



von Willebrand-Faktor-Antigen

Präanalytik	Möglichst schonende Blutentnahme (kurze Stauung, Schäumen vermeiden). Citratblut-Monovette vollständig füllen und sofort durch mehrmaliges über Kopf Schwenken gut durchmischen. Probe bei 2.000 xg 10 Min. zentrifugieren, Plasma abpipettieren und bei -20°C tiefrieren.
Akronym	vWF: Ag
Synonyma	<u>Faktor VIII-assoziiertes Antigen</u>
Material	<u>Citrat-Plasma, 2 mL, tiefgefroren (-20 °C)</u>
Referenzbereich	42 – 141 %
Methode	<u>PHOT</u>
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Anforderungsschein	<u>Download und Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Klinische Chemie und Toxikologie</u>
Indikationen	Von Willebrand Syndrom (Typ 1, 2, 2A, 2B, 2M, 2N, 3), angeborene oder erworbene hämorrhagische Diathesen, Ausschluss einer Hämophilie. Kontrolle bei DDAVP-Therapie.
Erhöhte Werte	Der VWF kann als Akute-Phase-Protein bei Kollagenosen, rheumatischen Erkrankungen, Vaskulitiden, Malignomen und nach Transplantationen erhöht sein. Leicht erhöhte vWF-Spiegel werden bei koronaren Herzerkrankungen gefunden. Erhöhte vWF-Spiegel, die durch chronische Gefäßendothelschäden hervorgerufen werden, können die Atherogenese, tiefe Venenthrombosen, Myokardinfarkt und Hirninfarkt begünstigen.
Pathophysiologie	<p>Das frühere Faktor VIII-assoziierte Antigen ist der von Willebrand-Faktor (vWF). Der von Willebrand-Faktor (Mr 309,3 kDa; Chromosom 12p13.31) wird im Endothel, in Megakaryozyten und Thrombozyten (2 % der Gesamtmenge) synthetisiert. Von den Endothelien wird er konstitutiv in den subendothelialen Spalt sezerniert oder nach Stimulation in das Blut abgegeben. Der vWF besteht aus hochmolekularen Multimeren von 500 - 2.000 kDa. Jede vWF-Untereinheit aus 2.050 Aminosäuren (aa) enthält eine Reihe funktioneller Domänen. Diese identischen Untereinheiten der Multimeren werden durch Disulfidbrücken Kopf an Kopf und End zu End verknüpft. An der Position Tyr 842 - Met 843 können die Untereinheiten durch die vWF-Cleaving Protease (vWF-CPase) hydrolysiert werden, sodass je zwei N-terminale (aa 1 - 842) und C-terminale (aa 843 - 2.050) Homodimere entstehen. Jede Untereinheit enthält Bindungsstellen für fibrilläre und nicht fibrilläre Kollagene, extrazelluläre Matrixkomponenten, Thrombozytenglykoproteine GPIIb/IIIa und GPIIb/IIIa, Faktor VIII (Faktor VIII-assoziiertes Antigen), Intergrin αIIbβ3, Heparin, Sulfatid, Ristocetin und Botrocetin. Die zwei Hauptfunktionen des von Willebrand-Faktors sind die Vermittlung der Thrombozytenadhäsion bei Gefäßverletzungen (primäre Hämostase) und die Bindung von Faktor VIII, der dadurch vor einer vorschnellen Hydrolyse durch Protein C geschützt wird. Das stöchiometrische Verhältnis des FVIII : vWF-Komplexes beträgt 1 : 50, d. h. der vWF macht etwa 98 % der Molekularen Masse des Komplexes aus.</p> <p>Die hochmolekularen Multimere des vWF besitzen eine globuläre Struktur, bei der die funktionellen Bindungsstellen der Monomere im Inneren verdeckt sind. Bei hohen Scherkräften öffnen sich die Untereinheiten und exponieren ihre Bindungsstellen was die Thrombozytenanheftung begünstigt. Multiple Interaktionen der repetitiven Bindungsstellen mit Proteinen des subendothelialen Bindegewebes und mit Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche ermöglichen das Anheften von Thrombozyten auf dem bei Gefäßverletzungen freigelegten subendothelialen Bindegewebe, die den Scherkräften des Blutstroms widerstehen. Es kommt unter diesen Bedingungen aber auch zur Freilegung</p>



von Willebrand-Faktor-Antigen

der proteasesensitiven Regionen, sodass der vWF proteolytisch gespalten werden kann (Begrenzung der Thrombusausbreitung). Unter physiologischen Bedingungen werden die hochmolekularen Multimere durch die vWF-Cleaving Protease (vWF-CPase) in kleinere weniger aktive Multimere gespalten.

Eine Verminderung oder funktionelle Defekte des vWF sind die Ursache des erworbenen oder hereditären von Willebrand Syndroms, der häufigsten Bluterkrankheit. Die physiologischen Funktionen wie primäre und sekundäre Hämostase (Thrombozytenanheftung und Faktor VIII-Wirkung), sind bei dem von Willebrand Syndrom Typ 3 erheblich gestört. Bei den anderen Varianten des von Willebrand Syndroms können die Funktionen einzeln oder zusammen unterschiedlich stark betroffen sein (z. B. täuscht der Typ 2N mit einer solitären Störung der Faktor VIII-Bindung eine Hämophilie A vor, Pseudohämophilie). (Autosomal dominant vererbte hämorrhagische Diathese bei Fehlen oder fehlerhafter Struktur des von Willebrand-Faktors, siehe vWF-Gen). Bei dem von Willebrand-Syndrom Typ 2A resultieren die niedrigen vWF-Spiegel aus einer verstärkten Proteolyse durch die vWF-CPase. Scheinbare Defekte des vWF gegebenenfalls mit schwerer Blutungsneigung können in seltenen Fällen durch Autoantikörper ausgelöst werden, welche die Bindung des vWF an das Thrombozytenglykoprotein Ib inhibieren.

Eine erhöhte und verlängerte Aktivität des vWF ist dagegen die Ursache einer verstärkten Thrombosediatheze. Je größer der multimere vWF-Komplex, desto höher ist seine hämostatische Aktivität. Diese sehr großen Multimere binden bei hohen Scherkräften im Blut vermehrt an Thrombozyten und können multiple mikrovaskuläre Thrombosen auslösen. Ungewöhnlich große Multimere finden sich bei Patienten mit thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (TTP; Inzidenz 10^{-6}). Das Krankheitsbild beruht entweder auf einem hereditären Defekt der vWF-CPase oder in seiner erworbenen Form auf Autoantikörpern gegen die vWF-CPase. Die Bestimmung der vWF-CPase-Aktivität und ihrer Inhibitoren (siehe von Willebrand-Faktor-Cleaving Protease-Autoantikörper) ermöglicht die Differentialdiagnose zwischen der thrombotischen thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch urämischem Syndrom (HUS). Die TTP (Moschkowitz) ist durch Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), fluktuierende Neurologische Symptome, Nierensymptomatik und Fieber gekennzeichnet, das HUS (Gasser) durch Thrombozytopenie, MAHA und akutes Nierenversagen, d.h. bis auf die neurologischen Symptome ähnlich der TTP.

Diagnostik

- ▶ des von Willebrand-Syndroms
- ▶ von Willebrand-Faktor Antigen (vWF: Ag)
- ▶ Immunchemischer Nachweis den antigenen Proteins.
- ▶ Faktor VIII-Gerinnungsaktivität (FVIII:C)
- ▶ Korrektur der Gerinnungszeit eines Faktor VIII-Mangelplasmas durch das Patientenserum. APTT unter Verwendung von Faktor VIII-Mangelplasma.
- ▶ Ristocetin-Kofaktor (vWF: Rc)
- ▶ Thrombozytenaggregation in Gegenwart des Antibiotikums Ristocetin. Fehlende Aggregation bei Defekten des vWF.
- ▶ Ristocetin-induzierte Thrombozyten-aggregation (vWF: Ripa)
- ▶ Thrombozytenaggregation in Gegenwart unterschiedlicher Ristocetin-Konzentrationen. Höhere Empfindlichkeit ab vWF: Rc.
- ▶ Kollagen-Bindungskapazität (vWF: Cbc)

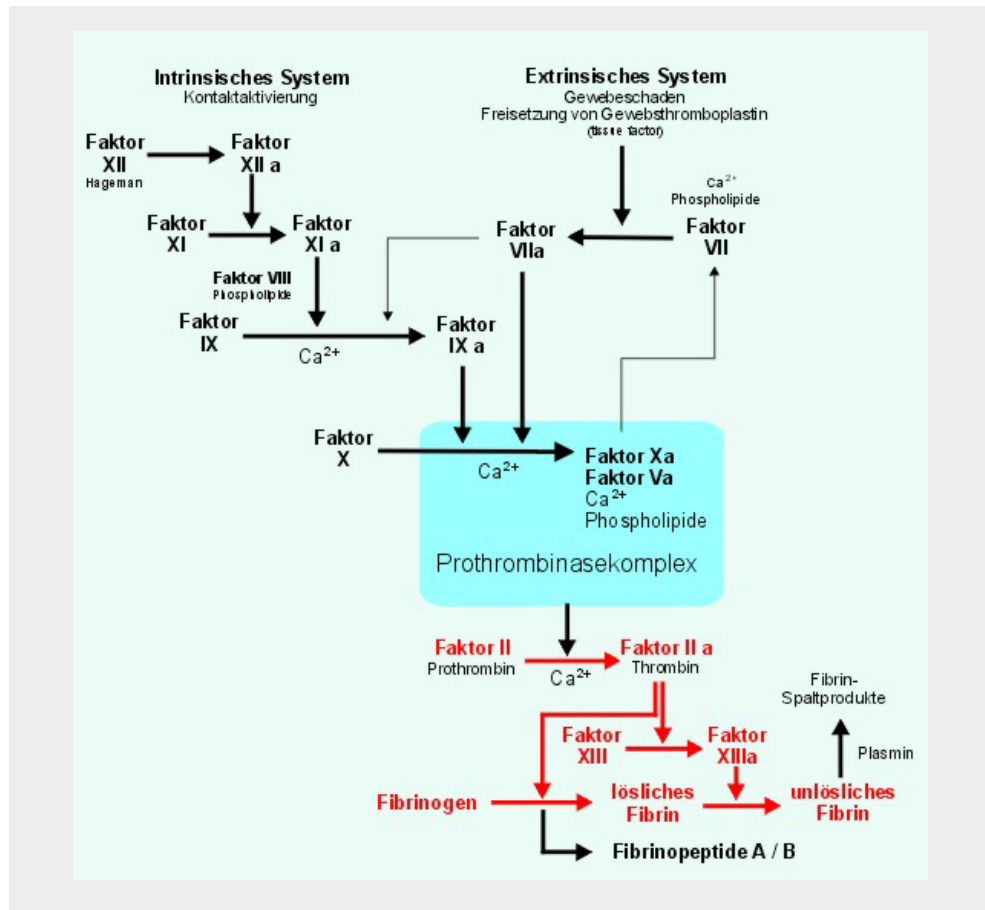


von Willebrand-Faktor-Antigen

- ▶ Immunoassay unter Verwendung von Festphasen-gebundenem Kollagen. Immunchemischer Nachweis des gebundenen vWF mit spezifischen Antikörpern.
- ▶ FVIII-Bindungskapazität (vWF: F8Bc)
- ▶ Bindung von vWF mit monoklonalen an Festphasen gebundenen Antikörpern, Elution des Patienten-eigenen Faktor VIII und anschließende Inkubation mit einer definierten Menge von rekombinantem Faktor VIII. Bestimmung des gebundenen Faktor VIII im Verhältnis zum gebundenen vWF.
- ▶ Multimeren-Analyse
- ▶ C= Prokoagulantaktivität
- ▶ Auftrennung der multimeren Fraktionen des vWF in SDS-Agarose und anschließende immunologische Darstellung der Banden zur Typisierung von Defekten.

Gerinnungskaskade

Plasma-Thrombinzeit (PTZ)



H.-P. Seelig