
Aus der Abteilung für Lasermedizin der Elisabeth Klinik
in Berlin

DISSERTATION

**Epidemiologie,
Evaluation verschiedener Therapieverfahren
und sozialmedizinische Aspekte der
hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité
Universitätsmedizin Berlin

von
Daniela Siegert
aus Stadthagen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H.P. Berlien
2. Priv.-Doz. Dr. med. U. Geisthoff
3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. M. Hopf

Datum der Promotion: 08.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historischer Hintergrund.....	1
1.2 Genetik.....	1
1.3 Histopathologie	3
1.4 Epidemiologie	3
2. Problemstellung	3
2.1 Klinisches Erscheinungsbild der HHT.....	3
2.1.1 Epistaxis	4
2.1.2 Dermale Teleangiektasien.....	5
2.1.3 Pulmonale AV-Malformationen.....	5
2.1.4 Hepatische AV-Malformationen.....	7
2.1.5 Gastrointestinale Teleangiektasien.....	7
2.1.6 Cerebrale AV-Malformationen	8
2.2 Ziele der Arbeit	9
3. Material und Methoden	11
3.1 Patientenkollektiv.....	11
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	11
3.3 Entstehung des Fragebogens.....	11
3.4 Beschreibung des Fragebogens.....	12
3.5 Erörterung der einzelnen Fragen.....	13
3.6 Beschreibung der statistischen Methoden.....	15
4. Ergebnisse.....	16
4.1 Klinische Befunde und Epidemiologie	16
4.1.1 Altersverteilung der Teilnehmer	16
4.1.2 Geschlechtsverteilung der Teilnehmer.....	18
4.1.3 Genotyp der Teilnehmer.....	18
4.1.4 Mitbetroffene Familienangehörige.....	19
4.1.5 Klinische Befunde	19
4.1.5.1 Epistaxis	19
4.1.5.1.1 Prävalenz der Epistaxis und Alter bei Erstmanifestation	19
4.1.5.1.2 Schwere des Nasenblutens vor erstmaliger ärztlicher Intervention	21
4.1.5.1.3 Auslösende Faktoren des Nasenblutens	23

4.1.5.1.4 Zyklusabhängigkeit des Nasenblutens	24
4.1.5.1.5 Entwicklung des Nasenblutens ohne therapeutisches Eingreifen	25
4.1.5.2 Dermale Teleangiektasien	26
4.1.5.2.1 Prävalenz und Alter bei Erstmanifestation.....	26
4.1.5.2.2 Lokalisation der dermalen Teleangiektasien.....	27
4.1.5.3 Sonstige Organmanifestationen.....	28
4.1.5.4 Subjektive Hauptsymptome	29
4.2 Therapieverfahren	30
4.2.1 Bluttransfusionen	30
4.2.2 Medikation bezüglich der Anämie	31
4.2.3 Behandlung des Nasenblutens.....	32
4.2.3.1 Medikamentöse Therapie des Nasenblutens	33
4.2.3.2 Nichtmedikamentöse Therapieverfahren des Nasenblutens.....	33
4.2.3.2.1 Lasertherapie	34
4.2.3.2.2 Dermoplastik.....	38
4.2.3.2.3 Elektrokoagulation	41
4.2.3.2.4 Ätzung.....	43
4.2.3.2.5 Embolisation	46
4.2.3.2.6 Tamponade.....	49
4.2.4 Behandlung von Organmanifestationen	49
4.3 Sozialmedizinische Aspekte	50
4.3.1 Einschränkung der Lebensqualität	50
4.3.2 Einschränkungen im sozialen Bereich	51
4.3.3 Einschränkung im beruflichen Bereich.....	52
4.3.3.1 Arbeitsunfähigkeit.....	52
4.3.3.2 Berentung	53
4.3.4 Beteiligte ärztliche Fachbereiche	53
4.3.4.1 Erstdiagnose	53
4.3.4.2 Behandelnde Ärzte	54
5. Diskussion.....	55
5.1 Altersverteilung.....	56
5.2 Geschlechtsverteilung	56
5.3 Genotyp der Teilnehmer	56
5.4 Mitbetroffene Familienangehörige	56
5.5 Organverteilung	56

5.5.1 Epistaxis	56
5.5.1.1 Prävalenz der Epistaxis und Alter bei Erstmanifestation	56
5.5.1.2 Schwere des Nasenblutens vor erstmaliger ärztlicher Intervention	57
5.5.1.3 Auslösende Faktoren des Nasenblutens	58
5.5.1.4 Zyklusabhängigkeit des Nasenblutens	58
5.5.1.5 Entwicklung des Nasenblutens ohne therapeutisches Eingreifen	59
5.5.1.6 Zusammenhang zwischen der Schwere der Epistaxis und weiteren Organmanifestationen	59
5.5.2 Dermale Teleangiektasien	60
5.5.2.1 Prävalenz und Alter bei Erstmanifestation	60
5.5.2.2 Lokalisation der dermalen Teleangiektasien	61
5.5.3 Sonstige Organmanifestationen	61
5.5.4 Zusammenhang zwischen Organbeteiligung und Genotyp	62
5.5.5 Subjektive Hauptsymptome der HHT	63
5.6 Therapieverfahren	63
5.6.1 Bluttransfusionen	63
5.6.2 Medikation bzgl. der Anämie	64
5.6.3 Therapie des Nasenblutens	64
5.6.3.1 Medikamentöse Therapie	64
5.6.3.2 Nichtmedikamentöse Therapie	66
5.6.3.2.1 Lasertherapie	66
5.6.3.2.2 Dermoplastik	66
5.6.3.2.3 Elektrokoagulation	67
5.6.3.2.4 Ätzung	67
5.6.3.2.5 Embolisation	68
5.6.3.2.6 Tamponade	68
5.6.3.2.7 Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Therapieverfahren der Epistaxis	69
5.6.4 Behandlung von Organmanifestationen	82
5.7 Sozialmedizinische Aspekte	83
5.7.1 Lebensqualität	83
5.7.2 Einschränkung im sozialen Bereich	84
5.7.3 Einschränkung im beruflichen Bereich	85
5.7.3.1 Arbeitsunfähigkeit	85
5.7.3.2 Berentung	85
5.7.4 Beteiligung ärztlicher Fachbereiche	85

5.7.4.1 Erstdiagnose	85
5.7.4.2 Behandelnde Ärzte	86
6. Schlussfolgerungen	86
7. Zusammenfassung	87
8. Literaturverzeichnis	90
9. Danksagung.....	97
10. Lebenslauf	98
11. Erklärung an Eides Statt	99
12. Anlage	100

1. Einleitung

1.1 Historischer Hintergrund

Als mögliche Erstbeschreiber der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) gelten Sutton und Babington (21, 43, 59), die bereits im Jahre 1864 und 1865 Fälle erblicher Epistaxis, jedoch ohne Hautbeteiligung, erwähnten.

Aber erst Rendu beschrieb 1896 einen Patienten, der neben der Epistaxis auch die typischen dermalen Teleangiektasien aufwies. Osler fügte 1901 dieser Beschreibung sein Wissen um die Beteiligung innerer Organe hinzu.

Während die Bezeichnung Morbus Osler oder auch Morbus Osler-Weber-Rendu somit auf die Erstbeschreiber zurückzuführen ist, prägte Hanes, der neben Weber frühe Übersichten über das Krankheitsbild veröffentlichte, den Begriff der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie.

Diese im angloamerikanischen Sprachraum ausschließlich verwendete Krankheitsbezeichnung setzt sich zunehmend auch in der wissenschaftlichen Literatur durch (20), beschreibt sie doch treffend die Charakteristika der Krankheit: die genetische Grundlage in Verbindung mit den zu Blutungen neigenden Teleangiektasien.

1.2 Genetik

Bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit genetischer Heterogenität (6, 43). Inzwischen geht man von mindestens vier verschiedenen Genloci aus.

Schon länger bekannt sind das auf dem Chromosom 9q43.1 lokalisierte ENG-Gen, welches für das Protein Endoglin codiert, sowie das auf Chromosom 12q13 zu findende ACVRL-1-Gen, das für eine activin receptor-like Kinase codiert. Während ein Defekt des Endoglin-Gens zur Ausbildung der HHT 1 führt, ist ein Fehler im ACVRL-1-Gen (oder auch ALK-1-Gen) für die HHT Typ 2 verantwortlich. Obwohl zwischen beiden Krankheitsbildern große phänotypische Übereinstimmungen bestehen, ergeben aktuelle Forschungen ein immer klareres Bild einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation (5, 6, 36, 42).

HHT 2 ist insgesamt mit einem milderem Verlauf assoziiert, jedoch finden sich bei diesem Genotyp vermehrt hepatische Gefäßmissbildungen. Pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) finden sich signifikant häufiger bei Patienten mit HHT 1, auch bei cerebralen AVM gibt es Hinweise für ein häufigeres Vorkommen in dieser Gruppe.

Sowohl das Endoglin-Gen (HHT 1) als auch das ACVRL-1-Gen (HHT 2) werden vor allem in Endothelzellen exprimiert und kodieren dort für membranständige Proteine, die für verschiedene Prozesse der Gefäßentwicklung und -reparatur verantwortlich sind. Bisher gibt es noch keine zufriedenstellende Erklärung für den Umstand, dass der Gendefekt zwar in allen Endothelzellen vorliegt, die Gefäßmissbildungen aber ganz überwiegend in bestimmten, bevorzugten Organen zu finden sind.

Hier finden sich Parallelen zu der ebenfalls genetisch bedingten Erkrankung Morbus Fabry. Während es jedoch bei der HHT an den typischen Stellen zu reinen Gefäßmissbildungen kommt, finden sich beim Morbus Fabry Angiokeratome an ebenfalls typischen Lokalisationen. Eine weitere Gemeinsamkeit ist das gleichfalls extrem variable Krankheitsbild des Morbus Fabry, bei dem es als Folge des genetischen Defekts zu einem Mangel des Enzyms Alpha-Galaktosidase und dadurch zu einem mangelhaften Abbau der Sphingolipide in der Zellmembran kommt. Hierdurch kommt es durch Ablagerungen des Zwischenprodukts Ceramid-Trehexosid ebenfalls zu einer Beteiligung verschiedener Organe, unterschiedlich sind jedoch die typischen Symptome Anhidrose, Nierenbeteiligung bis zum Nierenversagen sowie eine Herzbeteiligung.

In den genetischen Untersuchungen zeigen sich bei der HHT verschiedenartige Mutationen, es kommen Deletionen, Insertionen, Nonsense- und Missense-Mutationen sowie Spleißmutationen vor (43). Erst kürzlich konnte ein dritter Genort auf dem Chromosom 18q21.1 bestätigt werden, ohne dass bisher das betroffene Gen identifiziert werden konnte (10, 56). Inzwischen wurden außerdem mehrere Patienten mit HHT und juveniler Polyposis identifiziert, das hierfür verantwortliche SMAD-4-Gen konnte inzwischen auf Chromosom 18q21.1 nachgewiesen werden (7, 56). Da sich die Mutationen auf dem gesamten Gen finden können, muss zum Nachweis der Erkrankung jeweils das gesamte Gen untersucht werden. Je nach bekannter Organbeteiligung wird dabei zunächst das Endoglin-Gen oder das ACVRL-Gen untersucht. Wesentlich einfacher ist die Untersuchung der Familienangehörigen von Patienten mit bereits bekannter Mutation.

Wichtig zu wissen ist die Tatsache, dass sich die genetische Untersuchung nicht zum Ausschluss der HHT eignet, da selbst bei einem Teil von Patienten mit gesicherter klinischer Diagnose der genetische Nachweis nicht gelingt.

Die genetische Untersuchung bisher symptomloser Familienangehöriger bietet einerseits den Vorteil, bei negativem Ergebnis von der Sorge entlastet zu sein, selbst später Krankheitssymptome zu entwickeln oder die Erkrankung weiter zu vererben, andererseits können bei positivem Ergebnis die Patienten gezielt einem Screening auf PAVM zugeführt werden, um schwerwiegende Komplikationen zu verhindern. Vor der genetischen Untersuchung sollte

allerdings immer eine ausführliche Beratung stehen, um die Patienten auch über mögliche negative Folgen der Gewissheit einer entsprechenden Genmutation, beispielsweise in versicherungsrechtlicher Hinsicht, zu beraten.

1.3 Histopathologie

Die vorgenannten Mutationen führen zu fortschreitenden Veränderungen an den Blutgefäßen der betroffenen Patienten. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an Hautschnitten weiß man, dass die Veränderungen zunächst mit der Erweiterung der postkapillären Venolen beginnen und anschließend die Kapillaren und Arteriolen mit einbezogen werden (21, 56). Dadurch kommt es zum Wegfall des Kapillarnetzes und zur Ausbildung arteriovenöser Verbindungen (AV-Shunts). Neben der nasalen Mukosa und der Haut sind vor allem die Lunge, die Leber, das Gehirn und der Gastrointestinaltrakt betroffen. Sehr selten kommt es auch zum Befall der Niere, der Milz sowie der Augen (21).

1.4 Epidemiologie

Die HHT kommt weltweit vor, jedoch finden sich sehr unterschiedliche Prävalenzraten in verschiedenen Teilen der Welt. Eine sehr große Prävalenz findet sich beispielsweise auf den niederländischen Antillen (56) mit 1:1.331 Einwohnern, aber auch auf der dänischen Insel Fünen (33) tritt die Erkrankung mit 1:6.410 Einwohnern gehäuft auf. Inzwischen geht man von einer Prävalenz um 1:10.000 in der kaukasischen Bevölkerung aus, womit die Erkrankung wesentlich häufiger ist als früher angenommen.

2. Problemstellung

2.1 Klinisches Erscheinungsbild der HHT

Das klinische Erscheinungsbild ist extrem variabel, dabei lassen sich die unterschiedlichen Ausprägungen nicht nur durch die verschiedenen zugrunde liegenden genetischen Defekte erklären, denn auch innerhalb einer Familie zeigt sich das Erscheinungsbild äußerst vielfältig. Die Penetranz ist hoch und altersabhängig (56), im Alter von 40 Jahren liegt sie bereits bei 90%. Trotzdem geht man von einer unvollständigen Penetranz um 97% aus, hierfür spricht, dass in länger beobachteten Familien teilweise eine Generation übersprungen wurde (21, 46).

Häufigstes und zugleich oftmals erstes Symptom der Erkrankung ist das nicht selten therapie-refraktäre Nasenbluten, meist kommt es einige Jahre später zur Ausbildung der typischen dermalen Teleangiektasien. Zudem finden sich arteriovenöse Malformationen im Bereich der Lunge, der Leber, des Gehirns und des Gastrointestinaltraktes, welche nicht selten das klinische Erscheinungsbild prägen und die Prognose bestimmen. Die Vielfalt der Krankheitssymptome führt zu besonderen Schwierigkeiten bei der objektiven Bewertung der einzelnen Therapieformen, da jeweils nur ein kleiner Aspekt der Krankheit betrachtet werden kann.

2.1.1 Epistaxis

Über 90% der HHT-Patienten leiden an Nasenbluten (46), damit ist die Epistaxis das häufigste Symptom der Erkrankung. Das Erstmanifestationsalter ist äußerst variabel, neben Fällen von Epistaxis bereits im ersten Lebensjahr kommen Erstmanifestationen noch in der 7. Lebensdekade vor (21). Guttmacher (41) fand in einem großen nordamerikanischen Patientenkollektiv (n=492) eine Prävalenz von 70% im Alter von 20 Jahren, andere Autoren geben teilweise etwas niedrigere Werte an.

Die Ausprägung der Epistaxis ist sehr variabel, neben leichten Fällen, bei denen die Diagnose nicht selten übersehen wird, führt die schwere Epistaxis bei nicht wenigen Patienten zu akuten Notfallsituationen (18). Zudem führen die rezidivierenden Blutungen häufig zu Anämien und erfordern die Substitution von Eisen bzw. die Gabe von Bluttransfusionen.

Bei der Behandlung sollte unterschieden werden zwischen der Beherrschung der akuten Blutungssituation und Maßnahmen zur längerfristigen Therapie (21). Inzwischen ist eine Vielzahl verschiedener Therapieverfahren verfügbar, für die akute Blutstillung ist teilweise noch immer das Einbringen einer Tamponade das Mittel der Wahl. Am Markt befindlich sind außerdem Tamponaden zur Selbstbenutzung durch die Patienten.

Zur Prophylaxe sollten regelmäßig weiche Nasensalben zum Einsatz kommen, Geisthoff et al. konnten zeigen, dass die Teleangiektasien der Nasenschleimhaut durch die regelmäßige Applikation an Elastizität gewinnen und somit seltener bluten.

Darüber hinaus findet man in der Literatur eine Fülle von Behandlungsverfahren, von denen sich insbesondere die Lasertherapie und die Dermoplastik nach Saunders (49) durchsetzen konnten. Im Rahmen der Lasertherapie kommen der KTP oder auch der Nd:YAG-Laser zum Einsatz, diese Verfahren bieten neben einer langfristigen Therapieoption auch die Möglichkeit der Akutbehandlung.

Bei der Dermoplastik nach Saunders wird die betroffene Nasenschleimhaut durch ein Eigenhauttransplantat, beispielsweise aus dem Oberschenkel, ersetzt. Als weitere

Therapieoptionen stehen die Elektrokoagulation, die Gefäßembolisation sowie die Gefäßligatur zur Verfügung. Bei der teilweise noch immer eingesetzten Schleimhautätzung handelt es sich eher um ein historisches Verfahren. Als Ultima Ratio gilt der vollständige Verschluss beider Nasenhaupthöhlen (38), hierbei wird die in den beschriebenen Fälle erreichte Blutungsfreiheit mit dem vollständigen Verlust der Nasenatmung erkauft.

Zusätzlich bestehen eine Reihe von medikamentösen Behandlungsverfahren, hier zeigen sich Erfolg versprechende Ansätze sowohl im Bereich der hormonellen Therapien als auch im Bereich der Antifibrinolytika. Jameson et al. (32) veröffentlichten ermutigende Fallberichte sowohl zur hormonellen als auch zur antihormonellen Therapie, während Pau (45) bei einem Teil von HHT-Patienten einen speziellen Hormonrezeptor fand und hierdurch in Zukunft möglicherweise differenziert werden kann, welche Patienten tatsächlich von einer Hormontherapie profitieren.

Im Bereich der Antifibrinolytika gibt es eine Reihe von positiven Berichten zum Einsatz von Tranexamsäure (14, 41) zur Reduktion der nasalen Blutungen. Bei der lokalen Behandlung der Epistaxis findet man Einzelfallberichte über gute Erfolge mit Fibrinkleber (37, 38).

2.1.2 Dermale Teleangiektasien

In der Regel entwickeln sich die typischen Osler-Spots erst einige Jahre nach dem ersten Auftreten von Nasenbluten, gehen diesem in manchen Fällen aber auch voraus. Die Patienten sind bei Erstmanifestation etwas älter als bei der Erstmanifestation der Epistaxis, so dass erst im Alter von 30 Jahren eine 50-prozentige Prävalenz erreicht wird (46).

Die dermalen Teleangiektasien imponieren als wenige Millimeter große, teils erhabene Haut-effloreszenzen und finden sich typischerweise an bestimmten Prädilektionsstellen. Häufig betroffen sind die Haut und Schleimhaut des Gesichts sowie die Hände mit Betonung der Fingerspitzen. Dermale Teleangiektasien bluten eher selten, im Blutungsfall lässt sich die Blutung aber teilweise sehr schwer stoppen. Nicht unbedeutend ist allerdings der psychosoziale Aspekt, insbesondere da die Osler-Spots bevorzugt im Gesicht auftreten (21).

Die Therapie erfolgt mit gutem Erfolg mit dem Laser, wobei überwiegend Nd:YAG-Laser zum Einsatz kommen (11, 59).

2.1.3 Pulmonale AV-Malformationen

Je nach Autor werden unterschiedliche Häufigkeiten für das Auftreten von PAVM bei der HHT angegeben. Einigkeit besteht jedoch darüber, dass PAVM bei der HHT 1 mit 30 bis 41% deutlich

häufiger vorkommen als bei der HHT 2, hier ist in 3 bis 14% mit einer Lungenbeteiligung zu rechnen (1, 6, 35, 37). PAVM können sich in jedem Lebensalter ausbilden und haben generell eher die Tendenz, an Größe zuzunehmen (21), während eine spontane Rückbildung selten ist.

Neben einer funktionellen Einschränkung der Lunge durch große Shuntvolumina sind vor allem die Gefahren durch Ausschalten der Filterfunktion des Kapillarbettes der Lunge relevant. So beschreibt Kjeldsen (34) neben anderen Autoren (3, 26, 30, 31, 51, 61) eine deutlich erhöhte Schlaganfallinzidenz bei Patienten mit PAVM. El-Houchini berichtet über drei Fälle von cerebralen Abszessen bei HHT-Patienten. Geisthoff (21) gibt in seiner Übersichtsarbeit zur HHT die Mortalität unbehandelter Patienten mit PAVM mit 4 bis 22% an, White schätzt das Schlaganfallrisiko auf etwa 1,5%/Jahr (60). Bei allen Autoren besteht Einigkeit, dass auch asymptomatische Patienten ein Screening auf PAVM erhalten sollten, wobei Geisthoff betont, dass ein Röntgen-Thorax nicht sensitiv genug ist (22) und zusätzlich die Durchführung einer Echokardiographie mit nichtlungengängigem Kontrastmittel oder eine Blutgasanalyse bei Raumluft empfiehlt. Suspekte Befunde sollten weiter mittels CT oder MRT abgeklärt werden. Besteht auch hiernach noch Unklarheit, kann sich eine pulmonale Katheterangiographie anschließen.

Insgesamt scheinen PAVM bei Frauen häufiger aufzutreten, besondere Bedeutung hat jedoch die Tatsache, dass sich die PAVM während der Schwangerschaft dramatisch vergrößern und schwerwiegende Komplikationen (23, 29) verursachen können. Shovlin und Mitarbeiter fanden 1995 (55) in einer Studie mit 47 schwangeren HHT-Patientinnen bei 23 der Frauen eine Lungengefäßmissbildung, hiervon traten bei 43% Komplikationen durch die PAVM auf. Daher soll bei allen Frauen möglichst noch vor Eintritt einer Schwangerschaft ein Screening durchgeführt werden, um bestehende PAVM gegebenenfalls rechtzeitig behandeln zu können.

Während bis vor etwa 25 Jahren die chirurgische Intervention die einzige Therapieoption darstellte, gewinnt die Katheterembolisation zunehmend an Bedeutung. Bei diesem Verfahren werden die zuführenden Gefäße mittels kleiner Coils oder Ballons verschlossen (3). Das Verfahren gilt als relativ komplikationsarm (3), als sehr seltene Nebenwirkung wurde auf der Scientific Conference 2001 über zwei Patienten mit cerebralem Insult nach diesem Verfahren berichtet (21). Bei den deutlich höheren Risiken der unbehandelten PAVM wird aber weiterhin zur Intervention mittels Katheterembolisation geraten.

Da ein großer Teil der Komplikationen von PAVM septischer Natur sind, wird allen Personen, bei denen ein sicherer Ausschluss von PAVM nicht gelingt, bei allen Eingriffen mit potentieller Bakteriämie die Durchführung einer Antibiotikaprohylaxe, in Anlehnung an die Richtlinien zur Endokarditisprophylaxe, empfohlen.

Wichtig ist zudem, dass auch Patienten nach Behandlung der PAVM alle fünf Jahre ein Screening erhalten sollten, da sich die Gefäßmissbildungen jederzeit neu bilden können (21).

2.1.4 Hepatische AV-Malformationen

Zur Häufigkeit hepatischer Malformationen fehlen exakte epidemiologische Daten. Die Literaturangaben bewegen sich im Bereich von 8 bis 31%, wobei sowohl Frauen als auch Patienten mit einer Mutation im ACVRL-1-Gen (HHT 2) etwas häufiger betroffen zu sein scheinen (56).

Bei den Auswirkungen der HAVM unterscheidet man verschiedene Pathomechanismen, ein Shunt zwischen Leberarterie und Lebervene führt durch den vermehrten Auswurf zur Herzinsuffizienz, Shunts zwischen Leberarterie und Pfortader zur portalen Hypertension, während Shunts zwischen Pfortader und Lebervenen die Entgiftungsfunktion der Leber umgehen (19, 40). Die klinische Symptomatik variiert erheblich: Während 50% der Patienten mit HAVM völlig asymptomatisch sind, kommt es bei anderen zum Vollbild der Herzinsuffizienz bzw. zum pulmonalen Hochdruck und zur Cholestase.

Diagnostisch erbringt die Sonographie oft nur den Nachweis größerer Veränderungen, eine höhere Sensitivität kann durch die Durchführung eines MRT oder einer kontrastverstärkten Spiral-CT erreicht werden (21).

Die Therapie der HAVM ist schwierig, ein etabliertes Vorgehen steht nicht zur Verfügung. Ein insbesondere von Chavan (8, 9) durchgeführtes Verfahren beinhaltet die schrittweise Reduktion der Shuntvolumina durch Katheterembolisation, wobei der Eingriff das Risiko birgt, durch eine konsekutive Lebernekrose notfallmäßig eine neue Leber transplantieren zu müssen. Andere Autoren empfehlen als primäres Vorgehen die Durchführung einer Lebertransplantation. In Anbetracht der Invasivität und der Risiken beider Eingriffe sollten diese entsprechend erst nach Ausschöpfung aller anderen Maßnahmen zur Behandlung der Folgen der HAVM bei schwer symptomatischen Patienten zum Einsatz kommen.

2.1.5 Gastrointestinale Teleangiektasien

Auch wenn in der Literatur übereinstimmend ein typischerweise höheres Manifestationsalter der gastrointestinalen Teleangiektasien angegeben wird, sollten diese auch in der Kindheit, insbesondere beim Vorliegen einer Anämie, differentialdiagnostisch nicht unbedacht bleiben. So fand Guttmacher (62) in einem Patientenkollektiv von über 100 Betroffenen immerhin eine Prävalenz von 4% bei den unter Zehnjährigen. Klinisch an Bedeutung nehmen die Blutungen aus

dem Magen-Darm-Trakt nach dem 50. Lebensjahr jedoch deutlich zu und sind dann nicht selten Erstmanifestation der HHT (21). Geithoff nennt eine Rate von 15 bis 44% der HHT-Patienten, bei denen es im Laufe ihres Lebens zu einer Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt kommt. Hierbei sind diese Blutungen mitunter Ursache akuter Notfälle (18) und verursachen langfristig schwere transfusionsbedürftige Anämien.

Therapeutisch steht die endoskopische Behandlung mittels Laser oder Elektrokoagulation im Vordergrund, hierbei eignen sich grundsätzlich der Nd:YAG-Laser sowie die Argon-Plasma-Koagulation (21, 24). Daneben besteht eine Therapieoption mittels Hormontherapie (Östrogen und Progesteron).

Die Durchführung einer endoskopischen Screening-Untersuchung wird nicht einheitlich empfohlen, bei Anämien sollte jedoch eine endoskopische Kontrolle erfolgen und diese nicht allein der Epistaxis angelastet werden. Die Durchführung eines Hämokulttests ist wegen des häufig im Rahmen der Epistaxis heruntergeschluckten Blutes bei HHT-Patienten nicht als Screening-Methode geeignet.

2.1.6 Cerebrale AV-Malformationen

Auch im Gehirn von HHT-Patienten finden sich vermehrt Gefäßmalformationen, wobei zwischen venösen und arteriovenösen Missbildungen unterschieden werden kann. Die Häufigkeit von CVM wird auf 1 bis 15% geschätzt (21, 46), wesentlich seltener ist das Auftreten spinaler Malformationen (62). Im Gegensatz zu den pulmonalen AVM, die ganz überwiegend im Rahmen einer HHT auftreten, ist nur ein kleiner Teil aller CVM durch eine HHT bedingt, wobei hier insbesondere multiple Läsionen an diese Diagnose denken lassen sollten. Neuere Untersuchungen von Krings et al. (35) beschäftigen sich mit der Zuordnung bestimmter neurovaskulärer Phänotypen im Zusammenhang mit dem Alter und dem Genotyp, zum Treffen allgemeingültiger Aussagen sind in diesem Bereich allerdings noch weitere Studien erforderlich. Neben asymptomatischen Betroffenen fällt ein Teil der Patienten mit CVM durch neurologische Symptome wie Cephalgie, Epilepsien oder die Folgen einer intracerebralen Blutung auf. Hier sollte jedoch auch immer differentialdiagnostisch das Vorliegen von PAVM mit den entsprechenden Komplikationen bedacht werden.

Diagnostisch wird die Durchführung einer MRT, optimalerweise mit Kontrastmittel, empfohlen, alternativ kann auch eine CCT sowie in Einzelfällen und zur Therapieplanung eine Angiographie zur Diagnose führen.

Therapeutisch stehen mit der Katheterembolisation, der mikrochirurgischen Exzision sowie der stereotaktischen Radiotherapie verschiedene Verfahren zur Verfügung (62), wobei Studien zum Vergleich der einzelnen Therapieverfahren noch ausstehen (21). Fulbright (62) empfiehlt die Behandlung cerebraler Gefäßmissbildungen ab einer Größe von 1,0 cm. Morgan (42) berichtet über neun Fälle von Kindern mit vorher asymptomatischer HHT, die initial durch eine intracerebrale Blutung auffielen. Die amerikanische HHT-Foundation (62) rät daher auch asymptomatischen Genträgern zur Durchführung einer Screening-Untersuchung mittels MRT, und zwar einmal im Leben zum frühestmöglichen Zeitpunkt, da bei einem negativem Befund auch im späteren Leben nicht mit der Ausbildung von CVM zu rechnen sei. Im europäischen Raum konnte sich eine einheitliche Empfehlung zur Durchführung einer Screening-Untersuchung noch nicht durchsetzen.

2.2 Ziele der Arbeit

Obwohl in den letzten Jahren viel wissenschaftliche Arbeit zu dieser Erkrankung geleistet wurde, fehlt noch immer eine patientenorientierte Evaluation der einzelnen Therapieverfahren, um einen Vergleich zu ermöglichen. Zudem soll ein möglichst vollständiges Bild aller aktuell in Deutschland praktizierten Therapieverfahren inklusive medikamentöser Behandlungsmaßnahmen gezeichnet werden. Durch genaue Evaluation des Nasenblutens hinsichtlich der drei Parameter Frequenz, Dauer und Menge pro individuellem Blutungsereignis wird eine Einteilung in verschiedene Schweregrade vorgenommen, um diese dann mit den einzelnen Behandlungsverfahren in Zusammenhang zu bringen. Zu diesem Zweck wird auch die Transfusionshäufigkeit abgefragt.

Eine häufig von Patienten gestellte Frage beschäftigt sich mit der Entwicklung des Nasenblutens ohne Therapie. Um hier in Zukunft bessere prognostische Aussagen treffen zu können, wird bei allen unbehandelten Teilnehmern die Entwicklung ihrer Epistaxis hinsichtlich Häufigkeit und Stärke abgefragt. Zudem soll untersucht werden, ob sich das Alter bei Erstmanifestation und die Stärke der Epistaxis als Prognosefaktor für die zukünftige Krankheitsentwicklung eignen.

Da die hormonelle Abhängigkeit der HHT Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschungen ist, werden die weiblichen Teilnehmer nach ihrer subjektiven Einschätzung des Einflusses ihres Zyklus auf das Nasenbluten befragt, um so möglicherweise zusätzliche Daten für hormonelle Behandlungsverfahren zu gewinnen.

Aktuell zeichnen sich durch umfangreichere Testung von Patienten hinsichtlich ihrer zugrunde liegenden Mutation immer genauere Profile der HHT 1 und HHT 2 ab, diesen soll durch

Hinzufügung entsprechender Prävalenzraten der Beteiligung einzelner Organe je nach Genotyp noch mehr Kontur verliehen werden.

Bei vielen Organmanifestationen besteht noch kein einheitlicher Therapiestandard, Ziel der Arbeit ist daher eine Momentaufnahme der zur Zeit durchgeführten Behandlungsstrategien.

Auch wenn das Nasenbluten allgemein als das vordergründige Symptom gilt, soll sich durch Abfrage des tatsächlich für die Patienten am meisten Probleme verursachenden Symptoms das Verständnis der Erkrankung verbessern.

Die Lebensqualität von HHT-Patienten wurde im deutschsprachigen Raum erst kürzlich durch Werner (58) umfangreich untersucht, jedoch fand hier ein Vergleich insbesondere mit der nicht von HHT betroffenen Bevölkerung statt. Aufgabe dieser Arbeit ist daher nicht die erneute Evaluation der Lebensqualität, dazu bedürfte es umfangreicher Skalen, sondern die subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich Lebensqualität, sozialer und beruflicher Situation, um diese mit der Stärke des Nasenblutens sowie dem Vorhandensein bestimmter Organmanifestationen in Verbindung zu bringen.

Die HHT ist in der ärztlichen Ausbildung nur wenig repräsentiert, wenn überhaupt findet die Erkrankung ihren Platz im Rahmen des HNO-ärztlichen Unterrichts. Erfahrungen von betroffenen Patienten weisen immer wieder auf die Schwierigkeit hin, sachkundige Ärzte außerhalb der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde zu finden. Daher fragt diese Arbeit ganz explizit alle in die Diagnostik und Therapie der HHT involvierten fachärztlichen Gruppen ab, um so eine Grundlage zur Anregung einer verbesserten Aus- und Weiterbildung der ärztlichen Kollegen vieler verschiedener Fachgebiete zu schaffen.

Insgesamt soll diese Arbeit somit zum besseren Verständnis sowohl der physischen, als auch der psychischen und sozialen Dimensionen der Erkrankung beitragen.

Kjeldsen et al. (33) wiesen eine krankheitsbedingt erhöhte Mortalität nach und auch Sabba et al. (52) beschreiben eine verkürzte Lebenserwartung bei HHT-Patienten, wobei beide darauf hinweisen, dass die erhöhte Mortalität vor allem durch die Komplikationen der Erkrankung bedingt ist. Somit besteht für die Zukunft die Hoffnung, durch vermehrte Screening- und entsprechende Therapiemaßnahmen, insbesondere bezüglich der PAVM, die Mortalität der Normalbevölkerung anzugleichen.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 350 Fragebögen versandt oder direkt an betroffene Patienten abgegeben. Ein Teil der Patienten erhielt den Fragebogen im Rahmen einer Laserbehandlung in der Klinik für HNO des Campus Benjamin Franklin der Charité oder der Abteilung für Lasermedizin der Elisabeth Klinik in Berlin, der Großteil der Fragebögen wurde jedoch freundlicherweise von der Morbus-Osler-Selbsthilfegruppe an deren Mitglieder versandt.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Gesicherte Diagnose einer HHT nach den Curacao-Kriterien.

Die Curacao-Kriterien (52) fordern das Vorliegen von mindestens drei der folgenden Diagnosekriterien:

1. Epistaxis (spontan und rezidivierend)
2. dermale Telenangiectasien (multipel und an typischer Lokalisation: Lippen, Mundhöhle, Nase, Finger)
3. viscerale Manifestation an mindestens einem Organ, z.B.
 - im Gastrointestinaltrakt
 - in der Lunge
 - in der Leber
 - im Gehirn
4. positive Familienanamnese (mind. ein betroffener erstgradiger Verwandter mit gesicherter Diagnose).

Alternativ kann die Diagnose auch bei entsprechender Klinik mittels Gentest bestätigt werden.

Ausschlusskriterien:

Nicht sichere Diagnose einer HHT.

3.3 Entstehung des Fragebogens

Die Idee zur Entwicklung eines Fragebogens zur Sammlung patientenrelevanter Daten entstand in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. Marietta Hopf, die zum damaligen Zeitpunkt einen großen Teil der in Berlin und Brandenburg lebenden HHT-Patienten in der Abteilung für HNO der Charité Campus Benjamin Franklin behandelt hat.

Einen Anhalt für die Ausgestaltung des Fragebogens bot die 2002 erschienene Veröffentlichung einer ebenfalls auf einem Fragebogen basierenden Studie von Rahul K Shah MD, Jagdish K, Dhingra MD et al. (49); entscheidende Ideen für patientenrelevante Fragestellungen entstanden jedoch in den vielen Gesprächen mit betroffenen Patienten sowohl im Rahmen der Lasertherapie am Campus Benjamin Franklin als auch bei Treffen der Sektion Berlin der Morbus Osler-Selbsthilfegruppe.

Mit Hilfe des Fragebogens sollten Daten zum klinischen Verlauf und zur Häufigkeit der einzelnen Organmanifestationen erhoben werden. Wichtig erschien auch der Versuch, alle zurzeit bei Epistaxis durchgeführten Therapiemaßnahmen mit einer entsprechenden Evaluation sowohl der Wirksamkeit als auch der Nebenwirkungen darzustellen. Die hierbei erfahrungsgemäß entstehenden Ungenauigkeiten auf Grund der limitierten Erinnerungsfähigkeit der Patienten wurden mangels Alternative hinsichtlich des Studiendesigns in Kauf genommen. Zudem sollten die von den Patienten immer wieder berichteten Auslöser und hormonelle Zusammenhänge statistisch erfasst werden.

Die einfach gehaltenen Fragen zur Lebensqualität haben nicht den Anspruch, allgemeine Aussagen zur Lebensqualität von HHT-Patienten zu treffen, hierfür sei insbesondere auf die Studie von Manfred Werner aus dem Jahr 2007 und auf die Studie von Pasculli et al. aus Bari, Italien, aus dem Jahr 2004 (44) verwiesen, die sich in ihren Untersuchungen ausschließlich mit der Lebensqualität von HHT-Patienten befassen und diese mit dem Messinstrument SF-36 Health Survey umfangreich darstellen. Bei der Aufnahme der drei Fragen ging es lediglich um die Abbildung der subjektiv berichteten Beeinträchtigung im sozialen und im beruflichen Bereich und um den damit möglichen Vergleich dieser beiden Bereiche. Die grobe Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung der Lebensqualität im Allgemeinen erfolgt, um eine mögliche Korrelation z.B. zum Vorhandensein von bestimmten Organmanifestationen und anderen Parametern herzustellen.

3.4 Beschreibung des Fragebogens

Die vorliegende Studie beruht auf einem selbst in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. C. Philipp, leitendem Oberarzt in der Abteilung für Lasermedizin der Elisabeth Klinik, entwickelten Fragebogen. Jeder Fragebogen enthielt ein Begleitschreiben, in dem der Grund für die Befragung erläutert wurde sowie eine Kontaktadresse für ggf. auftretende Fragen genannt wurde. Sowohl im Begleitschreiben als auch auf dem Fragebogen wurde auf die Freiwilligkeit der Beantwortung der Fragen hingewiesen. Zudem wurde den Patienten die streng vertrauliche Behandlung ihrer

Daten zugesichert. Alle Fragebögen wurden mit einer Nummer versehen und die weitere Bearbeitung der Daten erfolgte mit der entsprechenden Nummer, so dass zu keinem Zeitpunkt die Einsicht in Namen oder Adressen möglich war. Der Fragebogen erwies sich in einem Testdurchlauf mit drei HHT-Patienten als gut verständlich.

3.5 Erörterung der einzelnen Fragen

Zunächst wurde in Frage 1 und 2 nach dem Auftreten von Nasenbluten und dem Alter beim erstmaligen Auftreten gefragt. Zur Vereinfachung wurden bei der Auswertung die Altersangaben in Gruppen mit jeweils einer Bandbreite von fünf Jahren zusammengefasst (0-4 Jahre, 5-9 Jahre, 10-14 Jahre, 15-19 Jahre, 20-24 Jahre, 25-29 Jahre, 30-34 Jahre, 35-39 Jahre, 40-44 Jahre, 45-49 Jahre, 50-54 Jahre, 55-59 Jahre und 60-64 Jahre).

In Frage 3 sollten die Teilnehmer die Anzahl aller bisher auf Grund der HHT transfundierten Blutkonserven eintragen und ggf. stattgefundenen Komplikationen nennen.

Bei der Frage 4 nach der Einnahme von Medikamenten im Zusammenhang mit der HHT wurde Raum für freie Antworten gelassen, um einen Gesamtüberblick aller durchgeführten medikamentösen Therapien zu erhalten.

In Frage 5.1-5.3 ging es um den Schweregrad des Nasenblutens vor Beginn einer Behandlung. Es wurden hier, wie auch später bei der Evaluation der einzelnen Therapieverfahren, drei Parameter verwendet:

- die Häufigkeit der einzelnen Blutungsereignisse,
- die Dauer der einzelnen Blutungsereignisse sowie
- die abgeschätzte Menge verlorenen Blutes pro Blutungsereignis.

Im Fragebogen hatten die Patienten bei der Häufigkeit die Auswahl zwischen Angaben pro Tag, pro Woche oder pro Monat, bei der Länge die Auswahl zwischen Minuten und Stunden. Um bei der Angabe der verlorenen Blutmenge so realistische Zahlen wie möglich zu erhalten, wurden den Patienten Maßeinheiten aus dem täglichen Leben beziehungsweise aus der stationären Erfahrung angeboten: Eierbecher, Kaffeetasse und Nierenschale. Auch wenn sicherlich bei HHT-Patienten im Einzelfall der Verlust sehr großer Blutmengen möglich ist, ist bei Auswertung dieser Frage die generelle Tendenz zu berücksichtigen, verlorene Blutmengen zu überschätzen. Zur Vollständigkeit der Erfassung der Schwere des Nasenblutens sollte jedoch nicht darauf verzichtet werden, diese Daten zu erheben. In der späteren Darstellung wurde die Häufigkeit in Blutungsereignisse/Monat angegeben, die Dauer in Minuten/Blutungsereignis und die Menge in ml/Blutungsereignis. Zur Umrechnung der Mengenangaben des Fragebogens in Milliliter

wurden für die Angabe „ein Eierbecher“ 50 ml, für die Angabe „eine Kaffeetasse“ 150 ml und für die Angabe „eine Nierenschale“ 600 ml zu Grunde gelegt. Die Mengenangabe „weniger als ein Eierbecher“ ging mit 10 ml und die Angabe „mehr als eine Nierenschale“ ging mit 900 ml in die Berechnung ein.

In Frage 6 ging es um die möglichst vollständige Darstellung aller aktuell praktizierten Therapieverfahren, die gängigsten Verfahren (Nasensalbe, Medikamente, Ätzung, Elektrokoagulation, Lasertherapie, ärztliche Tamponade und verschiedene Operationen) wurden als vorgegebene Antwort zum Ankreuzen angeboten. Eine Zeile war für eine freie Antwort zur Erfassung auch seltener Therapiestrategien vorhanden.

In Frage 7 wurden die Nebenwirkungen der vorher genannten Therapieverfahren erfragt.

Frage 8 sollte eine Evaluation der einzelnen Therapieverfahren ermöglichen, in dem jeweils alle drei Parameter des Nasenblutens vor und nach Therapie abgefragt wurden.

In Frage 9 ging es um die Frage, ob das Nasenbluten mit den Jahren ohne Intervention immer an Stärke und Häufigkeit zunimmt oder ob auch spontane Remissionen vorkommen. Diejenigen Teilnehmer, die noch nicht auf Grund ihres Nasenblutens behandelt wurden, sollten angeben, ob das Nasenbluten mit den Jahren häufiger, gleich häufig oder weniger häufig aufgetreten ist, bzw. ob es stärker, weniger stark oder gleich stark geworden/geblieben ist.

Die einzelnen Teile der Frage 10 beschäftigen sich mit den Auslösern des Nasenblutens, neben vorgegebenen Antworten häufiger bekannter Auslöser (starke Gefühle, Zeitdruck, Sport, nach dem Sport) war wiederum Raum für freie Antworten. In der Auswertung wurden z.T. ähnliche Antworten der Übersichtlichkeit halber zusammengefasst. Zudem wurde ein möglicher Zusammenhang mit einzelnen Phasen des weiblichen Zyklus erfragt, was insbesondere im Hinblick auf die vereinzelt durchgeführten hormonellen Behandlungsstrategien relevant erschien. Die Frage 11 nach betroffenen Familienangehörigen diente insbesondere der Überprüfung der Erfüllung der Curacao-Kriterien zur sicheren Diagnose einer HHT.

In Frage 12 wurde nach dem Vorhandensein dermalen Teleangiektasien, dem Alter bei Erstmanifestation sowie der Verteilung der Teleangiektasien am Körper gefragt. Hierbei wurde im Fragebogen der im Berliner Sprachraum häufig benutzte Terminus „Osler-Spots“ verwendet.

In Frage 13 wurde erfragt, ob bei den Teilnehmern eine Organmanifestation bekannt ist, als Beispiele wurden die Lunge, die Leber, der Magen-Darm-Trakt und das Gehirn angeboten. Außerdem wurden die Teilnehmer gebeten anzugeben, ob sie deshalb schon eine Behandlung erhielten und wenn ja, welche.

Frage 14 sollte eine grobe Abschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität ermöglichen. Die Patienten konnten zwischen gar keiner, wenig, mittelmäßiger und starker Einschränkung ihrer Lebensqualität wählen.

In Frage 15 wurde nach dem am meisten Probleme machenden Symptom gefragt. Die Frage wurde als offene Frage konzipiert, um die ganze Bandbreite möglicherweise im Vordergrund stehender Symptome zu erfassen. Als unvorhergesehenes Problem erwies sich der Umstand, dass einige Patienten zwei Symptome angegeben haben. Um diese Patienten trotzdem in die Auswertung einbeziehen zu können, wurde jeweils das von den Patienten erstgenannte Symptom verwendet.

In Frage 16 und 17 ging es um die Einschränkungen sowohl im sozialen Bereich (Frage 16) als auch im beruflichen Bereich (Frage 17). Als Antwortmöglichkeit wurde wiederum die vierstufige Einteilung in gar keine, wenig, mittelmäßige oder starke Einschränkung der Lebensqualität vorgegeben.

Zur weiteren Abschätzung des Einflusses auf das Berufsleben wurde in Frage 18 nach den speziell wegen der Morbus-Osler-Erkrankung angefallenen Tagen der Arbeitsunfähigkeit im letzten Jahr gefragt und in Frage 19 nach bestehender oder beantragter Berentung aufgrund der HHT-Erkrankung.

In Frage 20 ging es um den genetischen Aspekt der Erkrankung, es wurde erfragt, ob schon ein Gentest durchgeführt wurde und wenn ja, welche Mutation gefunden wurde.

In Frage 21 und 22 sollte die Bandbreite der an der Versorgung von HHT-Patienten beteiligten medizinischen Fachbereiche dargestellt werden.

3.6 Beschreibung der statistischen Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 14.0 (SPSS Inc., U.S.A.) und mit Microsoft Excel durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Alle getesteten Variablen wiesen keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$). Bei den Mittelwertvergleichen wurden daher nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. In den graphischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS bzw. Excel erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Die kategorisierten Daten wurden graphisch mit Hilfe von Balkendiagrammen dargestellt.

4. Ergebnisse

Von den 350 in Umlauf gebrachten Fragebögen wurden 115 zurückgesandt, die zurückgesandten Fragebögen waren insgesamt sehr vollständig und genau ausgefüllt. Bei allen Fragebögen wurde die Diagnose mit Hilfe der Curacao-Kriterien überprüft, so dass alle Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden konnten und nur in Einzelfällen einzelne Fragen nicht mit berücksichtigt wurden. Der Rücklauf entspricht einer Ratio von 33%.

4.1 Klinische Befunde und Epidemiologie

4.1.1 Altersverteilung der Teilnehmer

Es wurden 115 Fragebögen in die Auswertung einbezogen, hiervon enthielten 112 eine Altersangabe. Die Teilnehmer der Studie waren im Mittel 57 Jahre alt, der Median lag bei 60 Jahren. Der jüngste Teilnehmer war 13 Jahre alt, der älteste 87 Jahre. Die Altersverteilung deutet eine Gaußsche Normalverteilungskurve an, wobei sich der Alterbereich zwischen 50 und 60 Jahren unterrepräsentiert zeigt, während die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren überrepräsentiert ist.

N	Gültig	112
	Fehlend	3
Mittelwert		56,54
Median		59,50
Standardabweichung		13,711
Minimum		13
Maximum		87
Perzentile	25	46,25
	50	59,50
	75	65,00

Tabelle 1: Alter der Teilnehmer in Jahren

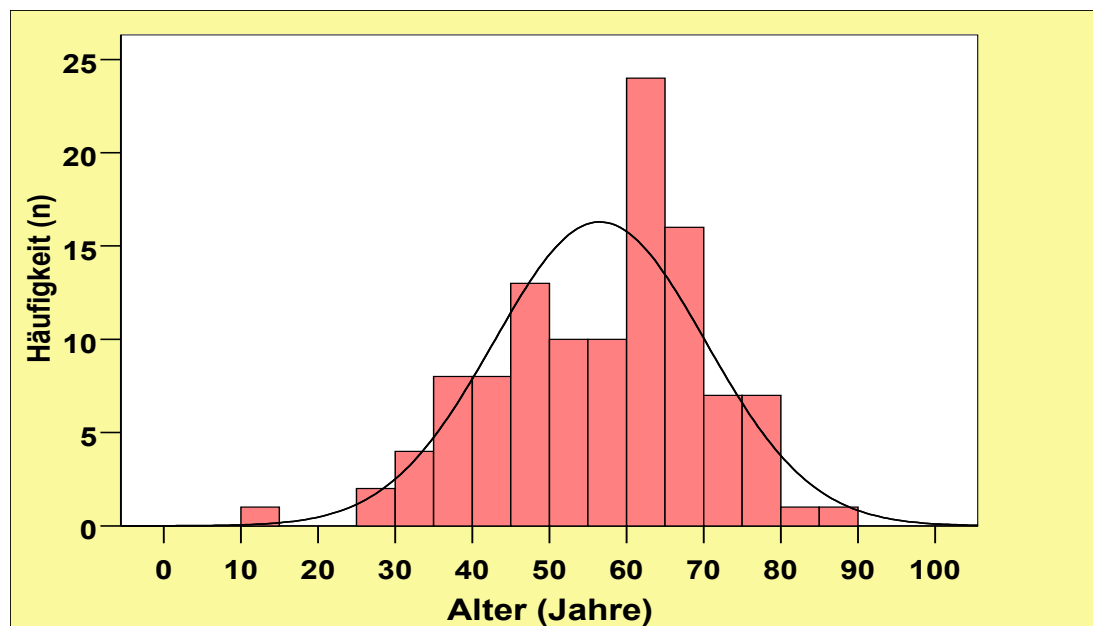


Abbildung 1: Altersverteilung der Gesamtteilnehmer

4.1.2 Geschlechtsverteilung der Teilnehmer

Die Frauen zeigten sich mit 57,4% der Teilnehmer leicht in der Überzahl.

	Häufigkeit	Prozent
männlich	49	42,6
weiblich	66	57,4
Gesamt	115	100,0

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung

4.1.3 Genotyp der Teilnehmer

Von den 110 Teilnehmern, die zur Auswertung herangezogen werden konnten, war bei 68,2% noch gar kein Gentest durchgeführt worden. Bei den 31,8%, die bereits einen Gentest erhalten hatten, zeigte sich bei drei Teilnehmern eine Endoglin-Mutation und bei zwölf Teilnehmern eine ALK-Mutation, ein Teilnehmer wies sogar beide Mutationen auf, während bei 19 Teilnehmern ein Nachweis einer genetischen Mutation nicht gelang.

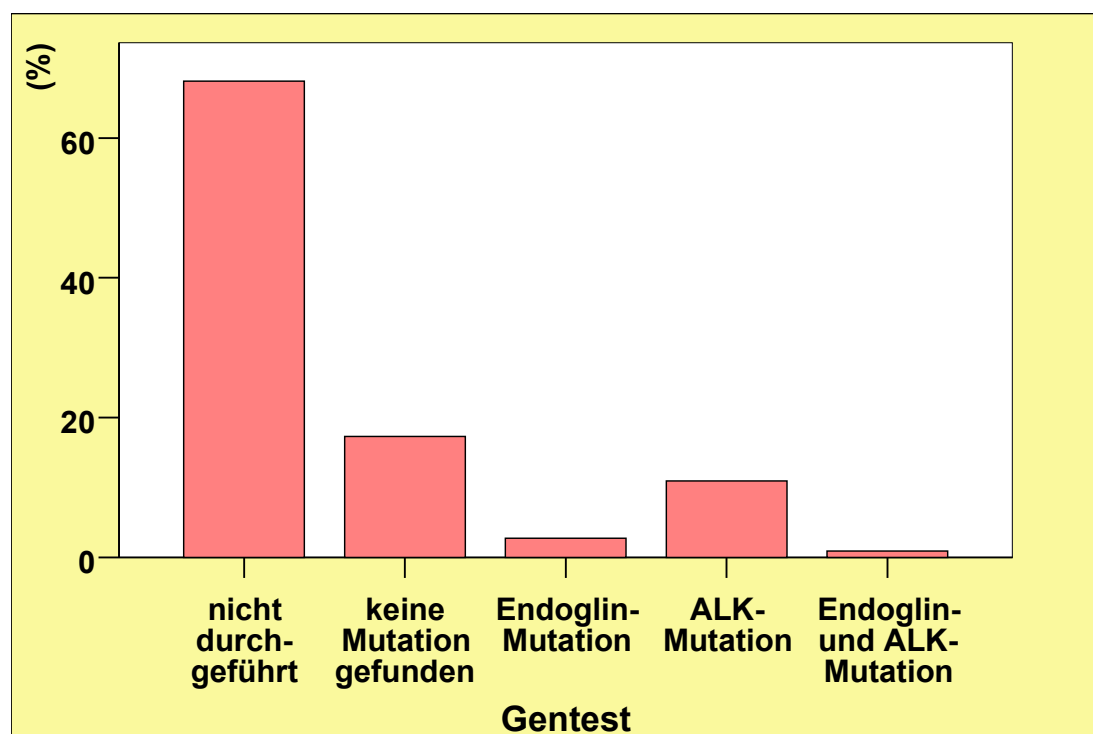


Abbildung 2: Genetischer Status

4.1.4 Mitbetroffene Familienangehörige

Die Frage nach an HHT erkrankten Familienangehörigen wurde von 113 Teilnehmern beantwortet, von diesen hatten 92,9% ebenfalls betroffene Familienangehörige.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	8	7,0	7,1
ja	105	91,3	92,9
Gesamt	113	98,3	100,0
Fehlend	2	1,7	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 3: Mitbetroffene Familienangehörige

4.1.5 Klinische Befunde

4.1.5.1 Epistaxis

4.1.5.1.1 Prävalenz der Epistaxis und Alter bei Erstmanifestation

Von den 115 Teilnehmer litten 112, entsprechend 97,4%, an Nasenbluten.

	Häufigkeit	Prozent
Nein	3	2,6
Ja	112	97,4
Gesamt	115	100,0

Tabelle 4: Häufigkeit von Nasenbluten

Zur Frage des Alters beim erstmaligen Auftreten von Nasenbluten machten 108 Teilnehmer gültige Angaben. Aus diesen ergibt sich ein mittleres Erstmanifestationsalter von 23 Jahren mit einem Median von 20 Jahren.

Bei zwei Teilnehmern begann das Nasenbluten bereits im ersten Lebensjahr, 1,85% der Teilnehmer zeigten somit einen extrem frühen Beginn. Bei insgesamt 6,5% trat das Nasenbluten bis zum Alter von vier Jahren erstmalig auf, im Alter von neun Jahren litten bereits 15,8% daran. Das höchste angegebene Alter bei Erstmanifestation lag bei 61 Jahren.

Die Graphik veranschaulicht neben dem Prozentsatz an Neumanifestationen vor allem die Gesamtprävalenz in den jeweiligen Altersgruppen.

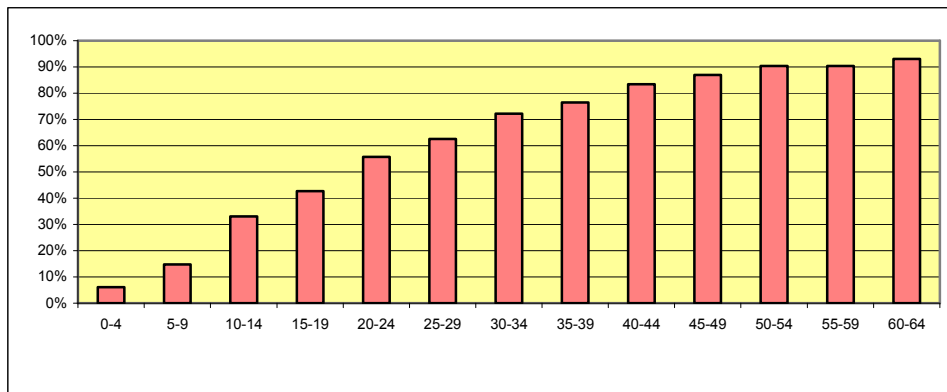


Abbildung 3: Gesamtprävalenz des Nasenblutens in verschiedenen Altersgruppen

N	Gültig	108
	Fehlend	7
Mittelwert		22,61
Median		20,00
Standardabweichung		14,689
Minimum		0
Maximum		61
Perzentile	25	10,00
	50	20,00
	75	32,00

Tabelle 5: Alter bei 1. Nasenblutung

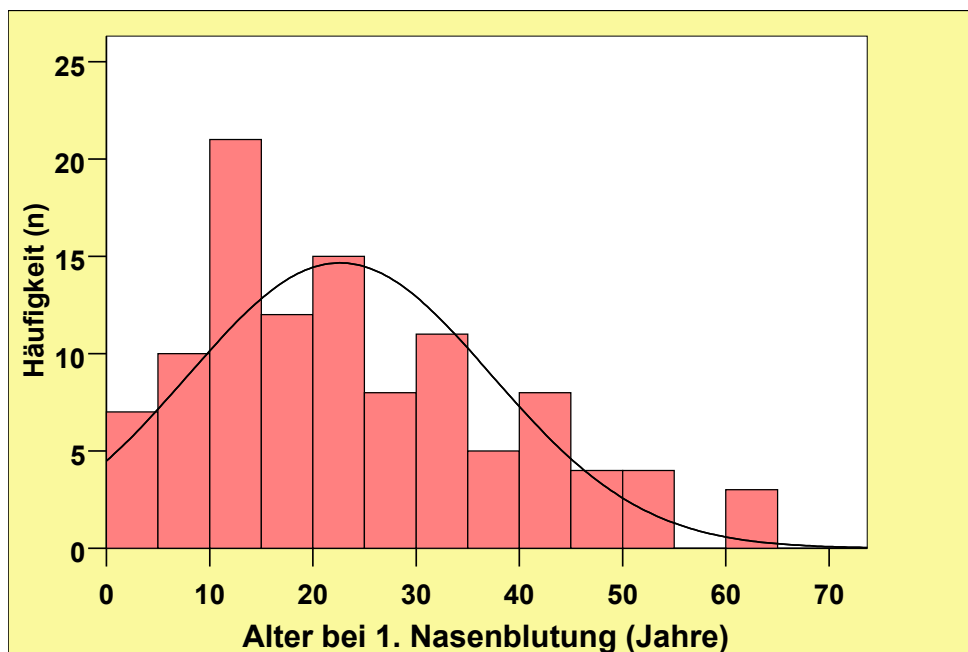


Abbildung 4: Alter bei Erstmanifestation der Epistaxis

4.1.5.1.2 Schwere des Nasenblutens vor erstmaliger ärztlicher Intervention

Die Frage zur Häufigkeit des Nasenblutens vor der ersten Behandlung wurde von 99 Teilnehmern beantwortet, der Mittelwert lag hierbei bei etwa 55 Blutungsereignissen pro Monat. Die Häufigkeitsangaben variierten erheblich, ein Teilnehmer berichtete von einem Blutungsereignis alle drei Monate, das Maximum lag bei 608 Blutungen pro Monat. Das Gros der Teilnehmer gab zwischen zehn und 90 Blutungsereignisse pro Monat an (25.-75. Perzentile).

	Gültig	99
	Fehlend	16
Mittelwert		54,859
Median		45,600
Standardabweichung		73,4616
Minimum		,3
Maximum		608,0
Perzentile	25	10,750
	50	45,600
	75	91,200

Tabelle 6: Häufigkeit Nasenblutens vor 1. Behandlung (Blutungen/Monat)

Alle Teilnehmer wurden nach der Häufigkeitsangabe der Blutungsereignisse bzw. aufgrund der Anzahl der erhaltenen Bluttransfusionen nach der „Classification of Epistaxis“ (50) in eine der drei Kategorien „mild“, „moderate“ oder „severe“ eingeteilt.

Um in die Kategorie „mild“ aufgenommen zu werden, durften die Teilnehmer noch keine Bluttransfusion erhalten haben und mussten weniger als fünf Blutungsereignisse pro Woche angegeben haben. Diesen Kriterien entsprachen 32,5% der Teilnehmer.

Die Einteilung in die Kategorie „moderate“ bedingte die maximale Gabe von neun Bluttransfusionen und eine maximale Frequenz von zwei Blutungsereignissen pro Tag. Hier konnten 48,2% der Teilnehmer eingruppiert werden.

Die Kategorie „severe“ erfolgte beim Erhalt von mindestens zehn Bluttransfusionen oder einer tägliche Blutungsdauer von mindestens 30 Minuten. 19,3% entsprachen diesen Kriterien.

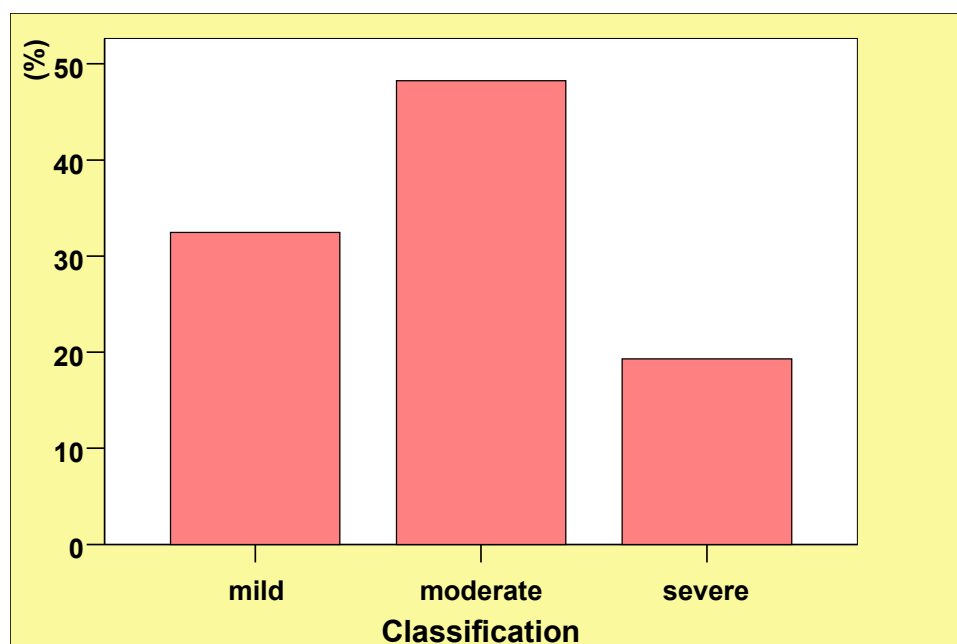


Abbildung 5: Einteilung der Epistaxis

Als weitere Parameter zur Beurteilung der Schwere des Nasenblutens wurden die durchschnittliche Dauer der einzelnen Blutungsereignisse sowie die geschätzte Menge des erlittenen Blutverlustes vor der ersten ärztlichen Intervention abgefragt. Hierbei zeigte sich wiederum sowohl bei den Angaben zur Blutungsdauer als auch bei der Schätzung der Blutmenge eine große Varianz.

Die Angaben zur Blutungsdauer bewegten sich zwischen einer Minute und maximal 97,5 Minuten, wobei einige wenige Patienten eine Spannbreite bei der Blutungsdauer angegeben haben, aus denen dann ein Mittelwert berechnet wurde. Die Hälfte der Patienten bewegte sich in einem Bereich zwischen fünf und 20 Minuten (25.-75. Perzentile). Immerhin 8,2% gaben eine Blutungsdauer von mindestens einer Stunde an, bevor sie erstmals deswegen behandelt wurden.

Bei der Blutungsmenge variierten die geschätzten Mengen des Blutverlustes zwischen 10 ml und 900 ml. Die maximale Menge von 900 ml wurde von insgesamt sieben Teilnehmern (7,1%) angegeben, weitere vier (4,1%) berichteten von einer Blutmenge um 600 ml.

Auch wenn hier realistischerweise nicht von tatsächlichen durchschnittlichen Blutverlustmengen ausgegangen werden kann, da die Patienten mit derartig großen Blutverlustmengen auch gleichzeitig eine Häufigkeit von mindestens einem Blutungsereignis alle zwei Tage angaben, liegt bei einem Anteil von etwa 11% der Teilnehmer sicherlich der Verlust großer Blutmengen pro einzeltem Ereignis vor.

Die Teilnehmer mit den sehr hohen Blutverlusten pro Einzelereignis zeigten zudem mit einer durchschnittlichen Blutungsfrequenz um 60/Monat eine im Vergleich zur

Gesamtteilnehmerschaft (Mittelwert 55 Blutungsereignisse/Monat) gering erhöhte Frequenz. Erwartungsgemäß liegt die durchschnittliche Blutungsdauer in dieser Gruppe mit 60,5 Minuten deutlich über der durchschnittlichen Blutungszeit von 17,7 Minuten der Gesamtteilnehmer.

		Dauer NB (min)	Blutung (ml)
N	Gültig	98	103
	Fehlend	17	12
Mittelwert		17,776	152,33
Median		10,000	50,00
Standardabweichung		21,1447	232,852
Minimum		1,0	10
Maximum		97,5	900
Perzentile	25	5,000	50,00
	50	10,000	50,00
	75	20,000	150,00

Tabelle 7: Dauer der Blutung und Blutungsmenge vor 1. Behandlung

4.1.5.1.3 Auslösende Faktoren des Nasenblutens

Der allergrößte Anteil (84,8%) der Teilnehmer gab an, dass das Nasenbluten sowohl durch bestimmte Auslöser bedingt als auch spontan aufträte. Bei 14,3% der Teilnehmer ist kein Zusammenhang des Nasenblutens mit einem bestimmten Auslöser ersichtlich, ein Teilnehmer (0,9%) beschrieb ein nur durch bestimmte Auslöser getriggertes Nasenbluten.

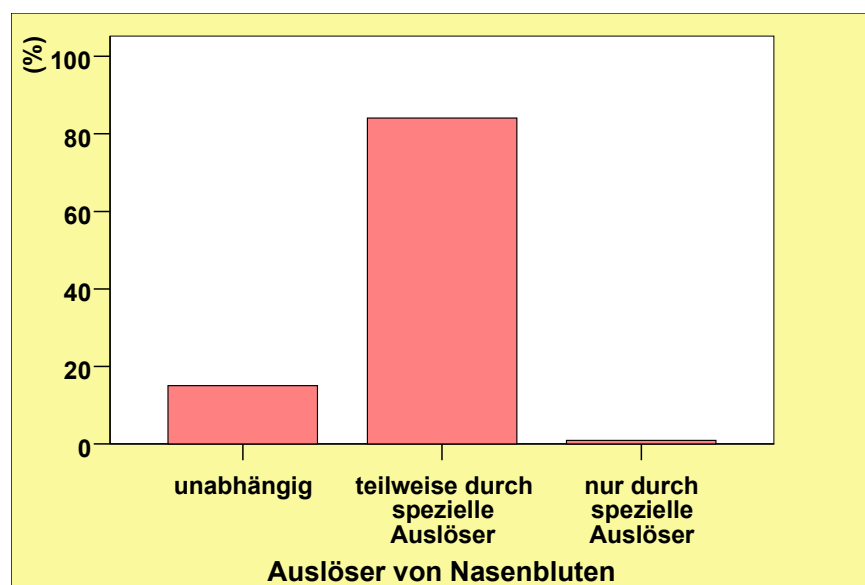


Abbildung 6: Auslöser von Nasenbluten

Von den Faktoren „starke Gefühle“, „Zeitdruck/Hektik“, „Sport“ und „nach dem Sport“, die als anzukreuzende Möglichkeit bereits vorgegeben waren, wurde mit Abstand am häufigsten der Faktor „Zeitdruck/Hektik“ (64,3%) als auslösender Faktor für Nasenbluten genannt. Am zweithäufigsten mit 44,6% aller an Nasenbluten leidenden Teilnehmer wurden „starke Gefühle“ aufgeführt. Den Faktor „Sport“ als Auslöser bestätigten 22,3% der Teilnehmer, 15,8% beschrieben häufiges Nasenbluten insbesondere nach dem Sport.

Im Freitextfeld wurden als Nasenbluten auslösende Faktoren in absteigender Häufigkeit das Bücken (17,9%), das Niesen (17,0%), trockene Luft (7,1%), Temperaturschwankungen (5,4%), saure Nahrung (5,4%), Rotwein (5,4%), Ernährung (4,5%), Husten (3,6%), Hypertonie (3,6%), Wetterwechsel (3,6%), Sekt (2,7%), heißes Essen/Getränke (2,7%), schweres Tragen (1,8%), Wärme (1,8%), Frühjahr/Herbst (1,8%), nachts (1,8%), Kaffee (1,8%) angeführt. Jeweils einmal (0,9%) genannt wurden die Faktoren Gähnen, Kauen und Geschmacksverstärker.

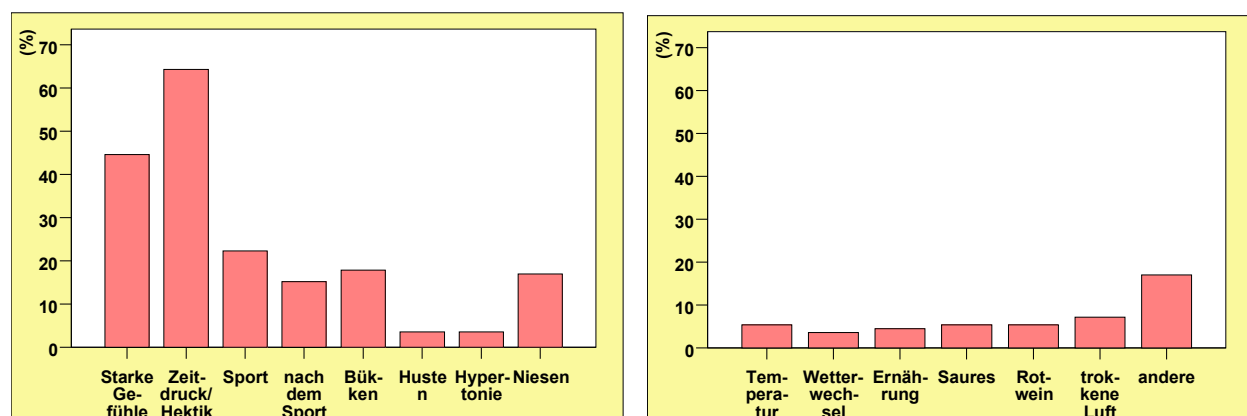


Abbildung 7: Auslösende Faktoren für Nasenbluten

Alle Faktoren mit einer Häufigkeit < 3,5% sind unter „andere“ zusammengefasst.

4.1.5.1.4 Zyklusabhängigkeit des Nasenblutens

Von 47 weiblichen Teilnehmern mit Nasenbluten gaben 42,6% eine Zyklusabhängigkeit ihres Nasenblutens an. Hierbei beschrieben 25% der Gesamtteilnehmerinnen eine Zunahme des Nasenblutens unmittelbar prämenstruell, 19% während der Regel und drei Teilnehmerinnen (6,4%) während der Zeit um den Eisprung.

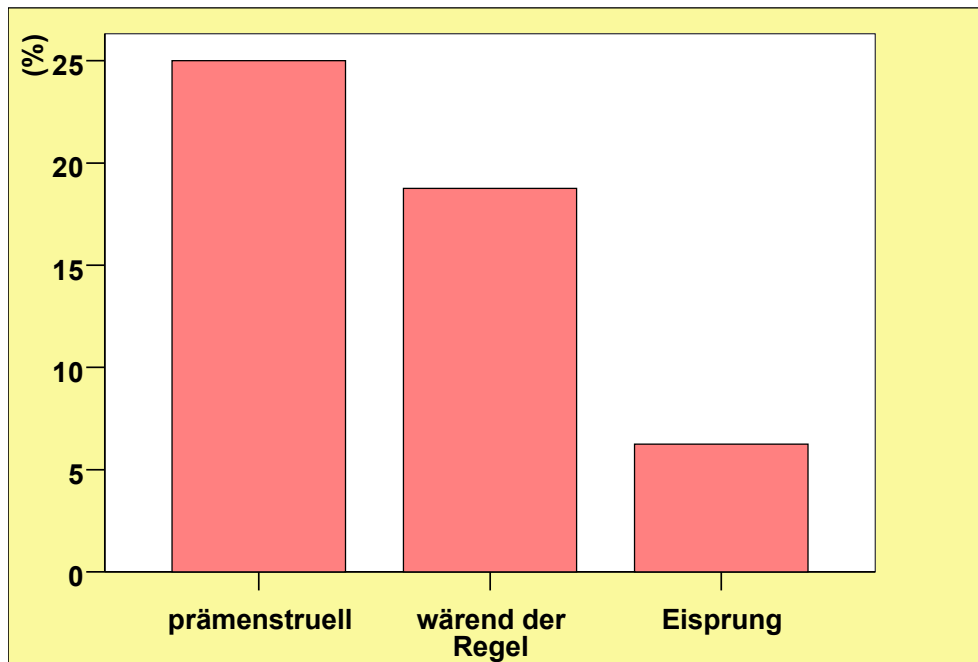


Abbildung 8: Verschlimmerung des Nasenblutens prämenstruell, während der Regel bzw. beim Eisprung

4.1.5.1.5 Entwicklung des Nasenblutens ohne therapeutisches Eingreifen

Insgesamt konnten 25 Fragebögen zur Auswertung herangezogen werden, von diesen beschrieben fast zwei Drittel (64%) eine Zunahme der Häufigkeit des Nasenblutens im Verlauf, bei 28% der Teilnehmer ohne Intervention blieb die Häufigkeit des Nasenblutens in etwa konstant und 8% berichteten von einem Rückgang der Frequenz im Laufe der Erkrankung.

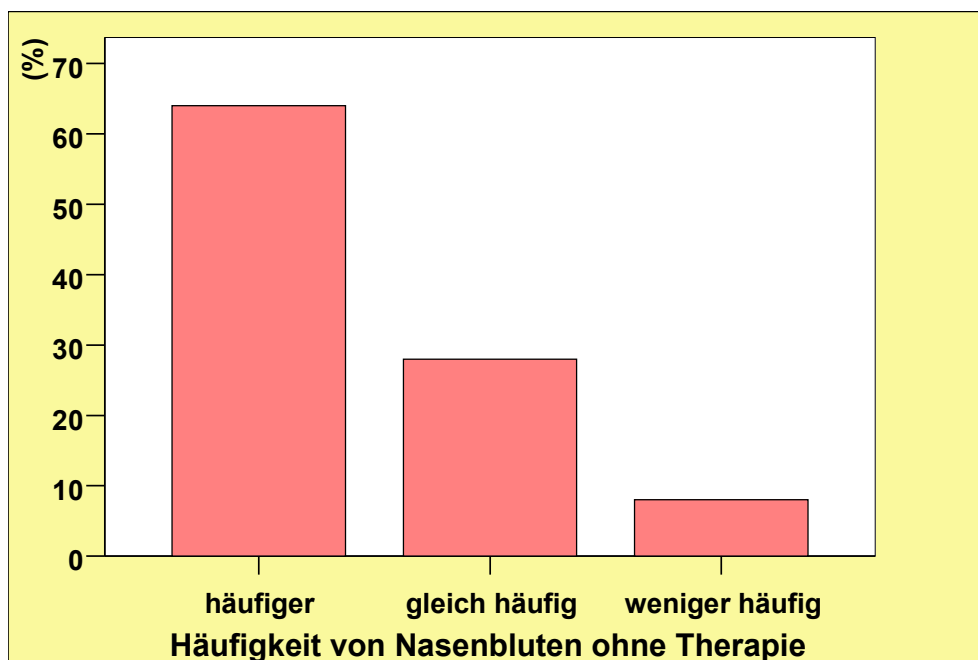


Abbildung 9: Entwicklung der Häufigkeit des Nasenblutens ohne Therapie

24 Teilnehmer ohne ärztliche Intervention machten Angaben zur Entwicklung der Stärke des Nasenblutens im Verlauf, hierbei wurde das Nasenbluten in 62,5% der Fälle stärker, blieb in 16,7% in etwa gleich stark und verlor bei 20,8% der Teilnehmer auch ohne Therapie an Stärke.

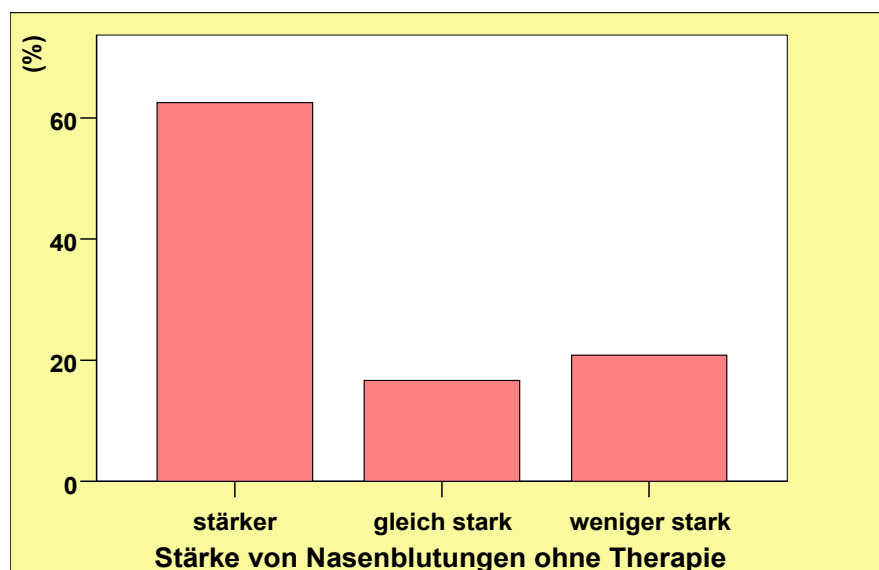


Abbildung 10: Entwicklung der Stärke des Nasenblutens ohne Therapie

4.1.5.2 Dermale Teleangiektasien

4.1.5.2.1 Prävalenz und Alter bei Erstmanifestation

Bei 112 gültig ausgefüllten Fragebögen bestätigten 87,5% der Teilnehmer das Vorhandensein dermalen Teleangiektasien.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	14	12,2	12,5
ja	98	85,2	87,5
Gesamt	112	97,4	100,0
Fehlend	3	2,6	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 8: Vorhandensein dermalen Teleangiektasien

Bezüglich des Alters bei Erstmanifestation konnten nur 79 Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden, diese ergaben ein Durchschnittsalter von 33,95 Jahren (Median 35,0) beim Auftreten erster Osler-Spots. Das jüngste angegebene Alter lag bei drei Jahren, bei zwei weiteren

Teilnehmern traten die ersten Spots im Alter von vier Jahren auf, entsprechend einem Anteil von 3,8% Erstmanifestationen unter fünf Jahren.

Bei insgesamt vier Teilnehmern (5,1%) kam es zum erstmaligen Auftreten der Spots in der siebten Lebensdekade, das älteste Erstmanifestationsalter lag bei 63 Jahren.

		Alter bei Erstmanifestation
N	Gültig	79
	Fehlend	36
Mittelwert		33,95
Median		35,00
Standardabweichung		14,591
Minimum		3
Maximum		63
Perzentile	25	25,00
	50	35,00
	75	45,00

Tabelle 9: Alter bei Erstmanifestation der Osler-Spots

4.1.5.2.2 Lokalisation der dermalen Teleangiektasien

Als Lokalisation der Osler-Spots wurden am häufigsten die Hände, der Mundraum und das Gesicht genannt. 49,6% der gesamten Teilnehmer gaben eine Beteiligung der Hände an, dies entspricht einem Anteil von 58% der Patienten mit kutanen Teleangiektasien. 47% der Gesamtteilnehmer nannten den Mundraum und das Gesicht war immerhin noch bei 44,3% der gesamten Teilnehmer betroffen. Ein Drittel der Teilnehmer nennt explizit die Beteiligung der Lippen. Bauch und Rücken sind bei 14,8% aller Gesamtteilnehmer (entsprechend 17,3% der Teilnehmer mit Teleangiektasien) betroffen, Brust und Schulter bei 9,6% und die Ohren bei 7,6%.

Eher selten betroffen zeigten sich die Beine/Füße mit 4,3% der Gesamtteilnehmer und der Hals mit 3,6%. Nur ein Teilnehmer (0,9%) beschrieb eine Beteiligung der Arme.

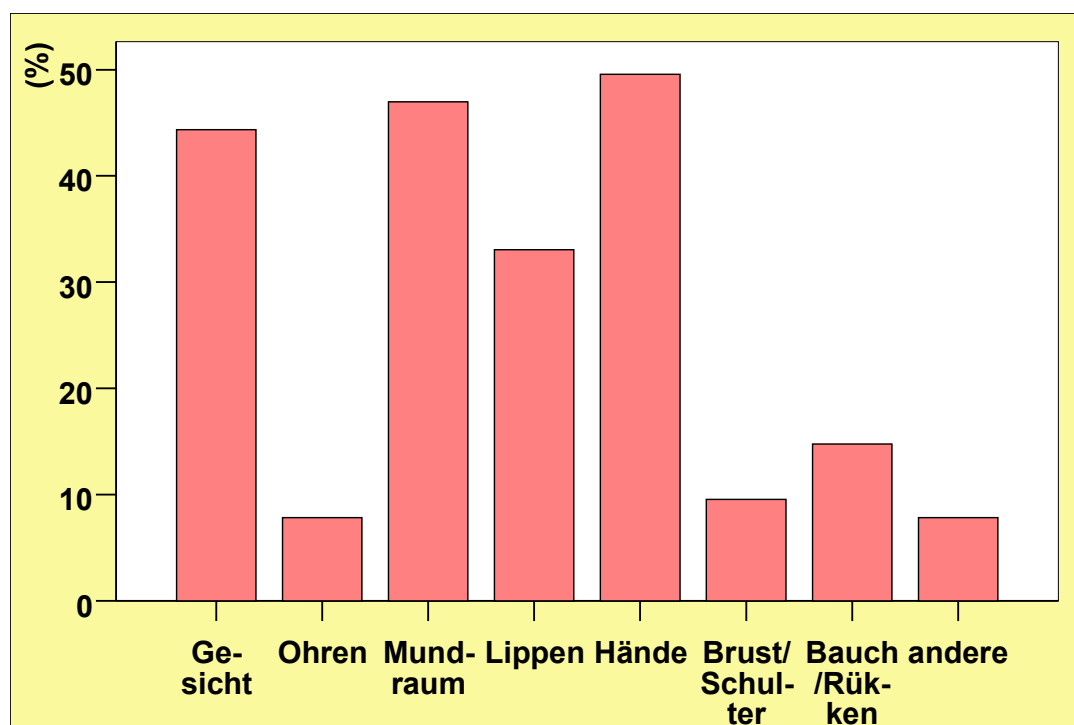


Abbildung 11: Lokalisation der Osler-Spots

Lokalisationen mit einem Auftreten < 5% sind unter „andere“ zusammengefasst

4.1.5.3 Sonstige Organmanifestationen

Insgesamt gab fast die Hälfte (49,1%) der Teilnehmer eine Organbeteiligung an. Am häufigsten wurde hier der Magen-Darmtrakt genannt (24,3%), gefolgt von einer Beteiligung der Lunge (PAVM) und der Leber mit jeweils 18,3%. Bei einem Teilnehmer (0,9%) war eine cerebrale Beteiligung bekannt (CAVM), ein weiterer Teilnehmer führte eine konjunktivale Dysplasie auf.

	Lunge	Leber	MDT	Gehirn	Augen	Organbeteiligung insgesamt
Gesamt Prävalenz in %	18,3	18,3	24,3	0,9	0,9	49,1
Absolute Zahl	21	21	28	1	1	55

Tabelle 10: Beteiligung der einzelnen Organe

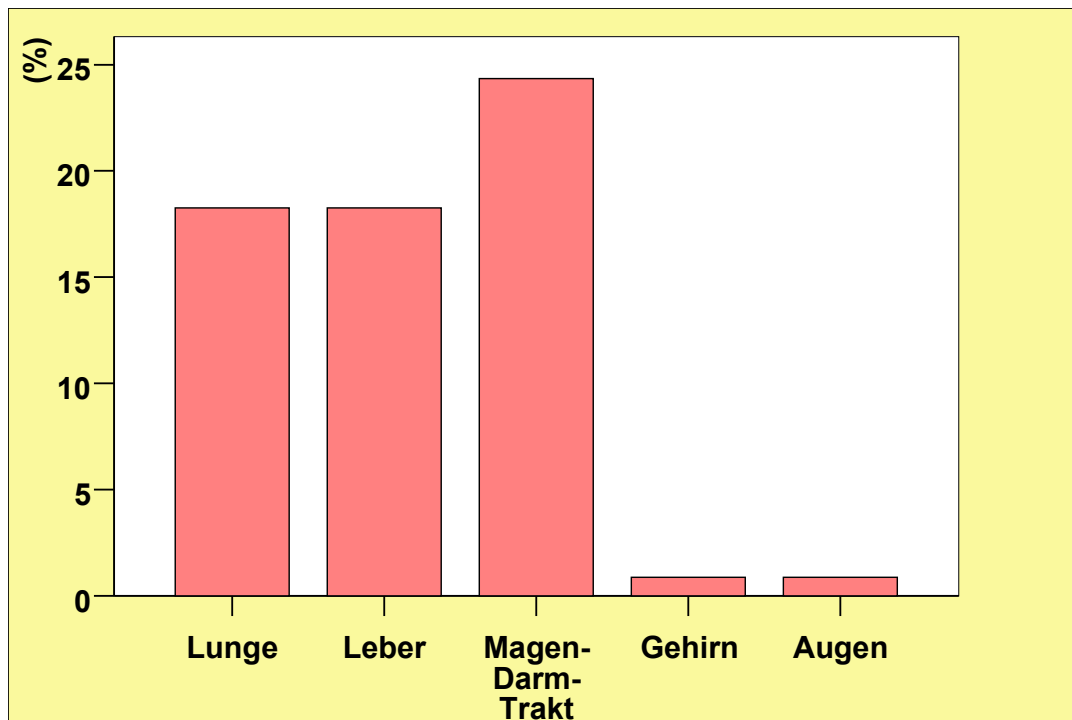


Abbildung 12: Organbeteiligung in % bezogen auf die Gesamtteilnehmer

4.1.5.4 Subjektive Hauptsymptome

Zur Frage nach dem am meisten Probleme machenden Symptom machten 103 Teilnehmer Angaben.

Mit Abstand am häufigsten genannt wurde hierbei das Nasenbluten (56,3%), noch einmal weitere 13% führten das Nasenbluten in unpassender Situation an. Insgesamt haben also knapp 70% der Teilnehmer am meisten Probleme mit ihrem Nasenbluten.

5,2% der Patienten nannten die mit der Krankheit im Zusammenhang stehenden Ängste als größtes Problem, 4,3% litten insbesondere unter Schwäche und Müdigkeit. Vier Patienten (3,5%) führten die Dyspnoe als Hauptsymptom an, weitere zwei Patienten (1,7%) nannten ganz allgemein Lungenprobleme. Jeweils drei Teilnehmer (2,6%) gaben die Anämie bzw. Leberschmerzen als Hauptsymptom an.

Zwei Teilnehmer hatten am meisten Probleme durch einen stattgefundenen Schlaganfall, zwei weitere Teilnehmer litten am meisten unter Blutungen aus Lippe/Zunge und Mund.

Jeweils ein Teilnehmer gab als Hauptsymptom Magenblutungen, dermale Teleangiectasien bzw. einen cerebralen Abszess an.

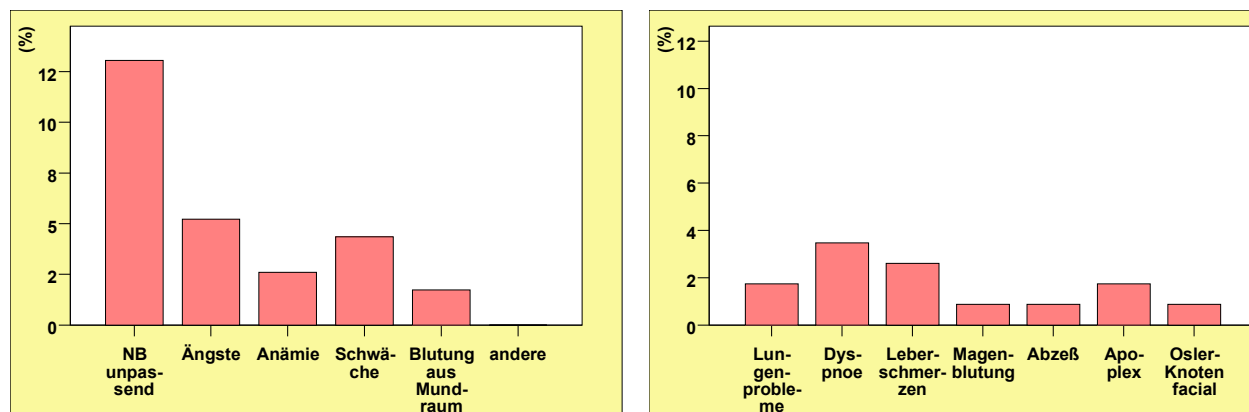


Abbildung 13: Symptome außer Nasenbluten

4.2 Therapieverfahren

4.2.1 Bluttransfusionen

Insgesamt haben 109 Teilnehmer (94,8%) diese Frage beantwortet, hiervon erhielten 45% im Laufe ihrer HHT-Erkrankung bereits mindestens eine Bluttransfusion.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	60	52,2	55,0
ja	49	42,6	45,0
Gesamt	109	94,8	100,0
fehlend	6	5,2	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 11: Häufigkeit von Bluttransfusionen

Die Anzahl der erhaltenen Bluttransfusionen zeigte eine große Streubreite; während etwa ein Drittel der Teilnehmer (36,7%) eine Gesamtzahl von maximal zehn Bluttransfusionen erhielt, benötigten 16,5% mindestens elf Bluttransfusionen bis zum Zeitpunkt der Teilnahme am Fragebogen. Die Maximalangabe lag bei 200 Bluttransfusionen (bei einer Erkrankungsdauer von 37 Jahren), immerhin fünf Teilnehmer (4,6%) benötigten mindestens 50 Blutübertragungen.

N	Gültig	48
	Fehlend	67
Mittelwert		15,93
Median		4,50
Standardabweichung		34,225
Minimum		1
Maximum		200
Perzentile	25	2,00
	50	4,50
	75	12,38

Tabelle 12: Anzahl der Bluttransfusionen

Die angegebenen Komplikationen durch die Bluttransfusionen waren insgesamt eher gering. 11% der Teilnehmer berichteten von Unverträglichkeitsreaktionen, wobei in keinem Fall ein schwerer, interventionspflichtiger Transfusionszwischenfall beschrieben wurde. Zudem wurde keine Infektion (Hepatitis, HIV) angegeben.

	Häufigkeit	Prozent
nein	104	90,4
ja	11	9,6
Gesamt	115	100,0

Tabelle 13: Transfusionsbedingte Komplikationen, Unverträglichkeit

4.2.2 Medikation bezüglich der Anämie

Insgesamt gaben 67,5% der Teilnehmer an, schon einmal eine Medikation für ihre HHT-bedingte Anämie erhalten zu haben. Die größte Rolle spielte hierbei die orale Eisensubstitution, welche bei 63,5% der Gesamtteilnehmer aufgeführt wurde. Immerhin noch fünf Teilnehmer (4,3%) erhielten bereits mindestens einmal eine parenterale Eisensubstitution.

Eine eher geringe Rolle spielte die Gabe von Folsäure, welche nur von 4,3% der Teilnehmer angegeben wurde.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	37	32,2	32,5
ja	77	67,0	67,5
Gesamt	114	99,1	100,0
Fehlend	1	,9	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 14 Medikation bezüglich der Anämie

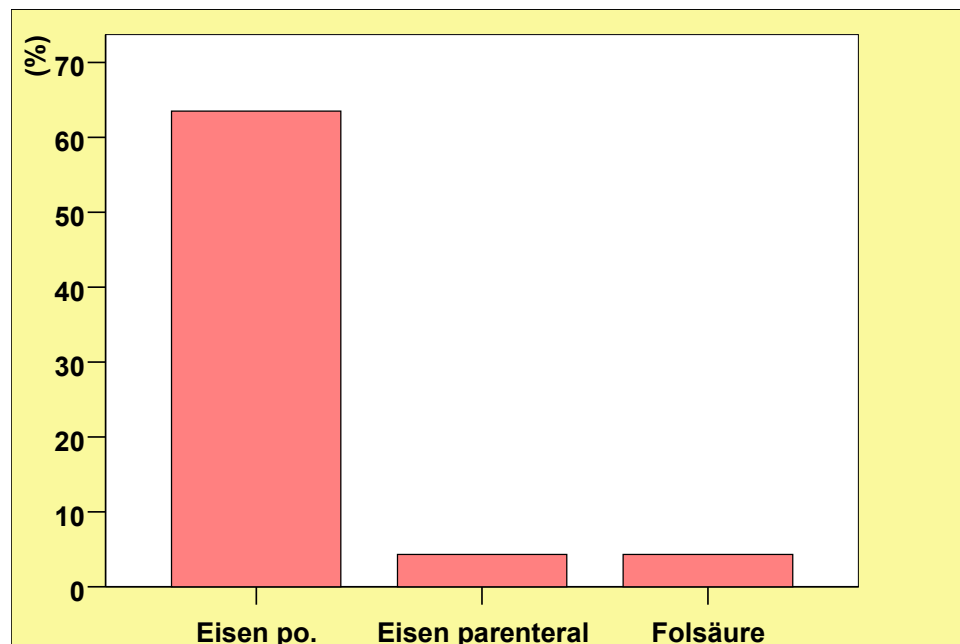


Abbildung 14: Medikation bezüglich der Anämie

4.2.3 Behandlung des Nasenblutens

Bei insgesamt 112 Teilnehmern mit Nasenbluten gaben 81,3% an, deshalb schon einmal ärztlich behandelt worden zu sein.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	21	18,3	18,8
ja	91	79,1	81,3
Gesamt	112	97,4	100,0
Fehlend	3	2,6	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 15: Behandlung wegen Nasenblutens

4.2.3.1 Medikamentöse Therapie des Nasenblutens

Insgesamt gaben 75,9% der von Nasenbluten betroffenen Patienten an, eine Nasensalbe zu benutzen.

Die Einnahme von Medikamenten zur Behandlung des Nasenblutens wurde von 11,6% der Teilnehmer berichtet, wobei einige bereits mit mehreren Medikamenten behandelt wurden. Den größten Anteil bei der medikamentösen Therapie stellte das Cyclocapron, welches bei immerhin 5,4% bereits zur Anwendung kam. Fünf Teilnehmer (4,5%) erhielten eine hormonelle Therapie, bei zwei Teilnehmern wurde medikamentös in die Gerinnung eingegriffen, einmal mit Vitamin K und einmal mit 4-(Aminomethyl)benzoesäure (PAMBA®). Eine homöopathische Behandlung erhielten drei Patienten (2,7%).

Bei keinem der Teilnehmer wurden relevante Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie erwähnt.

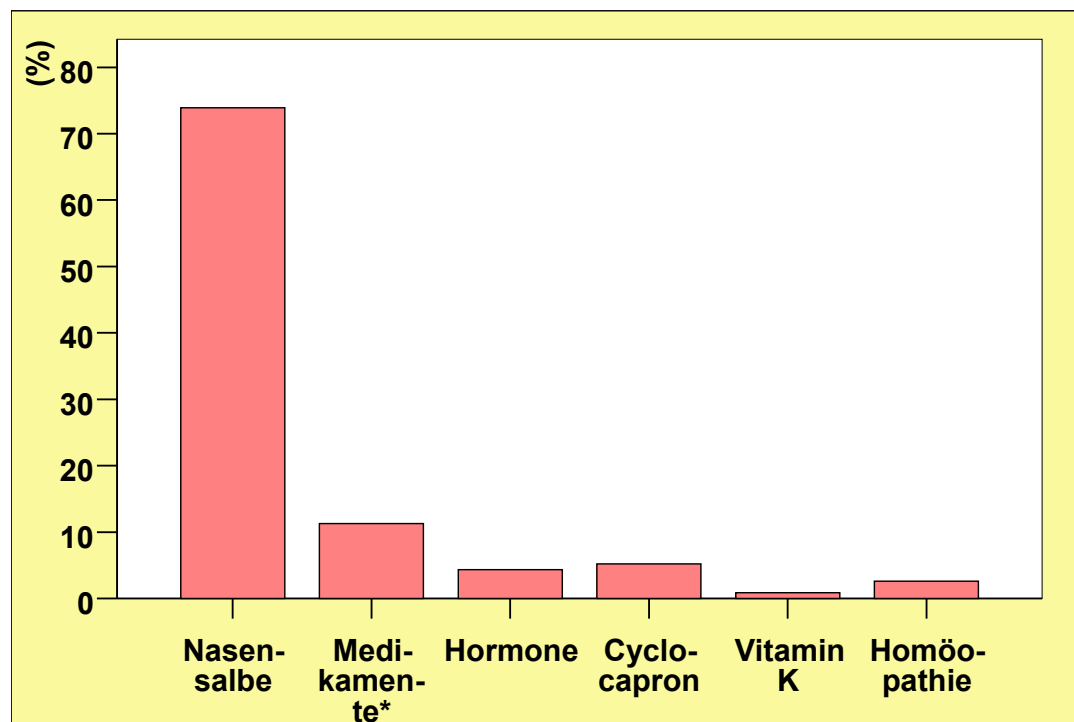


Abbildung 15: medikamentöse Therapie

* Medikamente außer Eisen und Folsäure

4.2.3.2 Nichtmedikamentöse Therapieverfahren des Nasenblutens

Als häufigste Therapieverfahren sowohl zur akuten Intervention als auch zur Reduktion der Schwere des Nasenblutens im Intervall wurden die Lasertherapie, die Ätzung und die Elektrokoagulation genannt. Die ebenfalls aufgeführte Tamponade ist als rein akute Interventions-

möglichkeit bei schwerem Nasenbluten anzusehen. An langfristigen Therapieoptionen wurden die Dermoplastik und die Embolisation aufgeführt.

Mehr als die Hälfte aller Patienten (56%) erhielt im Verlauf ihrer Erkrankung eine Lasertherapie, bei immerhin noch 43,8% wurde mindestens einmal eine Ätzung der Nasenschleimhaut durchgeführt und 38,4% wurden mittels Elektrokoagulation behandelt, eine Tamponade war bei 40,2% der Teilnehmer erforderlich.

Operative Therapieverfahren oder Embolisationen kamen bei insgesamt 27,7% der Teilnehmer zum Einsatz, hierbei erhielten 24 Patienten eine Dermoplastik (21,4 %) und siebenmal wurde eine Embolisation durchgeführt (6,3%).

Bei den meisten Patienten kamen mehrere Therapieverfahren zum Einsatz.

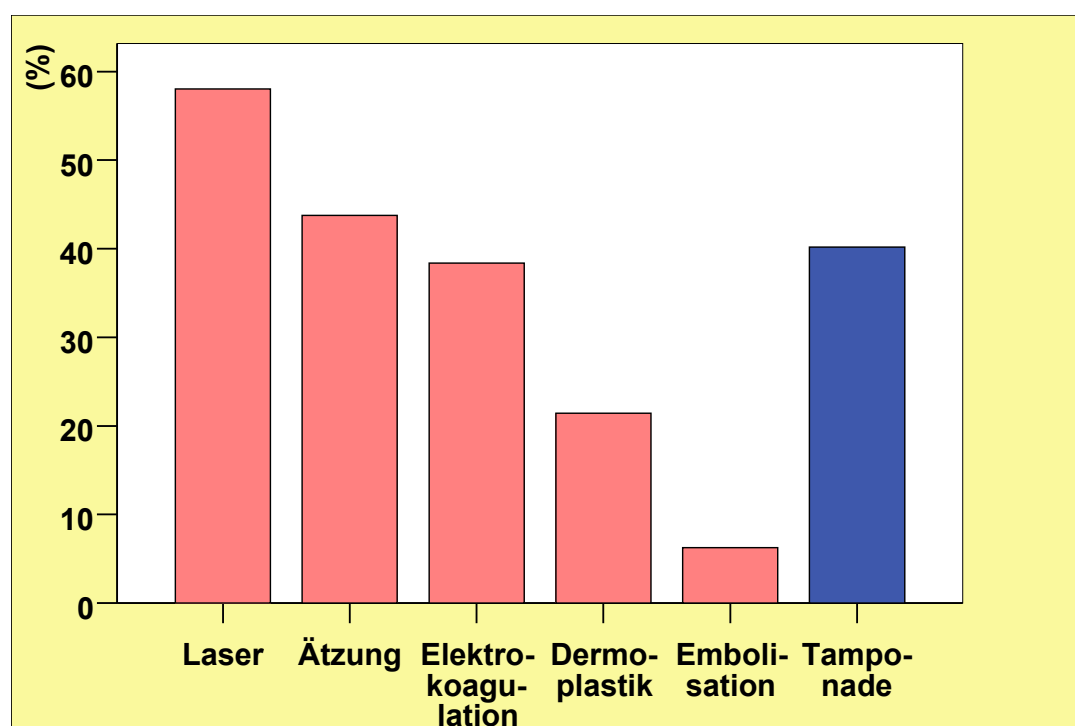


Abbildung 16: Übersicht nichtmedikamentöse akute und längerfristige Therapieverfahren, Anteil der Patienten mit Epistaxis, die die jeweilige Therapieform erhielten

Zur Evaluation der einzelnen nichtmedikamentösen Therapieverfahren wurden die Parameter Häufigkeit des Nasenblutens, Blutungsdauer und geschätzte Blutmenge erhoben. Wenn von Patientenseite Spannbreiten einzelner Werte angegeben wurden, wurde nach Rücksprache mit der Statistikerin ein Mittelwert berechnet und dieser für die weiteren Berechnungen verwandt.

4.2.3.2.1 Lasertherapie

Zur Evaluation der Lasertherapie konnten 34 Fragebögen herangezogen werden. Die Spannbreite der angegebenen Frequenzen lag dabei zwischen drei Blutungsereignissen pro Monat und sieben

Blutungen pro Tag. Der Mittelwert lag bei etwa 66 Blutungen pro Monat, entsprechend einem Median von 60,8. Der größte Teil der mittels Lasertherapie behandelten Teilnehmer wies dabei eine Frequenz von ein bis drei Blutungsereignissen pro Tag auf (25.-75. Perzentile).

Die von den Teilnehmern angegebene Häufigkeit nach der Lasertherapie zeigte sich deutlich reduziert, wobei die Patienten unterschiedlich viele Laserbehandlungen erhielten und diese zusammengefasst in ihrer Wirksamkeit beurteilen sollten.

Der Mittelwert der Blutungsereignisse pro Monat konnte auf 25,7 gesenkt werden, wobei eine noch deutlichere Absenkung des Medians auf 7,5 auffiel. Nach erfolgter Laserbehandlung betrug die maximal angegebene Häufigkeit nunmehr fünf Ereignisse pro Tag, bei zwei Patienten (5,8%) konnte ein völliges Sistieren des Nasenblutens erreicht werden. Hierbei handelte es sich neben einem vormals leichter betroffenen Teilnehmer (mit acht Blutungen/Monat) um einen vor der Therapie unter schwerem Nasenbluten leidenden Patienten (mit 150 Blutungen/Monat).

Bei etwa zwei Drittel der Teilnehmer konnte die Frequenz auf unter zehn Ereignisse pro Monat gesenkt werden.

Ein Patient (2,9%) beschrieb eine Zunahme der Frequenz unter der Lasertherapie.

		Häufigkeit des Nasenblutens vor Lasertherapie	Häufigkeit des Nasenblutens nach Lasertherapie
N	Gültig	34	34
	Fehlend	81	81
Mittelwert		66,374	25,735
Median		60,800	7,525
Standardabweichung		51,3235	41,3600
Minimum		3,0	,0
Maximum		212,8	152,0
Perzentile	25	29,000	4,138
	50	60,800	7,525
	75	91,200	20,500

Tabelle 16: Häufigkeit des Nasenblutens vor und nach Lasertherapie (Blutungen/Monat)

Zum Vergleich der Blutungsdauer vor und nach der Lasertherapie lagen 31 Fragebögen vor. Die durchschnittliche Blutungsdauer vor der Therapie betrug 21,6 Minuten, der Median lag bei 15

Minuten. Hierbei wurden Angaben zwischen 1,5 Minuten und 90 Minuten pro einzelner Blutungsereignis gemacht. Der größte Anteil wies eine Blutungsdauer zwischen 10 und 30 Minuten auf (25.-75. Perzentile).

Der Mittelwert der Dauer der einzelnen Blutungsereignisse zeigte sich nach der Lasertherapie halbiert (10,3 Minuten), der Median wies wiederum eine noch deutlichere Reduzierung von vormals 15 Minuten auf nun fünf Minuten auf.

Zwei Patienten (6,5%) gaben eine Verlängerung der einzelnen Blutungsereignisse unter der Lasertherapie an. Bei drei Patienten (9,7%) war eine unveränderte Blutungsdauer zu verzeichnen.

		Blutungsdauer vor Lasertherapie	Blutungsdauer nach Lasertherapie
N	Gültig	31	30
	Fehlend	84	85
Mittelwert		21,661	10,367
Median		15,000	5,000
Standardabweichung		19,5458	17,1202
Minimum		1,5	0,0
Maximum		90,0	90,0
Perzentile	25	10,000	2,875
	50	15,000	5,000
	75	30,000	10,000

Tabelle 17: Blutungsdauer in Minuten vor und nach Lasertherapie

Die Reduktion der Blutmenge durch die Lasertherapie konnte anhand von 34 Fragebögen beurteilt werden. Die geschätzte Blutmenge vor der Therapie betrug im Mittel 223 ml bei einem Median von 150 ml. Die angegebenen Blutmengen lagen zwischen 10 ml und 900 ml, wobei sich der größte Anteil im Bereich zwischen 50 ml und 206 ml bewegte (25.-75. Perzentile).

Durch die Lasertherapie konnte die Blutmenge auf 93 ml im Mittel gesenkt werden, der Median ließ sich sogar auf 10 ml absenken. Drei Teilnehmer (8,8%) gaben eine Zunahme der Blutmenge unter der Lasertherapie an, ebenfalls drei Teilnehmer beschrieben eine unveränderte Blutmenge.

		Blutmenge vor Lasertherapie	Blutmenge nach Lasertherapie
N	Gültig	34	33
	Fehlend	81	82
Mittelwert		222,94	92,73
Median		150,00	10,00
Standardabweichung		245,669	202,936
Minimum		10	0
Maximum		900	900
Perzentile	25	50,00	10,00
	50	150,00	10,00
	75	206,25	50,00

Tabelle 18: Blutmenge in ml vor und nach Lasertherapie

Die Erfolgsdauer der Lasertherapie betrug im Mittel 22 Wochen bei einer Mindestdauer von drei Wochen und einer maximal angegebenen Wirkdauer von über drei Jahren, wobei der Median lediglich zwölf Wochen betrug. Die Hälfte der Patienten beschrieb eine Erfolgsdauer zwischen etwa sieben und 26 Wochen (25.-75. Perzentile).

N	Gültig	26
	Fehlend	89
Mittelwert		22,2904
Median		12,1250
Standardabweichung		30,97437
Minimum		3,00
Maximum		156,00
Perzentile	25	7,6125
	50	12,1250
	75	25,8500

Tabelle 19: Erfolgsdauer in Wochen nach Lasertherapie

18,5% Prozent der insgesamt 65 mittels Lasertherapie behandelten Teilnehmer gaben Nebenwirkungen an. Zu einer Septumperforation kam es in vier Fällen (6,2%), eine Nachblutung trat bei drei Patienten auf (4,6%). Außerdem wurde eine verstärkte Austrocknung der Nasenschleimhaut (3,1%, n=2), Schwellungen (1,5%, n=1), eine behinderte Nasenatmung (3,1%), ein verminderter Geruchssinn (1,5%) sowie weiterhin jeweils einmal Zahn- und Nervenschmerzen und Kopfschmerzen genannt. Ein Teilnehmer führte zudem die psychische Belastung der Behandlung auf.

Nebenwirkungen insgesamt	Septumperforation	Nachblutung	Austrocknung	Schwellung
18,5%	6,2%	3,1%	3,1%	1,5%

Psych. Belastung	Behinderung d. Nasenatmung	Verminderung Geruchssinn	Zahnschmerzen	Kopfschmerzen
1,5%	3,1%	1,5%	1,5%	1,5%

Tabelle 20: Nebenwirkungen der Lasertherapie

4.2.3.2.2 Dermoplastik

Bei acht untersuchten Teilnehmern wurde eine Intervention durch eine Dermoplastik durchgeführt. Die Betroffenen litten im Mittel an 61 Blutungsereignissen pro Monat, bei einem Median von 67,9.

Die Teilnehmer gaben mindestens 21,5 Blutungen pro Monat an bei einer maximalen Frequenz von drei Blutungen pro Tag.

Nach der Intervention mittels Dermoplastik konnte eine Reduktion der Häufigkeit auf im Mittel zehn Blutungen pro Monat verzeichnet werden, erneut zeigte der Median eine noch deutlichere Abnahme auf fünf.

Bei einem Patienten gelang es, das Nasenbluten zum völligen Sistieren zu bringen, fünf weitere Patienten gaben nach der Dermoplastik eine Frequenz von maximal einem Ereignis alle drei Tage an.

Eine Zunahme der Frequenz wurde in keinem Fall beschrieben.

		Blutmenge vor Dermoplastik	Blutmenge nach Dermoplastik
N	Gültig	7	6
Mittelwert		185,71	26,67
Median		150,00	20,00
Standardabweichung		188,667	19,664
Minimum		50	10
Maximum		600	50
Perzentile	25	50,00	10,00
	50	150,00	20,00
	75	150,00	50,00

Tabelle 21: Häufigkeit des Nasenblutens vor und nach Dermoplastik (Blutungen/Monat)

Die Blutungsdauer vor der Dermoplastik betrug im Mittel etwa eine halbe Stunde mit einem Medianwert von 27,5 Minuten. Die Teilnehmer beschrieben eine Blutungsdauer zwischen 15 und 60 Minuten.

Durch die Dermoplastik konnte die Dauer der einzelnen Blutungen auf im Mittel 5,6 Minuten herabgesetzt werden, wobei der Median um 4,5 Minuten lag.

Bei immerhin fünf Patienten wurde die Blutungszeit auf maximal fünf Minuten verkürzt.

Es kam in keinem Fall zu einer Verlängerung der Blutungsdauer.

		Blutungsdauer vor Dermoplastik	Blutungsdauer nach Dermoplastik
N	Gültig	8	8
	Fehlend	107	107
Mittelwert		29,188	5,563
Median		27,500	4,500
Standardabweichung		14,8659	6,3157
Minimum		15,0	,0
Maximum		60,0	20,0
Perzentile	25	16,375	1,500
	50	27,500	4,500
	75	35,000	6,875

Tabelle 22: Blutungsdauer in Minuten vor und nach Dermoplastik

Die Blutmenge pro Blutungsereignis konnte deutlich von vormals 185 ml im Mittel auf 27 ml gesenkt werden.

		Blutmenge vor Dermoplastik	Blutmenge nach Dermoplastik
N	Gültig	7	6
	Fehlend	108	109
Mittelwert		185,7	26,7
Median		159	10
Standardabweichung		,9512	,4916
Minimum		50	10
Maximum		600	50
Perzentile	25	50	10
	50	150	10
	75	150	50

Tabelle 23: Blutmenge in ml vor und nach Dermoplastik

Zur Dauer des Erfolgs der Dermoplastik machten sieben Teilnehmer Angaben. Hierbei wurde eine Erfolgsdauer zwischen sechs Wochen und vier Jahren beschrieben, wobei zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens der Erfolg bei einem Teilnehmer noch immer anhielt.

N	Gültig	7
	Fehlend	108
Mittelwert		74,471
Median		52,000
Standardabweichung		72,2195
Minimum		6,0
Maximum		208,0
Perzentile	25	21,500
	50	52,000
	75	130,000

Tabelle 24: Erfolgsdauer in Wochen nach Dermoplastik

Insgesamt wurden Nebenwirkungen im Rahmen einer Dermoplastik von einem Drittel der Patienten angegeben. Dabei litten zwei der 24 operierten Teilnehmer unter einer behinderten Nasenatmung, drei Teilnehmer (12%) gaben eine Septumperforation als Komplikation an und in fünf Fällen (20,8%) kam es zu einer Abstoßung.

Nebenwirkungen Dermoplastik insgesamt	Behinderte Atmung	Septumperforation	Abstoßung
33%	8,3%	12%	20,8%

Tabelle 25: Nebenwirkungen der Dermoplastik

4.2.3.2.3 Elektrokoagulation

Die 14 Teilnehmer mit auswertbaren Angaben zur Elektrokoagulation wiesen eine mittlere Blutungsfrequenz um 35 Ereignisse pro Monat auf mit einem deutlich niedrigeren Median von 18,6. Die Teilnehmer umfassten eine Frequenz zwischen 2,5 und 167 Einzelblutungen pro Monat. Nach der Elektrokoagulation betrug die Blutungshäufigkeit im Mittel 25/Monat, etwa die Hälfte der Patienten gab nach Intervention weniger als neun Ereignisse pro Monat an.

In vier Fällen (28,6%) konnte keine Reduktion der Frequenz durch die Therapie verzeichnet werden, zu einer Verschlechterung kam es im untersuchten Kollektiv nicht.

		Häufigkeit des Nasenblutens vor Elektrokoagulation	Häufigkeit des Nasenblutens nach Elektrokoagulation
N	Gültig	14	14
	Fehlend	101	101
Mittelwert		34,7536	24,9286
Median		18,6000	8,6000
Standardabweichung		42,52184	44,09218
Minimum		2,50	1,00
Maximum		167,20	167,20
Perzentile	25	10,2125	3,6250
	50	18,6000	8,6000
	75	48,9500	30,1000

Tabelle 26: Häufigkeit des Nasenblutens vor und nach Elektrokoagulation (Blutungen/Monat)

Die Blutungsdauer konnte durch die Elektrokoagulation von vormals 23,6 min/Ereignis (Median 20,0 min.) auf 13,9 min/Ereignis (Median 7,5 min.) reduziert werden, wobei sich die Spannbreite von drei bis 60 Minuten sowohl vor als auch nach der Elektrokoagulation nicht unterschied.

		Blutungsdauer vor Elektrokoagulation	Blutungsdauer nach Elektrokoagulation
N	Gültig	13	13
	Fehlend	102	102
Mittelwert		23,692	13,885
Median		20,000	7,500
Standardabweichung		16,4235	15,7363
Minimum		3,0	3,0
Maximum		60,0	60,0
Perzentile	25	8,750	5,000
	50	20,000	7,500
	75	31,250	16,250

Tabelle 27: Blutungsdauer in Minuten vor und nach Elektrokoagulation

Die angegebene Blutmenge vor der Elektrokoagulation lag im Mittel bei 305 ml (Median 180 ml), die Angaben reichten von 10 ml bis zu 900 ml pro Blutungsereignis.

Nach der Behandlung konnte sowohl eine Reduktion des Mittelwertes auf 86 ml im Mittel als auch des Medians auf 50 ml registriert werden.

Bei vier Teilnehmern blieb die Blutmenge auch durch die Therapie unverändert, hierbei handelte es sich um Teilnehmer mit niedrigen Blutverlustvolumina um 10 ml bis max. 50 ml.

Zu einer Verschlechterung im Rahmen der Elektrokoagulation kam es im hier untersuchten Patientengut nicht.

		Blutmenge vor Elektrokoagulation	Blutmenge nach Elektrokoagulation
N	Gültig	14	14
	Fehlend	101	101
Mittelwert		305,00	86,43
Median		150,00	50,00
Standardabweichung		336,880	127,783
Minimum		10	10
Maximum		900	375
Perzentile	25	50,00	10,00
	50	150,00	50,00
	75	600,00	75,00

Tabelle 28: Blutmenge in ml vor und nach Elektrokoagulation

Die Dauer des Erfolgs ergab eine Varianz zwischen weniger als einer Woche und einer Dauer von zwei Jahren.

N	Gültig	14
	Fehlend	101
Mittelwert		13,836
Median		4,000
Standardabweichung		27,0484
Minimum		0,1
Maximum		104,0
Perzentile	25	1,300
	50	4,000
	75	17,575

Tabelle 29: Erfolgsdauer in Wochen nach Elektrokoagulation

Im Rahmen einer Elektrokoagulationsbehandlung (bei insgesamt 43 Patienten) beschrieben 16,3% der Patienten Nebenwirkungen, 7% gaben eine Schleimhautschädigung an, ebenfalls 7% beklagten Schmerzen, in einem Fall kam es zu einer Septumperforation.

Nebenwirkungen Elektrokoagulation gesamt	Schleimhautschädigung	Septumperforation	Schmerzen
16,3%	7%	2,3%	7,0%

Tabelle 30: Nebenwirkungen der Elektrokoagulation

4.2.3.2.4 Ätzung

Zur Evaluation der Wirksamkeit einer nasalen Schleimhautätzung standen acht Fragebögen zur Verfügung. Aus diesen konnte eine mittlere Häufigkeit um 70 Blutungsereignisse pro Monat vor der Ätzung errechnet werden (Median 76/Monat), die Angaben bewegten sich hierbei zwischen elf und 167 Blutungen pro Monat. Von den acht Beteiligten notierten sieben keinerlei Veränderung der Blutungshäufigkeit durch die Schleimhautätzung, lediglich ein Teilnehmer gab eine Besserung an, wodurch die geringfügige Reduktion des Mittelwertes der Häufigkeit zu erklären ist.

		Häufigkeit des Nasenblutens vor Ätzung	Häufigkeit des Nasenblutens nach Ätzung
N	Gültig	8	8
	Fehlend	107	107
Mittelwert		69,45	58,43
Median		76,00	43,40
Standardabweichung		52,245	56,159
Minimum		11	3
Maximum		167	167
Perzentile	25	19,40	12,40
	50	76,00	43,40
	75	91,20	91,20

Tabelle 31: Häufigkeit des Nasenblutens vor und nach Ätzung (Blutungen/Monat)

Auch bezüglich der Blutungsdauer konnte bei sieben der acht Teilnehmer keine Verbesserung erreicht werden. Die geringfügige Verkürzung der mittleren Blutungsdauer von 28,7 Minuten vor der Therapie (Median 17,5) auf 27 Minuten nach der Therapie (Median 13,75) erklärt sich durch die Reduktion der Blutungsdauer von 15 auf 1,5 Minuten bei einem Teilnehmer.

		Blutungsdauer vor Ätzung	Blutungsdauer nach Ätzung
N	Gültig	8	8
	Fehlend	107	107
Mittelwert		28,69	27,00
Median		17,50	13,75
Standardabweichung		30,990	32,186
Minimum		3	2
Maximum		90	90
Perzentile	25	4,88	3,25
	50	17,50	13,75
	75	52,50	52,50

Tabelle 32: Blutungsdauer in Minuten vor und nach Ätzung

Bezüglich der Blutmenge ergab sich ein Mittelwert von etwa 350 ml/Blutungsereignis (Median 150 ml) vor der Ätzung.

Nach der Ätzung gaben drei der acht Teilnehmer (37,5%) eine Verringerung der Blutmenge an, die übrigen fünf Teilnehmer registrierten keine Veränderung der Blutungsmenge durch die Therapie, hierdurch ergab sich eine Reduktion des Mittelwertes auf 240 ml (Median 100 ml).

		Blutmenge vor Ätzung	Blutmenge nach Ätzung
N	Gültig	8	8
	Fehlend	107	107
Mittelwert		351,25	240,00
Median		150,00	100,00
Standardabweichung		386,021	306,629
Minimum		10	10
Maximum		900	900
Perzentile	25	50,00	20,00
	50	150,00	100,00
	75	825,00	375,00

Tabelle 33: Blutmenge in ml vor und nach Ätzung

Bei drei Teilnehmern ist überhaupt nur von einem kleinen Erfolg durch die Reduktion der Blutmenge auszugehen, diese drei Teilnehmer geben eine Erfolgsdauer zwischen einer und maximal vier Wochen an.

N	Gültig	8
	Fehlend	107
Mittelwert		1,01
Median		0,55
Standardabweichung		1,429
Minimum		0
Maximum		4
Perzentile	25	0,10
	50	0,55
	75	1,30

Tabelle 34: Erfolgsdauer in Wochen nach Ätzung

Über Nebenwirkungen im Rahmen der Schleimhautätzung klagten 22,5% der Patienten. Dabei wurde (bei insgesamt 49 Patienten) im Freitextfeld mit 10,2% am häufigsten die Schleimhautschädigung genannt, drei Teilnehmer (6,1%) gaben Schmerzen an, zwei beklagten eine starke Austrocknung der Nasenschleimhaut und bei einem Teilnehmer (2%) kam es zu einer Septumperforation.

Nebenwirkungen Ätzung gesamt	Schleimhaut- schädigung	Septum- perforation	Schmerzen	Austrocknung
22,4%	10,2%	2%	6,1%	4,1%

Tabelle 35: Nebenwirkungen der Ätzung

4.2.3.2.5 Embolisation

Zur Embolisation konnten fünf Fragebögen in die Auswertung einbezogen werden, hierbei ergab sich eine präinterventionelle Häufigkeit des Nasenblutens von durchschnittlich 61 Ereignissen pro Monat (Median 45,5). Während die minimale Frequenz vor dem Eingriff lediglich drei Blutungen pro Monat betrug, litt ein Teilnehmer unter etwa vier Ereignissen pro Tag. Bezüglich der Beurteilung der Embolisation bietet sich aufgrund der sehr kleinen Gruppe statt der Betrachtung der Entwicklung der Mittelwerte vor und nach Therapie eher eine Einzelfallübersicht an.

Hier zeigt sich, dass bei zwei der fünf Teilnehmer durch die Embolisation keinerlei Veränderung der Epistaxis zu verzeichnen war. Ein Teilnehmer beschreibt eine deutliche Abnahme der Häufigkeit bei allerdings sehr kurzer Wirkungsdauer von lediglich zwei Wochen.

In zwei Fällen konnte eine deutliche Verringerung einmal der Blutmenge pro Blutung (von 900 ml auf 10 ml), bzw. der Menge und Häufigkeit für einen längeren Zeitraum erreicht werden.

		Häufigkeit des Nasenblutens vor Embolisation	Häufigkeit des Nasenblutens nach Embolisation
N	Gültig	5	5
	Fehlend	110	110
Mittelwert		61,40	36,62
Median		45,60	8,60
Standardabweichung		50,671	50,651
Minimum		3	3
Maximum		122	122
Perzentile	25	16,70	3,65
	50	45,60	8,60
	75	114,00	83,60

Tabelle 36: Häufigkeit des Nasenblutens vor und nach Embolisation (Blutungen/Monat)

Zur Veränderung der Blutungsdauer machten lediglich vier Teilnehmer Angaben.

Hierbei trat bei einem Teilnehmer keine Veränderung durch die Embolisation ein, einmal wurde sogar eine deutliche Ausdehnung der Blutungsdauer nach der Embolisation konstatiert. Der Mittelwert zeigt demzufolge sogar einen leichten Anstieg nach dem Eingriff.

		Blutungsdauer vor Embolisation	Blutungsdauer nach Embolisation
N	Gültig	4	3
	Fehlend	111	112
Mittelwert		43,75	44,17
Median		30,00	30,00
Standardabweichung		30,923	40,646
Minimum		25	13
Maximum		90	90
Perzentile	25	26,25	12,50
	50	30,00	30,00
	75	75,00	90,00

Tabelle 37: Blutungsdauer in Minuten vor und nach Embolisation

Bezüglich der Blutmenge vor und nach Embolisation nannten zwei Teilnehmer eine Verringerung, bei zwei Teilnehmern erbrachte die Embolisation keinerlei Veränderung.

		Blutmenge vor Embolisation	Blutmenge nach Embolisation
N	Gültig	5	4
	Fehlend	110	111
Mittelwert		390,00	192,50
Median		150,00	80,00
Standardabweichung		345,326	279,568
Minimum		150	10
Maximum		900	600
Perzentile	25	150,00	10,00
	50	150,00	80,00
	75	750,00	487,50

Tabelle 38: Blutmenge in ml vor und nach Embolisation

Insgesamt konnte bei drei Teilnehmern eine Verbesserung in mindestens einem der drei Parametern registriert werden, diese Teilnehmer gaben eine Erfolgsdauer von zwei Wochen, einem halben Jahr bzw. 43 Wochen an.

N	Gültig	5
	Fehlend	110
Mittelwert		13,34
Median		2,00
Standardabweichung		18,878
Minimum		0
Maximum		43
Perzentile	25	0,10
	50	2,00
	75	32,25

Tabelle 39: Erfolgsdauer in Wochen nach Embolisation

Es wurde nur von einem Teilnehmer eine Angabe zu Nebenwirkungen der Embolisation gemacht, dieser Teilnehmer beschrieb starke Kopfschmerzen über zwei Tage nach dem Eingriff.

4.2.3.2.6 Tamponade

Bei 45 (40%) Teilnehmern wurde im Rahmen einer akuten Intervention mindestens einmal eine Nasentamponade durchgeführt.

Trotz des großen Anteils der Studienteilnehmer, die bereits eine ärztliche Tamponade erhalten haben, machten nur insgesamt vier Teilnehmer überhaupt Angaben zur Entwicklung des Nasenblutens jeweils vor und nach der Intervention.

Die vier Teilnehmer zeigten vor der Tamponade eine Varianz zwischen drei Blutungsereignissen pro Woche und sieben pro Tag, entsprechend einem Median von 3,3 Ereignissen pro Tag. Unmittelbar nach Intervention konnte eine Reduktion auf im Mittel 2,2 Blutungen pro Tag verzeichnet werden.

Hinsichtlich der präinterventionellen Blutungsdauer machten drei Teilnehmer Angaben, diese lagen bei 20, 30 und 50 Minuten pro Tag. Direkt nach der Tamponade wurde als tägliche Blutungsdauer 20, 10 und 30 Minuten angegeben. Bei einem Teilnehmer blieb somit die Blutungsdauer unverändert, während zweimal eine Verkürzung angegeben wurde.

Die Blutmenge vor der Tamponade wurde ebenfalls von drei Teilnehmern beschrieben, hierbei wurden 50 ml, 150 ml und noch mal 150 ml Blut pro Blutungsereignis angegeben. Nach der Tamponade lag die Angabe bei allen drei Teilnehmern bei 50 ml, entsprechend wiederum einer Verbesserung bei zwei Teilnehmern und einem unverändertem Wert bei einem Teilnehmer.

Die Dauer des Erfolgs betrug in einem Fall eine Woche und zweimal jeweils etwa drei Wochen. Über ein Drittel (35,6%) der insgesamt 45 Patienten beklagte Nebenwirkungen der Tamponade. Bei 20% der Teilnehmer kam es nach durchgeführter Tamponade zu einer ausgeprägten Rezidivblutung, 4,4% beklagten die deutlich erschwerte Nasenatmung und insgesamt 13,3% empfanden die Durchführung der Tamponade als sehr unangenehm.

Nebenwirkungen Tamponade insgesamt	Rezidivblutung	Sehr unangenehm	Behinderung der Atmung
35,6%	20%	13,3%	4,4%

Tabelle 40: Nebenwirkungen der Tamponade

4.2.4 Behandlung von Organmanifestationen

Von den 21 Teilnehmern mit bekanntem Vorliegen von PAVM wurde bei 13 (61,9%) bereits eine Embolisation der PAVM durchgeführt. Bei weiteren drei Teilnehmern mit PAVM wurde ein operatives Verfahren zur Behandlung durchgeführt.

Bei einer Beteiligung des Magen-Darm-Traktes wurden drei verschiedene Therapieverfahren genannt. Vier Patienten (14,3%) wurden im MDT mittels Lasertherapie behandelt, drei Patienten (10,7%) mittels Elektrokoagulation und ein Patient erhielt Clips.

Wegen einer Leberbeteiligung wurde bei einem von den insgesamt 21 Patienten eine Embolisation der Leber vorgenommen, bei zwei Teilnehmern wurde bereits eine Lebertransplantation durchgeführt.

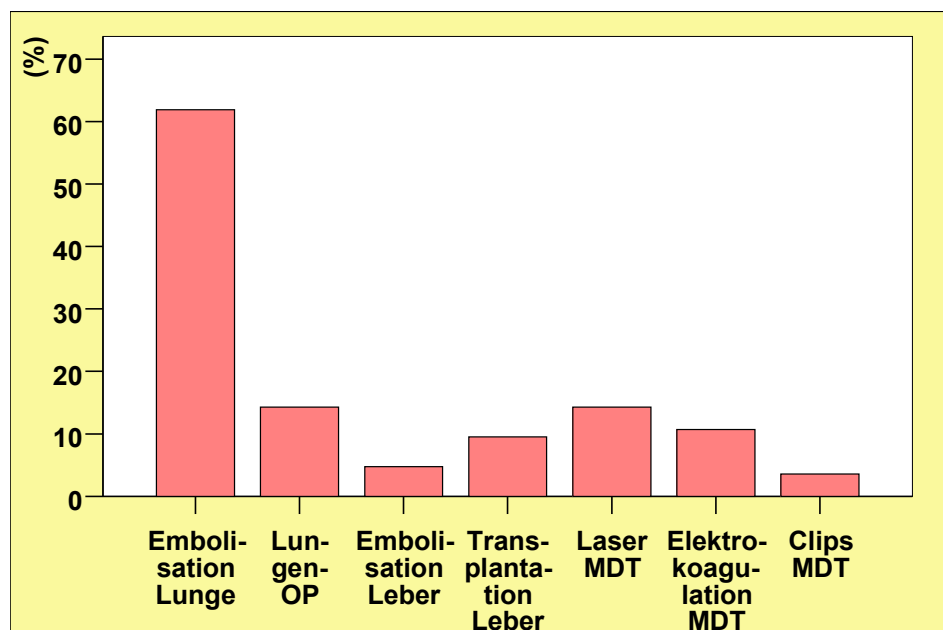


Abbildung 17: Behandlung von Organbeteiligungen, bezogen auf die von der jeweiligen Organmanifestation betroffenen Teilnehmer

4.3 Sozialmedizinische Aspekte

4.3.1 Einschränkung der Lebensqualität

Die Fragen zur Lebensqualität wurden von allen 115 Teilnehmern beantwortet. Hierbei gaben nur 3,5% an, sich durch ihre HHT-Erkrankung gar nicht in der Lebensqualität eingeschränkt zu fühlen. Etwa ein Viertel (24%) fühlte sich wenig eingeschränkt, 44% mittelmäßig eingeschränkt und fast ebenso viele (43%) gaben eine starke Einschränkung der Lebensqualität durch die Erkrankung an.

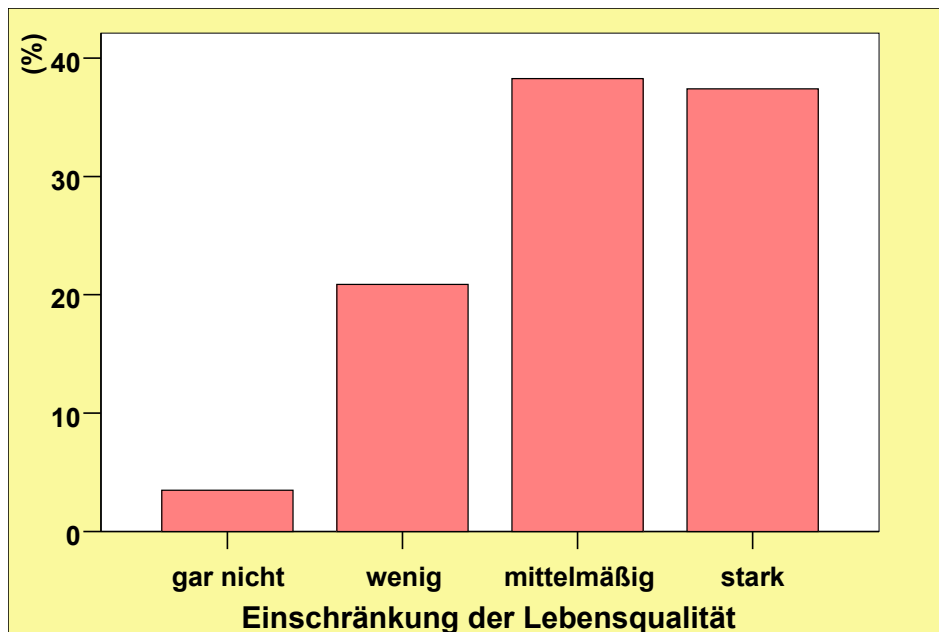


Abbildung 18: Einschränkung der Lebensqualität

4.3.2 Einschränkungen im sozialen Bereich

Die Frage zu Einschränkungen im sozialen Bereich wurde von 113 Teilnehmern beantwortet. Von diesen fühlten sich 13,3% gar nicht beeinträchtigt und 36,3% wenig beeinträchtigt. Eine mittelmäßige Einschränkung im sozialen Bereich beschrieben 31,9% und 18,6% sogar eine starke Einschränkung durch ihre Erkrankung.

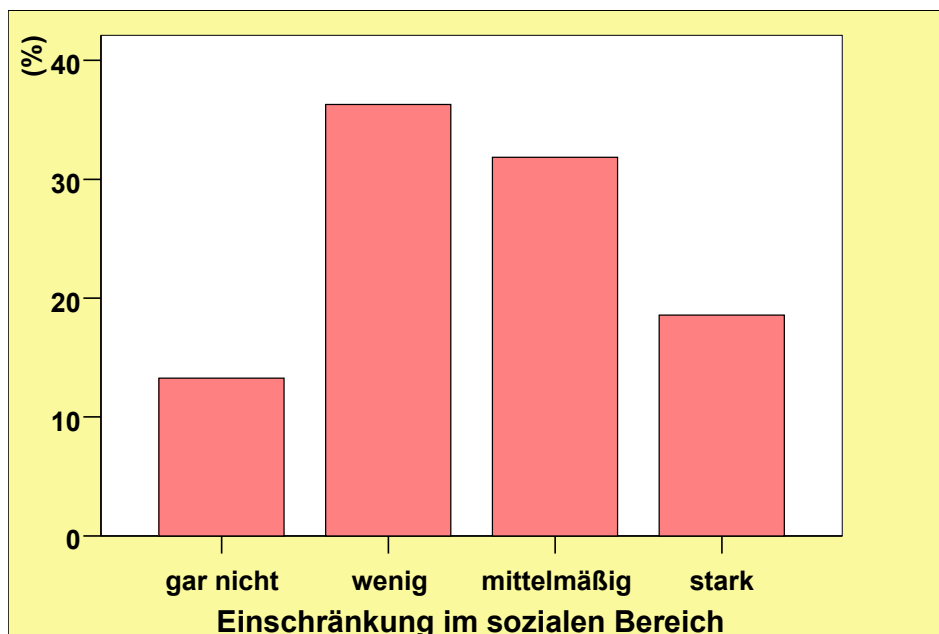


Abbildung 19: Einschränkung im sozialen Bereich

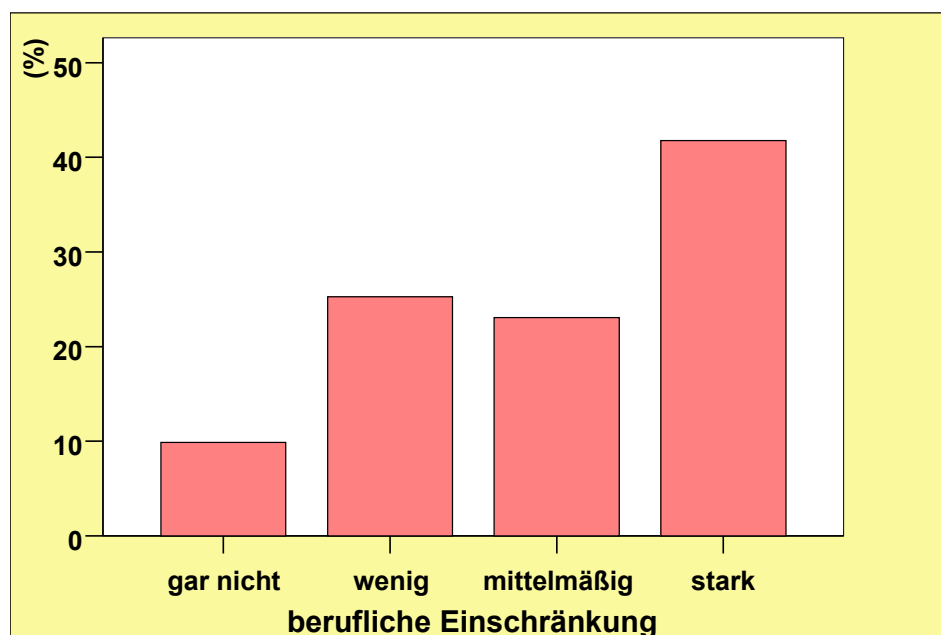


Abbildung 20: Einschränkung im beruflichen Bereich

4.3.3 Einschränkung im beruflichen Bereich

Bei der Frage zu Einschränkungen im beruflichen Bereich standen 91 Fragebögen zur Auswertung zur Verfügung. Von diesen fühlten sich 9,9% gar nicht in ihrer Berufstätigkeit eingeschränkt, ein Viertel gab eine geringe Einschränkung und 18,3% eine mittelmäßige Einschränkung an. Bei 41,8% führte die HHT-Erkrankung zu einer starken Einschränkung im Berufsleben.

4.3.3.1 Arbeitsunfähigkeit

Bei der Frage nach der Arbeitsunfähigkeit lagen 100 Fragebögen vor. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer (54%) war noch nie wegen ihrer HHT arbeitsunfähig erkrankt.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	54	47,0	54,0
ja	46	40,0	46,0
Gesamt	100	87,0	100,0
Fehlend	15	13,0	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 41: Arbeitsunfähigkeit

4.3.3.2 Berentung

Eine Berentung aufgrund der HHT-Erkrankung lag bei 28,3% der Teilnehmer vor, ein Teilnehmer hatte bereits einen Rentenantrag gestellt.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
nein	70	60,9	70,7
ja	28	24,3	28,3
Rentenantrag ist gestellt	1	0,9	1,0
Gesamt	99	86,1	100,0
Fehlend	16	13,9	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 42: Berentung

4.3.4 Beteiligte ärztliche Fachbereiche

4.3.4.1 Erstdiagnose

Bei etwas mehr als der Hälfte der Teilnehmer (54,5%) wurde die Erstdiagnose HHT von einem HNO-Arzt gestellt. In 15,9% der Fälle stellte ein Internist die Erstdiagnose, in 11,4% ein Allgemeinmediziner und in 6,8% ein Dermatologe. 5,7% gaben an, ihre Erstdiagnose an einer Universitätsklinik erhalten zu haben, ohne jedoch explizit den Fachbereich zu nennen. In zwei Fällen (2,3%) wurde die Erstdiagnose durch einen Radiologen gestellt, in einem Fall durch den Kinderarzt und 13 Patienten stellten die Diagnose aufgrund der in der Familie bekannten Erkrankung selbst.

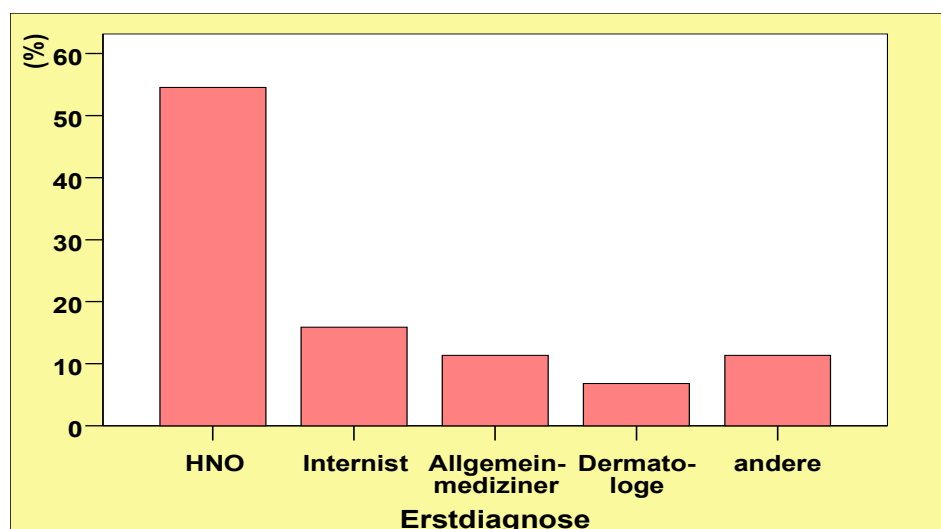


Abbildung 21: Erstdiagnose

Die Kategorien < 6% sind unter „andere“ zusammengefasst.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
selbst	13	11,0	14,8
HNO	48	41,7	54,5
Internist	14	12,2	15,9
Allgemeinmediziner	10	8,7	11,4
Dermatologe	6	5,2	6,8
Neurologe	1	0,9	1,1
Radiologe	2	1,7	2,3
Hochschule	5	4,3	5,7
Kinderarzt	1	0,9	1,1
Gesamt	88	76,5	100,0
Fehlend	27	23,5	
Gesamt	115	100,0	

Tabelle 43: Erstdiagnose

4.3.4.2 Behandelnde Ärzte

Insgesamt 73% der Teilnehmer sind aufgrund ihrer HHT-Erkrankung in HNO-ärztlicher Behandlung, 36,5% in internistischer Behandlung und 24,3% beim Hausarzt.

Eine dermatologische Mitbetreuung benötigen 10,4%, ebenfalls 10,4% der Patienten gaben einen Radiologen als mitbehandelnden Arzt an. 5,2% wurden schon einmal von chirurgischer Seite mitbetreut, jeweils 2,6% vom Augenarzt und vom Neurologen. Zwei Patienten gaben eine Mitbehandlung durch Heilpraktiker an, ein Patient suchte psychiatrische Hilfe.

Als angebunden an eine Hochschule erwiesen sich 27,8% der Teilnehmer.

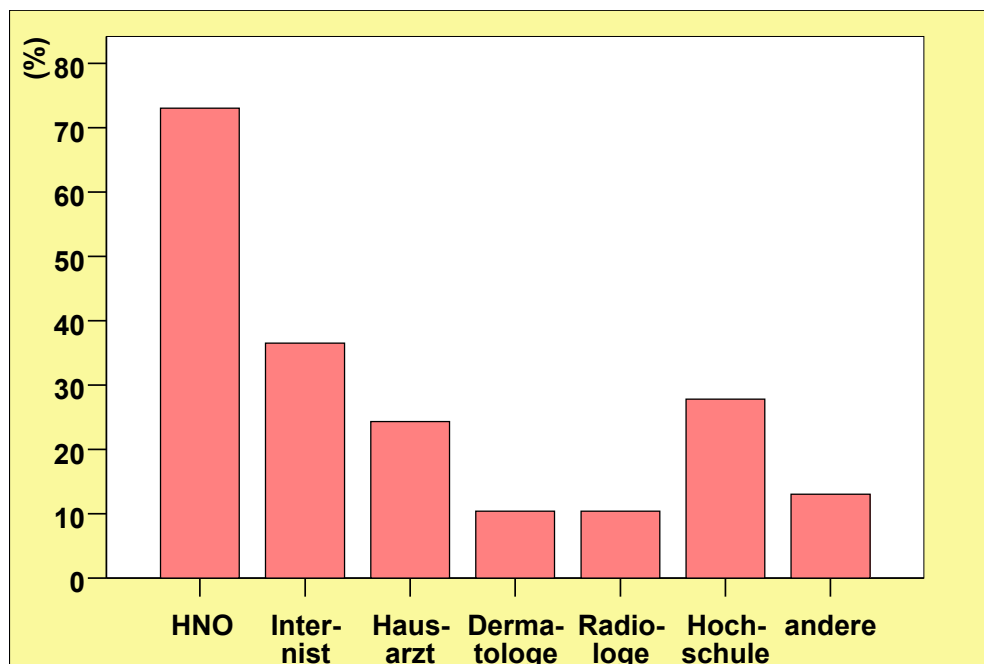


Abbildung 22: Behandelnde Fachärzte

(Fachärzte, die von weniger als 3% konsultiert wurden, sind unter „andere“ zusammengefasst)

5. Diskussion

Die Auswertung des Fragebogens bietet eine gute Momentaufnahme der aktuell in Deutschland praktizierten Therapieverfahren bei den einzelnen Krankheitserscheinungen der hämorrhagischen hereditären Teleangiektasie. Insbesondere im Hinblick auf das Nasenbluten konnten verschiedene Therapien einschließlich ihres Nebenwirkungsprofils gegenübergestellt werden. Zudem konnte eine ganze Reihe patientenrelevanter Daten zum Krankheitsverlauf und zur psychosozialen Situation der Patienten erhoben und ausgewertet werden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse ist sicherlich die besondere Zusammensetzung der hier mittels Fragebogen untersuchten Patienten zu berücksichtigen. Möglicherweise ist das untersuchte Patientengut schwerer betroffen als die Gesamtheit der HHT-Patienten, da wahrscheinlich die nur wenig betroffenen Patienten sich insgesamt seltener in einer Selbsthilfegruppe organisieren. Auch die im Rahmen der Lasertherapie rekrutierten Patienten gehören ja bereits alle zur Gruppe der Patienten mit interventionspflichtigem Nasenbluten, jedoch wurden z.T. auch Fragebögen von weniger betroffenen Familienangehörigen ausgefüllt.

5.1 Altersverteilung

Das rekrutierte Patientenkollektiv weist bezüglich der Altersmischung eine ähnliche Zusammensetzung wie die Vergleichskollektive von HHT-Patienten anderer Studien auf (49, 59).

5.2 Geschlechtsverteilung

Auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung finden sich keine Unterschiede zu entsprechenden Vergleichskollektiven (49, 59).

5.3 Genotyp der Teilnehmer

Im untersuchten Kollektiv war nur bei insgesamt 16 Teilnehmern der Genotyp bekannt, so dass hier aus den vorliegenden Daten keine statistisch signifikante Aussage zur Häufigkeit der einzelnen Mutationen getroffen werden kann.

Die trotz der kleinen Fallzahl durchgeführte Untersuchung über eine Korrelation der verschiedenen Genotypen zu unterschiedlichen Organmanifestationen findet sich im Kapitel über die Organbeteiligung (Kap. 5.5.1.6).

5.4 Mitbetroffene Familienangehörige

Der Anteil von 92,3% der Teilnehmer mit ebenfalls betroffenen Familienangehörigen liegt noch oberhalb der von Rahul (49) in seiner Studie angegebenen Größe von 75%. Die hier erhobene Zahl deckt sich mit den Angaben aus der Literatur, wonach der Anteil an Patienten mit einer zur Krankheit führenden Spontanmutation sehr gering ist.

5.5 Organverteilung

5.5.1 Epistaxis

5.5.1.1 Prävalenz der Epistaxis und Alter bei Erstmanifestation

Die in dieser Studie eingeschlossenen Teilnehmer litten zu 97,4% unter Nasenbluten, dies deckt sich mit den Angaben der Studie von Rahul et al. (49). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei den meisten Patienten das Nasenbluten erst das zur Diagnose führende Symptom ist, so dass alle Untersuchungen mit Patienten mit gesicherter Diagnose einer HHT einen entsprechend großen Anteil an Teilnehmern mit Nasenbluten aufweisen. Die in der Literatur zu findende Angabe

(21, 43, 46, 56) einer Prävalenz des Nasenblutens von über 90% konnte in dieser Studie bestätigt werden.

Zum Alter bei Erstmanifestation des Nasenblutens findet man in der Literatur (21, 43, 44) vielfältige Angaben, wobei Einigkeit besteht, dass es nicht selten schon in der Kindheit dazu kommt und bei einzelnen Patienten noch in der siebten Lebensdekade Nasenbluten erstmalig auftritt. Die aus dem Fragebogen erhobenen Daten decken sich mit diesen Angaben.

Interessant ist, dass ein früher Beginn nicht mit einem besonders schweren Verlauf des Nasenblutens assoziiert zu sein scheint. Die spätere Einstufung der Teilnehmer in die Kategorien „mild“, „moderate“ und „severe“ unterschied sich in der Gruppe der Teilnehmer mit einem sehr frühen Beginn vor dem fünften Lebensjahr nicht wesentlich von der Gesamtteilnehmerzahl. In der Gruppe der Teilnehmer mit einem Beginn zwischen dem fünften und neunten Lebensjahr bildete sich ebenfalls nahezu die gleiche Verteilung auf die drei Kategorien ab wie beim Gesamtkollektiv.

Betrachtet man die Häufigkeit der späteren Transfusionspflichtigkeit schneiden die Teilnehmer mit einer Erstmanifestation des Nasenblutens vor Vollendung des zehnten Lebensjahrs sogar etwas günstiger ab. Während 45% der Gesamtteilnehmer schon einmal eine Bluttransfusion erhielten, war dies in der vorgenannten Gruppe nur bei 33% der Fall.

Betrachtet man isoliert die Teilnehmer mit einem Transfusionsbedarf von mindestens zehn Transfusionen im bisherigen Krankheitsverlauf, so beginnt bei dieser Subgruppe das Nasenbluten im Mittel mit 28 Jahren und damit sogar später als im Gesamtkollektiv, welches einen durchschnittlichen Erkrankungsbeginn von 22 Jahren aufweist.

Auch die Angaben zur Schwere des Nasenblutens vor erfolgter Behandlung zeigen sich zwar passend zu den Angaben über erfolgte Bluttransfusionen, weisen aber ebenfalls keinen Zusammenhang mit dem Alter bei Beginn des Nasenblutens auf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Alter bei erstem Auftreten von Nasenbluten kein Prognosefaktor für den weiteren Verlauf des Nasenblutens zu sein scheint.

5.5.1.2 Schwere des Nasenblutens vor erstmaliger ärztlicher Intervention

Die Schwere des Nasenblutens vor erstmaliger ärztlicher Intervention zeigt eine erhebliche Varianz hinsichtlich aller drei Blutungsparameter.

Hierbei ist besonders zu betonen, dass immerhin fast 20% der Teilnehmer bereits unter Nasenbluten der Kategorie „severe“ litten, bevor sie erstmalig ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen. Über mögliche Gründe kann im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden,

die Zahlen können jedoch sicherlich als Hinweis auf nicht überall vorhandene optimale Versorgungsstrukturen für HHT-Patienten gewertet werden.

5.5.1.3 Auslösende Faktoren des Nasenblutens

Bedingt durch die Art des Fragebogens mit den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten „starke Gefühle“, „Zeitdruck/Hektik“, „Sport“ und „nach dem Sport“ wurden diese entsprechend häufiger genannt als die weiteren Auslösefaktoren, die in ein Freitextfeld einzutragen waren. Hierbei ist insbesondere bei der Kategorie „starke Gefühle“ zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer sicherlich individuell sehr unterschiedliche Interpretationen dieses vorgegebenen Begriffes zu Grunde gelegt haben.

Bei einem Teil der auslösenden Faktoren ist ein Zusammenhang mit dem Blutdruck anzunehmen. Dies gilt beispielsweise für den Sport, Stress/Hektik, den Genuss von Kaffee, aber auch für ausgeprägte emotionale Schwankungen, vier Patienten nennen sogar explizit einen zu hohen Blutdruck als Auslöser. Daher sollte bei allen HHT-Patienten eine optimale Blutdruckeinstellung angestrebt werden.

Auch eine intrakranielle Druckerhöhung, wie sie beispielsweise durch Husten, durch schweres Tragen oder Bücken hervorgerufen wird, wird nicht selten als Auslöser genannt. Diese Faktoren sind unter Umständen schon bei der Berufswahl zu berücksichtigen, so dass junge HHT-Patienten entsprechend beraten werden sollten.

Die Belastung der empfindlichen Nasenschleimhaut durch Niesen ist leicht vorstellbar, was insbesondere für Allergieklienten Relevanz hat.

Auffällig war die häufige Nennung bestimmter Nahrungsmittel und Getränke, hier insbesondere Alkoholika wie Sekt und Wein. Aus den Nennungen lassen sich zwar keine allgemeingültigen Ratschläge ableiten, aber die Patienten sollten auf diesen Zusammenhang hingewiesen werden, um ggf. bei sich selbst entsprechende Zusammenhänge zu erkennen. Wie auch in vielen anderen Bereichen ist hier der Austausch mit anderen Betroffenen sinnvoll.

5.5.1.4 Zyklusabhängigkeit des Nasenblutens

Die von den Teilnehmerinnen berichtete Zyklusabhängigkeit des Nasenblutens mit einer Verstärkung vor und während der Regel unterstützt die Annahme einer hormonellen Komponente der Erkrankung und bietet Hoffnung, in der Zukunft weitere Therapiestrategien zu entwickeln. Andererseits muss als mögliche Erklärung natürlich auch die veränderte Gerinnungssituation während der Menstruation berücksichtigt werden.

5.5.1.5 Entwicklung des Nasenblutens ohne therapeutisches Eingreifen

Das Ergebnis zur Entwicklung des Nasenblutens ohne therapeutisches Eingreifen entsprach der schon vorher gemachten Beobachtung, dass das Nasenbluten beim größten Teil der Patienten ohne Intervention mit zunehmender Dauer der Erkrankung sowohl an Häufigkeit als auch an Stärke zunimmt. Insbesondere kam es nur in wenigen Fällen zu einer Reduktion der Frequenz im Verlauf. In der Gruppe derjenigen, die eine Abnahme von Häufigkeit bzw. Frequenz beschrieben, befanden sich auch zwei Frauen, die eine Abnahme mit Einsetzen der Menopause angaben, was wiederum dem bereits zuvor aufgeführten hormonellen Einfluss entspricht.

Grundsätzlich sollte allen Patienten der Gebrauch von Nasensalbe empfohlen werden und auch Patienten mit leichtem Nasenbluten sollte eine Laserbehandlung angeboten werden, da ein frühzeitiger Behandlungsbeginn sich wahrscheinlich positiv auf den Erkrankungsverlauf auswirkt (20, 22, 43).

5.5.1.6 Zusammenhang zwischen der Schwere der Epistaxis und weiteren Organmanifestationen

Die Patienten wurden anhand der Schwere ihres Nasenblutens nach den Kriterien der „Classification of Epistaxis“ von Rebeiz et al. (50) eingeteilt.

Hierbei zeigte sich ein überraschender Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Nasenblutens und dem Vorhandensein von Organmanifestationen, wobei darauf hingewiesen werden muss, dass die Patienten im Rahmen dieser Untersuchung nicht extra einem Screening unterzogen worden sind, sondern dass nur bereits bekannte Untersuchungsergebnisse abgefragt wurden.

In der Gruppe der nur leicht von Epistaxis Betroffenen (< 5 Blutungen/Woche, noch keine Bluttransfusion) lag der Anteil an Teilnehmern mit weiteren bekannten Organmanifestationen mit 55% in etwa gleich zum Anteil am Gesamtkollektiv. In der Gruppe der Teilnehmer mit starkem Nasenbluten (> 10 Bluttransfusionen oder tägliche Blutungsdauer über 30 Minuten) gaben hingegen nur 14% die Beteiligung eines anderen Organs an. Dementsprechend lag der Anteil der Patienten mit weiteren Organbeteiligungen in der Gruppe mit mittlerem Nasenbluten mit 67% deutlich über dem Durchschnitt. Dies überrascht umso mehr, als dass man hätte vermuten können, dass gerade die Gruppe mit schwerem Nasenbluten ärztlich enger angebunden ist und somit zu einem größeren Anteil durch Screening-Verfahren Organbeteiligungen aufgedeckt werden.

Somit ergibt diese Studie keinerlei Hinweise darauf, dass eine besonders schwere Ausprägung des Nasenblutens auch mit einem schweren Verlauf in Bezug auf andere Organmanifestationen assoziiert ist, sondern es zeigt sich eher der Trend, dass bei dieser Subgruppe weniger häufig mit Organbeteiligungen gerechnet werden kann.

Andererseits muss betont werden, dass es einen Teil von Patienten gibt, bei denen eben nicht das allseits als Hauptsymptom der HHT bekannte Nasenbluten im Vordergrund steht, sondern die Beteiligung der Organe mit den entsprechenden Symptomen und Risiken. Zwei der Patienten dieser Untersuchung mit gesichertem Vorhandensein pulmonaler Malformationen litten sogar überhaupt nicht an Epistaxis. Zudem traten bei diesen beiden Patienten die typischen Osler-Spots erst im 30. bzw. 40. Lebensjahr auf, so dass leicht vorstellbar wird, dass die Diagnose HHT übersehen wird, insbesondere wenn keine betroffenen Familienangehörigen bekannt sind. Wichtig ist also die Sensibilisierung insbesondere auch der internistischen und neurologischen Fachgebiete für die Symptome der HHT.

5.5.2 Dermale Teleangiektasien

5.5.2.1 Prävalenz und Alter bei Erstmanifestation

Die Auswertung der Daten zu den kutanen Teleangiektasien zeigt sich, bezogen auf die Prävalenz, mit insgesamt 87,5% deckungsgleich mit den von Guttmacher (62) veröffentlichten Zahlen über ein großes amerikanisches Patientenkollektiv mit über 400 Teilnehmern.

Auffällig ist jedoch, dass die Altersangaben bei Erstmanifestation im hier untersuchten Kollektiv über den von Guttmacher veröffentlichten Werten liegen. Während im amerikanischen Kollektiv in der Altersgruppe zwischen 20 und 29 Jahren bereits 50% kutane Teleangiektasien angeben, sind in der deutschen Gruppe in diesem Alter erst etwa 30% von den typischen Osler-Spots betroffen. Im Alter über 40 Jahren gleicht sich die Prävalenz in den beiden Vergleichsgruppen dann langsam an.

Alter in Jahren	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Über 60
Anteil der Erstmanifestation (Guttmann et al.)	10	20	20	18	11	5	2
Gesamtprävalenz (Guttmann et al.)	10	30	50	68	79	84	86
Anteil der Erstmanifestation (Studienkollektiv).	6	8	17	19	24	10	4
Gesamtprävalenz (Studienkollektiv)	6	14	31	50	74	84	88

Tabelle 44: Vergleich zwischen dem Alter bei Erstmanifestation und der Prävalenz kutaner Teleangiektasien in einem amerikanischen Patientenkollektiv mit der untersuchten deutschen Gruppe

5.5.2.2 Lokalisation der dermalen Teleangiektasien

Die Angaben zur Lokalisation der dermalen Teleangiektasien decken sich mit den Angaben aus der Literatur, wonach bevorzugt das Gesicht einschließlich der Schleimhäute des Mundes und der Lippen und Hände betroffen sind. Warum jedoch beispielsweise die Beine und Füße (hier 4,3%) derart selten befallen werden, konnte bisher noch nicht hinreichend geklärt werden.

5.5.3 Sonstige Organmanifestationen

	Lunge	Leber	MDT	Gehirn	Augen	Organbeteiligung insgesamt
Gesamtprävalenz	18,3%	18,3%	24,3%	1%	1%	49,1%
n	21	21	28	0,9	0,9	55

Tabelle 45: Übersicht über Organbeteiligungen im Studienkollektiv

Der Anteil von Patienten mit Beteiligung innerer Organe zeigt sich im Einklang mit den in der Literatur gefundenen Angaben, welche naturgemäß je nach untersuchtem Patientenkollektiv und Studiendesign schwanken. So ist bei dieser Untersuchung zu berücksichtigen, dass die Patienten nur die bereits bekannten Organbeteiligungen angegeben haben und nicht extra einem Screening

unterzogen wurden. Der Anteil an Teilnehmern mit Beteiligung innerer Organe sowie die Prävalenz der einzelnen Organmanifestationen dürfte also im untersuchten Kollektiv eher noch höher sein. Andererseits ist erneut darauf hinzuweisen, dass durch die überwiegende Rekrutierung der Studienteilnehmer über eine Selbsthilfegruppe möglicherweise der Anteil insgesamt schwerer von HHT betroffener Teilnehmer höher ist als in der Gesamtheit aller Patienten mit den entsprechenden genetischen Veränderungen.

5.5.4 Zusammenhang zwischen Organbeteiligung und Genotyp

Die ursprünglich geplante Zuordnung der einzelnen Prävalenzen zu bestimmten Genotypen gelang zwar nicht in statistisch signifikantem Umfang, da der Genotyp nur bei insgesamt 16 Teilnehmern bekannt war und angegeben wurde. Die inzwischen durch umfangreiche Studien (1, 2, 6, 35, 37) gewonnenen Erkenntnisse über eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation fanden sich jedoch trotz der recht kleinen Gruppe wieder.

Bei einem Teilnehmer fand sich sowohl eine Mutation der ENG-Gens, als auch des ACVRL-1-Gens.

Die in der Literatur zu findende Angabe über ein häufigeres Vorkommen von PAVM bei HHT 1 fand sich im untersuchten Kollektiv bestätigt; während unter den Patienten mit HHT 2 bei 13 Teilnehmern lediglich bei einem eine Lungenbeteiligung bekannt war, wusste in der Gruppe der vier Teilnehmer mit HHT 1 ebenfalls einer von seiner pulmonalen Gefäßmalformation.

Auch die beschriebene häufigere Leberbeteiligung bei HHT 2 findet sich im untersuchten Kollektiv wieder, bei drei der 13 Teilnehmer mit HHT 2 ist eine Leberbeteiligung bekannt, während dies bei keinem Teilnehmer aus der HHT-1-Gruppe der Fall ist. Wie in neueren Publikationen veröffentlicht (6), finden sich hepatische Malformationen etwas häufiger bei weiblichen Patienten. In der untersuchten Gruppe sind von 21 Teilnehmer mit bekannter Leberbeteiligung ebenfalls 62% Frauen.

Auch bezüglich der Erstmanifestation des Nasenblutens zeichnet sich ein Unterschied zwischen den Genotypen ab. Während das Alter beim erstmaligen Auftreten von Nasenbluten in der HHT-1-Gruppe bei 21,6 Jahren liegt, sind die Teilnehmer der HHT-2-Gruppe bei Erstmanifestation im Mittel 33 Jahre alt und damit auch älter als der Durchschnitt der gesamten Teilnehmer der Studie. Alle drei Teilnehmer mit HHT 1 lassen sich bzgl. ihrer Epistaxis in die Kategorie „severe“ (49) einteilen, in der HHT-2-Gruppe finden sich Teilnehmer aller drei Kategorien.

Dermale Teleangiektasien beschreiben alle drei Teilnehmer mit HHT 1, der Anteil in der HHT-2-Gruppe liegt dagegen mit 58% deutlich unter dem Anteil von 87,5% der Gesamtteilnehmer. Das Alter beim Auftreten der Osler-Spots liegt allerdings mit einem Mittelwert von 36 Jahren nur knapp über dem Gesamtdurchschnitt von 34 Jahren. Die in neueren Studien postulierte Aussage eines insgesamt mildereren Verlaufs bei HHT 2 bei allerdings häufigerer Leberbeteiligung zeigt sich im hier untersuchten Patientengut bestätigt.

5.5.5 Subjektive Hauptsymptome der HHT

Erwartungsgemäß nannte ein Großteil der Studienteilnehmer (69%) das Nasenbluten als das am meisten Probleme bereitende Symptom. Interessant war hierbei, dass ein Anteil von immerhin 13% der Gesamtteilnehmer ausdrücklich das Nasenbluten in unpassenden Situationen angab.

Trotz eines Anteils von der Hälfte der Teilnehmer mit Organbeteiligung wurden nur von etwa 13% Symptome im Zusammenhang hiermit genannt. Zusätzlich bezieht sich allerdings wahrscheinlich ein Teil der von 5% der Teilnehmer genannten Ängste auf die Beteiligung innerer Organe.

Die dermalen Teleangiektasien scheinen eher weniger im Vordergrund zu stehen, nur 1,7% nannten als Hauptsymptom die Blutungen hieraus und in einem Fall wurde die optische Problematik der facialem Teleangiektasien angeführt.

Eine ganze Reihe von Symptomen, wie z.B. Schwäche und Müdigkeit, scheint im Zusammenhang mit der Anämie zu stehen und damit Folge der Epistaxis bzw. gastrointestinaler Blutungen zu sein. Hier ist eine gute internistische Mitbetreuung wesentlich.

In zwei Fällen wurden mit der Angabe eines Apoplexes bzw. eines cerebralen Abszesses wahrscheinliche Komplikationen pulmonaler AVM genannt, die nochmals die Wichtigkeit eines Screenings unterstreichen.

Auch wenn ein großer Teil der Symptome sich auf die Epistaxis bezieht, verdeutlicht die Vielzahl der angegebenen Hauptsymptome die großen interindividuellen Unterschiede und die Vielschichtigkeit der Erkrankung.

5.6 Therapieverfahren

5.6.1 Bluttransfusionen

Fast die Hälfte der Studienteilnehmer benötigte bereits eine Bluttransfusion. Hierin zeigt sich die Anämie als eines der führenden Symptome der Erkrankung. Die Bluttransfusion hat somit einen wichtigen Stellenwert in der symptomatischen Therapie der HHT-Patienten.

5.6.2 Medikation bzgl. der Anämie

Über zwei Drittel der Teilnehmer erhielt bereits eine Eisensubstitutionstherapie auf Grund einer Anämie, diese Zahlen geben deutliche Hinweise darauf, dass bei einem großen Anteil der HHT-Patienten blutbildwirksame Blutungen stattfinden. Hier zeigt sich erneut die Wichtigkeit einer kontinuierlichen internistischen Mitbetreuung der Patienten.

5.6.3 Therapie des Nasenblutens

Immerhin 80% der Patienten mit Nasenbluten befinden sich deshalb in ärztlicher Behandlung. In der Gruppe ohne bisherige Therapie der Epistaxis lassen sich 56% der Betroffenen in die Kategorie „mild“ einordnen, die restlichen 44% erfüllen die Kriterien zur Einordnung in die Gruppe „moderate“. Somit lässt sich zwar erfreulicherweise feststellen, dass sich immerhin alle Patienten mit schwerem Nasenbluten (Kategorie „severe“) in ärztlicher Betreuung befinden, andererseits erhält immer noch ein Teil der von HHT Betroffenen mit mittelschwerem Nasenbluten keine Behandlung.

Ob sich eine konsequente Behandlung aller Patienten, z.B. mittels Lasertherapie, günstig auf den Erkrankungsverlauf auswirken würde, ist aktuell noch Gegenstand der Diskussion.

Die Auswertungen der einzelnen Therapieverfahren beruhen auf den Angaben der Patienten zur Blutungshäufigkeit, Blutungsdauer und Blutmenge pro Blutungsereignis. Hierbei ist die naturgemäß entstehende Ungenauigkeit des benutzten Schätzverfahrens mittels Eierbecher, Kaffeetasse und Nierenschale zu berücksichtigen.

Bei der Abfrage der Dauer des Therapieerfolges wurde auf die Angabe eines genauen Zeitfensters vor und nach Intervention verzichtet, es wurde davon ausgegangen, dass die Patienten die Frage auf die unmittelbare Zeit vor und nach der therapeutischen Intervention beziehen. Die hieraus möglicherweise entstehenden unterschiedlichen Auffassungen der Frage können zu einer weiteren Unschärfe der Daten führen. Die Unterscheidung zwischen der unmittelbar postinterventionell eingetretenen Veränderung der Epistaxis und dem Langzeiteffekt der Therapiemaßnahme wurde durch die zusätzliche Abfrage der Dauer der Wirkung gewährleistet.

5.6.3.1 Medikamentöse Therapie

An erster Stelle ist hier die Verwendung von Nasensalbe zu nennen, die sowohl in der Prophylaxe der Epistaxis als auch zur Reduktion bereits bestehenden Nasenblutens zur Anwendung kommen sollte. Dies gilt insbesondere, da es sich um ein – abgesehen von in Einzelfällen von

Teilnehmern berichteten allergischen Reaktionen – völlig nebenwirkungsfreies Verfahren handelt. Die Teilnehmer dieser Studie, welche zu 75% regelmäßig eine Nasensalbe benutzten, nannten eine Vielzahl unterschiedlicher Produkte, wobei grundsätzlich fetthaltigeren Produkten der Vorzug gegeben werden sollte.

Bezüglich der anderen von den Teilnehmern genannten medikamentösen Therapien, wie Hormontherapie und Gabe von Cyclocapron, lassen sich aus den Daten der kleinen Gruppen zwar keine wissenschaftlich fundierten Aussagen ableiten, aber die einzelnen positiven Fallberichte zu beiden Medikamenten sollen nicht unerwähnt bleiben.

Wie von Jameson (32) et al. Empfohlen, ist daher ein Therapieversuch mit einer Östrogen-Gestagen-Mischung bei Frauen im fruchtbaren Alter durchaus gerechtfertigt. Möglicherweise erlauben weitere Forschungen zu bestimmten Hormonrezeptoren, wie die von Pau et al. (45), in der Zukunft den gezielten Einsatz einer hormonellen Therapie bei einer bestimmten Subgruppe von HHT-Patienten.

Von diesen Ergebnissen könnten auch andere Patienten mit intestinalen Angiodysplasien profitieren, zumal die aktuellen Studien sehr widersprüchliche Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Hormontherapie bei intestinalen Angiodysplasien zeigen. Junquera et al. (28) fanden beispielsweise in einer randomisierten, doppelverblindeten Studie im Jahr 2003 mit 72 Patienten mit intestinalen Angiodysplasien keinen signifikanten Unterschied zwischen der Placebogruppe und der Hormontherapiegruppe in der Reduktion von Rezidivblutungen. Auch bezüglich der Nebenwirkungen beim Einsatz einer Östrogen-/Progesterontherapie bei älteren Männern liegen noch keine umfassenden Ergebnisse vor. Gerade für ältere Patienten mit fehlender Möglichkeit einer operativen Therapie der Angiodysplasien fand sich ein interessanter Fallbericht von Heidt et al. (29) über einen sehr erfolgreichen Therapieversuch bei einem älteren Patienten mit schweren gastrointestinalen Blutungen mit Thalidomid, bei dem es während der Behandlungsdauer zum völligen Sistieren der Blutung kam und die Blutung nach Absetzen des Medikaments erneut einsetzte. Die antiangiogenetische Wirkung von Thalidomid ist aktuell Gegenstand weiterer Forschungen, aus Studienergebnissen im Rahmen der Therapie des Multiplen Myeloms (12) ist dieser Effekt bereits bekannt.

Insgesamt lässt sich eine abschließende Aussage über die Wirksamkeit der medikamentösen Therapieverfahren anhand des vorliegenden Materials einerseits wegen der geringen Fallzahlen und andererseits wegen der gleichzeitig durchgeführten anderen Therapieverfahren nicht treffen.

5.6.3.2 Nichtmedikamentöse Therapie

Zur Behandlung der HHT-bedingten Epistaxis gibt es eine Reihe verschiedener Therapien. Geisthoff et al. (21) bieten in ihrer Übersichtsarbeit über die HHT einen vollständigen Überblick über alle gängigen Therapieverfahren und nennen außer den in dieser Arbeit genannten Verfahren die Gefäßligatur als ein auch im Notfall einzusetzendes Verfahren sowie den Verschluss der Nasenhaupthöhle.

5.6.3.2.1 Lasertherapie

Mehr als 80% der rekrutierten Patienten profitierten deutlich von einer Lasertherapie durch Reduktion aller drei Parameter der Schwere des Nasenblutens.

Zu der in der Literatur gefundenen Aussage (49), dass insbesondere Patienten mit leichtem bis mittlerem Nasenbluten von einer Laserbehandlung profitieren, kann diese Studie aufgrund der geringen Fallzahlen in den Subgruppen keine statistisch signifikanten Ergebnisse hinzufügen.

Es wurden zehn Teilnehmer aus der Gruppe mit starkem Nasenbluten mittels Lasertherapie behandelt, von diesen profitierten 80% deutlich von der Lasertherapie. Bei einem Teilnehmer kam es zwar zu einer Verringerung der Frequenz der Epistaxis, dafür zeigten sich die einzelnen Blutungsereignisse nunmehr verlängert und die Menge des Blutverlustes nahm zu. Bei einem weiteren Teilnehmer kam es während der Laserbehandlung zu einer Zunahme der Schwere des Nasenblutens. Dieser Patient profitierte im weiteren Verlauf von einer Dermoplastik.

Insgesamt ergeben sich aus den vorliegenden Daten der kleinen Patientengruppe deutliche Hinweise für eine gute Wirksamkeit der Lasertherapie auch bei schwerer Epistaxis.

Die Lasertherapie weist eine sehr geringe Rate an Nebenwirkungen auf, Hauptrisiko ist das Entstehen einer Septumperforation.

Das Design dieser Studie ließ keine Unterscheidung zwischen den einzelnen Laserformen zu, in der Praxis wurden aber inzwischen gute Erfahrungen mit dem Nd:YAG-Laser gesammelt. Obwohl die meisten Patientendaten sehr detaillierte Angaben zu den einzelnen Therapieverfahren enthalten, ist auch eine patientenseitige Verwechslung der Argon-Plasma-Koagulation mit dem Argon-Laser nicht sicher auszuschließen.

5.6.3.2.2 Dermoplastik

Auch nach Durchführung einer Dermoplastik beschrieben alle acht Teilnehmer eine ausgeprägte Verbesserung aller drei Epistaxisparameter. Hierbei fiel auf, dass sich in der Dermoplastikgruppe neben Teilnehmern mit schwerem Nasenbluten auch solche mit moderater oder milder

Ausprägung fanden. Die Erfolgsdauer nach der Dermoplastik lag mit einem Mittel von 74 Wochen dabei noch weit über der in der Lasertherapiegruppe angegebenen mittleren Erfolgsdauer von 22 Wochen.

Das bezüglich der Wirksamkeit durchaus erfolgreiche Verfahren der Dermoplastik weist ein eher ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. 12% der Teilnehmer gaben eine Septumperforation als Folge der Dermoplastik an, 8% klagten nach dem Eingriff über eine erschwerte Nasenatmung.

Bei immerhin 20% kam es zu einer Abstoßung des Transplantats. Stellt man den Nebenwirkungen jedoch die gute und lang dauernde Wirksamkeit gegenüber, ist ein Therapieversuch in Fällen, in denen die Lasertherapie keinen ausreichenden Erfolg brachte, jedoch sicherlich zu rechtfertigen. Hierbei kommen insbesondere Patienten mit diffusen Befunden im Bereich der Nasenschleimhaut, die aus diesem Grund mittels Lasertherapie nur unzureichend behandelt werden können, in Betracht.

5.6.3.2.3 Elektrokoagulation

Bei der Bewertung der Elektrokoagulation zeigte sich dagegen eine wesentlich geringere Abnahme sowohl der Häufigkeit als auch der Blutungsdauer durch die Therapie. Lediglich bei der Blutmenge pro einzeltem Blutungsereignis konnte eine deutliche Abnahme von vorher 305 ml auf später 86 ml im Mittel erreicht werden. Die Erfolgsdauer zeigte sich mit durchschnittlich vier Wochen ebenfalls weit unter dem Wert der Lasertherapie.

Die Elektrokoagulation erwies sich, bezogen auf die Nebenwirkungen, in etwa vergleichbar mit der Lasertherapiegruppe. In beiden Fällen kam es jeweils zu einem Fall von Septumperforation.

5.6.3.2.4 Ätzung

Die Schleimhautätzung wurde von sieben der acht Teilnehmer als unwirksam beschrieben, die im Mittel geringfügig verbesserten Werte erklären sich aus der dezent positiven Wertung eines einzelnen Teilnehmers, welcher zudem eine Wirkdauer von vier Wochen angab.

Insbesondere in Anbetracht der inzwischen verfügbaren, weitaus wirksameren Therapieverfahren sollte daher von der Schleimhautätzung zur Behandlung der Epistaxis bei HHT-Patienten Abstand genommen werden. Die im Rahmen dieser Arbeit gesammelten Daten zur zeitlichen Einordnung der erfolgten Ätzungen weisen darauf hin, dass dies in der Praxis auch schon der Fall ist. Nach der Jahrtausendwende wurden lediglich zwei Ätzungen aufgeführt, zehn Nennungen datieren auf die 1990er Jahre, während der Rest sich auf die vorausgehenden Jahrgänge bis in die 1950er Jahre verteilt.

Die Ätzung bietet bei geringer Wirksamkeit auch bezüglich des Nebenwirkungsprofils keinerlei Vorteile.

5.6.3.2.5 Embolisation

Die Embolisation gilt in der Praxis als Ultima ratio für kreislaufwirksam blutende Patienten, denen mittels Lasertherapie bzw. Elektrokoagulation nicht ausreichend geholfen werden kann. Zu berücksichtigen ist daher die stattgefundene Preselektion der Patienten.

Die Zusammenschau der fünf Fälle aus der Gruppe der Teilnehmer, die eine Embolisation erhielten, bestätigt den Rang des Verfahrens als Therapieverfahren der 2. Stufe (nach erfolglosem

Therapieversuch mittels Lasertherapie oder Elektrokoagulation), wobei auf Grund der geringen Größe des Kollektivs keine statistisch signifikanten Aussagen möglich sind. Für das Verfahren kommen insbesondere Patienten mit starken, eindeutig lokalisierbaren Blutungen aus AV-Malformationen in Betracht. In Anbetracht der möglichen schweren Nebenwirkungen (Apoplex) sollte die Indikationsstellung und Anwendung der Embolisation den in dieser Therapie besonders erfahrenen Kollegen vorbehalten bleiben.

Die Gruppe der Patienten mit Gefäßembolisation machte insgesamt wenig Angaben zu Nebenwirkungen, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass in der Frage zu den Nebenwirkungen die Gefäßembolisation nicht, wie die anderen Verfahren, explizit genannt wurde und sie somit nur von wenigen Patienten unter sonstigen Verfahren eingetragen wurde. Als einzige Nebenwirkung wurden Kopfschmerzen angegeben, immerhin beschrieb kein Teilnehmer die gefürchtete Komplikation eines Apoplexes. Gerade auch in Anbetracht der in dieser kleinen Gruppe nur wenig überzeugenden Wirksamkeit muss jedoch diese mögliche schwere Nebenwirkung bei der Indikationsstellung unbedingt mit berücksichtigt werden, so dass das Verfahren insgesamt therapeutisch anders nicht beherrschbaren Blutungen vorbehalten bleiben sollte.

5.6.2.3.6 Tamponade

Die kleine Anzahl der Patienten, die Angaben zur Wirksamkeit der Tamponade gemacht haben, lässt darauf schließen, dass die Tamponade auch von den Betroffenen nicht in die Reihe der anderen Therapieverfahren eingeordnet wird. Die von den Patienten im Rahmen der kleinen Fallzahl angegebene kurze Wirkdauer von maximal drei Wochen entspricht dem Stellenwert der Tamponade als zwar probates Mittel zur akuten Intervention, jedoch ungeeignetes Verfahren zur

längerfristigen Therapie. Die gehäufte Angabe z.T. sehr unangenehmer Nebenwirkungen bei Notwendigkeit einer akuten Tamponade bestätigt den Therapieansatz, durch regelmäßige, geplante Interventionen mittels Lasertherapie das Vorkommen derartiger Notfallsituationen zu vermindern.

Auch wenn die Durchführung einer Tamponade sicherlich im Akutfall nicht immer vermeidbar ist, sollte ihre Anwendung auf durch andere Maßnahmen nicht beherrschbare Blutungen beschränkt bleiben. Neben der akuten Belastung der Patienten durch die Tamponade ist die hohe Gefahr einer Rezidivblutung nach Entfernung zu berücksichtigen. Zur Prophylaxe der Rezidivblutung wird die reichliche Verwendung von Salbe, das Tränken der Tamponade mit Nasenöl oder -emulsion, die Benutzung von Tamponaden mit glatter Oberfläche sowie ein möglichst kurzes Belassen der Tamponade empfohlen (21).

5.6.3.2.7 Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Therapieverfahren der Epistaxis

Zum Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Therapieverfahren wurden hier die von den Teilnehmern dieser Studie genannten Verfahren Lasertherapie, Dermoplastik, Elektrokoagulation, nasale Schleimhautätzung sowie die Embolisation gegenübergestellt. Hierbei wird deutlich, dass in Zusammenschau aller drei Parameter der Epistaxis die einzelnen Verfahren nicht streng bestimmten Schweregraden zugeordnet werden können. Limitierend bei der Auswertung der Daten sind sicherlich die teilweise geringen Fallzahlen, insbesondere bei der Embolisation, der Dermoplastik und der Ätzung.

Neben dem Fokus auf die durch die jeweilige Therapieform erzielte Veränderung der Epistaxis (jeweils vor und nach Therapie) wurden die Ergebnisse der einzelnen Verfahren miteinander verglichen

	Frequenz pro Monat	Blutungsdauer in min.	Blutmenge in ml	Anzahl der Teilnehmer
Lasertherapie	66,4	21,7	222,9	34
Dermoplastik	61,3	29,2	185,7	7
Elektrokoagulation	34,8	23,7	305,0	13
Ätzung	76,0	28,7	150	8
Embolisation	61,0	43,8	150,0	5

**Tabelle 46: Übersicht über die Vergleichsgruppen vor der Therapie
(Mittelwerte aus Teilnehmern aller Schweregrade)**

	Frequenz pro Monat	Blutungsdauer in min.	Blutmenge in ml	Erfolgsdauer in Wochen
Lasertherapie	25,7	10,4	92,7	22,3
Dermoplastik	10,6	5,6	26,7	74
Elektrokoagulation	24,9	13,9	86,4	13,8
Ätzung	43	27,0	150,0	
Embolisation	36,6	44,2	80,0	13,3

**Tabelle 47: Übersicht über die Vergleichsgruppen nach der Therapie
(Mittelwerte aus Teilnehmern aller Schweregrade)**

Hierbei ist nochmals, wie bereits bei der Einzeldiskussion der unterschiedlichen Verfahren erwähnt, zu berücksichtigen, dass die einzelnen Therapieverfahren in der Praxis meist bei unterschiedlichen Schweregraden bzw. unterschiedlichen klinischen Bildern der krankhaft veränderten Nasenschleimhaut zur Anwendung kommen.

Zwischen den einzelnen Therapieverfahren (Ätzung, Elektrokoagulation, Lasertherapien, Dermoplastik, Embolisation) lässt sich in Bezug auf die Häufigkeit des Nasenblutens nach den verschiedenen Therapien ein Trend, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

	Häufigkeit des Nasenblutens
Asymptotische Signifikanz	0,154

a Kruskal-Wallis-Test

b Gruppenvariable: Gruppe

Die Dermoplastik erscheint hier als das Therapieverfahren mit der geringsten Häufigkeit von Nasenbluten nach der Therapie.

Betrachtet man die Lasertherapie und die Elektrokoagulation, wird das nahezu gleiche postinterventionelle Ergebnis durch den weitaus besseren Ausgangswert in der Koagulationsgruppe relativiert. Mit der Lasertherapie gelang bei gleichem Endergebnis doch eine wesentlich stärkere Reduktion der Frequenz.

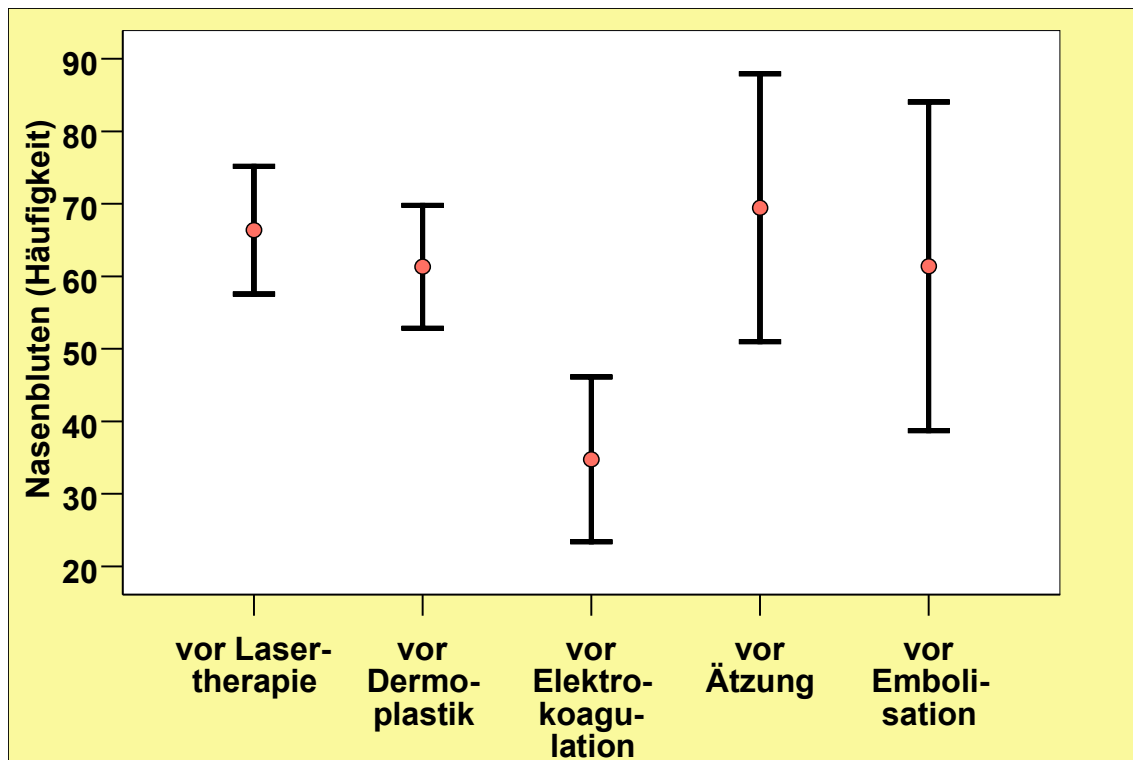


Abbildung 23: Häufigkeit des Nasenblutens vor verschiedenen Therapien

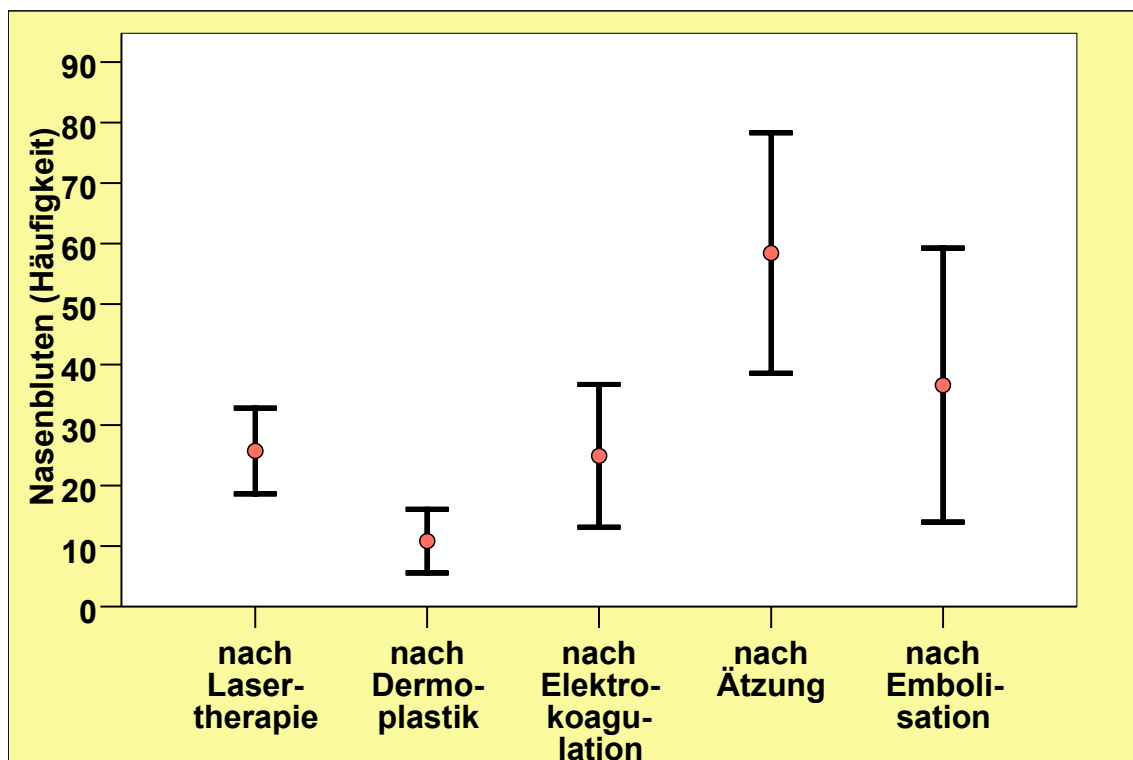


Abbildung 24: Häufigkeit des Nasenblutens nach verschiedenen Therapien

Betrachtet man dagegen die Blutungsdauer der einzelnen Ereignisse nach der Therapie, lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Therapieverfahren feststellen.

	Blutungsdauer
Asymptotische Signifikanz	0,028

a Kruskal-Wallis-Test

b Gruppenvariable: Gruppe

Betrachtet man die Blutungsdauer der einzelnen Ereignisse nach der Therapie zeigt sich in der Subanalyse Lasertherapie versus Embolisation ein statistisch signifikanter Unterschied, in der Subanalyse Lasertherapie versus Elektrotherapie ein deutlicher Trend.

Lasertherapie vs:

Elektrotherapie

Mann-Whitney-U-Test

	Blutungs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,073

Embolisation

Mann-Whitney-U-Test

	Blutungs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,018

Dermoplastik

Mann-Whitney-U-Test

	Blutungs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,438

Die Reduktion der Blutungsdauer auf etwa die Hälfte lässt neben dem absoluten Wert auf eine Überlegenheit der Lasertherapie gegenüber der Elektrokoagulation schließen.

Erneut stellt sich die Dermoplastik bzgl. der Blutungsdauer als das Verfahren mit dem besten postinterventionellen Wert dar, auch in der Subanalyse zeigt sich eine statistisch relevante Überlegenheit gegenüber der Elektrotherapie, der Ätzung und der Embolisation.

Sowohl die Schleimhautätzung als auch die Embolisation führten nicht zu einer relevanten Verkürzung der Blutungsdauer und erwiesen sich daher zumindest im untersuchten Kollektiv als den anderen Verfahren unterlegen.

Dermoplastik vs.:

Elektrotherapie

Mann-Whitney-U-Test

	Blutungs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,036

Ätzung

Mann-Whitney-U-Test

	Blutungs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,126

Embolisation

Mann-Whitney-U-Test

	Blutungs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,024

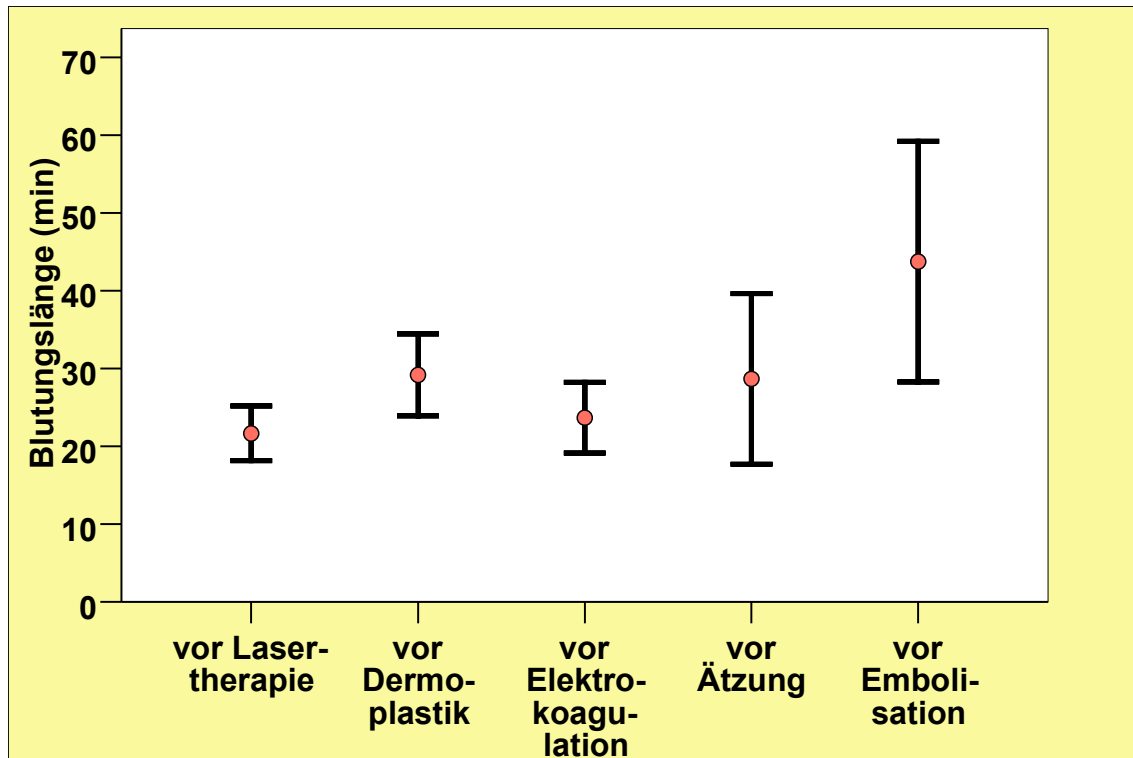


Abbildung 25: Blutungsdauer vor verschiedenen Therapien

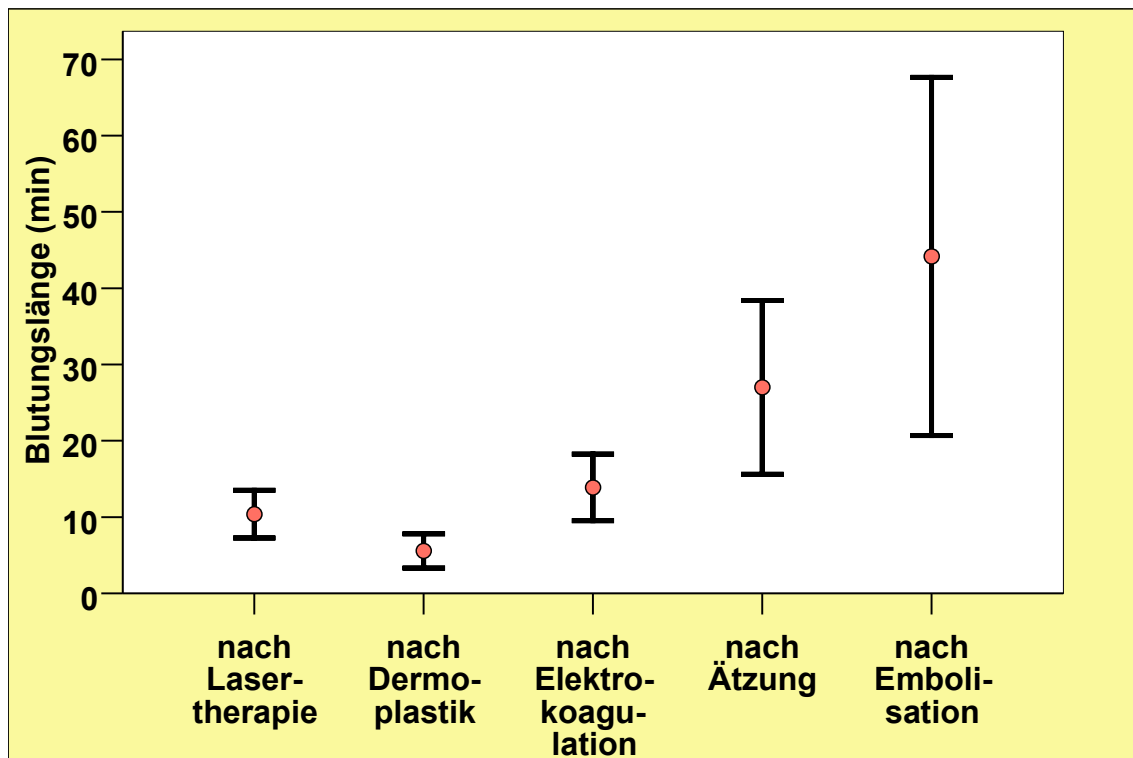


Abbildung 26: Blutungsdauer nach verschiedenen Therapien

Hinsichtlich der Blutmenge besteht sogar ein hochsignifikanter Unterschied nach der Therapie (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,001$).

	Blutmenge nach Lasertherapie
Asymptotische Signifikanz	0,001

a Kruskal-Wallis-Test

b Gruppenvariable: Gruppe

Hinsichtlich der Blutmenge pro Blutungsereignis zeigt die Subanalyse Lasertherapie versus Dermoplastik einen signifikanten Unterschied, die Subanalyse Lasertherapie versus Ätzung bestätigt einen deutlichen Trend. Nach der Dermoplastik besteht im Vergleich mit allen anderen Therapieverfahren ein signifikanter Unterschied.

Lasertherapie versus :

Dermoplastik

Mann-Whitney-U-Test

	Blutmenge
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

Ätzung

Mann-Whitney-U-Test

	Blutmenge
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,053

Dermoplastik vs.:

Elektrotherapie

Mann-Whitney-U-Test

	Blutmenge
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

Ätzung

Mann-Whitney-U-Test

	Blutmenge
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,002

Embolisation

Mann-Whitney-U-Test

	Blutmenge
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,009

Die Dermoplastik weist auch hinsichtlich der Blutmenge nach der Therapie das beste Ergebnis auf. Die Lasertherapie und die Elektrokoagulation liefern, bezogen auf die Blutmenge, in etwa vergleichbare Ergebnisse, wobei in der Gruppe der Elektrokoagulation sogar noch ein etwas schlechterer Ausgangswert zu berücksichtigen ist. Im Ergebnisvergleich zeigen die Schleimhautätzung und die Embolisation erneut schlechtere Resultate als die drei erstgenannten Verfahren.

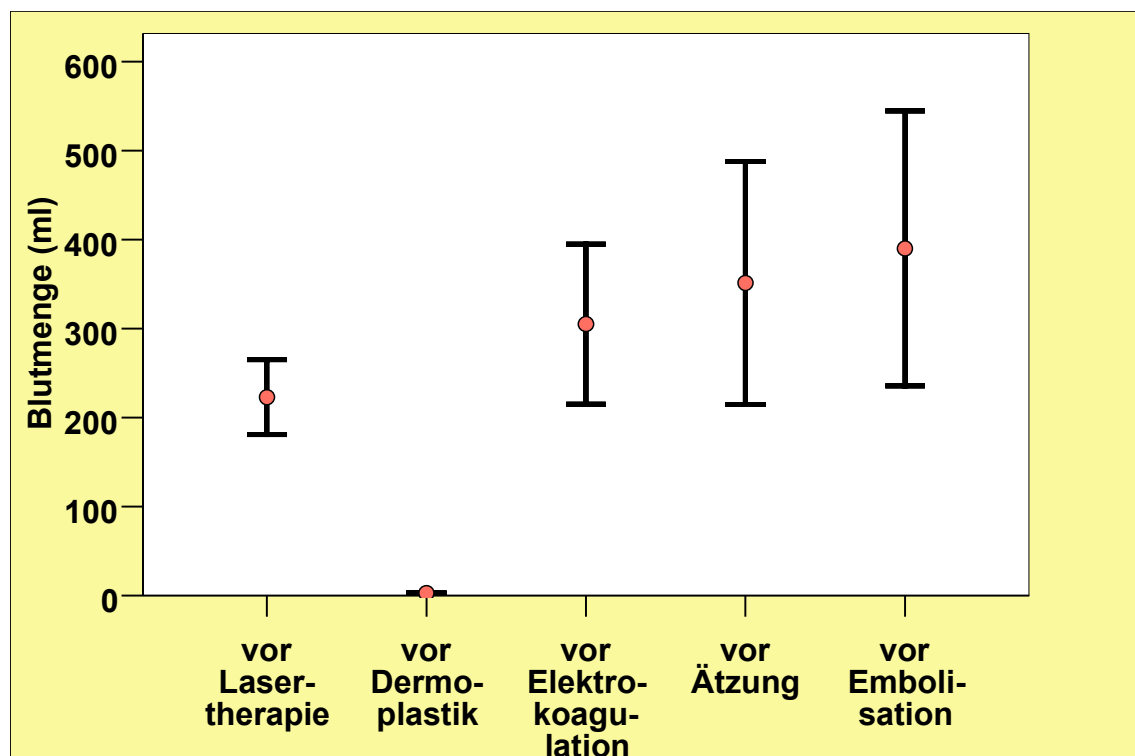


Abbildung 27: Blutmenge vor verschiedenen Therapien

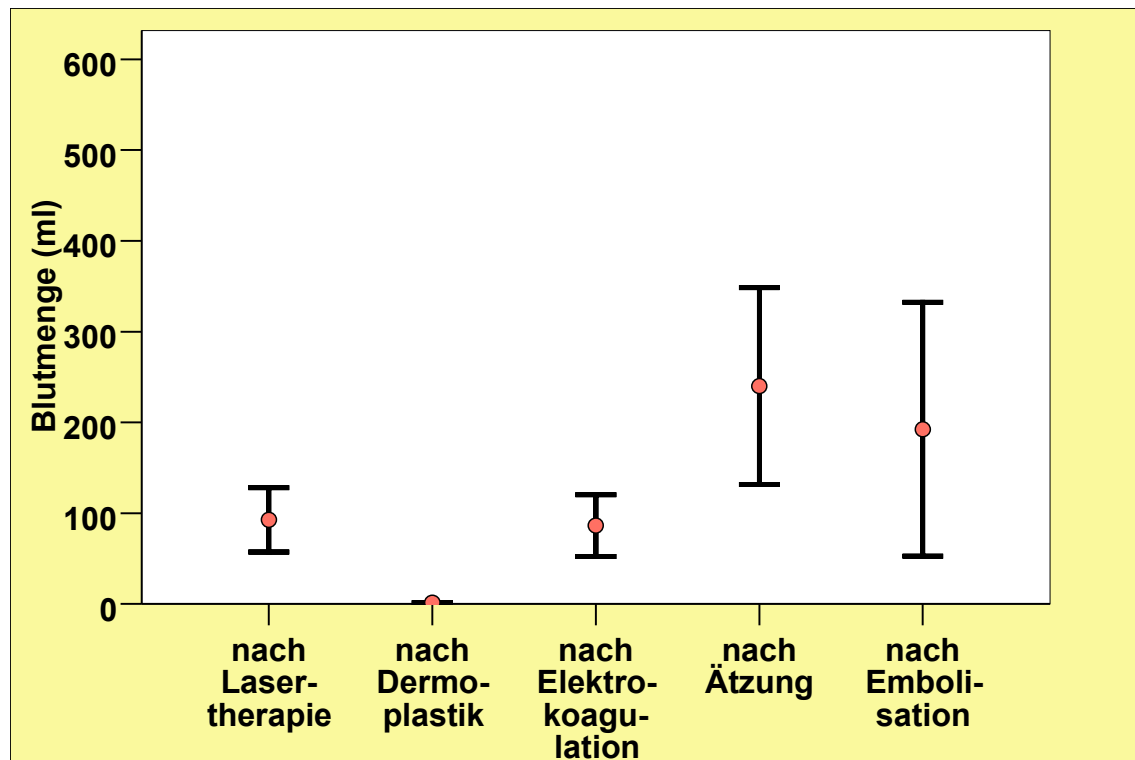


Abbildung 28: Blutmenge nach verschiedenen Therapien

Auch hinsichtlich der Erfolgsdauer bildet sich mit einem $p < 0,001$ ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Therapien ab.

	Erfolgsdauer
Asymptotische Signifikanz	0,000

a Kruskal-Wallis-Test

b Gruppenvariable: Gruppe

Hinsichtlich der Dauer der Wirkung ergeben die Subanalysen im Vergleich der Lasertherapie mit der Dermoplastik, der Elektrotherapie und der Ätzung signifikante Unterschiede, der Vergleich mit der Embolisation konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied erbringen. Auch die Dermoplastik zeigt im Vergleich mit allen anderen Therapieverfahren einen statistisch signifikanten Unterschied.

Lasertherapie vs:**Dermoplastik**

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,025

Elektrotherapie

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,017

Ätzung

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,000

Embolisation

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,197

Dermoplastik vs.:**Elektrotherapie**

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,004

Ätzung

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,001

Embolisation

Mann-Whitney-U-Test

	Erfolgs- dauer
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,034

Die Dauer des positiven Effekts der Dermoplastik liegt erwartungsgemäß deutlich über der aller anderen Verfahren und bietet den Patienten eine Symptomreduktion bis -freiheit teilweise über viele Jahre.

Die Lasertherapie bietet immerhin noch eine Wirkdauer von im Mittel 22 Wochen und wartet damit gegenüber der Elektrokoagulation mit einer signifikant längeren Wirkdauer auf.

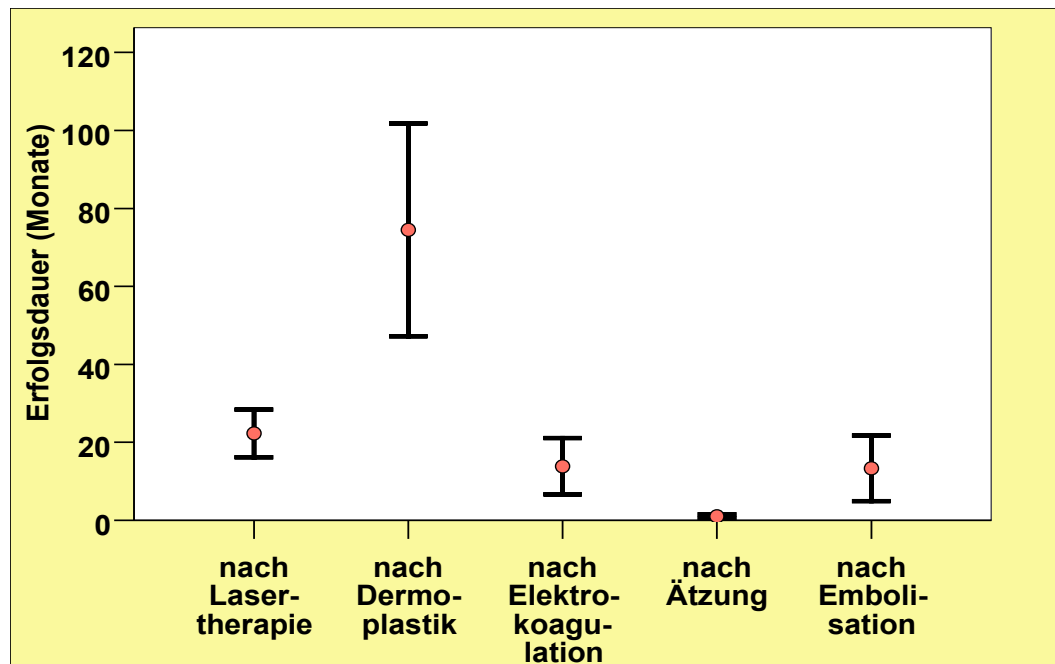


Abbildung 29: Erfolgsdauer verschiedener Therapien

Neben dem Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Therapieverfahren ist selbstverständlich auch das Nebenwirkungsprofil zu berücksichtigen.

Hierbei ist positiv zu bemerken, dass zur Auswertung der Nebenwirkungen der einzelnen Therapieverfahren größere Patientengruppen zur Verfügung standen. Ein großer Teil der Studienteilnehmer nannte mehrere Therapieverfahren und führte die entsprechenden Nebenwirkungen auf. In den Vergleich der Nebenwirkungen wurde auch die als akute Interventionsmöglichkeit zur Verfügung stehende Nasentamponade mit einbezogen. Besondere Beachtung bei den Nebenwirkungen fand die Septumperforation, da diese den weiteren Verlauf der Erkrankung maßgeblich beeinflusst.

	Anzahl	Anteil Nebenwirkungen in %	Septumperforation in %	Abstoßung in %
Lasertherapie	49	18,5	2,0	-----
Dermoplastik	24	33,3	12,0	20,8
Elektrokoagulation	43	16,3	2,3	-----
Ätzung	49	22,4	2,0	-----
Embolisation	7	28,6	keine	-----
Tamponade	45	35,6	keine	-----

Tabelle 48: Vergleich der Nebenwirkungen einzelner Therapien

In Zusammenschau der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils inklusive der möglichen Risiken, aber auch den hier nicht gesondert betrachteten Faktoren wie Wiederholbarkeit, Verfügbarkeit und Einsatz im Akutfall zeigt sich die Lasertherapie den anderen Verfahren überlegen.

Die Lasertherapie ist insgesamt als das Verfahren der 1. Stufe anzusehen, nur bei lasermedizinisch nicht beherrschbarer Blutungssituation ist auf die Therapieverfahren der 2. Stufe, wie die Dermoplastik oder im Einzelfall die Embolisation, zurückzugreifen.

5.6.4 Behandlung von Organmanifestationen

Die Erfassung und Darstellung der erfolgten Therapien bei verschiedenen Organmanifestationen beleuchtet die aktuelle Situation im Umgang mit den verschiedenen Gefäßmalformationen.

Die verschiedenen Möglichkeiten der Therapie mit ihren jeweiligen Risiken haben dabei Einfluss auf die aktuellen Empfehlungen zum Screening asymptomatischer Patienten.

Einigkeit besteht in der Empfehlung eines Screenings zur Detektion pulmonaler arteriovenöser Malformationen, da zum einen die nicht unerhebliche Gefahr einer cerebralen Embolie oder Abszedierung von ihnen ausgeht (3, 21, 30, 31, 34), andererseits mit der Embolisation eine wirkungsvolle und relativ komplikationsarme Therapieoption (3) zur Verfügung steht. Im untersuchten Kollektiv wurden über 60% aller Patienten bereits deshalb behandelt, im Vordergrund standen hierbei Verfahren zur Embolisation, nur vereinzelt wurden operative Verfahren durchgeführt.

Die Gefäßmalformationen in der Leber können zum Teil erhebliche Ausmaße annehmen und mit ihren Komplikationen Herzinsuffizienz, portale Hypertonie und Cholestase für den Patienten vital bedrohlich werden. Da die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen der Lebertransplantation und der Gefäßembolisation (8) jedoch mit erheblichen Risiken behaftet sind, kommen sie nur bei ausgeprägt symptomatischen Patienten zum Einsatz. Von den 21 Teilnehmern mit bekannter Leberbeteiligung benötigten immerhin schon zwei (9,5%) eine Lebertransplantation, bei einem Teilnehmer wurde eine Katheterembolisation durchgeführt.

Der Gastrointestinaltrakt ist zwar mit zunehmendem Alter häufiger betroffen, jedoch kommen auch schon im Kindesalter gastrointestinale Blutungen vor. Laut Guttman et al. (62) leiden bis zum Abschluss des 20. Lebensjahrs immerhin schon 7% aller HHT-Patienten daran. Neben der Epistaxis sind sie nicht selten Ursache transfusionspflichtiger Anämien, eine endoskopische Untersuchung erscheint daher gerechtfertigt, insbesondere da der Hämokultttest in der Regel aufgrund des Nasenblutens nicht durchführbar ist. Die Patienten dieser Studie nannten als durchgeführte Behandlungsverfahren die Elektrokoagulation, die Clippung akuter Blutungen

sowie die Lasertherapie, mit denen wirkungsvolle und relativ nebenwirkungsarme Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Die Empfehlungen zum Screening asymptomatischer Patienten zur Detektion von CAVM sind umstritten (23), eine Therapie asymptomatischer CAVM wird nicht grundsätzlich angeraten. Aus den vorliegenden Daten können keine Aussagen zur Therapie gemacht werden, da im gesamten Kollektiv nur ein Teilnehmer das Vorhandensein von CAVM genannt hat und deshalb noch nicht behandelt wurde.

5.7 Sozialmedizinische Aspekte

5.7.1 Lebensqualität

Die vorliegende Arbeit erlaubt nicht nur allgemeine Angaben über die subjektiven Aussagen zur Lebensqualität von HHT-Patienten, sondern kann diese mit den einzelnen Organmanifestationen in Verbindung bringen. Hierbei werden auch die Dimensionen des sozialen Lebens sowie der Berufstätigkeit mit erfasst.

Nur ein sehr kleiner Anteil von 3,5% aller Teilnehmer fühlt sich subjektiv durch die Erkrankung gar nicht beeinträchtigt. Bei immerhin zwei der Teilnehmer dieser Subgruppe wurde das Vorhandensein hepatischer Malformationen genannt, was sich mit der Literaturangabe in Einklang bringen lässt, dass die Hälfte der HAVM asymptomatisch bleibt (19, 59). Die Tatsache, dass ein Teilnehmer unter Nasenbluten der Kategorie „severe“ litt, ohne sich hierdurch in seiner Lebensqualität beeinträchtigt zu fühlen, verdeutlicht den Umstand, dass auch bei gleicher Krankheitsausprägung hieraus ganz verschiedene subjektive Beeinträchtigungen resultieren können.

Weiterhin auffällig war, dass alle vier Teilnehmer ohne Einschränkung der Lebensqualität über 60 Jahre alt waren (im Mittel 71 Jahre), auch Werner (59) beschreibt in seiner Studie zur Lebensqualität von Osler-Patienten bessere Scores bei den über 70-Jährigen und erklärt dies mit den offenbar geringeren Ansprüchen der älteren Teilnehmer.

Betrachtet man die Teilnehmer, die sich insgesamt nur wenig durch die Erkrankung in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen, entspricht allerdings der Altersdurchschnitt mit 57 Jahren in etwa dem Gesamtkollektiv. Auch umgekehrt weisen die unter 40-Jährigen den gleichen Durchschnittswert bei der Angabe der Lebensqualität auf wie das Gesamtkollektiv.

Bezüglich der Schwere des Nasenblutens ist zwischen der Subgruppe der Teilnehmer mit nur wenig eingeschränkter Lebensqualität und dem Gesamtkollektiv keinerlei Unterschied festzustellen, auch andersherum betrachtet gibt die Gruppe mit Nasenbluten der Kategorie

„mild“ im Mittel nahezu die gleiche Einschränkung der Lebensqualität an wie das Gesamtkollektiv. Die Schwere des Nasenblutens ist somit anhand dieser Daten nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der subjektiv empfundenen Einschränkung der Lebensqualität zu bringen.

Als Trend lässt sich beobachten, dass in dieser Subgruppe mit 33% unterdurchschnittlich viele Teilnehmer Organmanifestationen angaben, wobei sicherlich spekuliert werden kann, ob die besseren Ergebnisse bei der Lebensqualität auf die nicht vorhandenen Organmanifestationen zurückzuführen sind oder auf das nicht vorhandene Wissen hierüber.

Etwa 38% der Teilnehmer gaben eine mittelmäßige Einschränkung ihrer Lebensqualität an, in dieser Gruppe ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Altersstruktur, der Schwere des Nasenblutens oder des Vorhandenseins von Organmanifestationen im Vergleich zum Gesamtkollektiv feststellen.

Die Gruppe, die sich stark durch die HHT in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlte, fiel durch einen etwas höheren Anteil an Patienten mit Organbeteiligungen aller Lokalisationen auf, während die Schwere des Nasenblutens in dieser Gruppe im Durchschnitt sogar leicht unterhalb des Gesamtkollektivs lag.

Somit wird in Zusammenschau aller Daten die Lebensqualität eher durch die Organmanifestationen mit den entsprechenden Folgen determiniert als durch die Stärke des Nasenblutens.

5.7.2 Einschränkung im sozialen Bereich

Insgesamt machten die Teilnehmer dieser Studie zur Einschränkung im sozialen Bereich günstigere Angaben als zur Lebensqualität insgesamt. Während sich nur 3,5% aller Teilnehmer gar nicht in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen, gaben immerhin 13,3% an, keinerlei Einschränkungen im sozialen Bereich zu verspüren. Fast die Hälfte fühlte sich gar nicht oder nur wenig beeinträchtigt.

Betrachtet man die Gruppe derjenigen Teilnehmer mit starker Einschränkung im sozialen Bereich, lässt sich erneut kein Zusammenhang mit der Schwere des Nasenblutens herleiten, diese Gruppe weist sogar im Mittel eine dezent günstigere Klassifikation auf. Die Altersstruktur entspricht mit einem Mittelwert von 57 Jahren ebenfalls dem Gesamtkollektiv, es finden sich keine Hinweise auf eine Altersabhängigkeit der subjektiv empfundenen sozialen Einschränkungen. Allerdings zeigt sich in der Gruppe mit starker Einschränkung wiederum ein höherer Anteil (63%) an Patienten mit bekannten Organmanifestationen.

Bei Angabe einer starken Einschränkung im sozialen Bereich fand sich fast ausnahmslos auch eine starke Einschränkung der Lebensqualität, was die Bedeutung dieses Teilbereiches offenlegt.

5.7.3 Einschränkung im beruflichen Bereich

Die Angaben zur Einschränkung im beruflichen Bereich unterschieden sich insbesondere durch den großen Anteil von über 40% mit empfundener starker beruflicher Einschränkung.

Die Angabe einer starken Einschränkung im beruflichen Bereich korreliert zwar mit schlechteren Werten bei der Lebensqualität, steht aber nicht zwangsläufig im Zusammenhang mit den Angaben zur Einschränkung im sozialen Bereich.

Erneut findet sich kein Zusammenhang mit der Stärke des Nasenblutens, auch der Zusammenhang zum Vorhandensein von Organmanifestation ist in diesem Bereich gering und ohne statistische Signifikanz.

5.7.3.1 Arbeitsunfähigkeit

Immerhin etwas mehr als die Hälfte der Patienten gibt an, noch nie auf Grund der HHT arbeitsunfähig erkrankt gewesen zu sein. Hier wird erneut die große Varianz im Krankheitsverlauf deutlich.

5.7.3.2 Berentung

Der teilweise starke Einfluss der HHT auf die Berufstätigkeit wird jedoch auch durch den Anteil von 28% der Teilnehmer deutlich, die bereits auf Grund ihrer Erkrankung berentet wurden.

Bei genauer Betrachtung der Daten ist hier jedoch eine Verzerrung nicht auszuschließen, da immerhin vier Teilnehmer mit der Angabe einer Berentung keine Angabe zu einer ja wahrscheinlich vorausgegangenen Arbeitsunfähigkeit gemacht haben. Zudem haben weitere vier Teilnehmer aus der Gruppe der Berenteten angegeben, zuvor nicht auf Grund der HHT arbeitsunfähig erkrankt zu sein, was in Anbetracht der gängigen Berentungspraxis eher unwahrscheinlich erscheint.

5.7.4 Beteiligung ärztlicher Fachbereiche

5.7.4.1 Erstdiagnose

Nicht selten wird die Diagnose einer HHT erst nach Jahren bis Jahrzehnten einer Krankengeschichte gestellt (26), verbunden mit einem langen Leidensweg und eventuell schwerwiegenden Komplikationen für die Patienten. Sowohl die Frage nach der Erstdiagnose als

auch die Frage nach den Fachgebieten der behandelnden Ärzte beleuchtet die erforderliche interdisziplinäre Herangehensweise an die Erkrankung.

5.7.4.2 Behandelnde Ärzte

Neben dem HNO-Arzt, der in über der Hälfte der Fälle auch die Diagnose stellt, sind in großem Umfang Internisten, Allgemeinmediziner und Dermatologen, aber auch Radiologen und Neurologen in die Behandlung mit einbezogen.

Für die Zukunft wünschenswert wäre also eine Sensibilisierung der verschiedenen Fachdisziplinen für die unterschiedlichen Symptome der HHT.

6. Schlussfolgerungen

In den letzten Jahren wurde viel wissenschaftliche Arbeit zur HHT, insbesondere auf dem Gebiet der Genetik geleistet. Ein dritter Genort auf Chromosom 5 wurde entdeckt, wenn auch das exakte Gen noch nicht identifiziert wurde.

Weitere genetische Forschungsarbeit ist erforderlich, um in Zukunft Patienten, die dies wünschen, rascher und zuverlässiger Sicherheit über ihren genetischen Status geben zu können. Auch werden zukünftig die einzelnen, genetisch differenten Krankheitsentitäten noch klarer abgrenzbar werden, um so die Beratung, Behandlung und die Empfehlungen für die Screening-Untersuchungen individuell anpassen zu können.

Auf dem Gebiet der Behandlung der Epistaxis ist weitere Forschungsarbeit nötig, um die Lasertherapie weiter zu optimieren und um Empfehlungen für die ideale lasermedizinische Therapiestrategie geben zu können.

Hinsichtlich der Behandlung der Organmanifestationen ist es insbesondere bezüglich der hepatischen AV-Malformationen wünschenswert, risikoärmere und weniger invasive Therapiestrategien zu entwickeln.

Sowohl Grundlagenforschung als auch klinische Forschung sollen zukünftig optimale Diagnose- und Therapiestrategien ermöglichen.

7. Zusammenfassung

Mit Hilfe eines Fragebogens wurden bei insgesamt 115 Teilnehmern mit sicherer Diagnose einer HHT Daten zur Epistaxis, zum Vorhandensein und zur Lokalisation dermalen Teleangiectasien sowie zu weiteren Organmanifestationen unter besonderer Berücksichtigung der bisher durchgeführten Therapieverfahren erhoben. Die einzelnen Therapieverfahren bezüglich der Epistaxis wurden auch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihrer Nebenwirkungen abgefragt, um einen Vergleich zwischen den einzelnen Therapien zu ermöglichen. Weiterhin wurden Daten zur psychosozialen Situation und zur Beteiligung verschiedener Facharztgruppen bei Diagnostik und Therapie gesammelt und ausgewertet.

Die Angaben zum Alter bei Erstmanifestation des Nasenblutens decken sich mit den Literaturangaben, wobei ein früher Beginn des Nasenblutens nicht mit einem besonders schweren Verlauf assoziiert ist. Nach Auswertung der vorliegenden Daten eignet sich das Alter bei Erstmanifestation der Epistaxis nicht als Prognosefaktor für den weiteren Verlauf der Schwere des Nasenblutens.

Eine besonders schwere Ausprägung der Epistaxis, jeweils gemessen an den drei Parametern Häufigkeit der einzelnen Blutungen, Dauer der Blutung und geschätzte Blutverlustmenge, ist nicht mit einer schweren Krankheitsausprägung hinsichtlich der Organmanifestationen verbunden, die Teilnehmer mit starker Ausprägung des Nasenblutens im untersuchten Kollektiv leiden tendenziell sogar weniger an einer Beteiligung anderer Organe.

Die Teilnehmer der Studie gaben als bereits durchgeführte Therapieverfahren die Lasertherapie, die Dermoplastik, die Elektrokoagulation, die Embolisation, die Ätzung sowie die Tamponade zur akuten Intervention an.

Hierbei zeigte sich, dass Teilnehmer aller drei Schweregrade der Epistaxis von der Lasertherapie profitierten und diese somit unabhängig von der Ausprägung der Epistaxis als Therapieoption der 1. Wahl gelten kann. Mit der Dermoplastik steht ein sehr wirksames, jedoch mit mehr Nebenwirkungen (inklusive Abstoßungsreaktionen) behaftetes Verfahren zur Verfügung, das entsprechend bei auf die Lasertherapie nicht ausreichend ansprechendem Nasenbluten zum Einsatz kommen sollte.

Auch mit der Elektrokoagulation kann eine Reduktion aller drei Parameter des Nasenblutens erreicht werden, diese ist jedoch deutlich weniger ausgeprägt als bei der Lasertherapie, zudem erwies sich die Elektrokoagulation auch hinsichtlich der Wirkungsdauer als der Lasertherapie unterlegen.

Die Schleimhautätzung ist nahezu wirkungslos und sollte nicht mehr durchgeführt werden.

Bezüglich der Embolisation können bei der vorliegenden kleinen Patientengruppe von nur fünf Teilnehmern keine verlässlichen Schlüsse gezogen werden.

Es ergaben sich aus den ausgewerteten Fragebögen einzelne positive Fallberichte über hormonelle Therapien und die Gabe von Cyclocapron.

Wird das Nasenbluten nicht behandelt, nimmt es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle an Stärke und Häufigkeit zu, nur in einzelnen Fällen kommt es zur Spontanremission.

Die Auslösefaktoren für das Nasenbluten sind vielfältig und individuell sehr verschieden, neben sportlichen Aktivitäten, Stress/starken Gefühlen wurden insbesondere verschiedene Lebensmittel und Getränke als Auslöser genannt. In der Beratung ist es somit wichtig, die Patienten auf entsprechende Zusammenhänge hinzuweisen und zur Eigenbeobachtung und zum Austausch mit anderen Betroffenen anzuregen.

Die von den Teilnehmerinnen beobachtete Zyklusabhängigkeit unterstützt die Annahme einer hormonellen Komponente der Erkrankung.

Die Angaben zur Prävalenz der dermalen Teleangiektasien decken sich mit den Literaturangaben, wobei im hiesigen Kollektiv ein späteres Erstmanifestationsalter auffällt.

Die Lokalisation der dermalen Teleangiektasien zeigt auch in der hier untersuchten Gruppe die typische Bevorzugung der Hände und des Gesichts mit fast völliger Aussparung des Körperstammes und seltenem Befall der Beine und Füße.

Trotz des geringen Anteils von nur 16 Teilnehmern mit bekanntem Gendefekt bildete sich die typische Genotyp-Phänotyp-Korrelation ab. Insbesondere die häufigere Leberbeteiligung bei der HHT 2 konnte bestätigt werden, die Teilnehmer mit HHT 1 litten unter stärkerem Nasenbluten und früherer Erstmanifestation.

Bei den Teilnehmern kamen verschiedene Therapieverfahren zur Behandlung der Organmanifestationen zum Einsatz. Die pulmonalen AVM wurden mittels Embolisation oder chirurgisch behandelt, die Patienten mit symptomatischer Leberbeteiligung erhielten in zwei Fällen eine Lebertransplantation und einmal eine Embolisation.

Die Therapie der gastrointestinalen Teleangiektasien umfasste die endoskopische Lasertherapie, die Elektrokoagulation sowie die Clippung akuter Blutungen.

Als subjektives Hauptsymptom wurde erwartungsgemäß von einem Großteil der Teilnehmer das Nasenbluten mit besonderer Betonung des Nasenblutens in unpassender Situation genannt, für immerhin 30% der Teilnehmer stand jedoch nicht das direkte Ereignis des Nasenblutens im Vordergrund, sondern die, teilweise auch als Folge von gastrointestinalen Blutungen, vorhandene Anämie mit Schwäche und Müdigkeit, die Folgen und Symptome anderer Organmanifestationen sowie die mit der Erkrankung verbundenen Ängste.

Der größte Anteil der Teilnehmer fühlt sich durch die Erkrankung sowohl in der Lebensqualität allgemein als auch in sozialer und beruflicher Hinsicht eingeschränkt. Hierbei ist der Grad der subjektiven Einschränkung nicht unmittelbar abhängig von der Schwere des Nasenblutens. Dagegen zeigt sich sehr wohl ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Organmanifestationen und der Lebensqualität. Insbesondere in der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Lebensqualität zeigt sich ein höherer Anteil an Patienten mit bekannter Organbeteiligung.

Die Angaben zum beruflichen Bereich demonstrieren die große Varianz der Erkrankung, denn während ein Teil der Teilnehmer bereits aufgrund der Erkrankung berentet werden musste, war immerhin fast die Hälfte noch nie aufgrund der HHT arbeitsunfähig erkrankt.

Die gesammelten Daten zur fachärztlichen Beteiligung verschiedener Gebiete sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Therapie betonen den interdisziplinären Charakter der Erkrankung und die Notwendigkeit der Vermittlung von Basiswissen über das Krankheitsbild in der Aus- und Weiterbildung verschiedener Fachdisziplinen.

Mit der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, neben dem unmittelbaren Vergleich der verschiedenen Therapieverfahren der Epistaxis eine Momentaufnahme der aktuell praktizierten Therapieverfahren zu zeichnen.

Außerdem konnte das Verständnis der Erkrankung hinsichtlich der psychosozialen Situation erweitert werden und wichtige Aussagen zum Krankheitsverlauf getroffen werden.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Abdalla SA et al.
Visceral manifestations in HHT Typ 2
J med Genet. 2003 Jul; 40 (7): 494-502
- 2 Abdullah SA, Letarte M
HHT: current views on genetics and mechanism of disease
J Med Genet. 2006 Febr; 43 (2): 97-110
- 3 Andersen PE, Kjeldsen AD
Pulmonary arteriovenous malformations Current therapeutic principles. Ugeskr Laeger.
2001 Aug 13; 163 (33): 4398-401
- 4 Babin et al.
Treatment of HHT of the nasal mukosa
Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 2005; 126 (1): 43-8
- 5 Begbie ME et al.
HHT: a view from the 21st century
Postgrad Med J. 2003 Jan; 79 (927): 18-24
- 6 Berg J et al.
HHT: questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin
and ALK 1 mutations
J Med Genet. 2003 Aug; 40 (8): 585-90
- 7 Blaas SH et al.
Chron. Anämie bei Patienten mit HHT und juveniler Polypose
Dtsch Med Wochenschrift 2006 Aug 18; 131 (33): 1803-6
- 8 Caselitz M et al.
Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous
malformations of the liver in HHT
Gut. 1998 Jan; 42 (1): 123-6
- 9 Chavan A et al.
Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic
telangiectasia and symptomatic hepatic malformations
Eur Radiol 2004; 14: 2079-85

-
- 10 Cole et al.
A new locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosom 5
Med Genet 2005 (42): 577-582
 - 11 Dave RU et al.
Cutaneous lesions in HHT: succesful treatment with the tunable dye laser
J Cutan Laser Ther. 2000 Dec; 2 (4): 191-3
 - 12 Facon, Thierry et al.
Melphalan and prednisone plus thalidomid versus melphalan and prednisone alone
The lancet. 2007 Oct; 370: 1209-1218
 - 13 Farman TB et al.
A novel treatment for patients with HHT
J Laryngol otol. 2002 Oct; 116 (19): 849-50
 - 14 Fernandez LA et al.
Therapeutic action of tranexamid acid in HHT: regulation of ALK-1/endoglin pathway in endothelial cells
Thromb Haemost. 2007 Feb; 97 (2): 254-62
 - 15 Fischer M et al.
Kritische Beurteilung der Gefäßembolisation bei Morbus Rendu-Osler
Laryngorhinootologie 1997; (76): 490-4
 - 16 Folz BJ et al.
The value of screening for multiple arteriovenous malformations in HHT: a diagnostic study
Otolaryngol 2004; 261: 509-16
 - 17 Fulbright RK et al.
MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations
AJNR Am J Neuroradiol 1998; (19): 477-84
 - 18 Gallitelli M et al.
Emergencies in HHT
QJM. 2006 Mar; 99 (3): 195-96

-
- 19 Garcia-Tsao et al.
Liver disease in patients with hereditary hamorrhagic disease
New Engl J Med 2000 (343): 931-6
 - 20 Geisthoff UW et al.
Nd:Yag-Laseranwendungen zur Behandlung der rezidivierenden Epistaxis beim Morbus Osler
In Waidelich W. et al.: Laser in der Medizin. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 1998, 336-339
 - 21 U.W.Geisthoff et al.
Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler)
Eine interdisziplinäre Herausforderung
HNO 50. 2002: 114-128
 - 22 Geisthoff UW, Plinkert PK
Symptombezogene Untersuchung nicht ausreichend
Deutsches Ärzteblatt. 2003 Jul; (27): 1883
 - 23 Geisthoff UW
Morbus Osler – die Suche nach der tickenden Zeitbombe
MMW-Fortschr. Med 2004 Sept; (146): 813-5
 - 24 Gordon FH
Vascular malformations of the gastrointestinal tract
Best pract Res Clin Gastroenterolog. 2001 Feb; 15 (1): 41-58
 - 25 Guttmacher AE et al.
Hereditary hemorrhagic telangiectasia
N Engl J Med. 1995 (333): 918-24
 - 26 Haitjema T et al.
Epistaxis in HHT
Rhinoloy. 1996 Sep; 34 (3): 176-8
 - 27 Haitjema T et al.
Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia
N Engl J med. 1995; 99: 519-24

-
- 28 Heidt J et al.
Thalidomid in the treatment of gastrointestinal bleeding, a case report
Netherlands journal of medicine. 2006; 64: 425-28
- 29 Junquera F et al.
Hormonotherapy in the treatment of gastrointestinal angiodysplasia
Gastroenterology. 2002 Dec; 123(6): 2156
- 30 el-Houcheimi I et al.
Brain abscess and HHT: a report of 3 cases
Br J Neurosurg. 1998 Febr; 12 (1): 15-7
- 31 Igbal M et al.
Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review
Postgrad Med J. 2000 Jul; 76 (897): 390-4
- 32 Jameson JJ, Cave, DR
Hormonal and antihormonal therapie for epistaxis in HHT Laryngoscope.
2004 April; 114 (4): 705-9
- 33 Kjeldsen AD et al.
HHT. A population based study on prevalence and mortality among Danish HHT patients
Ugeskr Laeger. 2000 Jun 19; 162 (25): 3597-601
- 34 Kjeldsen AD et al.
Prevalence of PAVM and occurrence of neurological symptoms in patients with HHT
J Intern Med. 2000 Sept; 248 (3): 255-62
- 35 Kjeldsen AD et al.
Clinical symptoms according to genotype amongst patients with HHT
J Intern Med. 2005 Oct; 258 (4): 349-55
- 36 Krings T et al.
Neurovascular phenotypes in HHT patients according to age.
Review of 50 consecutive patients aged 1 day to 60 years
Neuroradiology. 2005 Oct; 47 (10): 711-20
- 37 Letteboer TG et al.
Genotype-phenotype relationship in HHT
J Med Genet. 2006 Apr; 43 (4): 371-7

-
- 38 Lund VJ, Howard DJ
Closure of nasal cavities in the treatment of refractory HHT
J Laryngol Otol. 1997 Jan; 111 (1): 30-3
- 39 Mei-Zahav et al.
Symptomatic children with hereditary hemorrhagic telangiectasia:
A pediatric center experience
Arch pediatr Adolesc Med. 2006 Jun; 160 (6): 596-601
- 40 Memeo M et al.
Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia:
CT findings Abdom imaging 2004; 29: 211-20
- 41 Morales-Angulo C et al.
Treatment of epistaxis in HHT with tranexamid acid
Acta Otolaryngol Esp. 2007 Apr; 58 (4): 129 -32
- 42 Morgan T et al.
Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia
Pediatrics 2002; 109: E12
- 43 Pasche, et al.
Rendu-Osler-Weber-Syndrom Klinik, Genetic und Therapie der hereditären
hämorrhagischen Teleangiektasie
Deutsches Ärzteblatt 100 :490-493, 2/2003
- 44 Pasculli G et al.
Health-relates quality of life in a rare disease: Hereditary hemorrhagic
telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease
Qual Life Res 2004; (13): 1715-23
- 45 Pau H et al.
Is oestrogen therapie justified in the treatment of the HHT: a biochemical evaluation
Clin otolaryngol Allied Sci. 2000 Dec; 25 (6): 570-6
- 46 Plauchau H et al.
Age related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an
epidemiologically recruited population
Ame J Med Gen 1998; 32: 291-7

-
- 47 Pohar S et al.
Management of epistaxis in Rendu-Osler disease: is brachytherapie effective?
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 1071-1077
- 48 Prigoda NL et al.
Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a mutation detection, test sensitivity and novel mutations
J Med genet. 2006 Sept; 43(9): 722-8
- 49 Rahul K Shah
Hereditary hemorrhagic telangiectasia: A review of 76 cases.
Laryngoscope. 2002 May; 112: 767-773
- 50 Rebeiz EE et al.
Surgical management of life-threatening epistaxis in Osler-Weber-Rendu disease
Ann Plast surg 1995;35:208-213
- 51 Retnakaran RR et al.
Pulmonary arteriovenous malformation: a rare treatable cause of stroke in young adults
Int J Pract. 2003 Oct; 57 (8): 731-3
- 52 Sabba C et al.
Life expectancy in patients with HHT
QJM. 2006 May; 99 (5): 327-34
- 53 Sadick H.
Retrospektive Analyse des Mannheimer Patientenkollektivs mit Morbus Osler unter dem
Aspekt phänotypischer Krankheitsmerkmale
GMS Current Posters Otorhinolaryngol-Head and Neck Surg. 2006 Nov; (2): 43-47
- 54 Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini et al.
Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber-
Syndrom)
Am j Med Gen 2000; 91: 66-67
- 55 Shovlin CL et al.
Medical complications of pregnancy in HHT
QJM 1995; 88: 879-87

-
- 56 Stuhmann, Manfred, Argyriou, Loukas
Morbus Osler – Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
medgen 2006; 18: 324-329,
- 57 Vaiman M et al.
Fibrin glue in initial treatment of epistaxis in HHT
Blood coagul Fibrinolysis 2004 Jun; 15 (4): 359-63
- 58 Werner, M
Retrospektive Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei hereditärer
hämorrhagischer Teleangiektasie (Morbus Osler)
Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde mit Poliklinik Tübingen 2007
- 59 Werner A et al.
HHT treated by pulsed Nd:Yag laser (1,064 nm)
Laser Med Sci. 2007 Nov 13
- 60 White RI
Pulmonary arteriovenous malformations: how to diagnose them and why is it important
to do so
Radiology 1992; 182: 633-5
- 61 Yoong JK et al.
HHT with pulmonary arteriovenous malformations: a treatable cause of thromboembolic
cerebral events
Singapore Med J. 2004 Jul; 45 (7): 334-6

Internetquellen:

- 62 Guttman et al.
Hereditary hemorrhagic telangiectasia
www.hhtsolutions.org/clinicia.htm
Zugriff am 24.4.2008

9. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt ganz besonders Herrn Dr. Carsten Philipp, ohne dessen freundliche und motivierende Unterstützung diese Arbeit sicher nicht zustande gekommen wäre.

Vielmals Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Berlien für die Durchsicht der Arbeit und die wertvollen Hilfen.

Vielen Dank ebenfalls an Frau Dr. Marietta Hopf, die mich als Erste für das Thema begeistert hat und durch die ich zu dieser Promotionsarbeit gekommen bin.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich meinem Mann, der die Arbeit über die gesamte Zeit mit größter Geduld und unermüdlicher Hilfe in organisatorischen und computertechnischen Belangen begleitet hat.

Auch meinen Kindern danke ich für die vielen Stunden, in denen sie mir ein ungestörtes Arbeiten ermöglicht haben.

An dieser Stelle möchte ich auch noch besonders meinen Eltern danken, die mir dies alles ermöglicht haben.

10. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen findet sich
in der Onlineversion kein Lebenslauf.

11. Erklärung an Eides Statt

Ich versichere hiermit an Eides Statt, dass die vorliegende Arbeit mit dem Titel

Epidemiologie, Evaluation verschiedener Therapieverfahren und sozialmedizinische Aspekte der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie

1. von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde
2. auch in Teilen keine Kopie einer anderen Arbeit darstellt und
3. die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Rangsdorf, 20.1.2011

Daniela Siegert

12. Anlage

Fragebogen für HHT-Patienten

Alle Angaben sind selbstverständlich freiwillig und werden streng vertraulich behandelt.

Name: _____

Vorname: _____

Straße: _____

PLZ und Wohnort: _____

Alter: _____

männlich weiblich

1. Leiden Sie unter Nasenbluten? Ja Nein

2. In welchem Alter ist das Nasenbluten erstmals aufgetreten? _____

3. Haben Sie schon einmal Bluttransfusionen deshalb erhalten und wenn ja, wie oft? ____ mal

3.1 Hatten Sie schon einmal transfusionsbedingte Komplikationen (z.B. Infektion mit HIV, Hepatitis C, andere)?

Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

4. Nehmen Sie Medikamente für Ihr Blut ein ? (z.B. Eisen, Folsäure)

Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

5. Wurden Sie bereits wegen des Nasenblutens behandelt?

Ja Nein

Wenn ja,

(Bitte füllen Sie die Fragen zu 5.1 bis 5.3 auch aus, wenn Sie sich bisher wegen Ihrer Erkrankung noch keiner Behandlung unterzogen haben!)

5.1 Wie häufig war das Nasenbluten, **bevor** Sie **erstmal**s behandelt wurden?

___ x täglich ___ x wöchentlich ___ x monatlich

5.2 Wie lange blutete es durchschnittlich, **bevor** Sie **erstmal**s behandelt wurden ?

(Angaben in Minuten/Stunden) _____

5.3 Wie groß schätzen Sie pro Nasenbluten die Menge des verlorenen Blutes, **bevor** Sie **erstmal**s behandelt wurden ?

weniger als ein Eierbecher

ein Eierbecher

eine kleine Kaffeetasse

eine Nierenschale

mehr als eine Nierenschale

6. Wenn Sie bereits behandelt wurden, worin bestand die Behandlung?

(Bei Bedarf benutzen Sie bitte die Rückseite!)

6.1 Nasensalbe/Emulsionen/Eigentamponade (z.B. Gelitta)

Wenn ja, welche ? _____

6.2 Medikamente

Wenn ja, welche? _____

6.3 Ätzung der Schleimhaut

Wenn ja, wann? _____

6.4 Elektrokoagulation der Schleimhaut

Wenn ja, wann? _____

6.5 Lasertherapie

Wenn ja, wann und wo? _____

6.6 Ärztliche Tamponade

Wenn ja, wann und wo? _____

6.7 Operationen

Wenn ja, welcher Art war die Operation, wann und wo?

6.8 Andere Behandlungsformen

Wenn ja, welche und wann?

7. Welche Nebenwirkungen traten bei bisher erfolgten Behandlungen auf?

Behandlungsform	Nebenwirkung
7.1 Nasensalbe/Emulsionen/Eigentamponade (z.B. Gelitta) – siehe auch 6.1 –	
7.2 Medikamente – siehe auch 6.2 –	
7.3 Ätzung der Schleimhaut – siehe auch 6.3 –	
7.4 Elektrokoagulation der Schleimhaut – siehe auch 6.4 –	
7.5 Lasertherapie – siehe auch 6.5 –	
7.6 Ärztliche Tamponade – siehe auch 6.6 –	
7.7 Operation – siehe auch 6.7 –	
7.8 Sonstige – siehe auch 6.8 –	

8. Tragen Sie bitte in die folgende Tabelle jeweils in der ersten Zeile die erhaltene Behandlungsform ein und füllen Sie dann, soweit Sie sich erinnern, die zugehörigen Fragen aus.

(Wenn mehr als drei Behandlungsformen vorliegen, setzen Sie Ihre Eintragungen bitte auf dem Tabellenblatt Seite 8 [Seite 99 dieser Arbeit] fort!)

Behandlungsform:		_____	_____	_____
8.1	Häufigkeit des Nasenblutens vor der Behandlung ?	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich
8.2	Häufigkeit des Nasenblutens nach der Behandlung ?	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich
8.3	Wie lange blutete es durchschnittlich vor der Behandlung ?	<i>(Angabe in Min./Stunden)</i>	<i>(Angabe in Min./Stunden)</i>	<i>(Angabe in Min./Stunden)</i>
8.4	Wie lange blutete es durchschnittlich nach der Behandlung ?	<i>(Angabe in Min./Stunden)</i>	<i>(Angabe in Min./Stunden)</i>	<i>(Angabe in Min./Stunden)</i>
8.5	Wie groß war die Menge des verlorenen Blutes vor der Behandlung ?	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale
8.6	Wie groß war die Menge des verlorenen Blutes nach der Behandlung ?	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale
8.7	Wie lange hielt der Erfolg an ?	<i>(Angabe in Wochen und Monaten)</i>	<i>(Angabe in Wochen und Monaten)</i>	<i>(Angabe in Wochen und Monaten)</i>

9. Falls sie noch nicht behandelt wurden, ist das Nasenbluten mit den Jahren
 häufiger gleich häufig weniger häufig
aufgetreten und ist es
 stärker weniger stark gleich stark
geworden/geblieben?

10. Gibt es bei Ihnen spezielle Auslöser, die zum Nasenbluten führen?

- Nasenbluten ist unabhängig von speziellen Auslösern
 Nasenbluten ist teilweise durch spezielle Auslöser bedingt
 Nasenbluten tritt nur durch spezielle Auslöser auf

- 10.1 Auslöser für Nasenbluten können sein

- starke Gefühle (Trauer, Freude)
 Zeitdruck, Hektik
 Sport
 nach dem Sport
 andere _____

- 10.2 (Nur für Frauen) Gibt es bei Ihnen einen Zusammenhang zwischen Zyklus und Nasenbluten?

- Ja Nein

Wenn ja,

- 10.2.1 Wann tritt das Nasenbluten verstärkt auf?

- vor der Regel
 während der Regel
 ca. zwei Wochen vor der Regel (Eisprung)

11. Haben Sie Familienangehörige, die auch an Morbus Osler erkrankt sind ?

- Ja Nein

Wenn ja, welches Verwandtschaftsverhältnis besteht und welches Hauptsymptom hat Ihr Angehöriger?

Verwandtschaftsverhältnis	Hauptsymptom
a)	
b)	
c)	

Verwandschaftsverhältnis	Hauptsymptom
d)	
e)	
f)	
g)	
h)	

12. Haben Sie die typischen Osler-Knoten an der Haut?

Ja

Nein

12.1 In welchem Alter sind diese erstmals aufgetreten? _____ Jahre

12.2 Beschreiben Sie bitte Ort und Menge der Osler-Spots!

13. Ist bei Ihnen bekannt, ob noch andere Organe von der Erkrankung betroffen sind?

(z.B. Lunge, Leber, Magen-Darmtrakt, Gehirn)

Ja

Nein

Wenn ja, welche? _____

13.1 Haben Sie deshalb schon eine Behandlung erhalten ?

Ja

Nein

Wenn ja, welche? _____

14. Wie schätzen Sie die Einschränkung Ihrer Lebensqualität durch Ihre Morbus-Osler-Erkrankung ein?

Die Lebensqualität ist gar nicht wenig mittelmäßig stark
eingeschränkt!

15. Welches Symptom Ihrer Erkrankung macht Ihnen am meisten Probleme?

16. Fühlen Sie sich im sozialen Bereich (Familie, Freunde) durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?

Ich fühle mich gar nicht wenig mittelmäßig stark
beeinträchtigt!

17. Fühlen Sie sich auch im Berufsleben durch Ihre Erkrankung beeinträchtigt?

Ich fühle mich gar nicht wenig mittelmäßig stark
beeinträchtigt!

18. Waren Sie schon einmal arbeitsunfähig wegen Ihrer Morbus-Osler-Erkrankung?

Ja Nein

18.1. Wie viele Tage waren Sie im letzten Jahr wegen Ihrer Erkrankung arbeitsunfähig?

_____ Tage

19. Sind Sie wegen Ihrer Morbus-Osler-Erkrankung berentet?

Ja Nein Rentenantrag ist gestellt

20. Ist bei Ihnen schon einmal ein Gentest auf Morbus Osler gemacht worden?

Ja Nein

Wenn ja, mit welchem Ergebnis?

Keine Mutation gefunden Endoglin ALK

21. Welcher Arzt (Fachrichtung) hat bei Ihnen erstmalig die Diagnose Morbus Osler gestellt?

22. Bei welchen Ärzten (Fachrichtung) waren Sie bisher mit Ihrer Erkrankung in Behandlung?

Weitere Eintragungen zur Nr. 8 des Fragebogens

Behandlungsform:		_____	_____	_____
8.1	Häufigkeit des Nasenblutens vor der Behandlung ?	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich
8.2	Häufigkeit des Nasenblutens nach der Behandlung ?	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich	_____ x täglich _____ x wöchentlich _____ x monatlich
8.3	Wie lange blutete es durchschnittlich vor der Behandlung ?	(Angabe in Min./ Stunden)	(Angabe in Min./ Stunden)	(Angabe in Min./ Stunden)
8.4	Wie lange blutete es durchschnittlich nach der Behandlung ?	(Angabe in Min./ Stunden)	(Angabe in Min./ Stunden)	(Angabe in Min./ Stunden)
8.5	Wie groß war die Menge des verlorenen Blutes vor der Behandlung ?	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale
8.6	Wie groß war die Menge des verlorenen Blutes nach der Behandlung ?	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale	<input type="checkbox"/> weniger als ein Eierbecher <input type="checkbox"/> ein Eierbecher <input type="checkbox"/> eine Kaffeetasse <input type="checkbox"/> eine Nierenschale <input type="checkbox"/> mehr als eine Nierenschale
8.7	Wie lange hielt der Erfolg an ?	(Angabe in Wochen und Monaten)	(Angabe in Wochen und Monaten)	(Angabe in Wochen und Monaten)