteilung vorliegt. Wird die Nullhypothese abgelehnt, werden für die weiteren Analysen nonparametrische, d.h. verteilungsfreie Verfahren angewandt [71].

#### **3.2.5. MANN-WHITNEY-U-TEST (WILCOXON-MANN-WHITNEY-TEST)**

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nonparametrischer Test, der für unabhängige Stichproben verwendet werden kann, wenn die Voraussetzung der Normalverteilung für einen t-Test nicht erfüllt ist. Die zu überprüfenden Daten müssen dabei nicht normalverteilt, aber mindestens ordinalskaliert sein. Es wird überprüft, ob zwei voneinander unabhängige Stichproben in ihren Mittelwerten (Median) unterschiedlich sind und inwieweit sie derselben Grundgesamtheit angehören. Die Nullhypothese lautet, dass die beiden Gruppen sich nicht unterscheiden [110].

### **3.2.6. KRUSKAL-WALLIS-TEST**

Der Kruskal-Wallis-Test ähnelt dem Prinzip des Mann-Whitney-U-Tests und wird angewandt, wenn die Voraussetzung der Normalverteilung für eine Varianzanalyse nicht gegeben ist. Als nonparametrischer Test zur Untersuchung nicht normalverteilter, unabhängiger Stichproben überprüft der Kruskal-Wallis-Test die Unterschiede der Stichproben hinsichtlich der Zugehörigkeit zu einer Grundgesamtheit. Der Unterschied zum Mann-Whitney-Test liegt darin, dass mehr als zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen werden. Die Nullhypothese lautet, dass die Gruppen sich nicht unterscheiden [111].

### **3.2.7. GÜTEKRITERIEN VON DIAGNOSEVERFAHREN**

Die Güte des Diagnoseverfahrens kann mit Maßzahlen beschrieben werden, die aus den Daten der aktuellen Untersuchung berechnet werden. Um auch zukünftige Testungen bewerten zu können, werden zusätzlich Konfidenzintervalle konstruiert.

#### **3.2.7.1. SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT**

Die Sensitivität ist besonders in der Medizin von großer Bedeutung. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines diagnostischen Testverfahrens, einen erkrankten Patienten auch tatsächlich als krank zu diagnostizieren. Dem gegenüber steht die Spezifität. Diese bemisst die Wahrscheinlichkeit einen nicht-erkrankten Menschen auch tatsächlich als gesund zu erkennen [72].

### **3.2.7.2. FEHLKLASSIFIKATIONSRATE UND ACCURACY**

Innerhalb eines Testverfahrens falsch zu diagnostizieren, wird durch die Fehlklassifikationsrate ausgedrückt. Sie gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein erkrankter Patient als fälschlicherweise gesund bzw. ein nicht-erkrankter Mensch als krank erkannt wird [73]. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit einen Kranken als krank und einen Gesunden als gesund zu diagnostizieren, wird mittels *Accuracy*, Korrektklassifikationsrate berechnet. Die Summe aus Fehlklassifikationsrate und *Accuracy* ergibt 100 %.

### **3.2.8. KORRELATION**

Die Korrelationsanalyse dient der Aufdeckung von Zusammenhängen verschiedener Merkmale. Mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman wird die Stärke der monotonen Abhängigkeit zweier metrischer oder ordinalskaliertes Merkmale bestimmt. Der Korrelationskoeffizient nimmt Werte zwischen -1 bis +1 an. Werte gegen +1 deuten auf einen positiven monotonen Zusammenhang hin, wohingegen ein Korrelationskoeffizient gegen -1 einen negativen monotonen Zusammenhang der Merkmale zeigt. Ergibt sich ein Wert von 0, so ist ein monotoner Zusammenhang ausgeschlossen, ein nicht-monotoner Zusammenhang ist jedoch möglich.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wird angewandt, wenn die Voraussetzung der Normalverteilung für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson nicht gegeben ist [74].

### **3.2.9. LOGISTISCHE REGRESSION**

Um Kausalzusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen beschreiben zu können, bedient man sich der Regressionsanalyse. Eine abhängige Variable wird gewählt, die im Zusammenhang mit unabhängigen Variablen betrachtet wird. Diese können dabei beliebig skaliert sein. Mittels linearer Regression kann ein Modell erstellt werden, welches den Wert einer metrischen abhängigen Variablen vorhersagt. Im Unterschied dazu steht die logistische Regression, welche die Wahrscheinlichkeit eines binären Ergebnisses der dichotomen abhängigen Variablen berechnet. Unter dem Einfluss gewählter unabhängiger Variablen erhält man die Wahrscheinlichkeit, ob das Ereignis (abhängige Variable) eintritt oder nicht. Zu beachten ist hierbei, dass nur unabhängige Variablen gewählt werden sollten, welche signifikant mit der abhängigen Variablen korrelieren.

Ziel ist es, eine Gleichung aufzustellen, durch die mit Hilfe von ausgewählten unabhängigen Variablen eine Vorhersage über die Eintrittswahrscheinlichkeit der abhängigen Variablen möglich ist. Graphisch dargestellt, ergibt die logistische Regression eine Kurve, die sich asymptotisch an die Extremwerte 0 und 1 anlagert [75, 112].

## **4. ERGEBNISSE**

Die Berechnungen der nachfolgenden Ergebnisse wurden anhand der Daten des Patientenkollektivs durchgeführt. Sie umfassen allgemeine Beschreibung des Kollektivs sowie die Untersuchung der Fragenkomplexe, die durch Abbildungen und Tabellen verdeutlicht werden. Die vollständige Auswertung ist im tabellarischen Anhang beigefügt.

### **4.1. PATIENTENKOLLEKTIV**

Im Gesamtkollektiv (n=606) wurden die Daten von insgesamt 408 Frauen (67,3 %) und 198 Männern (32,7 %) untersucht. Die Verteilung der Patienten in „Kein Hinweis“ (Gesund n=267, 44,1 %), „Krank“ (n=244, 40,3 %) oder „Verdacht auf“ vWS (n=95, 15,7 %) ist in Abbildung 6 dargestellt.

Patienten, bei denen die Diagnose eines milden Typ 1 bis Typ 3 vWS gestellt wurde, aber auch Patienten mit Verdacht auf (V.a.) Typ 2 wurden in die Gruppe „Krank“ zusammengefasst. Dabei wurden Patienten mit dem V.a. Typ 2 vWS zwar als erkrankt eingestuft, die Zuordnung des Schweregrades war jedoch noch nicht endgültig geklärt. Berechnungen, die die Verteilung „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“ berücksichtigen, sind vor diesem Hintergrund zu bewerten.

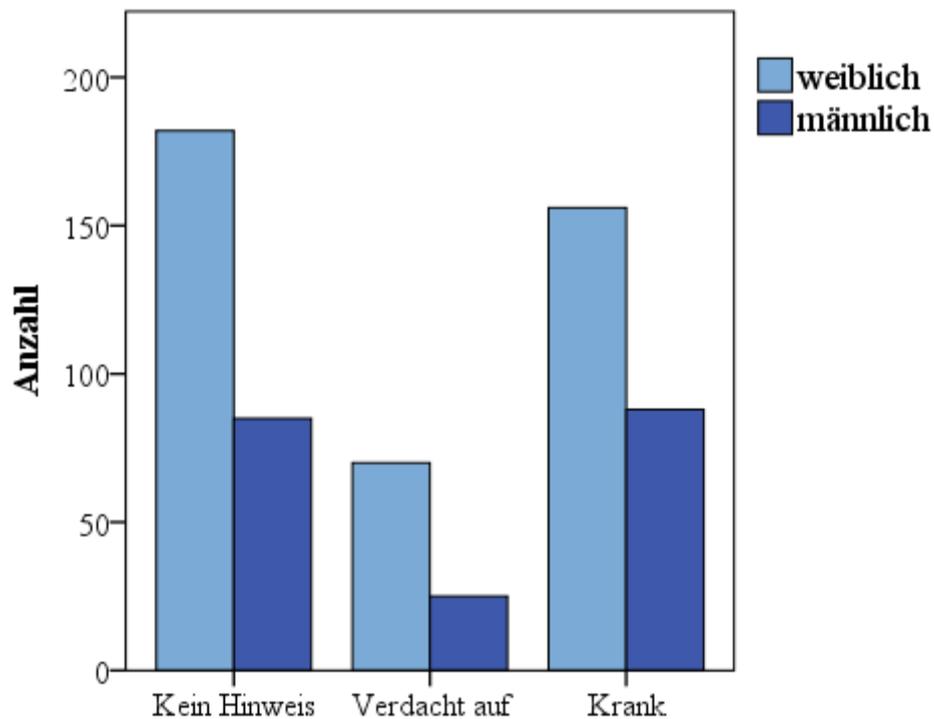


Abb. 6: Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe (vgl. Tab. 1)

Zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht bestand in Bezug auf die Häufigkeit der gesunden, bzw. der erkrankten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied ( $\chi^2$ -Test,  $n=606$ ,  $p=0,211$ ). Bei 85 der 198 männlichen Patienten (42,9 %) ergab sich kein Hinweis auf ein vWS, 182 der 408 weiblichen Patienten (44,6 %) wurden als gesund eingestuft. 88 Männer (44,4 %) erhielten die Diagnose eines vWS, während 156 Frauen (38,2 %) als Krank diagnostiziert wurden (siehe Tabelle 1).

Gesund/Krank		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
<b>Kein Hinweis</b>	Anzahl	182	85	267
	Verteilung innerhalb „Kein Hinweis“	68,2%	31,8%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	44,6%	42,9%	44,1%
<b>Krank</b>	Anzahl	156	88	244
	Verteilung innerhalb „Krank“	63,9%	36,1%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	38,2%	44,4%	40,3%
<b>Verdacht auf</b>	Anzahl	70	25	95
	Verteilung innerhalb „Verdacht auf“	73,7%	26,3%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	17,2%	12,6%	15,7%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	408	198	606
	Verteilung innerhalb „Gesund/Krank“	67,3%	32,7%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 1: Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe

Wie in Tabelle 2 und Abbildung 7 gezeigt, wurde eine weitere Einteilung entsprechend der verschiedenen Typen des vWS vorgenommen. Die Festlegung der einzelnen Typen erfolgte nach Zusammenschau der Anamnese, laborchemischer Untersuchungsergebnisse und Familienanamnese.

Dabei wurde nach Typisierung getrennt: Patienten mit V.a. Typ 2 (n=9) wurden hierfür der V.a.-Gruppe zugerechnet. Damit konnte bei 104 Patienten (17,2 %), die Verdachtsdiagnose eines vWS gestellt werden. Bei 31 % (n=188) wurde ein milder Typ 1 oder Typ 1 vWS diagnostiziert. Die Diagnose eines Typ 2 ergab sich in 7,1 % (n=43), eines Typ 3 in 0,7 % (n=4) der Fälle. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden ( $\chi^2$ -Test, n=606, p=0,321).

Typisierung		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
<b>Kein Hinweis</b>	Anzahl	182	85	267
	Verteilung innerhalb von „Kein Hinweis“	68,2%	31,8%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	44,6%	42,9%	44,1%
<b>Typ 1</b>	Anzahl	129	59	188
	Verteilung innerhalb von „Typ 1“	68,6%	31,4%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	31,6%	29,8%	31,0%
<b>Typ 2</b>	Anzahl	23	20	43
	Verteilung innerhalb von „Typ 2“	53,5%	46,5%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	5,6%	10,1%	7,1%
<b>Typ 3</b>	Anzahl	2	2	4
	Verteilung innerhalb von „Typ 3“	50,0%	50,0%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	0,5%	1,0%	0,7%
<b>Verdacht auf</b>	Anzahl	72	32	104
	Verteilung innerhalb von „Verdacht auf“	69,2%	30,8%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	17,6%	16,2%	17,2%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	408	198	606
	Verteilung innerhalb „Gesund/ Krank“	67,3%	32,7%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 2: Verteilung des Patientenkollektiv entsprechen der Typisierung des vWS, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe (vgl. Abb. 7)

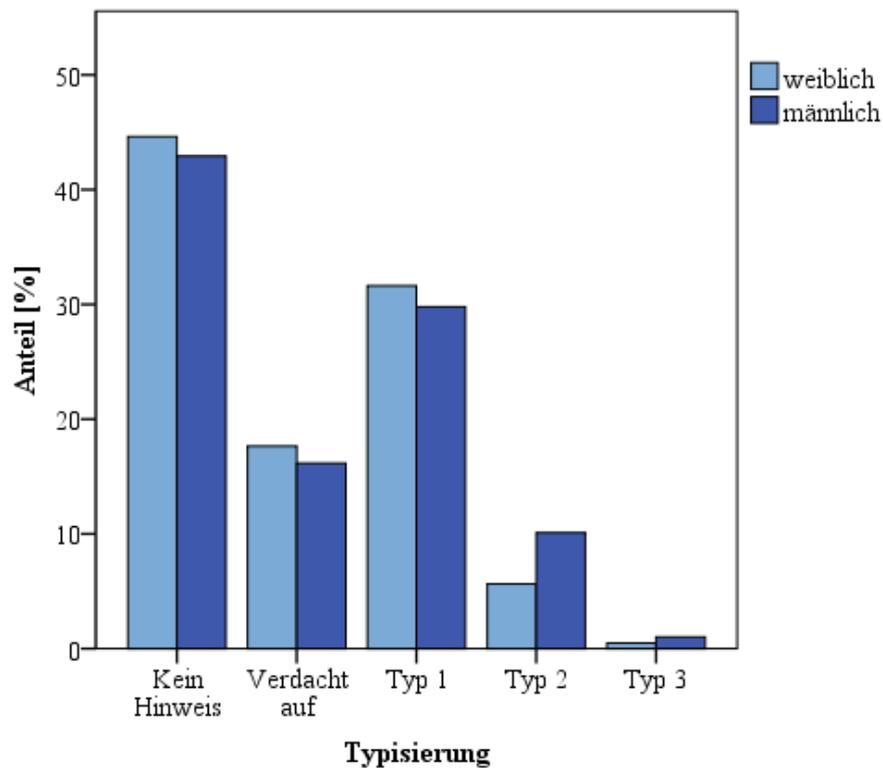


Abb. 7: Verteilung des Patientenkollektivs entsprechend der Typisierung des vWS, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe

#### **4.1.1. PATIENTENKOLLEKTIV GETRENNT NACH BLUTGRUPPEN**

In Abhängigkeit der Blutgruppen zeigt die Abbildung 8 die Verteilung aller 606 Patienten entsprechend ihrer Typisierung.

Bei 88 Patienten konnte keine Blutgruppenzugehörigkeit ermittelt werden, da diese zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bestimmt war.

325 Patienten wiesen die Blutgruppe 0 (BG 0) auf und 193 Patienten, mit der Blutgruppe A, B, oder AB wurden als Blutgruppe Nicht 0 zusammengefasst.

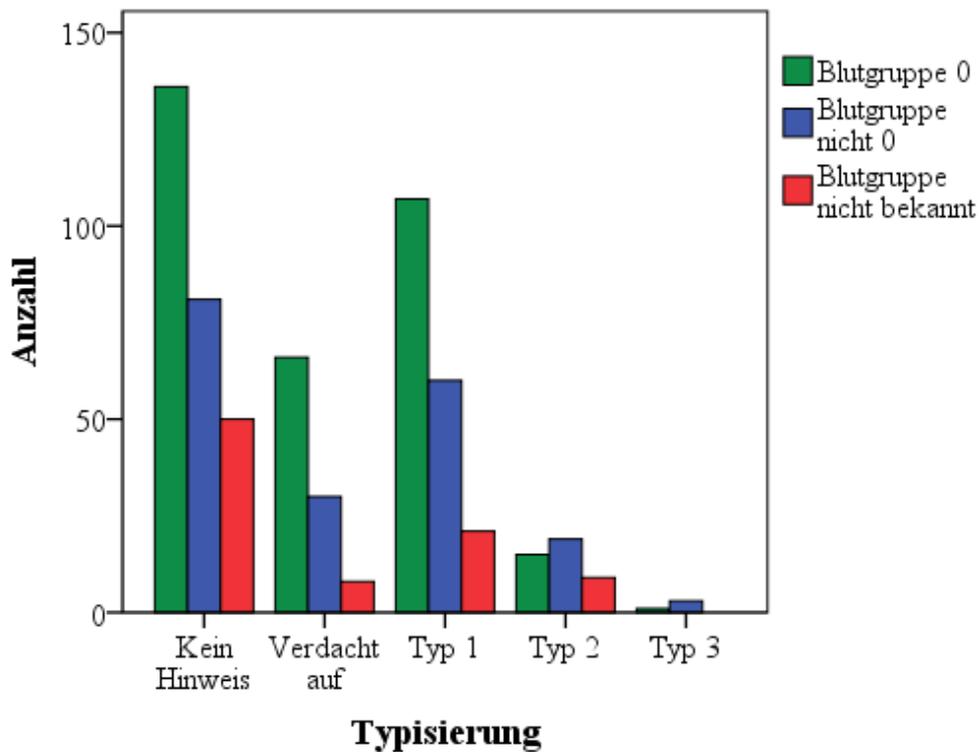


Abb. 8: Verteilung des Patientenkollektiv entsprechen der Typisierung des vWS, getrennt nach Blutgruppe 0, Blutgruppen A, B, AB sowie unbekannter Blutgruppe

#### **4.1.1.1. BLUTGRUPPE 0**

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der Stichprobe in die Kategorie „Kein Hinweis“, „Krank“ und „Verdacht auf“ für die Blutgruppe 0 unterteilt in männliches und weibliches Geschlecht. Insgesamt wurden 216 Frauen und 109 Männer mit nachgewiesener BG 0 untersucht. In Tabelle 3 ist die prozentuale Aufteilung bezüglich Geschlecht und Kategorie Gesund/Krank dargestellt.

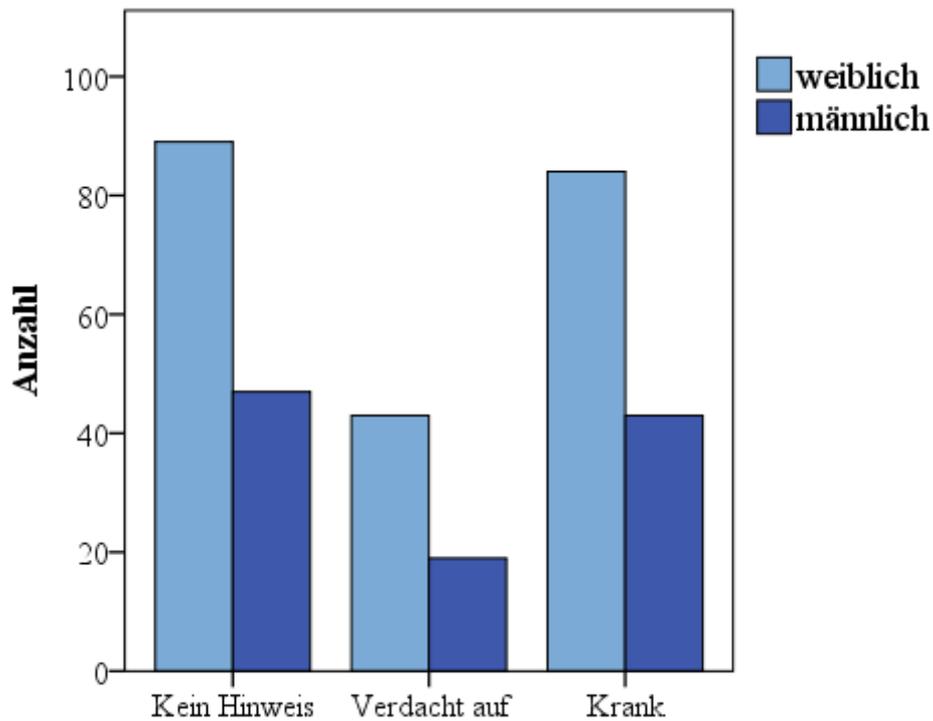


Abb. 9: Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppe 0 (vgl. Tab. 3)

Gesund/Krank		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
<b>Kein Hinweis</b>	Anzahl	89	47	136
	Verteilung innerhalb „Kein Hinweis“	65,4%	34,6%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	41,2%	43,1%	41,8%
<b>Krank</b>	Anzahl	84	43	127
	Verteilung innerhalb „Krank“	66,1%	33,9%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	38,9%	39,4%	39,1%
<b>Verdacht auf</b>	Anzahl	43	19	62
	Verteilung innerhalb „Verdacht auf“	69,4%	30,6%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	19,9%	17,4%	19,1%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	216	109	325
	Verteilung innerhalb „Gesund/Krank“	66,5%	33,5%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 3: Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppe 0

#### 4.1.1.2. BLUTGRUPPE NICHT 0

Abbildung 10 und Tabelle 4 zeigen die Verteilung der Stichprobe in die Kategorie „Kein Hinweis“, „Krank“ und „Verdacht auf“ für die Blutgruppe Nicht 0 unterteilt in männliches und weibliches Geschlecht. Das Patientenkollektiv umfasst die Daten von 129 Frauen und 64 Männern der Blutgruppe A, B oder AB.

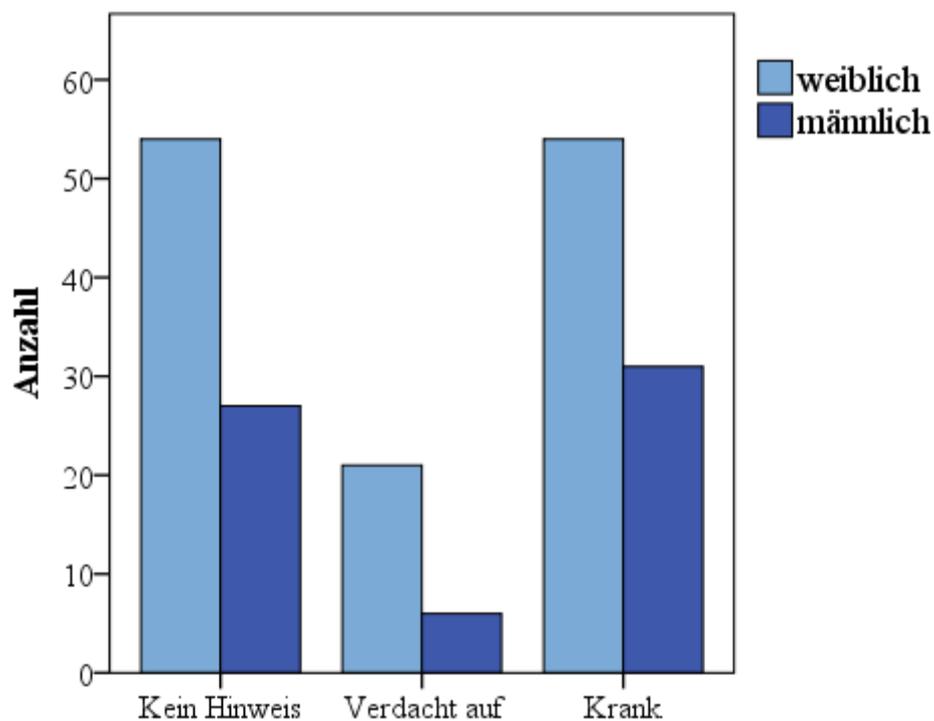


Abb. 10: Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“ für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (vgl. Tab. 4)

Gesund/Krank		Geschlecht		Gesamt
		weiblich	männlich	
<b>Kein Hinweis</b>	Anzahl	54	27	81
	Verteilung innerhalb „Kein Hinweis“	66,7%	33,3%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	41,9%	42,2%	42,0%
<b>Krank</b>	Anzahl	54	31	85
	Verteilung innerhalb „Krank“	63,5%	36,5%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	41,9%	48,4%	44,0%
<b>Verdacht auf</b>	Anzahl	21	6	27
	Verteilung innerhalb „Verdacht auf“	77,8%	22,2%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	16,3%	9,4%	14,0%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	129	64	193
	Verteilung innerhalb „Gesund/Krank“	66,8%	33,2%	100,0%
	Verteilung innerhalb des Geschlechts	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 4: Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB

## **4.2. BERECHNUNGEN ANHAND DER LABORPARAMETER**

Nachfolgend wurden die laborchemischen Untersuchungsergebnisse der 606 Patienten in Hinblick auf Zusammenhänge und auf Unterschiede innerhalb der Blutgruppen untersucht.

### **4.2.1. VWF:AKT- UND VWF:RICO-MESSMETHODEN**

Im Zeitraum der Datenerhebung wurde je eine Messung für vWF:Akt und vWF:RiCo durchgeführt, wobei im zeitlichen Verlauf zwei verschiedene Messinstrumente verwendet wurden. In Bezug auf die vWF:Akt Messungen konnte zwischen den Ergebnissen der zwei Messinstrumente kein Unterschied festgestellt werden (Mann-

Whitney-U-Test,  $n=574$ ,  $p=0,301$ ), so dass die Methoden zu der Variablen „vWF:Akt“ zusammengefasst wurden (Abbildung 11):

vWF:Akt Kit der Firma Instrumentation Laboratory® und INNOVANCE® VWF Ac der Firma Siemens® zu „vWF:Akt“

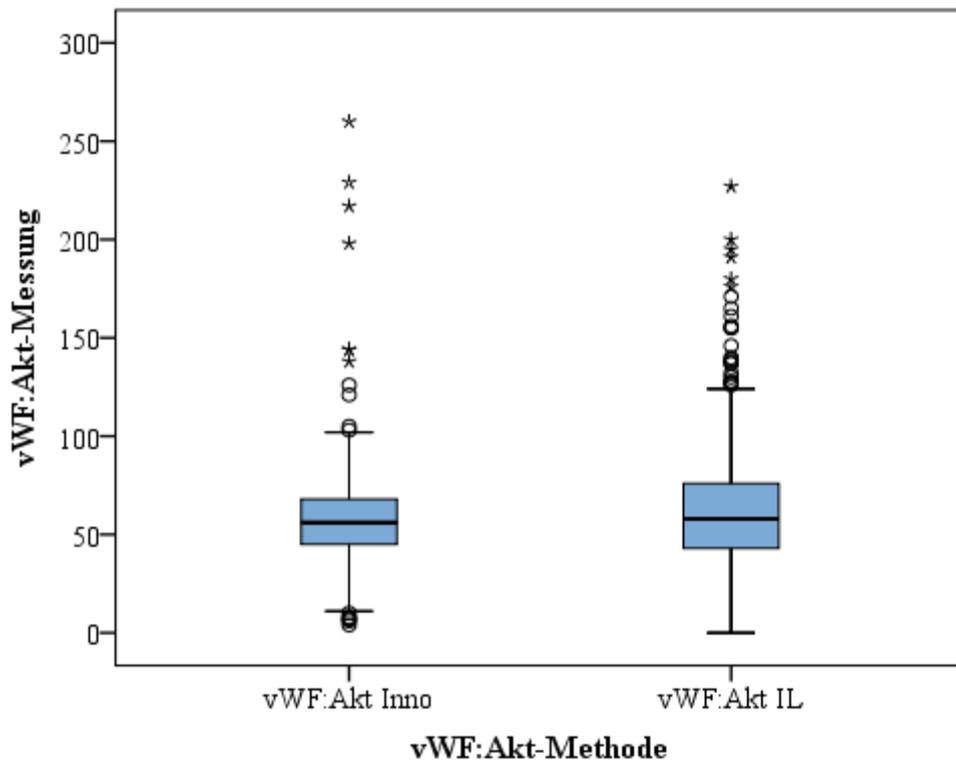


Abb. 11: Vergleich der Messwerte der Methoden vWF:Akt Kit der Firma Instrumentation Laboratory® (vWF:Akt IL) und INNOVANCE® VWF Ac der Firma Siemens® (vWF:Akt Inno)

Entsprechendes gilt für die vWF:RiCo Messungen, die keinen Unterschied innerhalb der zwei Messinstrumente aufwiesen (Mann-Whitney-U-Test,  $n=604$ ,  $p=0,159$ ), wie Abbildung 12 zeigt. Die Ergebnisse der Methoden wurden daher für nachfolgende Berechnungen zu der Variable „vWF:RiCo“ zusammengefasst:

vWF:RiCo Kit der Firma Instrumentation Laboratory® und BC® von-Willebrand-Reagenz der Firma Siemens® zu vWF:RiCo

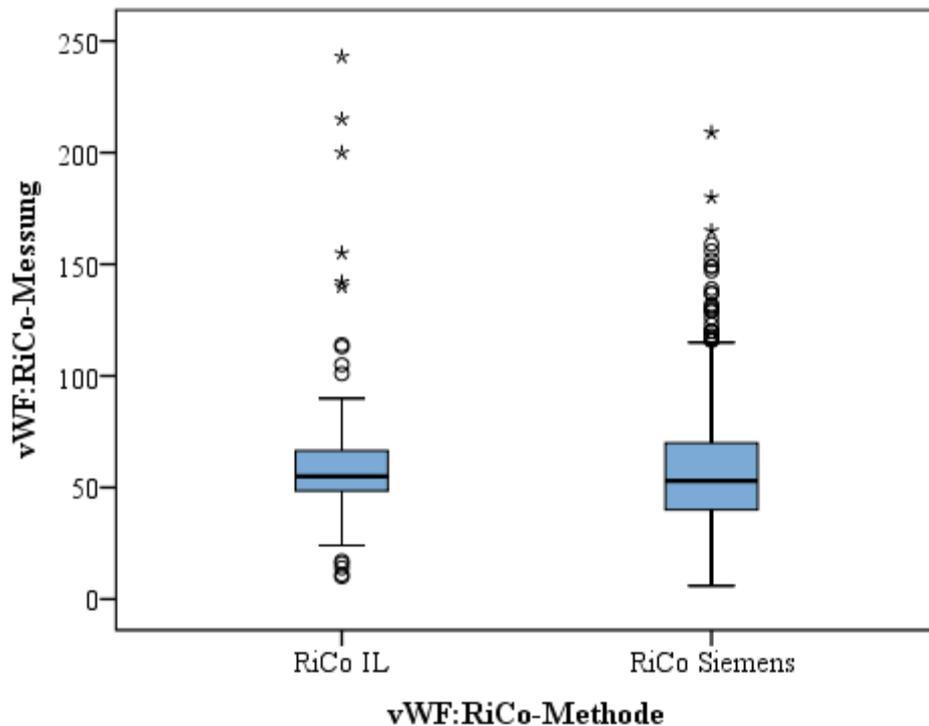


Abb. 12: Vergleich der Messwerte der Methoden vWF:RiCo Kit der Firma Instrumentation Laboratory® (RiCo IL) und BC® von-Willebrand-Reagenz der Firma Siemens® (RiCo Siemens)

#### **4.2.1.1. BLUTGRUPPE 0 UND VWF:AKT**

In Bezug auf die Blutgruppenzugehörigkeit sind unterschiedliche Schwellenwerte festgelegt. Dabei wurden die Normalwerte für vWF:Akt bei Blutgruppe 0  $\geq 45$  % von dem hämostaseologischen Labor der LMU festgelegt. Um die Auswirkungen unterschiedlicher Schwellenwerte zu untersuchen, wurden die Ergebnisse mit Grenzwerten bei  $\geq 35$  % sowie  $\geq 55$  % reevaluiert.

Für die 258 Patienten der BG 0 ergab sich hierfür eine Sensitivität von 56,45 % mit Konfidenzintervall (KI) [47,72 %, 65,18 %] und eine Spezifität von 96,27 % mit KI [93,06 %, 99,48 %]. Die Fehlklassifikationsrate wurde mit 22,87 % bei einem KI [17,74 %, 27,99 %] und die *Accuracy* mit 77,13 % bei einem KI [72,01 %, 82,26 %] geschätzt. Die Verteilung der Patienten ist in Tabelle 5 abgebildet.

vWF:Akt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 45 %	129	54	183
< 45 %	5	70	75
<b>Gesamt</b>	134	124	258

Tab. 5: Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 45 %

Die Verteilung der 258 Patienten der BG 0 bei einem Grenzwert von 35 % ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

vWF:Akt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 35 %	134	77	211
< 35 %	0	47	47
<b>Gesamt</b>	134	124	258

Tab. 6: Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 35 %

- Sensitivität = 37,90 % mit KI [29,36 %, 46,44 %]
- Spezifität = 100,00 % mit KI [100,00 %, 100,00 %]
- Fehlklassifikationsrate = 29,84 % mit KI [24,26 %, 35,43 %]
- *Accuracy* = 70,16 % mit KI [64,57 %, 75,74 %]

Tabelle 7 zeigt die Aufteilung nach der Veränderung des Schwellenwertes auf 55%.

vWF:Akt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 55 %	97	20	117
< 55 %	37	104	141
<b>Gesamt</b>	134	124	258

Tab. 7: Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 55 %

- Sensitivität = 83,87 % mit KI [77,40 %, 90,34 %]
- Spezifität = 72,39 % mit KI [64,82 %, 79,96 %]
- Fehlklassifikationsrate = 22,09 % mit KI [17,03 %, 27,16 %]
- *Accuracy* = 77,91 % mit KI [72,84 %, 82,97 %]

#### **4.2.1.2. BLUTGRUPPE NICHT 0 UND VWA:AKT**

Die Normalwerte für vWF:Akt bei Blutgruppe Nicht 0 (A, B, AB) sind bei  $\geq 60$  % festgelegt. Für das Patientenkollektiv der Blutgruppe Nicht 0 wurden im Anschluss die Grenzwerte für 50 % sowie 70 % errechnet.

Für den Grenzwert von 60 % errechnete sich für die 158 Patienten der BG Nicht 0 eine Sensitivität von 79,27 % mit Konfidenzintervall [70,49 %, 88,04 %] und eine Spezifität von 89,47 % mit KI [82,57 %, 96,37 %]. Die Fehlklassifikationsrate lag bei 15,82 % mit KI [10,13 %, 21,51 %], die *Accuracy* bei 84,18 % mit KI [78,49 %, 89,87 %]. Die Verteilung zeigt die Tabelle 8.

vWF:Akt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 60 %	68	17	85
< 60 %	8	65	73
<b>Gesamt</b>	76	82	158

Tab. 8: Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 60 %

Nach Anpassung der Schwellenwerte für vWF:Akt von 50 % sowie 70 % ergaben sich für die Patienten der Blutgruppe Nicht 0 die in den Tabellen 9 und 10 dargestellte Verteilung.

vWF:Akt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 50 %	75	27	102
< 50 %	1	55	56
<b>Gesamt</b>	76	82	158

Tab. 9: Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 50 %

- Sensitivität = 67,07 % mit KI [56,90 %, 77,24 %]
- Spezifität = 98,68 % mit KI [96,12 %, 100,00 %]
- Fehlklassifikationsrate = 17,72 % mit KI [11,77 %, 23,68 %]
- *Accuracy* = 82,28 % mit KI [76,32 %, 88,23 %]

vWF:Akt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 70 %	61	11	72
< 70 %	15	71	86
<b>Gesamt</b>	76	82	158

Tab. 10 Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 70 %

- Sensitivität = 86,59 % mit KI [79,21 %, 93,96 %]
- Spezifität = 80,26 % mit KI [71,31 %, 89,21 %]
- Fehlklassifikationsrate = 16,46 % mit KI [10,67 %, 22,24 %]
- *Accuracy* = 83,54 % mit KI [77,76 %, 89,33 %]

#### **4.2.1.3. BLUTGRUPPE 0 UND VWF:RICO**

Analog zu den Grenzwertberechnungen der vWF:Akt wurde der Einfluss der verschiedenen Schwellenwerte für die Messungen der vWF:RiCo untersucht, wobei von dem hämostaseologischen Labor der LMU für die BG 0 Normalwerte bei  $\geq 45$  % verwendet wurden. Für die vWF:RiCo Messungen wurden ebenfalls die entsprechenden Gütekriterien für die Grenzwerte von 35 % und 55 % berechnet. Tabelle 11 zeigt die Verteilung der 261 Patienten der BG 0 bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 45 %.

vWF:RiCo	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 45 %	127	44	171
< 45 %	8	82	90
<b>Gesamt</b>	135	126	261

Tab. 11: Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 45 %

- Sensitivität = 65,08 % mit KI [56,76 %, 73,40 %]
- Spezifität = 94,07 % mit KI [90,09 %, 98,06 %]
- Fehlklassifikationsrate = 19,92 % mit KI [15,08 %, 24,77 %]
- *Accuracy* = 80,08 % mit KI [75,23 %, 84,92 %]

Tabelle 12 und 13 zeigen die Verteilung für Patienten mit BG 0 nach Anpassung des vWF:RiCo Grenzwert von 35 % und 55 %.

vWF:RiCo	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 35 %	135	81	216
< 35 %	0	45	45
<b>Gesamt</b>	135	126	261

Tab. 12: Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 35 %

- Sensitivität = 35,71 % mit KI [27,35 %, 44,08 %]
- Spezifität = 100,00 % mit KI [100,00 %, 100,00 %]
- Fehlklassifikationsrate = 31,03 % mit KI [25,42 %, 36,65 %]
- *Accuracy* = 68,97 % mit KI [63,35 %, 74,58 %]

vWF:RiCo	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 55 %	86	15	101
< 55 %	49	111	160
<b>Gesamt</b>	135	126	261

Tab. 13: Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 55 %

- Sensitivität = 88,10 % mit KI [82,44 %, 93,75 %]
- Spezifität = 63,70 % mit KI [55,59 %, 71,82 %]
- Fehlklassifikationsrate = 24,52 % mit KI [19,30 %, 29,74 %]
- *Accuracy* = 75,48 % mit KI [70,26 %, 80,70 %]

#### **4.2.1.4. BLUTGRUPPE NICHT 0 UND VWF:RICO**

Für die Blutgruppe Nicht 0 (A, B, AB) liegt der Normalwert für vWF:RiCo bei  $\geq 60$  %.

Die Ergebnisse der Berechnungen zu diesem Schwellenwert sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

In den Tabellen 15 und 16 sind die Verteilungen der 166 Patienten der Blutgruppe Nicht 0 nach Anpassung des Grenzwertes für vWF:RiCo von 50 % und 70 % dargestellt.

vWF:RiCo	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 60 %	64	13	77
< 60 %	17	72	89
<b>Gesamt</b>	<b>81</b>	<b>85</b>	<b>166</b>

Tab. 14: Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 60 %

- Sensitivität = 84,71 % mit KI [77,05 %, 92,36 %]
- Spezifität = 79,01 % mit KI [70,14 %, 87,88 %]
- Fehlklassifikationsrate = 18,07 % mit KI [12,22 %, 23,93 %]
- *Accuracy* = 81,93 % mit KI [76,07 %, 87,78 %]

vWF:RiCo	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 50 %	77	27	104
< 50 %	4	58	62
<b>Gesamt</b>	<b>81</b>	<b>85</b>	<b>166</b>

Tab. 15: Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 50 %

- Sensitivität = 68,24 % mit KI [58,34 %, 78,13 %]
- Spezifität = 95,06 % mit KI [90,34 %, 99,78 %]
- Fehlklassifikationsrate = 18,67 % mit KI [12,75 %, 24,60 %]
- *Accuracy* = 81,33 % mit KI [75,40 %, 87,25 %]

vWF:RiCo	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
≥ 70 %	53	11	64
< 70 %	28	74	102
<b>Gesamt</b>	81	85	166

Tab. 16: Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 70 %

- Sensitivität = 87,06 % mit KI [79,92 %, 94,19 %]
- Spezifität = 65,43 % mit KI [55,08 %, 75,79 %]
- Fehlklassifikationsrate = 23,49 % mit KI [17,04 %, 29,94 %]
- *Accuracy* = 76,51 % mit KI [70,06 %, 82,96 %]

#### **4.2.2. LABORPARAMETER IN ABHÄNGIGKEIT DER BLUTGRUPPEN**

Generell wird für die laborchemischen Untersuchungsergebnisse eine Trennung hinsichtlich der Blutgruppenzugehörigkeit empfohlen [6, 14, 17, 20, 37, 73, 74]. Diese Annahme wurde für die Ergebnisse der vorliegenden Datenbank überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass die Messwerte mit einem Signifikanzniveau  $\alpha$  ( $\leq 0,05$ ) für vWF:Ag, vWF:Akt, vWF:RiCo und FVIII statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Blutgruppen aufwiesen:

- vWF:Ag (Blutgruppe 0, Blutgruppe nicht 0, Blutgruppe nicht bekannt)  
(Kruskal-Wallis-Test, n=606, p<0,001)
- vWF:Akt (Blutgruppe 0, Blutgruppe nicht 0, Blutgruppe nicht bekannt)  
(Kruskal-Wallis-Test, n=574, p<0,001)

- vWF:RiCo (Blutgruppe 0, Blutgruppe nicht 0, Blutgruppe nicht bekannt)  
(Kruskal-Wallis-Test, n=604, p<0,001)
- FVIII (Blutgruppe 0, Blutgruppe nicht 0, Blutgruppe nicht bekannt)  
(Kruskal-Wallis-Test, n=606, p=0,001)

Für PFA:ADP und PFA:EPI konnten keine Unterschiede innerhalb der Patienten der Blutgruppe 0, Blutgruppe A, B oder AB und unbekannter Blutgruppe festgestellt werden:

- PFA:ADP (Blutgruppe 0, Blutgruppe nicht 0, Blutgruppe nicht bekannt)  
(Kruskal-Wallis-Test, n=606, p=0,071)
- PFA:Epi (Blutgruppe 0, Blutgruppe nicht 0, Blutgruppe nicht bekannt)  
(Kruskal-Wallis-Test, n=604, p=0,598)

#### **4.2.3. KORRELATION DER LABORPARAMETER**

In den Abbildungen 13 und 14 sind exemplarisch am Beispiel von PFA:ADP und PFA:Epi die Korrelationen der Laborparameter dargestellt. Es ergaben sich für alle laborchemischen Untersuchungsergebnisse sowohl für die Blutgruppe 0, Blutgruppe Nicht 0 als auch für unbekanntes Blutgruppe signifikante Zusammenhänge (Siehe tabellarischer Anhang, Tabellen 47-49).

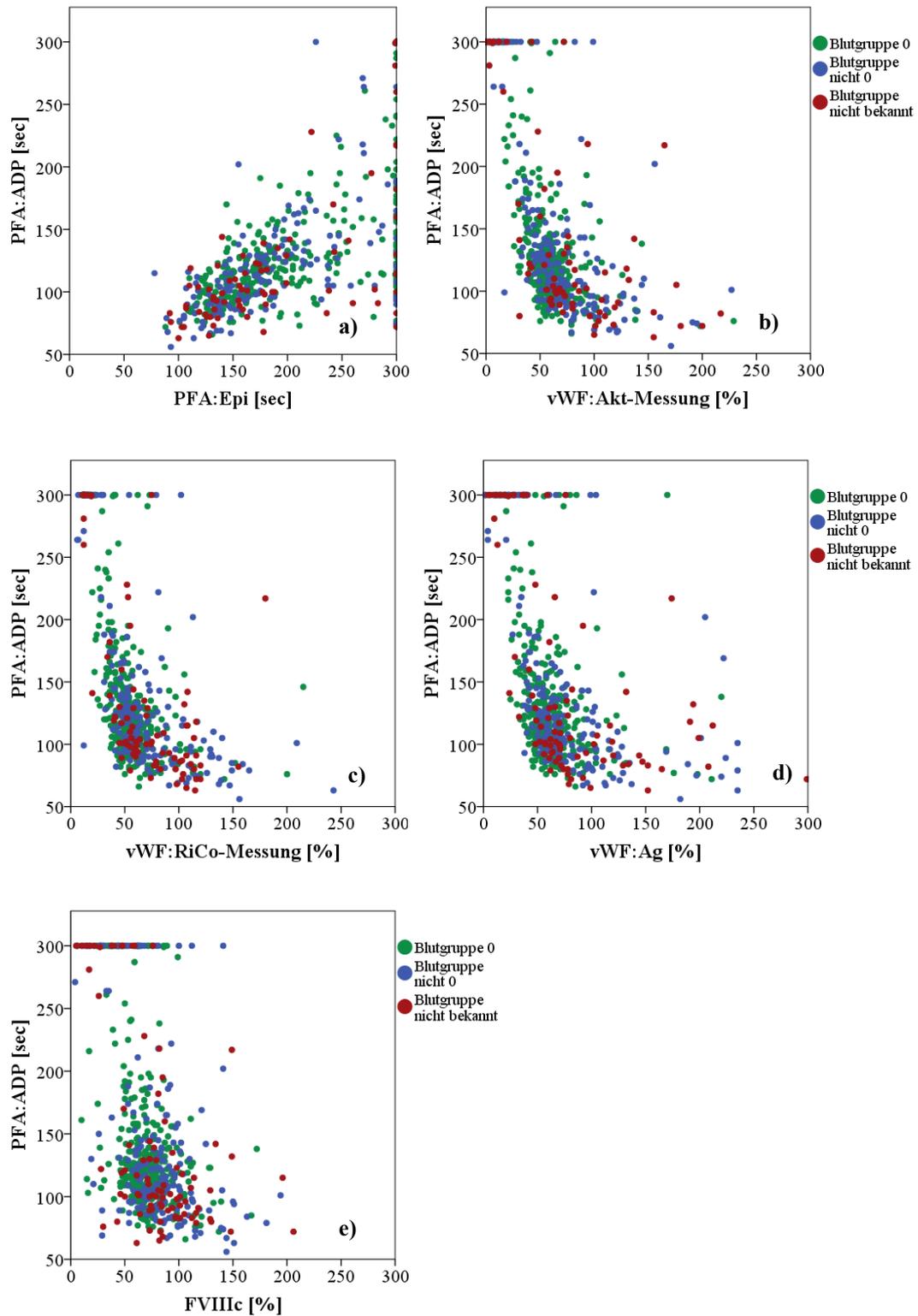


Abb. 13: Streudiagramme zur Veranschaulichung der Korrelationen der Laborparameter am Beispiel PFA:ADP. Für PFA:ADP zu a) PFA:Epi, b) vWF:Akt-Messung (vWF:Akt), c) vWF:RiCo-Messung (vWF:RiCo), d) vWF:Ag und e) FVIIIc, getrennt nach Blutgruppe 0, Blutgruppen A, B, AB sowie unbekannter Blutgruppe

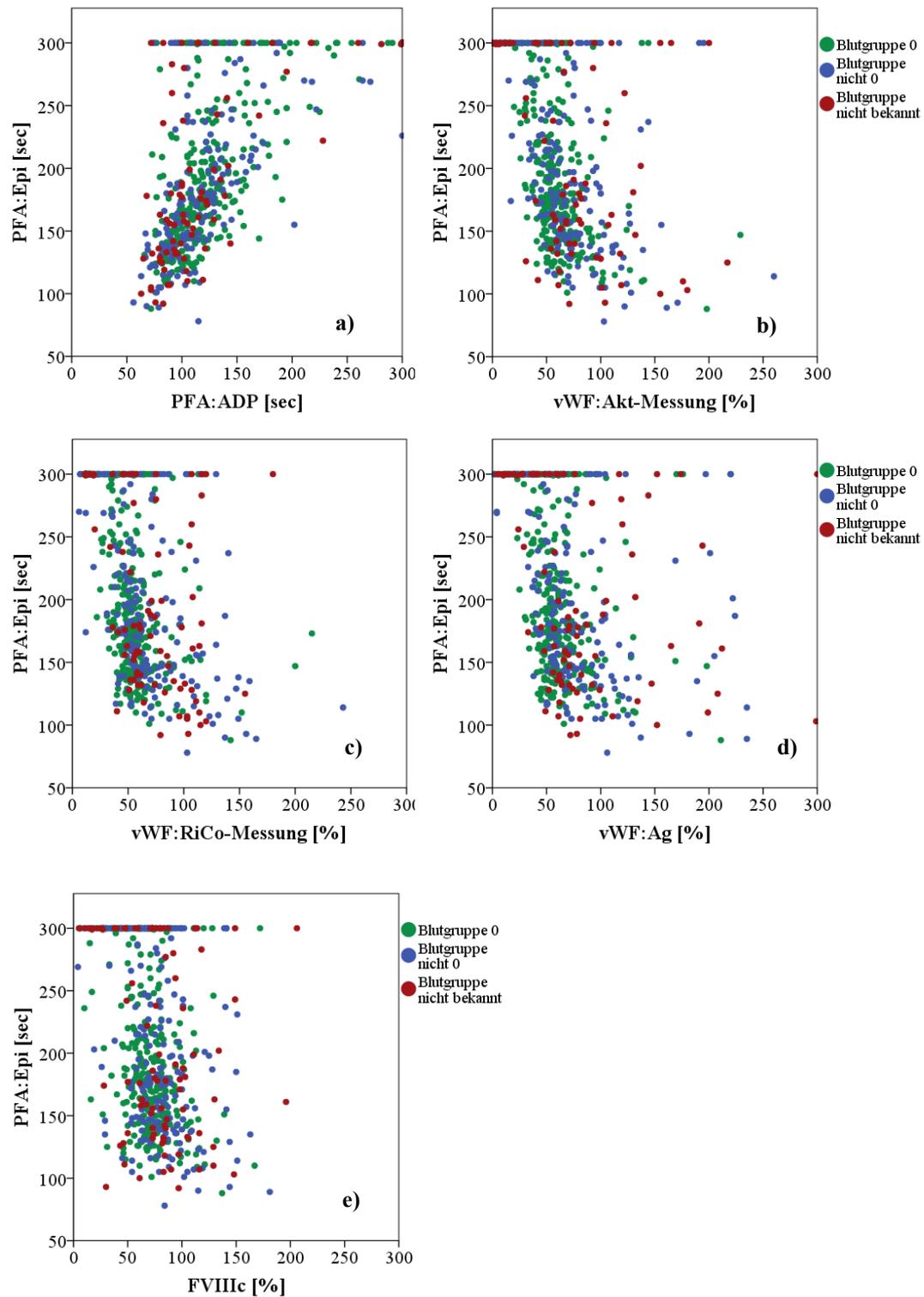


Abb. 14: Streudiagramme zur Veranschaulichung der Korrelationen der Laborparameter am Beispiel von PFA:Epi. Für PFA:Epi zu a) PFA:ADP, b) vWF:Ag (vWF:Ag), c) vWF:RiCo (vWF:RiCo), d) vWF:Ag und e) FVIIIc, getrennt nach Blutgruppe 0, Blutgruppen A, B, AB sowie unbekannter Blutgruppe

### 4.3. ZUSAMMENHANG ZW. DER BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND DER VWF-DIAGNOSTIK

Bei 579 Patienten wurde der Zusammenhang zwischen der Blutungseinschätzung des Arztes und dessen Zusammenfassung der vWF-Diagnostik untersucht. Da für 27 Patienten kein Arztbrief vorlag, entfällt für diese Patienten die Analyse. Unabhängig der Blutgruppe ergibt sich die in Abbildung 15 und Tabelle 17 dargestellte Verteilung. Mittels  $\chi^2$ -Test (n=579, p<0,001, Kontingenzkoeffizient=0,24) konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Zwischen den betrachteten Merkmalen besteht ein Zusammenhang, wobei der kleine Kontingenzkoeffizient nur auf eine schwache Kausalität hindeutet. Der Tabelle 17 kann entnommen werden, dass 74,4 % der Patienten, bei denen der Arzt keine Blutungsneigung feststellte, normale Untersuchungsergebnisse in der vWF-Diagnostik zeigten.

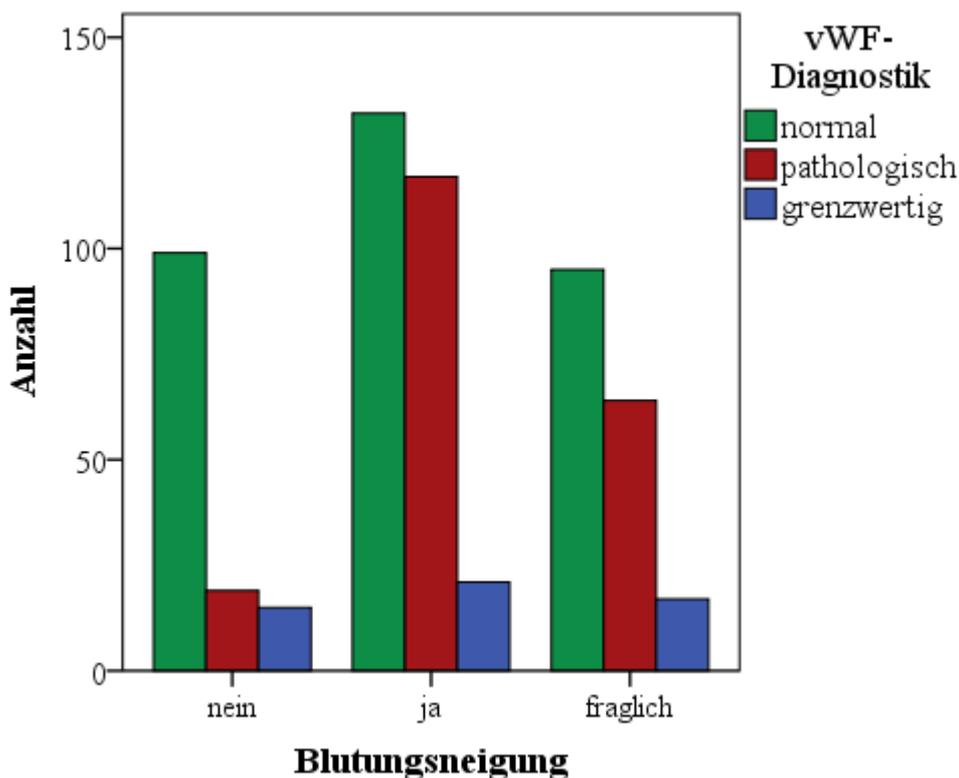


Abb. 15: Verteilung des Patientenkollektivs (n=579) bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt mit „nein“ (keine Blutungsneigung), „ja“ (Blutungsneigung vorhanden) sowie „fragliche“ Blutungsneigung, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, unabhängig der Blutgruppe (vgl. Tab. 17)

Patienten mit vorhandener Blutungsneigung wiesen in 43,3 % der Fälle pathologische Werte in der vWF-Diagnostik auf, wobei der größere Anteil der Patienten (48,9 %) mittels vWF-Diagnostik als normal eingestuft wurde.

Blutungseinschätzung durch den Arzt		vWF-Diagnostik			Gesamt
		normal	pathologisch	grenzwertig	
<b>keine Blutungsneigung</b>	Anzahl	99	19	15	133
	Verteilung innerhalb „keine Blutungsneigung“	74,4%	14,3%	11,3%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	30,4%	9,5%	28,3%	23,0%
<b>Blutungsneigung vorhanden</b>	Anzahl	132	117	21	270
	Verteilung innerhalb „Blutungsneigung vorhanden“	48,9%	43,3%	7,8%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	40,5%	58,5%	39,6%	46,6%
<b>fragliche Blutungsneigung</b>	Anzahl	95	64	17	176
	Verteilung innerhalb „fraglicher Blutungsneigung“	54,0%	36,4%	9,7%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	29,1%	32,0%	32,1%	30,4%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	326	200	53	579
	Verteilung innerhalb der Blutungseinschätzung	56,3%	34,5%	9,2%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 17: Verteilung des Patientenkollektivs (n=579) bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, unabhängig der Blutgruppe

#### **4.3.1. BLUTGRUPPE 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK**

Getrennt nach Blutgruppenzugehörigkeit ergibt sich für die 315 Patienten der Blutgruppe 0 in Bezug auf die Blutungseinschätzung durch den Arzt und die vWF-Diagnostik einen statistisch signifikanten, jedoch kausal schwachen Zusammenhang ( $\chi^2$ -Test, n=315, p<0,001, Kontingenzkoeffizient 0,26). Abbildung 16 und Tabelle 18 zeigen die Verteilung hinsichtlich BG 0.

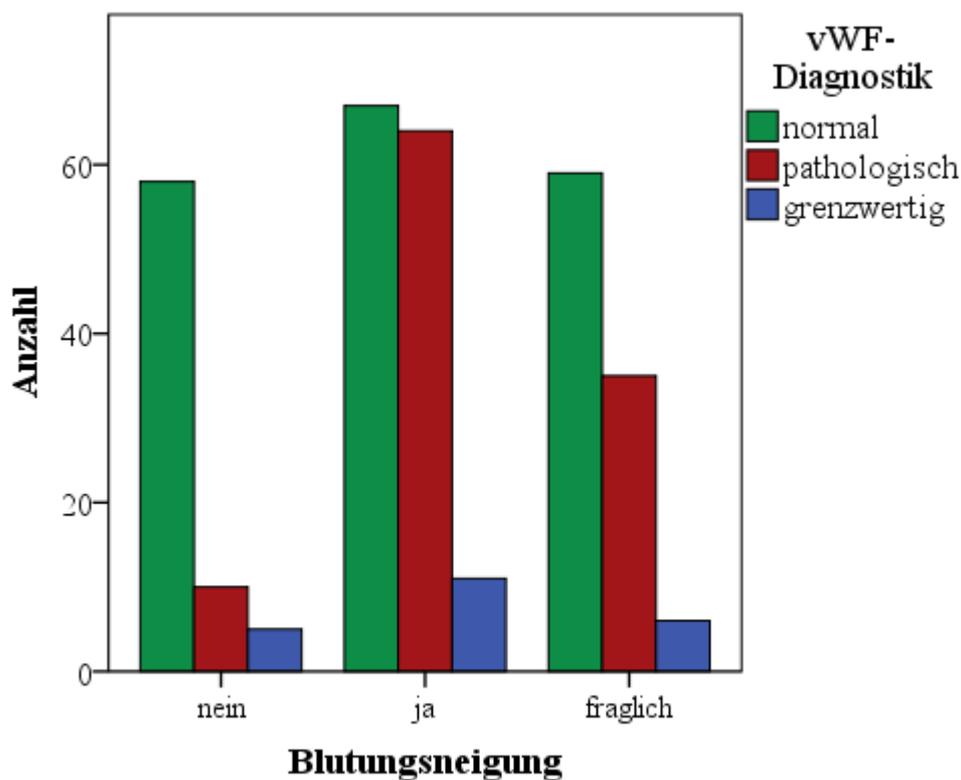


Abb. 16: Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt mit „nein“ (keine Blutungsneigung), „ja“ (Blutungsneigung vorhanden) sowie „fragliche“ Blutungsneigung, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=315) (vgl. Tab. 18)

Blutungseinschätzung durch den Arzt		vWF-Diagnostik			Gesamt
		normal	pathologisch	grenzwertig	
<b>keine Blutungsneigung</b>	Anzahl	58	10	5	73
	Verteilung innerhalb „keine Blutungsneigung“	79,5%	13,7%	6,8%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	31,5%	9,2%	22,7%	23,2%
<b>Blutungsneigung vorhanden</b>	Anzahl	67	64	11	142
	Verteilung innerhalb „Blutungsneigung vorhanden“	47,2%	45,1%	7,7%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	36,4%	58,7%	50,0%	45,1%
<b>fragliche Blutungsneigung</b>	Anzahl	59	35	6	100
	Verteilung innerhalb „fraglicher Blutungsneigung“	59,0%	35,0%	6,0%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	32,1%	32,1%	27,3%	31,7%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	184	109	22	315
	Verteilung innerhalb der Blutungseinschätzung	58,4%	34,6%	7,0%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 18: Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=315)

#### 4.3.2. BLUTGRUPPE NICHT 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK

Für 178 Patienten der Blutgruppen A, B oder AB ergibt sich bezüglich des Zusammenhangs zwischen Blutungseinschätzung des Arztes und der vWF-Diagnostik ebenso ein statistisch signifikanter, jedoch kausal schwacher Zusammenhang ( $\chi^2$ -Test,  $n=178$ ,  $p=0,02$ , Kontingenzkoeffizient 0,25). Die Verteilungen sind in Abbildung 17 und Tabelle 19 dargestellt.

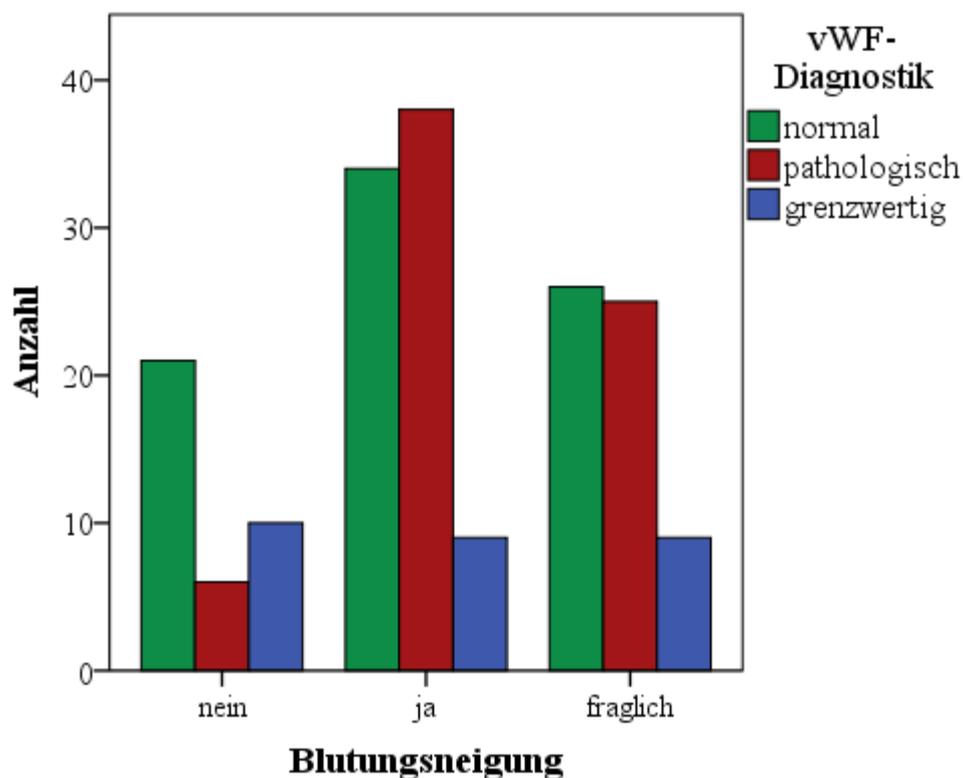


Abb. 17: Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt mit „nein“ (keine Blutungsneigung), „ja“ (Blutungsneigung vorhanden) sowie „fragliche“ Blutungsneigung, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB ( $n=178$ ) (vgl. Tab. 19)

Blutungseinschätzung durch den Arzt		vWF-Diagnostik			Gesamt
		normal	pathologisch	grenzwertig	
<b>keine Blutungsneigung</b>	Anzahl	21	6	10	37
	Verteilung innerhalb „keine Blutungsneigung“	56,8%	16,2%	27,0%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	25,9%	8,7%	35,7%	20,8%
<b>Blutungsneigung vorhanden</b>	Anzahl	34	38	9	81
	Verteilung innerhalb „Blutungsneigung vorhanden“	42,0%	46,9%	11,1%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	42,0%	55,1%	32,1%	45,5%
<b>fragliche Blutungsneigung</b>	Anzahl	26	25	9	60
	Verteilung innerhalb „fraglicher Blutungsneigung“	43,3%	41,7%	15,0%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	32,1%	36,2%	32,1%	33,7%
<b>Gesamt</b>	Anzahl	81	69	28	178
	Verteilung innerhalb der Blutungseinschätzung	45,5%	38,8%	15,7%	100,0%
	Verteilung innerhalb der vWF-Diagnostik	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 19: Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=178)

#### **4.3.3. GÜTEKRITERIEN: BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK**

Um den Einfluss der Blutungseinschätzung durch den Arzt und der vWF-Diagnostik auf die endgültige Diagnosestellung zu beurteilen, wurde die Güte der jeweiligen Verfahren berechnet.

Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen der behandelnde Arzt keine oder eine eindeutige Blutungsneigung sowie eine normale oder pathologische vWF-Diagnostik beschrieben hatte. Patienten mit dem V.a. vWS (ausser V.a. Typ 2) wurden von den Berechnungen ebenfalls ausgeschlossen.

Tabelle 20 zeigt die Aufstellung unter dem Aspekt der Blutungseinschätzung durch den Arzt unabhängig der Blutgruppe. Für den geschätzten Anteil der tatsächlich Erkrankten ergab sich eine Sensitivität von 86,50 % mit Konfidenzintervall (KI) [81,26 %, 91,75%] und für den Anteil der tatsächlichen Gesunden eine Spezifität von 49,72 % mit KI [42,35 %, 57,08 %]. Die Fehlklassifikationsrate lag bei 32,65 % mit KI [27,66 %, 37,63%]. Die *Accuracy* lag in diesem Model bei 67,35 % mit KI [62,37 %, 72,34 %].

Blutungseinschätzung durch den Arzt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
keine Blutungsneigung	88	22	110
Blutungsneigung vorhanden	89	141	230
Gesamt	177	163	340

Tab. 20: Verteilung der Patienten bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt in „keine Blutungsneigung“ und „Blutungsneigung vorhanden“, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe

In Tabelle 21 ist die Verteilung in Bezug auf vWF-Diagnostik unabhängig von der Blutgruppe dargestellt, mit folgenden Kriterien:

- Sensitivität von 79,17 % mit KI [73,75 %, 84,58 %]
- Spezifität von 99,15 % mit KI [97,97 %, 100,00 %]
- Fehlklassifikationsrate von 10,44 % mit KI [7,62 %, 13,27 %]
- *Accuracy* von 89,56 % mit KI [86,73 %, 92,38 %]

vWF-Diagnostik	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
normal	232	45	277
pathologisch	2	171	173
Gesamt	234	216	450

Tab. 21: Verteilung der Patienten bezüglich der Zusammenschau der vWF-Diagnostik des Arztes unter Berücksichtigung „normaler“ und „pathologischer“ Laborparameter, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe

#### **4.3.3.1. BLUTGUPPE 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK**

In Abhängigkeit der Blutgruppenzugehörigkeit ergaben sich für die BG 0 die in Tabelle 22 und 23 dargestellten Verteilungen.

Die Blutungseinschätzung durch den Arzt erbrachte:

- Sensitivität von 88,37 % mit KI [81,60 %, 95,15 %]
- Spezifität von 55,06 % mit KI [44,72 %, 65,39 %]
- Fehlklassifikationsrate von 28,57 % mit KI [21,88 %, 35,26 %]
- *Accuracy* von 71,43 % mit KI [64,74 %, 78,12 %]

<b>Blutungseinschätzung durch den Arzt</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
keine Blutungsneigung	49	10	59
Blutungsneigung vorhanden	40	76	116
<b>Gesamt</b>	<b>89</b>	<b>86</b>	<b>175</b>

Tab. 22: Verteilung der Patienten bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt in „keine Blutungsneigung“ und „Blutungsneigung vorhanden“, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0

Hinsichtlich der Einflussgröße vWF-Diagnostik konnten folgende Werte berechnet werden (vgl. Tab. 23):

- Sensitivität von 78,63 % mit KI [71,21 %, 86,06 %]
- Spezifität von 99,18 % mit KI [97,58 %, 100,00 %]
- Fehlklassifikationsrate von 10,88 % mit KI [6,93 %, 14,83 %]
- *Accuracy* von 89,12 % mit KI [85,17 %, 93,07 %]

vWF-Diagnostik	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
normal	121	25	146
pathologisch	1	92	93
Gesamt	122	117	239

Tab. 23: Verteilung der Patienten bezüglich der Zusammenschau der vWF-Diagnostik des Arztes unter Berücksichtigung „normaler“ und „pathologischer“ Laborparameter, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0

#### **4.3.3.2. BLUTGRUPPE NICHT 0, BLUTUNGSEINSCHÄTZUNG DURCH DEN ARZT UND VWF-DIAGNOSTIK**

Die Verteilungen für Patienten der Blutgruppen A, B oder AB sind in den Tabellen 24 und 25 dargestellt.

Für die Blutungseinschätzung durch den Arzt innerhalb der BG A, B oder AB ergab sich eine Sensitivität von 83,02 % mit KI [72,91 %, 93,13 %] und eine Spezifität von 43,75 % mit KI [29,72 %, 57,78 %]. Die Fehlklassifikationsrate lag bei 35,64 % mit KI [26,30 %, 44,98 %] und die *Accuracy* bei 64,36 % mit KI [55,02 %, 73,70 %].

Blutungseinschätzung durch den Arzt	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
keine Blutungsneigung	21	9	30
Blutungsneigung vorhanden	27	44	71
Gesamt	48	53	101

Tab. 24: Verteilung der Patienten bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt in „keine Blutungsneigung“ und „Blutungsneigung vorhanden“, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB

In Bezug auf die vWF-Diagnostik errechneten sich folgende Werte:

- Sensitivität von 84,29 % mit KI [75,76 %, 92,81 %]
- Spezifität von 98,44 % mit KI [95,40 %, 100,00 %]
- Fehlklassifikation von 8,96 % mit KI [4,12 %, 13,79 %]
- *Accuracy* von 91,04 % mit KI [86,21 %, 95,88 %]

vWF-Diagnostik	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
normal	63	11	74
pathologisch	1	59	60
Gesamt	64	70	134

Tab. 25: Verteilung der Patienten bezüglich der Zusammenschau der vWF-Diagnostik des Arztes unter Berücksichtigung „normaler“ und „pathologischer“ Laborparameter, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB

#### **4.4. GÜTEKRITERIEN DER VERSCHLUSSZEITMESSUNG PFA-100®**

Zur Beantwortungen der Frage, wie sich ein unterschiedlich gesetzter Grenzwert für PFA:ADP und PFA:Epi auf die Diagnosestellung eines vWS auswirkt, wurden im Anschluss die Gütekriterien für verschiedene Grenzwerte berechnet. Von dem Labor der Hämostaseologie der LMU wurden die Normalwerte für PFA:ADP von <120 sec und PFA:Epi von <170 sec festgelegt.

#### 4.4.1. KLASSIFIKATOR PFA-100®:ADENOSINDIPHOSPHAT

Abbildung 18 zeigt die Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der 606 Patienten unterteilt in „Kein Hinweis“, „Krank“ und „V.a.“ vWS.

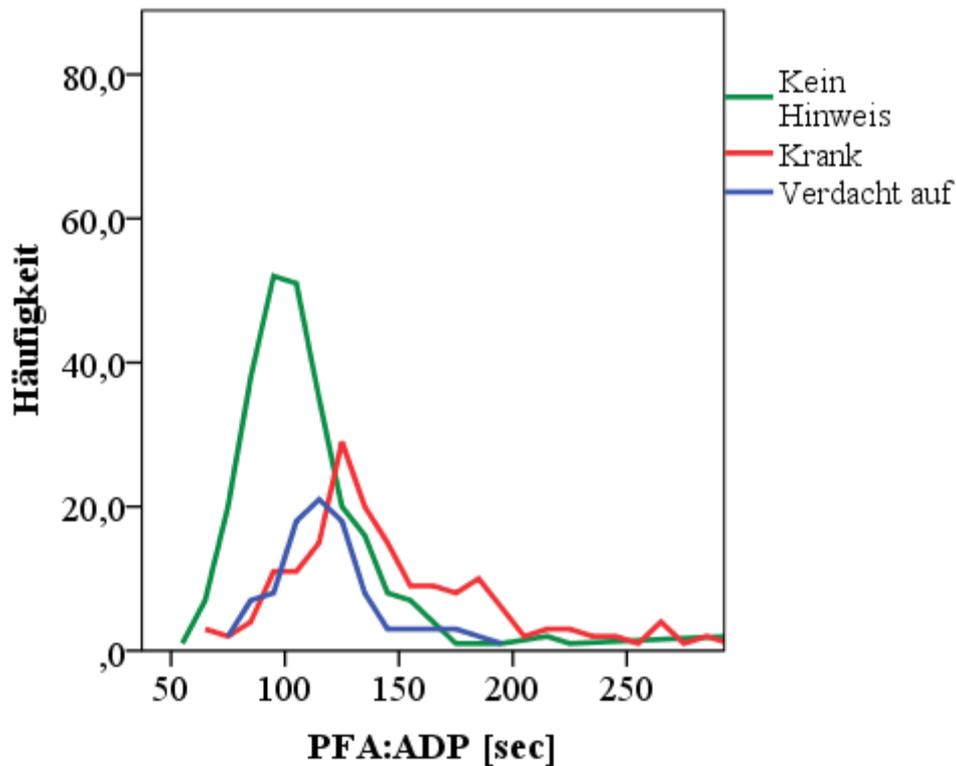


Abb. 18: Verteilung der Messwerte für PFA:ADP innerhalb des Gesamtkollektivs (n=606), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“, unabhängig der Blutgruppe

Bei einem Grenzwert von PFA:ADP <120 sec ergaben sich folgende Werte durch Berechnungen der in Tabelle 26 abgebildeten Verteilung, wobei Patienten mit V.a. vWS nicht mit einbezogen wurden:

- eine Sensitivität von 81,15 % mit KI [76,24 %, 86,06 %]
- eine Spezifität von 76,40 % mit KI [71,31 %, 81,50 %]
- eine Fehlklassifikationsrate von 21,33 % mit KI [17,78 %, 24,88 %]
- eine Accuracy von 78,67 % mit KI [75,12 %, 82,22 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 120 sec</b>	204	46	250
<b>≥ 120 sec</b>	63	198	261
<b>Gesamt</b>	267	244	511

Tab. 26: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 120 sec

Im nächsten Schritt wurden, unabhängig von der Blutgruppe die Gütekriterien für Schwellenwerte von PFA:ADP bei 110 sec, 130 sec und 135 sec berechnet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 27-29 dargestellt.

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 110 sec</b>	169	31	200
<b>≥ 110 sec</b>	98	213	311
<b>Gesamt</b>	267	244	511

Tab. 27: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 110 sec

- Sensitivität = 87,30 % mit KI [83,12 %, 91,47 %]
- Spezifität = 63,30 % mit KI [57,51 %, 69,08 %]
- Fehlklassifikationsrate = 25,24 % mit KI [21,48 %, 29,01 %]
- *Accuracy* = 74,76 % mit KI [70,99 %, 78,52 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
< 130 sec	224	75	299
≥ 130 sec	43	169	212
<b>Gesamt</b>	267	244	511

Tab. 28: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 130 sec

- Sensitivität = 69,26 % mit KI [63,47 %, 75,05 %]
- Spezifität = 83,90 % mit KI [79,49 %, 88,30 %]
- Fehlklassifikationsrate = 23,09 % mit KI [19,44 %, 26,75 %]
- *Accuracy* = 76,91 % mit KI [73,25 %, 80,56 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
< 135 sec	233	85	318
≥ 135 sec	34	159	193
<b>Gesamt</b>	267	244	511

Tab. 29: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 135 sec

- Sensitivität = 65,16 % mit KI [59,19 %, 71,14 %]
- Spezifität = 87,27 % mit KI [83,27 %, 91,26 %]
- Fehlklassifikationsrate = 23,29 % mit KI [19,62 %, 26,95 %]
- *Accuracy* = 76,71 % mit KI [73,05 %, 80,38 %]

#### 4.4.1.1. BLUTGRUPPE 0 UND PFA:ADP

Für 263 Patienten der Blutgruppe 0 wurden ebenfalls die Berechnungen mit den bereits genannten Werten für PFA:ADP (110 sec, 130 sec und 135 sec ) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 30-33 aufgelistet. In Abbildung 19 ist die Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der Patienten der Blutgruppe 0 dargestellt.

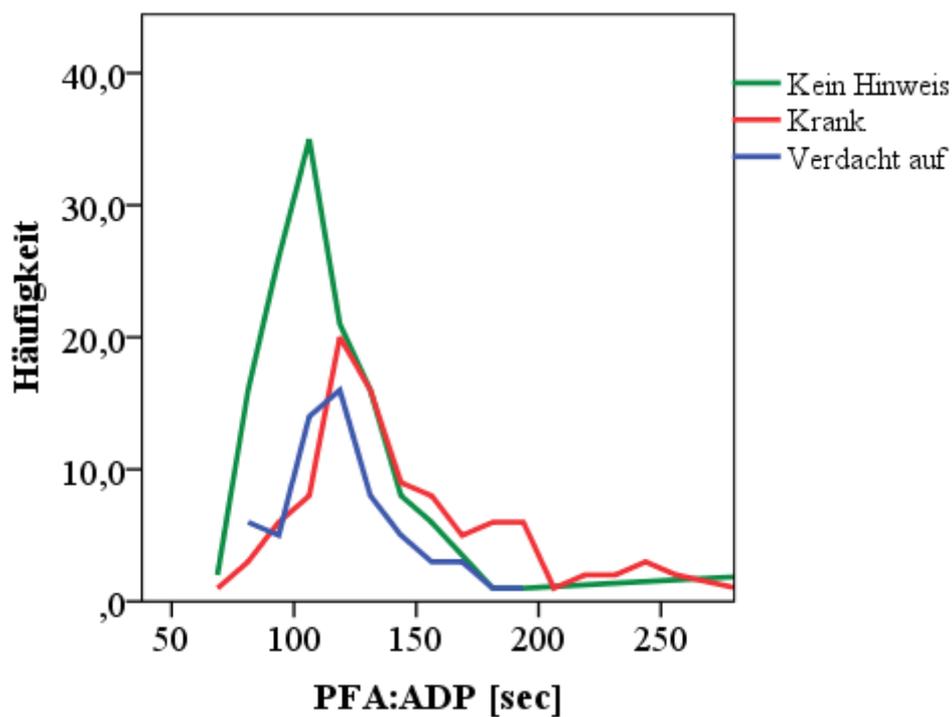


Abb. 19: Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=263), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 120 sec</b>	93	28	121
<b>≥ 120 sec</b>	43	99	142
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 30: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 120 sec

- Sensitivität = 77,95 % mit KI [70,74 %, 85,16 %]
- Spezifität = 68,38 % mit KI [60,57 %, 76,20 %]
- Fehlklassifikationsrate = 27,00 % mit KI [21,63 %, 32,36 %]
- *Accuracy* = 73,00 % mit KI [67,64 %, 78,37 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 110 sec</b>	70	17	87
<b>≥ 110 sec</b>	66	110	176
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 31: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 110 sec

- Sensitivität = 86,61 % mit KI [80,69 %, 92,54 %]
- Spezifität = 51,47 % mit KI [43,07 %, 59,87 %]
- Fehlklassifikationsrate = 31,56 % mit KI [25,94 %, 37,18 %]
- *Accuracy* = 68,44 % mit KI [62,82 %, 74,06 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
< 130 sec	107	45	152
≥ 130 sec	29	82	111
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 32: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 130 sec

- Sensitivität = 64,57 % mit KI [56,25 %, 72,89 %]
- Spezifität = 78,68 % mit KI [71,79 %, 85,56 %]
- Fehlklassifikationsrate = 28,14 % mit KI [22,70 %, 33,57 %]
- *Accuracy* = 71,86 % mit KI [66,43 %, 77,30 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
< 135 sec	113	52	165
≥ 135 sec	23	75	98
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 33: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 135 sec

- Sensitivität = 59,06 % mit KI [50,50 %, 67,61 %]
- Spezifität = 83,09 % mit KI [76,79 %, 89,39 %]
- Fehlklassifikationsrate = 28,52 % mit KI [23,06 %, 33,97 %]
- *Accuracy* = 71,48 % mit KI [66,03 %, 76,94 %]

#### 4.4.1.2. BLUTGRUPPE NICHT 0 UND PFA:ADP

Für die Patienten der Blutgruppen A, B und AB (n=166) wurden ebenfalls für die PFA:ADP Werte bei 110 sec, 130 sec und 135 sec die Gütekriterien erhoben. Diese sind in den Tabellen 34-37 dargestellt. Abbildung 20 zeigt die Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der Patienten der Blutgruppen Nicht 0 (A, B, AB).

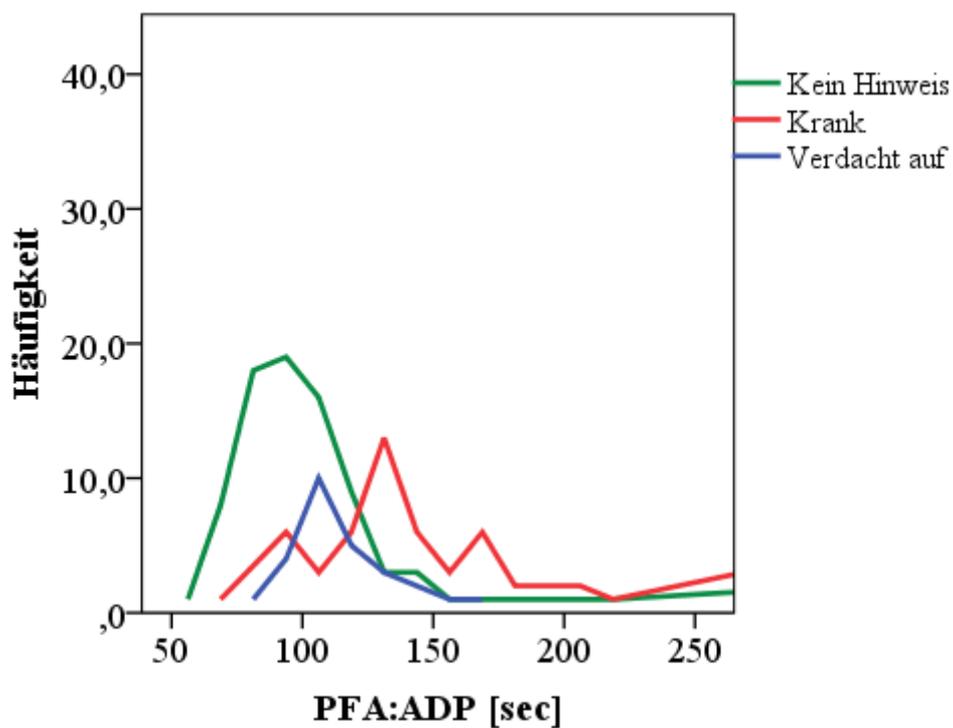


Abb. 20: Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=166), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 120 sec</b>	68	12	80
<b>≥ 120 sec</b>	13	73	86
<b>Gesamt</b>	81	85	166

Tab. 34: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 120 sec

- Sensitivität = 85,88 % mit KI [78,48 %, 93,28 %]
- Spezifität = 83,95 % mit KI [75,96 %, 91,94 %]
- Fehlklassifikationsrate = 15,06 % mit KI [9,62 %, 20,50 %]
- *Accuracy* = 84,94 % mit KI [79,50 %, 90,38 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 110 sec</b>	61	9	70
<b>≥ 110 sec</b>	20	76	96
<b>Gesamt</b>	81	85	166

Tab. 35: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 110 sec

- Sensitivität = 89,41 % mit KI [82,87 %, 95,95 %]
- Spezifität = 75,31 % mit KI [65,92 %, 84,70 %]
- Fehlklassifikationsrate = 17,47 % mit KI [11,69 %, 23,25 %]
- *Accuracy* = 82,53 % mit KI [76,75 %, 88,31 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
< 130 sec	72	23	95
≥ 130 sec	9	62	71
<b>Gesamt</b>	81	85	166

Tab. 36: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 130 sec

- Sensitivität = 72,94 % mit KI [63,50 %, 82,39 %]
- Spezifität = 88,89 % mit KI [82,04 %, 95,73 %]
- Fehlklassifikationsrate = 19,28 % mit KI [13,28 %, 25,28 %]
- *Accuracy* = 80,72 % mit KI [74,72 %, 86,72 %]

<b>PFA:ADP</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
< 135 sec	74	25	99
≥ 135 sec	7	60	67
<b>Gesamt</b>	81	85	166

Tab. 37: Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 135 sec

- Sensitivität = 70,59 % mit KI [60,90 %, 80,27 %]
- Spezifität = 91,36 % mit KI [85,24 %, 97,48 %]
- Fehlklassifikationsrate = 19,28 % mit KI [13,28 %, 25,28 %]
- *Accuracy* = 80,72 % mit KI [74,72 %, 86,72 %]

#### 4.4.2. KLASSIFIKATOR PFA-100®:EPINEPHRIN

Für 604 Patienten lagen die Messwerte für PFA:Epi vor, bei zwei Patienten konnte der PFA:Epi-Messwert nicht gewertet werden. Die Verteilung der Messwerte für PFA:Epi ist in der Abbildung 21 dargestellt.

Gemäß den Vorgaben des Labors der Hämostaseologie der LMU die Normalwerte für PFA:Epi bei <170 sec gesetzt.

Tabelle 38 zeigt, unabhängig der Blutgruppenzugehörigkeit die Aufteilung von 509 Patienten für den Schwellenwert PFA:Epi bei 170 sec, wobei Patienten mit V.a. vWS nicht berücksichtigt wurden.

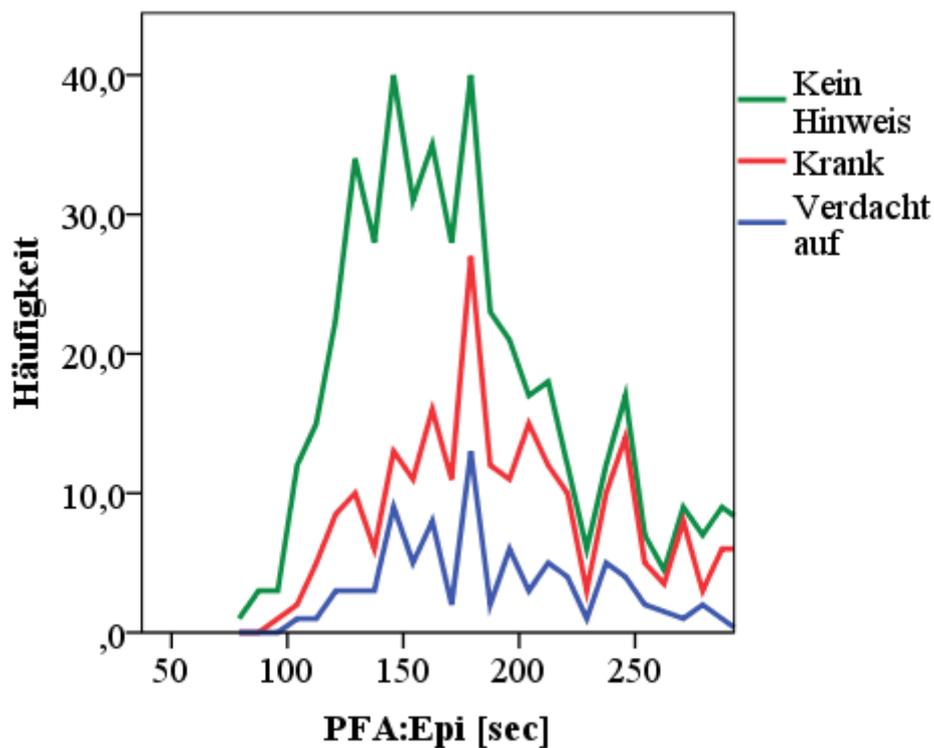


Abb. 21: Verteilung der Messwerte für FA:Epi innerhalb des Gesamtkollektivs (n=604), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“, unabhängig der Blutgruppe

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 170 sec</b>	157	35	192
<b>≥ 170 sec</b>	109	208	317
<b>Gesamt</b>	266	243	509

Tab. 38: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 170 sec

- Sensitivität = 85,60 % mit KI [81,18 %, 90,01 %]
- Spezifität = 59,02 % mit KI [53,11 %, 64,93 %]
- Fehlklassifikationsrate = 28,29 % mit KI [24,38 %, 32,20 %]
- *Accuracy* = 71,71 % mit KI [67,80 %, 75,62 %]

Anschliessend wurden die Gütekriterien des PFA:Epi weitere mögliche Grenzwerte bestimmt. Diese wurden bei <160 sec und <180 sec festgelegt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 39 und 40 dargestellt.

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 160 sec</b>	138	26	164
<b>≥ 160 sec</b>	128	217	345
<b>Gesamt</b>	266	243	509

Tab. 39: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 160 sec

- Sensitivität = 89,30 % mit KI [85,41 %, 93,19 %]
- Spezifität = 51,88 % mit KI [45,88 %, 57,88 %]
- Fehlklassifikationsrate = 30,26 % mit KI [26,26 %, 34,25 %]
- *Accuracy* = 69,74 % mit KI [65,75 %, 73,74 %]

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 180 sec</b>	175	52	227
<b>≥ 180 sec</b>	91	191	282
<b>Gesamt</b>	266	243	509

Tab. 40: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 180 sec

- Sensitivität = 78,60 % mit KI [73,44 %, 83,76 %]
- Spezifität = 65,79 % mit KI [60,09 %, 71,49 %]
- Fehlklassifikationsrate = 28,09 % mit KI [24,19 %, 32,00 %]
- *Accuracy* = 71,91 % mit KI [68,00 %, 75,81 %]

#### **4.4.2.1. BLUTGRUPPE 0 UND PFA:EPI**

Nach Trennung der Blutgruppen ergaben sich mit den Grenzwerten bei 160 sec, 170 sec und 180 sec für Patienten der BG 0 (n=263) die in den Tabellen 41-43 dargestellten Ergebnisse. Abbildung 22 zeigt die Verteilung der Messwerte aller 325 Patienten mit Blutgruppe 0.

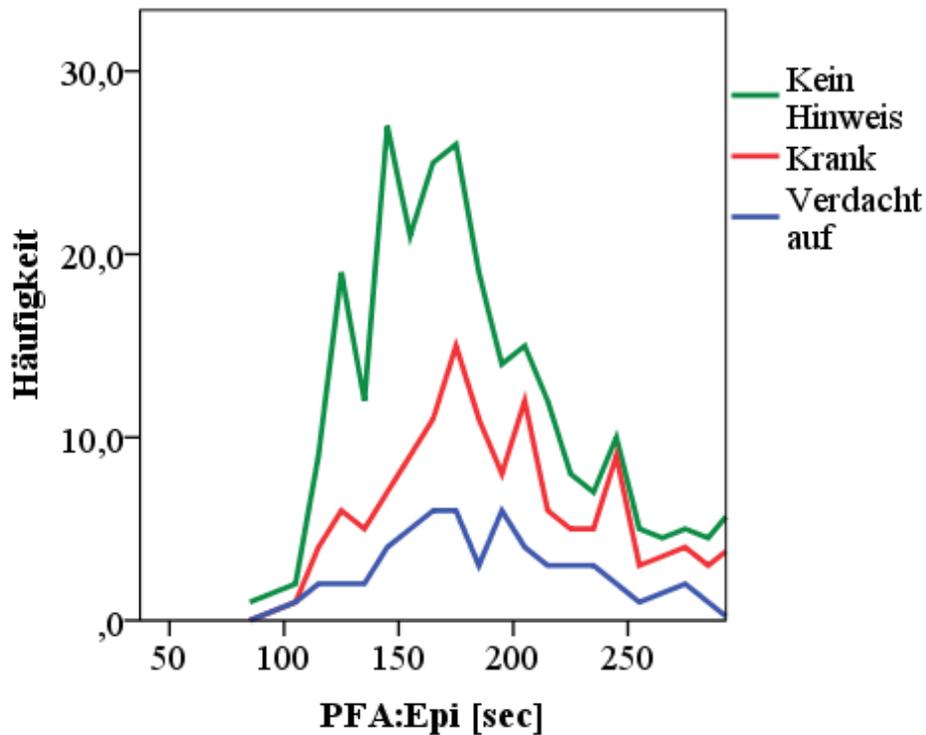


Abb. 22: Verteilung der Messwerte für PFA:Epi für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=325), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“

PFA:Epi	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
< 170 sec	73	21	94
≥ 170 sec	63	106	169
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 41: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 170 sec

- Sensitivität = 83,46 % mit KI [77,00 %, 89,93 %]
- Spezifität = 53,68 % mit KI [45,30 %, 62,06 %]
- Fehlklassifikationsrate = 31,94 % mit KI [26,30 %, 37,57 %]
- Accuracy = 68,06 % mit KI [62,43 %, 73,70 %]

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 160 sec</b>	59	16	75
<b>≥ 160 sec</b>	77	111	188
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 42: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 160 sec

- Sensitivität = 87,40 % mit KI [81,63 %, 93,17 %]
- Spezifität = 43,38 % mit KI [35,05 %, 51,71 %]
- Fehlklassifikationsrate = 35,36 % mit KI [29,58 %, 41,14 %]
- *Accuracy* = 64,64 % mit KI [58,86 %, 70,42 %]

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 180 sec</b>	84	30	114
<b>≥ 180 sec</b>	52	97	149
<b>Gesamt</b>	136	127	263

Tab. 43: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 180 sec

- Sensitivität = 76,38 % mit KI [68,99 %, 83,77 %]
- Spezifität = 61,76 % mit KI [53,60 %, 69,93 %]
- Fehlklassifikationsrate = 31,18 % mit KI [25,58 %, 36,78 %]
- *Accuracy* = 68,82 % mit KI [63,22 %, 74,42 %]

#### 4.4.2.2. BLUTGRUPPE NICHT 0 UND PFA:EPI

Die Verteilung der Messwerte für PFA:Epi von 191 Patienten mit den Blutgruppen A, B, AB ist in Abbildung 23 dargestellt. Die Berechnungen der Schwellenwerte bei 160 sec, 170 sec und 180 sec für die Blutgruppe Nicht 0 (n=164) sind in den Tabellen 44-46 aufgelistet.

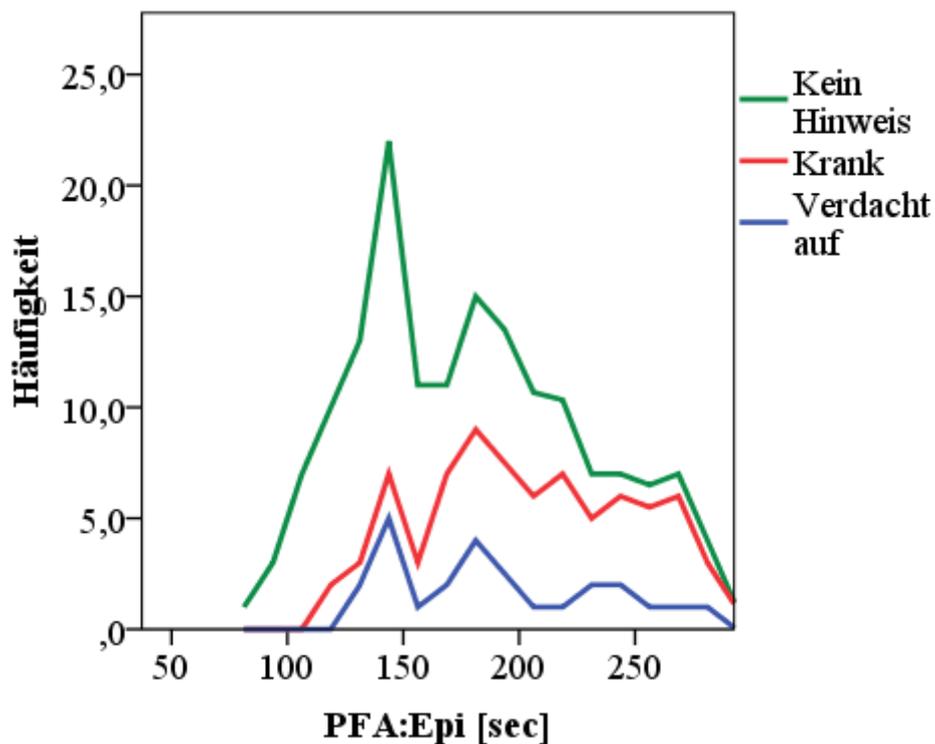


Abb. 23: Verteilung der Messwerte für PFA:Epi für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=191), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 170 sec</b>	53	10	63
<b>≥ 170 sec</b>	27	74	101
<b>Gesamt</b>	80	84	164

Tab. 44: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 170 sec

- Sensitivität = 88,10 % mit KI [81,17 %, 95,02 %]
- Spezifität = 66,25 % mit KI [55,89 %, 76,61 %]
- Fehlklassifikationsrate = 22,56 % mit KI [16,16 %, 28,96 %]
- *Accuracy* = 77,44 % mit KI [71,04 %, 83,84 %]

<b>PFA:Epi</b>	<b>Kein Hinweis</b>	<b>Krank</b>	<b>Gesamt</b>
<b>&lt; 160 sec</b>	51	6	57
<b>≥ 160 sec</b>	29	78	107
<b>Gesamt</b>	80	84	164

Tab. 45: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 160 sec

- Sensitivität = 92,86 % mit KI [87,35 %, 98,36 %]
- Spezifität = 63,75 % mit KI [53,22 %, 74,28 %]
- Fehlklassifikationsrate = 21,34 % mit KI [15,07 %, 27,61 %]
- *Accuracy* = 78,66 % mit KI [72,39 %, 84,93 %]

PFA:Epi	Kein Hinweis	Krank	Gesamt
< 180 sec	58	14	72
≥ 180 sec	22	70	92
<b>Gesamt</b>	80	84	164

Tab. 46: Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 180 sec

- Sensitivität = 83,33 % mit KI [75,36 %, 91,30 %]
- Spezifität = 72,50 % mit KI [62,72 %, 82,28 %]
- Fehlklassifikationsrate = 21,95 % mit KI [15,62 %, 28,29 %]
- *Accuracy* = 78,05 % mit KI [71,71 %, 84,38 %]

#### **4.5. LOGISTISCHE REGRESSION**

Zentrale Fragestellung dieser Arbeit war es, die Diagnose eines vWS durch ein logistisches Regressionsmodell anhand der Laborparameter zu vereinfachen. Es wurden verschiedene Modelle, getrennt nach Blutgruppenzugehörigkeit untersucht. 88 Patienten mit nicht bekannter Blutgruppe sowie 95 Patienten mit V.a. vWS wurden nicht in die Berechnungen einbezogen. Relevante laborchemische Untersuchungen waren hierbei: PFA:ADP, PFA:Epi, vWF:Ag, vWF:Akt, vWF:RiCo und FVIIIc. Da die CBA-Messungen bei einer Vielzahl von Patienten nicht erfasst wurden, fanden diese in der Berechnung der Regressionsmodelle keine Berücksichtigung. Daten von Patienten, bei denen die laborchemischen Untersuchungsergebnisse nicht vollständig waren, wurden nicht in die Berechnungen mit einbezogen.

#### **4.5.1. REGRESSIONSMODELLE FÜR DIE BLUTGRUPPE 0**

Für die Patienten der Blutgruppe 0 wurden zwei Regressionsmodelle erstellt.

In Modell I.1 wurden die Daten von allen Patienten mit BG 0 (n=261) berücksichtigt, mit Ausnahme der Patienten mit V.a. Typ 1 vWS.

In Modell I.2 (n=242) wurden nur die Daten von Patienten mit einem Typ 1 vWS sowie „Kein Hinweis“ herangezogen. Aus den Berechnungen zu Modell I.2 wurden demnach alle Patienten mit dem V.a. Typ 1 vWS sowie alle Patienten mit einem vWS Typ 2, Typ 3 und einem V.a. Typ 2 ausgeschlossen.

##### **4.5.1.1. BLUTGRUPPE 0, MODELL I.1**

Modell I.1 berechnete sich aus den Daten von 261 Patienten der Blutgruppe 0.

Daraus ergab sich das Regressionsmodell „Modell I.1“ mit den Variablen PFA:ADP, FVIII und vWF:RiCo. Die Signifikanz für diese Variablen konnte mit dem Modell- $\chi^2$ -Test: n=261, p<0,001 bestätigt werden.

Daraus resultiert folgende Modellgleichung für Modell I.1:

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 4,517 + 0,01 \times \text{PFA:ADP} - 0,021 \times \text{FVIIIc} - 0,087 \times \text{vWF:RiCo}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = \exp(\beta_0) \times \exp(\beta_1 X_1) \times \exp(\beta_2 X_2) \times \dots \times \exp(\beta_M X_M)$$

$$= 101,49 \times 1,01 \times \text{PFA:ADP} \times 0,978 \times \text{FVIIIc} \times 0,914 \times \text{vWF:RiCo}$$

Der aus der Modellgleichung resultierende Effekt-Koeffizient ( $\exp(\beta)$ ) beschreibt den Einfluss der Variable auf die Wahrscheinlichkeit „Krank“ zu sein. Dabei ist zu beachten,

dass je größer die Abweichung des Effekt-Koeffizienten von dem Wert 1 ist, desto größer ist auch der Einfluss dieser Variablen innerhalb derselben Einheit.

Werte  $> 1$  führen am Beispiel von PFA:ADP bei einer Erhöhung um eine Einheit [sec] zu einer Veränderung der Wahrscheinlichkeit um dem Faktor 1,01, d.h. die Wahrscheinlichkeit „Krank“ zu sein, steigt.

Werte  $< 1$  bedeuten eine Erniedrigung der Wahrscheinlichkeit. Bei einer Steigerung beispielsweise von vWF:RiCo um eine Einheit [%] verringert sich die Wahrscheinlichkeit „Krank“ zu sein um den Faktor 0,914.

Um den größten Einfluss der Variablen innerhalb des Modell I.1 zu ermitteln, wurden die jeweiligen Signifikanzen berechnet. Somit konnte der größte Einfluss auf die Trennung zwischen „Kein Hinweis“ und „Krank“ auf die vWF:RiCo Messungen zurückgeführt werden, gefolgt von PFA:ADP und FVIIIc:

- vWF:RiCo (Wald-Test,  $n=261$ ,  $p<0,001$ )
- ADP (Wald-Test,  $n=261$ ,  $p=0,009$ )
- FVIIIc (Wald-Test,  $n=261$ ,  $p=0,036$ )

Nachdem die vWF:Ag Messungen den geringsten Einfluss auf die Modellgleichung Modell I.1 zeigten, wurde diese Variable als Erstes entfernt, gefolgt von vWF:Akt und PFA:Epi Variablen aufgrund kleiner Wirkungsstärke.

Abbildung 24-26 zeigen die geschätzten Wahrscheinlichkeiten für „Krank“ in Abhängigkeit von vWF:RiCo, PFA:APD und FVIIIc. Zur besseren Veranschaulichung wurden die x-Achsen unterschiedlich skaliert.

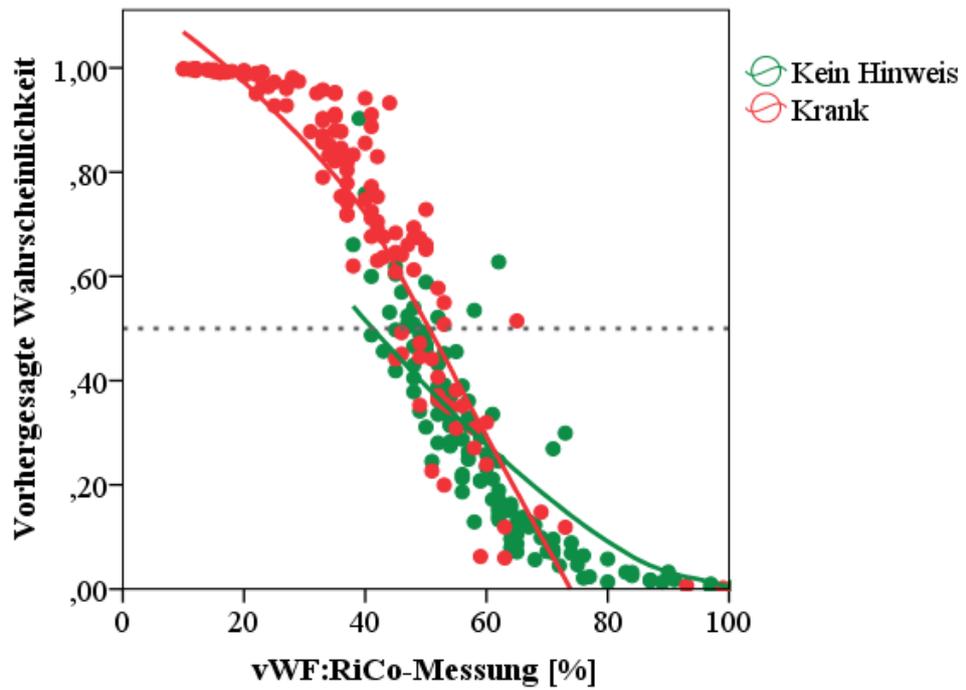


Abb. 24: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:RiCo in Modell I.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261)

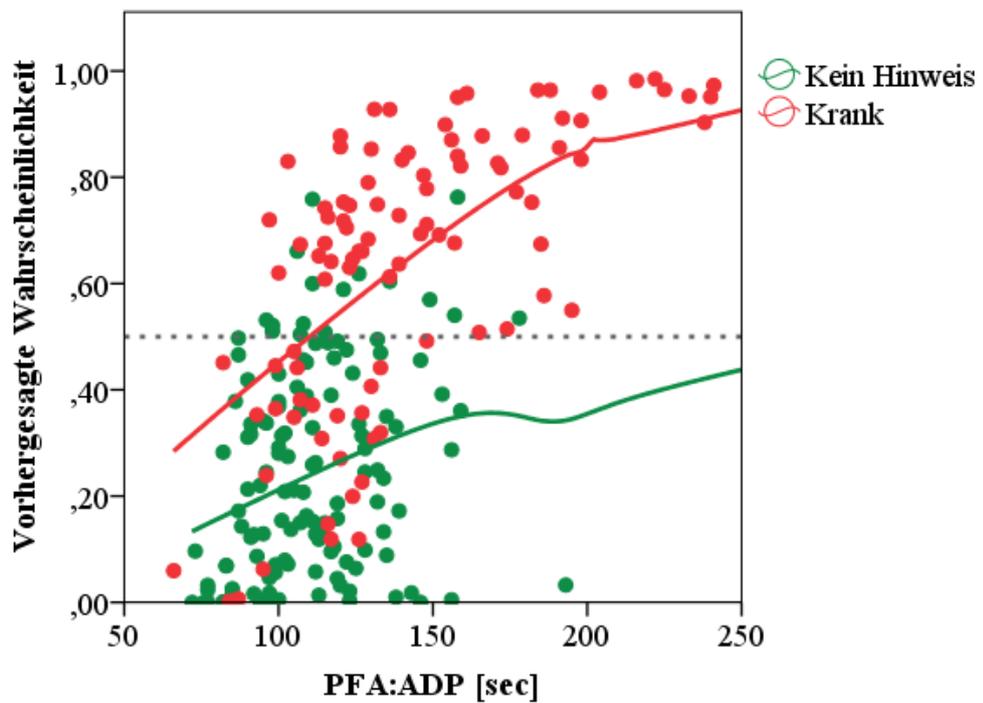


Abb. 25: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:ADP in Modell I.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261)

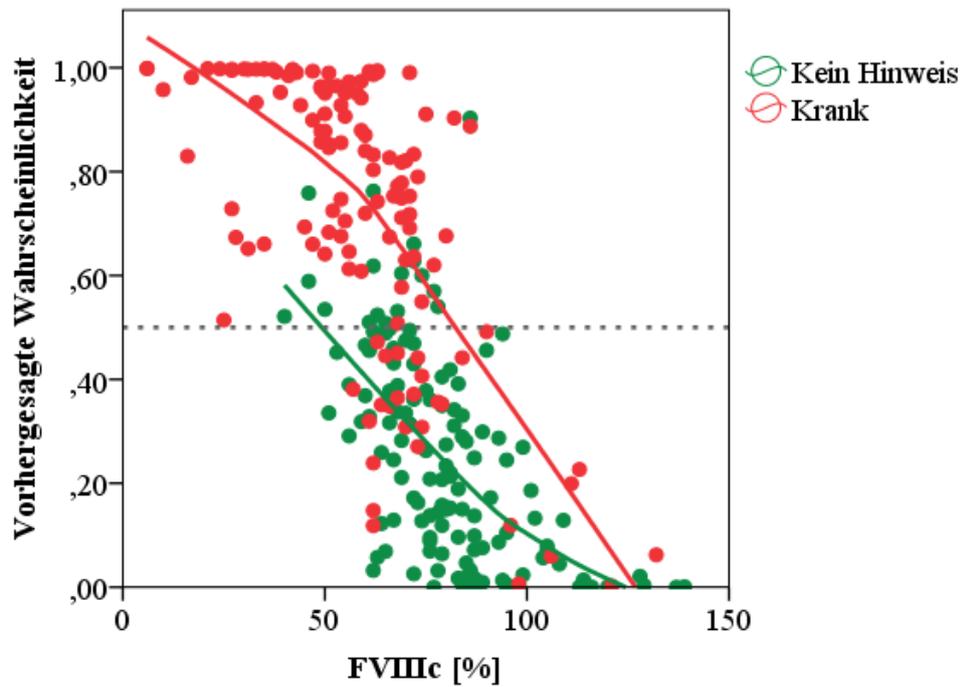


Abb. 26: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable FVIIIc in Modell I.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261)

#### **4.5.1.2. BLUTGRUPPE 0, MODELL I.2**

Das Modell I.2 wurde anhand der laborchemischen Untersuchungsergebnisse von 242 Patienten der Blutgruppe 0 unter Ausschluss der Daten von Patienten mit Typ 2 und Typ 3 vWS sowie mit V.a. Typ 2 vWS berechnet, um störende Einflüsse der deutlich pathologischen Laborparameter dieser Patienten auszuschalten. Unter dieser Prämisse ergab sich das Regressionsmodell mit den Variablen PFA:ADP und vWF:RiCo. Die Signifikanz für die beiden Variablen konnte mit dem Modell- $\chi^2$ -Test: n=242, p<0,001 bestätigt werden.

Für das Modell I.2 lässt sich draus folgende Modellgleichung ableiten:

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 3,823 + 0,009 \times \text{PFA:ADP} - 0,103 \times \text{vWF:RiCo}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 45,74 \times 1,01 \times \text{PFA:ADP} \times 0,902 \times \text{vWF:RiCo}$$

Die niedrigste Signifikanz, folglich den größten Einfluss auf die Trennung zwischen „Kein Hinweis“ und „Krank“, zeigte vWF:RiCo vor PFA:ADP.

- vWFRiCoMessung (Wald-Test, n=242, p<0,001)
- ADP (Wald-Test, n=242, p=0,020)

vWF:Ag wurde aufgrund der kleinsten Wirkungsstärke als erste Variable aus dem Modell I.2 entfernt. Danach folgten PFA:Epi, FVIIIc und vWF:Akt.

Die geschätzten Wahrscheinlichkeiten für „Krank“ in Abhängigkeit von vWF:RiCo und PFA:ADP sind in den Abbildungen 27 und 28 dargestellt.

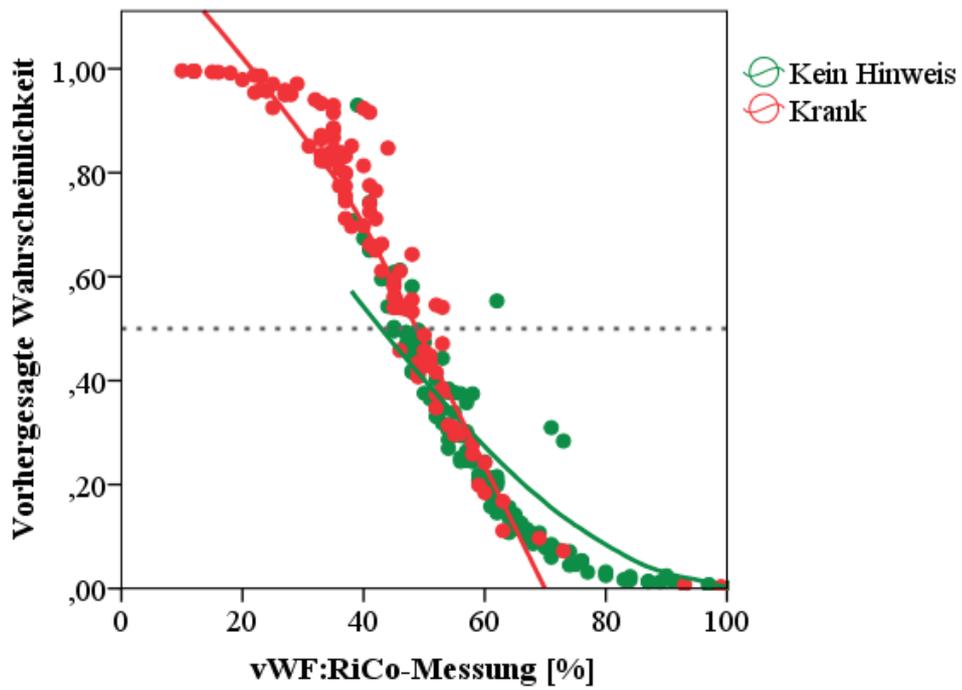


Abb. 27: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:RiCo in Modell I.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=242)

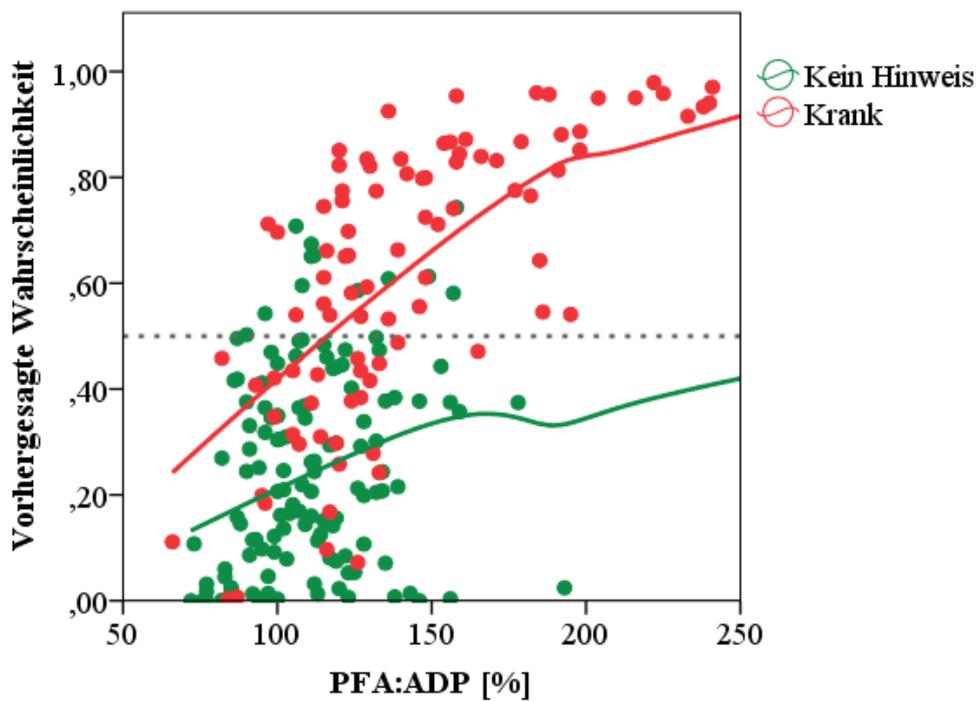


Abb. 28: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:ADP in Modell I.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=242)

#### **4.5.2. REGRESSIONSMODELLE FÜR DIE BLUTGRUPPE NICHT 0**

Für die Patienten der Blutgruppe Nicht 0 (A, B, AB) wurden ebenfalls zwei Regressionsmodelle, entsprechend den Kriterien der BG 0 aufgestellt.

In Modell II.1 wurden die Daten aller Patienten mit BG Nicht 0 (n=156) berücksichtigt, ausser der Patienten mit V.a. Typ 1 vWS.

In Modell II.2 (n=134) wurden lediglich die Daten der Patienten mit „Keinem Hinweis“ und Typ 1 vWS mit einbezogen.

##### **4.5.2.1. BLUTGRUPPE NICHT 0, MODELL II.1**

Anhand der Laborparameter der 156 Patienten mit den Blutgruppen A, B oder AB, ohne Berücksichtigung der Patienten mit dem V.a. Typ 1 vWS konnte das Modell II.1 mit den Variablen PFA:Epi, vWF:Akt, FVIIIc und vWF:Ag aufgestellt werden. Die Signifikanz dieser Variablen wurde mittels Modell- $\chi^2$ -Test: n=156, p<0,001 bestätigt.

Daraus resultiert für BG Nicht O das Regressionsmodell Modell II.1:

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 2,395 + 0,019 \times \text{PFA:Epi} - 0,045 \times \text{FVIIIc} + 0,027 \times \text{vWF:Ag} - 0,067 \times \text{vWF:Akt}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 10,97 \times 1,019 \times \text{PFA:Epi} \times 0,956 \times \text{FVIIIc} \times 1,027 \times \text{vWF:Ag} \times 0,935 \times \text{vWF:Akt}$$

Die Berechnungen der Signifikanzen ergaben:

- PFA:Epi (Wald-Test, n=156,  $p < 0,001$ )
- vWF:Akt (Wald-Test, n=156,  $p < 0,001$ )
- FVIIIc (Wald-Test, n=156,  $p = 0,002$ ),
- vWF:Ag (Wald-Test, n=156,  $p = 0,017$ )

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl PFA:Epi als auch vWF:Akt Messungen denselben Einfluss im Modell II.1 aufwiesen, gefolgt von den Variablen FVIIIc und vWF:Ag.

vWF:RiCo wurde aufgrund des geringen Einflusses in der Berechnung entfernt. PFA:ADP zeigte in diesem Modell große Abhängigkeiten zu den anderen Variablen. Deshalb wurde es wegen Multikollinearität ausgeschlossen, um das Modell nicht zu verfälschen.

Die Abbildungen 29-32 zeigen die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für „Krank“ in Abhängigkeit der Variablen PFA:Epi, vWF:Akt, FVIIIc und vWF:Ag.

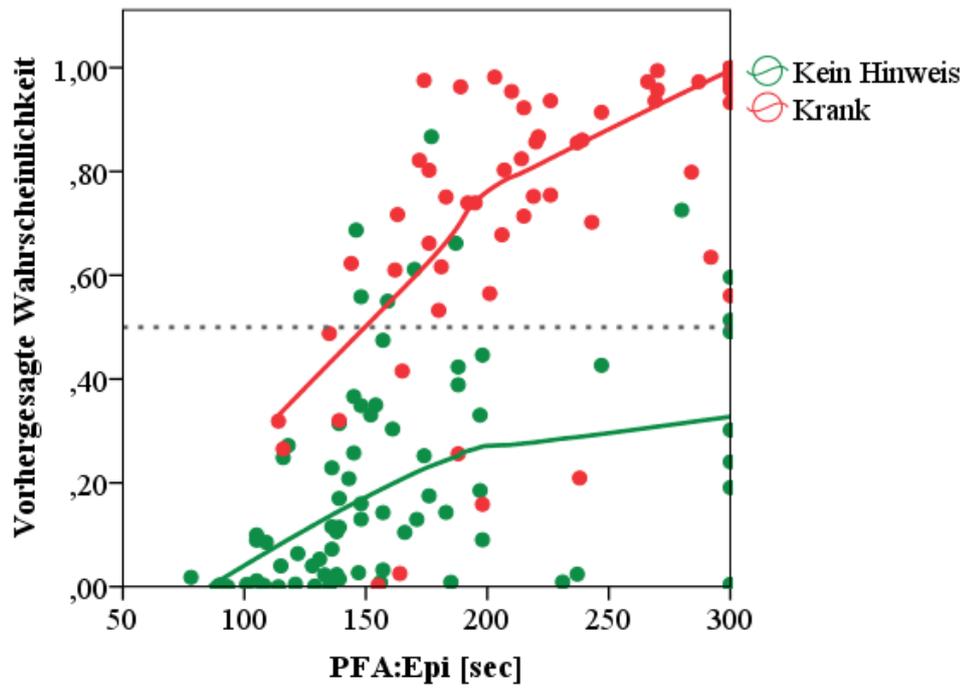


Abb. 29: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:Epi in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156)

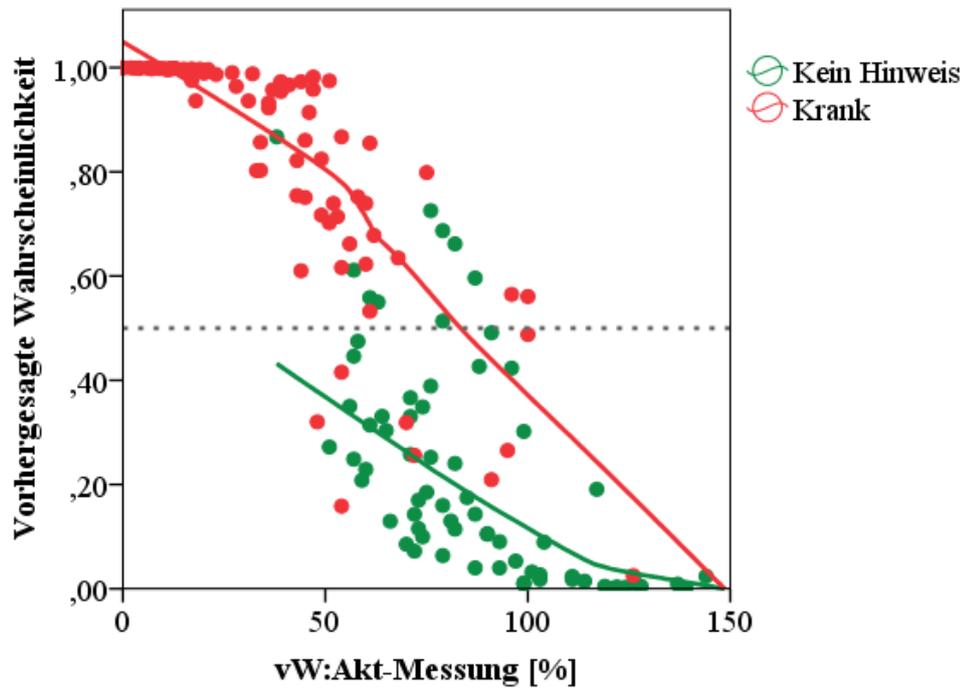


Abb. 30: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:Akt in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156)

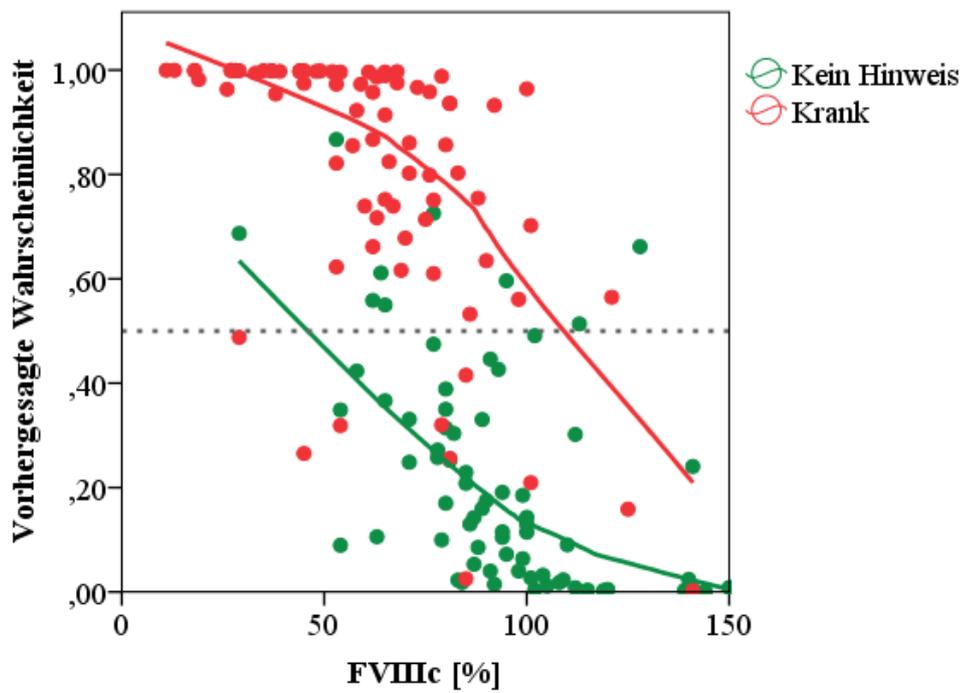


Abb. 31: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable FVIIIc in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156)

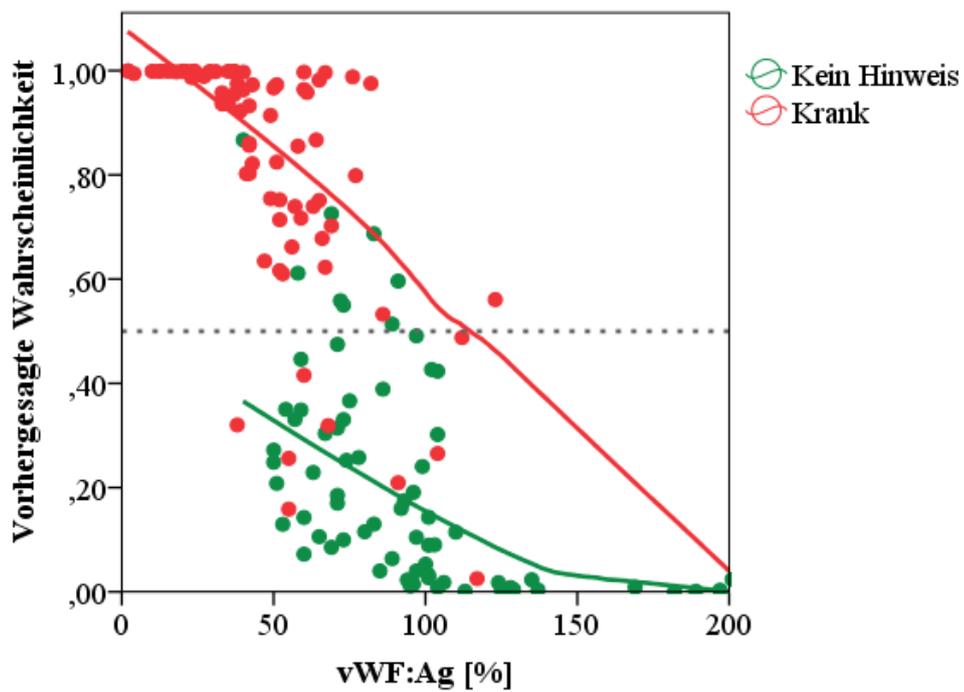


Abb. 32: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:Ag in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156)

#### **4.5.2.2. BLUTGRUPPE NICHT 0, MODELL II.2**

Für das Modell II.2 standen nach Ausschluss der Daten von Patienten mit Typ 2 und Typ 3 vWS sowie mit V.a. Typ 2 vWS die Daten von 134 Patienten mit BG Nicht 0 zur Verfügung.

Dabei wurden lediglich die laborchemischen Untersuchungsergebnisse der Variablen PFA:Epi und vWF:Akt Messungen berücksichtigt, deren Signifikanz mit dem Modell- $\chi^2$ -Test: n=134, p<0,001 bestätigt werden konnte.

Für BG Nicht 0 Modell II.2 lässt sich folgendes Regressionsmodell aufstellen:

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 1,569 + 0,019 \times \text{PFA:Epi} - 0,084 \times \text{vWF:Akt}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 4,802 \times 1,019 \times \text{PFA:Epi} \times 0,919 \times \text{vWF:Akt}$$

Zwischen diesen beiden Variablen konnte hinsichtlich des Einflusses auf das Modell kein Unterschied gefunden werden:

- PFA:Epi (Wald-Test, n=134, p<0,001)
- vWF:Akt (Wald-Test, n=134, p<0,001)

Aufgrund des geringen Einflusses der Variablen PFA:ADP wurde diese zuerst entfernt. Anschliessend wurden die Variablen vWF:RiCo, gefolgt von vWF:Ag und FVIIIc ebenfalls aus den Modellberechnungen ausgeschlossen.

Die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für „Krank“ in Abhängigkeit der Variablen PFA:Epi und vWF:Akt sind in den Abbildungen 33 und 34 dargestellt.

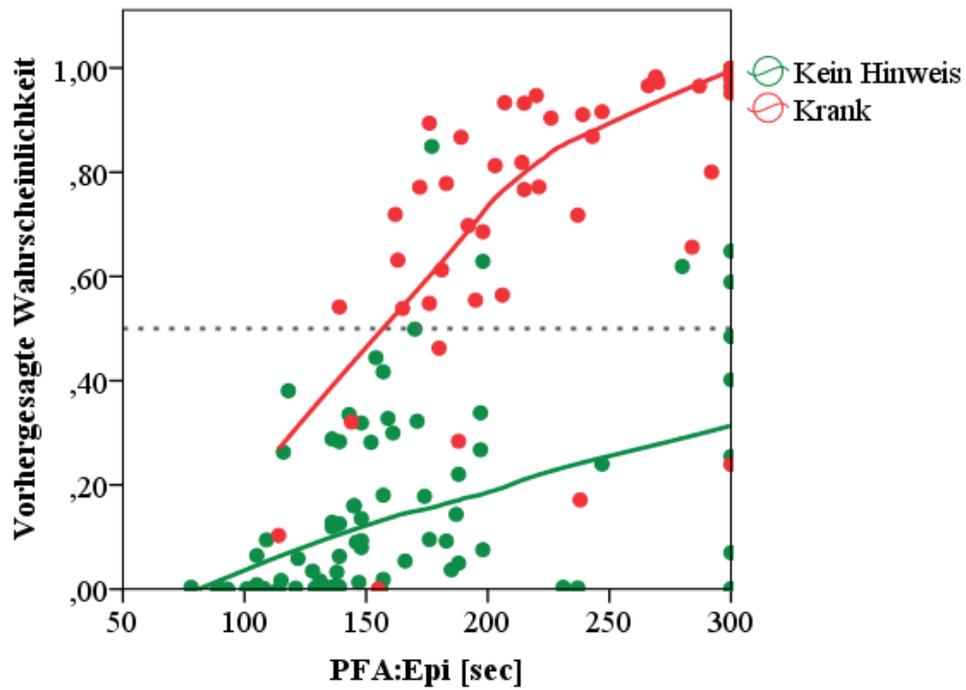


Abb. 33: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:Epi in Modell II.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=134)

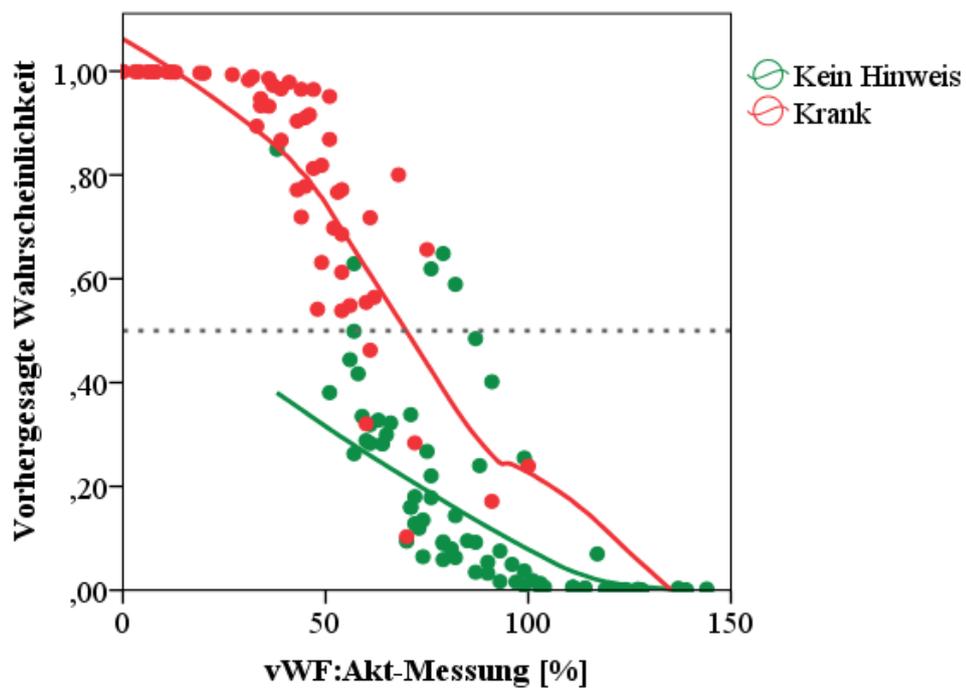


Abb. 34: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:Akt in Modell II.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=134)

### 4.5.3. VERGLEICH AUSGEWÄHLTER DIAGNOSEVERFAHREN

Mittels Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve, Receiver-Operating-Characteristic-Curve) können mehrere Diagnoseverfahren miteinander verglichen werden. Dabei wird besonders der Bereich zwischen ROC-Kurve und Bezugslinie betrachtet. Je größer dieser Bereich (AUC, Area Under the Curve) ausfällt, desto besser ist das Diagnoseverfahren.

Die Abbildungen 35-38 zeigen die ROC-Kurven und AUC der errechneten Regressionsmodelle sowie die PFA:Epi- und PFA:ADP-Messungen.

Dabei wird die Sensitivität in Abhängigkeit der 1-Spezifität für alle Schwellenwerte dargestellt.

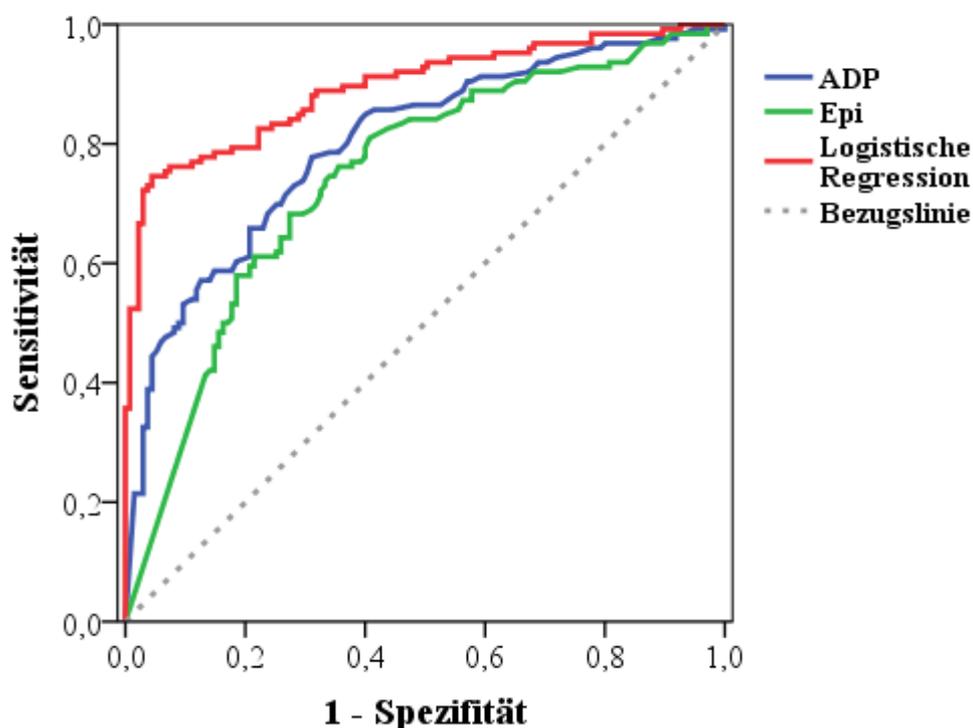


Abb. 35: ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell I.1 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261)

Für die Patienten der Blutgruppe 0 ergaben sich, wie in Abbildung 33 dargestellt, für das Modell I.1, PFA:ADP sowie PFA:Epi folgende Werte der AUC-Bereiche:

- Log. Regressionsmodell (AUC=0,894, n=261) [vWF:RiCo, PFA:ADP, FVIIIc]
- PFA:ADP (AUC=0,800, n=261)
- PFA:Epi (AUC=0,744, n=261)

Das Modell I.2 sowie die Messwerte PFA:ADP und PFA:Epi der Patienten mit BG 0 erbrachten die in Abbildung 36 gezeigten AUC-Bereiche:

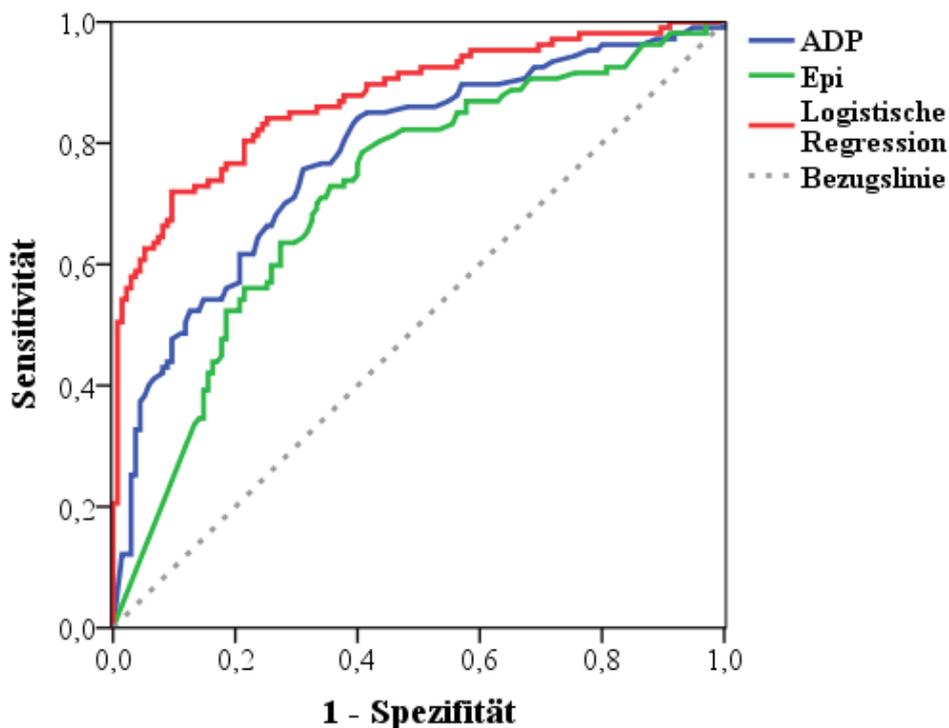


Abb. 36: ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell I.2 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppe 0 (n=242)

- Log. Regressionsmodell (AUC=0,874, n=242) [vWF:RiCo, PFA:ADP]
- PFA:ADP (AUC=0,779, n=242)
- PFA:Epi (AUC=0,717, n=242)

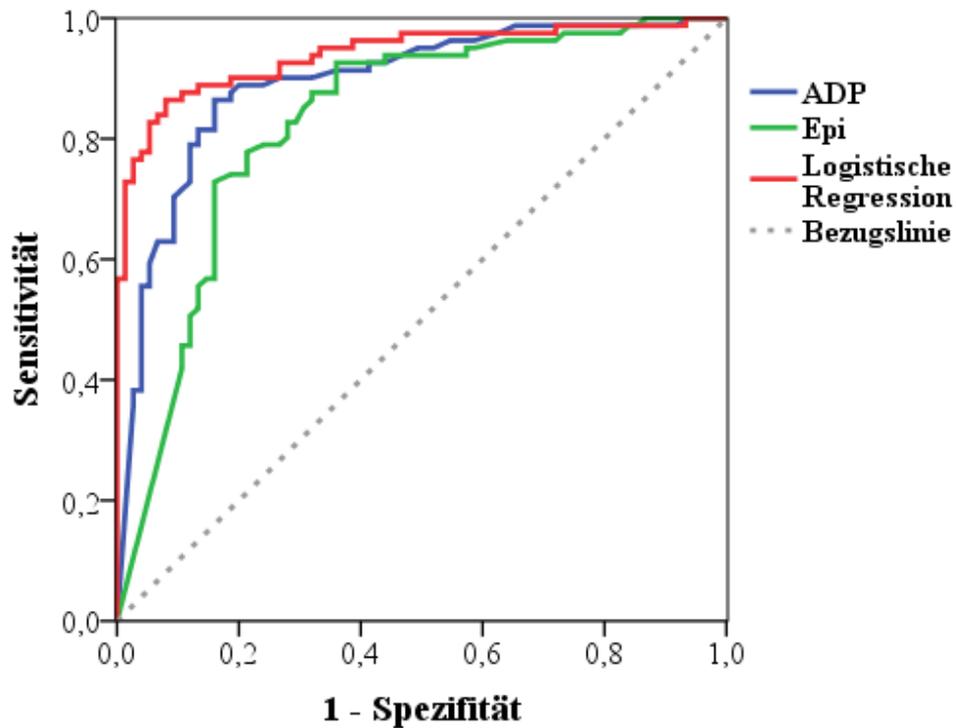


Abb. 37: ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell II.1 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156)

Wie in Abbildung 37 dargestellt, ergaben sich für die Patienten der Blutgruppen A, B, AB folgende AUC-Bereiche für die Schwellenwerte des Modell II.1, PFA:ADP sowie PFA:Epi.

- Log. Regressionsmodell (AUC=0,940, n=156) [PFA:Epi, vWF:Akt, FVIIIc, vWF:Ag]
- PFA:ADP (AUC=0,893, n=156)
- PFA:Epi (AUC=0,828, n=156)

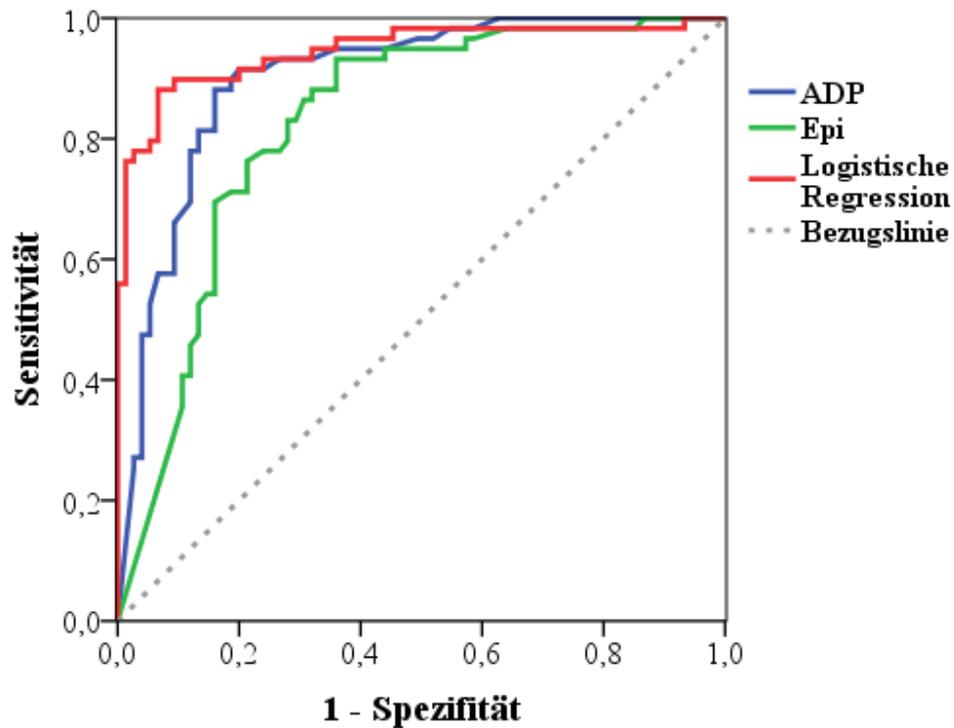


Abb. 38: ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell II.2 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=134)

Für Modell II.2 sowie die Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi sind die AUC-Bereiche der Patienten der Blutgruppen A, B, AB in Abbildung 38 aufgezeigt.

Es konnten folgende Werte berechnet werden:

- Log. Regressionsmodell (AUC=0,946, n=134) [PFA:Epi, vWF:Akt]
- PFA:ADP (AUC=0,901, n=134)
- PFA:Epi (AUC=0,826, n=134)

## **5. DISKUSSION**

Ziel der Arbeit war es, die Diagnosestellung eines vWS zu erleichtern und insbesondere leichte vWS-Typen differenzierter betrachten zu können. Als Hauptmerkmale wurden hierfür die Blutungseinschätzung durch den Arzt und der Einfluss unterschiedlich gewählter Grenzwerte bei der Verschlusszeitmessung mittels PFA-100® auf die Diagnose herausgearbeitet.

Zusätzlich wurden mit Hilfe weiterer Laborparameter logistische Regressionsmodelle, getrennt nach Blutgruppenzugehörigkeit, aufgestellt, um damit die Differenzierung zwischen Krank und Gesund („Krank“ und „Kein Hinweis“) zu vereinfachen.

### **5.1. ALLGEMEINE ASPEKTE DER ERGEBNISSE**

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von 606 Patienten nach Geschlecht sowie nach Blutgruppe aufgeteilt und diese Werte in „Kein Hinweis und „Krank“ getrennt. Auffällig war dabei die große Anzahl der weiblichen (67,3 %) im Vergleich zu männlichen Patienten (32,7 %) am Gesamtkollektiv. Innerhalb der erkrankten Patienten lag der Anteil der Frauen (n=156) mit fast 64 % ebenfalls über dem der männlichen Patienten (n=88, 36 %). Von Willebrand stellte bereits 1926 die These auf, dass doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen seien [76]. Mehrere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse, dabei schwankt der Anteil der weiblichen erkrankten Patienten zwischen 63-68 % [33, 36, 77, 78].

Die Blutgruppenverteilung innerhalb der 606 Patienten verdeutlicht, dass bedeutend mehr Patienten der Blutgruppe 0 in der Ambulanz der LMU vorstellig waren. Zu beachten ist, dass bei 88 Patienten keine Blutgruppenbestimmung durchgeführt wurde.

Somit konnten aus dem Kollektiv mit bekannter Blutgruppe (n=518) 193 Patienten (37,3 %) der Blutgruppe A, B, AB und 325 Patienten (62,7 %) der Blutgruppe 0 zugeordnet werden.

Innerhalb der BG 0 wurden in Bezug auf die Verteilung „Kein Hinweis“ und „Krank“ 127 Patienten (39,1 %) als Krank eingestuft. Dies ergibt in Hinblick auf alle erkrankten Patienten mit dokumentierter Blutgruppe (n=212) einen Anteil von knapp 60 %. In der BG Nicht 0 erhielten 85 Patienten die Diagnose eines vWS, was einen Gesamtanteil von 40 % ausmacht. Der Anteil der erkrankten Patienten mit BG 0 liegt somit über dem mit BG Nicht 0. Der Unterschied ist jedoch nicht so deutlich wie in anderen Studien, die beispielsweise bei 77 % bzw. 86 % der an vWS erkrankten Patienten die Blutgruppe 0 dokumentierten [39]. Auch Gill et al. konnten 2014 nachweisen, dass bis zu 80 % der Patienten mit Typ 1 vWS die BG 0 aufweisen, verglichen mit bis zu 30 % mit Blutgruppe Nicht 0 [79].

So kann festgehalten werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Mehrheit aller untersuchten 518 Patienten die Blutgruppe 0 aufweisen und dass hinsichtlich der Geschlechterverteilung insgesamt mehr Frauen als Männer mit der Fragestellung eines vWS untersucht wurden.

Innerhalb der Blutgruppe 0 wurde eine Verteilung mit 2/3 weiblichen (n= 216, 66,5%) und 1/3 männlichen Probanden (n=109, 33,5 %) vermerkt. Ähnliches liess sich für die Blutgruppen A, B, AB mit 2/3 Frauen (n=129, 66,8 %) und 1/3 Männern (n=64, 33,2 %) nachweisen. In Hinblick auf die Unterscheidung „Kein Hinweis“ und „Krank“ konnte von den 325 Patienten der BG 0 bei 84 der 216 Frauen (39 %) die Diagnose eines vWS

gestellt werden. Von 109 Männern mit Blutgruppe 0 erhielten 43 (39 %) ebenfalls die Diagnose eines vWS (vgl. Tabelle 3 und 4).

Der Anteil der Frauen, die in der Ambulanz der Hämostaseologie untersucht wurden war fast doppelt so hoch wie die der Männer. Es konnte gezeigt werden, dass dementsprechend doppelt so viele Frauen wie Männer an einem vWS erkrankt sind. Erwartungsgemäss liess sich, analog des autosomalen Erbgangs dabei in der Verteilung kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Erkrankungswahrscheinlichkeit feststellen.

Aufgrund des autosomalen Erbgangs müssten Männer und Frauen gleichermaßen von vWS betroffen sein. Allerdings sind weitaus mehr Frauen symptomatisch auffällig als Männer [80].

Eine mögliche Erklärung ist, dass ein Hauptsymptom des vWS eine verlängerte oder verstärkte Menstruation ist, so dass geschlechtsbedingt mehr Frauen pathologische Blutungsereignisse aufweisen [36, 78]. Kadir et al. betonten, dass die Menstruation bereits unter physiologischen Bedingungen eine große Herausforderung an die Blutgerinnung darstellt. Selbst bei leichten Ausprägungen einer Blutungserkrankung kann dies zu schwerem Blutverlust während der Menstruation führen. Es konnte gezeigt werden, dass Männer mit laborchemisch bestätigter, leichter Blutungsneigung meist symptomatisch unauffällig bleiben, während Frauen mit gleichen vWF-Konzentrationen an starken Menstruationsblutungen leiden [81]. Eine weitere Studie anhand von Fragebögen zu Blutungsneigungen ergab ebenfalls, dass Frauen allgemein eine höhere Blutungsneigung im Vergleich zu Männern berichten. Dennoch ist das Risiko für Blutungen aufgrund eines vWS für alle Betroffenen gleich, unabhängig welches Geschlecht vorliegt [33].

In mehreren Studien wurde beschrieben, dass in der Allgemeinbevölkerung bei BG 0 physiologischerweise eine niedrigere vWF-Konzentration vorhanden ist, als bei den Blutgruppen A, B oder AB [60, 61, 62, 63]. Die in der Literatur beschriebene grosse Anzahl von Patienten mit Blutgruppe 0 könnte dadurch erklärt werden, dass ein zu hoher Normalwert zu Grunde gelegt wird und somit zu Falschdiagnosen führt [39, 79].

Bereits 1987 gaben Gill et al. zu bedenken, dass ohne Berücksichtigung der generell niedrigeren vWF-Konzentration in BG 0 eine falsche Interpretation der Werte entstehen kann. So könnten bei einem einheitlichen Normwert bei Patienten mit Blutgruppe 0 aufgrund des erniedrigten vWF eine nicht zutreffende Diagnose gestellt werden [61].

In zahlreichen Arbeiten wurde diese Thematik untersucht, wobei eine grosse Anzahl von Autoren sich für eine Trennung der vWF-Normwerte nach Blutgruppenzugehörigkeit aussprach [39, 61, 62, 82, 83, 84, 85]. So zeigten Moeller et al. und Favaloro et al. folgendes Konzentrationsgefälle  $AB \geq B > A > 0$  anhand der gemessenen vWF-Normwerte (vWF:Ag und vWF:RiCo) [85, 86]. Andere Autoren führten eine weitere Trennung der Blutgruppenzugehörigkeit nach Trägern der Gruppen A0, AA, B0, BB, AB sowie 00 durch. Anhand der gemessenen vWF:Ag Konzentrationen der Patienten erstellten sie folgende Reihenfolge mit den höchsten Konzentrationen für AA, BB, AB  $> A0, B0 > 00$  [62, 82].

Blutgruppenspezifische Normwerte weisen nach Toretto et al. nur einen geringen Nutzen auf. Zwar könnte durch einen einheitlichen Normwert ein Informationsverlust provoziert werden, jedoch in Bezug auf Sensitivität und Spezifität konnten sie im Rahmen ihrer Untersuchung keinen Vorteil bei an die Blutgruppen angepassten Normwerten feststellen [87].

Im hämostaseologischen Labor der LMU wurden die Normwerte der speziellen Laborparameter der vWF-Diagnostik nach Blutgruppenzugehörigkeit getrennt, wobei die Notwendigkeit dieser Trennung in der vorliegenden Arbeit belegt werden konnte.

In Bezug auf die vWF:Akt Messungen ergab der initial verwendete Normwert von 45 % für die BG 0 mit der Einteilung „Krank“ bei  $< 45 \%$  und „Kein Hinweis“ bei  $\geq 45 \%$  eine gute Spezifität von 96,27 %, jedoch lediglich eine Sensitivität von 56,45 %.

Um bei der Erstvorstellung eines Patienten eine richtungsweisende Diagnose stellen zu können, wurde die Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Normwerten bzw. Grenzwerten untersucht. Dabei wurde zur Identifikation tatsächlich erkrankter Patienten besonders auf die Verbesserung der Sensitivität geachtet.

Bei einer Anhebung des Normwertes auf 55 % konnte die Sensitivität auf 83,87 % verbessert werden, was jedoch zu einer Verschlechterung der Spezifität auf 72,39 % führte. Eine Erhöhung des vorgegebenen Normwertes der BG Nicht 0 von 60 % auf 70 % konnte eine Verbesserung der Sensitivität von 79,27 % zu 86,59 %, unter Abnahme der Spezifität von 89,47 % zu 80,26 %, erzielen.

Viele Studien beschäftigten sich bereits mit der Optimierung der Normwerte für die vWF-Diagnostik, wobei diese zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führten.

Trossaert et al. erhielten für einen vWF:Akt Grenzwert von 50 % eine Sensitivität bei 75 % und eine Spezifität bei 95 % [88]. De Vleechauwer und Devreese errechneten für vWF:Akt von 50 % eine Sensitivität von 94,1 % und Spezifität von 92,8 %. Da sie jedoch mit vWF:Akt von 60 % eine Sensitivität von 100 % mit einer Spezifität von 87,6 % erzielten, empfahlen sie diesen Grenzwert in weiteren Untersuchungen zu verwenden [89]. Vergleichbare Ergebnisse bei einem Grenzwert von 60 % lieferte auch die Studie von Salem et al. im Jahr 2007 [90].

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse, die Lasne et al. veröffentlichten, in denen sie eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97,7 % bei einem Grenzwert für vWF:Akt von lediglich 43,8 % erreichten [91]. Da sich die Herangehensweise an eine Diagnosestellung in den Studien unterscheidet, d.h. in einigen Fällen die Diagnose nur aufgrund der laborchemischen Untersuchungsergebnissen, in anderen Fällen unter Einbeziehung der Symptomatik und/oder der Familienanamnese getroffen wurde, können so die verschiedenen Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität erklärt werden. Zusätzlich wurden in den oben erwähnten Studien keine Unterscheidungen bezüglich der Blutgruppen vorgenommen sowie unterschiedlich grosse Patientenkollektive untersucht.

Aufgrund der deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität muss davon ausgegangen werden, dass die vWF:Akt Messung zwar richtungsweisend zu einer Diagnosestellung beitragen kann, jedoch kein sicheres Kriterium darstellt, durch das allein ein vWS diagnostiziert werden kann [49].

Die Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen der vWF:RiCo Messungen ergaben in Bezug auf den Normwert von 45 % für Patienten mit BG 0 schlechte Werte für die Sensitivität mit 65,08 %, jedoch eine sehr gute Spezifität von 94,07 %. Zu Gunsten der Sensitivität (88,10 %) wurde der Grenzwert auf 55 % angehoben, wobei die Verschlechterung der Spezifität auf 63,70 % in Kauf genommen wurde.

Bei Patienten mit BG Nicht 0 erzielte der eingesetzte Grenzwert von 60 % eine Sensitivität von 84,71 % und eine Spezifität von 79,01 %. Eine Erhöhung des Grenzwertes auf 70 % würde zu leichten Verbesserungen der Sensitivität auf 87,06 %, jedoch zu deutlicher Verschlechterung der Spezifität auf 65,43 % führen. Bei diesen

Patienten liegt in Bezug auf die Fehlklassifikationsrate bei einem Grenzwert für vWF:RiCo von 60 % der Anteil an Diagnosefehlern bei lediglich 18,07 %.

Die Anhebung des Grenzwertes auf 70 % würde zu einer Fehlklassifikationsrate von 23,49 % führen. Deshalb ist bei Patienten mit BG Nicht 0 die Beibehaltung des Normwertes für vWF:RiCo von 60 % zu empfehlen.

Sucker et al. untersuchten die Frage, ob anstelle der vWF:RiCo- die vWF:Akt Messungen als Diagnoseparameter bevorzugt werden sollten. Dafür spricht, dass sich die vWF:Akt-Messung durch bessere Reproduzierbarkeit und weniger Schwankungen im Vergleich zu vWF:RiCo-Messungen auszeichnet. Deshalb könnte zukünftig die vWF:Akt Messung zu einer ersten Funktionsbestimmung des vWF herangezogen werden [49]. Dabei wurde ebenfalls die Empfehlung ausgesprochen, vWF:RiCo-Messungen als Bestätigungstest erst dann durchzuführen, wenn die vWF:Akt Messungen einen Wert von  $< 60\%$  ergaben [89, 90]. Um eine bessere Bestimmung eines vWS zu ermöglichen, sollte allerdings die Testung mit allen verfügbaren Untersuchungsmethoden erfolgen und die Diagnose anhand der Kombination von Laborparametern aufgebaut werden [49, 88].

Entsprechend den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit ist für Patienten der Blutgruppe 0 in Bezug auf den Normwert von vWF:Akt und vWF:RiCo jeweils der Wert von 55 % zu empfehlen. Für Patienten der BG Nicht 0 empfiehlt sich, zwischen den Untersuchungsmethoden zu unterscheiden, so dass für vWF:Akt ein Grenzwert von 70 %, für vWF:RiCo von 60 % verwendet werden sollte.

Trotz dieser empfohlenen Normwerte konnte keine optimale Sensitivität und Spezifität erzielt werden. So wurden unter anderem Regressionsmodellgleichungen erstellt, die unabhängig von Normwerten zu berechnen sind. Dies könnte zukünftig von Vorteil sein,

da bisher weltweit noch keine einheitliche Vorgaben zu den Normwerten der laborchemischen Untersuchungen der vWF-Diagnostik festgelegt wurden [39].

## **5.2. FRAGESTELLUNG I**

*Korreliert die Bewertung der Anamnese der Blutungsneigung des Patienten durch den Arzt mit der Diagnosestellung eines von-Willebrand-Syndroms?*

Aufgrund der dokumentierten Blutungseinschätzung durch den Arzt stellte sich im Rahmen der Datenerhebung die Frage, in wie weit die Blutungsneigung einen Hinweis auf die Diagnose eines vWS geben kann. Dies wurde entsprechend der Einteilung der vWF-Diagnostik durch den Arzt in „normal“, „grenzwertig“ und „pathologisch“ untersucht. Die Ergebnisse wurden sowohl unabhängig von der Blutgruppe, als auch nach Trennung in die Blutgruppe 0 und Blutgruppe Nicht 0 betrachtet.

Dabei konnten keine Unterschiede der Blutungsneigung in Abhängigkeit der Blutgruppenzugehörigkeit festgestellt werden, wie andere Arbeiten ebenfalls zeigten [33, 79].

Bei ca. 45 % der Patienten bestand nach Einschätzung des Arztes eine Blutungsneigung. Weniger als die Hälfte dieser Patienten wiesen jedoch eine pathologische vWF-Diagnostik auf (Tabellen 6-8).

Hinsichtlich der Blutungseinschätzung liess sich zwar eine gute Sensitivität (zwischen 83,03 % und 86,50 %), dagegen nur eine schlechte Spezifität (zwischen 43,75 % und 55,06 %) erheben. Die Kombination aus Blutungseinschätzung durch den Arzt und vWF-Diagnostik ergab am Beispiel des Gesamtpatientenkollektivs eine gute Sensitivität

von 86,03 %, jedoch eine schlechte Spezifität von 42,86 % (Tabelle 5). Die Rate der Fehldiagnosen lag bei dieser Kombination bei 41,14 %.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Blutungseinschätzung durch den Arzt zwar in den Fällen von tatsächlich an vWS erkrankten Patienten richtig war, jedoch in Bezug auf Probanden mit „Kein Hinweis“ keinen guten Vorhersagewert aufwies. Dies stimmt mit den Arbeiten von J. E. Sadler überein, der wiederholt darauf hinwies, dass eine Assoziation von einer Blutungsneigung und erniedrigten vWF-Konzentrationen bei milden Ausprägungen rein zufällig ist. Die Symptome eines vWS seien nicht spezifisch für diese Erkrankung, sondern genauso häufig in der Allgemeinbevölkerung vorzufinden [35, 83, 92, 93]. Dean et al. gaben ebenfalls zu bedenken, dass die klinischen Manifestationen eines vWS sowohl innerhalb Erkrankter als auch Gesunder sehr häufig auftreten würde, so dass eine Differenzierung zwischen zufälliger Blutung und tatsächlichem Symptom sehr schwierig sei [50].

Die Blutungseinschätzung durch den Arzt ist entsprechend ihrer Natur subjektiv und deshalb fehleranfällig. Aus diesem Grund entwickelte die *VWF Subcommittee of the Standardization and Scientific Committee (SSC) of the International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* einen standardisierten Fragebogen zur Blutungsneigung, der inzwischen international für vWS validiert wurde [113].

Laborchemische Untersuchungen, zusammengefasst als vWF-Diagnostik, imponieren im Vergleich zu der Blutungseinschätzung durch den Arzt sowohl durch eine hohe Sensitivität (zwischen 78,63 % und 84,29 %) als auch eine sehr hohe Spezifität (zwischen 98,44 % und 99,18 %). Blutungsneigungen erweisen sich zwar als sensitiver Marker für ein vWS, allerdings wird wegen der schlechten Spezifität davon abgeraten,

eine positive Diagnose lediglich aufgrund der Blutungsneigung bei nur leicht erniedrigten vWF-Konzentrationen zu stellen.

Es wird diskutiert, ob eine leichte Konzentrationserniedrigung des vWF vielmehr als Risikofaktor für Blutungen angesehen, nicht jedoch als Hinweis auf ein vWS gewertet werden kann [33, 35, 92, 93].

### **5.3. FRAGESTELLUNG II**

*Welche Bedeutung hat die in vitro Blutungszeitmessung (PFA-100®) als Screening-Methode für die Diagnostik eines von-Willebrand-Syndroms?*

Obwohl durch die Verschlusszeitmessung mittels PFA-100® keine eindeutige Diagnose eines vWS getroffen werden, können durch pathologische Ergebnisse Rückschlüsse auf Störungen der primären Hämostase im Sinne eines vWS gezogen werden [44]. Die Screening-Methode PFA-100® zeichnet sich durch eine gute Sensitivität, jedoch eine schlechte Spezifität aus [29, 43, 44, 45, 48, 50, 88, 91, 94, 95]. Die publizierten Ergebnisse zu Sensitivität und Spezifität variieren zwischen 50 - 100 %, was durch verschieden gewählte Grenzwerte sowie unterschiedlich zusammengestellte Patientenkollektive der jeweiligen Studie erklärbar ist [44]. Patienten mit einem Typ 3 vWS können mit einer Sensitivität von 100 % ermittelt werden, während bei Patienten mit geringerer Ausprägung die Sensitivität entsprechend sinkt [96].

Mit dem vorliegenden Kollektiv wurden mehrere Grenzwerte für PFA:ADP und PFA:Epi, getrennt nach Blutgruppenzugehörigkeit, berechnet. Einige Studien zeigten, dass unterschiedliche Verschlusszeiten in Bezug auf die Blutgruppenzugehörigkeit

bestehen [44, 45, 85, 97]. In den vorliegenden Berechnungen ergaben sich in Hinblick auf die BG 0 und BG Nicht 0 zwar leichte Differenzen innerhalb der Sensitivitäten, ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nicht.

So errechnete sich bei dem vom Hersteller angegebenen Grenzwert für PFA:ADP von < 120 sec für Patienten mit BG 0 eine Sensitivität von 77,95 %. Für Patienten mit BG Nicht 0 konnte jedoch eine Sensitivität von 85,88 % erzielt werden.

Für BG 0 erscheint es notwendig, den Grenzwert von 120 sec auf 110 sec herabzusetzen, um somit eine Verbesserung der Sensitivität von 77,95 % auf 86,61 % zu erreichen. Bei Patienten mit BG Nicht 0 ist die Entscheidung jedoch nicht so eindeutig. Ein Schwellenwert von 120 sec für PFA:ADP ergab eine Sensitivität von 85,88 % mit einer Spezifität von 83,95 %. Eine Verringerung des Grenzwertes auf 110 sec würde eine bessere Sensitivität von 89,41 %, jedoch eine Verschlechterung der Spezifität auf 75,31 % bedeuten.

In Bezug auf PFA:Epi konnten durch eine Herabsetzung des Grenzwertes von < 170 sec auf < 160 sec für Patienten mit Blutgruppe 0 eine Sensitivität von 87,40 % (im Vergleich zu 83,46 % bei 170 sec) erreicht werden. Eine Verbesserung der Sensitivität wurde durch den niedrigeren Schwellenwert von < 160 sec ebenfalls bei Patienten mit BG Nicht 0 erzielt (92,86 % verglichen mit 88,10 % bei einem Grenzwert von < 170 sec). Die Spezifität lag bei diesem Wert (<160 sec) für BG Nicht 0 bei 63,75 %, dagegen bei BG 0 lediglich bei 43,38 %.

E. J. Favalaro wies nach, dass PFA:Epi bei mildereren Formen eines vWS sensitiver reagiere als PFA:ADP [45]. Patienten mit BG Nicht 0 weisen trotz einer Erniedrigung des vWF höhere Werte als im Vergleich zu Patienten mit BG 0 auf. Bei einem gesunden Probanden mit BG 0 sind demnach die vWF-Konzentrationen vergleichbar niedrig wie

die eines erkrankten Patienten mit BG Nicht 0. Damit würde durch PFA:Epi der gesunde Proband fälschlicherweise als „Krank“, der Patient mit BG Nicht 0 dagegen richtig als „Krank“ eingestuft. Diese Besonderheit kann den Unterschied von 20 % bei den Spezifitäten erklären.

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen von Ardillon et al., die Verschlusszeitmessung mittels PFA-100® als eine Screening-Methode zur Beurteilung einer Störung der primären Hämostase zu handhaben, erscheint es demnach sinnvoll, dass einheitliche Grenzwerte gewählt werden [43]. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv (n=606) wird für PFA:ADP daher zu einem Grenzwert von < 110 sec geraten, bei dem unabhängig der Blutgruppen eine Sensitivität von 87,30 % mit einer Spezifität von 63,30 % erzielt werden kann. Ein Grenzwert von < 160 sec wird für PFA:Epi empfohlen, womit eine Sensitivität von 89,30 %, jedoch eine Spezifität von lediglich 51,88 % erreicht werden kann.

Das PFA-100® System erscheint aufgrund der hohen Sensitivität und der weniger hohen Spezifität als Screening-Methode für Störungen der primären Blutgerinnung gut geeignet. Es sollte jedoch nicht als alleiniges Diagnosekriterium für ein vWS herangezogen werden [50].

#### **5.4. FRAGESTELLUNG III**

*Kann anhand der untersuchten spezifischen von-Willebrand-Faktor und Faktor VIII Messungen eine Modellgleichung entwickelt werden, die die Diagnosestellung des von-Willebrand-Syndroms erleichtert?*

Anhand der Laborparameter der speziellen vWF-Diagnostik wurden, getrennt nach Blutgruppenzugehörigkeit, je zwei Regressionsmodelle erstellt. Hinsichtlich der Signifikanzen der verwendeten Parameter wird deutlich, dass unterschiedliche Laborparameter abhängig von der Blutgruppe einen unterschiedlichen Einfluss auf die Diagnose eines vWS aufweisen. Um die folgenden Erklärungen besser zu verdeutlichen, werden die vier Regressionsmodelle an dieser Stelle noch einmal aufgeführt. Zur Erleichterung der Berechnung wurden diese in der Exponential-Funktion erhoben:

Blutgruppe 0:

Modell I.1:

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 101,49 \times 1,01 \times \mathbf{PFA:ADP} \times 0,978 \times \mathbf{FVIIIc} \times 0,914 \times \mathbf{vWF:RiCo}$$

Modell I.2:

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 45,74 \times 1,01 \mathbf{PFA:ADP} \times 0,902 \times \mathbf{vWF:RiCo}$$

Blutgruppe Nicht 0:

Modell II.1:

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 10,97 \times 1,019 \times \mathbf{PFA:Epi} \times 0,956 \times \mathbf{FVIIIc} \times 1,027 \times \mathbf{vWF:Ag} \times 0,935 \times \mathbf{vWF:Akt}$$

Modell II.2:

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 4,802 \times 1,019 \times \mathbf{PFA:Epi} \times 0,919 \times \mathbf{vWF:Akt}$$

In der Verteilung der Variablen in Abhängigkeit der Blutgruppen fällt auf, dass für Patienten der Blutgruppe 0 insbesondere die Aktivitätsbestimmung des vWF mittels vWF:RiCo sowie PFA:ADP-Messungen eine grosse Rolle spielen. Bei Patienten der Blutgruppe Nicht 0 dagegen überwiegt der Einfluss der Aktivitätsbestimmung des vWF mittels vWF:Akt sowie die PFA:Epi-Messungen.

Dementsprechend setzten sich die Variablen der BG 0 aus vWF:RiCo und PFA:ADP sowie für Modell I.1 zusätzlich aus FVIIIc zusammen.

Mittels Wald-Test wurde der größte Einfluss auf das Ergebnis im Modell I.1 der BG 0 auf die vWF:RiCo-Messungen zurückgeführt. Die Kombination aus vWF:RiCo- mit den PFA-100®-Messungen konnte in der vorliegenden Arbeit in den Regressionsberechnungen erfolgreich angewendet werden. Trossaert et al. kombinierten PFA-100®-Messungen mit vWF:RiCo und vWF:Akt zur Berechnung der jeweiligen Sensitivität. Mit PFA-100® und vWF:RiCo erzielten sie eine deutliche Verbesserung der Sensitivität. Die Kombination aus PFA-100® und vWF:Akt erbrachte ebenfalls eine Sensitivitätssteigerung [88]. Der hohe Einfluss des vWF:RiCo innerhalb der BG 0 Modelle (Modelle I.1 und I.2) lässt sich aus den Erkenntnissen zu den erniedrigten vWF-Konzentrationen bei BG 0 ableiten [82]. Favaloro et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Blutgruppen und der speziellen vWF-Diagnostik und kamen zu dem Ergebnis, dass vWF:RiCo bei Patienten mit BG 0 deutlich niedrigere Werte aufweist als bei Patienten mit BG Nicht 0 [86]. Dies konnte auch in einer Studie der chinesischen Forscher Chng et al. gezeigt werden [98].

Die Variablen der Blutgruppe Nicht 0 setzten sich aus PFA:Epi, vWF:Akt sowie für Modell II.1 zusätzlich aus FVIIIc und vWF:Ag zusammen.

Warum vWF:Akt eher zur Bestimmung der Diagnose von Patienten der Blutgruppen A, B, AB herangezogen werden sollte, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Möglicherweise ist vWF:RiCo bei niedrigeren vWF-Konzentrationen ein besseres Diagnosekriterium als vWF:Akt, wie es bei Patienten mit BG 0 verglichen mit BG Nicht 0 der Fall ist [86, 98]. Aus den Korrelationsberechnungen der vorliegenden Arbeit ist ersichtlich, dass ein guter Zusammenhang zwischen den beiden Methoden zur Aktivitätsbestimmung des vWF (vWF:RiCo und vWF:Akt) besteht. Dies konnte ebenfalls in anderen Studien gezeigt werden [88, 99, 100]. Dass die vWF:Akt Messung in Zukunft die Bestimmung des vWF:RiCo als Diagnosekriterium ablösen soll, muss jedoch klar abgelehnt werden [99]. Dafür wird auf die logistischen Regressionsmodelle der vorliegenden Arbeit verwiesen, in denen deutliche Unterschiede bezüglich der beiden Methoden sichtbar wurden.

In Bezug auf die Messungen mittels PFA-100® ergab sich innerhalb der Regressionmodelle für Patienten mit BG 0 ein größerer Einfluss von PFA:ADP auf die Diagnosestellung eines vWS. Für Patienten mit BG Nicht 0 dagegen lag der größere Einfluss bei PFA:Epi.

Daraus lässt sich der Schluss ableiten, dass PFA:ADP Messung bei Patienten mit BG Nicht 0 an Sensitivität verlieren könnten, da hier höhere vWF-Konzentrationen vorliegen. Die PFA:ADP Verschlusszeitmessung stellt daher ein besseres Diagnosekriterium bei Patienten mit BG 0 mit niedrigeren vWF-Konzentrationen dar.

Vergleichbare Ergebnisse lieferten die Arbeiten von E. J. Favaloro, die nachwiesen, dass PFA:Epi bei milden Erniedrigungen der vWF-Konzentrationen sensitiver reagierte, verglichen mit den Verschlusszeitmessungen (VZM) durch PFA:ADP [44, 45, 94, 96]. Daraus kann abgeleitet werden, dass PFA:ADP bei stärker erniedrigten vWF-

Konzentrationen früher anschlägt und somit eher zur Beurteilung der Patienten mit BG 0 herangezogen werden kann [45]. Er zeigte 2006, dass im Falle eines Typ 1 vWS mit leicht erniedrigtem vWF eine pathologische VZM häufiger durch PFA:Epi verzeichnet werden konnte, als im Vergleich durch PFA:ADP [44]. 2008 untersuchte er die VZM in Abhängigkeit der Blutgruppen und dokumentierte bei Patienten mit BG 0 eine längere VZM als bei Patienten mit BG Nicht 0 [45], was bereits 2002 durch die Arbeit von Buyukasik et al. festgestellt wurde [101]. Nitu-Whalley et al. zeigten anhand ihrer Studie, dass die VZM des PFA:ADP deutlicher auf quantitative Störungen reagierte als im Vergleich zu PFA:Epi [95].

Lippi et al. und Dean et al. untersuchten abhängig von der Blutgruppe die Sensitivität von PFA:ADP und PFA:Epi bei Kindern. Dabei konnten verlängerte VZM bei Kindern mit BG 0 mit PFA:Epi nachgewiesen werden [97]. Bei nur leichten vWF-Konzentrationserniedrigungen, entsprechend BG Nicht 0, reagierte jedoch PFA:ADP sensitiver [50].

Aus der Annahme von Flood et al. sowie E. J. Favaloro, dass die vWF-Konzentration mit dem Alter ansteigt [34] und die Verschlusszeiten sich verkürzen [44], folgt, dass Kinder niedrigere vWF-Konzentrationen aufweisen als Erwachsene. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass im Kindesalter mit stark erniedrigtem vWF die PFA:ADP Messung ebenso sensitiv auf diese Erniedrigung reagiert, wie bei Patienten mit BG 0 und entsprechend niedrigen vWF-Konzentrationen. Im Erwachsenenalter mit steigenden vWF-Konzentrationen, demzufolge nur noch leichten Erniedrigungen, ist davon auszugehen, dass sich die Sensitivität zu Gunsten des PFA:Epi verschiebt und diese Messungen wie in den Modellen der BG Nicht 0 (Modelle II.1 und II.2) mehr Einfluss auf die Diagnose haben.

Der Einfluss des FVIII in den Modellen I.1 und II.1 lässt sich auf die hoch pathologischen Laborparameter der Patienten mit Typ 2 und Typ 3 vWS zurückführen. Eine starke Erniedrigung der vWF-Konzentration ist mit einer deutlichen Konzentrationsminderung von FVIII verbunden [30, 63].

Bei nur geringer Erniedrigung der vWF-Konzentration, wie bei Patienten mit Typ 1 vWS fällt die Änderung der FVIIIc nicht so sehr ins Gewicht. Daraus lässt sich die Abwesenheit des FVIII in den Modellgleichungen I.2 und II.2 erklären.

Mit den ROC-Analysen (Tabellen 30-33) wurden die aufgestellten Regressionsmodelle mit den Ergebnissen der PFA-100® Verschlusszeitmessung als Diagnosekriterium verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Modelle ein sehr gutes Verfahren darstellen, um ein vWS zu diagnostizieren. Für die Modelle der BG 0 ergaben sich AUC-Bereiche von 89,4 % bzw. 87,4 % (Modell I.1 bzw. Modell I.2). Diese waren dem Diagnoseverfahren PFA-100® überlegen. Ähnliche Ergebnisse konnten mit den Modellen für BG Nicht 0 erreicht werden, wobei hier AUC-Bereiche von 94 % bzw. 94,6 % (Modell II.1 bzw. Modell II.2) erzielt wurden. Die Überlegenheit gegenüber PFA-100® konnte damit ebenfalls gezeigt werden.

In der Vergangenheit beschäftigten sich bereits Studien mit der Erstellung von logistischen Regressionsmodellen. So präsentierten beispielsweise Bucciarelli et al. eine Modellgleichung mit den Variablen aus Alter, Blutungsneigung, Familienanamnese, Geschlecht, vWF:RiCo und Blutgruppe. Damit konnte ein AUC-Bereich von 95 % erreicht werden [78]. Die Verwendung von Familienanamnese und Blutungsneigung sind jedoch subjektive Variablen, die nicht durch laborchemische Untersuchungen bestätigt werden können. Der vorliegenden Arbeit lagen zwar nach Angaben der

Patienten Daten zur Familienanamnese vor, da aber der Fokus auf reine laborchemische Untersuchungsmodelle gerichtet wurde, fand ein möglicher Einfluss der Familienanamnese keine Berücksichtigung.

Castaman et al. stellten ein Regressionsmodell anhand der Daten von Alter, Geschlecht, Messwerten von PFA:ADP und vWF:RiCo auf. PFA:Epi und vWF:Akt wurden in diesem Modell nicht aufgenommen, da sie davon ausgingen, dass PFA:ADP und vWF:RiCo als positive Vorhersage in Bezug auf eine Blutungsneigung aussagekräftiger sind [46]. Wie jedoch in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, gibt es bedeutende Unterschiede aufgrund der Blutgruppenzugehörigkeit hinsichtlich des Vorhersagewertes der Aktivitätsmessungen mittels vWF:RiCo und vWF:Akt sowie der PFA-100® Messungen mittels PFA:ADP und PFA:Epi.

Trotz der hier vorgestellten Regressionsmodelle sind im Falle von grenzwertigen vWF-Konzentrationen Schwierigkeiten mit einer eindeutigen Diagnosestellung denkbar. Diesbezüglich schlugen bereits J. E. Sadler und Tosetto et al. vor, diese Patienten nicht mit dem Stigma einer möglichen Erkrankung zu belasten, sondern die grenzwertige Erniedrigung des vWF lediglich als Risikofaktor zu betrachten [35, 92, 102]. Biron et al. untersuchten in ihrer Studie Patienten mit einem milden Typ 1 vWS, die sich operativen Eingriffen zu unterziehen hatten. Hierbei konnten sie keine auffälligen Blutungssymptome feststellen [103]. Es ist daher in Betracht zu ziehen, für diese fraglichen Patienten lediglich ein Risiko zur Blutungsneigung anzunehmen.

## **5.5. AUSBLICK**

Die von Bucciarelli et al. und Castaman et al. vorgeschlagenen Modelle beinhalten beide die Auswirkung des Alters auf die Diagnose. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Konzentration des vWF mit zunehmendem Alter steigt [33, 34, 44, 45, 77, 86, 104]. Dabei wurde besonders bei männlichen Patienten >55 J. eine Erhöhung des vWF mit gleichzeitig erniedrigter VZM nachgewiesen [44, 45]. Rydz et al. stellten daraufhin in Frage, ob aufgrund steigender Konzentrationen die Diagnostik eines vWS im Alter wiederholt werden sollte. Jedoch verwiesen sie auf die Arbeit von Tosetto et al., in der nachgewiesen wurde, dass trotz veränderter Konzentrationen des vWF die Blutungsneigung mit steigendem Alter unverändert bleibt [33, 77]. Sanders et al. konnten in ihrer Studie die gleichbleibende und altersunabhängige Blutungsneigung bestätigen [104].

Eine Aufteilung der hier vorgeschlagenen Modelle in Kinder und Erwachsene bzw. Berücksichtigung des Alters als ein weiterer Parameter könnte eine Möglichkeit sein, diese Arbeit fortzuführen.

Die Daten der vorliegenden Arbeit sind nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung zu werten, sondern beziehen sich auf ein spezielles Patientenkollektiv. Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung sind demnach nicht möglich. Es können in Bezug auf die Diagnose nur Tendenzen angegeben werden. Die hier aufgeführten logistischen Regressionsmodelle können als Grundlage für weitere Studien an Patientenkollektiven dienen, um den vorgestellten neuen diagnostischen Ansatz zu verifizieren.

## **6. ZUSAMMENFASSUNG**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand logistischer Regressionsmodelle einer eindeutigen Diagnosestellung des angeborenen von-Willebrand-Syndroms näher zu kommen. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 606 Patienten der hämostaseologischen Ambulanz der LMU München untersucht. Dabei wurden die laborchemischen Untersuchungsergebnisse, die durch den behandelnden Arzt dokumentierten Blutungsneigungen sowie die Blutgruppen der Patienten berücksichtigt. Die Arbeit und die darin beschriebenen Untersuchungen befasst sich ausschliesslich mit Patienten mit angeborenem von-Willebrand-Syndrom. Patienten mit einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom wurden in der Datenbank nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können demnach nicht auf Patienten mit erworbenem vWS angewandt werden.

Mit der Bearbeitung der Daten wurde deutlich, dass in Hinblick auf die spezielle vWF-Diagnostik, aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Blutgruppen eine entsprechende Anpassung der jeweiligen Grenzwerte der vWF-Labor-Diagnostik an die Blutgruppen empfohlen werden sollte.

Für die Messmethoden der Aktivitätsbestimmung des vWF empfiehlt sich daher für die vWF:Akt Messungen ein Grenzwert von 55 % bei BG 0 und von 70 % bei BG Nicht 0 zu verwenden. Die Anpassung der Grenzwerte der vWF:RiCo Messungen sollten für BG 0 bei 55 % und BG Nicht 0 bei 60 % erfolgen. In Anbetracht der in der Literatur beschriebenen verschiedenen Normwerte, ist die Einführung eines Grenzbereiches für einzelne Laborparameter zu diskutieren.

In dieser Arbeit galt besonderes Augenmerk den PFA-100® Verschlusszeitmessungen mittels PFA:ADP und PFA:Epi. Es zeigte sich, dass bei PFA:ADP und PFA:Epi als Laborparameter für sich betrachtet kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutgruppen besteht. Demnach können hierfür als Screening-Methode einheitliche Grenzwerte angenommen, welche unabhängig der Blutgruppenzugehörigkeit für PFA:ADP mit  $< 110$  sec und für PFA:Epi  $< 160$  sec vorgeschlagen werden.

Um die laborchemischen Ergebnisse der PFA-100® Verschlusszeitmessungen in Zusammenhang mit Konzentration und Aktivitätsbestimmung des vWF als Diagnosekriterium werten zu können, muss jedoch, wie gezeigt werden konnte die Blutgruppe des Patienten bekannt sein.

Somit wurden anhand der Daten zu den Laborparametern der Patienten, nach Blutgruppen getrennt, jeweils zwei logistische Regressionmodelle aufgestellt. Relevante Variablen waren hierbei die PFA-100® Verschlusszeitmessungen mittels PFA:ADP und PFA:Epi, die Aktivitätsbestimmungen mittels vWF:Akt und vWF:RiCo sowie Konzentrationen von FVIII und vWF:Ag. Für Patienten der Blutgruppe 0 zeigte die Kombination aus PFA:ADP und vWF:RiCo den grössten Einfluss auf die Diagnosestellung eines vWS, wohingegen für Patienten der Blutgruppe Nicht 0 insbesondere die Variablen PFA:Epi und vWF:Akt zur Differenzierung zwischen „Kein Hinweis“ und „Krank“ entscheidend ist.

Eine Anpassung der Modelle an Altersgruppen wäre denkbar, um eine weitere Verbesserung zu erreichen.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Lassila R, Lindberg O. Erik von Willebrand. *Haemophilia*. 2013; 19: 643-647
2. Nilsson IM. The history of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 1999; 5(2): 7-11
3. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thrombosis Research*. 2014; 134: 4-9
4. Bertrop E. Erik von Willebrand. *Thrombosis Research*. 2007; 120: 3-4
5. Sporn LA, Chavin SI, Marder VJ, Wagner DD. Biosynthesis of von Willebrand protein by human megakaryocytes. *J Clin Invest* 1985;76: 1102-1106
6. Pötzsch B, Madlener K. *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. 2. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg 2010; 23 S. 228-234
7. Nuyttens BP, Thijs T, Deckmyn H, Broos K. Platelet adhesion to collagen. *Thrombosis Research*. 2011; 127(2): 26-29
8. George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355: 1531–39
9. Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, et al. Glycoprotein Ib-IX-V. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2003; 3: 1170–1174
10. Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2001; 14(2): 257-279
11. Ruggeri ZM. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thrombosis Research*. 2007; 120: 5-9
12. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thrombosis Research*. 2004; 114: 447-453
13. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 683-694
14. Norris LA. Blood coagulation. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2003; 17(3): 369-383
15. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000; 355: 1627-1632
16. Pötzsch B, Madlener K. *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. 2. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg 2010; 1 S. 8-12
17. Preissner KT. Physiologie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. *Hämostaseologie*. 2008; 28: 259-271

18. Monroe DM, Hoffmann M. What does it take to make the perfect clot? *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 41-48
19. De Wit TR, van Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2001; 14(2): 241-255
20. Yee A, Kretz CA. von Willebrand factor: form of function. *Semin Thromb Haemost.* 2014; 40(1): 17-27
21. Chauhan AK, Walsh MT, Zhu G, et al. The combined roles of ADAMTS13 and VWF in murine models of TTP, endotoxemia, and thrombosis. *Blood.* 2008; 111: 3452-3457
22. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu. Rev. Cell Bio.* 1990; 6: 217-246
23. Pötzsch B, Madlener K. *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie.* 2. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg 2010; 7 S. 68-72
24. Sakariassen SK, Bolhuis PA, Sixma JJ. Human blood platelet adhesion to artery subendothelium is mediated by factor VIII - von Willebrand factor bound to the subendothelium. *Nature* 1979; 279: 636-638
25. Reininger AJ. VWF attributes - impact on thrombus formation. *Thrombosis Research.* 2008; 122(4): 9-13
26. Lenting PJ, van Mourik JA, Mertens K. The life cycle of coagulation factor VIII in view of its structure and function. *Blood.* 1998; 92(11): 3983-3996
27. Favaloro EJ. von Willebrand disease: local diagnosis and management of a globally distributed bleeding disorder. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(5): 440-455
28. Swystun LL, Lillicrap D. How much do we really know about von Willebrand disease? *Curr Opin Hematol.* 2016; 23: 471-478
29. Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Laboratory tests used to help diagnose von Willebrand disease: an update. *Pathology.* 2016; 48(4): 303-318
30. Sadler JE, Budde U, Eikenboom CJ, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand factor. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 2103-2114
31. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 160-174

32. Springer TA. Von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood*. 2014; 124(9): 1412-1425
33. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 766-773
34. Flood VH, Christopherson PA, Gill JC, et al. Clinical and laboratory variability in a cohort of patients diagnosed with type 1 VWD in the United States. *Blood*. 2016; 127(20): 2481-2488
35. Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood*. 2003; 101: 2089-2093
36. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: an international, multi center study. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 2619-2626
37. Siboni SM, Biguzzi E, Caiani V, et al. Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2016; 22: 564-569
38. Patzke J, Schneppenheim R. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease. *Hämostaseologie*. 2010; 30: 203-206
39. Quiroga T, Goycoolea M, Belmont S, et al. Quantitative impact of using different criteria for the laboratory diagnosis of type 1 von Willebrand disease. *J Thromb Hemost*. 2014; 12: 1238-1243
40. Williams M, Patel J. Von Willebrand disease: diagnosis and management. *Paediatrics and Child Health*. 2015; 25(8): 354-359
41. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R. Description of an In Vitro Platelet Function Analyzer-PFA-100. *Semin Thromb Hemost*. 1995; 21(2): 106-112
42. Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100® System. *Semin Thromb Hemost*. 1995; 21(2): 113-121
43. Ardillon L, Ternisien C, Fouassier M, et al. Platelet function analyser (PFA-100) results and von Willebrand factor deficiency: a 16-year 'real-world' experience. *Haemophilia*. 2015; 21: 646-652
44. Favaloro EJ. The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: A concise review. *Semin Thromb Hemost*. 2006; 32: 537-545

45. Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Semin Thromb Hemost.* 2008; 34: 709-733
46. Castaman G, Tosetto A, Goodeve A, et al. The Impact of bleeding history, von Willebrand factor and PFA-100® on the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from the European study MCMDM-1VWD. *British Journal of Haematology.* 2010; 151: 245-251
47. Favaloro EJ. Laboratory assessment as a critical component of the appropriate diagnosis and sub-classification of von Willebrand's disease. *Blood Reviews.* 1999; 13: 185-204
48. Favaloro EJ. Appropriate laboratory assessment as a critical facet in the proper diagnosis and classification of von Willebrand disorder. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2001; 14 (2): 299-319
49. Sucker C, Senft B, Scharf RE. Determination of von Willebrand Factor Activity: Evaluation of the HaemosILT™ Assay in comparison with established procedures. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2006; 12(3): 305-310
50. Dean JA, Blanchette VS, Carcao MD, et al. von Willebrand disease in a pediatric-based population-comparison of type 1 diagnostic criteria and use of the PFA-100® and a von Willebrand factor/Collagen-binding assay. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 401-409
51. Favaloro EJ. Rethinking the diagnosis of von Willebrand disease. *Thrombosis Research.* 2011; 127(2): 17-21
52. Favaloro EJ, Bonar RA, Meiring M, et al. Evaluating errors in the laboratory identification of von Willebrand disease in the real world. *Thrombosis Research.* 2014; 134: 393-403
53. Pötzsch B, Madlener K. *Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie.* 2. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg 2010; 30 S. 355-360
54. Eghbali A, Melikof L, Taherahmadi H, Bagheri B. Efficacy of tranexamic acid for the prevention of bleeding in patients with von Willebrand disease and Glanzmann thrombasthenia: a controlled, before and after trial. *Haemophilia.* 2016; 22: 423-426
55. Franchini M. Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. *Blood Transfusion.* 2008; 6(2): 33-38

56. Windyga J, Dolan G, Altisent C. Practical aspects of factor concentrate use in patients with von Willebrand disease undergoing invasive procedures: a European survey. *Haemophilia*. 2016; 22: 739–751
57. Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2012; S. 133-134
58. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM et al. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thrombosis Research*. 1989; 53: 387-394
59. Sodetz JM, Paulson JC, McKee PA. Carbohydrate composition and identification of blood group A, B and H oligosaccharide structures on human Factor VIII/Von Willebrand Factor. *The Journal of Biol Chem*. 1979; 254(21): 10754-10760
60. O'Donnell JS, McKinnon TAJ, Crawley JTB, et al. Bombay phenotype is associated with reduced plasma-VWF levels and an increased susceptibility to ADAMTS13 proteolysis. *Blood*. 2005; 106: 1988-1991
61. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 1987; 69: 1691-1695
62. Shima M, Fujimura Y, Nishiyama T, et al. ABO blood group genotype and plasma von Willebrand factor in normal individuals. *Vox Sang*. 1995; 68: 236-240
63. O'Donnell JO, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med*. 2001; 11: 343-351
64. Neufassung der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboriumsmedizinischer Untersuchungen - Rili-BÄK“- Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014; 111(38): 1585-1618
65. DIN EN ISO 9001:2008: Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen. Beuth Verlag GmbH. Berlin 2008
66. Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1345-1350
67. Just S. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: The Past, Present, and Future State of Play for von Willebrand Factor Assays that Measure Platelet Binding Activity, with or without Ristocetin. *Semin Thromb Hemost*. 2017; 43: 75-91

68. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, et al. Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. 12. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg 2008; S. 298-300
69. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, et al. Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung. 12. Auflage. Springer. Berlin Heidelberg 2008; S. 306-309
70. Cleff T. Deskriptive Statistik und moderne Datenanalyse. Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA. 1. Auflage. Dr. Th. Gabler Verlag. Wiesbaden 2008; S. 90
71. Stahel WA. Statistische Datenanalyse. Eine Einführung für Naturwissenschaftler. 5. Auflage. Friedr. Vieweg & Sohn Verlag. Wiesbaden 2008; S. 82-83
72. Büning H, Trenkler G. Nichtparametrische statistische Methoden. 2. Auflage. Walter de Gruyter Verlag. Berlin-New York 1994; S. 91
73. Büning H, Trenkler G. Nichtparametrische statistische Methoden. 2. Auflage. Walter de Gruyter Verlag. Berlin-New York 1994; S. 385
74. Cleff T. Deskriptive Statistik und moderne Datenanalyse. Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA. 1. Auflage. Dr. Th. Gabler Verlag. Wiesbaden 2008; S. 112-118
75. Büning H, Trenkler G. Nichtparametrische statistische Methoden. 2. Auflage. Walter de Gruyter Verlag. Berlin-New York 1994; S. 321-322
76. James AH, Eikenboom J, Federici AB. State of the art: von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2016; 22(5): 54–59
77. Rydz N, Grabell J, Lillcrap D, James PD. Changes in von Willebrand factor level and von Willebrand activity with age in type 1 von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2015; 21: 636-641
78. Bucciarelli P, Siboni SM, Stufano F, et al. Predictors of von Willebrand disease diagnosis in individuals with borderline von Willebrand factor plasma levels. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 228–236
79. Gill JC, Flood VH, Christopherson PA, et al. The Management of Bleeding Risk in Von Willebrand Disease: Should Blood Group O Make a Difference? *Blood*; 2014; 124(21): 2829

80. Govorov I, Ekelund L, Chaireti R, et al. Heavy menstrual bleeding and health-associated quality of life in women with von Willebrand disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016; 11: 1923-1929
81. Kadir RA, Davies J. Hemostatic disorders in women. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1): 170–179
82. Sousa NC, Anicchino-Bizzacchi JM, Locatelli MF, et al. The relationship between AB0 groups and subgroups, factor VIII and von Willebrand factor. *Haematologica*. 2007; 92: 236-239
83. Sadler JE, Rodeghiero F. Provisional criteria for the diagnosis of VWD type 1. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 775-777
84. Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*. 1987; 69(2): 454-459
85. Moeller A, Weippert-Kretschmer M, Prinz H, Kretschmer V. Influence of AB0 blood groups on primary hemostasis. *Transfusion*. 2001; 41: 56-60
86. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J., et al. Reassessment of AB0 blood group, sex and age on laboratory parameters used to diagnose von Willebrand disease. *Am J Clin Pathol*. 2005; 124: 910-917
87. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Impact of plasma von Willebrand factor levels in the diagnosis of type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1VWD). *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 715-721
88. Trossaert M, Ternisien C, Lefrancois A, et al. Evaluation of an automated von Willebrand factor activity assay in von Willebrand disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011; 17(6): 25-29
89. De Vleeschauwer A, Devreese K. Comparison of a new automated von Willebrand factor activity assay with an aggregation von Willebrand ristocetin cofactor activity assay for the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2006; 17: 353-358
90. Salem RO, Van Cott EM. A new automated screening assay for the diagnosis of von Willebrand disease. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127: 730-735
91. Lasne D, Dey C, Dautzenberg MD, et al. Screening for von Willebrand disease: contribution of an automated assay for von Willebrand factor activity. *Haemophilia*. 2012; 18: 158-163

92. Sadler JE. Slippery criteria for von Willebrand disease type 1. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1720-1723
93. Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *American Society of Hematology.* 2009; 106-112
94. Favaloro EJ. Utility of the PFA-100® for assessing bleeding disorders and monitoring therapy: a review of analytical variables, benefits and limitations. *Haemophilia.* 2001; 7: 170-179
95. Nitu-Whalley IC, Lee CA, Brown SA, et al. The role of the platelet function analyses (PFA-100™) in the characterization of patients with von Willebrand's disease and its relationships with von Willebrand factor and the ABO blood group. *Haemophilia.* 2003; 9: 298-302
96. Favaloro EJ. The platelet function analyser (PFA)-100 and von Willebrand disease: a story well over 16 years in the making. *Haemophilia.* 2015; 21: 642-645
97. Lippi G, Franchini M, Brocco G, Manzato F. Influence of the ABO blood type on the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 369-370
98. Chng WJ, Yip CYC, Baliwag MB, Liu TC. Differential effect of the ABO blood group on von Willebrand factor collagen binding activity and ristocetin cofactor assay. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2005; 16: 75–78
99. Geisen U, Zieger B, Nakamura L, et al. Comparison of von Willebrand factor (VWF) activity VWF:Ac with VWF ristocetin cofactor activity VWF:RCo. *Thrombosis Research.* 2014; 134: 246-250
100. Favaloro EJ, Mohammed S. Towards improved diagnosis of von Willebrand disease: comparative evaluations of several automated von Willebrand factor antigen and activity assay. *Thrombosis Research.* 2014; 134: 1292-1300
101. Buyukasik Y, Karakus S, Goker H. Rational use of the PFA-100 device for screening of platelet function disorders and von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 2002; 13: 349-353
102. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Evidence-based diagnosis of type 1 von Willebrand disease: a Bayes theorem approach. *Blood.* 2008; 111: 3998-4003
103. Biron C, Mahieu B, Rochette A, et al. Preoperative screening for von Willebrand disease type 1: low yield and limited ability to predict bleeding. *J Lab Clin Med.* 1999; 134: 605-609

104. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BAP, et al. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. J Thromb Haemost. 2014; 12: 1066-1075
105. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/086-004l\\_S2k\\_Thrombozytopathien\\_Therapie\\_2014-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/086-004l_S2k_Thrombozytopathien_Therapie_2014-04.pdf) am 15.10.2016
106. <https://www.instand-ev.de> am 12.10.2017
107. <http://www.ecat.nl> am 12.10.2017
108. <https://basicmedicalkey.com/hemostasis/> Chapter 59, Figure 59-6 am 31.08.2018
109. <http://homepage.ruhr-uni-bochum.de/stephen.berman/Statistik/Inferenz.html> am 30.06.16
110. <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html> am 30.07.16
111. <http://www.methodenberatung.uzh.ch/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html> am 30.07.16
112. [http://felix-bittmann.de/downloads/artikel/einfuehrung\\_logit\\_regression\\_mit\\_SPSS.pdf](http://felix-bittmann.de/downloads/artikel/einfuehrung_logit_regression_mit_SPSS.pdf) am 02.08.16
113. [https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/bleeding\\_type1\\_vwd.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.isth.org/resource/resmgr/ssc/bleeding_type1_vwd.pdf) am 31.08.2018

## **8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ADAMTS13	A disintergin and metalloprotease with thrombospondin motif 13
ADP	Adenosindiphosphat
AK	Antikörper
BG 0	Blutgruppe 0
BG Nicht 0	Blutgruppe A, B, AB
BS	Blutungs-Score
CBA	Kollagen-Bindungsfähigkeit
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
FVIII	Faktor VIII
FVIIIc	Faktor VIII Konzentration
GP	Glykoprotein
GP-Ib-Rezeptor	Glykoprotein-Ib-V-IX-Rezeptor
KI	Konfidenzintervall
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
PFA-100®	Plättchen-Funktions-Analysator
PFA:ADP	Kollagen-Adenosindiphosphat Messung mit PFA-100®
PFA:EPI	Kollagen-Epinephrin Messung mit PFA-100®
vWF	von-Willebrand-Faktor
vWS	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
vWF:Ag	von-Willebrand-Faktor-Antigen
vWF:Akt	von-Willebrand-Faktor-Aktivität
vWF.RiCo	Ristocetin-Kofaktor-Aktivität
VZM	Verschlusszeitmessung
WPK	Weibel-Palade-Körperchen

## **9. ABBILDUNGS- UND TABELLEN-VERZEICHNIS**

### **9.1. ABBILDUNGEN**

1. Schematische Darstellung der thrombozytären Gerinnung [13].....	10
2. Schematische Darstellung der plasmatischen Gerinnung (nach Quelle 5).....	11
3. Schematische Darstellung des vWF-Monomers (A) sowie den dazugehörigen Bindungsstellen (B) [10].....	13
4. Schematische Darstellung des vWF unter verschiedenen Scherkräften bei (a) 2.000-5.000/s, (b) 10-1.000/s, (c) > 5.000/s [25].....	15
5. Schematische Darstellung der Verschlusszeitmessung mittels Plättchen-Funktions- Analysator (PFA-100®) [108].....	36
6. Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe (vgl. Tab. 1).....	47
7. Verteilung des Patientenkollektiv entsprechen der Typisierung des vWS, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe.....	50
8. Verteilung des Patientenkollektiv entsprechen der Typisierung des vWS, getrennt nach Blutgruppe 0, Blutgruppen A, B, AB sowie unbekannter Blutgruppe.....	51
9. Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppe 0 (vgl. Tab. 3).....	52
10. Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (vgl. Tab. 4).....	53
11. Vergleich der Messwerte der Methoden vWF:Akt Kit der Firma Instrumentation Laboratory® (vwfAkt IL) und INNOVANCE® VWF Ac der Firma Siemens® (vwfAkt Inno).....	55

12. Vergleich der Messwerte der Methoden vWF:RiCo Kit der Firma Instrumentation Laboratory® (RiCo IL) und BC® von-Willebrand-Reagenz der Firma Siemens® (RiCo Siemens).....	56
13. Streudiagramme zur Veranschaulichung der Korrelationen der Laborparameter am Beispiel PFA:ADP. Für PFA:ADP zu a) PFA:Epi, b) vWFAktMessung (vWF:Akt), c) vWF:RiCoMessung (vWF:RiCo), d) vWF:Ag und e) FVIIIc, getrennt nach Blutgruppe 0, Blutgruppen A, B, AB sowie unbekannter Blutgruppe.....	66
14. Streudiagramme zur Veranschaulichung der Korrelationen der Laborparameter am Beispiel von PFA:Epi. Für PFA:Epi zu a) PFA:ADP, b) vWFAktMessung (vWF:Akt), c) vWF:RiCoMessung (vWF:RiCo), d) vWF:Ag und e) FVIIIc, getrennt nach Blutgruppe 0, Blutgruppen A, B, AB sowie unbekannter Blutgruppe.....	67
15. Verteilung des Patientenkollektivs (n=579) bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt mit „nein“ (keine Blutungsneigung), „ja“ (Blutungsneigung vorhanden) sowie „fragliche“ Blutungsneigung, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, unabhängig der Blutgruppe (vgl. Tab. 17).....	68
16. Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt mit „nein“ (keine Blutungsneigung), „ja“ (Blutungsneigung vorhanden) sowie „fragliche“ Blutungsneigung, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=315) (vgl. Tab. 18).....	70
17. Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt mit „nein“ (keine Blutungsneigung), „ja“ (Blutungsneigung vorhanden) sowie „fragliche“ Blutungsneigung, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=178) (vgl. Tab. 19).....	71

18. Verteilung der Messwerte für PFA:ADP innerhalb des Gesamtkollektivs (n=606), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“, unabhängig der Blutgruppe.....	77
19. Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=263), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“.....	80
20. Verteilung der Messwerte für PFA:ADP der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=166), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“.....	83
21. Verteilung der Messwerte für FA:Epi innerhalb des Gesamtkollektivs (n=604), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“, unabhängig der Blutgruppe.....	86
22. Verteilung der Messwerte für PFA:Epi für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=325), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“.....	89
23. Verteilung der Messwerte für PFA:Epi für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=191), nach „Kein Hinweis“, „Krank“ sowie „Verdacht auf“.....	91
24. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:RiCo in Modell I.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261).....	96
25. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:ADP in Modell I.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261).....	96
26. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable FVIIIc in Modell I.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261).....	97
27. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:RiCo in Modell I.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=242).....	99

28. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:ADP in Modell I.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppe 0 (n=242).....	99
29. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:Epi in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156).....	102
30. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:Akt in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156).....	102
31. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable FVIIIc in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156).....	103
32. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:Ag in Modell II.1, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156).....	103
33. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable PFA:Epi in Modell II.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=134).....	105
34. Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für „Krank“ in Abhängigkeit der Variable vWF:Akt in Modell II.2, unter Berücksichtigung der Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=134).....	105
35. ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell I.1 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppe 0 (n=261).....	106
36. ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell I.2 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppe 0 (n=242).....	107

37. ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell II.1 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=156).....	108
38. ROC-Kurven für das logistische Regressionsmodell: Modell II.2 sowie Messwerte von PFA:ADP und PFA:Epi für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=134).....	109

## **9.1. TABELLEN**

1. Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe.....	48
2. Verteilung des Patientenkollektiv entsprechen der Typisierung des vWS, in Abhängigkeit des Geschlechts, unabhängig der Blutgruppe (vgl. Abb. 5).....	49
3. Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppe 0.....	52
4. Verteilung des Patientenkollektivs in „Kein Hinweis“, „Krank“, „Verdacht auf“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB.....	54
5. Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 45 %...57	
6. Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 35 %...57	
7. Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 55 %...58	

8. Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 60 %.....	59
9. Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 50 %.....	59
10. Verteilung der Messwerte für vWF:Akt, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:Akt von 70 %.....	60
11. Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 45 %.....	61
12. Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 35 %.....	61
13. Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 55 %.....	62
14. Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 60 %.....	63
15. Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 50 %.....	63

16. Verteilung der Messwerte für vWF:RiCo, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für die Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert vWF:RiCo von 70 %.....	64
17. Verteilung des Patientenkollektivs (n=579) bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, unabhängig der Blutgruppe.....	69
18. Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=315).....	70
19. Verteilung bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt, in Abhängigkeit der Zusammenschau der vWF-Diagnostik durch den Arzt, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=178).....	72
20. Verteilung der Patienten bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt in „keine Blutungsneigung“ und „Blutungsneigung vorhanden“, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe.....	73
21. Verteilung der Patienten bezüglich der Zusammenschau der vWF-Diagnostik des Arztes unter Berücksichtigung „normaler“ und „pathologischer“ Laborparameter, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe.....	73
22. Verteilung der Patienten bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt in „keine Blutungsneigung“ und „Blutungsneigung vorhanden“, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0.....	74
23. Verteilung der Patienten bezüglich der Zusammenschau der vWF-Diagnostik des Arztes unter Berücksichtigung „normaler“ und „pathologischer“ Laborparameter, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0..	75

24. Verteilung der Patienten bezüglich der Blutungseinschätzung durch den Arzt in „keine Blutungsneigung“ und „Blutungsneigung vorhanden“, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB.....75
25. Verteilung der Patienten bezüglich der Zusammenschau der vWF-Diagnostik des Arztes unter Berücksichtigung „normaler“ und „pathologischer“ Laborparameter, in Abhängigkeit von „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB.....76
26. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 120 sec.....78
27. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 110 sec.....78
28. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 130 sec.....79
29. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 135 sec.....79
30. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 120 sec....81
31. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 110 sec....81
32. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 130 sec....82
33. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 135 sec....82

34. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 120 sec.....84
35. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 110 sec.....84
36. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 130 sec.....85
37. Verteilung der Messwerte PFA:ADP, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:ADP von 135 sec.....85
38. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 170 sec.....87
39. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 160 sec.....87
40. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, unabhängig der Blutgruppe, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 180 sec.....88
41. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 170 sec.....89
42. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 160 sec.....90
43. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppe 0, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 180 sec.....90

44. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 170 sec.....	92
45. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 160 sec.....	92
46. Verteilung der Messwerte PFA:Epi, aufgeteilt in „Kein Hinweis“ und „Krank“, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB, bei dem Schwellenwert PFA:Epi von 180 sec.....	93
47. Korrelationen der Laborparameter, innerhalb des Gesamtkollektivs (n=606), unabhängig der Blutgruppe.....	152
48. Korrelationen der Laborparameter, für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=325).....	153
49. Korrelationen der Laborparameter, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=193).....	154

### 9.3. GLEICHUNGSVERZEICHNIS

1. Modell I.1.....94

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 4,517 + 0,01 \times \text{PFA:ADP} - 0,021 \times \text{FVIIIc} - 0,087 \times \text{vWF:RiCo}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = \exp(\beta_0) \times \exp(\beta_1 X_1) \times \exp(\beta_2 X_2) \times \dots \times \exp(\beta_M X_M)$$

$$= 101,49 \times 1,01 \times \text{PFA:ADP} \times 0,978 \times \text{FVIIIc} \times 0,914 \times \text{vWF:RiCo}$$

2. Modell I.2.....98

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 3,823 + 0,009 \times \text{PFA:ADP} - 0,103 \times \text{vWF:RiCo}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 45,74 \times 1,01 \times \text{PFA:ADP} \times 0,902 \times \text{vWF:RiCo}$$

3. Modell II.1.....100

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 2,395 + 0,019 \times \text{PFA:Epi} - 0,045 \times \text{FVIIIc} + 0,027 \times \text{vWF:Ag} - 0,067 \times \text{vWF:Akt}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 10,97 \times 1,019 \times \text{PFA:Epi} \times 0,956 \times \text{FVIIIc} \times 1,027 \times \text{vWF:Ag} \times 0,935 \times \text{vWF:Akt}$$

4. Modell II.2.....104

$$\ln(P(Y=1)/P(Y=0)) = 1,569 + 0,019 \times \text{PFA:Epi} - 0,084 \times \text{vWF:Akt}$$

$$P(Y=1)/P(Y=0) = 4,802 \times 1,019 \times \text{PFA:Epi} \times 0,919 \times \text{vWF:Akt}$$

## 10. TABELLARISCHER ANHANG

Laborparameter		PFA: Epi	PFA: ADP	FVIIIc	vWF:Ag	vWF:RiCo Messung	vWF:Akt Messung	CBA
<b>PFA:Epi</b>	Korrelation nach Spearman	1	,703**	-,300**	-,443**	-,516**	-,526**	-,461**
	Signifikanz (2-seitig)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	604	604	604	604	602	572	378
<b>PFA:ADP</b>	Korrelation nach Spearman	,703**	1	-,443**	-,587**	-,657**	-,659**	-,647**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	604	606	606	606	604	574	380
<b>FVIIIc</b>	Korrelation nach Spearman	-,300**	-,443**	1	,728**	,661**	,677**	,665**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	604	606	606	606	604	574	380
<b>vWF:Ag</b>	Korrelation nach Spearman	-,443**	-,587**	,728**	1	,870**	,898**	,851**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	604	606	606	606	604	574	380
<b>vWF:RiCo Messung</b>	Korrelation nach Spearman	-,516**	-,657**	,661**	,870**	1	,888**	,865**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	602	604	604	604	604	572	379
<b>vWF:Akt Messung</b>	Korrelation nach Spearman	-,526**	-,659**	,677**	,898**	,888**	1	,891**
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	572	574	574	574	572	574	357
<b>CBA</b>	Korrelation nach Spearman	-,461**	-,647**	,665**	,851**	,865**	,891**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	378	380	380	380	379	357	380

Tab. 47: Korrelationen der Laborparameter, innerhalb des Gesamtkollektivs (n=606), unabhängig der Blutgruppe

Laborparameter		PFA: Epi	PFA: ADP	FVIIIc	vWF:Ag	vWF:RiCo Messung	vWF:Akt Messung	CBA
<b>PFA:Epi</b>	Korrelation nach Spearman	1	,667**	,265**	-,386**	-,466**	-,512**	-,432**
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	325	325	325	325	323	318	190
<b>PFA:ADP</b>	Korrelation nach Spearman	,667**	1	,369**	-,470**	-,550**	-,577**	-,564**
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	325	325	325	325	323	318	190
<b>FVIIIc</b>	Korrelation nach Spearman	-,265**	-,369**	1	,697**	,610**	,611**	,617**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	325	325	325	325	323	318	190
<b>vWF:Ag</b>	Korrelation nach Spearman	-,386**	-,470**	,697**	1	,846**	,870**	,790**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	325	325	325	325	323	318	190
<b>vWF:RiCo Messung</b>	Korrelation nach Spearman	-,466**	-,550**	,610**	,846**	1	,856**	,820**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	323	323	323	323	323	316	189
<b>vWF:Akt Messung</b>	Korrelation nach Spearman	-,512**	-,577**	,611**	,870**	,856**	1	,860**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	318	318	318	318	316	318	185
<b>CBA</b>	Korrelation nach Spearman	-,432**	-,564**	,617**	,790**	,820**	,860**	1
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	190	190	190	190	189	185	190

Tab. 48: Korrelationen der Laborparameter, für Patienten mit Blutgruppe 0 (n=325)

Laborparameter		PFA: Epi	PFA: ADP	FVIIIc	vWF:Ag	vWF:RiCo Messung	vWF:Akt Messung	CBA
<b>PFA:Epi</b>	Korrelation nach Spearman	1	,751**	-,347**	-,522**	-,576**	-,576**	-,447**
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	191	191	191	191	191	182	114
<b>PFA:ADP</b>	Korrelation nach Spearman	,751**	1	-,476**	-,675**	-,735**	-,733**	-,617**
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	191	193	193	193	193	184	116
<b>FVIIIc</b>	Korrelation nach Spearman	-,347**	-,476**	1	,713**	,674**	,695**	,612**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	191	193	193	193	193	184	116
<b>vWF:Ag</b>	Korrelation nach Spearman	-,522**	-,675**	,713**	1	,882**	,917**	,859**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	191	193	193	193	193	184	116
<b>vWF:RiCo Messung</b>	Korrelation nach Spearman	-,576**	-,735**	,674**	,882**	1	,925**	,854**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	191	193	193	193	193	184	116
<b>vWF:Akt Messung</b>	Korrelation nach Spearman	-,576**	-,733**	,695**	,917**	,925**	1	,935**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	182	184	184	184	184	184	111
<b>CBA</b>	Korrelation nach Spearman	-,447**	-,617**	,612**	,859**	,854**	,935**	1
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	114	116	116	116	116	111	116

Tab. 49: Korrelationen der Laborparameter, für Patienten mit Blutgruppen A, B, AB (n=193)

## **11. DANKSAGUNG**

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Spannagl, der mich als Doktorandin in seiner Abteilung aufgenommen und mir den Schritt zur Promotion ermöglicht hat.

Ebenso möchte ich meinem Betreuer Dr. rer. biol. hum. Thorsten Kragh danken, der mir mit Anregung, Kritik und Unterstützung zur Seite stand.

Den Mitarbeitern der hämostaseologischen Ambulanz ein großes Dankeschön für die Unterstützung in allen sich ergebenden Fragen.

Besonders möchte ich meiner Cousine Dipl. stat. Katharina Schneider danken für die große Hilfe bei der Entdeckung der Welt der Statistik.

Bei Dr. med. David Ardüser bedanke ich mich ganz herzlich für die kritische Betrachtung meiner Arbeit und die guten Anregungen.

Zum Schluss, mein großer Dank aus tiefstem Herzen gilt meinen Eltern, Christine Schneider und Dr. med. Manfred Michael Schneider, die mir das Studium und letztendlich damit diese Promotion ermöglicht haben. Danke, dass ihr mich auf diesem Weg begleitet habt. Insbesondere möchte ich meinem Vater danken, der mir in der Entstehung dieser Arbeit stets beigestanden und sich viele Nächte mit mir um die Ohren geschlagen hat. Danke Papa!

## 12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Antonia Isabel Schneider

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Klinische Relevanz der Messung der primären Hämostase mit dem Platelet Function Analyzer (PFA-100®) und Aufstellung einer logistischen Regressionsgleichung zur standardisierten Diagnosestellung bei Patienten mit von-Willebrand-Jürgens-Syndrom***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 06.12.2019  
Ort, Datum

---

Antonia Isabel Schneider