

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Cremer)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Erworbenes von-Willebrand-Syndrom bei Patienten  
mit extrakorporalen Unterstützungssystemen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Akram AL-Suraimi**

aus Amran

Kiel den 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Assad Haneya

2. Berichterstatter: Priv. -Doz. Dr. Dirk Schädler

Tag der mündlichen Prüfung:

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 17.07.2023

gez.: Priv.-Doz. Dr. Christina Grothusen

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Allgemeines	1
1.2. Ablauf der Hämostase	2
1.2.1. Primäre Hämostase	2
1.2.2. Sekundäre Hämostase	3
1.3. Von-Willebrand-Faktor	4
1.3.1. Allgemeines	4
1.3.2. Synthese und Spaltung	5
1.3.3. Physiologische Funktion	7
1.3.4. ADAMTS13	9
1.4. Das Angeborene von-Willebrand-Syndrom	9
1.4.1. Historie und Krankheitsbild	9
1.4.2. Klassifikation	10
1.4.2.1. von-Willebrand-Syndrom Typ 1	10
1.4.2.2. von-Willebrand-Syndrom Typ 2	10
1.4.2.3. von-Willebrand-Syndrom Typ 3	10
1.4.3. Diagnostik	11
1.4.3.1. Allgemeines	11
1.4.3.2. Unspezifische diagnostische Parameter	11
1.5. Therapie	12
1.6. Erworbenes von-Willebrand-Syndrom	13
1.6.1. Allgemeines	13
1.6.2. Ursachen und Pathophysiologie	13
1.6.3. Therapie	14
1.7. Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	15
1.7.1. Allgemeines	15
1.7.2. ECMO-Systeme und Aufbau	16
1.7.2.1. Allgemeines	16
1.7.2.2. Veno-Arterielle ECLS	18
1.7.2.3. veno-veno-arterielles ECLS-System	20

1.7.2.4. Veno-Venöse ECMO	20
1.7.3. ECMO/ECLS- Indikation	21
1.7.4. ECMO- Komplikationen	22
1.7.5. ECMO-Kontraindikation	22
1.7.5.1. Absolute Kontraindikation	23
1.7.5.2. Relative Kontraindikation	23
2. Material und Methoden	24
2.1 Studienpopulation	24
2.2 Fragestellung	24
2.3. Ziele der Studie	24
2.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien	24
2.5 Ethik	25
2.6 Klinische Verfahren	25
2.7 Statistik	25
2.8 Verwendete Systeme	27
2.8.1 Cardiohelp® System von Maquet	27
2.8.2 Permanent Life Support (PLS) System von Maquet	28
2.9 Indikationsstellung und Implantation	29
3. Ergebnisse	32
3.1 Deskriptive Analyse (primäres Studienziel)	32
3.2 Univariable Analyse (primäres Studienziel)	33
3.3 Multivariable Analyse (primäres Studienziel)	34
3.4 Deskriptive Analyse (sekundäres Studienziel)	35
3.5 Univariable Analyse (sekundäres Studienziel)	35
3.6 Multivariable Analyse (sekundäres Studienziel)	38
3.7 Einfluss der ECMO-Kanülierung	38
4. Diskussion der Studienergebnisse	40
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis	47
7. Anhang	57
7.1 Tabellenverzeichnis	57
7.2 Abbildungsverzeichnis	58

8. Abkürzungen	60
9. Ethikantrag	63
11. Veröffentlichungen	64
12. Danksagung	65

# 1. Einleitung

## 1.1. Allgemeines

Das hämostatische System schützt den Körper im Falle einer Verletzung der Gefäße vor unkontrolliertem Blutverlust und Einblutungen in das umliegende Gewebe. Dies ist nur durch ein perfektes Zusammenwirken von vaskulären, zellulären und plasmatischen Komponenten möglich [1].

Die primäre Hämostase kommt hauptsächlich durch Vasokonstriktion und den mechanischen Verschluss kleiner Gefäße durch Thrombozytenaggregation zustande [2]. Die Adhäsion der Thrombozyten an den Wundrändern unter hohen Scherkräftebedingungen, wie sie im arteriellen Gefäßsystem vorliegen, wird überwiegend durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) sowie durch die thrombozytären Rezeptoren für die subendothelialen Matrixproteine z.B. Kollagen, Fibronektin, Laminin) vermittelt.

Wenn das Zusammenspiel zwischen der Thrombus-Generierung (Hämostase im engeren Sinne) und dem Thrombus-Abbau (Fibrinolyse) unausgeglichen ist, dann kommt es entweder zu einer Blutung bzw. Blutungsneigung oder einer Thrombose bzw. Thromboseneigung. Dieses Ungleichgewicht kann durch Krankheiten verursacht, aber auch durch eine Behandlung, wie z. B. durch Medikamente, hervorgerufen werden.

Der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen in extrakorporalen Systemen führt zur Aktivierung von Gerinnungs- und Inflammationskaskaden mit dem Risiko einer Thrombenbildung im System und zu einer Verbrauchskoagulopathie und Thrombozytopenie [3]. Um eine inadäquate Oxygenator-Thrombose, eine Thrombosierung des extrakorporalen Kreislaufs und tiefe Beinvenenthrombosen zu vermeiden, werden den Patienten vor allem systemische Antikoagulanzien verabreicht. Diese Medikamente führen meistens zu einer Blutungsneigung. Vermehrte Blutungskomplikationen werden bei Patienten mit mechanischen Unterstützungssystemen dokumentiert, wobei auch Blutungen auftreten, die nicht durch die antikoagulatorische Behandlung oder eine chirurgische Ursache erklärt werden können. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass Patienten mit einem mechanischen Unterstützungssystem ein erworbene Von-Willebrand-Syndrom

(aVWS, acquired von Willebrand syndrome) entwickeln, dass zu einer vermehrten Blutungsneigung führen kann [4].

Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Studie bei Patienten mit extrakorporalen Membranoxygenierungssystemen (ECMO/ECLS) wichtige Laborwerte und dabei vor allem die Von-Willebrand-Parameter systematisch untersucht.

## **1.2. Ablauf der Hämostase**

### **1.2.1. Primäre Hämostase**

Wenn das Gewebe verletzt wird, dann setzt schnell die zelluläre Gerinnung ein und bildet innerhalb weniger Minuten einen primären Wundverschluss. Dabei binden die durch die Verletzung freigelegten Kollagenfasern den von den Endothelzellen synthetisierten Von-Willebrand-Faktor (VWF), der über eine weitere Bindungsstelle für den GPIb-Rezeptor (GPIb-R) auf der Thrombozytenoberfläche verfügt [5]. Wenn der VWF sich an den GPIb-R bindet, dann führt dies zu einer Aktivierung und damit zu einer Formveränderung der Thrombozyten und zu einer Exozytose der gerinnungsfördernden Granulae [6]. Aktivierte Thrombozyten sezernieren vasokonstriktorisch wirksames Thromboxan A2 und den PSF (Platelet Stimulation Factor) zur Aktivierung weiterer Thrombozyten. Am Ende der zellulären Gerinnung entsteht als primärer Wundverschluss der sogenannte „weiße Thrombus“ [5].

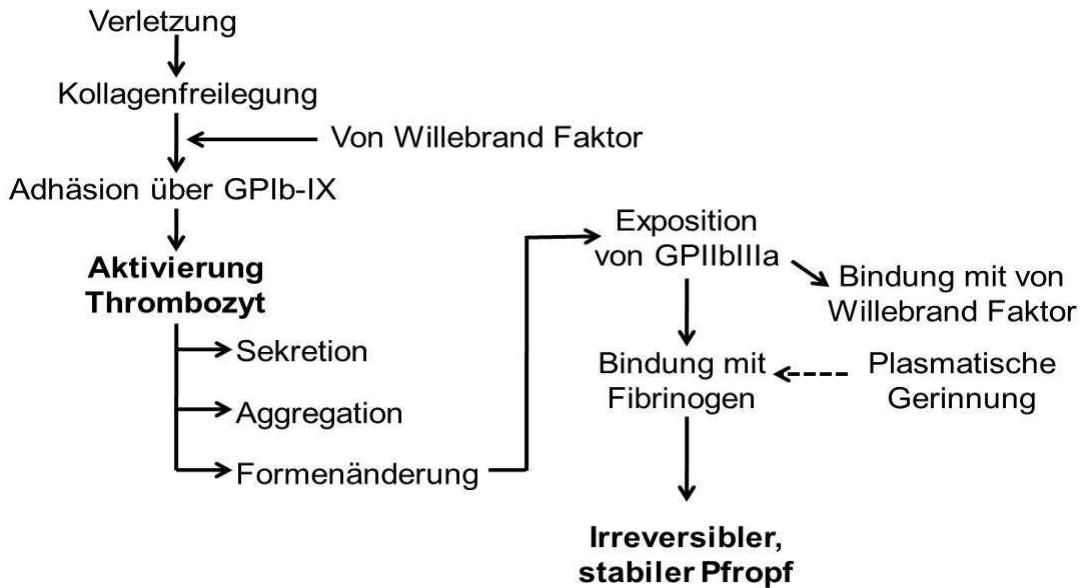


Abb.1: Ablauf der primären Hämostase Lea Nakamura, Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg 2015.

### 1.2.2. Sekundäre Hämostase

Die enzymatische Gerinnungskaskade der sekundären Hämostase wird in eine intrinsische und extrinsische Phase eingeteilt, die gemeinsam zur Bildung von Thrombin bzw. Fibrin und dadurch zur Konsolidierung des primären Thrombus führen. Während der intrinsischen Phase kommt es zu einer Kontaktaktivierung von plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch einen Kontakt mit Präkallikrein, Kallikrein und hochmolekularem Kininogen. Diese binden sich an negative Ladungen der subendothelialen Matrix und der aktivierte Thrombozytenoberflächen und aktivieren FXII. Das aktivierte FXII aktiviert durch proteolytische Spaltung FXI und dieses wiederum FIX. Es kommt zur Bildung des endogenen Tenasekomplexes aus den aktivierte Gerinnungsfaktoren FIX und FVIII, Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$ . Die extrinsische Phase wird im Unterschied zur intrinsischen Phase wesentlich durch Gefäßläsionen initiiert. Tissue Factor (TF) ist ein integrales Membranprotein, das in der Adventitia und in perivaskulären und epithelialen Zellen vorkommt [7, 8, 9], kommt dabei in Kontakt mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren [10, 8, 11], wobei es eine besondere Affinität zur aktivierte Serinprotease FVII hat [12]. Daraus formiert sich der exogene Tenasekomplex aus TF, aktivierte FVII, Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$ . Sowohl der endogene als auch der exogene Tenasekomplex aktivieren FX, wodurch der gemeinsame Abschnitt der endogenen und exogenen Phase der sekundären

Hämostase beginnt. Aktiviertes FX und FV bilden zusammen mit Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$  den Prothrombinaktivatorkomplex als das Thromboplastin, das Prothrombin in Thrombin spaltet. Thrombin führt wiederum zur Bildung von löslichem Fibrin aus Fibrinogen [13] und aktiviert FXIII, eine Transglutaminase, die die Quervernetzung und dadurch Stabilisierung des Fibrinmaschenwerks bewirkt und weitere Thrombozyten aktiviert. Darüber hinaus führt Thrombin zur Freisetzung von VWF, P-Selektin und des die Plättchen aktivierenden Faktors aus den Endothelzellen, wodurch die Rekrutierung weiterer Thrombozyten gefördert wird [14]. Dadurch wird das Ziel der Hämostase erreicht, nämlich die Bildung eines stabilen Thrombus zur Blutstillung [15].

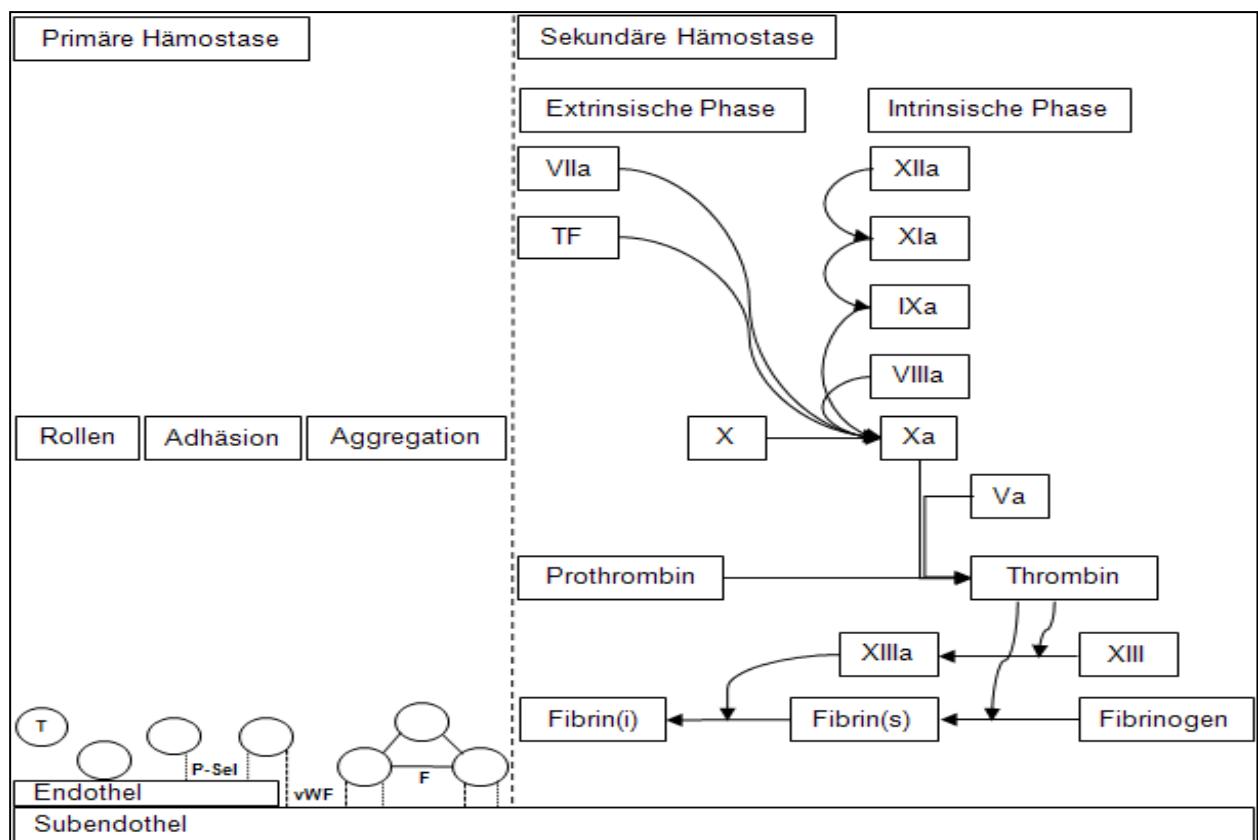


Abb. 2: Schematische Darstellung der Hämostase Speckmann et al. 2008.

### 1.3. Von-Willebrand-Faktor

#### 1.3.1. Allgemeines

Der VWF ist ein Glykoprotein, wobei die molekulare Größe abhängig von der Anzahl bei 500 bis über 10000 kDa liegen kann [16]. 1926 beschrieb der finnische Arzt von Willebrand zum ersten Mal eine familiäre hämorrhagische Diathese, die damals als

Pseudohämophilie bezeichnet wurde, und heute unter der Bezeichnung Von-Willebrand-Syndrom (VWS) bekannt ist [17]. Im Jahr 1971 konnte das ursächliche Protein identifiziert werden, nämlich der VWF [18]. Dem VWF kommen bei der Blutgerinnung zwei sehr wichtige Funktionen zu. Zum einen wirkt er als Adhäsionsprotein und spielt dabei eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenadhäsion. Zum anderen fungiert er auch als Transportprotein für den FVIII und schützt dadurch diesen Faktor vor frühzeitiger Proteolyse.

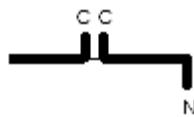
### 1.3.2. Synthese und Spaltung

Der VWF wird von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert und unterliegt einer komplexen posttranskriptionellen Modifikation. Nach der Synthese wird im endoplasmatischen Retikulum zunächst das Signalpeptid abgespalten und dann wird der pro-VWF über C-terminale Disulfidbrücken dimerisiert. Diese pro-VWF-Dimere sind die kleinste physiologisch im Plasma vorkommende VWF-Einheit mit einer Masse von 540 kDa. Anschließend werden die gebildeten Dimere im Golgi-Apparat weiter über die D3-Domäne multimerisiert, sodass Multimere mit einer Größe von bis zu 10000 kDa entstehen [19]. Das Propeptid, das aus den Einheiten D1 und D2 besteht, spielt zunächst bei der Multimerisierung eine entscheidende Rolle. Wenn das Propeptid fehlt, dann kommt es zu einer Verminderung bzw. zu einem vollständigen Verlust der hochmolekularen Multimere. Neben der Multimerisierung kommt es im trans-Golgi-Netzwerk auch zu einer Abspaltung des Propeptids durch PACE ("paired dibasic amino acid- cleaving Enzyme"), das auch als Furin bezeichnet wird. Das Propeptid (VWF AgII) bleibt allerdings nicht-kovalent mit dem reifen VWF assoziiert und organisiert die Speicherung der hochmolekularen VWF-Multimere in Sekretgranula, den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen und den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten [20].

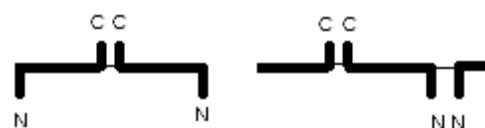
Die Speicherung dient einer bedarfsorientierten Sekretion, z.B. durch aktivierte Plättchen und Leukozyten [21] oder Agonisten wie Thrombin, Adrenalin, Histamin,  $\beta$ -adrenerge Agonisten und Desmopressin [22]. Der Großteil (90% des produzierten VWFs) wird allerdings konstitutiv ins Blut abgegeben. Im Blut hat der VWF eine Halbwertszeit von 12-20 h [21]. Außerdem unterliegen die Multimere einer permanenten Spaltung in kleinere Fragmente durch die Matrixmetalloproteinase ADAMTS-13. Ausreichende Scherkräfte, die zur Entfaltung des VWF führen,

begünstigen die Spaltung des Proteins in seiner A2-Domäne zwischen Tyr 1605 und Met 1606. Das N-terminale Fragment hat eine Größe von 140 kDa, das C-terminale hat eine Größe von 176 kDa.

Schnell migrierende Tripletbande



Mittelschnell migrierende Tripletbanden



Langsam migrierende Tripletbande



Abb. 3: Die unterschiedliche Größe der VWF-Fragmente: Tripletbanden auf Dimerebene in Anlehnung an den dicken Strich symbolisiert je ein VWF-Monomer, der dünne Strich verdeutlicht die Disulfidbrücken. C und N stehen für den C- und N-Terminus der Polypeptidkette. Fischer BE, Thomas KB, Schlokat U, Dorner F. Triplet structure of human von Willebrand factor. Biochem J. Apr 15 1998;331 (Pt 2):483-488.

Die Differenz zwischen der Größe der Fragmente und der Größe des reifen VWFs wird auf Konformationsänderungen zurückgeführt [23]. Deshalb finden sich im Plasma sowohl Multimere mit einer vielfachen Größe der 450 kDa VWF-Dimere als auch solche mit proteolytischen Fragmenten. Um die Struktur des im Plasma vorkommenden VWFs untersuchen zu können, werden die Plasmaproteine in Agarosegelen getrennt ("Multimerengale"). Sie geben Aufschluss darüber, ob die unterschiedlich großen Multimere, die proteolytischen Fragmente der ADAMTS-13 oder auch zusätzliche Spaltprodukte vorhanden oder quantitativ vermindert sind.

Anhand der Abb.3 kann man nachvollziehen, worauf die Banden der Multimerengruppe zurückzuführen sind. Im Normalfall findet sich ein regelmäßiges Muster aus je einer breiten mit zwei flankierenden dünnen Banden. Dabei handelt es sich bei der breiten Bande um ein bloßes Vielfaches des vollständigen VWF-Dimers oder um ein VWF-Dimer mit gleicher Anzahl an C- und N-terminalen Fragmenten. Bei der schnell migrierenden Tripletbande handelt es sich hingegen um das um ein N-terminales Fragment verkürztes VWF-Dimer. Die langsam wandernde Bande bezieht sich auf einen um einen N-Terminus erweitertes VWF-Dimer. Die sich wiederholenden Banden repräsentieren Vielfache dieser Grundstruktur. Darüber hinaus sollte man bei den Gelen insbesondere auf das Vorhandensein der hochmolekularen Multimere achten, da sie funktionell eine wichtige Rolle spielen. Größere Multimere besitzen eine höhere Affinität zu den Glykoproteinrezeptoren- GPIb und GPIIa/IIIb [24] und werden bei hohen Scherkräften einfacher und weiter entfaltet, sodass sie besser an die Plättchen binden können [25].

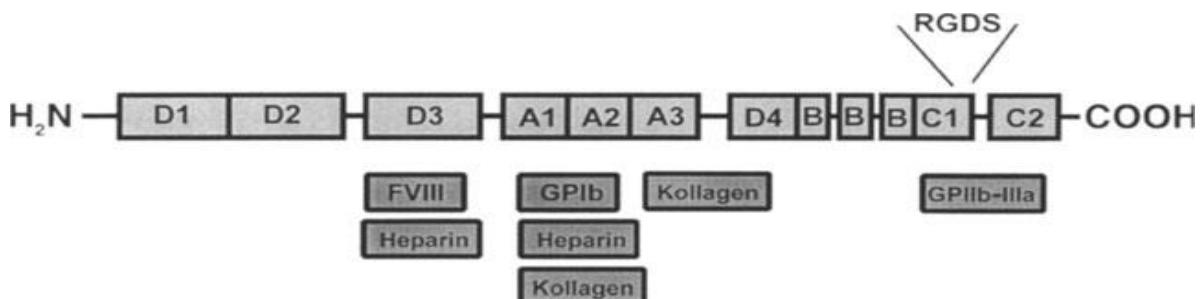


Abb.4: Schematische Darstellung der Molekülstruktur des Von-Willebrand-Faktors. U. Budde B. Pötzsch Hämatologie pp 228-238| Citeas Von-Willebrand-Faktor und Von-Willebrand-Erkrankung

### 1.3.3. Physiologische Funktion

Nach einer Endothelverletzung vermittelt der VWF die Bindung von Thrombozyten an das Kollagen der subendothelialen Matrix [26]. Dieser Schritt ist entscheidend für die weitere Thrombusbildung. Jedes VWF-Monomer enthält mehrere funktionelle Domänen als Bindungsstellen für verschiedene Komponenten des Gerinnungssystems. Dazu gehören unter anderem Bindungsstellen für Kollagen, Heparin, den Faktor VIII und die GPIb und GPIIb/IIIa der Thrombozyten [27].

Der im Plasma zirkulierende VWF befindet sich in einer globulären Konformation. Dadurch ist die GPIb-Bindungsstelle in der A1-Domäne nicht frei zugänglich für das thrombozytäre GPIb/IX. Erst wenn sich der VWF an das subendotheliale Kollagen bindet, wird er durch die Scherkraft aufgefaltet. Wenn die Thrombozyten durch einen Kontakt mit der Gefäßwand aktiviert werden, kommt es zusätzlich zu einer Bindung zwischen VWF (C1-Domäne) und Thrombozyt (GPIIb/IIIa) Abbildung (5). Es wird angenommen, dass das Blut in den Gefäßen laminar fließt. Die Flussgeschwindigkeit ist im Zentrum des Gefäßes am höchsten und nimmt mit zunehmender Nähe zur Gefäßwand parabelförmig ab.

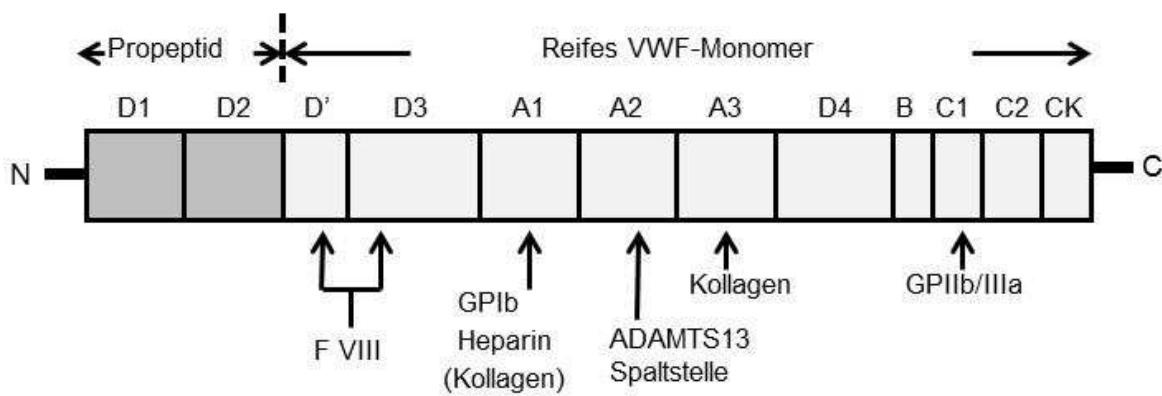


Abb. (5): Die Domänenstruktur des VWF Sadler et al., 2006.

Die Kraft, die durch die unterschiedliche Flussgeschwindigkeit zwischen den Laminae entsteht, ist die Scherkraft. Die Scherkraft ist proportional zur Viskosität des Blutes und zur Scherrate als dem Gradienten der lokalen Flussgeschwindigkeit [29]. Das Adhäsionspotential des VWF ist bei den hochmolekularen Multimeren stärker als bei den niedermolekularen Multimeren. Beim Fehlen hochmolekularer Multimere ist zwar jeweils eine vollständige Bindung an das Kollagen und an die Thrombozyten möglich, aber eine stabile Verbindung zwischen dem verletzten Endothel und den Thrombozyten wird durch die verminderte Länge des Multimers erschwert, was zu einer Störung der Hämostase führt. Der Quotient aus der VWF-Kollagenbindungsaktivität (VWF: CB) und dem VWF-Antigen (VWF: Ag) ermöglicht eine Aussage über die Funktionsfähigkeit des VWFs. Eine niedrige VWF:

CB/VWF:Ag-Ratio deckt mit hoher Sensitivität ein dysfunktionales VWF-Protein auf [30,31]. Der VWF fungiert auch als Transportprotein für den Gerinnungsfaktor FVIII. Durch die Bindung an den VWF wird der FVIII vor proteolytischem Abbau geschützt. Dies zeigt sich in einer deutlich längeren Halbwertszeit des gebundenen FVIII von 12-14 Stunden, die ohne VWF bei nur 3 h liegt. Eine starke Verminderung der VWF-Konzentration oder eine Störung der FVIII-Bindungskapazität des VWFs kann zu einer verringerten Aktivität des FVIII führen. Klinisch können sich daraus die Hämophilie ähnliche Blutungsprobleme ergeben, wie Gelenkblutungen oder intrakranielle Blutungen [32].

#### **1.3.4. ADAMTS-13**

ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif) ist ein für den VWF spezifisches Enzym, das ihn spaltet und dadurch die Größe der VWF-Multimere im Plasma reguliert. Die Spaltstelle befindet sich in der A2-Domäne des VWFs (Abb. 5). Dabei werden vor allem die hochmolekularen VWF-Multimere durch ADAMTS13 unmittelbar nach ihrer Sezernierung proteolytisch gespalten, die eine spontane Thrombozyten-Agglutination induzieren können [33]. Auch die Thrombozyten-VWF-Komplexe, die unter Scherstress entstanden sind, dienen für das ADAMTS 13 als Substrat [34]. Eine Störung dieses proteolytischen Vorgangs ist von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP). Im Plasma von TTP-Patienten finden sich sehr große VWF-Multimere [35]. Im Jahr 1996 wurde die Existenz einer VWF-spaltenden Protease nachgewiesen [36,37]. Ein Jahr später wurde gezeigt, dass diese den VWF spaltende Protease bei kongenitaler TTP fehlt [38]. Danach konnte diese Protease als ADAMTS13 isoliert und kloniert werden [39].

### **1.4. Das angeborene Von-Willebrand-Syndrom**

#### **1.4.1. Historie und Krankheitsbild**

Das Von-Willebrand-Syndrom (VWS) ist ein erblicher Gerinnungsdefekt, der mit einer Prävalenz von bis zu einem Prozent in der Bevölkerung auftritt und somit die häufigste angeborene hämorrhagische Diathese ist [40, 41,42]. Es wird autosomal vererbt, je nach Ausprägung dominant (Typ 1 und 2) oder rezessiv (Typ 3), und kommt somit, im Unterschied zur Hämophilie, sowohl bei Männern als auch bei Frauen vor [43,44]. Das

Krankheitsbild wurde erstmals 1926 von dem finnischen Internisten Erik von Willebrand beobachtet und beschrieben, der es als „erbliche Pseudohämophilie“ bezeichnete [45,46].

### **1.4.2. Klassifikation**

#### **1.4.2.1. Von-Willebrand-Syndrom Typ 1**

Hier ist ausschließlich die Konzentration des VWFs erniedrigt, was man auf eine reduzierte Synthese des VWFs, eine intrazelluläre Depletion, einen beschleunigten Abbau oder eine Kombination dieser Mechanismen zurückführen kann [28].

#### **1.4.2.2. Von-Willebrand-Syndrom Typ 2**

Der VWS Typ 2 wird in vier sekundäre Kategorien unterteilt. Dabei umfasst der Typ 2A Varianten mit einer verminderten Thrombozyten-Adhäsion, die durch einen selektiven Mangel an hochmolekularen VWF-Multimeren verursacht werden. Zum Typ 2B gehören Varianten mit einer erhöhten Affinität für das Thrombozyten-Glykoprotein Ib, wobei auch hier durch die beschleunigte Proteolyse der an die Thrombozyten gebundenen VWF-Multimere durch ADAMTS13 die hochmolekularen Multimere fehlen. Typ 2M umfasst Varianten mit deutlich defekter Thrombozyten-Adhäsion trotz einer relativ normalen Größenverteilung bei den VWF-Multimeren. Eine häufige Ursache dafür ist eine gestörte Interaktion zwischen dem VWF und GPIb. Der Typ 2N bezieht sich auf Varianten mit einer deutlich verringerten Affinität zum Faktor VIII, wodurch dieser Subtyp wie der Typ 3 eine der Hämophilie ähnliche Symptomatik zeigt [28].

#### **1.4.2.3. Von-Willebrand-Syndrom Typ 3**

Der Typ 3 ist die schwerste Form des VWS. Dabei fehlt der VWF vollständig, so dass weder die von den Thrombozytenabhängige Funktion noch die vom FVIII abhängige Funktion erfüllt werden können (28).

### 1.4.3. Diagnostik

#### 1.4.3.1. Allgemeines

Bei der Diagnosestellung des VWS geht es um eine Kombination von Laborbefunden und klinischer Blutungsneigung, wobei es für das Krankheitsbild spezifische und unspezifische Laborparameter gibt.

Tab. 1: Klassifikation des Von-Willebrand-Syndroms Sadler, J. E., Budde, U., Eikenboom, J. C. J., Favaloro, E. J., Hill, F. G. H., Holmberg, (2006).

Typ	Beschreibung
1	Teilweiser quantitativer Mangel an VWF
2	Qualitative VWF-Mängel
2A	Verminderte vom VWF abhängige Thrombozyten-Adhäsion und ein selektiver Mangel an hochmolekularen VWF-Multimeren
2B	Erhöhte Affinität für das Thrombozyten-Glykoprotein Ib
2M	Verminderte vom VWF abhängige Thrombozyten-Adhäsion ohne einen selektiven Mangel an hochmolekularen VWF-Multimeren
2N	Deutlich verringerte Bindungsaffinität für den Faktor VIII
3	Praktisch vollständiger Mangel von VWF

#### 1.4.3.2. Unspezifische diagnostische Parameter

Die aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und die Blutungszeit können verlängert werden. Die Bestimmung der Thrombozytenzahl ist obligatorisch für die Diagnostik des VWS. Dabei kann die Thrombozytenzahl reduziert werden. Der Faktor VIII kann insbesondere beim Typ 3 des VWS deutlich vermindert werden [40].

Tab. 2: Charakteristische Befundkonstellation der verschiedenen Typen des Von-Willebrand-Syndroms.  
Hämostaseologie für die Praxis“ 2007 [47]

Typ	Vererbung	BZ	FVIII:C	VWF-Ag	VWF:RCo	VWF:CB	RIPA-Test	Multimere im Plasma	Multimere in den Plättchen
1	AD	↑/n	n/↓	↓	↓	↓	n	N	n
2A	AD/(AR)	↑	n/↓	↓/n	↓↓	↓↓	↓/n	Abnorm	Abnorm/n
2B	AD/(AR)	↑	n/↓	↓/n	↓↓/↓	↓↓	↑↑	Abnorm	n
2M	AD	↑/n	n/↓	↓/n	↓/n	n/↓	↓/n	Abnorm	n/abnorm
2N	AR	n	↓↓	n/↓	n/↓	n/↓	n	n/(abnorm)	n
3	AR	↑↑	↓↓	Nd	nd	Nd	nd	nd	nd

AD=autosomal-dominant; AR=autosomal-rezessiv; BZ=Blutungszeit; n=normal; nd=unterhalb der Nachweisgrenze

## 1.5.Therapie

Es gibt zwei Therapieoptionen für die Behandlung des VWS. Zum einen kann die Sekretion von körpereigenem und gespeichertem VWF provoziert und zum anderen kann das Defizit durch Präparate, die VWF enthalten, ausgeglichen werden. Die erste Therapiemöglichkeit mit DDAVP (Desmopressin) nutzt den physiologisch in den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen auf Vorrat gespeicherten VWF, indem über den V2-Rezeptor eine Ausschüttung evoziert wird [48]. Dadurch kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg sowohl des VWFs als auch des Faktors VIII im Plasma. Das Maximum mit einer Steigerung des Ausgangswertes um den drei- bis vierfachen Wert wird innerhalb der ersten Stunde erreicht und verringert sich danach kontinuierlich über 4-8 h [16]. Bei Patienten mit VWS Typ 1, 2M, 2N und Hämophilie A ist DDAVP indiziert. Bei hinreichendem Erfolg wird DDAVP vor allem bei kleineren operativen und oft bei zahnärztlichen Eingriffen eingesetzt. Demgegenüber wird DDAVP bei Patienten mit VWS Typ 2B wegen der Gefahr einer konsekutiven Thrombozytopenie als kontraindiziert angesehen.

Bei Menschen, die am VWS Typ 3 leiden, ist DDAVP ohne therapeutischen Wert, da sie weder über zirkulierenden noch in den Weibel-Palade-Körperchen gespeicherten

VWF verfügen. Dabei können Nebenwirkungen wie eine plötzliche Gesichtsrötung, Kopfschmerzen und vor allem bei Kindern eine WasserRetention auftreten. Bei häufigerer Anwendung droht eine Tachyphylaxie. Die Verminderung des Effektes von DDAVP ist auf eine zeitweilige Entleerung der Speicher zurückzuführen, sodass eine erneute DDAVP-Gabe erst nach frühestens 12 h sinnvoll ist [19]. Die andere Möglichkeit ist die Gabe eines VWF-haltigen FVIII-Konzentrats. Es wird für den Großteil der Typ 2-Patienten und für die Typ 3-Patienten verwendet, aber auch für die Patienten mit einem schweren VWS-Typ 1, die auf DDAVP nicht ausreichend ansprechen oder bei denen trotz einer Gabe von DDAVP schwere Blutungen auftreten.

## **1.6. Erworbenes Von-Willebrand-Syndrom**

### **1.6.1. Allgemeines**

Der erste Fall eines erworbenen VWS (AVWS; acquired VWS) wurde im Jahr 1968 bei einem Lupus-Patienten diagnostiziert. Das erworbene von Willebrand-Syndrom (AVWS) ist eine seltene Blutungsdiathese, die sich sekundär im Rahmen einer anderen Grunderkrankung entwickelt [49]. Das erworbene VWS zeigt ähnliche Symptome und labordiagnostische Befunde wie das angeborene VWS. Die Blutungssymptomatik tritt meistens nach einem von Blutungsneigung freien Lebensabschnitt auf und die Familienanamnese ist hinsichtlich eines VWS unauffällig [50]. Nach einer Therapie der Ursache bzw. der Grundkrankheit bilden sich die Blutungsneigung und die pathologischen Laborbefunde zurück. Der Pathomechanismus, der die Störung des VWF verursacht, ist für die jeweilige Grunderkrankung typisch. Es können allerdings zeitgleich mehrere Mechanismen ursächlich für das AVWS bei einem Patienten sein [51].

### **1.6.2. Ursachen und Pathophysiologie**

Die Ätiologie für ein AVWS tritt am häufigsten bei lympho-proliferativen, myelo-proliferativen und kardiovaskulären Erkrankungen auf. Dabei sind die folgenden Mechanismen von besonderer Bedeutung: (1) Deaktivierung des VWFs durch Antikörper, (2) Absorption des VWF an die Oberfläche von (Tumor-) Zellen und (3) Verlust von hochmolekularem VWF durch pathologisch erhöhten Scherstress. Die Mechanismen (1) und (2) kommen bei lympho- und myelo-proliferativen Erkrankungen, bei Neoplasien oder bei immunologischen Erkrankungen vor. Bei

kardiovaskulären Erkrankungen ist der Mechanismus (3) ursächlich für die Entstehung eines AVWS. Die Ursache bei kardiovaskulären Erkrankungen sind die erhöhten Scherkräfte, die z.B. bei einer Aortenklappenstenose mit einer zunehmenden Reduktion der Klappenöffnungsfläche auftreten und durch den transvalvulären Druckgradienten erfasst und quantifiziert werden können [52]. Diese erhöhten Scherkräfte führen bei der Passage des VWFs durch die stenosierte Aortenklappe zu einer Konformationsänderung von einer globulären in eine gestreckte Konformation, was zur Exposition einer spezifischen physiologischen Spaltungsstelle in der A2-Domäne des VWFs, wodurch das Protein anfällig für eine proteolytische Spaltung durch die „Von-Willebrand-Faktor-Cleaving-Protease“ADAMTS-13 wird.

Die verstärkte Spaltung des VWFs führt zu einem Verlust bzw. einer deutlichen Verminderung der hämostatisch entscheidenden hochmolekularen Multimere des VWFs. Diese erworbene Veränderung kann in etwa dem hereditären VWS Typ 2A entsprechen, bei dem die großen Multimere des VWFs wegen eines genetischen Defektes vermindert sind. Bei den betroffenen Patienten fällt auf, dass sie nur selten eine vermehrte Blutungsneigung im Alltag zeigen [53]. Diese pathophysiologischen Veränderungen des VWFs konnten bei Aortenstenose und anderen Herzkappen- oder Gefäßstenosen [54], bei Patienten mit Herzunterstützungssystemen [55] und Herzvitien [56] und bei Patienten mit ECMO nachgewiesen werden [57].

### **1.6.3. Therapie**

Die Therapie eines AVWS bezieht sich auf die Aufhebung bzw. Behandlung der Grunderkrankung der das AVWS verursachenden Situation. Bei Blutungen können dieselben Therapieoptionen wie beim angeborenen VWS eingesetzt werden. Dabei können sowohl DDAVP als auch ein VWF-haltiges Faktor VIII-Konzentrat erfolgreich eingesetzt werden. Allerdings sollte beachtet werden, dass je nach Grunderkrankung die Wirkung unterschiedlich ausfallen kann [51].

## 1.7. Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

### 1.7.1. Allgemeines

1937 begann Gibbon in den USA mit der Entwicklung der ersten Herz-Lungen-Maschine zur Behandlung von massiver pulmonaler Embolisation, nachdem er den Sterbeprozess einer daran leidenden jungen Frau beobachtet hatte. Dies gilt heute als der Grundstein für die artifizielle Oxygenierung des Blutes und als eine Überbrückung für die menschliche Lunge. Es vergingen allerdings noch einige Jahre mit etlichen technischen Neuerungen, bis dieses System so ausgereift war, dass es in der heutigen Form zur extrakorporalen Membranoxygenierung eingesetzt werden konnte. Im Unterschied zur Herz-Lungen-Maschine, die hauptsächlich bei kardiochirurgischen Eingriffen im Operationssaal verwendet wird und bei der eine Eröffnung des Thorax erforderlich ist, wurden die Systeme der sogenannten extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) für die Notfall- und Intensivmedizin konzipiert. Diese Geräte sind kleiner und können außerhalb eines Operationssaals durch eine periphere Kanülierung großer Gefäße angelegt werden [58].

Die ersten Anwendungen von ECMO-Systemen wurden seit dem Ende der 1970er Jahre bei Patienten mit einem akuten Lungenversagen durchgeführt. Die dabei in Studien dokumentierten Überlebensraten für ECMO-Anwendungen von circa 10% [59] waren allerdings ernüchternd und führten zu einem vorübergehenden Stillstand der Forschung im Rahmen des Einsatzes der ECMO bei Erwachsenen. Die Ergebnisse von damals sind aber wegen der technischen und medizinischen Unterschiede bei den verwendeten ECMO-Systemen und den Behandlungsprotokollen nicht mit den aktuell verwendeten vergleichbar. Wichtige technische Unterschiede bestehen vor allem durch die früher fehlende Heparinbeschichtung der verfügbaren Schlauchsysteme, die damals verwendeten

Rollerpumpen im Unterschied zu den heute verbreiteten Zentrifugalpumpen, die Verwendung sogenannter „Bubble“-Oxygenatoren oder Silikon-Membranoxygenatoren anstelle von modernen Polymethylpenten-Oxygenatoren [68] und die alleinige Anwendung der v-a-ECLS [60].

Die Behandlungsprotokolle unterschieden sich vor allem durch das wegen der fehlenden Heparinbeschichtung notwendige höhere Ausmaß der Antikoagulation mit

einer angestrebten aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) von 50-60s und das Fehlen von lungen-protectiven Beatmungseinstellungen, wie einem positiven endexspiratorischen Druck (PEEP), geringen Tidalvolumina < 6ml/kg des idealen Körpergewichts und niedrige Beatmungsdrücke. Die in aktuellen Studien berichteten Überlebensraten bei einem schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) sind daher – mit oder ohne Anwendung der ECMO – deutlich besser als die oben genannten Ergebnisse der ersten ECMO-Anwendungen in den 1970er Jahren [61,62,63]. Bei der pumpengetriebenen ECMO muss man grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen Systemen unterscheiden.

## **1.7.2. Extrakorporale Membranoxygenierung – Systeme und Aufbau**

### **1.7.2.1. Allgemeines**

Die extrakorporalen Unterstützungssysteme bestehen aus einer Pumpe (Zentrifugalpumpe oder Axialpumpe), einem Oxygenator, der meist aus einer plasmaresistenten Polymethylpenten-Diffusionsmembran besteht, und einem Schlauchsystem. Weitere Bestandteile können ein Wärmeaustauscher oder eine Blasenfalle sein. Alle Komponenten sind antithrombotisch beschichtet. Die Pumpe muss eine Batterie mit einer Akkulaufzeit von mindestens einer Stunde im Falle eines Stromausfalls haben. Die Elemente der ECMO werden auf einer fahr- oder tragbaren Konsole montiert, die neben dem Patientenbett aufgestellt oder direkt daran angebracht wird.

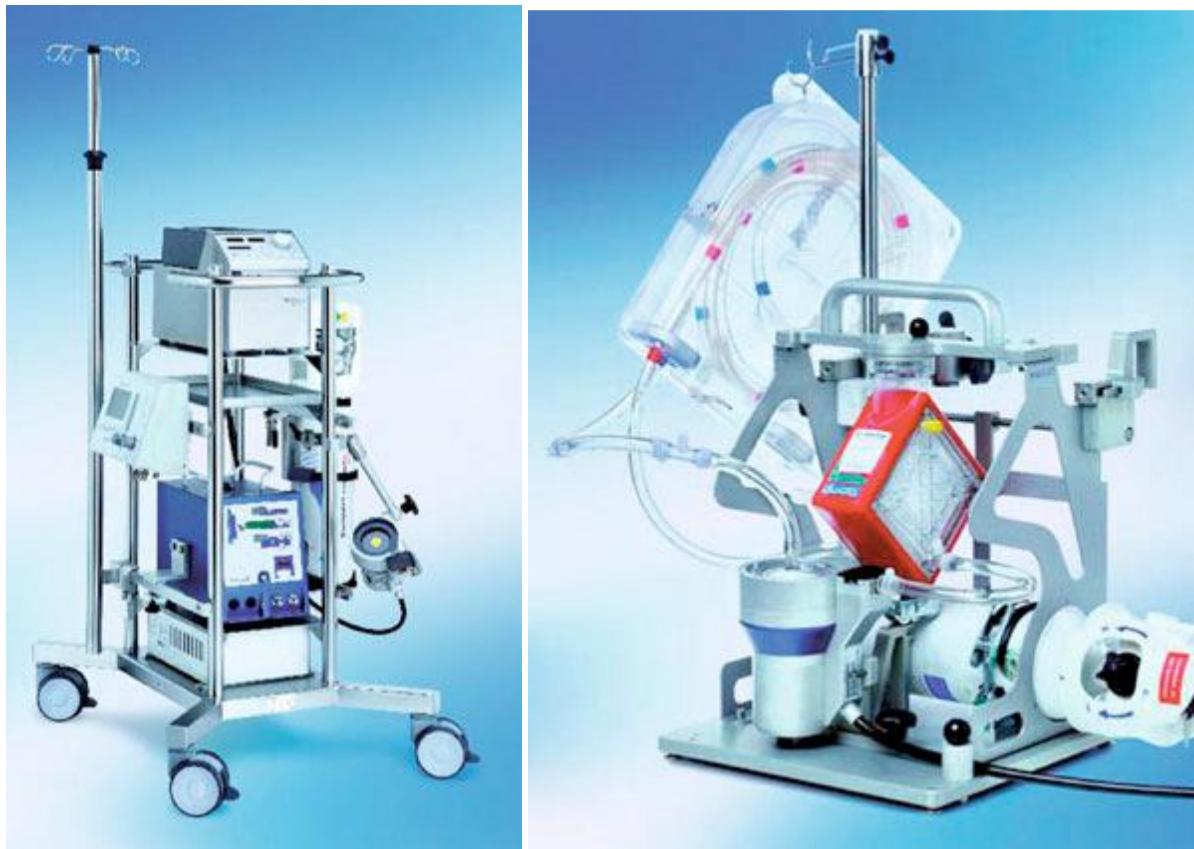
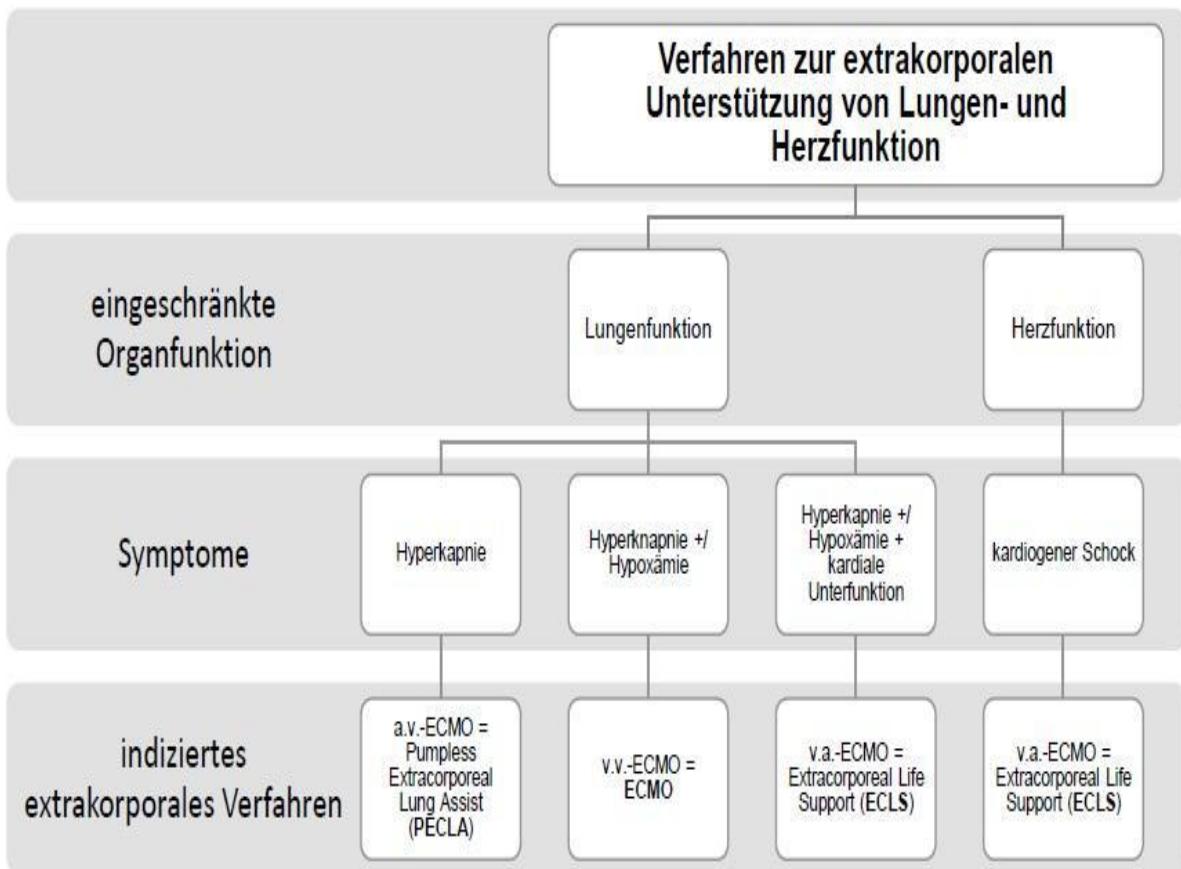


Abb. 6: (a) ECMO auf fahrbarer Konsole, (b) tragbares System. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge, (Maquet).

Grundsätzlich gibt es mehrere Varianten von extrakorporalen Membranoxygenierungssystemen. Die Wahl des Systems hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung des Patienten ab, wobei man hauptsächlich zwei Therapieziele unterscheidet, nämlich die Unterstützung der Herzfunktion evtl. mit einer einbezogenen Lungenunterstützung und die Unterstützung der Lungenfunktion.

Wenn das Problem des Patienten hauptsächlich kardialer Natur ist (z.B. kardiogener Schock), dann werden ausschließlich veno-arterielle (v-a) Verfahren für eine Kreislaufunterstützung eingesetzt, die auch als ECLS (Extracorporeal Life Support) bezeichnet werden. Bei respiratorischem Versagen kann je nach Bedarf und Herzfunktion veno-venös (v-v -ECMO), arterio-venös (a-v –ECMO/ECLS) kanüliert werden. Der eigentliche Oberbegriff ECMO wird dabei inzwischen vor allem für die veno-venösen Systeme verwendet.

Tab. 3: Auswahl des geeigneten Unterstützungsverfahrens nach K. Pilarczyk 2013 „Extracorporeal membrane oxygenation“, „extracorporeal life support“ und „pumpless extracorporeal lung assist“ 27(1): 37–48.



### 1.7.2.2. Veno-arterielle ECLS

Bei der peripheren veno-arteriellen ECLS wird die drainierende Kanüle meist über die V. femoralis in den rechten Vorhof bzw. bicaval eingebracht und das Blut wird nach der Oxygenierung und Decarboxylierung über die A. femoralis in die Aorta abdominalis zurückgeführt. Dabei wird die Vena femoralis punktiert und der abführende Katheter wird in der Seldinger-Technik eingebracht. Auch die Arteria femoralis wird punktiert und die zuführende Kanüle wird ebenfalls in der Seldinger-Technik eingeführt. Außerdem wird die Arteria femoralis nach peripher erneut punktiert und die Beinperfusionskanüle wird wiederum in der Seldinger-Technik eingebracht. Die Situation des Patienten sollte wegen der Gefahr einer Beinischämie engmaschig überwacht werden. Sehr selten ist eine zentrale (chirurgische) Kanülierung

erforderlich, bei der nach einer Thorakotomie eine Drainagekanüle durch das rechte Vorhoofahr eingeführt und das oxygenierte Blut über eine direkte Kanülierung der Aorta ascendens zurückgeleitet wird.

Die venöse Drainage reduziert die kardiale Vorlast und den enddiastolischen Druck, während der arteriellen Rückgabe die Oxygenierung der lebenswichtigen Organe sichert. Die Organperfusion wird vom Blutfluss der v-a-ECLS und durch den systemvaskulären Widerstand (SVR; systemic vascular resistance) bestimmt [64].

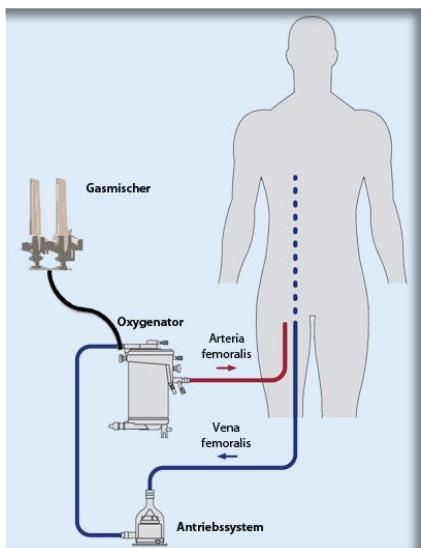


Abb. 7: Aufbau einer veno-arteriellen ECLS (D. Lunz, 2014)

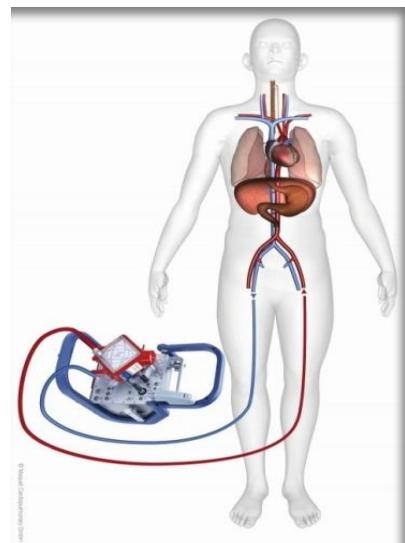


Abb. 8: ECLS mit veno-arterieller Kanülierung. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge, Maquet.

### 1.7.2.3. veno-veno-arterielles ECLS-System

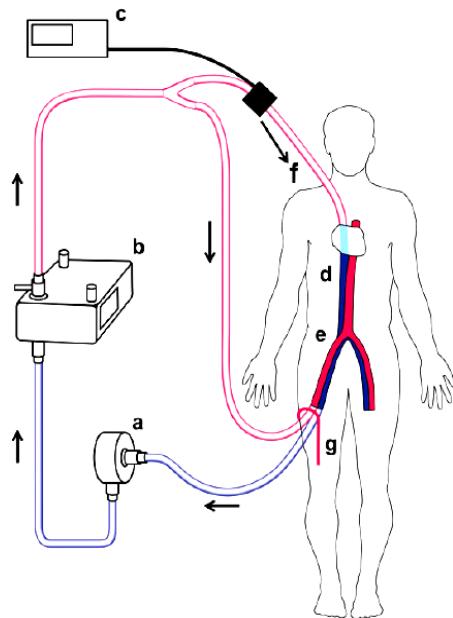


Abb.9: veno-veno-arterielles ECLS-System (a) ist die Kreiselpumpe; (b) der Oxygenator; (c) der Durchflussmesser, der an der Kanüle an der arteriellen Zuflussleitung zur Vena jugularis interna angebracht ist; (d) die venöse Ausflusskanüle; (e) die arterielle Zuflusskanüle zur Schenkel Arteria; (f) die arterielle Zuflusskanüle in der Vena jugularis interna; (g) die Einführschleuse für die antegrade Bein perfusion. Fabio Iusa, Wiebke Sommersa, Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure with severe hemodynamic impairment: technique and early outcomes. icvts 2015; 20 761-7.

### 1.7.2.4. Veno-venöse ECMO

Bei der veno-venösen ECMO (Vena femoralis rechts – Vena jugularis interna rechts) erfolgt die Kanülierung wie bei der v-a-ECLS in der Seldinger-Technik. Standardmäßig wird bei v-v-ECMO-Systemen venöses Blut aus der rechten V. femoralis drainiert, zum Oxygenator geleitet, dort oxygeniert und decarboxyliert und anschließend in die rechte V. jugularis geleitet (Abb. 10). Dabei sollte der Abstand zwischen der drainierenden Kanüle und der zurückleitenden Kanüle möglichst groß gewählt werden, um eine Rezirkulation vermeiden zu können.

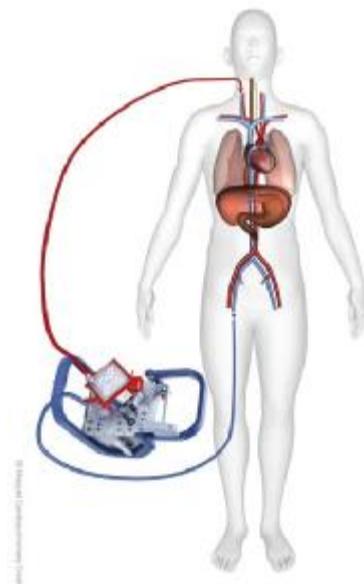


Abb. 10: ECMO mit veno-venöser Kanülierung. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge, (Maquet).

### 1.7.3. ECMO/ECLS-Indikationen

Die Indikationen für eine ECMO/ECLS –Implantation nach Lotz C, Muellenbach sind wie folgt [64].

- Akutes Lungenversagen – ARDS
- Kreislaufversagen
- Kardiogener Schock
- Septischer Schock
- Lungenarterienembolie

#### 1.7.4. ECMO-Komplikationen

Tab. 4: Typische Komplikationen bei ECMO und ECLS nach David et al. ,2016

Typische Komplikationen bei ECMO und ECLS	
Komplikation	Empfehlung
<b>Vaskulär</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gefäßverletzung, Blutung</li> <li>• Venös: Thrombose, (Luft-)Embolie</li> <li>• arteriell: Ischämie, Kompartiment-Syndrom, Embolie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manuelle Blutstillung, ggf. Operation</li> <li>• Therapeutische Antikoagulation</li> <li>• Antegrade Beinperfusion, ggf. Faszienspaltung</li> </ul>
<b>Mechanisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membran-Clotting, Systemgerinnung</li> <li>• Plasma-Leckage des Oxygenators</li> <li>• Hämolyse, Thrombozytopenie</li> <li>• Überhitzung des Turbinenantriebs</li> <li>• Diskonnektion und Kanülenlokation</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Rezirkulation (nur bei v-v.-Kanülierung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitoring alle 8h, ggf. Systemwechsel</li> <li>• Systemwechsel</li> <li>• Pumpenumdrehung reduzieren, Schlauchleitungen überprüfen</li> <li>• Ersatz</li> <li>• Manuelle Blutstillung, ggf. Operation, Neuanlage</li> <li>• Antiinfektive Therapiestrategien</li> <li>• Kanülenposition korrigieren</li> </ul>
<b>Systemisch</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperfibrinolyse, erworbene VWF-Syndrom</li> <li>• Thrombozytopenie</li> <li>• Aktivierung von Inflammationskaskaden</li> <li>• Erhöhtes HIT-Risiko (möglicherweise)</li> <li>• Sepsis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranexamsäure, bei vitaler Blutung, Faktor-VIII-Konzentrat</li> <li>• Monitoring, ggf. Substitution</li> <li>• Ggf. Zytokin-Adsorber (z. B. CytoSorb®)</li> <li>• Monitoring, Argatroban</li> <li>• Antiinfektive Therapie</li> </ul>
Abkürzungen: ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, ECLS: Extracorporeal Life Support, HIT: Heparin-induzierte Thrombozytopenie, v.v.: veno-venös, VWF-Syndrom: Von-Willebrand-Faktor-Syndrom.	

#### 1.7.5. ECMO-Kontraindikation

Dabei wird zwischen relativen Kontraindikationen, bei denen Risiken und Nutzen gegeneinander abgewogen werden müssen, und absoluten Kontraindikationen unterschieden.

### **1.7.5.1 Absolute Kontraindikation**

Eine absolute Kontraindikation besteht bei einer kurzen Lebenserwartung aus unterschiedlichen Gründen.

### **1.7.5.2. Relative Kontraindikationen**

- Fortgeschrittenes biologisches Alter
- Schweres Schädel-Hirn-Trauma mit intrakranieller Blutung
- Andere schwere zerebrale Schädigungen, die nach einem Überstehen der Akutsituation mit hoher Wahrscheinlichkeit mit Residuen verbunden sind
- Vorher bestehendes schweres chronisches Organversagen von Herz, Lunge, Leber oder Niere
- Ausgeprägte medikamentös induzierte Immunsuppression mit einer Leukozyten-Zahl von < 400/ $\mu$ l Blut
- Unbeobachteter Kreislaufstillstand
- Aktive Blutung

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studienpopulationen**

Für die vorliegende Studie wurden Patienten, die in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel aufgenommen wurden und eine ECMO/ECLS benötigten, zwischen Juli 2017 und August 2019 rekrutiert.

### **2.2. Fragestellung**

Bei ECMO/ECLS-Patienten wurden verstärkte Blutungskomplikationen dokumentiert, wobei auch Blutungen auftreten, die nicht mit der antikoagulatorischen Behandlung oder einer chirurgischen Ursache erklärt werden können. Dabei wurde auch darauf hingewiesen, dass Patienten mit einem ECMO/ECLS ein erworbene Von-Willebrand-Syndrom (aVWS, acquired von Willebrand syndrome) entwickeln können, dass zu einer verstärkten Blutungsneigung führen kann. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie bei Patienten mit ECMO/ECLS die Laborwerte und dabei u. a. auch die von Willebrand-Parameter systematisch untersucht.

### **2.3. Ziele der Studie**

Das Ziel der Studie bestand darin, demografische, medizinische und Labordaten bei Patienten mit einem aVWS nach einer ECMO/ECLS-Implantation zu erheben, die möglicherweise mit der Entwicklung von klinisch relevanten Blutungen (primäres Studienziel und/oder ii) und dem Tod während einer 12-monatigen Nachbeobachtungszeit nach dem ECMO/ECLS-Implantation (sekundäres Studienziel) in Verbindung stehen. Die Definitionen für die klinisch relevanteren Blutungen [65,66] sind im Online-Anhang zu finden.

### **2.4. Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Es wurden insgesamt 338 Patienten mit einer kardialen oder pulmonalen Grunderkrankung im Endstadium im Alter von 18 bis 89 Jahren in die Studie aufgenommen, die in unserem ECMO-Zentrum behandelt wurden.

Bei 138 Patienten wurden v-v -ECMO-Kanülierungen implantiert und 200 Patienten erhielten v-a ECLS-Kanülierungen. Die Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie an einem aVWS mit klinisch relevanten Blutungen aufgrund nicht-kardialer Erkrankungen litten, wie lympho-proliferativen oder myelo-proliferativen Erkrankungen, soliden Tumoren, immunologischen Störungen, Hypothyreose, Urämie, Pankreatitis oder Leberzirrhose, und jünger als 18 Jahre waren.

## **2.5. Ethik**

Die Zugrundeliegende multizentrische Kohortenstudie wurde von der Ethikkommission der Universität Münster & Kiel [B304/ 16] in Deutschland genehmigt

## **2.6. Klinische Verfahren**

Die demografischen Merkmale (Alter, Gewicht, Geschlecht), die Anamnese, peri- und postoperative Daten, Medikationen, die Menge an Blutprodukttransfusionen (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma [FFP]), die Verabreichung von Gerinnungsfaktorkonzentraten (Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB), Fibrinogen, Antithrombin, Faktor XIII, Faktor VIII/Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate, rFVIIa) wurden erfasst und in einer elektronischen Datenbank gespeichert. Die Details zu den verabreichten ECMO/ECLS-Systemen [67,68] zum standardisierten institutionellen Routineprotokoll für das Patientenblutmanagement nach der ECMO und den Labormethoden werden im Online-Anhang dargestellt.

## **2.7. Statistik**

Die statistischen Analysen wurden mit den Softwarepaketen MedCalc® bvba (Version 16.4.3, Ostende, Belgien) und StatView 5 (SAS Institute Inc.) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) oder Median (Minimum-Maximum) und kategoriale Daten wurden als Anzahl und Prozentsatz ausgedrückt. Die Unterschiede bei kontinuierlichen und nicht-normalverteilten Variablen beim Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht. Der Chi-Quadrat-Test wurde eingesetzt, um Unterschiede zwischen binären und kategorialen Daten zu untersuchen. Für das primäre Studienziel wurden (i) Chancenverhältnisse (Odds Ratio, OR) und ihre

entsprechenden 95%igen Konfidenzintervalle (CI) mit einem univariablen logistischen Regressionsmodell berechnet, in dem die Patienten mit symptomatischem aVWS mit denen mit asymptomatischem aVWS verglichen wurden. Für das sekundäre Studienziel (ii) wurden überlebende Patienten mit nicht-überlebenden Personen verglichen. Um unabhängige Beiträge zum Risiko i) der Entwicklung eines symptomatischen aVWS und ii) des Todesrisikos zu evaluieren, wurden diese Variablen für eine Adjustierung an weitere potentielle Störfaktoren (Alter bei ECMO-Start, Geschlecht, Blutgruppe nicht 0 vs. Blutgruppe 0, Modus der ECMO-Kanülierung [v-v vs. V-a], Gesamteinheiten von Blutprodukttransfusionen) in ein rückwärtsgerichtetes multivariables logistisches Regressionsmodell eingegeben.

Nach einer „a priori“-Definition schloss dieses Rückwärtsmodell Variablen mit einem p-Wert von  $\leq 0,25$  ein, sodass Variablen bei  $p > 0,25$  aus dem Modell entfernt wurden.

Außerdem wurde für das sekundäre Studienziel, also die Zeit bis zum Tod, die Wahrscheinlichkeit des VTE-freien Überlebens als eine Funktion der Zeit nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet (univariable Analyse). Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um Unterschiede beim rezidiv-freien Überleben zwischen den Gruppen zu testen.

## 2.8. Verwendete Systeme

Im Untersuchungszeitraum wurden zwei verschiedene Systeme zur extrakorporalen Membranoxygenierung verwendet, die von Maquet (Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland) hergestellt werden.



Abb.11: Cardiohelp System in der Intensivstation der Herzchirurgie im UKSH, Kiel.

### 2.8.1. Cardiohelp® System von Getinge (Maquet)

Das Cardiohelp®-System ist ein ultrakompaktes extrakorporales Kreislaufunterstützungssystem, das in den Abbildung 11 dargestellt wird. Es hat ein Gewicht von ca. 10 Kilogramm und ermöglicht einen vom Stromnetz unabhängigen Betrieb über Akkumulatoren von bis zu 90 Minuten. Es ist ein System, in dem die unterschiedlichen Komponenten einer Herz-Lungen-Maschine oder einer ECMO/ECLS auf engstem Raum untergebracht sind. Eine Zentrifugalpumpe erzeugt einen maximalen Blutfluss von 7 Litern pro Minute. Der Membranoxygenator besteht aus Polymethylpenten (reduziert eine Plasmaleckage) und weist einen niedrigen Eigenwiderstand auf. Dieser Oxygenator ermöglicht die Diffusion der Blutgase auf

einer Gasaustauschfläche von 1,8 Quadratmetern. Alle Blutkontaktflächen sind mit dem firmeneigenen Bioline®-Verfahren heparinbeschichtet, wodurch die nötige systemische Antikoagulation gering gehalten werden kann. Das Füllvolumen des Systems liegt bei ca. 600-800 Milliliter, wodurch eine schnelle Vorbefüllung möglich ist. Cardiohelp® ist für einen Einsatz von bis zu 30 Tagen CE-zertifiziert und darf für den inter- und intrahospitalen Patiententransport zu Boden und zu Luft eingesetzt werden. Es können Online-Messungen der venösen Sauerstoffsättigung, der Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration und der Bluttemperatur vorgenommen werden. Darüber hinaus wird auch eine Messung des Blutdrucks und des Blutflusses mit piezoelektrischen Sensoren direkt im Blutstrom durchgeführt. Dadurch kann das Embolierisiko reduziert werden, da keine Flüssigkeitssäulen mehr benötigt werden, um die Drücke zu messen. Der Ultraschallsensor erkennt auch, wenn sich Mikroblasen im System befinden, und kann im Bedarfsfall die Blutpumpe abschalten [69].

### 2.8.2. Permanent Life Support (PLS) System von Getinge (Maquet)



Abb. 13: PLS System und Rotaflow®-Pumpe, Beispielbild, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge (Maquet).

Das PLS-System besteht aus einer Zentrifugalpumpe (z.B. Rotaflow®) und einem Diffusionsoxygenator, siehe Abbildung 13. Der PLS-Oxygenator besteht ebenfalls aus Polymethylpenten, um eine hohe Plasmaresistenz zu gewährleisten, und bietet eine Gasaustauschfläche von 1,8 Quadratmetern. Die Oberflächen, die in Blutkontakt treten, sind mittels Bioline®-Coating heparinbeschichtet. Das Vorfüllvolumen beträgt

585 Milliliter und ermöglicht eine schnelle Entlüftung des Systems. Die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses liegt bei 7-10 Litern pro Minute. Das Gewicht des Systems liegt bei ca. 15 Kilogramm. Mit einer CE-Zertifizierung für 14 Tage ist das PLS System auf eine lange Betriebsdauer ausgelegt. Es wurde ein Fall dokumentiert, in dem ein einziges System ohne Austausch seiner Komponenten für 59 Tage zur veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung bei einem ARDS-Patienten eingesetzt wurde [70]. Auch dieses System wurde schon erfolgreich für den Patiententransport eingesetzt, es wurde aber in den letzten Jahren verstärkt durch das kompaktere und leichtere Cardiohelp® abgelöst (Firmenangaben [71]).

## **2.9. Indikationsstellung und Implantation**

Die Entscheidung für die Implantation einer ECMO oder einer ECLS wurde von einem erfahrenen Team aus Intensivmedizinern und Herzchirurgen der Klinik getroffen.

Die Indikation für eine ECLS-Implantation (v-a -ECMO) ist der therapierefraktäre kardiogene Schock [72]. Außerdem kann ein veno-arterielles System bei einer schwerwiegenden kardialen Beteiligung einer primär respiratorischen Erkrankung indiziert sein. Die Indikation für eine ECLS-Implantation wurde gestellt bei Patienten mit therapierefraktärem Kardiogenen Schock, der sich als persistierende Hypotonie (systolischer RR <90mmHg für mehr als 90 Minuten) oder eine Verminderung des Herzindex (Cardiac Index) auf <1,8L/min/m<sup>2</sup> trotz IABP und/oder hochdosierter inotropischer und/oder vasopressorischer Therapie darstellte. Wegen der außergewöhnlich hohen Invasivität einer Implantation musste die Indikationsstellung jedoch auch an den Einzelfall und die äußeren Umstände angepasst werden. Gegen eine Implantation wurde im Einzelfall beim Vorliegen von absoluten Kontraindikationen entschieden. Die Indikation für eine ECMO (v-v -ECMO) Implantation ist ein akutes respiratorisches Versagen ohne eine relevante Einschränkung der Herzfunktion. Ein schweres ARDS unterschiedlicher Genese war bei allen Patienten der Auslöser für ihre respiratorische Unterfunktion.

Bei Patienten, die ihr respektives Organversagen in einem externen Krankenhaus erlebten, ging die Initiative für die Indikationsstellung von den behandelnden Ärzten vor Ort aus. Telefonisch wurden Mitglieder des ECMO Teams der Klinik über den Interventionsbedarf informiert und in einem Telefongespräch unter den ärztlichen

Kollegen wurde die Indikation evaluiert. Bei einer Übereinstimmung der Indikationsstellung begab sich ein Einsatz Team aus einem Herzchirurgen, einem Kardiotechniker und einem Intensivmediziner oder Pulmonologen per Rettungswagen oder Helikopter in das anfordernde Krankenhaus. Nach einer klinischen Einschätzung des Patienten vor Ort wurde die Implantationsindikation erneut überprüft und bei Bedarf wurde die Implantation im zuweisenden Haus vorgenommen. Nach der klinischen Stabilisierung des jeweiligen Patienten erfolgte mit der bestehenden extrakorporalen Kreislaufunterstützung der Transport in die Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie. Bei 45 Patienten wurde die extrakorporale Versorgung in einem peripheren Krankenhaus durchgeführt.

Die Implantation selbst erfolgte in allen Fällen perkutan unter sonographischer Kontrolle in der Seldinger-Technik über einen peripheren Gefäßzugang. Dabei wurden keine durch eine Thorakotomie implantierten extrakorporalen Membranoxygenierungssysteme in unsere Studie aufgenommen. Bei der Kanülierung in Seldinger-Technik wurde im Anschluss an die Dilatation und vor der endgültigen Kanülenimplantation ein Bolus von 1000-5000 IE Heparin verabreicht.

Die systemische Antikoagulation wurde durch eine kontinuierliche Gabe von unfraktioniertem Heparin aufrechterhalten. Für eine Hemmung der Thrombozytenaggregation wurden täglich 100 mg Acetylsalicylsäure eingesetzt. Die Positionierung der Kanüle für den Blut-Ausfluss (Outflow) wurde bei den meisten Fällen über eine Punktionsstelle der Vena femoralis und immer über ein Vorschieben bis in die Vena cava vorgenommen.

Um beatmungsinduzierte Lungenschäden zu verhindern, wurde nach einem erfolgreichen Anlaufen des ECMO/ECLS-Kreislaufs auf ein stärker lungenschonendes Beatmungsschema zurückgegriffen. Die inspiratorischen Spitzendrücke wurden auf <27cmH<sub>2</sub>O und die inspiratorische Sauerstofffraktion wurde auf <50% reduziert. Zur Vermeidung einer Atelektasenbildung wurde im Regelfall jedoch das PEEP-Niveau beibehalten. Mit einer Ausnahme erfolgte in allen Fällen, in denen wir ein ECLS implantierten, der Blut-Rückfluss (Inflow) über eine Kanülierung der Arteria femoralis. Um die Entwicklung einer Ischämie des Beines, in dem arteriell kanüliert worden war, zu vermeiden, wurde eine weitere arterielle Kanüle distal der eigentlichen Inflow-Kanüle (Beinperfusion) gelegt, über die dann ebenfalls oxygeniertes und

decarboxyliertes Blut reperfundierte wurde, sodass eine suffiziente und antegrade Perfusion der entsprechenden Extremität sichergestellt war. Die Kanüle für den Blut-Rückfluss bei der ECMO-Implantation (v-v -ECMO) wurde in fast allen Fällen in einer der beiden Venae jugulares interna platziert. Für die Outflow-Kanülen wurden Größen von 17fr bis 25fr verwendet. Für den Inflow kamen Kanülengrößen von 15fr bis maximal 21fr zum Einsatz, wobei die Outflow-Kanüle immer einen größeren Durchmesser als die Inflow-Kanüle aufwies.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Analyse (primäres Studienziel)

Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden innerhalb eines 3-Jahres-Zeitraums 338 konsekutive Patienten im Alter von 18–89 Jahren (Median: 60; männlich 64,5 %) in unser ECMO-Zentrum in Kiel aufgenommen und behandelt. Die Patienteneigenschaften hinsichtlich der Entwicklung klinisch relevanter aVWS werden in Tabelle 5 dargestellt. Die Grunderkrankungen waren schweres akutes Atemnotsyndrom (ARDS), Kardiomyopathie (CM), die als dilative CM und ischämische Kardiomyopathie (ICM) klassifiziert wurden, Sepsis oder ein systemisch entzündliches Atemnotsyndrom und Aortendissektion oder -ruptur. Patienten mit Tuberkulose, Lungenfibrose im Endstadium, Mukoviszidose, Lungenschäden durch „Beinahe-Ertrinken“ und Myokard- und Lungenschäden durch Hämochromatose wurden in der „Varia“-Gruppe zusammengefasst.

Achtundsiebzig von 338 Patienten (23 %), bei denen eine Implantation von ECMO erforderlich war, wiesen klinisch signifikante Blutungen auf, die am Tag 3 bis 5 nach der ECMO-Implantation begannen. Zu den signifikanten Blutungsepisoden, die Transfusionen erforderten, gehörten intraoperative Blutungen (n = 23), Blutungen an Punktions- und Kanülierungsstellen (n = 7), Epistaxis und/oder Tracheostomablutungen (n = 16), gastrointestinale Blutungen (n = 6), eine hämorrhagische Perikardeffusion (n = 4), nicht chirurgisch bedingte diffuse Blutungen an Punktionsstellen (n = 6), pulmonale Blutungen einschließlich Hämoptysen (n = 10) und nicht klassifizierte Blutungen (n = 6). Darüber hinaus wurde bei sieben Patienten eine klinisch symptomatische Lungenembolie (LAE) festgestellt und zwar einmal im Zusammenhang mit der Verabreichung von rFVIIa (insgesamt 1100 IU: überlebender Patient an v-v-ECMO) und viermal im Zusammenhang mit der Substitution von PPSB (median 4200 IU; Bereich: 1800 bis 9600 IU: vier erkrankte Patienten an v-a -ECLS) und gleichzeitig bei der Verabreichung von Antithrombinkonzentrat. Es wurden keine weiteren symptomatischen thromboembolischen Komplikationen beobachtet. Im Vergleich mit den nicht blutenden Patienten mit aVWS erhielten 15 von 78 Patienten (19,2 %) mit Blutungssymptomen die Thrombozytenaggregation hemmende oder antithrombotische Medikamente. Eine venoarterielle ECMO-Kanülierung zur

Unterstützung der Herzfunktion war in den meisten Fällen bei Patienten mit CM (61 von 65; 93,8 %) bzw. ICM (82 von 100; 82 %) notwendig.

### **3.2. Univariable Analyse (primäres Studienziel):**

In der vorliegenden Kohorte waren die Patienten mit symptomatischem aVWS im Vergleich mit den übrigen Patienten jünger ( $p = 0,003$ ) und wiesen eine längere Überlebenszeit in Tagen nach der ECMO-Unterstützung auf ( $p = 0,007$ ). Bei Patienten mit symptomatischer aVWS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Grunderkrankungen festgestellt werden. Die Patienten mit v-v-ECMO-Kanülierung wurde im Vergleich zu den Patienten mit der v-a-ECMO-Kanülierung häufiger die Diagnose von einem symptomatischen aVWS festgestellt (83,8 % versus 36,9 %;  $p = 0,011$ ). Darüber hinaus war die Gesamtmenge der verabreichten Blutprodukte pro Patient auf der Basis des standardisierten Behandlungsprotokolls bei blutenden Patienten signifikant höher als in der asymptomatischen Patientengruppe ( $p < 0,0001$ ). Wie es in der Tabelle 5 dargestellt wird, wurde abgesehen von der Substitution von rFVIIa eine ähnliche statistische Signifikanz für alle substituierten Blutprodukte und Gerinnungsfaktorkonzentrate gefunden.

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen, also der symptomatischen und asymptomatischen Patienten mit aVWS, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Hämoglobinkonzentrationen ( $p = 0,50$ ), der Thrombozytenzahl ( $p = 0,57$ ), aPTT ( $p = 0,13$ ), PT ( $p = 0,10$ ), VWF: Ac ( $p = 0,23$ ) und VWF: Ag ( $p = 0,18$ ) vor der ECMO-Implantation ermittelt werden. Innerhalb von 24 Stunden nach dem ECMO-Start ergab sich hinsichtlich des entsprechenden VWF: Ac/VWF:Ag-Verhältnisses zwischen den Patientengruppen kein Unterschied (0,76 versus 0,67;  $p = 0,59$ ).

Bei der Nachbeobachtung der Patienten, die zwischen dem dritten und siebten Tag nach der Intervention begann, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich zwischen symptomatischen Patienten mit aVWS und asymptomatischen Probanden festgestellt (Verhältnis 0,51 versus 0,63;  $p = 0,0001$ ).

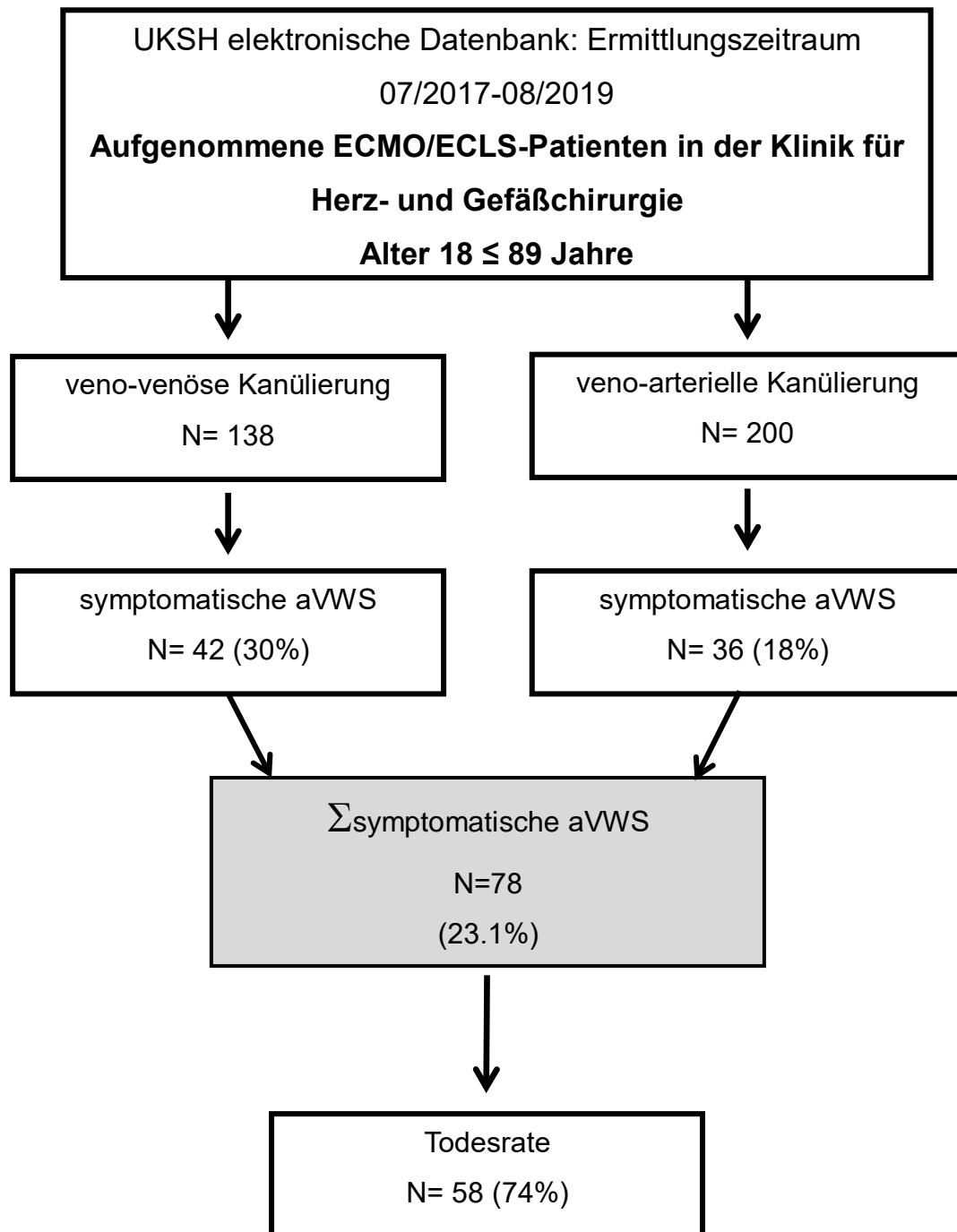


Abb.13: Das Patientenflussdiagramm.

### 3.3. Multivariable Analyse (primäres Studienziel)

Um die unabhängige Rolle der prädiktiven Risikofaktoren bewerten zu können, wurden die Parameter mit einem p-Wert von  $\leq 0,25$  in der univariablen Analyse in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen. Eine logistische Regressionsanalyse, bereinigt um Alter und Geschlecht, ergab, dass i) das Vorhandensein der Blutgruppe 0 versus Nicht-0 (OR/95 % CI: 1,9/1,007–3,41), die Dauer der ECMO-Therapie

(OR/95%CI: 1,1/1,06-1,14), die v-v-ECMO-Kanülierung (OR/95 % CI: 2,33/1,2–4,5) und der Gesamtbedarf der verabreichten Blutprodukte pro Einheit (OR/95 % CI: 1,02/1,016–1,028) unabhängig voneinander mit der Entwicklung einer klinisch relevanten symptomatischen aVWS assoziiert waren.

### **3.4. Deskriptive Analyse (sekundäres Studienziel)**

Die Patienteneigenschaften hinsichtlich der Entwicklung eines frühen Ablebens werden in Tabelle 6 dargestellt. In unserer Kohorte wurde eine Sterberate von 74,6 % innerhalb einer medianen Zeit von 9 Tagen (1–229) nach der Implantation von ECMO beobachtet. Die Patienten verstarben aufgrund ihrer lebensbedrohlichen Grunderkrankungen, also kardialem (ICM oder CM) oder pulmonalem Versagen (ARDS, LAE), Sepsis oder hypovolämischer Schock bei Patienten mit Aortendissektion bzw. -ruptur.

### **3.5. Univariable Analyse (sekundäres Studienziel)**

In der vorliegenden ECMO-Kohorte waren die verstorbenen Patienten älter als die überlebenden Patienten. Verstorbene: 61 Jahre (18-88). Überlebende: 58 Jahre (18-81), ( $p = 0,029$ ). Außerdem wurden bei den verstorbenen Patienten signifikant häufiger eine ECMO über eine v-a-Kanülierung (ECLS) implantiert ( $p = 0,004$ ). Die Gesamtmenge der verabreichten Blutprodukteinheiten pro Patienten lag nach dem standardisierten Behandlungsprotokoll bei Patienten mit einem schlechteren Ausgang signifikant höher als bei der überlebenden Kohorte ( $p = 0,001$ ). Darüber hinaus war die Menge an Thrombozyten-, Fibrinogen- und Antithrombin-Konzentrat pro Patienten bei den verstorbenen Patienten signifikant höher. Ebenso war in bei den verstorbenen Patienten auch der Bedarf an PPSB und einer FFP-Substitution signifikant höher.

Tab. 5: Demografische und klinische Ausgangscharakteristika bei Patienten, die ECMO benötigten, hinsichtlich eines symptomatischen und asymptomatischen aVWS

Parameter	Asymptomatische aVWS N=260	Symptomatische aVWS N=78	p-Wert
Alter <sup>1</sup> (ECMO start: Jahre)	62 (18-88.5)	57.2 (18-80.5)	= 0.003
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	27.6 (12.1-40.0)	26.5 (17.5-41.4)	= 0.18
Männlich (N; %)	170 (65.4)	48 (61.5)	= 0.62
BG "0" (N; %)	92 (35.4)	34 (43.6)	= 0.24
Grunderkrankung (N; %)			= 0.06
- ARDS	65 (25.0)	31 (39.7)	
- CM	51 (19.6)	14 (17.9)	
- ICM	84 (32.3)	16 (20.5)	
- Aortendissektion	14 (5.4)	4 (5.1)	
- LAE	6 (2.3)	1 (1.3)	
- Sepsis/SIRS/Infektion	23 (8.8)	8 (10.2)	
- Variation	20 (7.7)	1 (1.3)	
Überleben <sup>1</sup> (30days)	5.7 (0-781)	15.6 (1-229)	= 0.007
Kanülierung (N; %)			= 0.011
v-v-ECMO	96 (36.9)	42 (83.8)	
v-a-ECLS	164 (63.1)	36 (46.2)	
Blutprodukte <sup>1</sup> (units)			< 0.000
- Erythrozyten	43 (0-214)	89 (0-285)	< 0.000
- Blutplättchen	17 (0-116)	37 (0-100)	< 0.000
- Fibrinogen	4 (0-105)	10.5 (0-87)	< 0.000
- Factor XIII	0 (0-30)	4 (0-34)	= 0.005
- Antithrombin	4 (2-30)	4 (2-34)	= 0.65
- rFVIIa	0 (0-6500)	0 (0-80000)	= 0.003
- PPSB	0 (0-1100)	0 (0-750)	= 0.075
- FFP	3000 (600-33600)	6300 (600-22800)	= 0.000
- FVIII/VWF	17(0-103)	31 (0-121)	= 0.0003
	-	6000 (1000-157000)	< 0.000
Leberenzyme (U/L) <sup>1</sup>			
- ALAT	64 (16-7000)	54 (7-7000)	=0.36
- ASAT	48 (6-3749)	38 (6-2890)	=0.06
ECMO Dauer (Tag)	7 (1-55)	14 (2-55)	< 0.000

Abkürzungen: ALAT: alanine transferase; ASAT: aspartate transferase; ARDS: acute respiratory distress syndrome; BG: Blutgruppe; BMI: body mass index; CM: Kardiomyopathie; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; FFP: Gefrorenes Frischplasma; FVIII/VWF: Factor VIII/Von-Willebrand Faktorkonzentrate ; ICM: ischämische Kardiomyopathie; N: Nummer; LAE: Lungenarterienembolie; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrate; rFVIIa: Rekombinante Gerinnungsfaktoren VIIa; SIRS: systemic inflammatory respiratory syndrome; v-a: veno-arterielle; v-v: veno-venöse.<sup>1</sup>median (minimum-maximum) Werte.

Tab. 6: Demografische und klinische Ausgangscharakteristika bei Patienten, die ECMO benötigten, hinsichtlich eines Vergleiches "Überleben" versus "Tod"

Parameter	Überlebend N=86	Tod N=252	p-Wert
Alter <sup>1</sup> (ECMO start: Jahre)	58 (18-81)	61 (18-88)	= 0.029
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 (14.8-41.4)	27.6 (17.5-40.0)	= 0.32
Männlich (N; %)	51 (59.3)	167 (66.3)	= 0.39
BG "0" (N; %)	36 (41.9)	90 (35.7)	= 0.37
Grunderkrankung (N; %)			= 0.33
- ARDS	33 (38.4)	63 (25.0)	
- CM	16 (18.6)	49 (19.4)	
- ICM	19 (22.1)	81 (32.1)	
- Aortendissektion	5 (5.8)	13(5.2)	
- LAE	1 (1.2)	6 (2.4)	
- Sepsis/SIRS/Infektion	7 (8.1)	24 (9.5)	
- Variation	5 (5.8)	16 (6.3)	
Symptomatisch aVWD (N ;%)	16 (18.6)	62 (24.6)	= 0.32
Überleben <sup>1</sup> (30- days)	-	9.4 (0.1-30)	-
Kanülierung (N; %)			= 0.004
v-v-ECMO	47 (54.6)	91 (36.1)	
v-a-ECLS	39 (45.3)	161 (63.9)	
Blutprodukte (Einheit)	35.5 (0-192)	51.5 (0-285)	= 0.001
- Erythrozyten	20 (0-96)	22 (0-116)	= 0.13
- Thrombozyten	4 (0-32)	6 (0-105)	= 0.007
- Fibrinogen	0 (0-23)	2 (0-34)	= 0.024
- Factor XIII	4 (2-34)	2 (2-8)	=0.38
- Antithrombin	0 (0-65000)	0 (0-80000)	= 0.0002
- rFVIIa	0 (0-1100)	0 (0-750)	= 0.21
- PPSB	3000 (1200-14400)	4200 (600-33600)	= 0.032
- FFP	10(0-84)	23.5 (0-121)	= 0.000
- FVIII/VWF	0 (0-37000)	0 (0-157000)	= 0.22
Leberenzyme (U/L) <sup>1</sup>			
-ALAT	55 (12-260)	70 (7-7000)	=0.01
-ASAT	39 (8-536)	44 (6-3749)	=0.25
ECMO Dauer (Tag)	8 (1-55)	9 (1-34)	= 0.062

Abkürzungen: ALAT: alanine transferase; ASAT: aspartate transferase; ARDS: acute respiratory distress syndrome; aVWD: erworben von Willebrand-Krankheit; BG: Blutgruppe; BMI: body mass index; CM: Kardiomyopathie; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; FFP: Gefrorenes Frischplasma; FVIII/VWF: Factor VIII/ Von-Willebrand Faktorkonzentrate; ICM: ischämische Kardiomyopathie; N: Nummer; LAE: Lungenarterienembolie; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrate ;rFVIIa: Rekombinante Gerinnungsfaktoren VIIa; SIRS: systemic inflammatory respiratory syndrome; v-a: veno-arterielle; v-v: veno-venöse.<sup>1</sup>median (minimum-maximum) Werte.

Beim Vergleich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten wurden vor der ECMO-Implantation statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der medianen Hämoglobin-Konzentration (11,0 g/dl versus 9,9 g/dl;  $p = 0,029$ ) und der Thrombozytenzahl (191/nl versus 171/nl;  $p = 0,016$ ) festgestellt, während hinsichtlich PT ( $p = 0,74$ ), aPTT ( $p = 0,41$ ), VWF: Ac ( $p = 0,80$ ), VWF:Ag ( $p = 0,97$ ) und dem entsprechenden VWF: Ac/VWF:Ag-Verhältnis ( $p = 0,21$ ) keine Unterschiede ermittelt werden konnten. Bemerkenswert war auch, dass die Leberfunktion, die über ALAT und ASAT gemessen wurde, bei Patienten mit schlechterem Ausgang mäßig beeinträchtigt war und zwar mit einer fast 2-fachen Erhöhung von ALAT (70 U/L versus 55 U/L [normal < 35 U/L];  $p = 0,01$ ). Die medianen ASAT-Werte lagen in beiden Patientengruppen leicht über den normalen altersabhängigen Grenzen.

### **3.6. Multivariable Analyse (sekundäres Studienziel)**

Um die unabhängige Rolle, der mit dem Tod assoziierten Risikofaktoren bei Patienten, die sich einem ECMO-Verfahren unterzogen haben, bewerten zu können, wurden die Parameter mit einem  $p$ -Wert von  $\leq 0,25$  in der univariablen Analyse (Tabelle 6) in das logistische Regressionsmodell aufgenommen. Ein höheres Alter (Anstieg pro Jahr) beim ECMO-Start (OR/95 %iges CI: 1,015/1,0012–1,029) und die Anzahl der benötigten Blutprodukteinheiten waren mit der Mortalität verbunden (OR/95 %iges CI: 1,007/1,001–1,013). Im Unterschied dazu zeigten Patienten mit v-v-Kanülierung eine geringere Sterblichkeitsrate (OR/95 %iges CI: 0,48/0,24–0,94) bei gleichzeitiger längerer ECMO-Dauer (OR/95 %iges CI: 1,11/1,05–1,17).

### **3.7. Einfluss der ECMO-Kanülierung**

Die Patienteneigenschaften hinsichtlich der ECMO-Kanülierung werden in Tabelle 7 dargestellt. Patienten mit v-v- versus v-a-ECMO-v-v-Kanülierung (OR/95 %iges CI: 2,33/1,19–4,54) litten häufiger an klinisch signifikanten Blutungen durch das aVWS. Vor allem wegen der unterschiedlichen Verteilung von schwereren Grunderkrankungen, die mit einer deutlich eingeschränkten Leberfunktion verbunden sind (dargestellt durch die signifikant erhöhten Leberenzyme ALAT und/oder ASAT), waren die Patienten, die eine v-a-Kanülierung benötigten, älter, überlebten weniger lang und benötigten eine höhere Menge an Blutprodukten. Bei 18 von 338 Patienten (5,3%) war während der ECMO-Unterstützung ein Kanülenwechsel erforderlich.

Zusätzlich zu den im Abschnitt „sekundäres Studienziel“ beschriebenen statistischen Ergebnissen wird in Abbildung 14 auch die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens hinsichtlich der ECMO-Kanülierung dargestellt.

## 4. Diskussion der Studienergebnisse

In der vorliegenden Kohortenstudie an Patienten mit pulmonalen und kardialen Grunderkrankungen, bei denen eine ECMO-Implantation erforderlich war, konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein der Blutgruppe 0 versus Nicht-0 (OR 1,9) und die ECMO-Dauer (Zunahme pro Tag: OR 1,1) unabhängig voneinander mit klinisch signifikanten Blutungen assoziiert waren. Darüber hinaus litten Patienten mit einer v-v- versus einer v-a-ECMO-Kanülierung (OR 2,33) häufiger an klinisch signifikanten Blutungen durch das aVWS. Deshalb war bei Patienten mit verstärkten Blutungen durch das aVWS der Gesamtbedarf an verabreichten Blutprodukten pro Einheit signifikant höher. Darüber hinaus waren ein höheres Alter (Zunahme pro Jahr) (OR 1,02) und eine steigende Menge an Blutprodukteinheiten signifikant mit höherer Sterblichkeitsrate verbunden.

Außerdem zeigten Patienten mit einer v-v- versus einer v-a-ECMO-Kanülierung ein längeres Überleben (OR 0,6). In der univariablen Analyse war die Dauer der ECMO signifikant länger bei Patienten mit einem symptomatischen aVWS, aber bei Patienten mit einer v-v-Kanülierung blieb die Dauer der ECMO in der multivariablen Analyse nur noch hinsichtlich des Auftretens von klinisch symptomatischen Blutungen bei Patienten mit aVWS relevant.

Es wurde berichtet, dass aVWS bei kardialen Unterstützungssystem und der ECMO in der Mehrzahl der Fälle mit einem vollständigen Verlust von HMW-Multimeren verbunden ist, wobei allerdings nur 11–30 % von ihnen Blutungssymptome zeigten [73,74]. Der Mechanismus für diesen Verlust wird als *i)* Folge der mechanischen Zerstörung des VWF während der Zirkulation durch das künstliche Unterstützungssystem diskutiert [75, 73,76]. Darüber hinaus wurde kürzlich in in-vitro-Studien gezeigt, dass *ii)* der spezifische Verlust von HMW-Multimeren mit der Rotationsgeschwindigkeit des Geräts zusammenhängt, die den proteolytischen Abbau in Abhängigkeit von der Aktivität von ADAMTS-13 und der Thrombozyten-Aktivierung fördert [77,78].

Bei den Patienten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass der Verlust von HMW-Multimeren durch eine erhöhte Proteolyse durch die Aktivität von ADAMTS13 nur bei 20 % liegt [79].

Darüber hinaus zeigten die Autoren in derselben Studie an Plasmaproben gesunder Patienten, dass der Verlust von HMW-Multimeren in sieben von zehn Fällen durch eine durch hohen Scherstress induzierte Thrombozyten-Aggregation induziert wurde. In dieser Gruppe wurde keine zusätzlich erhöhte VWF-Spaltung durch ADAMTS-13 beobachtet werden.

In Übereinstimmung mit den Daten aus der Referenzliteratur, wonach die meisten Patienten, die eine ECMO-Unterstützung benötigten, ein aVWS entwickeln, wobei allerdings nicht immer Blutungssymptome auftraten, entwickelten in unserer Kohorte 23 % der Patienten klinisch relevante Blutungssymptome [80,81,82,83], die häufiger bei der Blutgruppe 0 und bei Personen mit einer längeren ECMO-Dauer in Kombination mit einer über eine v-v-Kanülierung eingeführten ECMO-Unterstützung auftraten. Frühere genomweite Assoziationsstudien konnten zeigen, dass gemeinsame Varianten an ABO, VWF und anderen Loci einen Teil der Varianz der Plasma-VWF-Spiegel erklären können [84,85]. Im Allgemeinen sind die VWF-Spiegel bei Probanden mit AB=A1- und B-Allelen höher als bei Personen, die keine oder A2-Allele aufweisen [86].

Tab. 7: Demographische und klinische Ausgangscharakteristika bei Patienten, die ECMO benötigten, hinsichtlich eines Vergleichs zwischen veno-arterieller und veno-venöser Kanülierung

Parameter	Veno-arteriell N=200	Veno-venös N=138	p-Wert
Alter <sup>1</sup> (ECMO start: Jahre)	63.5 (18-88.5)	57 (18-80)	< 0.000
BMI <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 (14.8-40.0)	27.6 (17.5-45)	= 0.65
Männlich (N; %)	133	85	= 0.41
BG "0" (N; %)	125	87	= 0.98
Grunderkrankung (N; %)			= 0.000
- ARDS	12 (6.0)	84 (60.9)	
- CM	61 (30.5)	4 (2.9)	
- ICM	82 (41.0)	18 (13.4)	
- Aortendissektion	11 (5.5)	7 (5.1)	
- LAE	5 (12.5)	2 (1.5)	
- Sepsis/SIRS/Infektion	17 (8.5)	14 (10.1)	
- Varia	12 (6.0)	9 (6.5)	
Symptomatisch aVWS (N ;%)	36 (18.0)	42 (30.4)	= 0.011
Überleben <sup>1</sup> (30 days)	9.5 (0.1-30)	25.6 (0.1-30)	< 0.000
Blutprodukte (units)			
- Erythrozyten	59 (0-285)	31.5 (0-214)	< 0.000
- Thrombozyten	23 (0-100)	19 (0-116)	= 0.012
- Fibrinogen	7 (0-87)	3 (0-105)	= 0.000
- Factor XIII	625 (0-22500)	2500 (0-6500)	= 0.0006
- Antithrombin	4 (0-34)	0 (0-28)	= 0.20
- rFVIIa	0 (0-80000)	0 (0-35000)	= 0.37
- PPSB	0 (0-750)	0 (0-750)	= 0.36
- FFP	4200 (600-28200)	4200 (600-33600)	= 0.60
- FVIII/VWF	29 (0-121)	6 (0-87)	< 0.000
	0 (0-110000)	0 (0-157000)	= 0.005
Leberenzyme (U/L) <sup>1</sup>			
- ALAT	50 (16-7000)	74 (7-7000)	= 0.003
- ASAT	35 (7-2370)	51 (6-3749)	= 0.002
ECMO Dauer (Tag)	7 (1-55)	11 (1-55)	

Abkürzungen: ALAT: alanine transferase; ASAT: aspartate transferase; ARDS: acute respiratory distress syndrome; aVWD: erworben von Willebrand-Krankheit; BG: Blutgruppe; BMI: body mass index; CM: Kardiomyopathie; ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung; FFP: Gefrorenes Frischplasma; FVIII/VWF: Factor VIII/ Von-Willebrand Faktorkonzentrate; ICM: ischämische Kardiomyopathie; N: Nummer; LAE: Lungenarterienembolie; PPSB: Prothrombinkomplex-Konzentrate; rFVIIa: Rekombinante Gerinnungsfaktoren VIIa; SIRS: systemic inflammatory respiratory syndrome; v-a: veno-arterielle; v-v: veno-venöse. <sup>1</sup>median (minimum-maximum) Werte.

Darüber hinaus berichteten Gallinaro et al. 2008, dass die VWF-Überlebenszeit bei Trägern der Blutgruppe 0 kürzer ist als bei Personen, die kein Träger der Blutgruppe 0 sind [87], was zu den um ca. 25 % niedrigeren VWF-Spiegeln bei Menschen mit der Blutgruppe 0 beiträgt. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis konnten wir kürzlich bei gesunden Blutspendern aus unserem Einzugsgebiet, also aus der gleichen Umgebung, aus der auch die Patienten rekrutiert wurden, feststellen, dass die Spiegel von FVIII und VWF, die anhand ihrer Aktivitäts- und Antigenwerte gemessen wurden, bei Trägern der Blutgruppe 0 die niedrigsten Werte aufwiesen [88]. In Übereinstimmung mit der Variation der VWF-Spiegel bei *i)* gesunden Personen und bei *ii)* Patienten mit zentrifugalen oder axialen Continuous-Flow-Linksherzunterstützungsgeräten [73] zeigten die Daten der multivariablen Analyse, dass die Blutgruppe 0 einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von Blutungen bei Patienten mit aVWS nach einer ECMO-Geräteimplantation darstellt.

In Abhängigkeit von der Grunderkrankung wurde die ECMO-Implantation mit einer v-v- oder v-a-Kanülierung durchgeführt, wobei die letztere bei Patienten mit der Notwendigkeit zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Herzinsuffizienz und bei einer gleichzeitig stark eingeschränkten Leberfunktion eingesetzt wurde. Patienten mit einer v-v-ECMO hatten eine geringere Sterbewahrscheinlichkeit (OR 0,48). Von den Patienten in unserer Kohorte, die innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,4 Tagen nach einer ECMO-Implantation ein aVWS entwickelten, verstarben 65,9 % der Patienten mit einer v-v-ECMO-Kanülierung und 80,5 % mit einer v-a-Kanülierung, unabhängig vom Auftreten klinisch relevanter Blutungsepisoden (74,4 %).

In der vorliegenden Kohorte lag die Sterblichkeitsrate bei den Patienten mit einer v-v-Kanülierung im Bereich der früher berichteten deutschen Daten, z. B. 58-66 % [89]. Bei den übrigen Patienten, die eine v-a-ECMO-Unterstützung benötigten, war die hohe Sterberate von 80,5 % vor allem auf den hohen Anteil schwerer und lebensbedrohlicher Grunderkrankungen zurückzuführen und mit einem höheren Alter beim ECMO-Start korreliert.

Die Behandlungsmöglichkeiten des aVWS wurden von Tiede und Mitarbeitern im Jahr 2011 diskutiert, wobei die folgenden Möglichkeiten genannt wurden: *i)* die Behandlung der zugrundeliegenden medizinischen Komplexzustände, etwa durch

Chemo- und/oder Radio-Therapie oder eine immunsuppressive Therapie und *ii)* chirurgische Eingriffe, etwa eine Korrektur anatomischer Herzfehlbildungen oder eine Wiederherstellung zerstörter Herzklappen. Neben der Behandlung der Grunderkrankungen ist eine Blutproduktersatztherapie erforderlich, um symptomatische Blutungsprobleme überwinden zu können. Wie bereits am Beispiel von substituierten gepackten Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit Aortenstenose, die sich einem transkatheter-gestützten Aortenklappenersatz unterzogen, beschrieben wurde [90], war die Gesamtmenge an Blutprodukten pro Einheit und pro Patient bei den Patienten mit schlechterem Ausgang während der Nachbeobachtung höher als bei den überlebenden Patienten. In unserer Kohorte wurde dies jedoch auf die Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma, PPSB und Fibrinogen anhand des standardisierten und institutionellen Protokolls zur Behandlung von Blutpatienten zurückgeführt. Dabei war es bemerkenswert, dass wegen der Art der „Blutungssymptome“ bei den Patienten mit aVWS und den Blutungsepisoden die Menge der verabreichten Blutprodukte zur Stabilisierung der klinischen Situation bei Erythrozytenkonzentraten, Thrombozyten, Fibrinogen, PPSB, FFP und FVIII/VWF-Konzentraten deutlich höher war.

Die vorliegende Studie weist mehrere Limitationen auf: Neben einem *i)* Selektionsbias etwa durch das Alter bei Studienbeginn und den Einschluss von Patienten mit kardialen oder pulmonalen Grunderkrankungen ergeben sich die folgenden Limitationen: *ii)* Die Patientenpopulation bestand nur aus weißen Patienten, sodass die hier vorgestellten Ergebnisse nicht direkt auf andere ethnische Gruppen, andere Altersgruppen, auf Patienten mit aVWS mit in der Kohorte nicht enthaltenen Grunderkrankungen, wie z. B. lympho-proliferativen oder myelo-proliferativen Erkrankungen, soliden Tumoren, immunologischen Störungen, Hypothyreose, Urämie, Pankreatitis oder Leberzirrhose, und Patienten, die jünger als 18 Jahre alt sind, übertragen werden können.

In der vorliegenden Kohorte von Patienten, die in der herzchirurgischen Abteilung aufgenommen wurden, wurden zwei verschiedene ECMO-Systeme implantiert, die von Maquet (Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland) bezogen wurden: Obwohl bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Typen von Membranoxygenatoren und -pumpen, einschließlich des Maquet-Geräts, hinsichtlich

von Veränderungen der Hämostase bei einer v-v-Kanülierung berichtet wurden [91], können die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht einfach auf Patienten übertragen werden, die mit anderen v-v- oder v-a-ECMO-Geräten behandelt wurden.

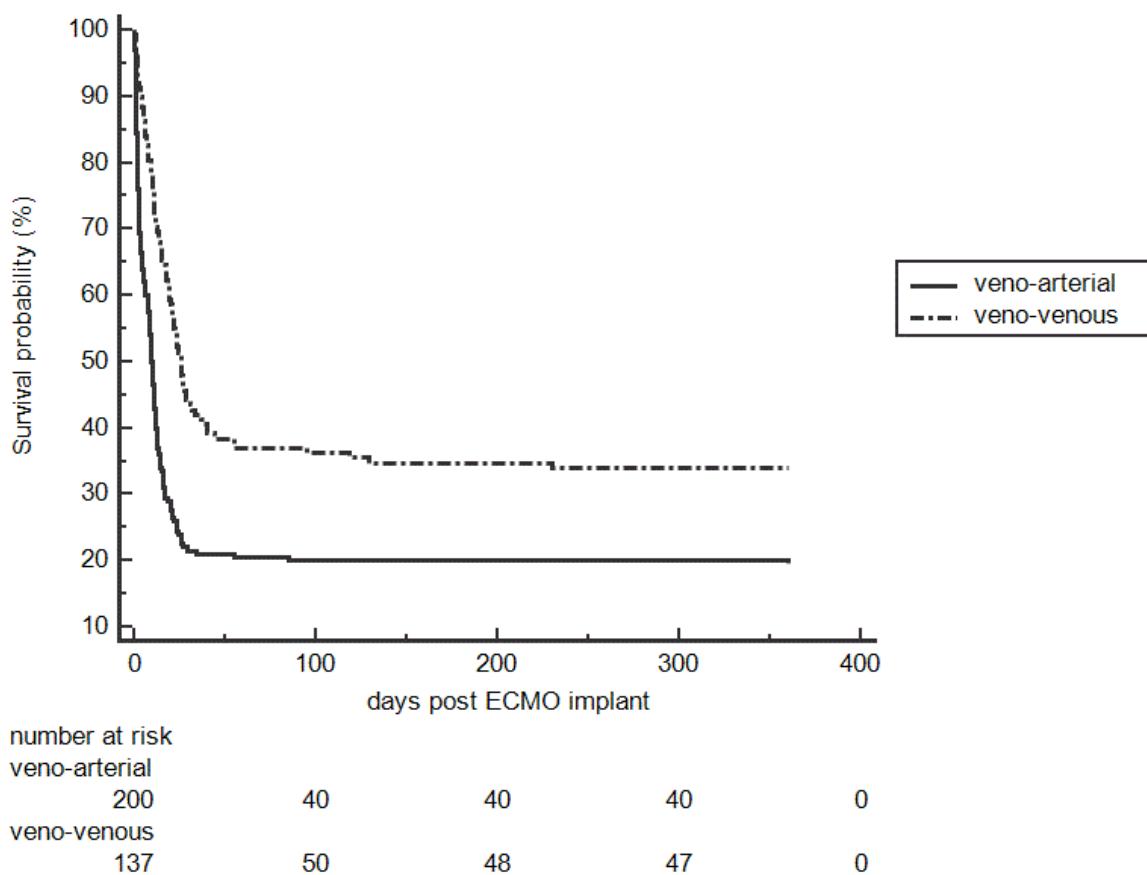


Abb. 14: Vergleich zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einer ECMO-Implantation mit v-a-ECMO-Kanülierung und v-v-ECMO-Kanülierung (Log-Rank-Wert:  $p < 0,0001$ ).

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 338 Patienten innerhalb eines 3-Jahres-Zeitraums im Alter von 18-89 Jahren untersucht, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel mit extrakorporalen Unterstützungsmaßnahmen behandelt wurden

Bei der Anwendung extrakorporaler Unterstützungssysteme wurden verstärkt durch chirurgische Ursachen oder durch Antikoagulation nicht erklärbare Blutungskomplikationen beobachtet. Eine mögliche Ursache dafür kann ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom (AVWS) sein.

In der vorliegenden Kohortenstudie konnte eine klinisch relevante Blutungsrate von 23 % (78 von 338) bei Probanden mit aVWS nachgewiesen werden, die signifikant mit der Blutgruppe 0, der ECMO-Dauer und der v-v-ECMO-Kanülierung verbunden war. Die Gesamtsterblichkeitsrate betrug 74,6% innerhalb einer mittleren Zeit von 9 Tagen (1-229) nach der Intervention.

In der vorliegenden ECMO-Kohorte waren die verstorbenen Patienten beim ECMO-Start älter als die überlebenden Patienten ( $p = 0,029$ ). Außerdem wurden bei den verstorbenen Patienten signifikant häufiger das ECMO-System über eine v-a-Kanülierung implantiert ( $p = 0,004$ ). Darüber hinaus war die Menge an Thrombozyten-, Fibrinogen- und Antithrombin-Konzentrat und an PPSB und FFP pro Patient bei den verstorbenen Patienten signifikant höher.

In der vorliegenden ECMO-Kohorte wurden bei den Patienten mit einer v-a-ECMO-Kanülierung gegenüber denen mit einer v-v-ECMO-Kanülierung häufiger klinisch signifikante Blutungen aufgrund von aVWS nachgewiesen. Dabei überlebten die Patienten mit einer veno-venösen Kanülierung länger als die mit einer veno-arteriellen Kanüle.

Wenn entweder *i*) eine restriktivere Indikation zur Durchführung der Implantation von ECMO-Systemen bei Patienten mit der Blutgruppe 0 vorliegt oder *ii*) nicht aufschiebbar ist, dann sollte die Implantation des Geräts unter prophylaktischer Verabreichung von niedrig dosiertem Von-Willebrand-Faktor-Konzentrat für eine Verringerung der Rate symptomatischer Blutungen weiter untersucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Dörner, K., Klinische Chemie und Hämatologie 69 Tabellen. 6., aktualisierte Aufl. ed 2006, Thieme Verlag
- [2] Schmidt, R.F., Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie; mit 78 Tabellen; [neue Approbationsordnung]. 29., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. ed 2005, Heidelberg [u.a.]: Springer. XXI, 994 S.
- [3] Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, Maino A, Mietto C, L'Acqua C. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiologica*; 2016. (82(2)):170–9.
- [4] AINS, Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 2019, Straub, Thieme Verlag
- [5] Rassow, J. & Hauser, K. (2016). Duale Reihe Biochemie -. (4. Aufl., S. 721–726). Stuttgart: Thieme Verlag.
- [6] Kamath, S., Blann, A. & Lip, G. Platelet activation: assessment and quantification. *European heart journal*; 2001. 22 (17), 1561–1571.
- [7] Day SM, Reeve JL, Pedersen B, Farris DM, Myers DD, Im M, Wakefield TW, Mackman N, Fay WP. Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall. *Blood*. 2005; 105:192-8.
- [8] Engelmann B. Initiation of coagulation by tissue factor carriers in blood. *Blood Cells Mol Dis*. 2006; 36:188-90.
- [9] Giesen PL, Nemerson Y. Tissue factor on the loose. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26:379-84.
- [10] Eilertsen KE, Østerud B. Tissue factor: (patho)physiology and cellular biology. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15:521-38.
- [11] Parry GC, Erlich JH, Carmeliet P, Luther T, Mackman N. Low levels of tissue factor are compatible with development and hemostasis in mice. *J Clin Invest*. 1998; 101:560-9.

- [12] Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, López JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood*. 2005; 106:1604- 11.
- [13] Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *SeminThrombHemost*. 2000; 26:605-18.
- [14] Bogatcheva NV, Garcia JG, Verin AD. Molecular mechanisms of thrombin-induced endothelial cell permeability. *Biochemistry (Mosc)*. 2002; 67:75-84.
- [15] Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie*. Elsevier-Verlag. 2008; 5. Auflage.
- [16] Schneppenheim, R., & Budde, U. (2005). Phenotypic and genotypic diagnosis of von Willebrand disease A 2004 update. *Seminars in Hematology*, 42(1), 15-28. doi10.1053j.seminhematol.2004.10.002
- [17] Nilsson, I. M. (1999). The history of von Willebrand disease. *Haemophilia*, 5 Suppl 2, 7-11.
- [18] Zimmerman, T. S., Ratnoff, O. D., & Powell, A. E. Immunologic Differentiation of Classic Hemophilia (Factor VIII Deficiency) and von Willebrand's Disease. *The Journal of clinical investigation*, 1971; 50(1), 244-254.
- [19] Budde U, Schneppenheim R. von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001;5(4):335-368
- [20] Haberichter SL, Fahs SA, Montgomery RR. von Willebrand factor storage and multimerization: 2 independent intracellular processes. *Blood*. 2000;96(5):1808-1815.
- [21] Sadler JE. New concepts in von Willebrand disease. *Annu Rev Med*. 2005; 56:173-191.
- [22] Dole VS, Bergmeier W, Mitchell HA, Eichenberger SC, Wagner DD. Activated platelets induce Weibel-Palade-body secretion and leukocyte rolling in vivo: role of P-selectin. *Blood*. 2005;106(7):2334-2339.

- [23] Casonato A, De Marco L, Gallinaro L, et al. Altered von Willebrand factor subunit proteolysis and multimer processing associated with the Cys2362Phe mutation in the B2 domain. *ThrombHaemost*. 2007;97(4):527-533.
- [24] Federici AB, Bader R, Pagani S, Colibretti ML, De Marco L, Mannucci PM. Binding of von Willebrand factor to glycoproteins Ib and IIb/IIIa complex: affinity is related to multimeric size. *Br J Haematol*. 1989;73(1):93-99.
- [25] Tsai HM. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Mol Med*. 2002;80(10):639-647
- [26] Cruz, M. A., Yuan, H., Lee, J. R., Wise, R. J., & Handin, R. I. Interaction of the von Willebrand factor (vWF) with collagen. Localization of the primary collagen-binding site by analysis of recombinant vWF a domain polypeptides. *The Journal of biological chemistry*, 1995; 270, 10822–7.
- [27] Ruggeri, Z. M. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. *Best practice & research. Clinical haematology*, 2001;14(2), 257–79.
- [28] Sadler, J. E., Budde, U., Eikenboom, J. C. J., Favaloro, E. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2006;4(10), 2103–14.
- [29] Kroll, M. Platelets and shear stress. *Blood*, 88(5), 1996;1525–1541.
- [30] Brown, J. E., & Bosak, J. O. An ELISA Test for the binding of von Willebrand Antigen to Collagen. *Thrombosis Research*, 43(3), 1986;303–311.
- [31] Fischer, B. E., Thomas, K. B., & Dorner, F. von Willebrand factor: measuring its antigen or function? Correlation between the level of antigen, activity, and multimer size using various detection systems. *Thrombosis research*, 91(1), 1998;39–43.
- [32] Federici, A. Diagnosis of Inherited von Willebrand Disease: A Clinical Perspective. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 32(6), 2006;555–565.

- [33] Reininger, a. J. Function of von Willebrand factor in haemostasis andthrombosis. *Haemophilia*, 14 Suppl 5, 2008;11–26.
- [34] Chauhan, A. K., Walsh, M. T., Zhu, G., Ginsburg, D., Wagner, D. D., & Motto, D.G. The combined roles of ADAMTS13 and VWF in murine models of TTP, endotoxemia, and thrombosis. *Blood*, 111(7), 2008;3452–7.
- [35] Moake, J. L., Rudy, C. K., Troll, J. H., Weinstein, M. Unusually large plasmafactor VIII: von-Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*, 307(23), 1982;1432–5.
- [36] Furlan, M., Robles, R., &Lämmle, B. Partial purification andcharacterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrandfactor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 87(10), 1996;4223–34.
- [37] Tsai, H. M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasmaprotease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 87(10), 1996;4235–44.
- [38] Furlan, M., Robles, R., Solenthaler, M., Wassmer, M., Sandoz, P., &Lämmle, B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronicrelapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 89(9), 1997;3097–103.
- [39] Sadler, J. E. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 112(1), 2008;11–8.
- [40] Barthels M, Depka von M: *Das Gerinnungskompendium* 2003, Thieme Verlag.
- [41] Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: *Basislehrbuch Innere Medizin* 2006, Elsevier Verlag.
- [42] Budde U, Drewke E, Will K, Scheppenheim R: Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. *Haemostaseologie* 2004; 1:12-26.
- [43] Sucker C, Stockschläder M, Zott RB, Scharf RE. Acquired von Willebrand syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1581 - 5
- [44] Siegenthaler W: *Differentialdiagnose innerer Krankheiten von Symptome zur Diagnose* 1993, Thieme Verlag.

- [45] Riede U, Schaefer H: Allgemeine und spezielle Pathologie 1993, Thieme Verlag.
- [46] Budde U, Drewke E, Mainusch K, Scheppenheim R: Laboratory diagnosis of congenital von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(2):173-189.
- [47] Hans D Bruhn, Christian M Schambeck, Viola Hach-Wunderle, Hämostaseologie für die Praxis 2007, Schattauer Verlag.
- [48] Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, Gunther G, Rosenthal W, Vischer UM. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest.* 106(1):2000;107-116.
- [49] Simone, J. V, Cornet, J. O. A. N. N., & Abildgaard, C. F. Acquired von Willebrand's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *Blood*, 31(6), 1968;806–812.
- [50] Federici, A., Rand, J. H., Bucciarelli, P., Budde, U. (Acquired von Willebrand Syndrome: Data from an International Registry On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *Thrombosis and haemostasis*, 84(2), 2000;345–349.
- [51] Michiels, J. J., Budde, U., van der Planken, M., van Vliet, H. H., Schroyens, W., & Berneman, Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best practice & research. Clinical haematology*, 14(2), 2001;401–36.
- [52] Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 343-9.
- [53] Sucker C, Feindt P, Scharf RE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med* 2003; 349: 343-9.
- [54] Froom, P., Margulis, T., Grenadier, E., Palant, A., David, M., & Aghai, E. Von Willebrand factor and mitral valve prolapse. *Thrombosis and haemostasis*, 60(2), 1988;230–1.

[55] Geisen, U., Heilmann, C., Beyersdorf, F., Benk, C., Berchtold-Herz, M., Schlensak, C., Budde, U., Zieger, B. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. European journal of cardio-thoracic surgery, 33(4), 2008; 679–84.

[56] Gill, J. C., Wilson, a D., Endres-Brooks, J., & Montgomery, R. R. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. Blood, 1986; 67:758–61.

[57] Tamara Steiger, Alois Philipp, Karl-Anton Hiller, Thomas Müller, Matthias Lubnow, Karla Lehle. Different mechanisms of oxygenator failure and high plasma von Willebrand factor antigen influence success and survival of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. 2016; 16:1-15.

[58] Henne-Bruns, D., Dürig, M., & Kremer, B. Chirurgie, Prinzip der extrakorporalen Zirkulation. 2001: Stuttgart: Thieme Verlag.

[59] Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA 242:1979; 2193-2196.

[60] Khoshbin E, Roberts N, Harvey C et al. (2005) Poly-Methyl Pentene Oxygenators Have Improved Gas Exchange Capability and Reduced Transfusion Requirements in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation. 2005; 51:281-287.

[61] Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR et al. Extracorporeal life support: The University of Michigan experience. JAMA 283: 2002; 904-908.

[62] Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multicenter database. Intensive Care Med 35: 2009; 2105-2114.

[63] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for

severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 374: 2009; 1351-1363.

[64] Lotz C, Muellenbach RM: Extrakorporale Membranoxygenierung. AnästhIntensiv med 2018; 59:316-325.

[65] S. Kaatz, Ahmad, S. Spyropoulos, S. Schulman, Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH, J ThrombHaemost 13:2015;2119–2126.

[66] S. Schulman, C. Kearon, Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medical products in non-surgical patients, J. Thromb. Haemost. 2005;692–694.

[67] P. Ganslmeier, A. Philipp, L. Rupprecht, et al., Percutaneous cannulation for extracorporeal life support, Thorac. Cardiovasc. Surg. 59: 2011;103–107.

[68] F. Ius, W. Sommer, I. Tudorache, et al., Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure with severe haemodynamic impairment: technique and early outcomes, Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 20 :2015;761–767.

[69] Haneya, A., Philipp, A., Diez, C., Schopka, S., Bein, T., Zimmermann, M., Lubnow, M., Luchner, A., Agha, A., Hilker, M., Hirt, S., Schmid, C. & Muller, T. a. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. Resuscitation, 83, 2012;1331-7.

[70] Thiara, A. P., Hoyland, V., Norum, H., Aasmundstad, T. A., Karlsen, H. M., Fiane, A. E. & Geiran, O. Extracorporeal membrane oxygenation support for 59 days without changing the ECMO circuit: a case of Legionella pneumonia. Perfusion, 24,2009; 45-7.

[71] Schmid, C., Philipp, A., Hilker, M., Rupprecht, L., Arlt, M., Keyser, A., Lubnow, M. & Muller, T. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. J Heart Lung Transplant, 31, 2012;9-15.

[72] Elso, 2013. ELSO Guidelines for Adult Cardiac Failure.

[73] A.L. Meyer, D. Malehsa, U. Budde, C. Bara, A. Haverich, M. Strueber, Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device, *JACC Heart Fail.* 2 :2014;141–145.

[74] S. Crow, D. Chen, C. Milano, et al., Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients, *Ann. Thorac. Surg.* 90 :2010; 1263–1269.

[75] N. Uriel, S.W. Pak, U.P. Jorde, et al., Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation, *J Am Coll Cardiol* 56 :2010;1207–1213.

[76] C. Heilmann, U. Geisen, F. Beyersdorf, et al., Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS), *Intensive Care Med.* 38 :2012;62–68.

[77] E. Van Belle, A. Rauch, A. Vincentelli, et al., Von Willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic interventions, *Circ. Res.* 116 :2015;1193–1201.

[78] P. Jilma- Stohlawetz, P. Quehenberger, H. Schima, et al., Acquired von Willebrand factor deficiency caused by LAVD is ADAMTS-13 and platelet dependent, *Thromb. Res.* 137 :2016;196–201.

[79] A. Nascimbene, T. Hilton, B. Konkle, J.L. Moake, O.H. Frazier, J.F. Dong, Von Willebrand factor proteolysis in patients on left ventricular assist device support, *J. Heart Lung Transplant.* 36 :2017;477–479.

[80] C. Heilmann, U. Geisen, F. Beyersdorf, et al., Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 40 :2011;1328–1333.

[81] J. Kalbhenn, R. Schmidt, L. Nakamura, J. Schelling, S. Rosenfelder, B. Zieger, Early diagnosis of acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is elementary for

clinical practice in patients treated with ECMO therapy, *J Atheroscler Thromb* 22 :2015; 265–271.

[82] M. Goda, S. Jacobs, F. Rega, et al., Time course of acquired von Willebrand disease associated with two types of continuous-flow left ventricular assist devices: heart mate II and CircuLite synergy pocket micro-pump, *J. Heart Lung Transplant.* 32 :2013;539–545.

[83] J. Klovaitė, F. Gustafsson, S.A. Mortensen, K. Sander, L.B. Nielsen, Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with continuous-flow left ventricular assist device (HeartMateII), *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 :2009;2162–2167.

[84] J.E. Sadler, Von Willebrand factor: two sides of the coin, *J. Thromb. Haemost.* 3 :2005;1702–1709.

[85] M.A. Sonneveld, M.P. de Maat, F.J. Leebeek, Von Willebrand factor and ADAMTS13 in arterial thrombosis: a systematic review and meta-analysis, *Blood Rev.* 28 :2014;167–178.

[86] K.C. Desch, A.B. Ozel, D. Siemieniak, et al., Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 :2013;588–593.

[87] L. Gallinaro, M.G. Cattini, M. Sztukowska, et al., A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how AB0 determinants influence plasma von Willebrand factor, *Blood.* 111 :2008;3540–3545.

[88] U. Nowak-Göttl, V. Limperger, G. Kenet, et al., Developmental hemostasis: a lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in an European white population, *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 67 :2017;96–101.

[89] C. Karagiannidis, D. Brodie, S. Strassmann, et al., Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality, *Intensive Care Med.* 42 :2016; 889–896.

- [90] T. Spangenberg, U. Budde, D. Schewel, et al., Treatment of acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis with trans catheter aortic valve replacement, *J Am Coll Cardiol Interv.* 8 :2015;692–700.
- [91] M.V. Malfertheiner, A. Philipp, M. Lubnow, et al., Hemostatic changes during extracorporeal membrane oxygenation: a prospective randomized clinical trial comparing three different extracorporeal membrane oxygenation systems, *Crit. Care Med.* 44 :2016;747–754.

## **7. Anhang**

### **7.1. Tabellenverzeichnis**

- (1) Klassifikation des Von-Willebrand-Syndroms Sadler, J. E., Budde, U., Eikenboom, J. C. J., Favaloro, E. J., Hill, F. G. H., Holmberg, (2006).
- (2) Charakteristische Befundkonstellation der verschiedenen Typen des von-Willebrand-Syndroms, aus „Hämostaseologie für die Praxis“ 2007.
- (3) Auswahl des geeigneten Unterstützungsverfahrens nach (K. Pilarczyk 2013).
- (4) Typische Komplikationen von ECMO und ECL Snach (Davidetal.,2016)
- (5) Demografische und klinische Ausgangscharakteristika bei Patienten, die ECMO-Konduits benötigen, im Hinblick auf symptomatisches und asymptomatisches aVWS
- (6) Demografische und klinische Ausgangscharakteristika bei Patienten, die ECMO-Conduits benötigen, im Hinblick auf den Vergleich "Überleben" versus "Tod"
- (7) Demographische und klinische Ausgangscharakteristika bei Patienten, die ECMO-Conduits benötigen, im Hinblick auf den Vergleich "veno-arterielle" versus "veno-venöse" Kanülierung.

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

- (1) Ablauf der primären Hämostase, Lea Nakamura, DISSERTATION, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- (2) Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. Physiologie. Elsevier-Verlag. 2008; 5. Auflage.
- (3) Fischer BE, Thomas KB, Schlokat U, Dorner F. Triplet structure of human von Willebrand factor. *Biochem J*. Apr 15 1998;331 (Pt 2):483-488.
- (4) U. Budde B. Pötzsch Hämatoseologie pp 228-238| CiteasVon-Willebrand-Faktor und Von-Willebrand-Erkrankung
- (5) Sadler, J. E., Budde, U., Eikenboom, J. C. J., Favaloro, E. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2006;4(10), 2103–14.6:
  
- (6) (a) ECMO auf fahrbarer Konsole, (b) tragbares System. Mit freundlicher Genehmigung der Fa Getinge, (Maquet).
- (7) Aufbau einer veno-arteriellen ECLS. D. Lunz, 2014. Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
- (8) Firma Getinge ECLS mit veno-arterieller Kanülierung. Quelle: Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge, Maquet
- 9) veno-veno-arterielles ECLS-System Fabio Iusa, Wiebke Sommerra, Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure with severe hemodynamic impairment: technique and early outcomes. *icvts* 2015;20 761-7.
- (10) ECMO mit veno-venöser Kanülierung. Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge, (Maquet).
- (11) Cardiohelp System in der Intensivstation der Herzchirurgie im UKSH, Kiel.

(12) PLS System und Rotaflow®-Pumpe, Beispielbild, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Getinge (Maquet).

## 8. Abkürzungen

AC/VWF	VWF-Aktivitäts
ADAMTS13 a	disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motif 13
ALAT	alaninetransferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASAT	aspartate transferase
aVWS	erworbenes von-Willebrand- Syndrom
BMI	body mass index
BG	blood Group
Ca2+.	Calciumion
CE	Konformitätsbewertungsverfahren für Medizinprodukte
CI	CI – Cardiac Index
CI	Konfidenzintervalle
CM	Kardiomyopathie
DDAVP	1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
ECLS -	Extracorporeal Life Support
ECMO -	extrakorporale Membranoxygenierung
F	Faktor (gemeint ist ein Gerinnungsfaktor)
FFP	gefrorenes Frischplasma
Fr	French

GP Ib-R	Glykoprotein Ib-Rezeptor
GP IIa/IIIb	Glykoprotein IIa/IIIb
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
h	Stunde
HIT	Heparin-induzierte-Thrombozytopenie
HMW-Multimere	High-molecular-weight-Multimere
i	primäre Studienziel
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICM	ischämische Kardiomyopathie
ii	sekundäre Studienziel
kD	kilo Dalton
LAE	Lungenarterienembolie
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
OR	Odds Ratios
PACE	paired dibasic amino acid-cleaving enzyme
PEEP	Positiv endexpiratorischer Druck
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat
PSF	Platelet Stimulation Factor
RR	Blutdruck
SIRS	Systemic inflammatory respiratory Syndrom
TF	tissue factor

TTP	thrombotisch thrombozytopenische Purpura
v-a-ECMO	veno-arterielle ECMO
v-v-ECMO	veno-venöse ECMO
VWF:Ag	VWF-Antigen
VWF: CB	VWF-Kollagenbindungsaktivität
VWF	von Willebrand-Faktor
VWF: RCo	VWF-Ristocetin-Kofaktor-Aktivität
VWS	von-Willebrand-Syndrom
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

## 9. Ethikantrag

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



A.D. 1668

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

PD Dr. med. Assad Haneya  
UKSH Campus Kiel  
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 18  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel

Telefon 0431 / 500-14 191  
Telefax 0431 / 500-14 195  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 17. Juli 2018

AZ.: D 496/18 (bitte stets angeben)  
Studienplan: Mechanische Kreislaufunterstützung – VAD und ECMO Register Kiel  
(Retrospektive Studie)  
Begleitbrief v. 02.07.18; Antrag Epidemiologische Studie v. 02.07.18;  
Basisformular v. 02.07.18  
Studienleiter: PD Dr. Assad Haneya, UKSH Campus Kiel  
Antrag vom: 02. Juli 2018 (Eingang: 11. Juli 2017)

Sehr geehrter Herr Kollege Haneya,

wir bestätigen den Eingang des obengenannten Antrages zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

**Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:**

1. Es wird darauf hingewiesen, dass nur Daten von Patienten ausgewertet werden dürfen, die eine allgemeine Einwilligungserklärung über die Verwendung der Patientendaten zu wissenschaftlichen Zwecken des UKSH Campus Kiel unterzeichnet haben.
2. Die Vorhaben der DSGVO müssen berücksichtigt werden (siehe Anlage).
3. Es wird darauf hingewiesen, dass datenschutzrechtliche Aspekte grundsätzlich nur kurserisch durch die Ethik-Kommissionen geprüft werden. **Dieses Votum ersetzt nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.**
4. Für die Einrichtung eines prospektiven Registers ist ein separater Antrag an unsere Ethik-Kommission zu stellen. Es sollte diesbezüglich diskutiert werden, ob die Patienten studien-spezifisch über das Register informiert werden müssen. Die Patienteninformation und Einwilligungserklärung „Daten und Biomaterialien“ gilt nur für einwilligungsfähige Patienten.
5. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzugeben sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.
6. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Studienleiter.
7. Gemäß Deklaration von Helsinki **muss** der Ethik-Kommission nach Studienende ein Abschlussbericht vorgelegt werden, der eine Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Studie enthält.

Wir wünschen Ihnen für die Durchführung der Studie viel Erfolg.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

Anlage: Informationen zur DSGVO

AZ\_D496/18\_Jul18

1

## 11. Veröffentlichungen



## **12. Danksagung**

Zunächst bedanke ich mich bei dem Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. Cremer, für die Überlassung des Promotionsthemas.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Haneya für eine einzigartige Möglichkeit und Erfahrung sich der Kardiochirurgie zu nähern.

Mein Dank geht auch an Frau Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl und Frau Dr. Katharina Huenges für die Unterstützung bei der Arbeit.

Meiner Frau danke ich besonders ohne ihre Unterstützung und Geduld, wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.