

Aus der Medizinischen Poliklinik Campus Charité Mitte –
CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie (CC12)

DISSERTATION

*Nicht-invasive Diagnostik zur Beschreibung vaskulärer Veränderungen bei
Patient:innen mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie*

*Description of vascular changes in patients with hereditary hemorrhagic
telangiectasia using non-invasive diagnostic tools*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alessia Trovato
aus Messina, Italien

Datum der Promotion: 23. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	X
Abstrakt.....	XII
Abstract.....	XIV
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Grundlagen der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT).....	1
1.1.1 Epidemiologie, Molekulargenetik und Pathophysiologie.....	1
1.1.2 Diagnose.....	6
1.1.3 Klinische Manifestationen und Komplikationen.....	7
1.1.4 Leberbeteiligung und deren klinische Manifestationen.....	9
1.1.5 Prognose und Therapie.....	14
1.2 Screening und Diagnostik der Leberbeteiligung bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT).....	16
1.3 Zielsetzung der Studie.....	18
1.3.1 Hauptziele und Fragestellungen.....	18
1.3.2 Weitere Ziele und Fragestellungen.....	18
2. PATIENT:INNEN UND METHODEN.....	20
2.1 Studienaufbau, Rekrutierung und Aufklärung der Patient:innen, durchgeführte Untersuchungen.....	20
2.2 Anamneseerhebung und Dokumentation.....	21
2.3 Sonographische Untersuchungen: apparativ-technische Ausrüstung, Ablauf der Untersuchungen und Befundung.....	22
2.3.1 Abdomensonographie.....	23
2.3.2 Echokardiographie.....	26

2.4	Pulswellenanalyse	28
2.5	Speicherung, Analyse und statistische Auswertung der Daten	29
2.6	Ethische Aspekte	30
2.7	Studienort und Studienärztin	30
3.	ERGEBNISSE.....	32
3.1	Charakteristika der Studienpopulation	32
3.2	Ergebnisse der Anamneseerhebung	33
3.3	Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen	33
3.3.1	Leberbeteiligung.....	33
3.3.1.1	Gefäßanomalien und Gefäßshunts	36
3.3.1.2	Erweiterung und Torquierung der Leberarterie	45
3.3.1.3	Relative Stenose des Truncus coeliacus.....	52
3.3.1.4	Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) und weitere fokalen Leberläsionen	54
3.3.1.5	Leberfibrose	57
3.3.1.6	Anatomische Varianten der Leberarterie	59
3.3.2	Intraabdominelle Umgehungskreisläufe	61
3.3.3	Herzbeteiligung als klinische Manifestation der Leberbeteiligung.....	61
3.3.4	Weitere klinische Manifestationen der Leberbeteiligung	65
3.4	Ergebnisse der Pulswellenanalyse.....	65
4.	DISKUSSION.....	67
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
4.2	Beitrag dieser Studie zur Forschung bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT)	67
4.3	Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik der HHT	71
4.4	SMI-Sonographie in der Diagnose von Gefäßanomalien bei der HHT	72
4.5	Empfehlung zum diagnostischen Management von Patient:innen mit HHT.....	73
4.6	Limitationen	74

4.6.1 Studienpopulation, Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen und Untersuchungsbedingungen.....	74
4.6.2 Limitationen der Sonographie.....	75
4.6.3 Statistische Limitationen.....	76
4.7 Schlussfolgerung.....	76
Literaturverzeichnis.....	78
Anhang 1: Studieninformation.....	93
Anhang 2: Einwilligungserklärung.....	97
Eidesstattliche Versicherung.....	98
Lebenslauf.....	99
Publikationsverzeichnis.....	100
Danksagung.....	103
Bescheinigung des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht der bekannten genetischen Mutationen bei der HHT.....	4
Tabelle 2	HHT-assoziierte Gefäßveränderungen und weitere Läsionen der verschiedenen Organsysteme, entsprechende klinische Manifestationen und deren Prävalenz.....	9
Tabelle 3a	Studienrelevante Abdomen-sonographische Parameter mit Abkürzung, Einheit und Kurzbeschreibung.....	27
Tabelle 3b	Studienrelevante echokardiographische Parameter mit Abkürzung, Einheit und Kurzbeschreibung.....	28
Tabelle 4	Charakteristika der Studienteilnehmer:innen.....	32
Tabelle 5	Sonographische Befunde der Leber und des Herzens.....	35
Tabelle 6	Leber- und Herzbeteiligung nach Geschlecht und Alter.....	36
Tabelle 7	Sonographische funktionell-hämodynamische Parameter der Arteria hepatica communis bei allen Studienteilnehmer:innen.....	46
Tabelle 8	Datenquelle von Graphik 1 sortiert nach Alter.....	66
Tabelle 9	Vergleich Frauen – Männer.....	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Teleangiektasien an der Zunge einer Patientin mit HHT.....	2
Abbildung 2	„Osler Spots“ an den Fingerspitzen eines Patienten mit HHT.....	2
Abbildung 3	Teleangiektasien am Ohr eines Patienten mit HHT.....	2
Abbildung 4	Schematische Darstellung des TGF- β -Rezeptorkomplexes und der TGF- β -Signalkaskade.....	3
Abbildung 5	Sonographische Kriterien der Leberbeteiligung bei der HHT.....	10
Abbildung 6	Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen, die zu unterschiedlichen Komplikationen der Leberbeteiligung bei der HHT führen.....	12
Abbildung 7	Schweregradeinteilung hepatischer Gefäßanomalien bei der HHT.....	25
Abbildung 8	Kleine, geschlängelte, intrahepatische Arterien in der Leberperipherie im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie.....	34
Abbildung 9	Relative Stenose des Truncus coeliacus im Grauwertbild.....	35
Abbildung 10	Großkalibrige, geschlängelte, intrahepatische Äste der rechten Leberarterie mittels SMI-Sonographie.....	37
Abbildung 11	Erweiterte, geschlängelte, intrahepatische Äste der Leberarterie im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie.....	38
Abbildung 12a	Arterielle Hypervaskularisierung der Leber mittels farbkodierter Duplexsonographie.....	38
Abbildung 12b	Arterielle Hypervaskularisierung der Leber mittels farbkodierter Duplexsonographie mit <i>Advanced Dynamic Flow</i>	38
Abbildung 13	Makroskopische, arteriovenöse Malformationen im rechten Leberlappen mittels farbkodierter Duplexsonographie.....	39
Abbildung 14	Typischer Fluss einer arteriovenösen Fistel bei einem Patienten mit HHT und Vorhofflimmern.....	39
Abbildung 15	Intrahepatische, arteriovenöse Malformationen im Grauwertbild und mittels farbkodierter Duplexsonographie.....	40
Abbildung 16a	Intrahepatische, arteriovenöse Malformation in Form eines Gefäßkonglomerats im Grauwertbild.....	40
Abbildung 16b	SMI-Sonographie der in Abb. 16a dargestellten, intrahepatischen, arteriovenösen Malformation.....	40
Abbildung 17a	Erweiterte, geschlängelte Leberarterie im rechten Leberlappen einer Patientin mit HHT im Grauwertbild.....	41

Abbildung 17b	Farbdoppler der in Abb. 17a dargestellten Leberarterie im rechten Leberlappen.....	41
Abbildung 17c	Spektralkurve der in Abb. 17a und b dargestellten Leberarterie mit typischem Shunt-Fluss.....	41
Abbildung 18a	Korkenzieherartige intrahepatische Arterie mit Verlauf bis in die Leberperipherie im Grauwertbild.....	42
Abbildung 18b	Farbkodierte Duplexsonographie mit <i>Advanced Dynamic Flow</i> der in Abb. 18a dargestellten, intrahepatischen Arterie.....	42
Abbildung 19	Mikroskopische, arteriovenöse Fisteln in der Leberperipherie im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie.....	42
Abbildung 20	Arterielle Vaskularisation in der Leberperipherie im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie bei einem Patienten mit HHT ohne Leberbeteiligung.....	43
Abbildung 21	Flussmessung mittels Spektraldoppler in einer mikroskopischen arteriovenösen Malformation.....	43
Abbildung 22a	Arteriovenöser Shunt im linken Leberlappen mittels farbkodierter Duplexsonographie.....	44
Abbildung 22b	Spektraldoppler im in Abb. 22a dargestellten, arteriovenösen Shunt mit typischem Flussmuster.....	44
Abbildung 22c	Darstellung des in Abb. 22a und b dargestellten arteriovenösen Shunts im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie.....	45
Abbildung 23	Erweiterte Arteria hepatica propria bei einer Patientin mit HHT.....	46
Abbildung 24	Spektraldoppler in der erweiterten Leberarterie bei einer Patientin mit HHT.....	47
Abbildung 25	Torquierte Arteria hepatica propria am Leberhilus bei einer Patientin mit HHT mittels farbkodierter Duplexsonographie.....	47
Abbildung 26a	Erweiterte, intrahepatisch stark geschlängelte Leberarterie im Grauwertbild.....	48
Abbildung 26b	Spektraldoppler in der in Abb. 26a dargestellten Leberarterie mit gesteigertem, turbulentem Fluss.....	48
Abbildung 27a	Aneurysmatisch erweiterte und geschlängelte Truncus coeliacus und extrahepatische Leberarterie bei einer Patientin mit HHT im Grauwertbild.....	49
Abbildung 27b	Farbkodierte Duplexsonographie mit <i>Advanced Dynamic Flow</i> der	

	in Abb. 27a dargestellten, erweiterten Truncus coeliacus und extrahepatischen Leberarterie.....	49
Abbildung 27c	Turbulenter Fluss in der in Abb. 27a und b dargestellten extrahepatischen Leberarterie mittels Spektraldoppler.....	49
Abbildung 28	Torquierte Arteria hepatica propria am Leberhilus bei einer Patientin mit HHT im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie.....	50
Abbildung 29	Aneurysmatisch erweiterte und geschlängelte Truncus coeliacus und extrahepatische Leberarterie bei einer Patientin mit HHT im Grauwertbild und mittels farbkodierter Duplexsonographie mit <i>Advanced Dynamic Flow</i>	50
Abbildung 30	Erweiterte, intrahepatisch stark geschlängelte Leberarterie im Grauwertbild.....	51
Abbildung 31	Turbulenter Fluss in einer aneurysmatisch erweiterten extrahepatischen Leberarterie mittels Spektraldoppler.....	51
Abbildung 32	Relative Stenose des Truncus coeliacus im Grauwertbild.....	53
Abbildung 33	Relative Stenose des Truncus coeliacus mittels Spektraldoppler.....	53
Abbildung 34a	Zwei nebeneinanderliegende fokal noduläre Hyperplasien (FHNs) im rechten Leberlappen bei einer Patientin mit HHT im Grauwertbild....	54
Abbildung 34b	Darstellung einer der in Abb. 34a dargestellten FHNs im Grauwertbild und mittels farbkodierter Duplexsonographie mit <i>Advanced Dynamic Flow</i>	55
Abbildung 35a	Große, fokal noduläre Hyperplasie im rechten Leberlappen im Grauwertbild.....	55
Abbildung 35b	Große, fokal noduläre Hyperplasie im rechten Leberlappen mittels SMI-Sonographie.....	55
Abbildung 36	Hämangiom im rechten Leberlappen im Grauwertbild und mittels farbkodierter Duplexsonographie.....	56
Abbildung 37	Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT und Leberbeteiligung im Grauwertbild und mittels SMI-Sonographie.....	57
Abbildung 38	Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT und Leberbeteiligung im Grauwertbild.....	58
Abbildung 39	Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT und Leberbeteiligung im Grauwertbild.....	58
Abbildung 40	Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT und	

	Leberbeteiligung im Grauwertbild.....	59
Abbildung 41a	Aus der Arteria gastrica sinistra stammende akzessorische Leberarterie im Grauwertbild.....	60
Abbildung 41b	Spektraldoppler in der in Abb. 41a dargestellten akzessorischen Leberarterie.....	60
Abbildung 42	Spektraldoppler in einer aus der Arteria mesenterica superior stammenden akzessorischen Leberarterie, die den rechten Leberlappen versorgt.....	60
Abbildung 43	Umgehungskreislauf nach Thrombose der rechten Vena renalis bei einer Patientin mit HHT ohne Leberbeteiligung mittels SMI-Sonographie.....	61
Abbildung 44	Dilatierte rechte Ventrikel und Atrium als Zeichen der Rechtsherzbelastung bei der HHT mit Leberbeteiligung.....	63
Abbildung 45a	Höhergradige Trikuspidalinsuffizienz im Farbdoppler als Zeichen der Rechtsherzbelastung bei der HHT mit schwergradiger Leberbeteiligung.....	63
Abbildung 45b	Höhergradige Trikuspidalinsuffizienz im CW-Doppler als Zeichen der Rechtsherzbelastung bei der HHT mit schwergradiger Leberbeteiligung.....	63
Abbildung 46	Gestaute Lebervenen bei einer Patientin mit HHT, Leber- und Herzbeteiligung im Grauwertbild.....	64
Abbildung 47	Arterialisierter Fluss in der mittleren Lebervene bei einer Patientin mit HHT und bekannter Leber- und Herzbeteiligung mittels Spektraldoppler.....	64
Graphik 1	Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta (PWVAo) bei Patient:innen mit HHT.....	66
Abbildung 48	Vorschlag eines Algorithmus für das diagnostische Vorgehen bei Patient:innen mit gesicherter HHT.....	74

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACVRL1	<i>Activin A Receptor-like Type 1</i> (kodiert für ALK-1)
ADF	<i>Advanced Dynamic Flow</i>
AFEF	<i>French Association for the Study of the Liver</i>
AK	Aortenklappe
ALK-1	<i>Activin Receptor-Like Kinase-1</i>
AVM	Arteriovenöse Malformationen
BMP9	<i>Bone Morphogenetic Protein 9</i>
CAVM	Zerebrale (<i>cerebral</i>) arteriovenöse Malformationen
cSMI	<i>Coloured SMI</i>
CT	Computertomographie
CW-Doppler	<i>Continuous Wave Doppler</i>
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EDV	<i>Enddiastolic velocity</i>
ENG	Gen, das für Endoglin kodiert
ERN RARE-LIVER	<i>European Reference Network on Hepatological Diseases</i>
FKDS	Farbcodierte Duplexsonographie
FNH(s)	Fokal noduläre Hyperplasie(n)
GDF2	<i>Growth Differentiation Factor 2</i>
HA	<i>Hepatic Artery</i>
HF	Herzfrequenz
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
HHT-1	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Typ 1
HHT-2	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Typ 2
HHT-3	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Typ 3
HHT(-4)	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie mit Mutation im Genlocus 7p14
HHT(-5)	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie mit Mutation des Gens <i>GDF2</i>
HI	Herzindex
HMV	Herzminutenvolumen
JP-HHT	Juvenile Polyposis-Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
KÖF	Körperoberfläche

LVOT	<i>Left Ventricular Outflow Tract</i>
MR	<i>Magnetic Resonance</i>
mSMI	<i>Monochrome SMI</i>
NRH	Nodulär regenerative Hyperplasie
PAVM	Pulmonale arteriovenöse Malformationen
PFV	<i>Peak Flow Velocity</i>
PSV	<i>Peak Systolic Velocity</i>
PWV	<i>Pulse Wave Velocity</i>
RA	Rechtes Atrium
RI	<i>Resistance Index</i>
RT	Reflexionszeit
RVEDD	<i>Right-ventricular end-diastolic diameter</i>
RVOT prox.	<i>Proximal right-ventricular outflow tract</i>
RVOT dist.	<i>Distal right-ventricular outflow tract</i>
Smad4	<i>Mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
SMI	<i>Superb Microvascular Imaging</i>
sPAP	<i>Systolic Pulmonary Artery Pressure</i>
SV	Schlagvolumen
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TGF- β	<i>Transforming Grow Factor β</i>
VEGM	<i>Vascular Endothelial Grow Factor</i>
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit
VTI	<i>Velocity Time Integral</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
Δp mean	Mittlerer Druckgradient

Abstrakt

Grundlagen und Zielsetzung: Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch Morbus Rendu-Osler-Weber genannt, ist eine seltene autosomal dominante Krankheit, die durch angiodysplastische Läsionen charakterisiert ist. Diese reichen von kleinen Teleangiektasien bis zu hämodynamisch relevanten Gefäßshunts, die auf der Haut, auf den Schleimhäuten, in der Leber, im Gastrointestinaltrakt oder im Nervensystem auftreten können. Der Befall der Leber umfasst vaskuläre Malformationen in Form von arteriovenösen, arterioportalen oder portovenösen Kurzschlüssen, deren Komplikationen mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert sind.

Hauptziel dieser Studie war, das breite Spektrum der hepatischen Gefäßmalformationen mithilfe des konventionellen Dopplers, des farbkodierten Ultraschalls mit *Advanced Dynamic Flow* (ADF) sowie der Sonographie mit SMI (*Superb Microvascular Imaging*) zu beschreiben. Zudem beurteilten wir anhand der Abdomen-sonographisch und echokardiographisch erhobenen Daten die hämodynamische Relevanz der Leberbeteiligung bei der HHT. Schließlich wurde die Pulswellengeschwindigkeit als Surrogatparameter für die Beurteilung der Gefäßsteifigkeit in Patient:innen mit HHT bestimmt.

Methoden: Es wurden die sonographischen Messwerte und Befunde sowie die Ergebnisse der Pulswellenanalyse ausgewertet, die bei 23 Patient:innen mit HHT in der Medizinischen Poliklinik der Charité erhoben wurden.

Ergebnisse: Von den 23 untersuchten Patient:innen wiesen 15 eine Leberbeteiligung auf. Bei nahezu allen konnten hepatische Gefäßanomalien sowie erweiterte und geschlängelte Leberarterien detektiert werden. Im CW-Doppler zeigte sich hier ein gesteigerter Fluss mit hoher systolischer und diastolischer Flussgeschwindigkeit als Folge intrahepatischer arteriovenöser Shunts. Bei neun Patient:innen fanden sich Zeichen von Herzversagen als Hauptmanifestation des Leberbefalls.

Darüber hinaus wurden anatomische Varianten der Leberarterie, fokale Leberläsionen, diffuse Leberparenchymveränderungen sowie sämtliche relevante abdominelle Gefäßanomalien erfasst.

Schlussfolgerungen: Die Dopplersonographie, einschließlich der ADF- und SMI-Sonographie, ist das optimale bildgebende Verfahren für Screening, Diagnose und Verlaufskontrolle von Gefäßanomalien in der Leber und deren hämodynamischen Effekten bei HHT. Insbesondere erlaubt die SMI-Sonographie die Darstellung kleiner Gefäßanomalien mit niedrigem Blutfluss, die mit konventionellem Doppler nicht detektiert werden können.

Das systematische Screening des Leberbefalls bei HHT ist für die Frühdiagnose entscheidend, da rechtzeitige Interventionen die Prognose der Betroffenen verbessern können. Für das diagnostische Vorgehen schlagen wir einen Algorithmus vor.

Schließlich wird in dieser Arbeit zum ersten Mal die „relative Stenose“ des Truncus coeliacus beschrieben, die pathognomonisch für die HHT sein könnte.

Abstract

Background and aims: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu–Osler–Weber disease is a rare autosomal dominant disorder characterized by angiodysplastic lesions ranging from small telangiectases to hemodynamically relevant vascular shunts. It can affect the skin, the lungs, the liver, the gastrointestinal tract, or the nervous system.

Liver involvement consists of vascular malformations resulting in arteriovenous, arterioportal or portosystemic shunts. Clinical manifestations depend on the type of shunting. Complications are associated to high morbidity and mortality; therefore, early diagnosis and adequate symptom management are important prognostic factors.

The main aim of this study was to describe the broad spectrum of vascular liver malformations detectable with different Doppler ultrasonographic techniques: conventional Doppler, *Advanced Dynamic Flow* (ADF) as well as *Super Microvascular Imaging* (SMI). We also integrated abdominal sonographic and echocardiographic findings to evaluate the hemodynamic relevance of liver involvement in HHT. Additionally, we used pulse wave analysis to assess arterial stiffness in patients with HHT.

Methods: We studied the Doppler ultrasonographic and echocardiographic findings as well as the pulse wave velocity of 23 patients with HHT examined at the Medical Outpatient Department of the Charité.

Results: We found liver involvement in 15 of 23 patients, mostly women. In nearly all we detected hepatic vascular abnormalities in various degrees as well as dilated and tortuous hepatic arteries. Both presented a high-speed flow with increased peak systolic and enddiastolic velocity as a result of intrahepatic arteriovenous fistulas. Nine patients showed signs of heart failure as the most frequent clinical presentation of liver involvement.

Moreover, we assessed for anatomic variations of the hepatic artery, focal liver lesions, diffuse parenchymal liver diseases as well as all relevant abdominal vascular anomalies.

Conclusions: Doppler sonography, including ADF and SMI sonography, is the ideal imaging tools for screening, diagnosis and follow up of liver involvement in HHT and its hemodynamic effects. SMI ultrasound provides visualization of small vascular abnormalities with limited flow, which conventional Doppler fails to detect.

Systematic screening of liver involvement in HHT is crucial for early diagnosis and symptomatic treatment since timely interventions can improve the prognosis of these patients. To this end, we propose an algorithm for screening and follow up of liver involvement for patients with HHT. Finally, we describe for the first time the “relative stenosis” of the coeliac trunk, which could represent another pathognomonic lesion of HHT.

1. EINLEITUNG

1.1 Grundlagen der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT)

1.1.1 Epidemiologie, Molekulargenetik und Pathophysiologie

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch als Rendu-Osler-Weber-Syndrom oder Morbus Osler bekannt, ist eine genetische Krankheit mit autosomal-dominantem Erbgang, die durch Gefäßanomalien von Haut-, Schleimhäuten und verschiedenen inneren Organen charakterisiert ist.

Die geschätzte Prävalenz beträgt 1-2 Fälle per 10,000 (1-4) mit erheblichen regionalen Unterschieden und womöglich einer hohen Dunkelziffer. Somit handelt es sich um eine seltene Erkrankung.

Die pathognomonische Läsion der HHT ist die Teleangiektasie der Haut und der Schleimhäute. Makroskopisch handelt es sich um kleine, rötliche, meist nadelkopfgroße Läsionen („*Osler spots*“), die unter mechanischem Druck abblassen (Abbildungen 1-3) und auf physische Reize bluten können. Diese entstehen durch die progressive Dilatation und Elongation einer postkapillären Venole, die schließlich direkt mit einer Arteriole fusioniert und das Kapillarbett umgeht (3, 5). Diese gestörte Angiogenese führt zur Bildung arteriovenöser Verbindungen (arteriovenöse Malformationen, Shunts oder Fistel), die auch in anderen Organsystemen als Haut und Schleimhäute auftreten und zu symptomatisch relevanten Blutungen, Perfusionsstörungen und/oder hämodynamischen Veränderungen führen können. Gefäßanomalien wurden bislang in der Leber (6), in den Lungen (7), im Gastrointestinaltrakt (8) und im zentralen Nervensystem (9) beschrieben.

Die genetische Grundlage dieser Erkrankung sind Mutationen an verschiedenen Genen, die in allen Endothelzellen exprimiert werden und für Proteine kodieren, die in der Angiogenese eine entscheidende Rolle spielen.

Die häufigsten Mutationen betreffen die Gene *ENG* (10, 11) und *Activin A Receptor-like Type 1 (ACVRL1)* (12, 13), die jeweils für die Proteine Endoglin und *Activin Receptor-Like Kinase-1 (ALK-1)* kodieren und der HHT-Typ 1 bzw. 2 zugeschrieben werden. Beide Proteine sind in der Signalkaskade des *Transforming Growth Factor β* (TGF- β) involviert (14). TGF- β ist in verschiedenen Prozessen der Entwicklung und Reparatur der Endothelzellen (Proliferation, Differenzierung, Migration, Adhäsion, Apoptose) beteiligt. Mutationen dieses Signalwegs führen zu zahlreichen Erkrankungen inkl. Neoplasien.



Abbildung 1. Erhabene Gefäßkonglomerate (Teleangiektasien) an der Zunge einer 57-jährigen Patientin mit HHT.



Abbildung 2. „Osler Spots“ an den Fingerspitzen eines 86-jährigen Patienten mit HHT.



Abbildung 3. Diffuse Teleangiektasien am Ohr eines 86-jährigen Patienten mit HHT.

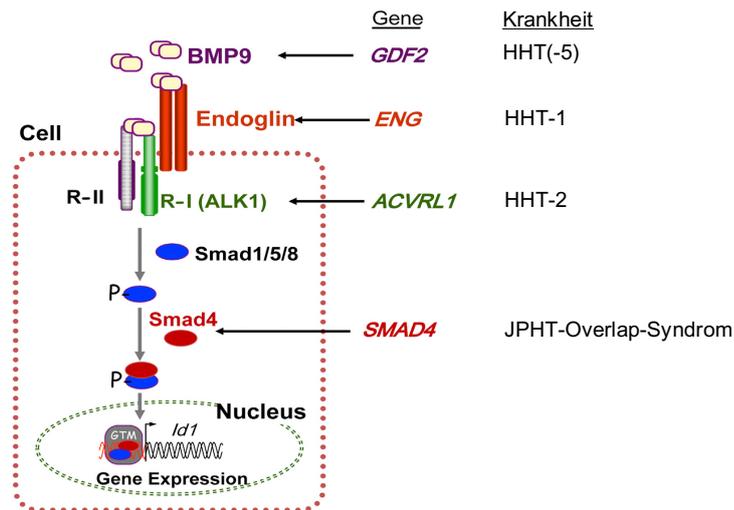


Abbildung 4. Schematische Darstellung des TGF- β -Rezeptorkomplexes und der TGF- β -Signalkaskade. TGF- β bindet R-II und aktiviert somit R-I (ALK-1) durch Phosphorylation. Endoglin stellt einen weiteren Ko-Rezeptor dar. Der aktivierte R-I (ALK-1) leitet das Signal über nachgeordnete zytoplasmatische Signalmoleküle der Smad-Familie weiter. Smad4 bildet einen Komplex mit Smad1/5/8 und transloziert als Komplex in den Zellkern, um die Genexpression durch direkte Bindung an die DNA zu regulieren. Endoglin ist bei der **HHT-1** und ALK-1 bei der **HHT-2** mutiert. Mutationen von Smad4 finden sich beim **JPHHT-Overlap-Syndrom**.

BMP9 ist ein Wachstumsfaktor, der sowohl Endoglin als auch R-II binden und aktivieren kann.

Quellen: modifiziert nach Wooderchak-Donahue et al., *The American Journal of Human Genetics* 2013, S. 536, Figure 5. *BMP9 and the TGF- β Signaling Pathway* (15). This figure was adapted from Figure 2 in Fernandez et al., *Clin Med Res.* 2006, S. 68, Figure 2. *Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF-beta signaling pathway* (14).

Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags und von Marshfield Clinic (Copyright 2006).

Abkürzungen:

<i>ACVRL1</i>	<i>Activin A Receptor-like Type 1</i> (kodiert für ALK-1)
ALK-1	<i>Activin Receptor-Like Kinase-1</i>
BMP9	<i>Bone Morphogenetic Protein 9</i>
<i>ENG</i>	Gen, das für Endoglin kodiert
<i>GDF2</i>	<i>Growth Differentiation Factor 2</i>
HHT-1	Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie Typ 1
HHT-2	Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie Typ 2
HHT(-5)	Hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie mit Mutation des Gens <i>GDF2</i>
JPHHT	Juvenile Polyposis-hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie
R-I	Rezeptor I
R-II	Rezeptor II
<i>Smad4</i>	<i>Mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
TGF- β	<i>Transforming Grow Factor β</i>

Die Gene für Endoglin und ALK-1 kodieren für Transmembranproteine, die zum TGF- β -Rezeptorkomplex der Endothelzellen gehören. Die Funktion dieser Proteine in der TGF- β -Signalkaskade wird in Abbildung 4 schematisch erläutert.

Es wird geschätzt, dass 1-2 % der HHT-Fälle durch Mutationen im Smad4-Tumorsupressor-Gen verursacht werden (16, 17). Smad4 ist ebenfalls in der TGF- β -Signalkaskade involviert (Abbildung 4) und mit mehreren Krankheiten assoziiert, insbesondere mit dem Juvenile-Polyposis-Syndrom. Smad4-Mutationen sind nicht nur bei Patient:innen mit HHT sondern auch in Familien mit einem kombinierten Juvenile Polyposis-hereditäre hämorrhagische

Teleangiektasie-Syndrom (JP-HHT-Syndrom) dokumentiert worden. Solche Patient:innen zeigen Symptome beider Krankheiten (gastrointestinale Blutungen, Anämie, erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome in jüngerem Alter).

Weitere seltene Loci für HHT sind auf den Chromosomen 5 (18), 7 (19) und 10 (15) nachgewiesen worden, allerdings ist nur das Gen auf Chromosom 10 identifiziert worden. Es handelt sich um *Growth Differentiation Factor 2 (GDF2)*, das für den Wachstumsfaktor *Bone Morphogenetic Protein 9 (BMP9)* kodiert und ebenfalls Teil des TGF- β -Signalwegs ist (Abbildung 4). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der bislang identifizierten genetischen Mutationen bei der HHT und deren Häufigkeit.

Tabelle 1. Übersicht der bekannten genetischen Mutationen bei der HHT.

Typ	Häufigkeit	Genlocus	Gename	Protein	Funktion	Prädominanter Phänotyp
HHT-1	39-59 %	9q33-34	<i>ENG</i> (10, 11)	Endoglin	TGF- β Signalkaskade	Schwerer Verlauf, Lungenbeteiligung, ZNS-Beteiligung
HHT-2	25-57 %	12q13.13	<i>ACVRL</i> (12, 13)	ALK-1	TGF- β Signalkaskade	Leberbeteiligung, pulmonale Hypertonie
HHT-3	-	5q31.3-q32	<i>Unbekannt</i> (18)	-	-	Leberbeteiligung
HHT(-4)	-	7p14	<i>Unbekannt</i> (19)	-	-	-
HHT(-5)	3 Fälle	10q11.22	<i>GDF2</i> (15)	BMP9	TGF- β Signalkaskade	-
JPHT	1-2 %	18q21.1	<i>SMAD4</i> (16, 17)	Smad4	TGF- β Signalkaskade	mit Juveniler Polyposis assoziiert

Abkürzungen:

<i>ACVRL1</i>	<i>Activin A Receptor-like Type 1</i>
ALK-1	<i>Activin Receptor-Like Kinase-1</i>
BMP9	<i>Bone Morphogenetic Protein 9</i>
<i>ENG</i>	Gen, das für Endoglin kodiert
<i>GDF2</i>	<i>Growth Differentiation Factor 2</i>
HHT-1	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Typ 1
HHT-2	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Typ 2
HHT-3	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie Typ 3
HHT(-4)	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie mit Mutation im Genlocus 7p14
HHT(-5)	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie mit Mutation des Gens <i>GDF2</i>
JPHT	Juvenile Polyposis-Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
Smad4	<i>mothers against decapentaplegic homolog 4</i>
TGF- β	<i>Transforming Grow Factor β</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Die HHT weist drei Charakteristika auf, die untypisch für eine klassische genetische Erkrankung sind:

1. Obwohl der Gendefekt in allen Endothelzellen des Körpers vorkommt, sind nur einige, bestimmte Organsysteme von der Krankheit betroffen. Der Grund dafür ist bislang unbekannt.
2. Es besteht keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation (**klinische Variabilität**). Daher können zum Beispiel betroffene Mitglieder einer Familie oder Patient:innen mit derselben genetischen Mutation sehr unterschiedliche Phänotypen und/oder Ausprägungen der Erkrankung zeigen.

Es ist zwar bekannt, dass pulmonale und zerebrale arteriovenöse Malformationen (AVM) bei Patient:innen mit einer Mutation des *ENG* (HHT-1) und hepatische AVM sowie eine Form der pulmonalarteriellen Hypertonie bei Patient:innen mit einer Mutation des *ALK-1* (HHT-2) häufiger auftreten, aber diese Assoziationen sind nicht absolut (20-23). Die pulmonale Hypertonie, eine seltene klinische Manifestation der HHT, ist überwiegend bei der HHT-2 aber auch bei der HHT-1 beschrieben worden (24, 25). Bei Patienten mit HHT-3 wird ein erhöhtes Risiko für hepatische AVM beschrieben (26).

Der phänotypischen Variabilität scheint nicht die genetische Heterogenität (unterschiedliche Phänotypen je nach Locus oder Typ der Mutation desselben Gens) zugrunde zu liegen. Eine wichtige neue Hypothese basiert auf den sogenannten „*genetic modifiers*“. Hierbei handelt es sich um angeborene Varianten anderer, meist unbekannter Gene, die die Ausprägung (Phänotyp) einer Krankheit mildern oder exazerbieren (23, 27).

3. Die Symptome treten im Laufe des Lebens progressiv auf (**altersassoziierte Penetranz**), typischerweise ab dem 30. Lebensjahr. Auch dafür liegt bis dato noch keine Erklärung vor. Die letzten zwei Charakteristika erschweren die Diagnosestellung, insbesondere in den ersten Lebensdekaden, erheblich.

Die Pathophysiologie der HHT ist noch heute nicht vollständig erklärt. Mäuse mit *Loss-of-Function*-Mutationen der Genen *ACVRL1* und *ENG* entwickeln schwere vaskuläre Anomalien und sterben im Uterus. Mäuse, die hemizygot für *ENG* sind, zeigen Teleangiektasien, Epistaxis sowie auch viszerale Gefäßmalformationen (28-31). Bis dato scheint die Haploinsuffizienz dieser Gene und somit die unzureichende Produktion der entsprechenden Proteine ursächlich für die Pathogenese der HHT zu sein (14, 32, 33). Die Beobachtung, dass die Expression von Endoglin in AVM im Vergleich zum umgebenden Gewebe nicht reduziert ist, spricht allerdings gegen diese Hypothese (34).

Es wird spekuliert, dass die oben genannten genetischen *Loss-of-Function*-Mutationen in einer Dysregulation der Angiogenese im Rahmen von Reparaturprozessen resultieren. Daraufhin entstanden abnormale arteriovenöse Verbindungen, die ausschließlich bestimmte Organe betreffen und von kleinen Teleangiektasien zu größeren, hämodynamisch relevanten Fisteln reichen.

1.1.2 Diagnose

Aufgrund der breiten klinischen Variabilität der Erkrankung mit teilweise sehr milden Verläufen wird die Prävalenz der HHT möglicherweise weltweit unterschätzt. Daher haben in der Vergangenheit viele Autoren versucht, diagnostische Algorithmen zu entwickeln mit dem Ziel, die Diagnosestellung zu erleichtern (1). *Shovlin et al.* haben 2000 klinische Kriterien entwickelt (**Curaçao-Kriterien**), die erlauben, die Diagnose dieser Erkrankung lediglich anhand klinischer Merkmale sicherzustellen (35). Diese sind:

1. Spontan auftretende, rezidivierende Epistaxis.
2. Mukokutane Teleangiektasien an typischen Stellen (Finger, Zehen, Nagelbett, Ohren, Lippen, Zunge, Nase und Nasenschleimhaut).
3. Viszerale Beteiligung (Lungen, Gastrointestinaltrakt, Leber, Nervensystem)
4. Positive Familienanamnese (mindestens ein:e Familienangehörige:r ersten Grades mit gesicherter Diagnose von HHT).

Die Diagnose ist gesichert, wenn mindestens drei von vier klinischen Merkmalen vorhanden sind. Wenn nur zwei Kriterien erfüllt sind, ist die Diagnose wahrscheinlich. Bei einem erfüllten Kriterium ist das Vorliegen einer HHT unwahrscheinlich.

Die klinische Diagnose der HHT wird dadurch erschwert, dass verschiedene klinische Manifestationen in unterschiedlichem Alter auftreten können. Häufig entwickeln sich Symptome bei Frauen erstmalig im Rahmen der ersten Schwangerschaft aufgrund der Zunahme des Herzminutenvolumens und bilden sich meistens nach der Entbindung wieder zurück (36).

Die molekulargenetische Diagnostik ist teuer, nicht überall verfügbar und wird daher selten veranlasst. Sie ist aber für die Frühdiagnose von Familienmitgliedern wichtig.

Die Relevanz der Frühdiagnose ist umstritten, da keine kurative Therapie der HHT zur Verfügung steht. Nichtsdestotrotz könnte die frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen zur Symptomkontrolle (zum Beispiel die Embolisation einer pulmonalen AVM) die Morbidität und Mortalität reduzieren (37). Darüber hinaus würde eine negative Testung unnötige Untersuchungen und Angst vermeiden.

Es ist zu verzeichnen, dass nicht alle für HHT ursächlichen genetischen Mutationen bekannt sind. Daher schließt eine negative molekulargenetische Testung die Krankheit nicht aus, wenn das klinische Bild suggestiv ist.

In der Regel erfolgt die molekulargenetische Diagnostik nach einer genetischen Beratung. Insbesondere bei Frauen in gebärfähigem Alter ist eine sichere Diagnose wünschenswert, um Screening-Maßnahmen (insbesondere für pulmonale und spinale AVM) rechtzeitig einleiten und das Schwangerschaftsrisiko einschätzen zu können.

1.1.3 Klinische Manifestationen und Komplikationen

Die HHT wurde erstmalig durch Rendu in Frankreich (38), Osler in den U.S.A. (39) und Weber im Vereinigten Königreich (40) als Trias rezidivierende Hämorrhagien, Teleangiektasien der Haut und der Schleimhäute und Heredität beschrieben. Die Bezeichnung „hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie“ (HHT) wurde 1909 von Hanes eingeführt (41).

Das klinische Bild der HHT ist vielfältig. Die häufigste klinische Manifestation (> 90 %), die meistens bereits in Kindes- oder Jugendalter auftritt, ist die spontan rezidivierende **Epistaxis** (3, 42-44). Der Schweregrad und die Häufigkeit der Epistaxis variieren sehr. In schweren Fällen ist das Leben der Patient:innen stark beeinträchtigt und nicht selten entsteht infolgedessen eine behandlungsbedürftige Anämie. Auf dem Boden der Epistaxis sind Teleangiektasien der Nasenschleimhaut, die aufgrund mangelnder elastischer Fasern sehr leicht rupturieren und zu Nasenbluten führen.

Gastrointestinale Blutungen finden sich in 15-30 % der Betroffenen, meistens ab dem 50. Lebensjahr (42, 45, 46). Ursache hierfür sind Teleangiektasien überwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt, die typischerweise rezidivierend, sickernd bluten und zur chronischen Anämie führen. Schwere, lebensbedrohliche gastrointestinale Blutungen wurden in der Literatur selten beschrieben (42). Alter, Tabakrauchen und Mutationen des Gens *ENG* sind mit einer Beteiligung des Gastrointestinaltrakts bei der HHT assoziiert (46).

Eine **Eisenmangelanämie** infolge der chronischen Blutung aus der Nase und/oder aus dem Gastrointestinaltrakt findet sich in circa 50 % der Betroffenen (45, 47).

Zerebrale arteriovenöse Malformationen (CAVM) sind meistens angeboren und können auch im Kindesalter zu Hirnblutungen, Epilepsie und/oder neurologischen Ausfällen führen. Ihre Prävalenz wird mit circa 10 % geschätzt (48). Hingegen treten die AVM in den Lungen und in der Leber erst im Laufe des Lebens auf und können mit der Zeit wachsen. Extrem selten sind spinale AVM (49). Goldstandard für die Diagnose zerebraler und spinaler Gefäßanomalien ist die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie. Therapieoptionen beinhalten die

endovaskuläre Embolisation, die stereotaktische Radiochirurgie sowie die Mikrochirurgie (50, 51).

Pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) sind direkte Verbindungen zwischen Pulmonalarterie und Pulmonalvene, treten in circa 20-40 % der Patient:innen mit HHT auf und sind häufiger bei der HHT-1 (22, 52). Sie stellen intrapulmonale Rechts-Links-Shunts dar und können zu Hypoxie (Belastungsinsuffizienz, Dyspnoe, Zyanose) oder auch paradoxen Embolien mit konsekutiven ischämischen Schlaganfällen oder mit Ausbildung zerebraler Abszesse führen, wenn sie groß genug werden (53). Selten rupturieren die PAVM und verursachen einen Hämatothorax oder Hämoptysen. Hierbei handelt es sich um einen ernsten medizinischen Notfall (54, 55).

Aufgrund der hohen Rate an lebensbedrohlichen Komplikationen der unbehandelten PAVM (4, 37, 56) hat sich in den letzten Jahren das Screening mittels Kontrastmittel-gestützter transthorakaler Echokardiographie bei allen Patient:innen mit HHT als Goldstandard etabliert (57). Dieses ist insbesondere für Frauen im gebärfähigen Alter wichtig, da die PAVM während der Schwangerschaft deutlich zunehmen und symptomatisch werden können (58). Bei Patient:innen mit Verdacht auf PAVM sollte eine weitere Abklärung mittels Kontrastmittel-gestützter Computertomographie erfolgen (59).

Die Leitlinien empfehlen eine Intervention bei PAVM ab 3 mm Durchmesser sowie bei Auftreten von Symptomen (60), wobei unser Zentrum bei asymptomatischen Patient:innen mit kleinen PAVM ein konservatives Prozedere mit regelmäßigen Verlaufskontrollen bevorzugt.

Als Erstlinientherapie kommt die Transkatheter-Embolisation mittels Coiling der afferenten Pulmonalarterie der PAVM in Betracht. Eine zweite Option ist die Transkatheter-Embolisation mittels *Vascular Plug* Systeme (59).

Schließlich werden bei Patient:innen mit bekannten PAVM eine sorgfältige Mundhygiene sowie eine antibiotische Prophylaxe vor Interventionen mit Bakteriämie-Risiko empfohlen (60).

Die **pulmonalarterielle Hypertonie** ist eine seltene (etwas mehr als 100 in der Literatur beschriebene Fälle) aber ernste Komplikation der HHT. Diese kann infolge des Linksherzversagens (postkapillär) auf dem Boden einer High-Output-Herzinsuffizienz oder durch *Remodeling* der kleinen Lungenarterien (präkapillär) entstehen (61, 62). Die postkapilläre Form ist mit hepatischen AVM und die zweite mit verschiedenen *ACVRL1*-Mutationen assoziiert (24, 63). Die rechtzeitige Diagnose und Therapie dieser Komplikation bei Patient:innen mit HHT sind prognostisch relevant (64, 65). Feste Therapie-Prinzipien der pulmonalarteriellen Hypertonie bei der HHT fehlen, weil diese Komplikation selten ist und unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen können. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten,

Phosphodiesterase-Inhibitoren, Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase und Prostazykline kommen als Mono- oder Kombinationstherapie infrage (63).

Die hepatischen Manifestationen der HHT werden im Abschnitt 1.1.4. in Detail diskutiert, weil sie Objekt dieser Studie sind.

Eine Übersicht der möglichen Gefäßveränderungen in verschiedenen Organsystemen, der entsprechenden klinischen Manifestationen sowie deren Prävalenz bietet Tabelle 2.

Es ist schließlich zu verzeichnen, dass auch asymptomatische Verläufe der HHT möglich sind.

Tabelle 2. HHT-assoziierte Gefäßveränderungen und weitere Läsionen der verschiedenen Organsysteme, entsprechende klinische Manifestationen und deren Prävalenz.

Organ(system)	Prävalenz	Gefäßveränderungen, Läsionen	Klinische Manifestationen
Haut und Mucosae	> 50-80 %	<ul style="list-style-type: none"> • Teleangiektasien • Angiome 	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis, > 90 % • Anämie
Leber	> 70 %	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatische Teleangiektasien • Arteriovenöse, portocavale und arteriportale Shunts • Ektasie der Leberarterie • Fokal noduläre Hyperplasie • Noduläre regenerative Hyperplasie • Leberfibrose 	<ul style="list-style-type: none"> • High-Output-Herzinsuffizienz • Portale Hypertension • Biliäre Nekrose • Leberfibrose • Portosystemische Enzephalopathie • Mesenterialarterie Steal-Syndrom
Lungen	ca. 50 %	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriovenöse Malformationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Paradoxe Embolien und zerebrale Abszesse • Rechts-Links-Shunt und Hypoxie
Gastrointestinaltrakt	10-33 %	<ul style="list-style-type: none"> • Teleangiektasien • Angiome • Gefäßektasien 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Hämorrhagien • Anämie
Zentrales Nervensystem	10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Arteriovenöse Malformationen (meistens kongenital) • Aneurysmen 	<ul style="list-style-type: none"> • Intrakranielle Blutungen

1.1.4 Leberbeteiligung und deren klinische Manifestationen

Die Prävalenz der Leberbeteiligung bei der HHT wurde für Jahrzehnten erheblich unterschätzt, weil die meisten Patient:innen mit hepatischen AVM lebenslang asymptomatisch bleiben und nur bis zu einem Viertel der Betroffenen im Laufe des Lebens Symptome entwickeln (66-68). Enorme Fortschritte in der Diagnostik hepatischer Manifestationen der HHT haben immer sensitivere bildgebende Verfahren sowie die wachsende Expertise der Untersuchenden bewirkt, so dass unterschiedliche neuere Studien eine Prävalenz der Leberbeteiligung bis zu 70-80 % beschreiben konnten (66, 68, 69). Bekannt ist auch eine höhere Prävalenz des Leberbefalls sowie

der symptomatischen Manifestationen hepatischer AVM bei Frauen als bei Männern sowie bei älteren Menschen (70).

Unter Leberbeteiligung werden in der Regel hauptsächlich hepatische Gefäßanomalien verstanden, wobei die hepatischen Manifestationen der HHT deutlich vielfältiger sind.

Caselitz *et al.* haben 2003 sonographische Kriterien für die Diagnose der Leberbeteiligung bei der HHT erarbeitet, die den Durchmesser und den Verlauf der Leberarterie, die intrahepatische arterielle Hypervaskularisierung (siehe Definition in Tabelle 3a, S. 42), duplexsonographisch bestimmte Perfusionsparameter sowie weitere morphologische Variablen (Durchmesser der Pfortader und der Lebervenen, Hepatomegalie, Leberumbauzeichen) umfassen (Abbildung 5 und (71)).

Major criteria
Dilated common hepatic artery >7 mm (inner diameter)
Intrahepatic arterial hypervascularization
Minor criteria
V_{\max} of the proper hepatic artery >110 cm/s
RI of the proper hepatic artery <0.60
V_{\max} of the portal vein >25 cm/s
Tortuous course of the extrahepatic hepatic artery
Facultative findings
Dilated portal vein >13 mm
Dilated liver veins >11 mm
Hepatomegaly >15 cm in midclavicular line
Nodular liver margin

Abbildung 5. Sonographische Kriterien der Leberbeteiligung bei der HHT.

Quelle: Caselitz *et al.*, *Hepatology* 2003, S. 1144, Table 3. *Sonographic Criteria for the Hepatic Involvement in HHT* (71). Mit freundlicher Genehmigung des Verlags Wolters Kluwer Health, Inc.

Abkürzungen:

V_{\max} maximale Flussgeschwindigkeit
RI Resistance Index

Die **Arteria hepatica propria** und die **Arteria hepatica communis** sind bei der HHT häufig erweitert. In der Allgemeinbevölkerung beträgt der Durchmesser der extrahepatischen Arteria hepatica normalerweise < 5 mm, der Durchmesser der intrahepatischen A. hepatica < 1,5 mm (72, 73). Typisch für HHT ist nicht nur der erweiterte und schwankende Durchmesser der Arteria hepatica intra- und extrahepatisch, sondern auch der geschlängelte Verlauf sowie der gesteigerte systolische und diastolische Fluss bis zur Turbulenz mit Aliasing. Diese Merkmale stellen der indirekte Nachweis arteriovenöser Shunts („Kurzschlüsse“) dar, die zu einem erheblich reduzierten, intrahepatischen vaskulären Widerstand und somit zu einem erhöhten intrahepatischen Blutfluss führen.

Die häufigsten Gefäßanomalien in der Leber (> 70 %) sind **arteriovenöse** (zwischen Leberarterie und Lebervenen) und **arterioportale** (zwischen Leberarterie und Portalvene) **Shunts**. Portosystemische Shunts (zwischen Portalvene und Lebervenen oder Vena cava inferior) sind seltener (66, 74). Histopathologisch können solche Gefäßanomalien mikroskopisch (ektatische Sinusoide, hepatische Teleangiektasien) oder makroskopisch (größere und komplexere vaskuläre Anomalien) sein. Vermutlich stellen beide Manifestationen zwei unterschiedliche Stadien der Leberbeteiligung dar. Die Gefäßanomalien in der Leber sind bei der HHT typischerweise multipel und diffus. Vereinzelte Läsionen können aber auch vorkommen.

Fokal noduläre Hyperplasien (FNHs) sind hundertfach häufiger bei Patient:innen mit HHT als in der Allgemeinbevölkerung (68, 75). Diese Läsionen sind die zweithäufigsten gutartigen fokalen Leberläsionen nach den Hämangiomen (76-78) und entstehen als Antwort auf alterierte Perfusionsverhältnisse infolge arteriovenöser Fehlbildungen in der Leber (79, 80). Deren Morphologie ist charakteristisch und wurde durch Prof. Dr. med. W. Wermke anhand der früharteriellen Phase der Kontrastmittel-gestützten Sonographie in Typ Ia, Ib und II klassifiziert (81): Typ Ia FNHs definieren sich durch eine zentrale sternförmige Narbe mit einer darin verlaufenden Arterie aus der in Bindegewebssepten radspeichenartig verlaufende Blutgefäße zentrifugal stammen. Bei Typ Ib FNHs zeigt sich kein zentraler, sondern ein exzentrischer, oft korbartiger Verzweigungstyp der versorgenden Arterie. FNH vom Typ II sind selten und weisen weder eine weite zuführende Arterie noch deren radspeichenartige Verästelung auf (teleangiektatische FNH).

Frauen (mit aber auch ohne HHT) weisen häufiger und größere FNHs als Männer (82). Die Hypothese des Einflusses der weiblichen Sexualhormone ist umstritten. Es ist wichtig, FNHs von anderen fokalen Leberläsionen diagnostisch zu differenzieren, weil sie immer gutartig sind und meistens keine Therapie benötigen. Selten verdrängen sehr große FNHs benachbarte Strukturen und müssen daher entfernt werden (83). Eine diagnostische Leberbiopsie ist bei Patient:innen mit HHT aufgrund des erhöhten Blutungsrisiko kontraindiziert (84). Die Diagnostik soll daher idealerweise lediglich anhand bildgebender Verfahren erfolgen. Die Kontrastmittel-gestützte Sonographie und in den letzteren Jahren die SMI-Sonographie (*Superb Microvascular Imaging*) haben sich als vielversprechende Methoden für die Diagnostik von FNHs etabliert, weil sie in der Lage sind, das typische Perfusionsmuster dieser Läsionen darzustellen (85-87).

Die klinischen Manifestationen des Leberbefalls bei der HHT sind in der Literatur sehr gut illustriert worden. Die Relevantesten sind die High-Output-Herzinsuffizienz, die portale Hypertension und die biliäre Ischämie.

Abbildung 6 bietet eine schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen, die zu unterschiedlichen Komplikationen der Leberbeteiligung bei der HHT führen.

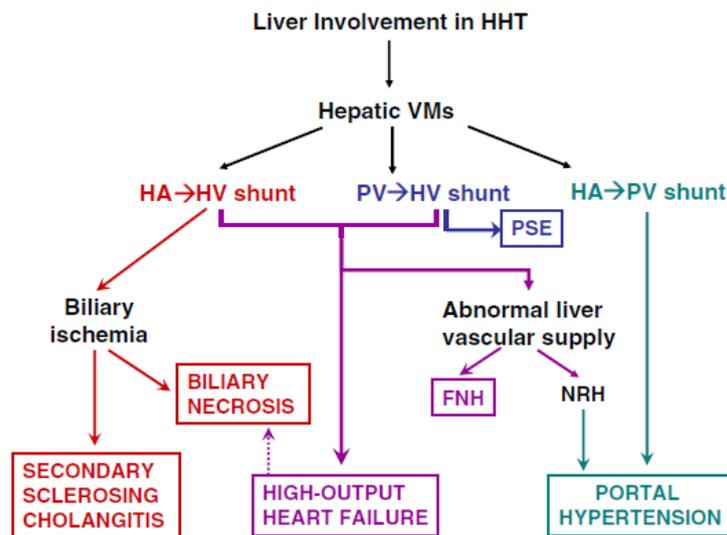


Abbildung 6. Schematische Darstellung der pathophysiologischen Mechanismen, die zu unterschiedlichen Komplikationen der Leberbeteiligung bei der HHT führen.

Quelle: G. Garcia-Tsao, Journal of Hepatology 2007, S. 502, Figure 1. *Pathogenesis of the different presentations of liver involvement by hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (70)*. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags.

Abkürzungen:

HA → HV	Arteriovenöser Shunt (<i>hepatic artery to hepatic vein</i>)
PV → HV	Portocavaler Shunt (<i>portal vein to hepatic vein/Vena cava inferior</i>)
HA → PV	Arterioportaler Shunt (<i>hepatic artery to portal vein</i>)
PSE	Portosystemische Enzephalopathie
FNH	Fokal noduläre Hyperplasie
NRH	Noduläre regenerative Hyperplasie

Die **High-Output-Herzinsuffizienz** ist die häufigste (bis 60 %) klinische Manifestation von arteriovenösen Malformationen in der Leber und die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei der HHT (65, 70). Diese Kurzschlüsse zwischen Leberarterien und Lebervenen resultieren in einer Erhöhung des Blutflusses durch die Leber, die das venöse System und schließlich das rechte Herz chronisch belastet. Patient:innen mit High-Output-Herzinsuffizienz weisen erhöhte Herzzeitvolumina und in der Regel auch Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auf (88-90). Es handelt sich meistens um Frauen im mittleren Erwachsenenalter. Typische Symptome sind Belastungsinsuffizienz, Dyspnoe, Orthopnoe, periphere Ödeme und Aszites. Diese können in der Schwangerschaft erstmalig auftreten oder zunehmen (36).

Die Diagnose ist häufig schwierig und verzögert, auch weil die Symptomatik zunächst auf die chronische Anämie zurückgeführt wird. Eine High-Output-Herzinsuffizienz wird stufenweise mittels Echokardiographie, laborchemischer Parameter (insbesondere *brain natriuretic peptide*) und Rechtsherzkatheter diagnostiziert (60, 70, 89).

Die **portale Hypertension** ist seltener als die High-Output-Herzinsuffizienz (13-17 %) und wird meistens in Zusammenhang mit intrahepatischen arterioportalen Fisteln diagnostiziert (66, 70, 91). Diese führen zu einer Widerstandserhöhung im Portalsystem und können mit der Zeit zu Flussumkehr in der Pfortader führen. Eine zweite, klinisch weniger relevante Ursache der portalen Hypertension stellt die noduläre regenerative Hyperplasie dar (siehe Abschnitt 4.2) (88). Schließlich kann die portale Hypertension auch infolge des High-Output-Herzversagens entstehen.

Typische Symptome der portalen Hypertension sind Aszites und Varizenblutungen. Die Diagnostik und Therapie unterscheiden sich nicht von denen der portalen Hypertension auf dem Boden einer Leberzirrhose.

Die **biliäre Nekrose** ist eine seltene (< 20 Fälle in der Literatur beschrieben) aber lebensbedrohliche Komplikation des Leberbefalls bei der HHT (92-94). Die Betroffenen geben plötzlich auftretende Schmerzen im rechten Oberbauch an und weisen Zeichen der Cholestase (Ikterus, erhöhte AP) und häufig auch der Cholangitis (Fieber, erhöhte Entzündungswerte, Sepsis) auf. Während die Hepatozyten eine doppelte Gefäßversorgung haben (Leberarterie und Pfortader), werden die Cholangien ausschließlich durch Äste der Leberarterie versorgt. Daher führt die Bildung arteriovenöser oder arterioportaler Shunts in der Leber zur Hypoperfusion und Hypoxie des peribiliären Plexus und zur ischämischen Cholangiopathie (95, 96). Im Rahmen dieses Zerfalls der Cholangiozyten können Biliome oder Abszesse entstehen.

Die biliäre Nekrose ist ein medizinischer Notfall und stellt einen Grund für eine notfallmäßige Lebertransplantation dar. Prinzipien der Therapie bei selbstlimitierenden Fällen sind Analgetika und bei Infektzeichen Antibiotika.

Weitere mögliche, aber seltene klinische Manifestationen sind die portosystemische Enzephalopathie und das Steal-Syndrom der Arteria mesenterica superior.

Die **portosystemische Enzephalopathie** ist in der Literatur bei < 10 Patient:innen beschrieben worden, die intrahepatische portosystemische Fistel aufwiesen (70, 97-99). Pathogenese, Diagnostik und Therapie dieser Komplikation sind ähnlich wie bei der hepatischen Enzephalopathie infolge der Leberzirrhose.

Der pathophysiologische Mechanismus des **Steal-Syndroms der Arteria mesenterica superior** beruht auf einer Strömungsumkehr in der Mesenterialarterie aufgrund ausgeprägter hepatischer AVM mit relevantem Widerstandsabfall in der Leberarterie und im Truncus coeliacus. Sie manifestiert sich mit Angina abdominalis. Es sind insgesamt 4 Fälle in der Literatur beschrieben worden, die mittels Embolisation der Leberarterie mit unschlüssigen Ergebnissen behandelt wurden (100, 101).

Schließlich werden bei Patient:innen mit schwerer Leberbeteiligung bei der HHT häufig Leberumbauzeichen beobachtet (80, 88, 102). Histopathologisch handelt es sich um eine Kombination von **Fibrose** und **nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH)**, die zur falschen Diagnose „Leberzirrhose“ führen kann (80, 102). Der Unterschied zwischen Leberfibrose bei der HHT und Leberzirrhose wird in der Diskussion erläutert (Abschnitt 4.2). Eine Leberzirrhose bei der HHT-Patient:innen ist meist viraler Genese und mit Komplikationen von Bluttransfusionen in Zusammenhang gebracht.

1.1.5 Prognose und Therapie

Die Prognose wird durch die Beteiligung der inneren Organe bestimmt. Einige Studien weisen auf eine allgemein reduzierte Lebenserwartung im Vergleich zu Menschen ohne HHT hin (37, 56), während eine dänische Arbeit, die auf die 20-Jahre Überlebensrate fokussierte, keinen relevanten Unterschied fand (103).

Da Morbidität und Mortalität infolge von Komplikationen der HHT erheblich sind, wird davon ausgegangen, dass die frühzeitige Diagnose und Einleitung therapeutischer Maßnahmen zur Symptomkontrolle und zur Prävention von Komplikationen die Prognose verbessern, obgleich kontrollierte randomisierte klinische Studien hierzu fehlen (37).

Das therapeutische Management der HHT ist ein komplexes Thema aufgrund der Beteiligung mehrerer Organe sowie der ständigen Entwicklung neuer Therapiekonzepte.

Die Therapieprinzipien der portalen Hypertension, der biliären Nekrosen, des Steal-Syndroms der Mesenterialarterie, der pulmonalarteriellen Hypertonie, der portosystemischen Enzephalopathie, der pulmonalen und der zerebralen AVM sind im vorigen Abschnitt summarisch beschrieben worden.

Das Therapiekonzept für die **Epistaxis** beinhaltet intensive Pflege und Befeuchtung der Nasenschleimhaut (Luftbefeuchtung, Nasenöl, Gel und Salben), hämostatische Maßnahmen und Laserablation. Das Antifibrinolytikum Tranexansäure wird seit einigen Jahren topisch oder systemisch zur Reduktion der Dauer der Epistaxis mit guten Ergebnissen verwendet (104, 105). Die

Langzeiteffekte dieser Therapie, insbesondere in Bezug auf das Thromboserisiko, sind allerdings nicht bekannt. Für eine schwere unstillbare Epistaxis sind die septale Dermoplastik und der Nasenverschluss eine Option (106, 107).

Die bei der HHT-Patient:innen sehr häufig vorliegende **Anämie** wird mit langfristiger Eisensubstitution oder, in schweren Fällen, mittels Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten behandelt.

Interventionelle hämostatische Maßnahmen für **gastrointestinale Blutungen** werden nur zur akuten Behandlung von Notfällen empfohlen, weil die Anzahl an Teleangiektasien im Gastrointestinaltrakt meistens erheblich ist und der Nutzen einer wiederholten lokalen endoskopischen Therapie, zum Beispiel mittels Argon-Plasma-Koagulation, wissenschaftlich nicht belegt ist.

Für Patient:innen mit asymptomatischer **Leberbeteiligung** wird keine Behandlung empfohlen, da sie selten Komplikationen entwickeln (60). Bei klinischen Manifestationen von Gefäßanomalien in der Leber ist das Hauptziel der Therapie prinzipiell die Linderung der Symptome.

Die häufigste Manifestation ist die High-Output-Herzinsuffizienz, deren Behandlungssäulen folgende sind: Blutdruckeinstellung, Herzinsuffizienztherapie (Salzrestriktion, Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Digitoxin), Behandlung von Arrhythmien, Korrektur der Anämie (60, 65). Patient:innen mit High-Output-Herzversagen sprechen in der Regel gut auf die Therapie an und weisen, wenn behandelt, eine gute Prognose auf (65, 88)

Die **transarterielle Embolisation und die Ligatur der Leberarterie** werden aufgrund der hohen Mortalität (10 %) und Komplikationsrate (20 %) nur in Ausnahmefälle und mit palliativem Ansatz durchgeführt (88, 108).

Der Gefäßwachstumsfaktor VEGF (*Vascular Endothelial Grow Factor*) ist überexprimiert in HHT-Mausmodellen und scheint zur Bildung von Gefäßanomalien beizutragen (109, 110). Diese Erkenntnis hat zur Evaluation systemischer antiangiogenetischer Medikamente für die Behandlung der Hämorrhagien bei der HHT geführt. Die beste wissenschaftliche Evidenz hat bislang der gegen VEGF gerichtete monoklonale Antikörper **Bevacizumab** gezeigt, der intravenös in regelmäßigen Abständen verabreicht wird und gute Effekte bezüglich der Reduktion der Epistaxis und der gastrointestinalen Blutungen aufweist (105). Das Nebenwirkungsprofil limitiert sich auf hypertensive Krisen und Proteinurie. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse unter dieser Antikörper-Therapie ist nicht wesentlich erhöht (111). Bevacizumab wird von vielen HHT-Zentren auch zur Reduktion der Symptome der High-Output-Herzinsuffizienz mit guten Ergebnissen *off-label* angewendet (112-114), obwohl randomisierte kontrollierte

Studien noch fehlen. Darüber hinaus mangelt es an wissenschaftlichen Daten über die Sicherheit einer langfristigen Behandlung mit Bevacizumab, da die Symptome nach Absetzen der Therapie wiederkehren.

Die einzige kurative Option bei symptomatischer, auf medikamentöse Therapie nicht ansprechender Leberbeteiligung ist die **Lebertransplantation** (70, 115). Transplantierte Patient:innen zeigen eine Verbesserung der kardiovaskulären Parameter sowie der Lungenfunktion und geben eine bessere Lebensqualität an. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten variieren zwischen 83-92 % (60), wobei die Prognose nach Transplantation aufgrund einer portalen Hypertension sowie einer biliären Nekrose schlechter ist als bei der Transplantation wegen einer High-Output-Herzinsuffizienz. Rezidive sind mögliche, obgleich späte Komplikationen der Lebertransplantation und machen lebenslange Kontrolluntersuchungen nötig (116).

Schließlich haben verschiedene **hormonelle Präparate** (zum Beispiel Tamoxifen und Raloxifen) in klinischen Studien eine Reduktion der Blutungen gezeigt (117, 118). Jedoch haben sich diese Therapien aufgrund des Nebenwirkungsprofils bislang nicht durchgesetzt (thromboembolisches Risiko, Gewichtszunahme, Gynäkomastie bei Männern, Libidoverlust).

1.2 Screening und Diagnostik der Leberbeteiligung bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT)

HHT-Patient:innen mit symptomatischem Leberbefall weisen eine relevante Morbidität und Mortalität auf (65), darum sind die Frühdiagnose und die unverzügliche Einleitung therapeutischer Maßnahmen unumstritten.

Im Gegensatz zu den PAVM besteht allerdings kein einheitlicher Konsensus über die Notwendigkeit eines Screenings für hepatische Gefäßanomalien bei asymptomatischen Patient:innen mit HHT. Das liegt an den fehlenden kurativen Therapieoptionen bis auf die Lebertransplantation. In den zweiten, 2020 veröffentlichten internationalen Leitlinien für die Diagnose und das Management von HHT sind Evidenzgrad und Empfehlungsgrad diesbezüglich niedrig (60).

Hingegen positionieren sich der *Francophone Network for Vascular Liver Disease*, die *French Association for the Study of the Liver (AFEF)*, und der *European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER)* für das systematische Screening von hepatischen vasculären Malformationen mittels der **Duplexsonographie** mit dem Ziel der Frühdiagnose, unabhängig von den Symptomen (119). Gründe dafür sind die Präzision dieses Verfahrens in der Detektion hepatischer Gefäßanomalien (Sensitivität 86-97 %, Spezifität 100 %), die Sicherheit (nicht invasiv), die rasche und breite Verfügbarkeit und die Kosteneffizienz (67, 120).

Sonographisch wird eine erweiterte, geschlängelte Leberarterie als multiple echofreie, tubuläre Strukturen um die Pfortader dargestellt. Gefäßanomalien im Leberparenchym zeigen sich ebenfalls als echofreie, zystenartige Strukturen. Im Farbdoppler stellen sich diese echofreien Gebilde als Blutgefäße dar. Die Spektralanalyse der Flüsse kann den erhöhten Blutfluss mit niedrigem Resistance Index (RI) leicht nachweisen. Die Bestimmung funktionell-hämodynamischer Parameter ist der größte Vorteil der farbkodierten Duplexsonographie im Vergleich zu anderen Schnittbildverfahren in der Diagnostik einer vaskulären Erkrankung wie die HHT.

Die farbkodierte Duplexsonographie ist auch exzellent in der Detektion und Charakterisierung fokaler Leberläsionen. Insbesondere kleinere Leberherde (< 1 cm) sind besser sonographisch als CT- oder MR-morphologisch zu charakterisieren. Der Einsatz der Kontrastmittel-gestützten Sonographie, der Duplexsonographie mit *Advanced Dynamic Flow* sowie der SMI-Sonographie hat die Ortsauflösung und damit die diagnostische Präzision dieses Verfahrens erheblich erhöht. Diese Techniken liefern detaillierte Informationen über die Perfusion dieser Läsionen, was in der Diagnostik der HHT besonders relevant ist.

Die **Computertomographie** hat einen sekundären Stellenwert in der Diagnostik hepatischer Gefäßanomalien bei der HHT im Vergleich zur Sonographie, weil dieses Verfahren teuer und nicht überall verfügbar ist. Zudem werden die Patient:innen mit ionisierender Strahlung und potenziell nephrotoxischem Kontrastmittel belastet.

Die Multidetektor-Computertomographie mit Kontrastmittel erlaubt eine multiphasische Darstellung des gesamten vaskulären Systems der Leber mit hoher Auflösung und wurde daher in relevanten Studien für die Diagnose hepatischer Gefäßmalformationen bei der HHT verwendet (66, 74). Dank dieser Studien wurde zum ersten Mal klar, dass die Prävalenz der Leberbeteiligung bei der HHT viel höher ist als bisher bekannt (> 70 % versus 8 %). Aufgrund der limitierten Anwendung dieses Verfahrens existieren jedoch bislang keine etablierte CT-morphologische Kriterien für die Leberdiagnostik im Rahmen der HHT.

Die **MR-Angiographie** hat sich in der Diagnostik der HHT bislang nicht etabliert. Sie ist zwar hochauflösend und erlaubt ein Screening des gesamten Abdomens (121, 122), aber die Kosten, die eingeschränkte Verfügbarkeit und die limitierte Anwendung bei Patient:innen mit Metallimplantaten erschweren ihre Einsetzbarkeit als Verfahren zum Screening und Verlaufskontrolle.

Die **Angiographie** der Leberarterie galt bis vor wenigen Jahren als Goldstandard in der Diagnostik von Gefäßanomalien der Leber bei der HHT (123). Aufgrund der Invasivität, der Strahlenbelastung sowie der potenziellen Nephrotoxizität des Kontrastmittels wird die Indikation zur

Angiographie heutzutage nur ausnahmsweise gestellt (vor Embolisation oder Lebertransplantation).

Laborchemische Parameter haben keinen Stellenwert im diagnostischen Vorgehen bei der HHT, weil sie nicht spezifisch sind. Sie sind dennoch hilfreich bei Verdacht auf eine biliäre Nekrose oder für die Bestimmung des Schweregrades der Anämie und des High-Output-Herzversagens. Die Leberfunktionsparameter sind meistens auch bei höhergradiger Leberbeteiligung normwertig.

1.3 Zielsetzung der Studie

1.3.1 Hauptziele und Fragestellungen

- a. Systematische und möglichst akkurate Beschreibung hepatischer vaskulärer sowie parenchymatöser Veränderungen und deren hämodynamischer Auswirkungen mittels der Sonographie in einem Kollektiv von Patient:innen mit HHT.
- b. Ermittlung der Häufigkeit der für die HHT typischen Befunde.
- c. Häufigkeitsvergleiche zwischen Frauen und Männern sowie zwischen unterschiedlichen Altersgruppen, wenn statistisch sinnvoll.

1.3.2 Weitere Ziele und Fragestellungen

- d. Erfassung und Beschreibung anatomischer Varianten der Leberarterie und deren Häufigkeit.

Hintergrund und Hypothese:

Anatomische Varianten der Leberarterien bei Patient:innen mit HHT sind von wenigen Autoren bereits beschrieben worden (67, 124, 125), allerdings ist deren Prävalenz unbekannt. Die pathophysiologische Grundlage der HHT stellt eine Dysregulation der Angiogenese dar, die zur Bildung neuer, aberranter Blutgefäße führt. Daher könnte spekuliert werden, dass die Prävalenz aberranter Leberarterien bei Patient:innen mit HHT höher ist als in der Allgemeinbevölkerung. Alternativ könnte die reduzierte arterielle Perfusion der Leber durch die arteriovenösen Shunts die Entstehung dieser aberranten arteriellen Gefäße als Kompensationsmechanismus begünstigen.

- e. Nachweis und Beschreibung weiterer, in der Literatur nicht vorbeschriebener sonographischer Befunde, die pathognomonisch für die HHT sein könnten.

- f. Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit als Surrogatparameter für die Beurteilung der arteriellen Gefäßelastizität bei Patient:innen mit HHT.

Hintergrund und Hypothese:

Histopathologisch weisen Teleangiektasien bei der HHT den Verlust elastischer Fasern sowie die Proliferation von Stressfasern auf (5). Aus diesem Grund vermuteten wir eine reduzierte Gefäßelastizität bei Patient:innen mit HHT.

2. PATIENT:INNEN UND METHODEN

2.1 Studienaufbau, Rekrutierung und Aufklärung der Patient:innen, durchgeführte Untersuchungen

Gegenstand dieser deskriptiven Studie ist eine prospektive Auswertung von sonographischen und echokardiographischen Messwerten und Befunden sowie der Pulswellenanalyse bei 23 Patient:innen mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT), die in der Medizinischen Poliklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum vom 12.05.2020 bis zum 25.06.2021 untersucht wurden.

Die Medizinische Poliklinik betreut seit Jahrzehnten Patient:innen mit HHT überwiegend aus Berlin und Brandenburg, aber auch aus ganz Deutschland. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen erfolgte daher sowohl im Rahmen der Routine-Untersuchungen der bereits bekannten Patient:innen mit HHT als auch mittels aktiver Suche nach Kandidat:innen über die Morbus Osler Selbsthilfe Deutschland. Da es sich um eine autosomal dominante Erbkrankheit handelt, konnten auch Angehörige in die Studie eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien: schriftliche Aufklärung von Patient:innen ab 18 Jahren mit gesicherter Diagnose von HHT nach den Curaçao-Kriterien (35) oder anhand molekulargenetischer Testung in jedem Stadium der Krankheit.

Ausschlusskriterien: Patient:innen, die ihre Einwilligungserklärung nicht erteilten oder der Studienteilnahme widersprachen, Minderjährige oder nicht selbst zustimmende Patient:innen, Patient:innen mit anderen Lebererkrankungen in der Anamnese.

Aufgrund der langen Fahrtzeiten einiger Studienteilnehmer:innen, wurde ein einziger Untersuchungstermin in der Medizinischen Poliklinik vereinbart. Die Patient:innen sollten mindestens zwei Stunden nüchtern sein. Im Rahmen dieses circa dreistündigen Termins wurde von der Studienärztin (auch Studienleiterin) Folgendes durchgeführt:

- Anamneseerhebung
- Körperliche Untersuchung
- Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz
- Abdomensonographie
- Echokardiographie
- Pulswellenanalyse

Die Studieninformation erfolgte ebenfalls durch die Studienärztin mit Hilfe eines Patientenanschreibens. Nach der mündlichen Aufklärung hatten die potenziellen Studienteilnehmer:innen

mehrere Wochen Zeit, Rückfragen zu stellen und ihre schriftliche Einwilligung zu erteilen. Die Studieninformation sowie die Einwilligungserklärung sind als Anhang beigefügt.

Im Falle sehr komplexer und/oder kontrollbedürftiger Befunde wurden ein oder mehrere Kontrolltermine organisiert.

2.2 Anamneseerhebung und Dokumentation

Für diese Studie wurde ein Bogen entwickelt und angewendet, mit dem die wichtigsten Ergebnisse der Anamneseerhebung sowie der körperlichen Untersuchung dokumentiert wurden. Bei Einschluss in die Studie erfolgte eine Pseudonymisierung der Patient:innen mittels Erzeugung eines dreistelligen Zahlencodes durch einen Zufallszahlengenerator. Mit diesem Code wurden die für die Studie relevanten Befunde, Parameter und dazugehörigen Patientendaten gespeichert.

Folgende Daten wurden im Rahmen der Anamnese und der körperlichen Untersuchung erhoben:

Allgemeinanamnese:

- Alter (Jahren)
- Geschlecht
- Größe (m)
- Gewicht (kg)
- Weitere Erkrankungen, insbesondere Leber- und Herzerkrankungen
- Medikation
- Allergien

HHT-bezogene Anamnese:

- Vorhandensein der klinischen Kriterien (Curaçao-Kriterien (35)) für die Diagnose HHT:
 1. Spontane und rezidivierende Epistaxis.
 2. Teleangiektasien der Haut und der Schleimhäute.
 3. Viszerale Beteiligung (bekannte Teleangiektasien im Gastrointestinaltrakt, bekannte zerebrale, spinale, pulmonale und/oder hepatische vaskuläre Malformationen).
 4. Mindestens ein:e Familienangehörige:r ersten Grades mit gesicherter Diagnose HHT.
- Vorliegen einer molekulargenetischen Testung für HHT, und wenn ja, vorhandene genetische Mutation.

- Stattgehabte Blutungen außer Epistaxis.
- Vorhandensein einer Anämie und/oder langfristige Einnahme von Eisenpräparaten.
- Zustand nach vaskulären Interventionen, wie zum Beispiel Coiling einer Lungenarterie.

HHT-bezogene körperliche Untersuchung

- Vorhandensein von Teleangiektasien der Haut (insbesondere an den typischen Stellen: Wangen, Lippen, Ohren, Nase, Fingerspitzen, Nagelbett, Zehen).
- Vorhandensein von Teleangiektasien der Schleimhäute (Nasen- und Mundschleimhaut, Zunge).
- Vorhandensein einer Spleno- und/oder Hepatomegalie.

Bei den Untersuchungen wurde besonderer Fokus auf die klinischen Manifestationen und Komplikationen der Leberbeteiligung bei der HHT gerichtet (insbesondere die High-Output-Herzinsuffizienz, die portale Hypertension und die ischämische biliäre Nekrose).

Einige der eindrucksvollsten Befunde der körperlichen Untersuchung wurden mit dem ausdrücklichen Einverständnis der Patient:innen fotografiert, ohne dass deren Identität zu erkennen ist.

2.3 Sonographische Untersuchungen: apparativ-technische Ausrüstung, Ablauf der Untersuchungen und Befundung

Alle Studienteilnehmer:innen wurden durch die Studienärztin sonographiert, um die Interpretation und Beschreibung der Befunde so einheitlich und vergleichbar wie möglich zu gestalten. Sechzehn Studienteilnehmer:innen erhielten auch eine Abdomensonographie durch Herrn Prof. Dr. med. W. Wermke zur besseren Beurteilung und Beschreibung komplexer Befunde, insbesondere Gefäßanomalien.

Bei der Durchführung und Befundung der Untersuchungen wurden Standards und Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) sowie der *American Society of Echocardiography* angehalten.

Unmittelbar nach der Untersuchung wurde ein schriftlicher Befund erstellt, von dem die Studienteilnehmer:innen zwei Kopien erhielten. Hier wurde auch die sonographische Darstellbarkeit der einzelnen Organe systematisch dokumentiert.

Die Studienärztin besprach die Befunde mit den Patient:innen und leitete weitere Diagnostik und/oder Therapie falls erforderlich ein.

2.3.1 Abdomensonographie

Die Abdomensonographien erfolgten mit zwei Geräten vom Typ Aplio i800 und der konvexen Matrixsonde i8CX1 der Firma Canon Medical Systems (Ottawa, Japan). Die Patient:innen wurden in einer bequemen Rückenlage untersucht und gebeten, bei den Messungen die Luft anzuhalten. Zur besseren Beurteilung der Leber erfolgte ein Teil der Sonographie in Linksseitenlage. Es wurden alle Organe untersucht, die zur Standarduntersuchung gehören, wenngleich der Fokus der Studie abdominelle Manifestationen der HHT waren.

Besondere Aufmerksamkeit wurde auf die Beurteilung der viszeralen Arterien gelegt, insbesondere des Truncus coeliacus und der Leberarterie(n), sowie von Gefäßanomalien.

Folgende Untersuchungstechniken wurden in dieser Reihenfolge angewendet:

- B-Bild-Sonographie für die morphologische Beurteilung der abdominalen Strukturen (Organe, Gefäße, Weichteile, Raumforderungen).
- Farbcodierte Duplexsonographie (FKDS) ggf. mit *Advanced Dynamic Flow* (ADF) für die Darstellung und Beurteilung der Vaskularisation (Blutfluss und Flussrichtung). Die ***Advanced-Dynamic-Flow-Sonographie*** ist eine Methode der Dopplersonographie, die im Vergleich zum konventionellem Farbdoppler eine gute Qualität der Grauwertbilder mit dem farbkodierten Signal integriert (126). Vorteile davon sind höhere räumliche Auflösung und Sensitivität, die die Präzision in der Darstellung der Vaskularisation im Vergleich zur konventionellen Dopplersonographie steigern.
- Duplexsonographie der Gefäße mit Spektralanalyse zur Charakterisierung der Flussmuster und zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten.
- ***Superb Microvascular Imaging*** (SMI-Sonographie) von der Firma Canon Medical Systems (Ottawa, Japan). Es handelt sich um eine relativ neue Bildverarbeitungstechnik, die mittels eines fortgeschrittenen Rauschunterdrückungsverfahrens die Darstellung kleiner Blutgefäße mit niedrigem Blutfluss ermöglicht. Hierfür ist die Anwendung eines Kontrastmittels nicht notwendig. Diese Methode kann in monochromem Modus (mSMI, schwarz-weiß) oder als color-SMI (cSMI) angewendet werden. Der mSMI-Modus fokussiert ausschließlich auf die vaskulären Strukturen auf Kosten des Grauwertbildes und bietet somit eine höhere Auflösungsqualität der vaskulären Strukturen. Der cSMI hingegen integriert das B-Bild und liefert Informationen über die Blutflussrichtung anhand der Farbkodierung.

Die SMI-Sonographie eignet sich besonders gut zur Charakterisierung der Vaskularisation umschriebener Läsionen (Malignome, Schilddrüsenknoten, fokaler Leberherde) sowie muskuloskelettaler Entzündungsprozesse (127-130). Da eine gestörte Angiogenese und die Gefäßmissbildung die pathophysiologischen Grundlagen der HHT darstellen, erscheint die

SMI-Technologie durch ihre hervorragende Visualisierung der Mikrovaskularisation als optimale Methode für die Evaluation von Patient:innen mit HHT und Leberbefall. Wir beschränkten uns auf eine qualitative Auswertung der mittels SMI-Sonographie erhobenen Bilder. Eine quantitative Bestimmung der sonographisch ermittelten Vaskularisation wurde nicht unternommen.

Um eine qualitativ hochstehende Diagnostik zu erzielen, wurden die Einstellungen für die B-Bild-Sonographie (*gain*, Eindringtiefe, Tiefenausgleich und Fokus), für die farbcodierte Doppler-Sonographie mit Spektralanalyse (Pulsrepetitionsfrequenz, Skala, Verstärkung und Winkelkorrektur) sowie für die SMI-Sonographie (*color velocity scale*, *color frequency*, *color frequency frame rate* und *gain*) bei den einzelnen Untersuchungen optimiert. Bei den duplexsonographischen Messungen der viszerale Gefäße wurde ein Einschallwinkel von maximal 60° toleriert. Das Probenvolumen (*sample volume*) wurde an den Gefäßdurchmesser angepasst.

Für die Diagnose der Leberbeteiligung bei der HHT wurden die Caselitz-Kriterien (Abbildung 5 und (71)) berücksichtigt und mit der fundierten Erfahrung unseres Sonographie-Zentrums integriert (82, 124, 131). Der Schweregrad der Leberbeteiligung wurde anhand der sonomorphologischen und funktionell-hämodynamischen Parameter von Buscarini (Abbildung 7 und (67)) in Kombination mit den Abdomen-sonographischen und echokardiographischen Informationen wie folgend determiniert:

- Leichtgradige Leberbeteiligung: Grad 0+ nach Buscarini, Nachweis von mikroskopischen hepatischen AVM mittels SMI-Sonographie, noch keine Herzbeteiligung, keine Leberfibrose.
- Mittelgradige Leberbeteiligung: Grad 1 und 2 nach Buscarini, Nachweis von makroskopischen aber noch kleinen (< 2 cm) hepatischen AVM, Herzbeteiligung möglich, noch keine Leberfibrose.
- Schwergradige Leberbeteiligung: Grad 3-4 nach Buscarini, Nachweis größerer hepatischer AVM, Herzbeteiligung häufig, Leberfibrose möglich. In diesem Stadium sind auch die aneurysmatische Erweiterung der Leberarterie, eine Splenomegalie sowie große, meistens multiple FNHs möglich.

In der Allgemeinbevölkerung beträgt der Durchmesser der extrahepatischen Arteria hepatica normalerweise < 5 mm (72, 73). Wir bezeichnen allerdings in Übereinstimmung mit der Literatur extrahepatische Leberarterien mit einem Durchmesser ≥ 7 mm als erweitert (67, 69, 71).

VM GRADE	
0+	<ul style="list-style-type: none"> - HA diameter > 5 < 6 mm, and/or - PFV > 80 cm/sec, and/or - RI < 0.55, and/or - peripheral hepatic hypervascularization
1	<ul style="list-style-type: none"> - HA dilatation, only extrahepatic > 6 mm, and - PFV > 80 cm/sec, and/or - RI < 0.55
2	<ul style="list-style-type: none"> - HA dilatation, extra- and intrahepatic ("double channel" aspect) and - PFV > 80 cm/sec - possibly associated with moderate flow abnormality of hepatic and/or portal veins
3	<ul style="list-style-type: none"> - complex changes in hepatic artery and its branches (tortuous and tangled) with marked flow abnormalities associated with - moderate dilatation of hepatic and/or portal veins - and/or abnormality of hepatic and/or portal vein flow
4	<ul style="list-style-type: none"> decompensation of arteriovenous shunt such as: - marked dilatation of hepatic and/or portal vein - marked flow abnormalities in both arteries and vein/s

Veno-venous shunts may be found as well and do not necessarily imply a VM up-grading.

Abbildung 7. Schweregradeinteilung hepatischer Gefäßanomalien bei der HHT nach Buscarini.
 Quelle: Buscarini et al., *Ultraschall Med.* 2004, S. 354, Table 2. *Severity grading of hepatic VMs in HHT* (67).

Abkürzungen:

- HA *Hepatic Artery*
- PFV *Peak Flow Velocity*
- RI *Resistance Index*

Bei Nachweis von Gefäßmalformationen wurden morphologische (Aspekt in verschiedenen Ebenen, Gefäßdurchmesser, Ektasien, Gefäßverlauf), qualitative (Flussrichtung, Turbulenz) und quantitative, duplexsonographische (Flussgeschwindigkeiten, Resistance Index) Messungen durchgeführt, wenn immer möglich. Falls notwendig wurden für eine optimale Darstellung atypische Anlotungen angewendet. Die Diagnose vaskulärer Malformationen wurde auf der Basis der Gefäßmorphologie zusammen mit Flussanomalien der Arterien, der Venen oder der Portalgefäße gestellt. Eine hohe systolische und diastolische Flussgeschwindigkeit, ggf. mit Resistance Index < 0,6, wurden als typisches Flussmuster für eine arteriovenöse Fistel interpretiert (71). Bei erheblichem Shuntvolumen zeigen die Lebervenen ein pulsatile Flussmuster mit erhöhter Flussgeschwindigkeit (arterialisierten Fluss). Typisch für eine arterioportale Fistel sind sonographische Zeichen der portalen Hypertension: Splenomegalie, erweiterter Durchmesser der Portalvene, verlangsamte Blutströmung oder Flussumkehr im portalvenösen System, portosystemische Kollateralen, usw. Portovenöse Fisteln sind anhand des Blutflussmusters schwierig zu diagnostizieren, können aber mittels B-Bild-Sonographie und Farbdoppler als direkte Verbindungen zwischen einem Ast der Portalvene und einer Lebervene nachgewiesen werden.

Folgende sonographische Befunde wurden systematisch durch Prof. Dr. med. W. Wermke oder Frau Prof. Dr. med. Y. Dörffel überprüft: Gefäßanomalien, insbesondere arteriovenöse, arterioportale und portosystemische Fistel, fokale noduläre Hyperplasien, Hämangiome und weitere fokale Leberläsionen, noduläre regenerative Hyperplasie, Leberfibrose, Umgehungskreisläufe. Tabelle 3a erläutert die erhobenen, studienrelevanten, Abdomen-sonographischen Variablen und die verwendeten Abkürzungen.

2.3.2 Echokardiographie

Alle Studienteilnehmer:innen erhielten eine standardisierte transthorakale Echokardiographie entsprechend der Empfehlungen der DEGUM sowie der *American Society of Echocardiography*. Diese erfolgte sowohl in Linksseitenlage als auch in Rückenlage (subkostale Anlotung) für die Beurteilung der Vena Cava inferior und der rechten Herzkammer. Hierfür wurden das Gerät Vivid *i* und die Herzsektorsonde 3Sc-RS der Firma GE Medical Systems (Israel) angewendet.

Besonderer Fokus wurde auf die Bestimmung der Parameter gelegt, die für die Evaluation der Rechtsherzfunktion und für die Berechnung des Herzindex notwendig sind. Tabelle 3b erläutert diese Variablen und die verwendeten Abkürzungen.

Das Schlagvolumen (SV) wurde vom Ultraschallgerät mit der folgenden Formel berechnet:

$$SV = \text{Fläche}_{\text{LVOT}} \times \text{VTI}_{\text{LVOT}}$$

Fläche_{LVOT} (cm²): vom Ultraschallgerät anhand des LVOT-Durchmessers ($\pi \times \text{Radius}^2$) berechnet.

VTI_{LVOT} (cm/Kontraktion): Geschwindigkeits-Zeit-Integral aus dem LVOT, ebenfalls vom Ultraschallgerät berechnet.

Der Herzindex (HI) wurde mit der folgenden Formel berechnet:

$$HI = \frac{\text{HMV}}{\text{KÖF}} = \frac{\text{SV} \times \text{HF}}{\text{KÖF}}$$

HMV (l/min): Herzminutenvolumen.

KÖF (m²): Körperoberfläche nach der Formula von Du Bois und Du Bois (132).

HF: Herzfrequenz.

Ein Herzindex > 4 l/Minute/m² wurde als pathologisch gewertet (88, 133, 134).

Tabelle 3a. Studienrelevante Abdomen-sonographische Parameter mit Abkürzung, Einheit und Kurzbeschreibung.

<i>Quantitative Parameter</i>			
<i>Bezeichnung</i>	<i>Einheit</i>	<i>Erklärung</i>	<i>Normwerte*</i>
Durchmesser der Arteria hepatica communis	mm	Gemessen 0,5-1 cm distal der Verzweigung des Truncus coeliacus	< 7
PSV Leberarterie	cm/s	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit der Leberarterie	≤ 110
EDV Leberarterie	cm/s	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit der Leberarterie	
RI Leberarterie		Resistance Index (RI = (PSV - EDV) / PSV), vom Ultraschallgerät berechnet	≥ 0,6
Durchmesser des Truncus coeliacus	mm	Gemessen unmittelbar distal des Abgangs aus der Aorta abdominalis	
PSV Truncus coeliacus	cm/s	Maximale systolische Flussgeschwindigkeit des Truncus coeliacus	< 150
EDV Truncus coeliacus	cm/s	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit des Truncus coeliacus	< 40
Durchmesser der Pfortader	mm	Gemessen im mittleren Drittel des Leberhilus	< 13
PSV Pfortader	cm/s	Maximale Flussgeschwindigkeit der Pfortader gemessen im mittleren Drittel des Leberhilus	
Durchmesser der Lebervenen	mm	Gemessen 1-1,5 cm vor der Einmündung in die Vena cava inferior	< 11
Polabstand der Milz	cm	Gemessen im linksseitigen interkostalen Flankenschnitt	< 13
Leberdimension	cm	Vertikaldurchmesser der Leber im paramedianen Längsschnitt in der rechten Medioclavicularlinie	< 15

Qualitative/deskriptive Parameter

Verlauf, Kaliberschwankungen und Anomalien der intra- und extrahepatischen Arteria hepatica, des Truncus coeliacus sowie von aberranten Leberarterien
Aneurysmatische Erweiterung der Leberarterie und/oder des Truncus coeliacus
Gefäßanomalien: geschlängelte oder kornknieartige Gefäße mit erweitertem oder schwankendem Durchmesser, Gefäßkonglomerate, arteriovenöse, arterioportale und portovenöse Fisteln
Flussanomalien der Arterien (Aliasing, Turbulenz, Spektralverbreiterung), der Portalvenen (verlangsamter Fluss, Flussumkehr) und der Lebervenen (hohe Flussgeschwindigkeit, arterialisierter Fluss)
Intrahepatische arterielle Hypervaskularisierung (kräftige Äste der Leberarterien und/oder arteriovenöse Malformationen bis in die Leberperipherie reichend)
Vorhandensein einer aberranten Arteria hepatica (akzessorische oder alternative Arterie)
Relative Stenose des Truncus coeliacus (für die Definition siehe Abschnitt 3.3.1.3)

*Die Referenzwerte für die Abdomensonographie wurden aus den relevantesten sonographischen Literaturarbeiten (67, 69, 71, 135, 136) sowie aus den anerkanntesten Sonographie-Büchern entnommen.

Tabelle 3b. Studienrelevante echokardiographische Parameter mit Abkürzung, Einheit und Kurzbeschreibung.

Bezeichnung	Einheit	Erklärung	Normwerte*
TAPSE	mm	Systolische Exkursion des Trikuspidalklappenannulus gemessen im M-Mode	< 17
sPAP+ZVD	mmHg	Systolischer pulmonalarterieller Druck + (geschätzter) zentraler Venendruck	< 35
RA-Fläche	cm ²	Fläche des rechten Vorhofs im apikalen Vierkammerblick	10-18
RVEDD medial	mm	Medialer rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter im apikalen Vierkammerblick	19-35
RVOT prox.	mm	Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstraktes im proximalen Anteil gemessen in der parasternalen kurzen Achse	21-35
RVOT dist.	mm	Durchmesser des rechtsventrikulären Ausflusstraktes im distalen Anteil gemessen in der parasternalen kurzen Achse	17-27
AK Vmax	m/s	Maximale Flussgeschwindigkeit des Aortenklappenjets gemessen mittels CW-Dopplers im apikalen Fünf- oder Dreikammerblick	< 2,5
AK Δp mean	mmHg	Mittlerer Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta, vom Ultraschallgerät berechnet	< 20
LVOT	mm	Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes gemessen ca. 1 cm vom Anulus aortae in der parasternalen Längsachse während der Systole	
LVOT Vmax	m/s	Maximale Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt gemessen mittels PW-Dopplers im apikalen Fünfkammerblick	
Schlagvolumen (SV)	ml	Blutvolumen, das in der Systole aus dem linken Ventrikel ausgeworfen wird	
Herzindex (HI)	l/min/m ²	Auf die Körperoberfläche bezogenes Herzminutenvolumen	< 4

*Die Normwerte für die Echokardiographie wurden aus den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* sowie aus den relevantesten Literaturarbeiten entnommen (133, 134, 137, 138).

2.4 Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse gilt als Goldstandard für die Einschätzung der arteriellen Gefäßsteifigkeit (139). Für diese Messung wurde das Gerät Arteriograph TL2 und die entsprechende Software (Version 3.0.0.4) von der Firma TensioMed (Budapest, Ungarn) angewendet. Die Messung erfolgte im Liegen bei Zimmertemperatur nach einer Ruhephase von circa 10 Minuten. Die Patient:innen wurden gebeten, am Tag der Untersuchung nicht zu rauchen sowie keinen

Alkohol oder koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen. Während der Messung sollten die Studienteilnehmer:innen nicht sprechen und sich möglichst nicht bewegen.

Die oszillometrischen Druckkurven werden aus Messungen des peripheren arteriellen Blutdrucks abgeleitet. Die Größe der Oberarm-Manschette wurde an den Durchmesser des Oberarms der Patient:innen angepasst.

Die Pulswellengeschwindigkeit wird anhand der Zeitdifferenz zwischen direkter und reflektierter Pulswelle und Laufstrecke der reflektierten Pulswelle bestimmt. Diese Laufstrecke entspricht ungefähr dem Abstand zwischen Fossa Jugularis und Symphyse und wurde mit Hilfe eines Maßbandes gemessen.

Das Arteriograph berechnet die Pulswellengeschwindigkeit anhand folgender Formel:

$$PWV = \frac{2 \times (\text{Jug-Symph})}{RT}$$

PWV (m/s): Pulswellengeschwindigkeit.

Jug-Symph (m): Jugulum-Symphyse-Abstand.

RT (s): Reflexionszeit.

Weitere vom Arteriograph bestimmte Parameter (Augmentationsindex des zentralen systolischen Blutdrucks und zentraler aortaler Blutdruck) wurden in dieser Studie analysiert. Da aus diesen Ergebnissen keine eindeutigen Schlussfolgerungen gezogen werden konnten, werden sie hier nicht beschrieben.

2.5 Speicherung, Analyse und statistische Auswertung der Daten

Die die im Rahmen der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Sonographien und der Pulswellenanalyse erhobenen quantitativen und qualitativen Daten wurden nach sorgfältiger und wiederholter Überprüfung durch die Studienärztin in einer Passwort-geschützten Excel-Datei (Microsoft-Excel®) in pseudonymisierter Form eingetragen und gespeichert. Das sonographische und fotografische Bildmaterial wurde im JPEG-Format passwort-geschützt gespeichert. Nach Abschluss der Studie werden alle digitalen anonymisierten Daten für mindestens zehn Jahren in der zentralen Datenablage der Charité passwort-geschützt gespeichert.

Da diese Studie als reine Beschreibung von Gefäßanomalien und sonographischen Parametern bei Patient:innen mit HHT konzipiert wurde, war ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe nicht vorgesehen. Eine Fallzahlplanung wurde aus demselben Grund nicht durchgeführt. Eine statistische Beratung beim Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité ist bei der Planung sowie bei der Zusammenfassung der Studie erfolgt (Dokument im Anhang).

Für die statistische Auswertung wurde der Datensatz in Excel-Tabellen (allgemeine Parameter, Abdomen-sonographische Parameter, Leberparameter, echokardiographische Parameter, Daten aus der Pulswellenanalyse) sortiert und das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft-Excel® angewendet. Auch die Graphik wurde mit Microsoft-Excel® erstellt.

Für quantitative Variablen wurden Mittelwert, Häufigkeiten und Streuung nach üblichen Algorithmen berechnet. Die Signifikanzprüfung von Häufigkeitsdifferenzen wurde nur für ausgewählte Parameter unternommen, bei denen die Fallzahl ausreichend war. Hierfür wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. p-Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

2.6 Ethische Aspekte

Die Durchführung dieser Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer EA1/210/20).

Die Studie führte zu keinen besonderen Risiken oder Nachteilen für die Studienteilnehmer:innen. Im Gegenteil, durch die Teilnahme an der Studie erhielten sie umfangreiche und sinnvolle Untersuchungen, die zur Kontrolle des Erkrankungsverlaufes und gegebenenfalls zur Einleitung therapeutischer Maßnahmen dienen.

Die Studienteilnehmer:innen konnten jederzeit der Studienteilnahme und der Verwendung der pseudonymisierten Daten widersprechen.

2.7 Studienort und Studienärztin

Die Medizinische Poliklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist seit Jahrzehnten einer der führenden Ansprechpartner in der Ultraschalldiagnostik der HHT. Hier werden zahlreiche Patient:innen mit HHT regelmäßig betreut. Hochauflösende Ultraschalluntersuchungen der Bauchorgane, der Schilddrüse, der Weichteile sowie die farbduplexsonographische Untersuchung der Gefäße sind fester Bestandteil des Leistungsspektrums der Medizinischen Poliklinik. Die Klinikdirektorin und stellvertretende Studienleiterin, Frau Prof. Dr. med. Yvonne Dörffel, besitzt den Befähigungsnachweis zur Ausübung der Ultraschalldiagnostik in der Kardiologie seit 1990, in der Gastroenterologie und Endokrinologie seit 1992 (DEGUM-Stufe II).

Prof. Dr. med. Wolfram Wermke ist Seminarleiter der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM-Stufe III). Beide betreuen längerfristig Patient:innen mit HHT.

Die Studienleiterin und Studienärztin Dr. Univ. Padua Alessia Trovato ist seit 2018 in der Medizinischen Poliklinik als Fachärztin für Innere Medizin angestellt und seit 2015 überwiegend

in der Ultraschalldiagnostik tätig. Sie hat darüber hinaus mehrere Fortbildungen der DEGUM absolviert.

3. ERGEBNISSE

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden 26 Patient:innen rekrutiert und untersucht. Davon wurden zwei Patientinnen ohne sichere Diagnose von HHT von der Studie ausgeschlossen. Ein Patient erteilte seine Einwilligungserklärung nicht. Somit wurden schließlich 23 Patient:innen in die Studie inkludiert, darunter 13 Frauen (56,5 %). Bei allen Studienteilnehmer:innen war die Diagnose HHT durch die Erfüllung von mindestens drei Curaçao-Kriterien gesichert (35). Zwölf von 23 Studienteilnehmer:innen hatte zum Zeitpunkt des Studienbeginns eine molekulargenetisch gesicherte Diagnose.

Acht Studienteilnehmer:innen hatten ein Verwandtschaftsverhältnis (Vater und Sohn, zwei Schwestern sowie zwei Cousins und Cousinsen ersten Grades).

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer:innen war 57,8 Jahre, die Altersspanne reichte von 41 bis 86 Jahren. Bezüglich des durchschnittlichen Alters und der Altersspanne fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern (57,5 bzw. 41-79 und 58 bzw. 41-86).

Die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4. Charakteristika der Studienteilnehmer:innen.

	Total (n=23)	%	Frauen (n=13)	%
Alter (Durchschnitt und Alterspanne)	57,8 (41-86)		57,5 (41-79)	
Alter (Median)	58		59	
Molekulargenetische Testung	12	52,2	8	61,5
Rezidivierende Epistaxis	23	100	13	100
Teleangiektasien der Haut und der Schleimhäute	23	100	13	100
Positive Familienanamnese für HHT	19	82,6	11	84,6
Bekannte Leberbeteiligung	10	43,5	6	46,2
Bekannte Lungenbeteiligung	7	30,4	4	30,8
Bekannte Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	5	21,7	3	23,1
Bekannte Beteiligung des zentralen Nervensystems	3	13,0	2	15,4
Anämie oder Eisensubstitution	8	34,8	4	30,8
Andere Blutungen (außer Epistaxis)	7	30,4	4	30,8

3.2 Ergebnisse der Anamneseerhebung

Alle Studienteilnehmer:innen gaben in der Anamnese spontane, rezidivierende Epistaxis an und zeigten in der körperlichen Untersuchung Teleangiektasien der Haut und der Schleimhäute in unterschiedlicher Ausdehnung (Abbildungen 1-3).

Neunzehn Studienteilnehmer:innen (82,6 %) hatten Angehörige, die ebenfalls von HHT betroffen waren.

Aus der Befragung der Patient:innen sowie aus der Sichtung deren medizinischen Unterlagen resultierte, dass zehn Studienteilnehmer:innen (43,5 %) eine bekannte Leberbeteiligung, sieben Studienteilnehmer:innen (30,4 %) eine bekannte Lungenbeteiligung, fünf Studienteilnehmer:innen (21,7 %) eine bekannte Beteiligung des gastrointestinalen Traktes und drei Studienteilnehmer:innen (13,0 %) einen bekannten Befall des zentralen Nervensystems hatten.

Acht Studienteilnehmer:innen (34,8 %) hatten eine Anämie oder nahmen eine Eisensubstitution langfristig ein. Sieben Studienteilnehmer:innen (30,4 %) gaben an, eine weitere Blutung außer der Epistaxis erlitten zu haben. Die Ergebnisse der Anamneseerhebung sind in Tabelle 4 aufgeführt.

3.3 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen

3.3.1 Leberbeteiligung

Anhand der durchgeführten sonographischen Untersuchungen wurde eine Leberbeteiligung bei 15 Studienteilnehmer:innen (65,2 %) festgestellt (Tabelle 5), von denen neun Frauen waren (69,2 %).

Zwölf Studienteilnehmer:innen mit Leberbeteiligung erfüllten zwei Major Kriterien und zwei Studienteilnehmer:innen mit Leberbeteiligung ein Major und ein Minor Kriterium nach Caselitz (Abbildung 5 und (71)). Eine Studienteilnehmerin mit Leberbeteiligung erfüllte nur eines der Major Kriterien, die intrahepatische arterielle Hypervaskularisierung. Sie zeigte allerdings zahlreiche mikroskopische Gefäßanomalien in der Leber sowie eine relative Stenose des Truncus coeliacus (Abbildungen 8 und 9). Die relative Stenose des Truncus coeliacus wird im Abschnitt 3.3.1.3 beschrieben.

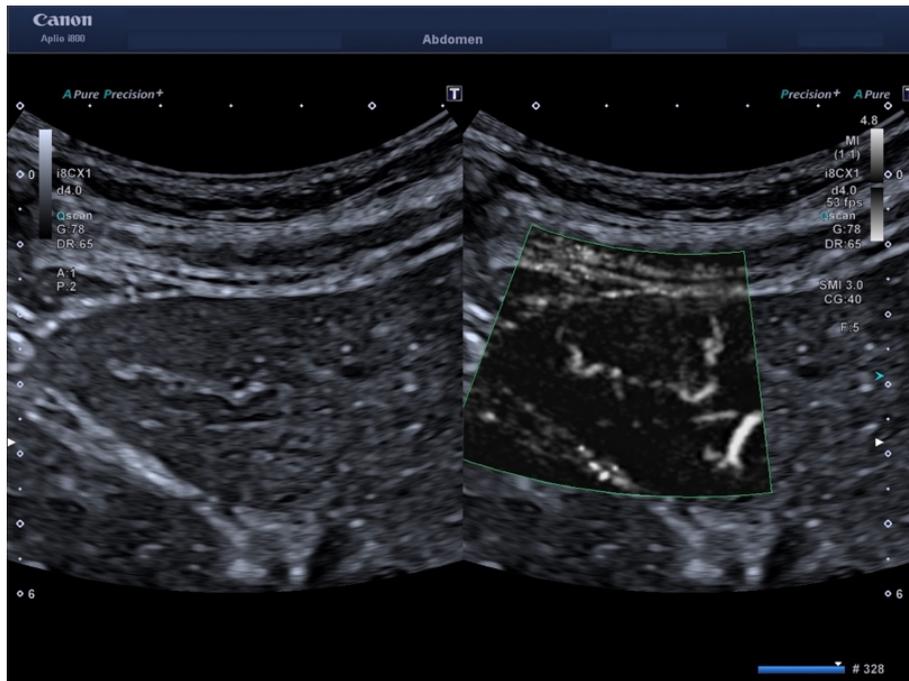


Abbildung 8. Atypischer, subcostaler Schnitt mit Vergrößerung der Leberperipherie einer Patientin mit HHT. Unauffälliges Leberparenchym im Grauwertbild (links). Mittels SMI-Sonographie (rechts) können zwei kleine, korkenzieherartig verlaufende, intrahepatische Arterien nachgewiesen werden. Diese Patientin zeigte nach den Caselitz-Kriterien (Abbildung 5 und (71)) keine Leberbeteiligung bei HHT (Leberarterie nicht erweitert, keine makroskopische Gefäßanomalien, unauffällige Pfortader und Lebervenen, Leberparenchym unauffällig).



Abbildung 9. Oberbauchquerschnitt auf Höhe des Abgangs des Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis. Relative Stenose des Truncus coeliacus im Grauwertbild mit schmalem Durchmesser des Gefäßes am Abgang und deutlicher Erweiterung im Verlauf nach ventral. Die Arteria hepatica communis ist geringfügig erweitert (> 6 mm) (67). Die Arteria lienalis ist ebenfalls erweitert.

Tabelle 5. Sonographische Befunde der Leber und des Herzens.

	Total (n=23)	%	Frauen (n=13)	%
Leberbeteiligung¹	15	65,2	9	69,2
Leicht bis mittelgradig	8		4	
Schwergradig	7		5	
Gefäßanomalien in der Leber	14	60,9	9	69,2
Makroskopisch	6		3	
Mikroskopisch	3		2	
Beides	5		4	
Arteria hepatica				
Erweiterung ≥ 7 mm der Arteria hepatica comm. (67, 69, 71)	15	65,2	7	53,8
Torquierter Verlauf der extrahepatischen Arteria hepatica	12	52,2	8	61,5
Aberrante Arteria hepatica	4	17,4	3	23,1
Lebervenen				
Erweiterung > 11 mm ² (71)	6	26,1	5	38,5
Arterialisierter Fluss ³	12	52,2	8	61,5
Relative Stenose des Truncus coeliacus	10	43,5	7	53,8
Fokal noduläre Hyperplasie(n)	6	26,1	5	38,5
Leberfibrose	6	26,1	5	38,5
Hämangiome	5	21,7	3	23,1
Herzbeteiligung	9	39,1	6	46,2
High-Output Herzinsuffizienz ⁴	8		5	
Rechtsherzbelastung ⁵	5		2	
Mögliche Zeichen der portalen Hypertension	12	52,2	5	38,5
Durchmesser der Pfortader > 13 mm (71)	11		4	
Splenomegalie (Polabstand > 13 cm)	1		1	

¹ Siehe Schweregradeinteilung der Leberbeteiligung in Abschnitt 2.3.1.

² Mindestens eine Lebervene mit $\varnothing > 11$ mm gemessen 1-1,5 cm vor der Einmündung in die Vena cava inferior.

³ Pulsatiler Flussmuster mit erhöhter Flussgeschwindigkeit.

⁴ Herzindex > 4 l/Minute/m² (88, 133, 134).

⁵ Mindestens drei pathologisch gemessene Parameter (TAPSE, sPAP + ZVD, RA-Fläche, RVEDD, RVOT prox., RVOT dist.).

Die Leberbeteiligung war in unserer Studie häufiger bei den Frauen (69,2 % vs. 60 %) sowie bei Studienteilnehmer:innen ≥ 60 Jahren (66,7 % vs. 64,3 %). Diese Ergebnisse sind bereits aus der Literatur bekannt (42, 140). Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte allerdings eine Korrelation zwischen Alter oder Geschlecht der Patient:innen und Prävalenz der Leber- und der darauffolgenden Herzbeteiligung statistisch nicht belegt werden (Tabelle 6).

Der Schweregrad der hepatischen Gefäßmalformationen wurde wie im Abschnitt 2.3.1 beschrieben bestimmt. Bei sieben Studienteilnehmer:innen (30,4 % aller Studienteilnehmer:innen) wurden ausgeprägte Gefäßanomalien festgestellt, was einem fortgeschrittenen Stadium der Leberbeteiligung entspricht. Die restlichen acht Patient:innen (34,8 %) wiesen eine leicht- bis mittelgradige Leberbeteiligung auf. Insgesamt zeigten mehr Frauen als Männer eine schwere Leberbeteiligung (fünf vs. zwei).

Tabelle 6. Leber- und Herzbeteiligung nach Geschlecht und Alter.

	Frauen	Männer	p-value*	< 60	≥ 60	p-value*
n	13	10		14	9	
Leberbeteiligung	9 (69,2 %)	6 (60 %)	0,6	9 (64,3 %)	6 (66,7 %)	0,9
Herzbeteiligung**	6 (46,2 %)	3 (30 %)	0,4	5 (35,7 %)	4 (44,4 %)	0,7

* Der Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit zeigte keine signifikanten Assoziationen zwischen den Kategorien „Geschlecht“ und „Alter“ und den Variablen „Leberbeteiligung“ und „Herzbeteiligung“.

** Herzindex > 4 l/Minute/m² (88, 133, 134) und/oder mind. mindestens vier pathologisch gemessene Parameter (TAPSE, sPAP + ZVD, RA-Fläche, RVEDD, RVOT prox., RVOT dist.).

3.3.1.1 Gefäßanomalien und Gefäßshunts

Vierzehn von den 15 Patient:innen mit Leberbefall zeigten Gefäßmalformationen (geschlängelte oder korkenzieherartige Gefäße mit erweitertem oder schwankendem Durchmesser, Gefäßkonglomerate, Gefäßshunts) in der Leber (60,9 %, Tabelle 5). Diese wurden im Grauwertbild, mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie (inkl. ADF-Sonographie und Spektralanalyse, wenn immer möglich) sowie der SMI-Sonographie untersucht. Die Gefäßanomalien waren bei sechs Studienteilnehmer:innen makroskopisch (im Grauwertbild und mittels farbkodierter Duplexsonographie darstellbar), bei drei Studienteilnehmer:innen mikroskopisch (detektierbar nur mittels der SMI-Sonographie) und bei fünf Studienteilnehmer:innen von beiden Typen. Nur bei einem 41-jährigen Patienten mit Leberbeteiligung nach den Caselitz-Kriterien (Abbildung 5 und (71)) konnten wir sonographisch keine Gefäßanomalien detektieren.

Die Gefäßanomalien entstehen infolge der Bildung von Kurzschlüssen (Shunts) zwischen Leberarterien und Lebervenen (arteriovenöse Shunts), zwischen Leberarterien und Portalgefäßen (arteriportale Shunts) sowie zwischen Portalgefäßen und Lebervenen (portovenöse oder portocavale Shunts) (66, 70, 73, 140-143). In unserer sonographischen Studie konnten wir nur in einem Fall einen portovenösen Shunt bei einer Patientin detektieren, die sonst keine weiteren Zeichen eines Leberbefalls bei der HHT aufwies. Dies interpretieren wir als kongenitale Fistel, zumal ein ähnlicher Befund auch bei einem Familienangehörigen vorlag. Arteriportale Shunts fanden wir bei zwei Studienteilnehmer:innen mit Leberbeteiligung bei der HHT. In allen anderen Fällen handelte es sich um arteriovenöse Fisteln, die auch in der Literatur als häufigster Gefäßkurzschluss bei der HHT beschrieben werden (66, 70, 140, 143). Mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie sowie der SMI-Sonographie und des CW-Dopplers haben wir einzelne Gefäßshunts in Detail charakterisieren können (Abbildungen 10-22).

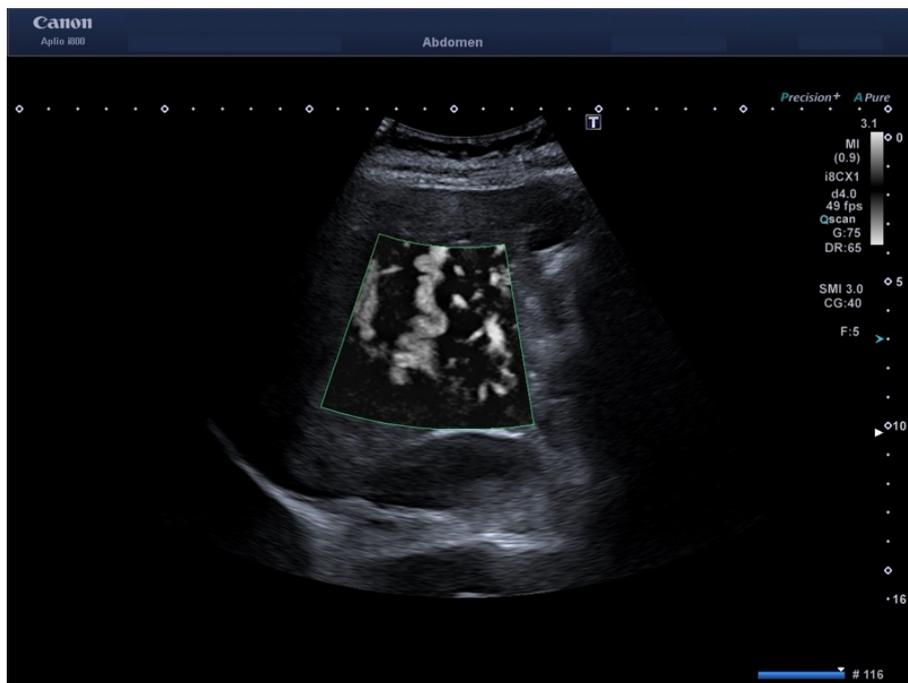


Abbildung 10. Subcostaler Querschnitt rechts. Nachweis großkalibriger, geschlängelter intrahepatischer Äste der rechten Leberarterie mit der SMI-Sonographie.



Abbildung 11. Subcostaler Querschnitt rechts mit Vergrößerung in der Leberperipherie. Nachweis erweiterter, geschlängelter, intrahepatischer Äste der Leberarterie im Grauwertbild (links) und mittels SMI-Sonographie (rechts). Die Gefäßanomalien reichen bis in die Peripherie der Leber (arterielle Hypervaskularisierung). Das Leberparenchym ist inhomogen und fibrotisch umgebaut.

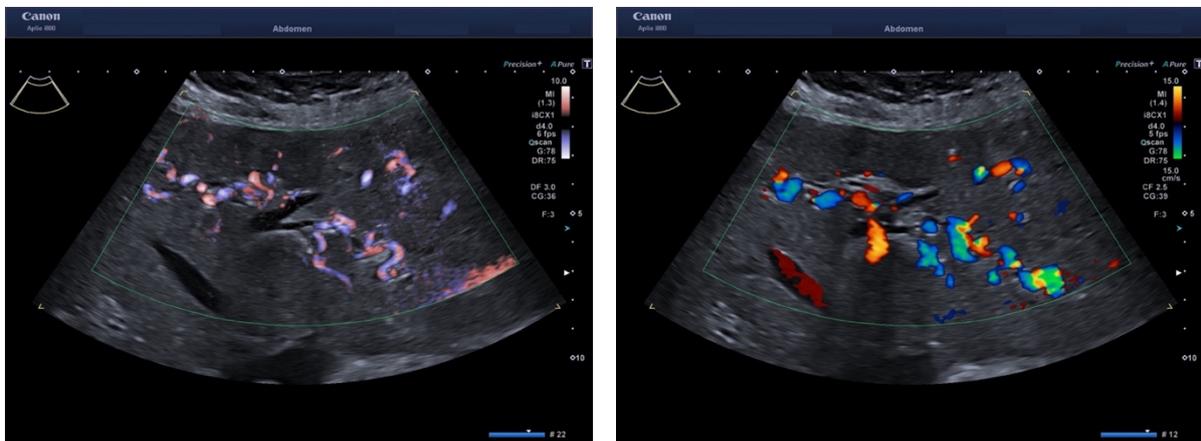


Abbildung 12a (links) und b (rechts). Subcostaler Querschnitt rechts. Arterielle Hypervaskularisierung der Leber mittels farbkodierter Duplexsonographie ohne (links) und mit mit *Advanced Dynamic Flow* (rechts). Farbig sind geschlängelte intrahepatische Leberarterien mit turbulentem Fluss dargestellt.

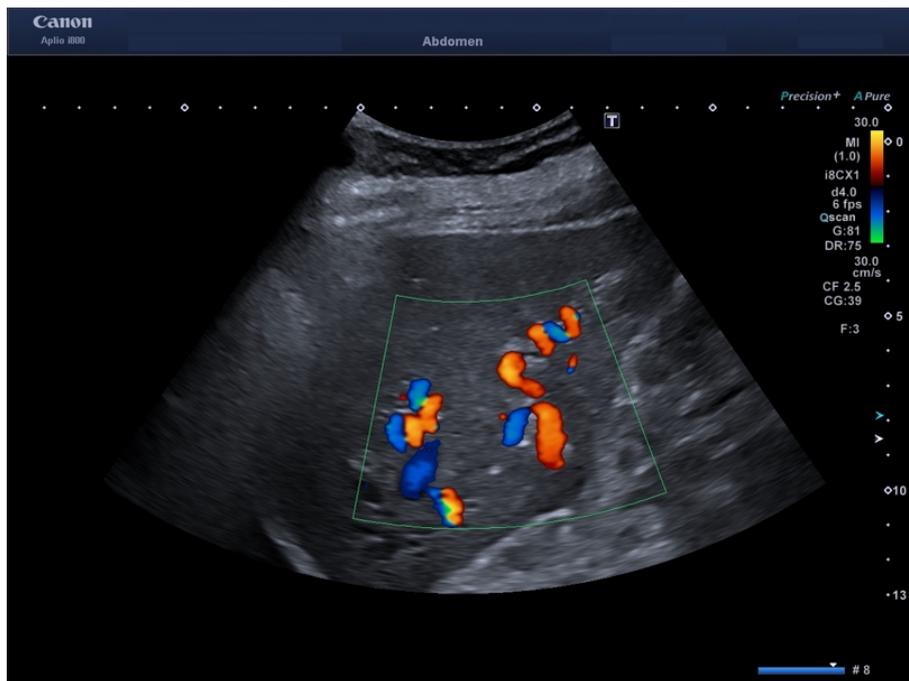


Abbildung 13. Transcostaler Schnitt rechts. Makroskopische arteriovenöse Malformationen im rechten Leberlappen mittels farbkodierter Duplexsonographie.



Abbildung 14. Oberbauchquerschnitt rechts. Typischer Fluss einer arteriovenösen Fistel mit hoher systolischer und diastolischer Flussgeschwindigkeit und Spektralverbreiterung mittels CW-Doppler bei einem Patienten mit HHT und Vorhofflimmern.

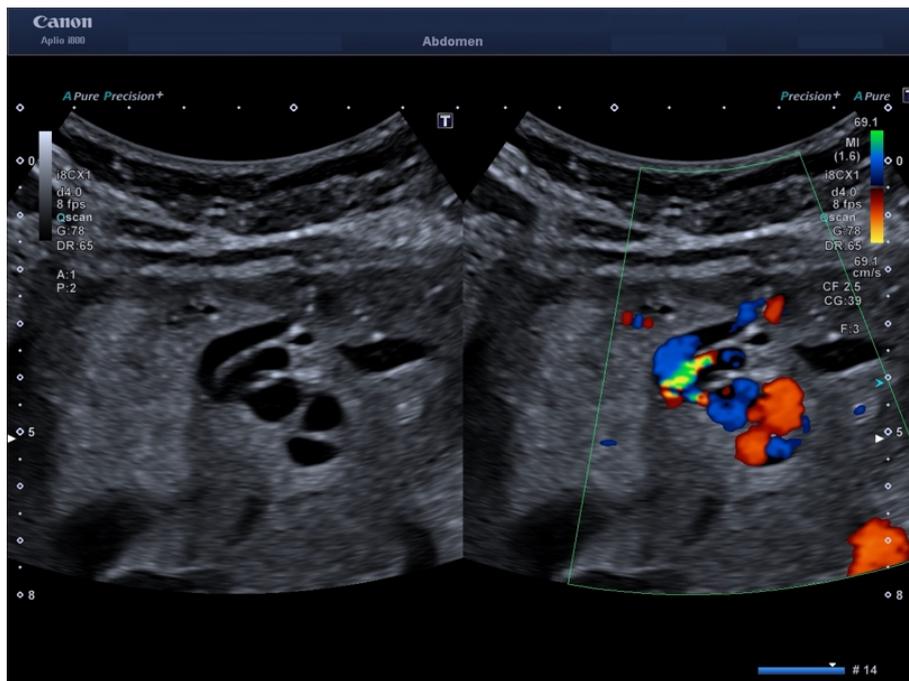


Abbildung 15. Subcostaler Schnitt rechts mit Vergrößerung in der Leberperipherie. Im Grauwertbild (links) ist ein irreguläres, hyperechogenes Gebilde mit echofreien Strukturen abzugrenzen. Mittels farbkodierter Duplexsonographie (rechts) zeigen sich die zystenartigen Strukturen als arteriovenöse Malformation. In der Umgebung ist das Leberparenchym aufgrund der gestörten Vaskularisation umgebaut und fällt deswegen sonographisch inhomogen und hyperechogen auf.

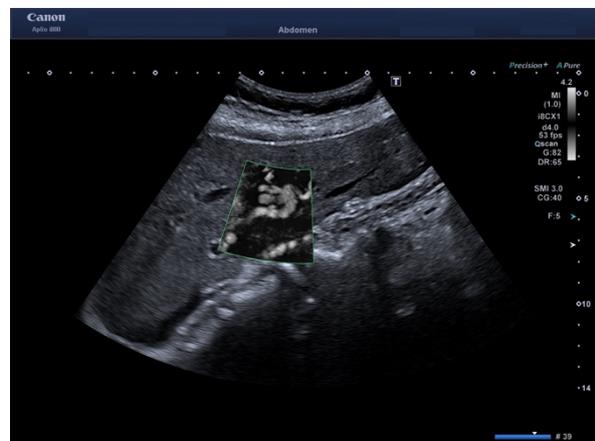


Abbildung 16a (links) und b (rechts). Paramedianer Längsschnitt rechts. Echofreie tubuläre Strukturen im rechten Leberlappen im B-Mode (links). Differenzialdiagnostisch kommen ein Zystenkonglomerat, erweiterte Cholangien oder ein Gefäßkonvolut infrage. Diese Gebilde entsprechen mithilfe der SMI-Sonographie einem Gefäßkonglomerat (arteriovenöse Malformation, rechts).

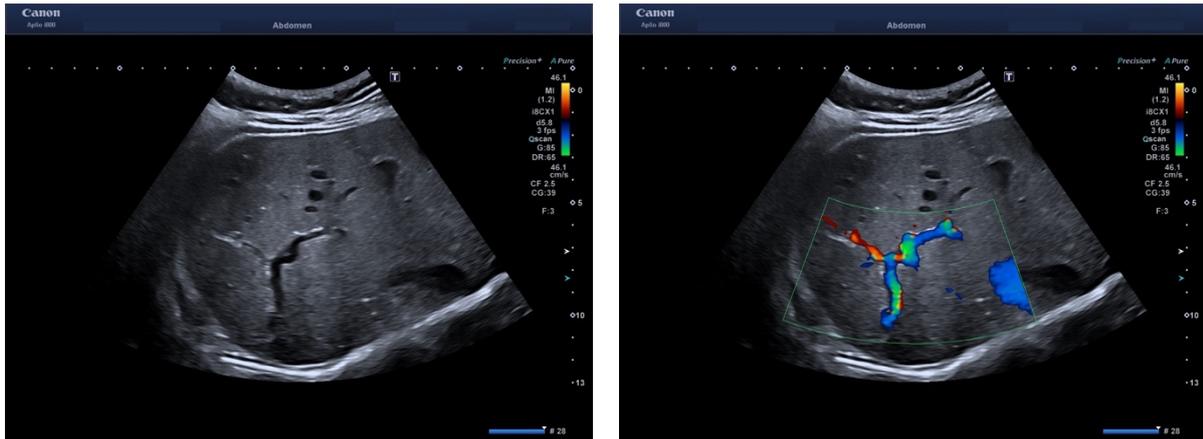


Abbildung 17a (links) und b (rechts). Subcostaler Schrägschnitt rechts. Erweiterte, geschlängelte Leberarterie im rechten Leberlappen im Grauwertbild (links) und mittels farbkodierter Duplexsonographie (rechts). Anhand der Farbe (grün) ist ein Fluss mit hoher Flussgeschwindigkeit anzunehmen.

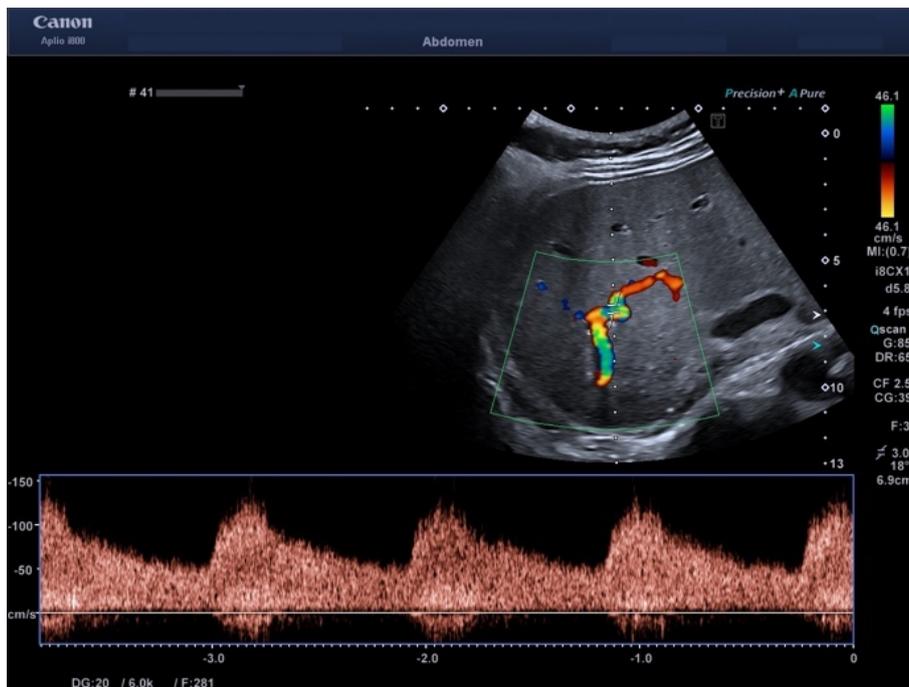


Abbildung 17c. Subcostaler Schrägschnitt rechts. Spektralkurve in der in Abb. 17a und b gezeigten Leberarterie mit dem typischem Flussmuster eines arteriovenösen Shunts (erhöhte systolische und diastolische Flussgeschwindigkeit, Spektralverbreiterung).

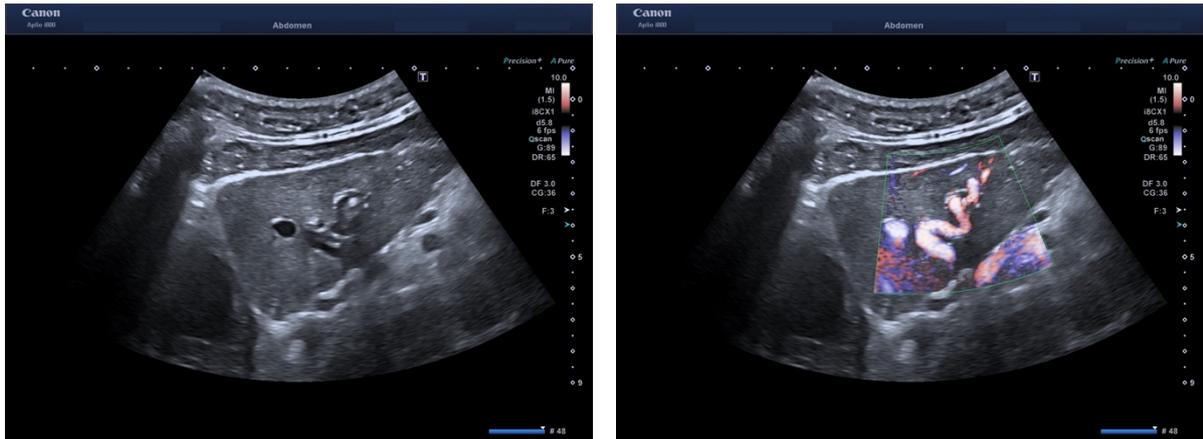


Abbildung 18a (rechts) und b (links). Oberbauchlängsschnitt. Im Grauwertbild (links) unscharfe Darstellung teils hyperechogener, teils echofreier Strukturen im linken Leberlappen. Differentialdiagnostisch kommen Zysten, ein Leberabszess, erweiterte Cholangien oder erweiterte Gefäße infrage. Das Leberparenchym ist inhomogen, die Leberkontur unregelmäßig. Die im Grauwertbild abgebildeten unscharfen Strukturen im linken Leberlappen können mittels farbkodierter Duplexsonographie mit *Advanced Dynamic Flow* als eine korkenzieherartige Arterie mit Verlauf bis in die Leberperipherie dargestellt werden (rechts).

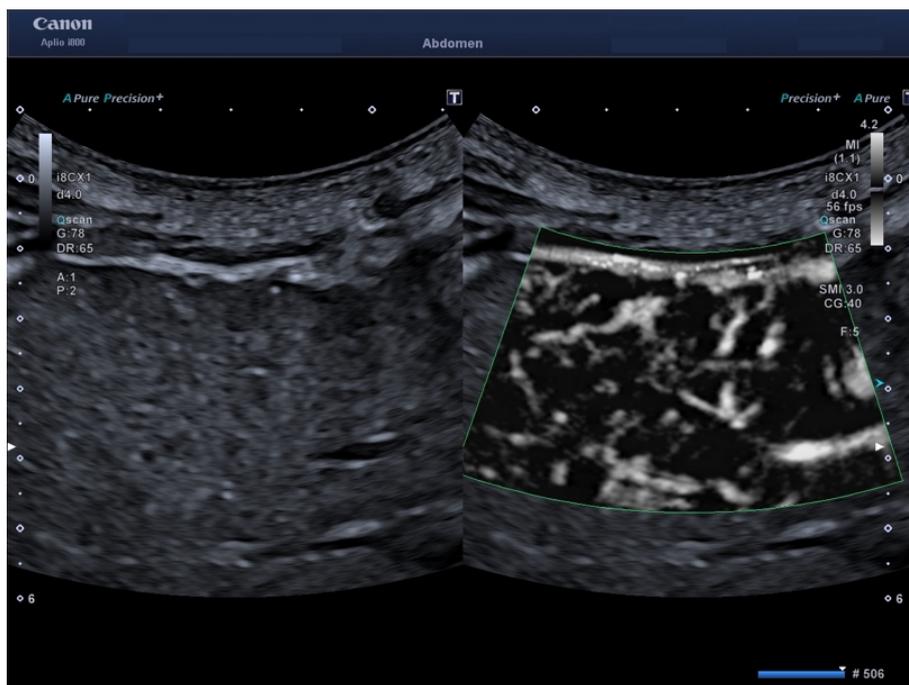


Abbildung 19. Transcostaler Schnitt rechts mit Vergrößerung der Leberperipherie. Nachweis mikroskopischer arteriovenöser Fisteln in der Leberperipherie mittels SMI-Sonographie (rechts). Im Grauwertbild (links) sind der Umbau des Leberparenchyms sowie die unregelmäßige Leberkontur jedoch keine Gefäßanomalien detektierbar. Dieser Patient erfüllte die sonographische Kriterien einer schweren Leberbeteiligung bei HHT (siehe Abschnitt 2.3.1).

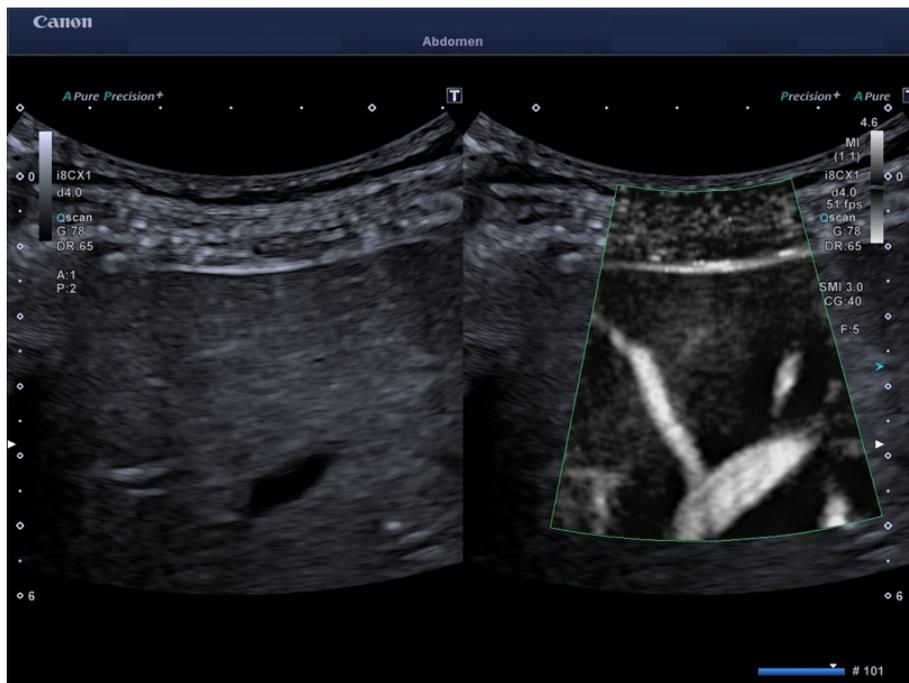


Abbildung 20. Transcostaler Schnitt rechts. Darstellung der arteriellen Vaskularisation in der Leberperipherie im Grauwertbild (links) und mittels SMI-Sonographie (rechts) bei einem Patienten mit HHT ohne Leberbeteiligung. Die Äste der rechten Leberarterie zeigen sich sowohl im Grauwertbild (links) als auch mit der SMI-Sonographie (rechts) unauffällig.

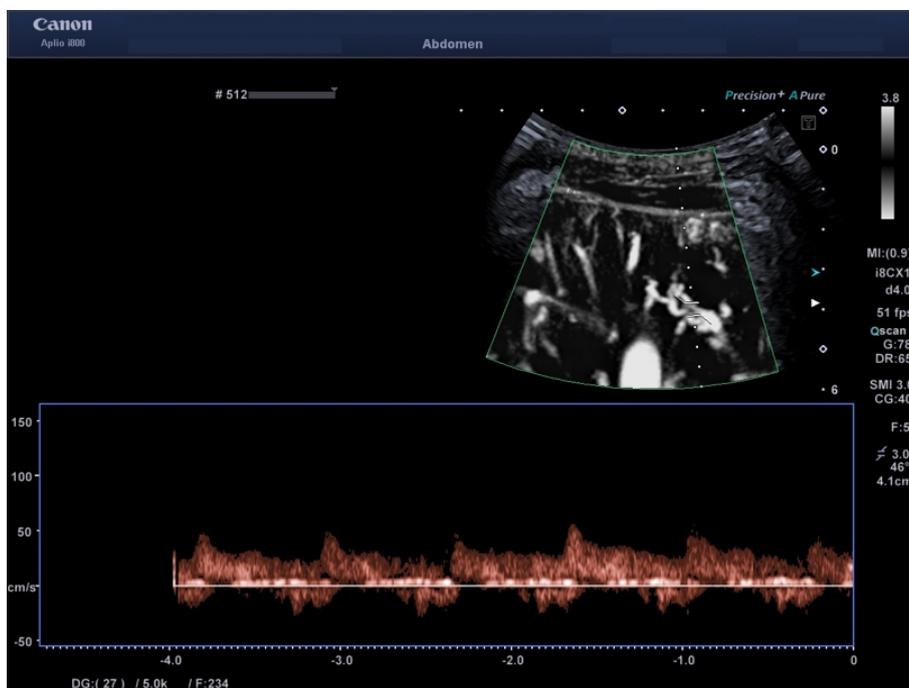


Abbildung 21. Subcostaler Schrägschnitt rechts. Flussmessung in einer mikroskopischen arteriovenösen Malformation (hohe systolische und diastolische Flussgeschwindigkeit, Spektralverbreiterung) detektiert mit SMI-Sonographie.

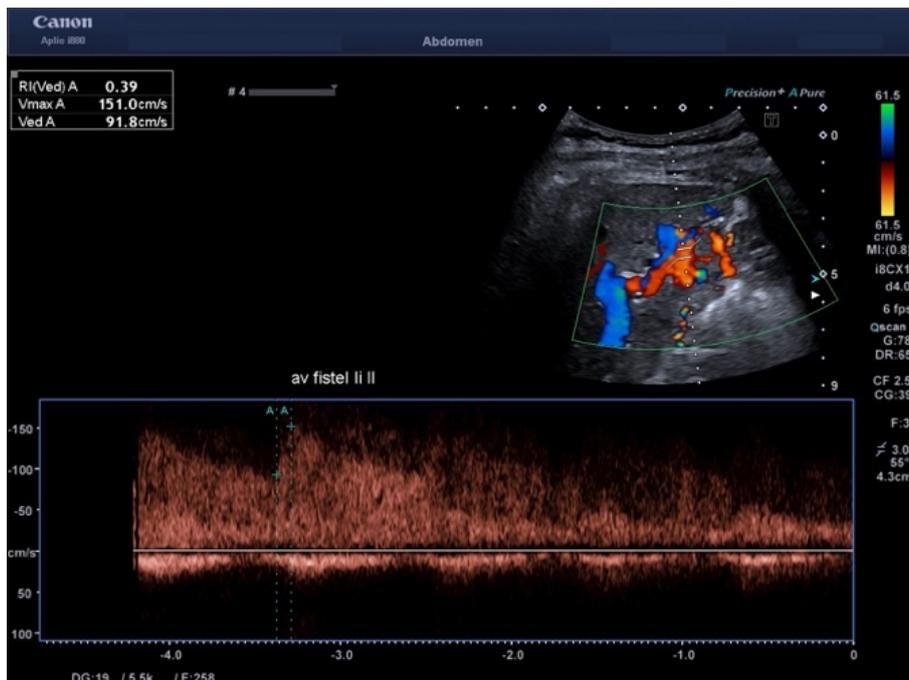
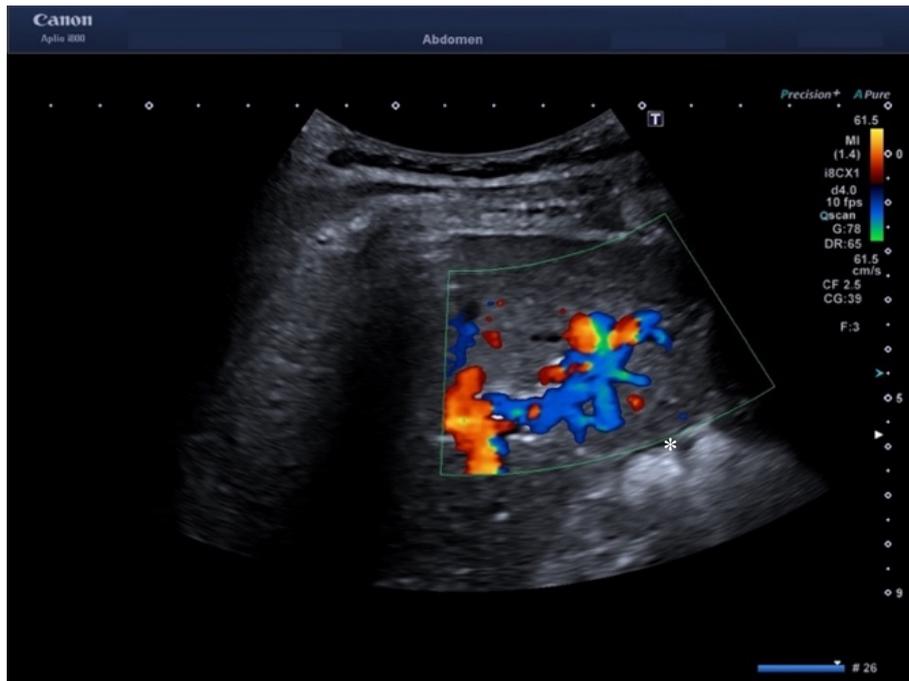


Abbildung 22a (oben) und b (unten). Transcostaler Schrägschnitt rechts. Darstellung eines arteriovenösen Shunts im linken Leberlappen mittels farbkodierter Duplexsonographie (oben). In rot ist eine geschlängelte, erweiterte Leberarterie und in blau eine erweiterte Lebervene dargestellt. Der oberste Punkt mit turbulentem Fluss (gelbgrün) stellt die direkte Kommunikation zwischen Arterie und Vene dar. In Abbildung 22b (unten) ist der Spektraldoppler im arteriovenösen Shunt mit typischem Flussmuster (hoher systolischer und diastolischer Flussgeschwindigkeit, Spektralverbreiterung, niedrigem RI) dargestellt. Das arterielle überschneidet sich mit dem venösen Dopplersignal.

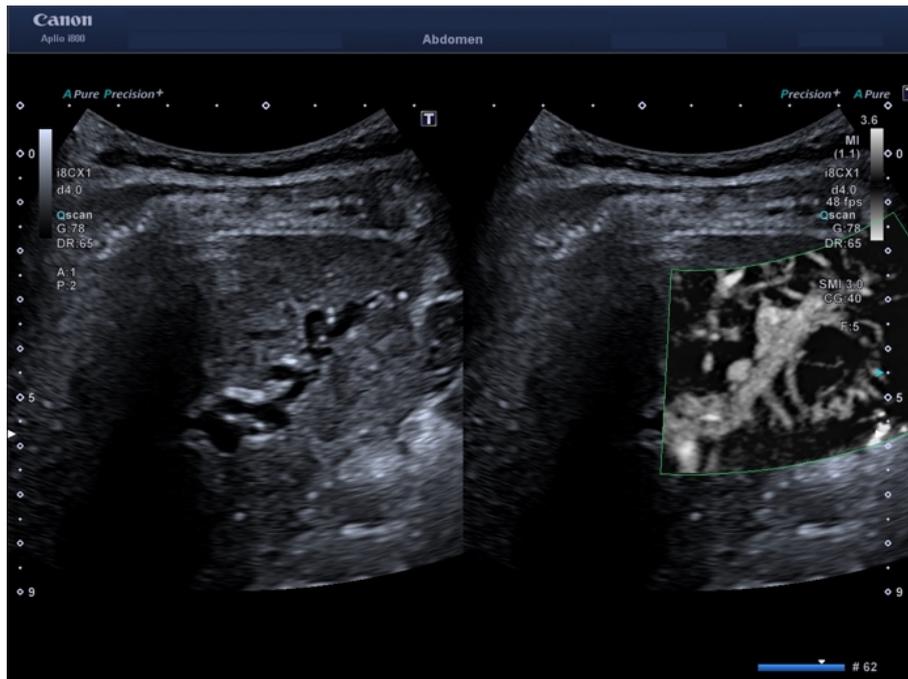


Abbildung 22c. Transcostaler Schrägschnitt rechts. Darstellung des in Abb. 22a und b dargestellten, arteriovenösen Shunts im Grauwertbild (links) und mittels SMI-Sonographie (rechts). Mit letzterer sind die geschlängelte erweiterte Leberarterie sowie die erweiterte Lebervene deutlich zu trennen. Differenzialdiagnostisch kommt hier auch eine stattgehabte Leberruptur infrage.

3.3.1.2 Erweiterung und Torquierung der Leberarterie

Wir fanden eine Erweiterung ≥ 7 mm der Arteria hepatica communis bei 15 Studienteilnehmer:innen (65,2 %, Tabelle 5). Bei sechs Studienteilnehmerinnen betrug der Durchmesser der Leberarterie > 10 mm. Bei zwei Studienteilnehmerinnen waren der Truncus coeliacus und die extrahepatische Leberarterie aneurysmatisch erweitert mit einem Durchmesser > 20 mm und ähnelten im Grauwertbild Leberzysten oder der Gallenblase (Abbildungen 27 und 31).

In zwölf Fällen (52,2 %) war die Leberarterie im intra- und/oder extrahepatischen Verlauf torquiert (Tabelle 5).

Die mittlere systolische und diastolische Flussgeschwindigkeit in der Arteria hepatica communis aller Studienteilnehmer:innen betrug $146,8 \pm 75,4$ bzw. $41,9 \pm 31,7$ cm/s (Mittelwert \pm Standardabweichung) und war somit erhöht (69, 71). Der Resistance Index (RI) war allerdings nicht signifikant reduziert (Tabelle 7).

Tabelle 7. Sonographische funktionell-hämodynamische Parameter der extrahepatischen Arteria hepatica communis bei allen Studienteilnehmer:innen.

Arteria hepatica communis	Total (22)*	Frauen (11)*	Normwert
Durchschnittlicher Durchmesser und Spannweite (mm)	9,5 (4,7-23,5)	10,7 (4,7-23,5)	< 7 (67, 69, 71)
Mittlere systol. und diastol. Flussgeschwindigkeit (cm/s)	146,8 - 41,9	162,1 - 50,1	< 110 (69, 71)
Resistance Index (RI)	0,72	0,7	> 0,6 (69, 71)

* Eine Patientin zeigte keine Arteria hepatica communis, sondern zwei akzessorische Leberarterien, deren Messwerte in diese Tabelle nicht inkludiert wurden.

Im Folgenden werden einige Beispiele erweiterter und torquierter Leberarterien abgebildet (Abbildungen 23-31).



Abbildung 23. Oberbauchquerschnitt. Erweiterte Arteria hepatica propria bei einer Patientin mit HHT. Der Durchmesser der Arterie nimmt im Verlauf nach distal nicht ab.

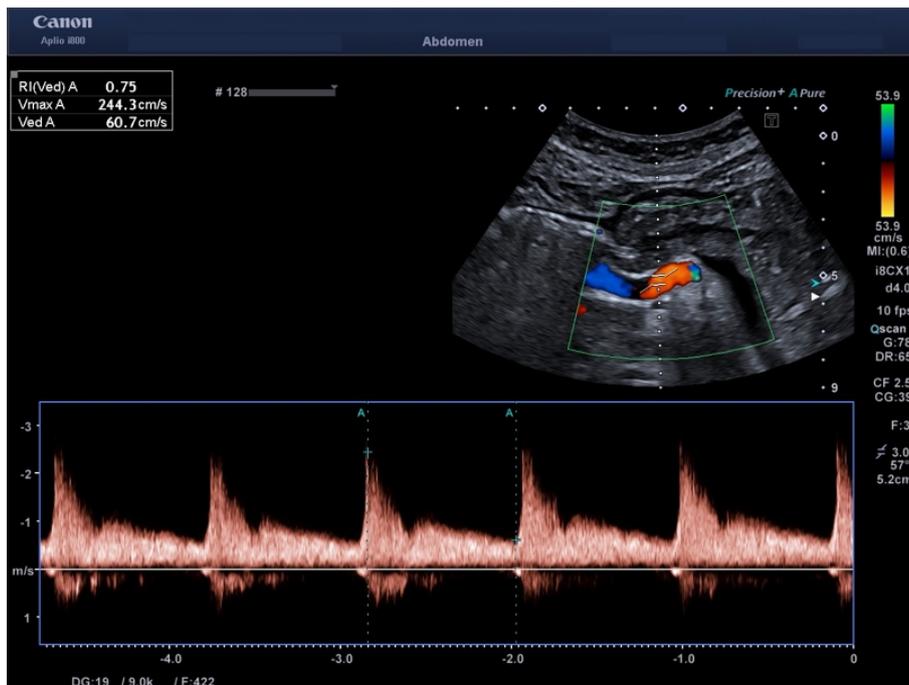


Abbildung 24. Oberbauchlängsschnitt. Flussbestimmung mittels Spektraldoppler in der erweiterten Leberarterie bei einer Patientin mit HHT. Stark erhöhte systolische und diastolische Flussgeschwindigkeiten als indirektes Zeichen eines erhöhten intrahepatischen Blutflusses mit niedriger Impedanz. Für unerfahrene Untersucher:innen käme hier auch aufgrund der Lage eine Stenose der Arteria mesenterica superior infrage (typisches Flussprofil und erhöhte Flussgeschwindigkeiten).

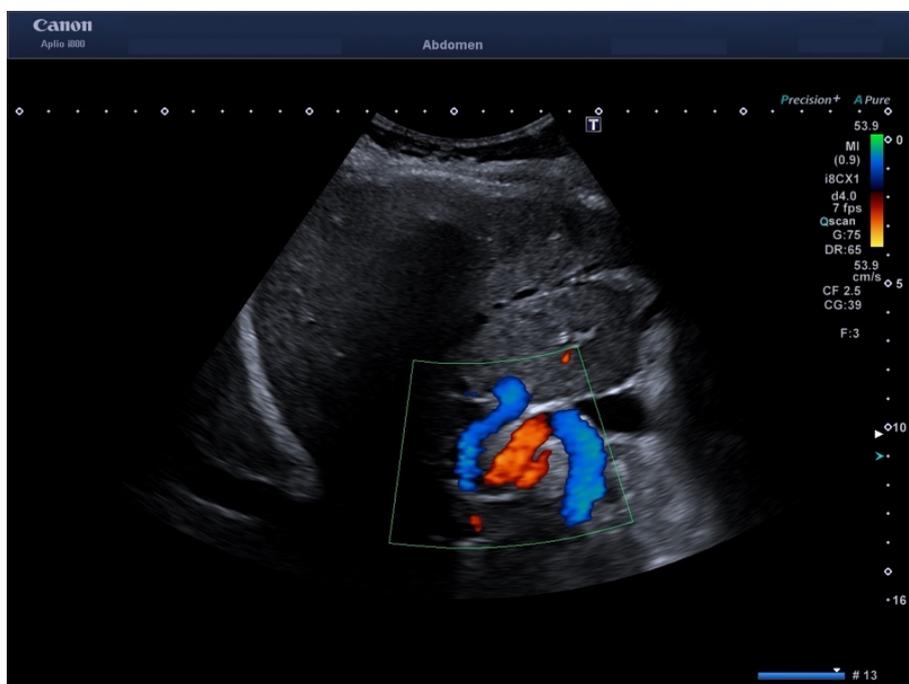


Abbildung 25. Schrägschnitt rechts. Torquierte Arteria hepatica propria am Leberhilus bei einer Patientin mit HHT mittels farbkodierter Duplexsonographie.

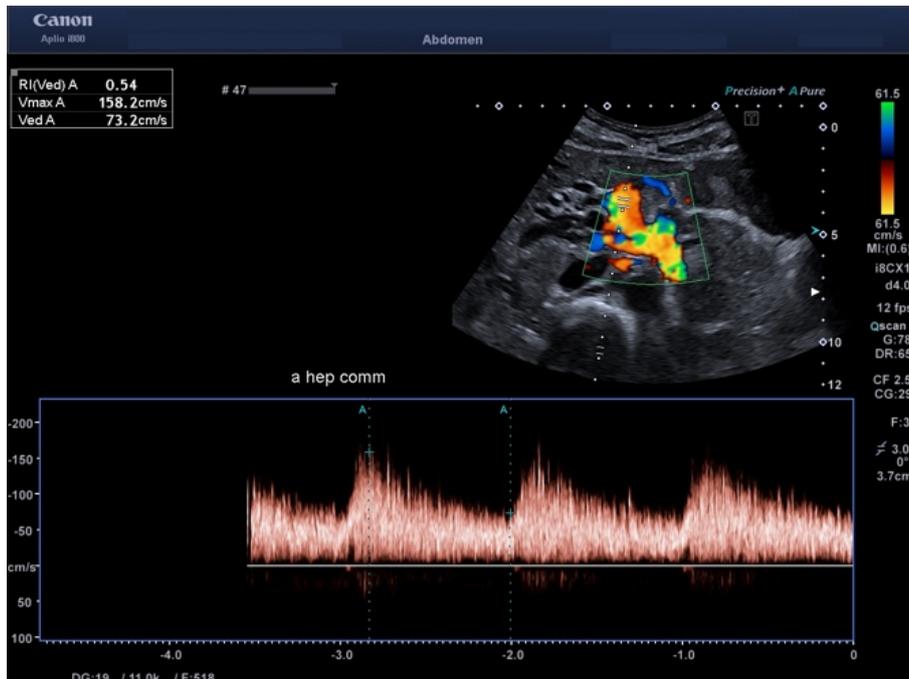


Abbildung 26a (oben) und b (unten). Oberbauchlängsschnitt. Nachweis echofreier, tubulärer Strukturen am Leberhilus und im linken Leberlappen im Grauwertbild (oben). Diese entsprechen einer erweiterten, intrahepatisch stark geschlängelten Leberarterie (bis 10,4 mm in der Abbildung). Diese kann auf dem ersten Blick als Gallenblase mit umgebend erweiterten Cholangien interpretiert werden. Der Spektraldoppler (unten) zeigt einen gesteigerten, turbulenten Fluss in der intrahepatischen Leberarterie.

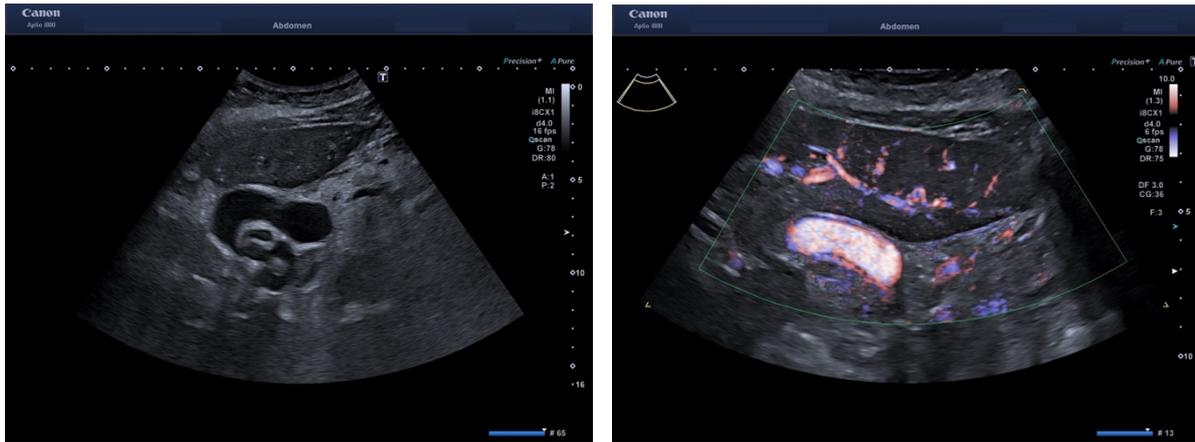


Abbildung 27a (links) und b (rechts). Oberbauchquerschnitt. Aneurysmatisch erweiterte (> 3 cm) und geschlängelte Truncus coeliacus und extrahepatische Leberarterie bei einer Patientin mit HHT. Im Grauwertbild zeigt sich eine echofreie, scharf begrenzte Raumforderung, die einer Gallenblase oder einer Zyste ähnelt (links). Dieses Gebilde stellt sich mittels farbkodierter Duplexsonographie mit *Advanced Dynamic Flow* (ADF) als großes arterielles Gefäß dar (rechts). Perivaskulär finden sich farbige Doppler-Artefakte, die durch die Vibration des Gewebes aufgrund des stark gesteigerten Blutflusses in der Arteria hepatica verursacht werden. Diese wurden in der Literatur als „color spots“ bezeichnet und als typisches sonographisches Merkmal der HHT interpretiert (69, 144). Darüber hinaus Nachweis arteriovenöser Malformationen im linken Leberlappen (oben).

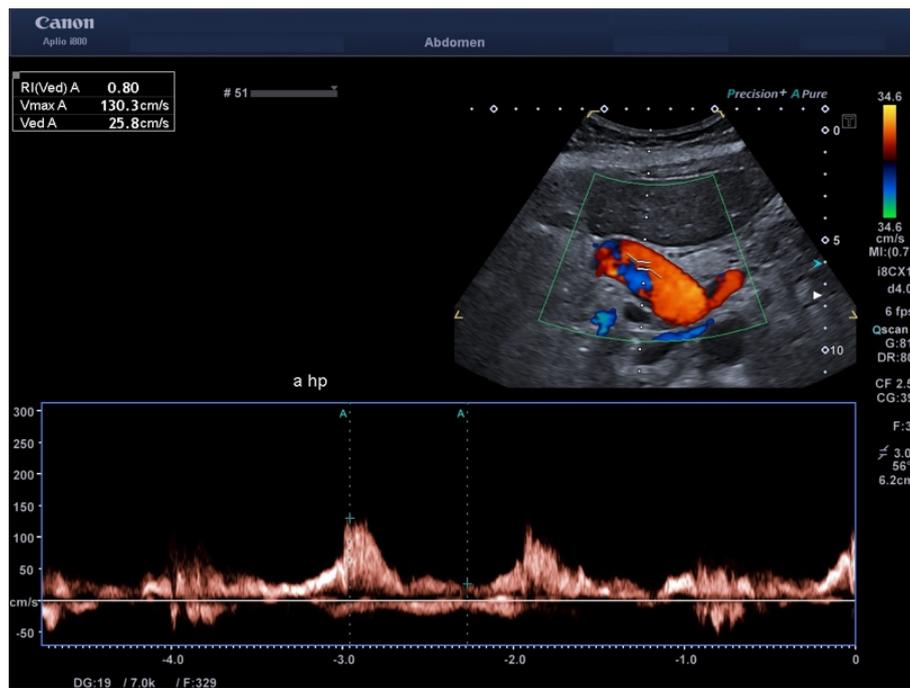


Abbildung 27c. Oberbauchquerschnitt. Turbulenter Fluss in der in Abb. 27a und b dargestellten, extrahepatischen Leberarterie mittels Spektraldoppler. Bei einem Einschallwinkel $> 60^\circ$ können hier die Flussgeschwindigkeiten nicht beurteilt werden.

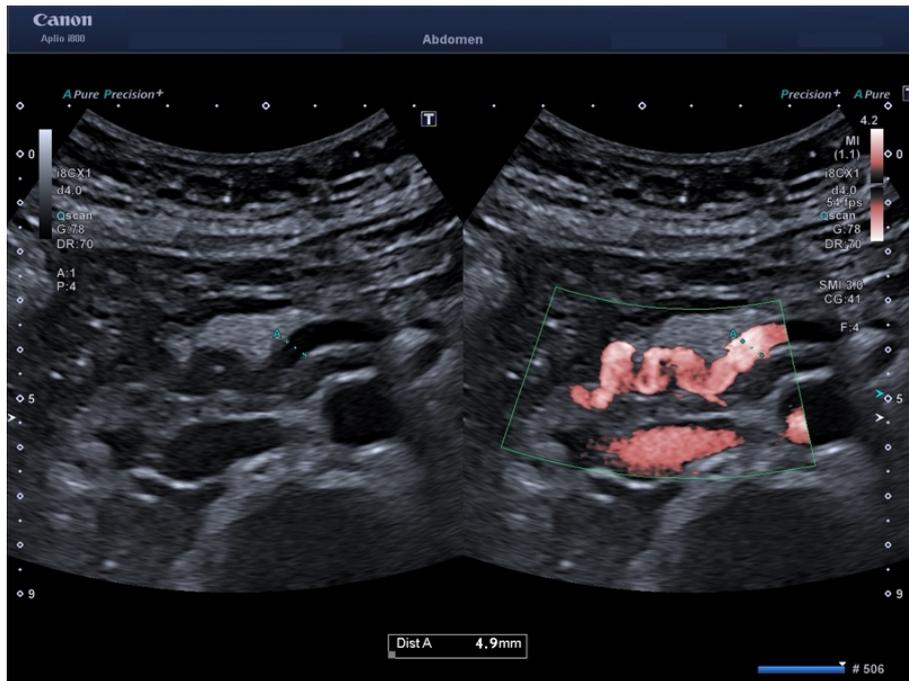


Abbildung 28. Oberbauchquerschnitt. Torquierte Arteria hepatica propria am Leberhilus bei einer Patientin mit HHT im Grauwertbild (links) und mittels SMI-Sonographie (rechts).

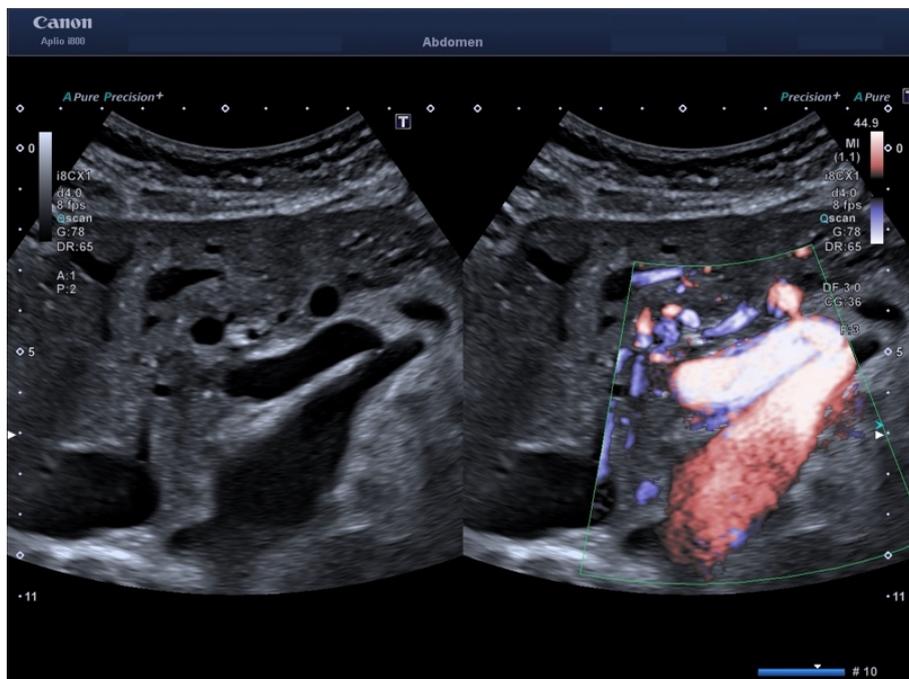


Abbildung 29. Oberbauchquerschnitt auf Höhe des Abgangs des Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis. Aneurysmatisch erweiterte und geschlängelte Truncus coeliacus und extrahepatische Leberarterie bei einer Patientin mit HHT im Grauwertbild (links) und mittels farbkodierter Duplexsonographie mit *Advanced Dynamic Flow* (rechts).

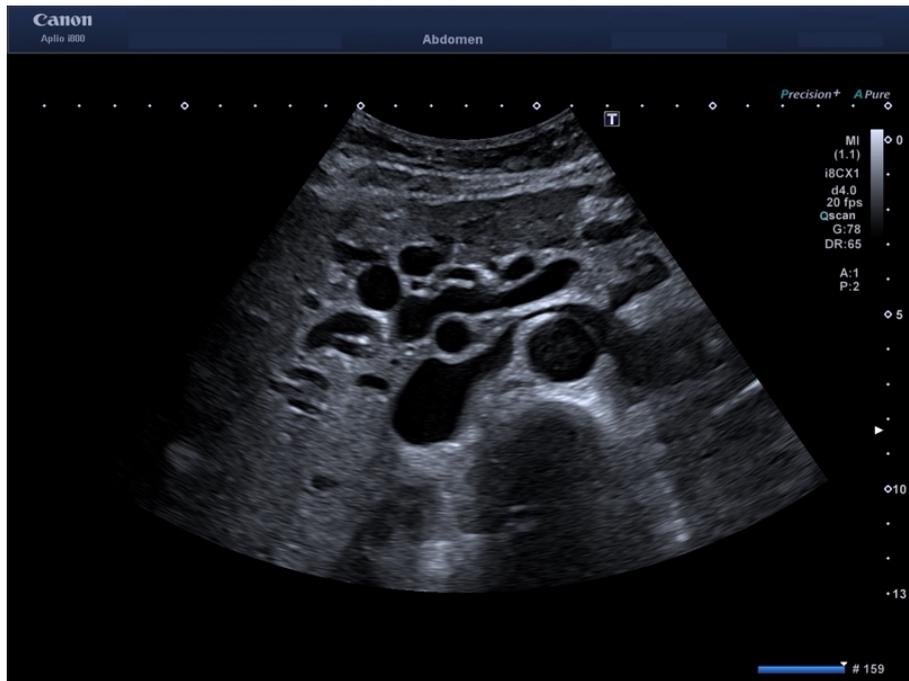


Abbildung 30. Oberbauchquerschnitt. Zahlreiche echofreie tubuläre Strukturen am Leberhilus, die einer erweiterten, intrahepatisch stark geschlängelten Leberarterie entsprechen. Differenzialdiagnostisch kommen die Gallenblase, zystisch erweiterte Cholangien, multiple Leberzysten, ein komplizierter Leberabszess oder eine hepatische Neoplasie infrage.

Unten rechts ist die Aorta abdominalis (rund) und unten links ist die aufgrund der Volumenbelastung durch die intrahepatischen arteriovenösen Shunts erweiterte Vena cava inferior abgebildet

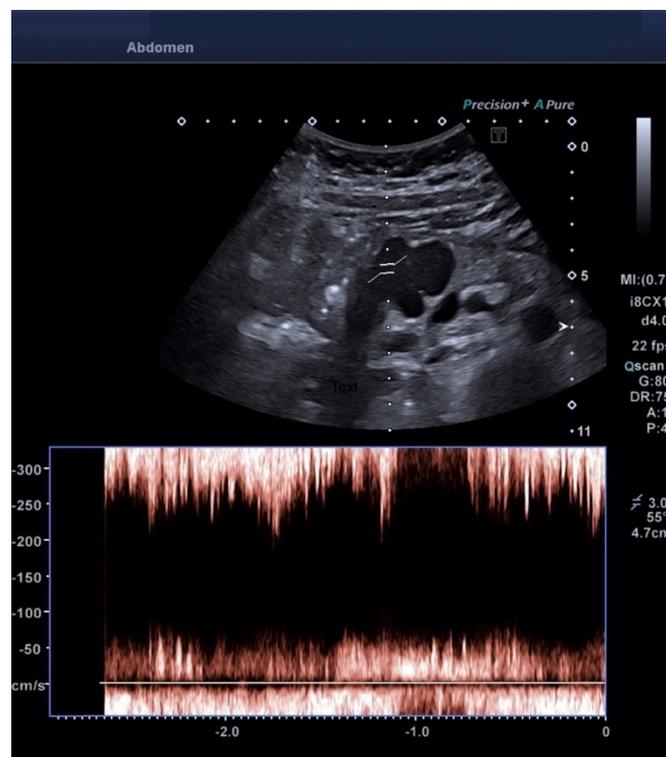


Abbildung 31. Oberbauchquerschnitt. Turbulenter Fluss in einer aneurysmatisch erweiterten extrahepatischen Leberarterie mittels Spektraldoppler. Ein arterielles, pulsierendes Flussmuster ist nicht mehr erkennbar. Lediglich anhand des Grauwertbildes kommen differenzialdiagnostisch auch Leberzysten, erweiterte Cholangien, ein zystisches Malignom oder eine Echinokokkose infrage.

3.3.1.3 Relative Stenose des Truncus coeliacus

Mit „relativer Stenose“ des Truncus coeliacus bezeichnen wir die Erweiterung dieses Gefäßes kurz nach dem Abgang aus der Aorta abdominalis, so dass sich im Grauwertbild der typische Aspekt einer Abgangsstenose darstellt, in der Regel in Kombination mit einer Erhöhung der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit in CW-Doppler. Im Gegensatz zu einer wahren Stenose, die meistens durch eine Kompression des Truncus coeliacus durch das Ligamentum arcuatum mediale des Zwerchfells (Ligamentum-arcuatum-Syndrom) oder durch eine arteriosklerotische Ablagerung am Gefäßabgang entsteht, ist die relative Stenose des Truncus coeliacus bei der HHT asymptomatisch.

Bei einer arteriosklerotisch bedingten Stenose des Truncus coeliacus zeigen sich sonographisch eine oder mehrere Plaques am Gefäßabgang. Ein Ligamentum-arcuatum-Syndrom kann durch die Bestimmung des Blutflusses im Truncus coeliacus in den verschiedenen Atemphasen mittels der funktionellen Farbdopplersonographie eindeutig identifiziert werden. So konnten sonographisch andere Ursachen für eine Stenose ausgeschlossen werden.

Eine relative Stenose des Truncus coeliacus wurde bei sieben Patientinnen und drei Patienten festgestellt (insgesamt zehn Patienten, Prävalenz 43,5 %, Tabelle 5). Beispiele hierfür sind in Abbildungen 9, 32 und 33 dargestellt.

Der durchschnittliche Durchmesser des Truncus coeliacus bei den Studienteilnehmer:innen mit einer relativen Stenose dieses Gefäßes betrug 10,4 mm „poststenotisch“.

Ähnlich wie bei einer wahren Stenose des Truncus coeliacus war die maximale systolische Flussgeschwindigkeit bei neun und die enddiastolische Flussgeschwindigkeiten bei sieben von zehn Patient:innen erhöht (in der interdigestiven Phase). Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit betrug im Durchschnitt $167,7 \pm 30,9$ cm/s (Mittelwert \pm Standardabweichung, normal bis 140-150 cm/s) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit $52,8 \pm 58,1$ cm/s (siehe Referenzwerte in Tabelle 3a). Bei drei Studienteilnehmer:innen war die maximale systolische Flussgeschwindigkeit höher als die von der Skala maximal richtig kodierte Flussgeschwindigkeit und deshalb nicht valide messbar (Abbildung 33). Keine:r der Studienteilnehmer:innen gab die für eine wahre Stenose des Truncus coeliacus typischen Beschwerden an (postprandiale abdominelle Schmerzen, Übelkeit).



Abbildung 32. Oberbauchquerschnitt auf Höhe des Abgangs des Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis. Relative Stenose des Truncus coeliacus im Grauwertbild mit schmalen Durchmesser des Gefäßes am Abgang und deutlicher Erweiterung im Verlauf nach ventral. Auch die Arteria hepatica communis und die Arteria splenica sind erweitert, allerdings erstere deutlich mehr als letztere (typisches Bild für HHT).

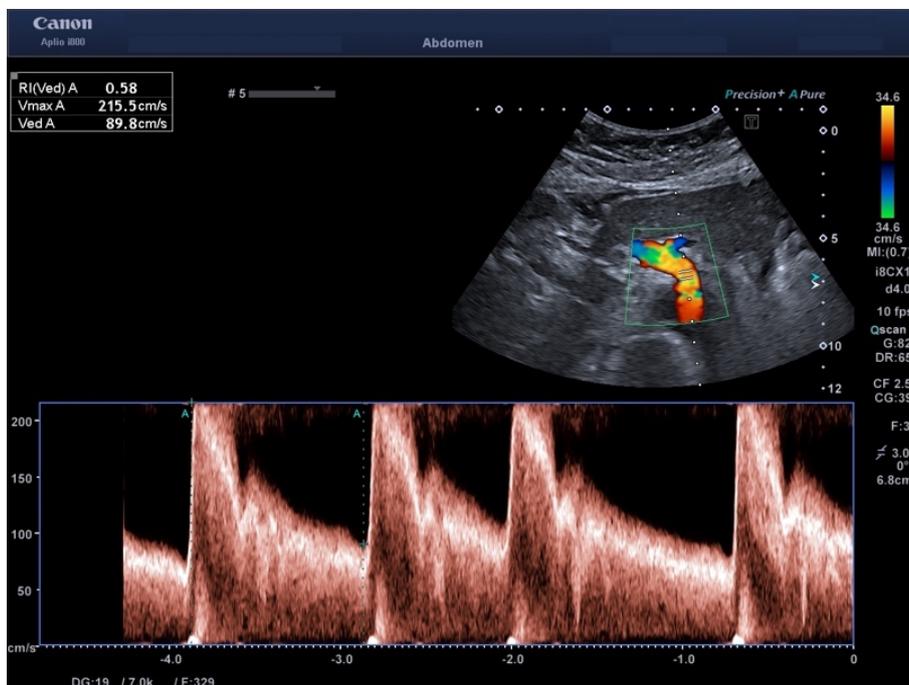


Abbildung 33. Oberbauchquerschnitt auf Höhe des Abgangs des Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis. Relative Stenose des Truncus coeliacus mittels Spektraldoppler. Typischer Fluss einer arteriellen Stenose mit außerordentlich hoher systolischer und diastolischer Flussgeschwindigkeit. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit ist nicht messbar.

3.3.1.4 Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) und weitere fokalen Leberläsionen

Fokal noduläre Hyperplasien wurden bei fünf Patientinnen und einem Patienten festgestellt (insgesamt sechs Patient:innen, Prävalenz 26,1 %, Tabelle 5). Die Prävalenz der FNHs in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung beträgt 0,2-1,6 % (77-79), allerdings ist eine höhere Prävalenz dieser Läsion in der HHT-Population bekannt (75).

Alle Studienteilnehmer:innen mit Nachweis von FNHs hatten eine Leberbeteiligung bei der HHT. Bei vier Patientinnen waren über drei FNHs vorhanden. Der Durchmesser der im Rahmen der Studie festgestellten Läsionen reichte von 18 bis 75 mm (Abbildungen 34 und 35).

Bei fünf Studienteilnehmer:innen wurden Hämangiome gefunden (21,7 %). Ein Beispiel eines Hämangioms Typ III mit arteriosystemischen Fisteln (*high-flow Hämangiom*, (81)) ist in Abbildung 36 dargestellt.

Es wurden keine Lymphome oder Malignome festgestellt.

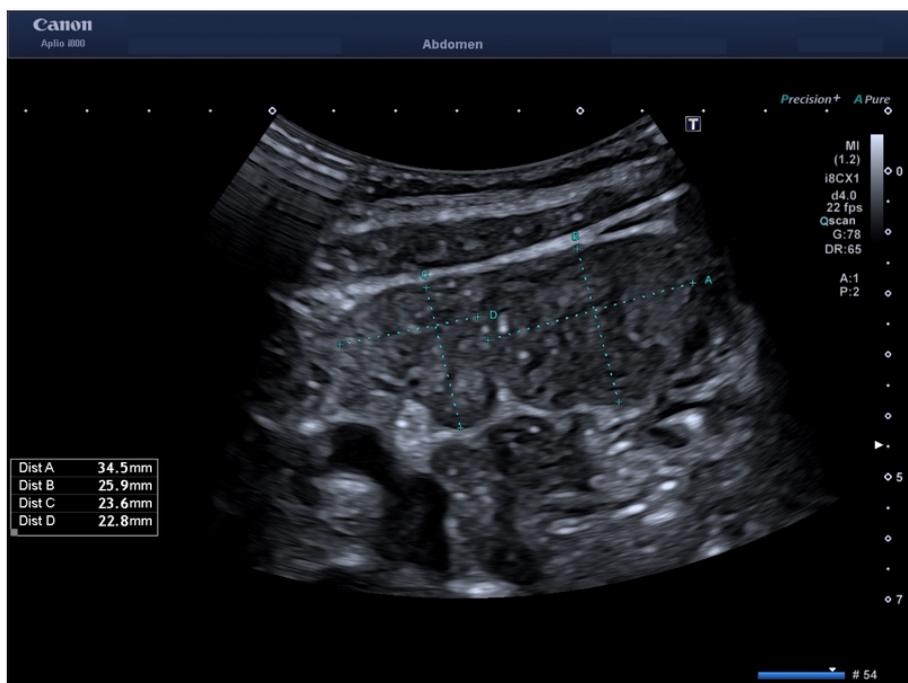


Abbildung 34a. Subcostaler Längsschnitt rechts. Im Grauwertbild sind zwei nebeneinanderliegende fokale noduläre Hyperplasien (FNHs) im rechten Leberlappen bei einer Patientin mit HHT dargestellt. Diese soliden Läsionen weisen eine scharfe aber lobulierte Kontur auf, die ihre typische Struktur mit radial verlaufenden Septen und entsprechenden Gefäßen erahnen lässt. Differenzialdiagnostisch kommen zahlreiche andere fokale Lebertumore infrage (Adenom, hepatozelluläres Karzinom, Metastasen, etc.). Die Diagnose wurde durch Prof. Dr. med. W. Wermke mittels Kontrastmittel-gestützter Sonographie bestätigt.

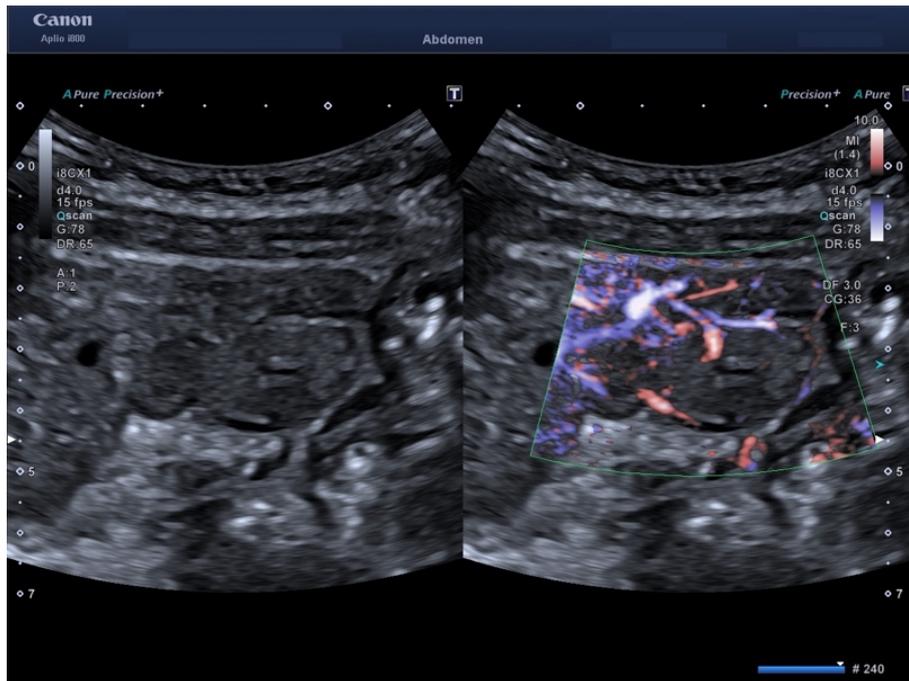


Abbildung 34b. Subcostaler Längsschnitt rechts mit Darstellung einer der in Ab. 34a dargestellten FHNs im Grauwertbild (links) und mittels farbkodierter Duplexsonographie mit *Advanced Dynamic Flow* (rechts). Im rechten Bild ist die zuführende, exzentrische versorgende Arterie dargestellt, die sich am Rand korbartig ramifiziert. Dieses Vaskularisationsmuster entspricht einer FNH Typ Ib nach Wermke (81). Die Diagnose ist in diesem Fall auch ohne Kontrastmittel möglich.



Abbildung 35 a (links) und b (rechts). Subcostaler Querschnitt rechts. Darstellung einer rundlichen isoechogenen Läsion im rechten Leberlappen im B-Mode (links) sowie mittels SMI-Sonographie (rechts). Die Struktur ist im Grauwertbild schwer abtrennbar, weist aber mit SMI eine randständige, für eine FNH Typ Ib nach Wermke typische Arterie auf (81). Diese Läsion entspricht einer großen, fokalen nodulären Hyperplasie (\varnothing 60,4 mm). Nebenbefundlich ist die Vena cava inferior aufgrund des erheblichen Shuntvolumens durch die Leber erweitert.

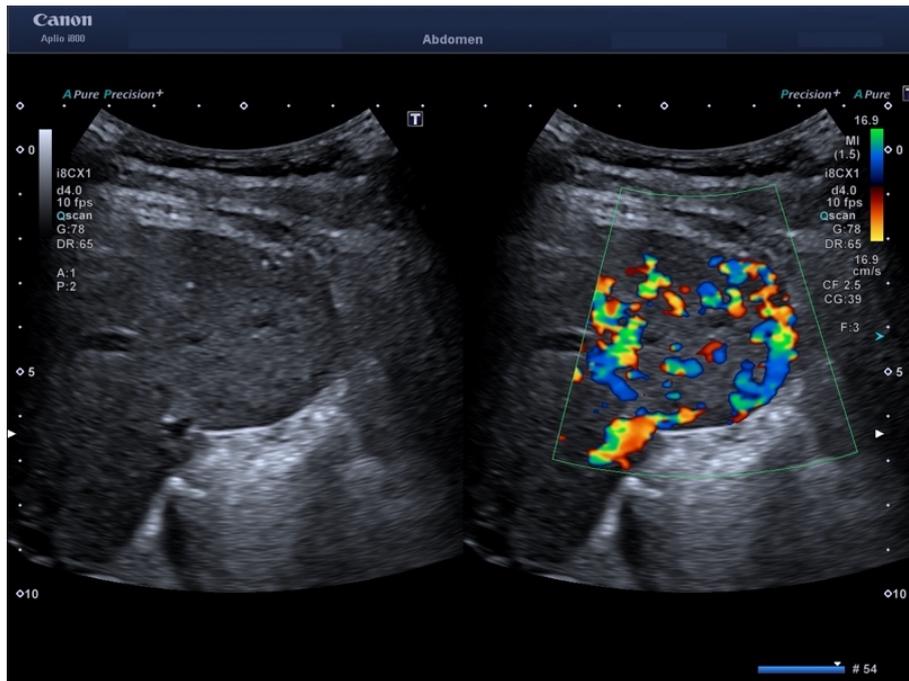


Abbildung 36. Subcostaler Längsschnitt rechts. Im Grauwertbild (links) und mittels farbkodierter Duplexsonographie (rechts) ist ein Hämangiom im rechten Leberappen bei einem Patienten mit HHT dargestellt. Auffällig ist die ausgeprägte, randbetonte arterielle Vaskularisation, die für einen hohen Blutfluss spricht. Hier handelt es sich um ein Hämangiom Typ III mit arteriosystemischen Fisteln überwiegend am Rande (81). Charakteristisch hierfür ist auch die dorsale Schallverstärkung. Die duplexsonographische Darstellung ist in diesem Fall sehr eindeutig und erlaubt die Diagnosestellung.

3.3.1.5 Leberfibrose

Bei sechs Patient:innen fanden wir im Grauwertbild eine Leberfibrose (26,1 %, Tabelle 5). Davon waren fünf Frauen. Die Leberfibrose charakterisierte sich durch die Präsenz regenerativer hyperplastischer Knoten (102, 145), die als hypoechogene Läsionen imponierten (Abbildungen 37-40). Bis auf eine Patientin mit Splenomegalie zeigte keine:r der Studienteilnehmer:innen mit Leberbeteiligung und Leberfibrose eine Zirrhose oder klassische Zeichen der portalen Hypertension (Aszites, reduzierten Fluss in der Vena portae, nicht komprimierbaren Mesenterialvenenstamm, extrahepatische portocavale Umgehungskreisläufe).

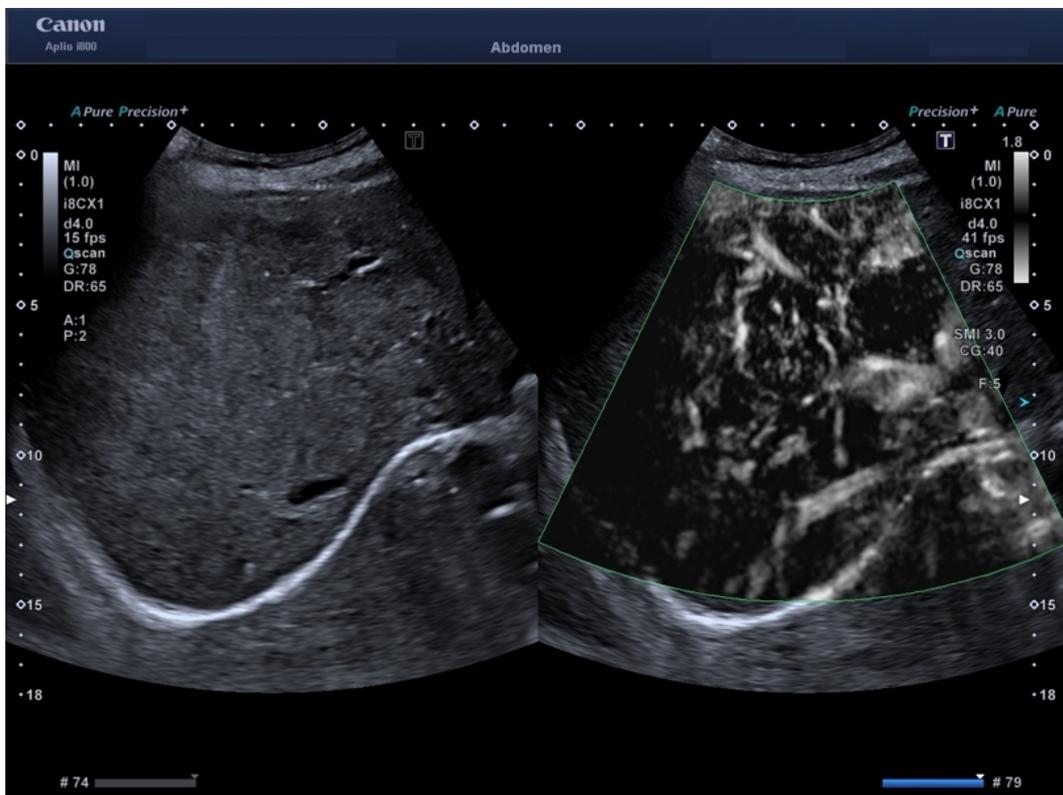


Abbildung 37. Subcostaler Querschnitt rechts mit Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit Leberbeteiligung bei der HHT im Grauwertbild (links) und mittels SMI-Sonographie (rechts). Links fällt ein inhomogenes, fibrotisch verändertes Leberparenchym auf. Rechts können diffus torquierte, erweiterte arterielle Gefäße dargestellt werden, die typisch für eine schwere und langjährige Leberbeteiligung bei der HHT sind. Die Kombination beider Methodiken erlaubt eine höhere diagnostische Sicherheit als das Grauwertbild allein. Differenzialdiagnostisch kommen hier auch ein infiltrierendes Malignom sowie ein Adenom infrage.

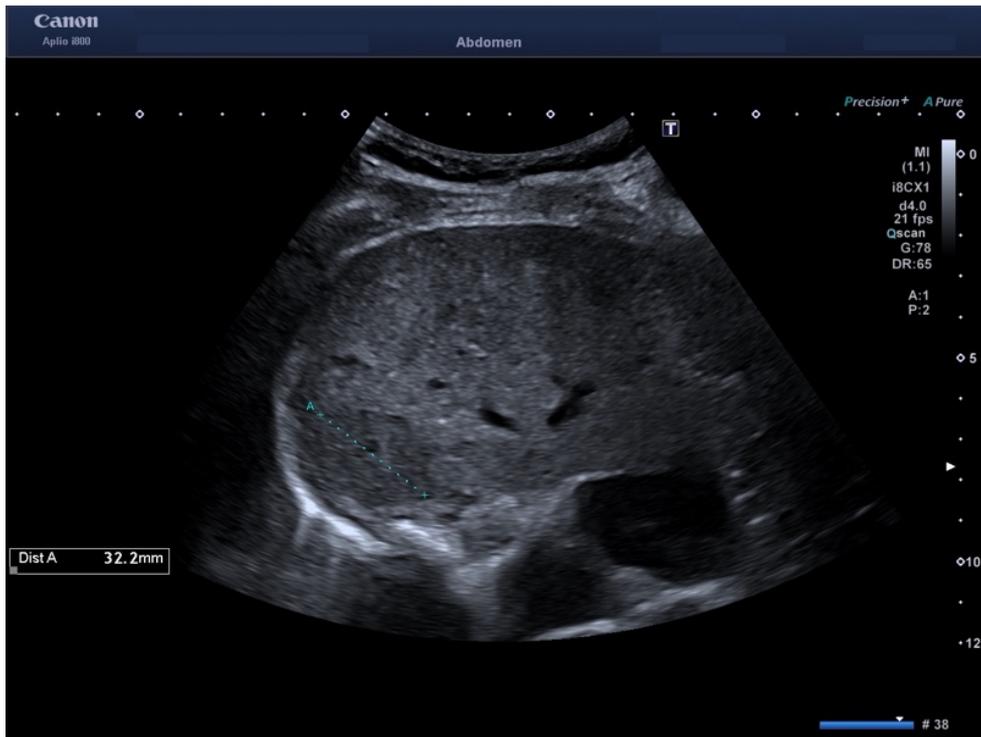


Abbildung 38. Subcostaler Querschnitt rechts mit Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT im Grauwertbild. Das Leberparenchym ist stark inhomogen mit hypo- und hyperechogenen Arealen. Im Segment VII (unten links) Nachweis einer echoärmeren Läsion, einer nodulären regenerativen Hyperplasie (NRH, siehe Abschnitt 4.2) entsprechend. Unten rechts ist die aufgrund des erheblichen Shuntvolumens durch die Leber massiv erweiterte Vena cava inferior.

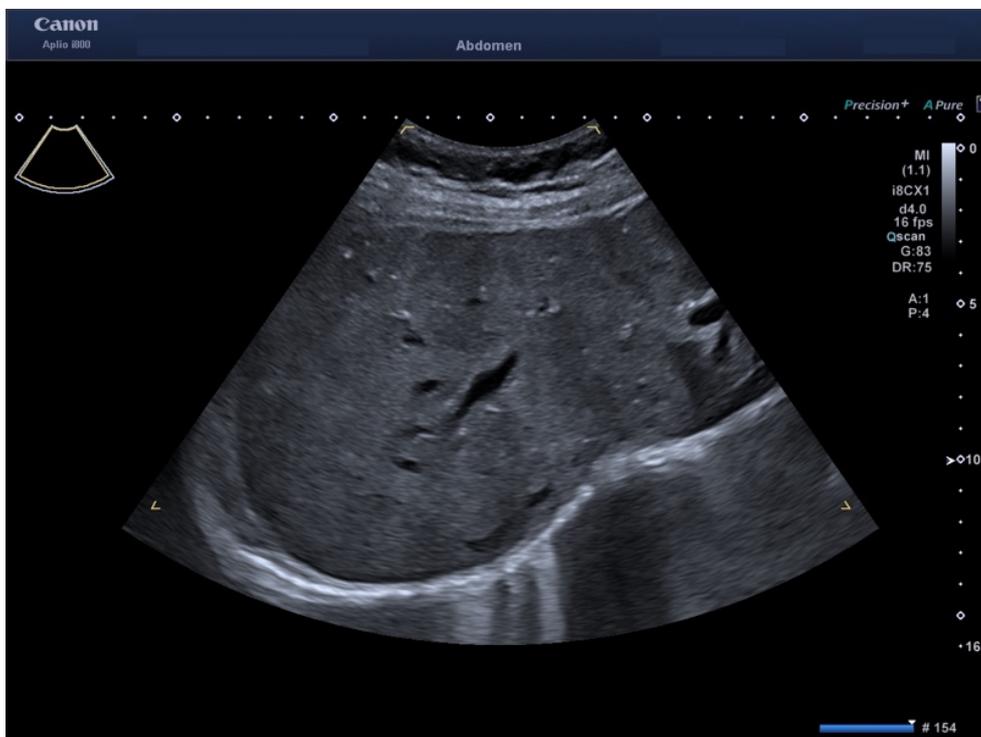


Abbildung 39. Subcostaler Querschnitt rechts mit Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT und Leberbeteiligung im Grauwertbild. Das Leberparenchym ist stark inhomogen mit hypo- und hyperechogenen Arealen. Die hypoechogenen Arealen entsprechen nodulären regenerativen Hyperplasien (NRH).

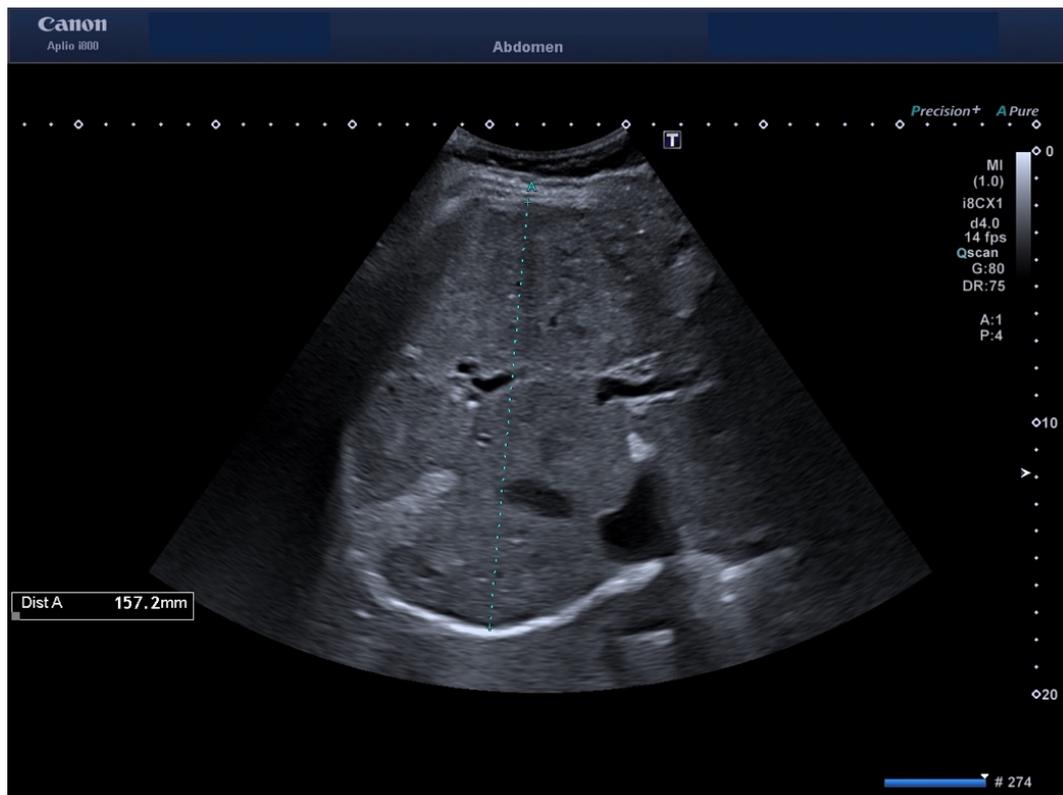


Abbildung 40. Subcostaler Querschnitt rechts mit Übersicht des rechten Leberlappens einer Patientin mit HHT und Leberbeteiligung im Grauwertbild. Hepatomegalie. Das Leberparenchym ist stark inhomogen mit hypo- und hyperechogenen Arealen. Hyperechogenes Areal im Segment VII (unten links), vermutlich degeneriertes Hämangiom. Differenzialdiagnostisch kommt hier auch ein infiltrierendes Malignom infrage.

3.3.1.6 Anatomische Varianten der Leberarterie

Bei drei Studienteilnehmer:innen und einem Studienteilnehmer wurden aberrante Leberarterien festgestellt (17,4 %, Tabelle 5). Wir fanden eine aus der Aorta abdominalis stammende rechte Leberarterie bei einer Patientin sowie eine aus der Arteria gastrica sinistra stammende linke Leberarterie jeweils bei einer Patientin und bei einem Patienten. Eine Studienteilnehmerin hatte zwei aberranten Leberarterien (und keine klassische aus dem Truncus coeliacus stammende Arteria hepatica), die jeweils aus der Arteria gastrica sinistra und aus der Arteria mesenterica superior entsprangen und jeweils den linken und den rechten Leberlappen perfundierten.

In zwei Fällen war die aberrante Leberarterie erweitert (jeweiliger Durchmesser 8 und 14 mm). Das Flussmuster der aberranten Leberarterien unterschied sich nicht von dem der klassischen Leberarterie. Bei ausgeprägten vaskulären Malformationen in der Leber zeigte sich allerdings der typische Fluss einer arteriovenösen Fistel.

Zwei Beispiele akzessorischer Leberarterie werden in den Abbildungen 41 und 42 gezeigt.

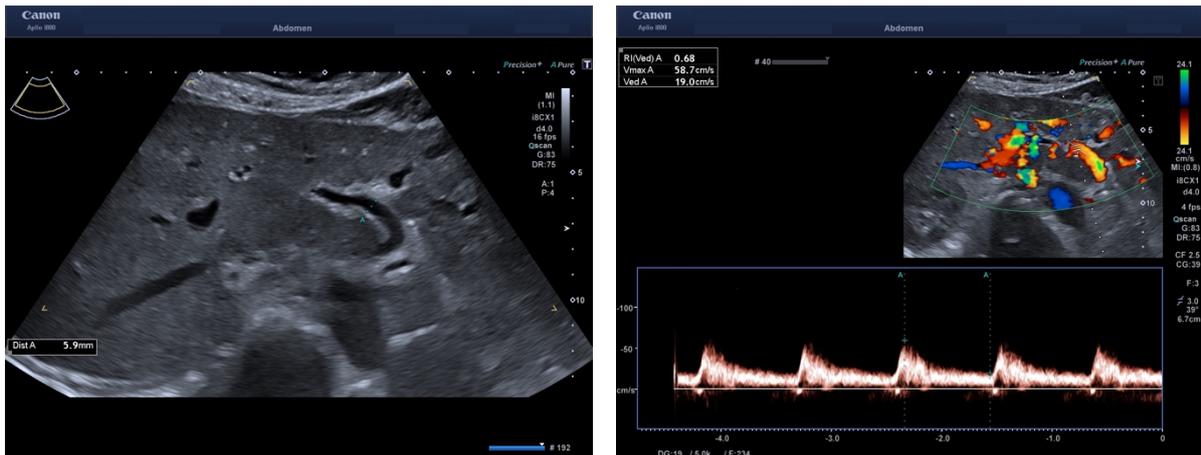


Abbildung 41a (links) und b (rechts). Oberbauchquerschnitt mit Übersicht des rechten Leberlappens. Im Grauwertbild Darstellung einer echofreien, tubulären Struktur Mitte rechts mit einem Durchmesser von 5,9 mm (links). Diese entspricht einer aus der Arteria gastrica sinistra stammenden, akessorischen Leberarterie, die über das Ligamentum hepatogastricum in den linken Lappen eindringt und dort arteriovenöse Gefäßmalformationen versorgt. Der Spektraldoppler in dieser akessorischen Leberarterie zeigt einen für eine Leberarterie typischen Fluss.

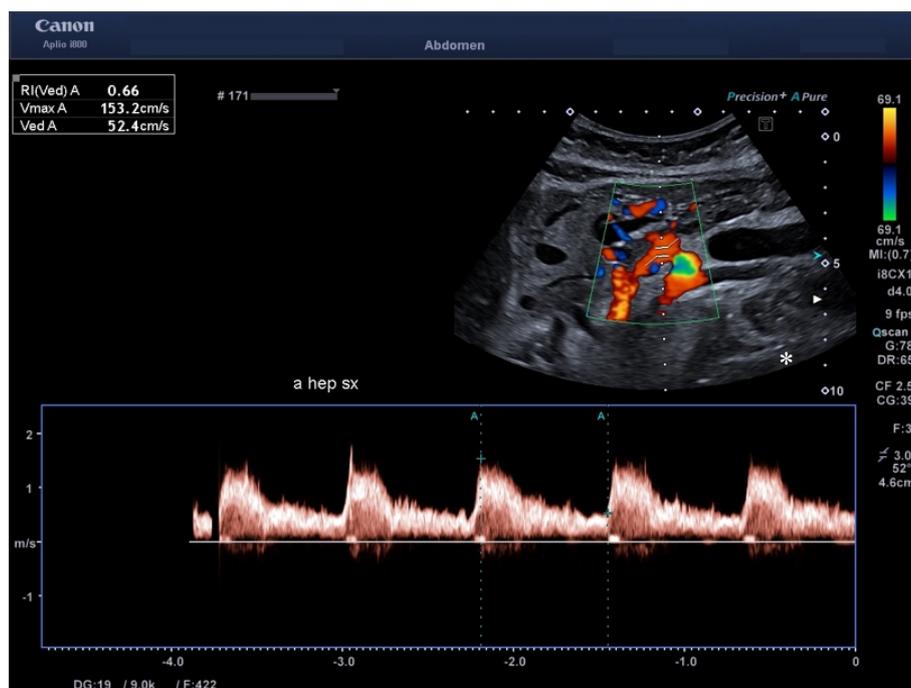


Abbildung 42. Oberbauchlängsschnitt. Flussbestimmung mittels Spektraldoppler in einer aus der Arteria mesenterica superior stammenden akessorischen Leberarterie, die den rechten Leberlappen versorgt. Unterhalb des Doppler-Cursors ist Flussturbulenz am Abgang des Gefäßes zu sehen (gelb-grün). Rechts des Farbfensters befinden sich die Arteria (unten) und die Vena mesenterica superior (oben).

3.3.2 Intraabdominelle Umgehungskreisläufe

Umgehungskreisläufe sind Kollateralgefäße, die im Falle eines Verschlusses und/oder einer Flussumkehr in einem Gefäß entstehen und das Blut in das venöse System umleiten. Bei einer Studienteilnehmerin und einem Studienteilnehmer wurden ausgeprägte intraabdominelle Umgehungskreisläufe als Zufallsbefund festgestellt.

In einem Fall handelte es sich um eine Thrombose der rechten Vena renalis mit Entstehung einer großen Kollateralvene, die in die rechte Vena ovarica einmündete (Abbildung 43). Im anderen Fall zeigte sich eine Thrombose der Vena splenica mit ausgedehntem Kollateralkreislauf über die Umbilikalvene in die Vena portae. Beide Studienteilnehmer:innen waren in Bezug auf diesen Befund asymptomatisch und wiesen keine sonographische Evidenz eines Leberbells bei der HHT auf.

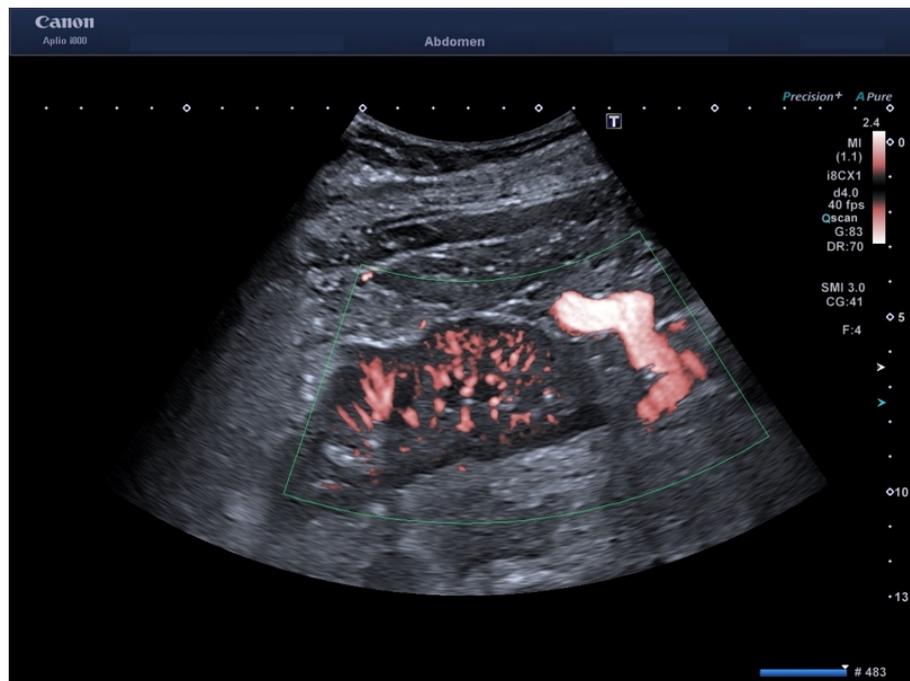


Abbildung 43. Flankenschnitt rechts. Darstellung der rechten Niere einer Patientin mit HHT ohne Leberbeteiligung mittels SMI-Sonographie. Regelrechte arterielle Perfusion der Niere. Am caudalen Pol lässt sich ein geschlängeltes, großkalibriges Gefäß darstellen (rot). Es handelt sich um eine in die rechte Vena ovarica einmündende Kollateralvene, die sich nach einer Thrombose der rechten Vena renalis gebildet hat.

3.3.3 Herzbeteiligung als klinische Manifestation der Leberbeteiligung

Eine Herzbeteiligung aufgrund hepatischer AVM bei der HHT wurde bei sechs Patientinnen und drei Patienten festgestellt (46,2 % der Frauen und 30 % der Männer, Tabelle 6, Abbildungen 44-47). Bei einem Patienten ohne Leberbeteiligung fanden wir Zeichen der

Rechtsherzbelastung, die wir nicht als Manifestation der HHT interpretieren, weil die Herzinsuffizienz bei der HHT immer durch ausgeprägte Anomalien der Lebervaskularisation verursacht wird.

Mit Herzbeteiligung bezeichnen wir eine High-Output-Herzinsuffizienz mit einem Herzindex $> 4 \text{ ml/min/m}^2$ (88, 133, 134) und / oder eine Rechtsherzbelastung (mindestens drei auffällige der in Tabelle 5 genannten Parameter). Ein Herzindex $> 4 \text{ ml/min/m}^2$ wurde bei acht Patient:innen und eine Rechtsherzbelastung bei fünf Patient:innen mit Leberbeteiligung festgestellt. Vier Studienteilnehmer:innen zeigten beide Befunde.

Die Korrelation zwischen Schweregrad der Leberbeteiligung (insbesondere AVM) und Herzinsuffizienz ist bereits bekannt (70). In unserer Studie war die Leberbeteiligung bei sechs von neun Patient:innen mit Herzbeteiligung schwergradig. Von den restlichen drei Patient:innen zeigte ein Mann eine schwere chronisch obstruktive pulmonale Krankheit, ein weiterer Mann eine schwere, chronische Anämie. Dies kann jeweils eine Herzbelastung verursachen oder verschlechtern. Eine Patientin hatte einen erhöhten Herzindex, obwohl sie nur eine mittelgradige Leberbeteiligung und sonst keine weitere bekannte Krankheit hatte.

Von den Studienteilnehmer:innen mit Herzbeteiligung waren sieben symptomatisch (Belastungsdyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, Palpitationen).

Wie auch in der Literatur beschrieben, zeigten Frauen in unserer Studie einen höheren Schweregrad der Leberbeteiligung als Männer (Tabelle 6) (146). Entsprechend war die Prävalenz der Herzbeteiligung höher bei weiblichen als bei männlichen Studienteilnehmer:innen. Statistische Hinweise auf eine Korrelation zwischen Alter der Patient:innen und Prävalenz der Leber- und Herzbeteiligung ergaben sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht.

Der systolische pulmonalarterielle Druck war bei drei Patient:innen mit Herzbeteiligung erhöht ($\text{sPAP} + \text{ZVD} > 30 \text{ mmHg}$).

Die Lebervenen waren bei sechs (26,1 %) Studienteilnehmer:innen erweitert ($> 11 \text{ mm}$, Abbildungen 46 und 47) als Folge der Rechtsherzinsuffizienz. Davon waren fünf Frauen und fünf hatten eine schwere Leberbeteiligung mit ausgeprägten AVM und eine darauffolgende Herzbeteiligung. Ein pulsatile Flussmuster mit erhöhter Flussgeschwindigkeit (arterialisierter Fluss) fanden wir bei zwölf Patient:innen (52,2 %).

Alle Studienteilnehmer:innen wiesen eine normale linksventrikuläre systolische Funktion auf. Eine 79-jährige Patientin mit schwergradiger Leberbeteiligung und höhergradiger Rechtsherzinsuffizienz zeigte allerdings einen noch normalen Herzindex. In ihrem Fall ist es pathophysiologisch zu vermuten, dass aufgrund der nachgewiesenen Linksherzinsuffizienz

(dilatierte linke Kammer, diastolische Funktionsstörung, ausgeprägte Dyspnoe und Orthopnoe) eine weitere Steigerung des Herzindexes hämodynamisch nicht tolerierbar wäre.

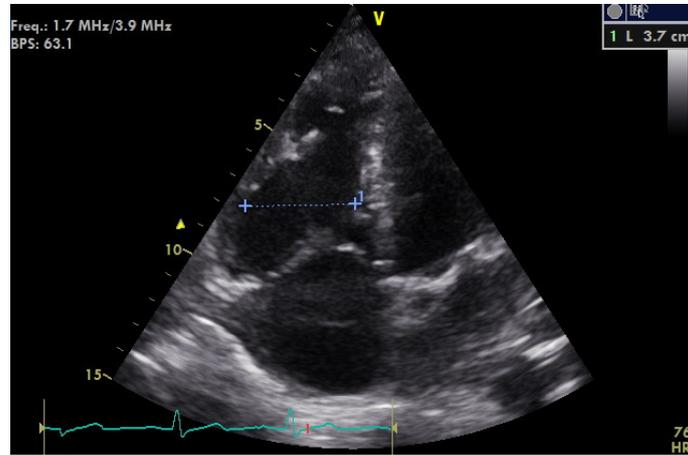


Abbildung 44. Apikaler 4-Kammerblick mit Fokus auf den rechten Ventrikel. Der rechte Ventrikel und das rechte Atrium sind dilatiert als Zeichen der Rechtsherzbelastung bei der HHT mit ausgeprägten, hepatischen arteriovenösen Malformationen.

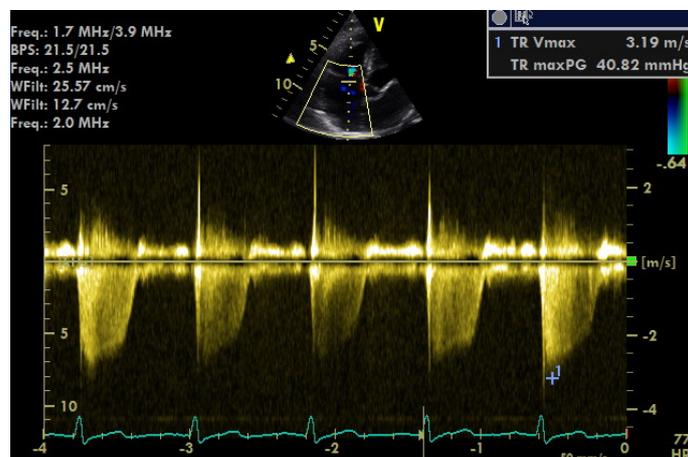
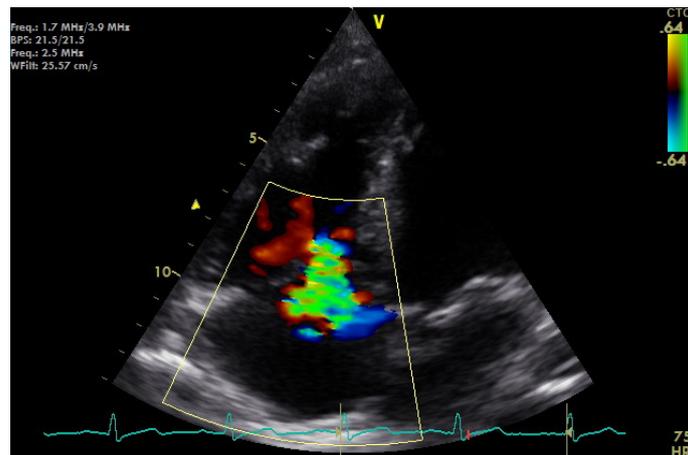


Abbildung 45a (oben) und b (unten). Apikaler 4-Kammerblick mit Fokus auf das rechte Atrium. Höhergradige Trikuspidalinsuffizienz im Farbdoppler (oben) und mit CW-Doppler (unten) als Zeichen der Rechtsherzbelastung bei der HHT mit ausgeprägten, hepatischen, arteriovenösen Malformationen.

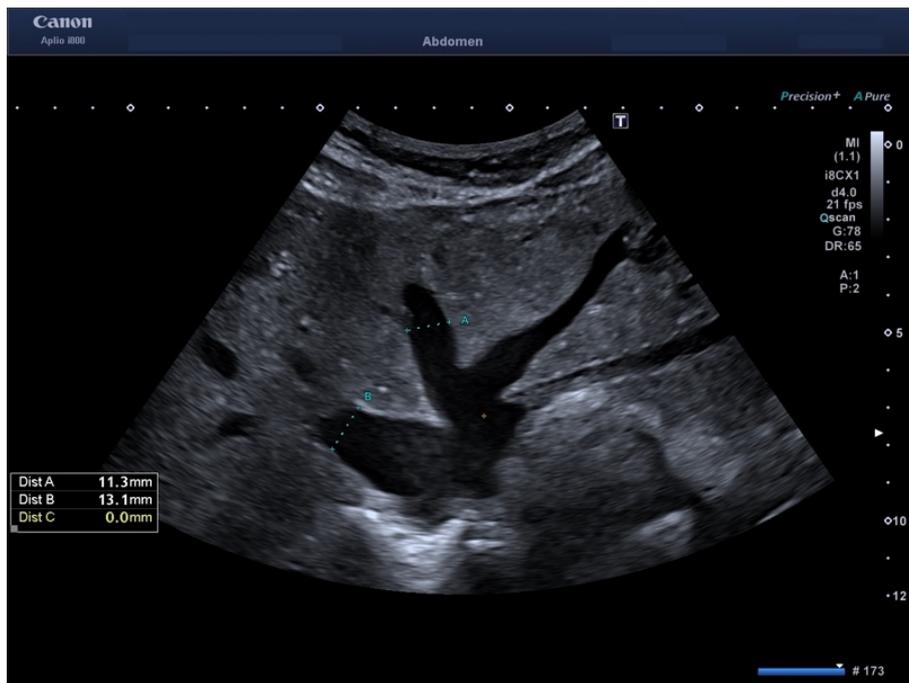


Abbildung 46. Oberbauchquerschnitt mit Darstellung des Lebervenensternes im Grauwertbild. Gestaute Lebervenen bei einer Patientin mit HHT, Leber- und Herzbeteiligung. Das Leberparenchym ist fibrotisch degeneriert. Das erhebliche Shuntvolumen durch die arteriovenöse Fisteln in der Leber führt zur Überlastung der Lebervenen sowie der Vena cava inferior und folglich des rechten Herzens (High-Output-Herzinsuffizienz).

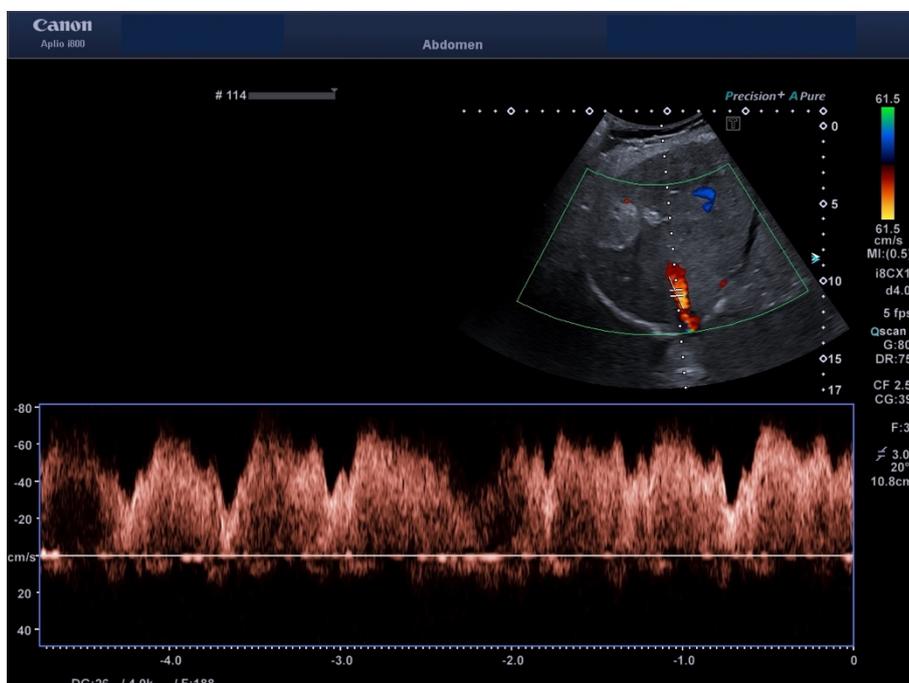


Abbildung 47. Flankenschnitt rechts mit Darstellung des rechten Leberlappens. Der Spektalkoppler zeigt einen auffälligen, monophasischen, arterialisierten Fluss (pulsatil, hohe Flussgeschwindigkeit) in der mittleren Lebervene mit erheblicher Erhöhung der maximalen Flussgeschwindigkeit bei einer Patientin mit HHT und bekannter Leber- und Herzbeteiligung (High-Output-Herzinsuffizienz). Das Leberparenchym ist stark inhomogen und fibrosiert. Im Segment VIII zwei hyperechogene Raumforderungen, die degenerierten Hämangiomen entsprechen.

3.3.4 Weitere klinische Manifestationen der Leberbeteiligung

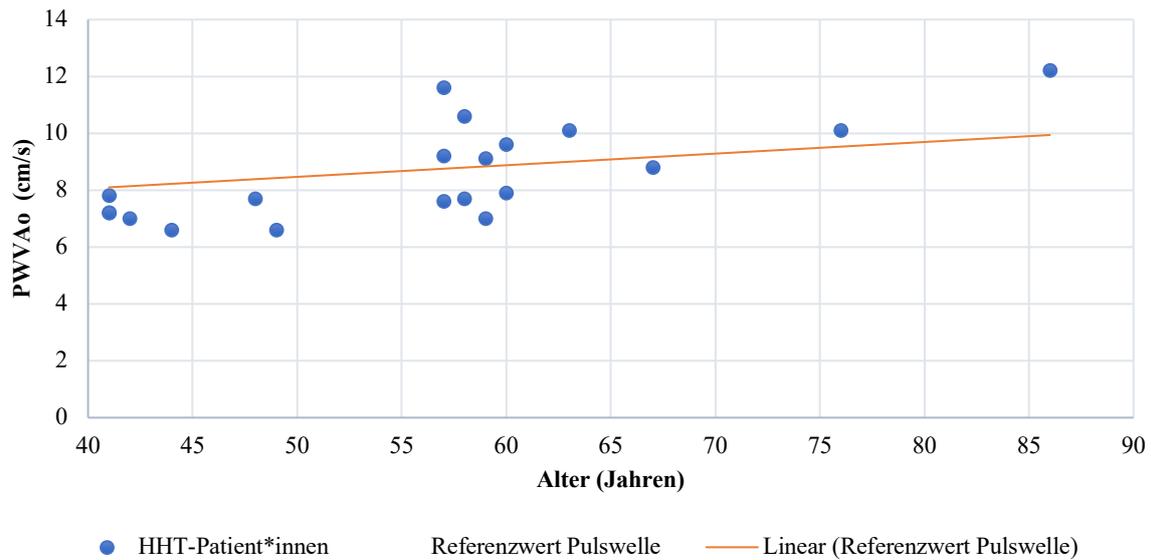
In der Literatur werden drei Hauptmanifestationen der Leberbeteiligung bei der HHT beschrieben (70): die High-Output-Herzinsuffizienz, die portale Hypertension und die ischämische biliäre Nekrose. Darüber hinaus können in seltenen Fällen eine portosystemische Enzephalopathie oder ein Steal-Syndrom der Arteria mesenterica superior auftreten (100, 147-149). In unserer Studienpopulation war die häufigste Manifestation die High-Output Herzinsuffizienz, wie auch in der Literatur beschrieben (70). Bei einer Patientin wurde eine Splenomegalie (Polabstand > 13 cm) und bei elf Patient:innen ein erweiterter Durchmesser der Pfortader (> 13 mm) beobachtet, als mögliche Zeichen einer portalen Hypertension (Tabelle 5). Keine:r der Studienteilnehmer:innen zeigte einen retrograden Fluss der Pfortader. Es fanden sich keine extrahepatischen portosystemischen Umgehungskreisläufe und kein Aszites, wie typisch bei zirrhotischem Umbau der Leber.

3.4 Ergebnisse der Pulswellenanalyse

Bei drei Studienteilnehmer:innen ergab die Pulswellenanalyse fehlerhafte Ergebnisse (zu hohe Standardabweichung oder nicht valide Blutdruckmessung aufgrund von Vorhofflimmern), daher wurden diese Messungen exkludiert.

Elf von den 20 untersuchten Patient:innen (55 %) wiesen eine niedrigere Pulswellengeschwindigkeit der Aorta auf, als anhand des biologischen Alters erwartet (im Durchschnitt -1,1 m/s unter dem Referenzwert, maximale Abweichung -2 m/s). Acht Patient:innen (40 %) zeigten hingegen eine höhere Pulswellengeschwindigkeit als der altersbezogenen Referenzwert (im Durchschnitt 1,2 m/s über dem Referenzwert, maximale Abweichung 2,9 m/s). Diese zwei Gruppen unterschieden sich im Durchschnittsalter (51,4 bzw. 64,5 Jahre). Die Ergebnisse der Pulswellenanalyse sind in Graphik 1 abgebildet und die zugrunde liegenden Daten in Tabelle 8 aufgeführt.

Graphik 1. Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta (PWVAo) bei Patient:innen mit HHT*.



*Zwei 41-jährige Studienteilnehmer:innen wiesen eine Pulswellengeschwindigkeit von 7,2 cm/s auf und werden in der Graphik als einziger blauer Punkt dargestellt.

Tabelle 8. Datenquelle von Graphik 1 sortiert nach Alter.

Patient:in	Geschlecht	Alter	PWVAo* HHT-Patient:innen	PWVAo* Referenzwert**	Unterschied Ist- Wert-Referenzwert
1	M	41	7,2	7,8	-0,6
2	W	41	7,2	7,7	-0,5
3	W	41	7,8	7,8	0
4	M	42	7	7,9	-0,9
5	M	44	6,6	8,1	-1,5
6	W	48	7,7	8,5	-0,8
7	M	49	6,6	8,5	-1,9
8	W	57	7,6	9	-1,4
9	W	57	9,2	9	0,2
10	W	57	11,6	9	2,6
11	M	58	7,7	9	-1,3
12	M	58	10,6	9	1,6
13	W	59	7	9	-2
14	W	59	9,1	9	0,1
15	W	60	7,9	9,1	-1,2
16	W	60	9,6	9,1	0,5
17	W	63	10,1	9,1	1
18	W	67	8,8	9,2	-0,4
19	M	76	10,1	9,3	0,8
20	M	86	12,2	9,3	2,9

*Aortale Pulswellengeschwindigkeit.

**Die Referenzwerte basieren sich auf Messungen von circa 10000 gesunden Probanden aus Mittel-Europa, die vom Hersteller des Arteriographen ermittelt wurden.

4. DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie wurden hepatische vaskuläre und parenchymatöse Veränderungen bei Patient:innen mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie mittels Sonographie (inkl. farbkodierter Duplexsonographie ggf. mit *Advanced Dynamic Flow* sowie CW-Doppler) und SMI-Sonographie systematisch beschrieben. Darüber hinaus wurde die Auswirkung der hepatischen Gefäßveränderungen auf die Hämodynamik und Herzfunktion mittels Echokardiographie evaluiert. Schließlich wurde die Pulswellengeschwindigkeit als Surrogatparameter für die Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Patient:innen mit HHT analysiert.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die oben genannten nicht invasiven, kosteneffizienten diagnostischen Verfahren Gefäßanomalien und deren hämodynamischen Auswirkungen bei der HHT mit sehr hoher Präzision darstellen können und sich daher für Screening, Diagnostik und Verlaufskontrolle dieser Befunde sehr gut eignen.

Darüber hinaus konnten wir mithilfe der oben genannten Ultraschalltechniken auch Leberparenchymveränderungen sowie fokale Leberläsionen bei der HHT sehr gut darstellen und charakterisieren.

Schließlich haben wir die „relative Stenose“ des Truncus coeliacus und zwei seltene anatomische Varianten der Leberarterie, eine mit Ursprung aus der Aorta abdominalis sowie den Ersatz der klassischen, aus dem Truncus coeliacus stammenden Leberarterie durch zwei aberranten rechten und linken Leberarterien, beschrieben. Potenziell sind dies relevante Befunde in der Diagnose der HHT.

4.2 Beitrag dieser Studie zur Forschung bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT)

Die Erweiterung und Torquierung der Leberarterie sowie die intrahepatischen Gefäßmalformationen gelten als typische Merkmale der Leberbeteiligung bei der HHT (67, 68, 71, 124). In dieser Studie beschreiben wir einen weiteren sonographischen Befund, der bei Patient:innen mit HHT bislang noch nicht beschrieben worden ist, allerdings in unserer Studienpopulation außergewöhnlich häufig beobachtet wurde. Es handelt sich hierbei um die „relative Stenose“ des Truncus coeliacus.

Die „relative Stenose“ des Truncus coeliacus ist ein Begriff, der von uns formuliert wurde, um die asymptotische, postostiale Erweiterung dieses Gefäßes mit Flussbeschleunigung am

Abgang bei Patient:innen mit HHT zu beschreiben (siehe Abschnitt 3.3.1.3). Dieser Befund wurde bislang weder in Verbindung mit HHT noch in der Allgemeinbevölkerung beschrieben. Bezüglich der Ursache der relativen Stenose des Truncus coeliacus ist dieselbe Pathophysiologie wie bei der Erweiterung der Arteria hepatica anzunehmen: die Volumenbelastung durch arteriovenöse intrahepatische Shunts führt zu einer Erweiterung dieses arteriellen Gefäßes unmittelbar distal des Abgangs. Im Bereich des Ostiums ist aufgrund des Bindegewebes keine wesentliche Erweiterung möglich.

Aberrante Leberarterien sind zusätzliche (akzessorische) oder alternative arterielle Gefäße, die neben der rechten und linken Leberarterie den rechten oder den linken Leberlappen perfundieren. Diese werden mit einer Prävalenz von bis circa 30 % in der Allgemeinbevölkerung beschrieben (150-152), mit erheblichen Unterschieden zwischen den einzelnen Varianten. Die Prävalenz aberranter Leberarterien lag in dieser Studie bei 17,4 %, somit wurde unsere Hypothese einer höheren Prävalenz dieses Befunds bei Patient:innen mit HHT nicht bestätigt.

Allerdings konnten wir zwei sehr seltene anatomische Varianten beschreiben, die Leberarterie mit Ursprung aus der Aorta abdominalis und zwei aberranten rechten und linken Leberarterien als Ersatz der klassischen, aus dem Truncus coeliacus stammenden Arteria hepatica (150-152). Ob diese Sonderformen der Leberarterie häufiger in der Population mit HHT auftreten, lässt sich aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht beantworten.

Wir fanden außerdem bei einer Patientin und einem Patienten, beide ohne Leberbefall, ausgeprägte **intraabdominelle Umgehungskreisläufe** als Folge venöser Thrombosen. Da eine dysregulierte und gesteigerte Angiogenese die pathophysiologische Grundlage der HHT darstellt, kann spekuliert werden, dass bei diesen Patient:innen die Entwicklung von Kollateralgefäßen durch die Grunderkrankung begünstigt wurde. Diese Hypothese könnte durch weitere sonographische Studien überprüft werden.

Die korrekte Diagnose der oben genannten Befunde ist sehr wichtig. Eine relative Stenose des Truncus coeliacus könnte zum Beispiel durch unerfahrene Untersuchende als wahre Stenose interpretiert und zur operativen Versorgung verwiesen werden. Die Kenntnis über das Vorliegen einer aberranten Leberarterie oder intraabdomineller Umgehungskreisläufe wäre im Falle einer Bauchoperation relevant.

Solche Befunde sowie auch die intrahepatischen Gefäßshunts sollten je nach Schweregrad mittels Ultraschall in einem erfahrenen Zentrum regelmäßig kontrolliert werden. Anhand dieser

Informationen sowie der klinischen Untersuchung, der Laborwerte und der Echokardiographie, können der klinische Status der Patient:innen mit HHT evaluiert und ggf. weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Wir fanden einen oder mehreren Hämangiomen bei fünf Studienteilnehmer:innen (21,7 %). Die Hämangiome sind die häufigsten benignen Lebertumoren mit einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von 1-5 % (77, 78). Diese Studie sowie auch unsere klinische Erfahrung deuten auf eine höhere Prävalenz dieser fokalen Leberläsionen bei Patient:innen mit HHT als in der Allgemeinbevölkerung hin.

Obwohl die Zahl der Studienteilnehmer:innen niedrig ist, konnten wir für einige sonographischen Befunde eine höhere Prävalenz bei den Frauen feststellen (Tabelle 9).

Tabelle 9. Vergleich Frauen – Männer.

Sonographischer Befund	Frauen (n=13)		Männer (n=10)	
	n	%	n	%
Schwere Leberbeteiligung	5	38,5	2	20
Aberrante Leberarterie	3	23,1	1	10
Relative Stenose des Truncus coeliacus	7	53,8	3	30
Fokal noduläre Hyperplasie	5	38,5	1	10
Leberfibrose	5	38,5	1	10

Zusammengefasst zeigten mehr Frauen als Männer einen höheren Schweregrad der Leberbeteiligung bei der HHT, eine (oder zwei) aberrante Leberarterie, eine relative Stenose des Truncus coeliacus, fokal noduläre Hyperplasien sowie eine Leberfibrose.

Eine höhere Prävalenz der Leberbeteiligung bei der HHT und konsequenterweise der Herzbeteiligung bei Frauen ist bereits bekannt (67, 140, 146). Auch fokal noduläre Hyperplasien, die viel häufiger bei Patient:innen mit HHT als in der Allgemeinbevölkerung auftreten, wurden überwiegend bei Frauen mit HHT beschrieben und mit dem Einfluss der Geschlechtshormone in Verbindung gebracht (75, 146). Allerdings hat bislang keine Studie den Schweregrad der Leberbeteiligung bei Frauen und Männern verglichen, oder eine höhere Prävalenz der Leberfibrose sowie aberranter Leberarterien bei Frauen im Vergleich zu Männern mit HHT gezeigt.

Weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation sind geplant, um diese und weitere Fragen zu beantworten.

Keiner der Studienteilnehmer:innen zeigte eine Leberzirrhose. Obwohl Patient:innen mit schwergradigem Leberbefall bei der HHT einen Umbau des Leberparenchyms in Form von **nodulärer regenerativer Hyperplasie (NRH)** und **Leberfibrose** entwickeln können, scheint die zirrhotische Degeneration nicht der natürliche Verlauf zu sein. Diese Aussage basiert vor allem auf der klinischen und sonographischen langjährigen Beobachtung von Patient:innen mit HHT in der Medizinischen Poliklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin und wird in der Literatur bestätigt, wo die alternativen Begriffe der „Pseudozirrhose“ oder „atypische Zirrhose“ angewendet wurden (80, 123, 153). Die pathophysiologische Ursache dieser Regeneratknoten ist die durch arteriovenöse oder portovenöse (portosystemische) Shunts hervorgerufene chronische Ischämie und sukzessive Atrophie einiger Leberazini, die zur kompensatorischen Hypertrophie der benachbarten Azini führt. Der wesentliche Unterschied zur klassischen Zirrhose ist die Architektur der hyperplastischen regenerativen Knoten, die in der „Pseudozirrhose“ erhalten bleibt (normale Verhältnisse zwischen zentralen Venen und Periportalfeldern) und typischerweise nicht zur portalen Hypertension und/oder Leberinsuffizienz führt.

Somit ist bei der Betreuung dieser Patient:innen das Auftreten von Komplikationen einer Leberzirrhose, insbesondere die Leberinsuffizienz und das hepatozelluläre Karzinom, nicht zu erwarten. Dies ist hinsichtlich der Aufklärung der Patient:innen wichtig, da das Vorhandensein einer Leberzirrhose häufig zur Stigmatisierung führt. Zu erwähnen ist allerdings, dass, ähnlich wie bei einer Leberzirrhose, gastrointestinale Blutungen eine nicht seltene Komplikation bei der HHT sind, wenn Teleangiektasien im Gastrointestinaltrakt entstehen. Fälle einer hepatischen Enzephalopathie aufgrund intrahepatischer portosystemischer (portocavaler) Kurzschlüsse bei der HHT sind auch beschrieben worden (147, 149).

Bei jüngeren Patient:innen mit HHT (< 60 Jahren) deuten die Ergebnisse der Pulswellenanalyse auf eine höhere **Gefäßelastizität** hin als für diese Altersgruppe erwartet. Dies könnte einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko entsprechen. Hingegen könnten ältere Patient:innen mit HHT durchaus ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben als Gleichaltrige ohne HHT. Darüber hinaus könnte diese Diskrepanz der Gefäßsteifigkeit zwischen den beiden Altersgruppen auf unterschiedliche, altersabhängige Stadien der Krankheit zurückgeführt werden.

Dies ist die erste Studie, die versucht hat, die Gefäßelastizität bei der HHT zu untersuchen. Ursächlich für HHT sind Mutationen von im TGF- β -Signalweg involvierten Genen, die zu einer

Dysregulation der Angiogenese in bestimmten Organsystemen führen. Daraus resultiert zunächst die Dilatation und Schlingelung einer postkapillären Venole, dann die Erweiterung des vorgeschalteten Kapillarnetzes und schließlich die Erweiterung und Schlingelung der Arteriolen. Daraufhin entsteht ein Gefäßkonglomerat mit direkten arteriovenösen Verbindungen, welches in Haut und Schleimhäuten Teleangiektasie genannt wird. Histopathologisch sind diese Gefäße durch die Reduktion von elastischen Fasern und die Proliferation von Stressfasern charakterisiert (3, 5). Daher haben wir bei dem Studienentwurf über eine reduzierte Gefäßelastizität bei Patient:innen mit HHT spekuliert. Unsere Ergebnisse sind hier nicht eindeutig und brauchen eine weitere wissenschaftliche Aufarbeitung mit einer großen Studienpopulation.

4.3 Stellenwert der Sonographie in der Diagnostik der HHT

Für lange Zeit galten Computertomographie und Angiographie als Goldstandard für die Detektion hepatischer vaskulärer Anomalien bei Patient:innen mit HHT (66, 68, 88, 154). Diese Verfahren sind teuer und mit Strahlenbelastung und Kontrastmittelgabe verbunden. Die Angiographie ist darüber hinaus eine invasive Methodik.

In den letzten Jahren hat sich die Sonographie aufgrund des günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnisses sowie der limitierten Kosten und der schnellen Verfügbarkeit als diagnostisches Verfahren der Wahl bei der HHT etabliert (65, 69, 84, 124).

Der Ultraschall ist eine dynamische diagnostische Methodik, die erlaubt, in Echtzeit körperliche Strukturen beliebig häufig zu evaluieren, funktionell-hämodynamische (quantitative und semi-quantitative) Parameter zu erfassen und Videoaufzeichnungen zu speichern. Ein weiterer Vorteil ist, dass die neusten Geräte und Technologien eine sehr hohe Bildqualität mit feiner Darstellung der kleinsten Details bieten.

Die ersten Versuche, vaskuläre Malformationen in der Leber von Patient:innen mit HHT mittels farbkodierter Duplexsonographie zu beschreiben, gehen auf die neunziger Jahre zurück (73, 141, 142). Damals war die Aussagekraft der Methodik durch die niedrige Sensitivität und räumliche Auflösung deutlich eingeschränkt. Nur makroskopische Gefäßanomalien und Shunts konnten dargestellt werden. In den letzten Jahrzehnten haben die enormen Entwicklungen dieses Verfahrens zu einer viel höheren diagnostischen Sicherheit geführt (65, 124, 143, 144).

Die farbkodierte Duplexsonographie mit *Advanced Dynamic Flow* (ADF) integriert Dopplersignal und Grauwertbild und weist eine höhere Auflösung im Vergleich zum konventionellen Farbdoppler auf. Diese Methodik erlaubt auch kleinere Gefäße gut abzugrenzen und zu verfolgen und gleichzeitig die Blutflussrichtung zu bestimmen (126).

Im Rahmen dieser Studie führten wir sonographische Untersuchungen als Kombination von konventionellem Ultraschall, farbkodiertem Ultraschall (ggf. mit ADF), CW-Doppler und SMI-Sonographie durch. Auf diese Weise konnten wir eine nicht vorbekannte Leberbeteiligung bei fünf Studienteilnehmer:innen diagnostizieren, somit lag die Prävalenz des Leberbefalls bei der HHT in unserer Studie bei 65,2 %. (bezüglich eines potenziellen Bias durch die Rekrutierung siehe Abschnitt 4.6). Bislang konnten ausschließlich Studien mit Computertomographie als diagnostisches bildgebendes Verfahren so hohe Prävalenzen der Leberbeteiligung bei der HHT beschreiben (66, 68, 69).

Darüber hinaus konnten wir zeigen, wie Gefäßmalformationen und Gefäßshunts sowohl im Grauwertbild als auch im Color-Doppler und mittels der SMI-Sonographie mit hoher Präzision dargestellt werden konnten. Es ist uns gelungen die Blutflussrichtung, das Flussprofil und die Flussgeschwindigkeit im arteriellen sowie im venösen Anteil einer arteriovenösen Fistel zu bestimmen und somit deren hämodynamische Relevanz unter Hinzunahme echokardiographischer Parameter einzuschätzen. Auch Gefäßverläufe, Gefäßverbindungen und fokale Leberläsionen (FNH, NRH, Hämangiome) konnten sehr gut charakterisiert werden. Es konnte schließlich gezeigt werden, dass bei größeren fokal nodulären Hyperplasien und Hämangiomen eine Diagnose lediglich anhand des Grauwertbildes in Kombination mit der Darstellung der Perfusion (Color-Doppler mit ADF oder SMI-Sonographie) möglich sein kann.

Somit können invasive, teure oder für die Patient:innen belastende diagnostische Maßnahmen vermieden werden.

4.4 SMI-Sonographie in der Diagnose von Gefäßanomalien bei der HHT

Nach aktuellem Kenntnisstand ist diese Studie die erste, die die SMI-Sonographie systematisch angewendet hat, um hepatischen Gefäßanomalien bei Patient:innen mit HHT zu detektieren und zu beschreiben. Vereinzelt Studien haben bereits versucht, mit der SMI-Sonographie fokale noduläre Hyperplasien anhand des typischen Vaskularisationsmusters (radspeicherartige Gefäßarchitektur, drainierende Vene) zu charakterisieren (86, 87, 155).

Der große Vorteil der SMI-Sonographie in der Diagnostik der HHT ist die Möglichkeit, kleine Gefäße mit niedrigem Blutfluss genau darzustellen (129). Dies ist mit konventionellem Doppler nicht möglich. Vergleichbare diagnostische Informationen über die Perfusion von Organen und Läsionen können sonst nur mit der Kontrastmittel-gestützten Sonographie gewonnen werden.

Zudem ist diese Methodik leicht anzuwenden. Wie bei allen sonographischen Methoden spielt allerdings die Erfahrung des Untersuchenden hier eine entscheidende Rolle in der Interpretation und Beschreibung der Befunde.

Mit der SMI-Sonographie sind wir in der Lage gewesen, mikroskopische Gefäßanomalien im Leberparenchym zu detektieren, was die Diagnose einer HHT im Falle einer nur geringgradigen Leberbeteiligung erleichtern kann.

Im Gegensatz zur farbkodierten Duplexsonographie ist es allerdings nicht möglich mit dem sensitivsten Modus mSMI, die Blutflussrichtung darzustellen sowie leicht verwendbare, quantitative Parameter zu bestimmen. Daher ist bei der Beurteilung von Gefäßanomalien und insbesondere von arteriovenösen Shunts die Kombination beider Verfahren sinnvoll.

Außerdem ist es anzumerken, dass nur Schallkopf-nahe Leberanteile mittels SMI gut untersucht werden können. Die Präzision dieses Verfahrens nimmt bei der Beurteilung dorsaler Leberanteile deutlich ab. In der Darstellung des linken Leberlappens kann es auch zu Artefakten aufgrund der Herzbewegung kommen.

Des Weiteren liegen bei der Beurteilung pathologischer Befunde bislang keine standardisierten Evaluierungskriterien vor, weil dieses Verfahren noch relativ neu ist.

Zuletzt stellt die ausschließliche Verfügbarkeit der SMI-Technologie in Ultraschallgeräten der Firma Canon Medical Systems (Otagawa, Japan) einen Nachteil dar.

4.5 Empfehlung zum diagnostischen Management von Patient:innen mit HHT

Die zweiten internationalen Leitlinien für die Diagnose und das Management der HHT empfehlen ein Screening der Leberbeteiligung mittels Dopplersonographie, Computertomographie oder Kernspintomographie (beide mit Kontrastmittel) für Patient:innen mit Symptomen und/oder Zeichen komplizierter hepatischer AVM (60).

In Anbetracht unserer langjährigen Erfahrung sowie unserer diagnostischen Möglichkeiten schlagen wir in Abbildung 48 ein alternatives Procedere für das diagnostische Vorgehen bei Patient:innen mit gesicherter HHT vor.

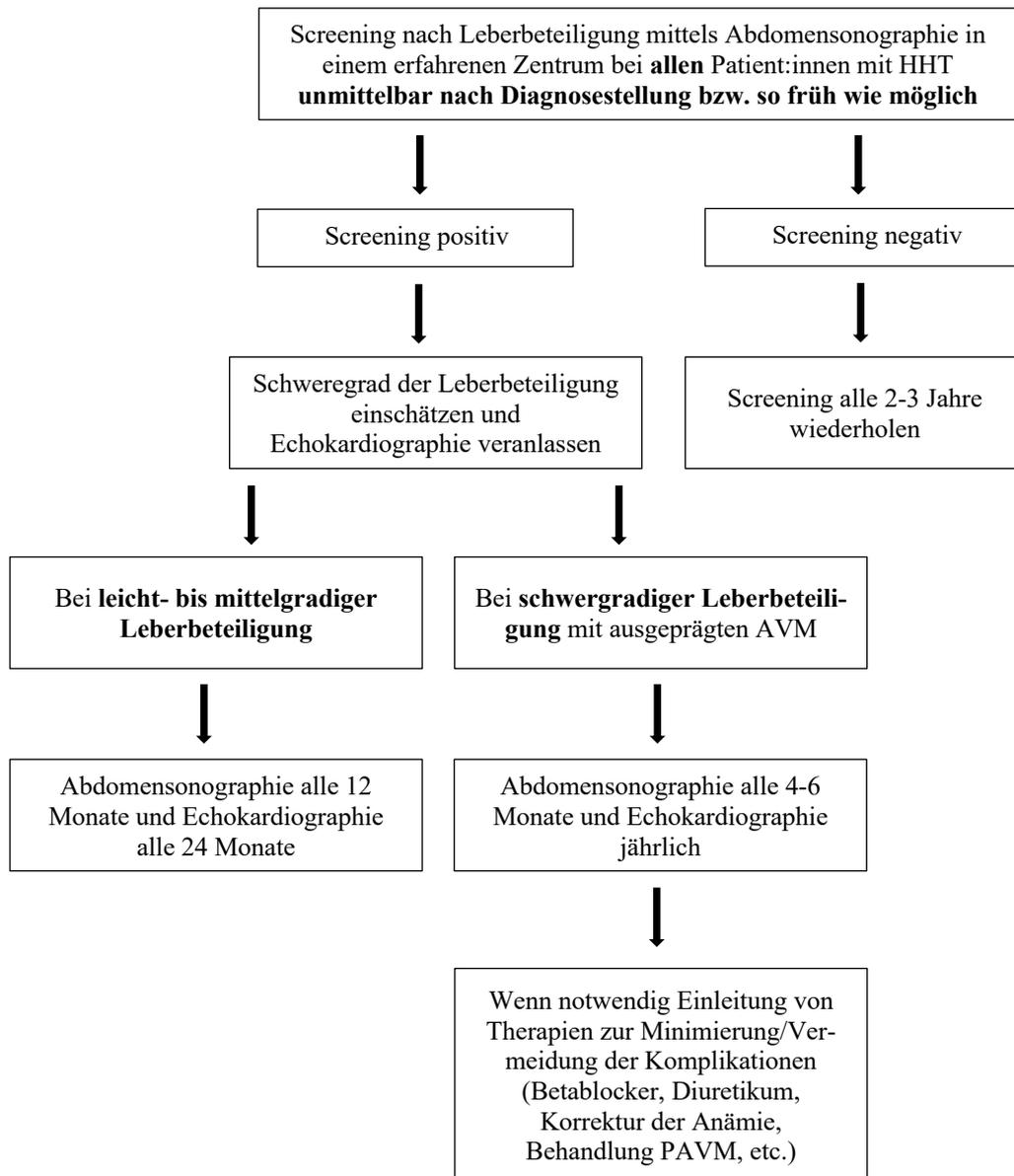


Abbildung 48. Vorschlag eines Algorithmus für das diagnostische Vorgehen bei Patient:innen mit gesicherter HHT.

4.6 Limitationen

4.6.1 Studienpopulation, Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen und Untersuchungsbedingungen

In dieser Studie wurden 23 Patient:innen eingeschlossen. Grund für die geringe Zahl der Studienteilnehmer:innen ist die niedrige Prävalenz der HHT (2-4, 70).

Fünf Studienteilnehmer:innen waren in der Medizinischen Poliklinik in regelmäßiger Betreuung aufgrund einer bekannten Leberbeteiligung bei der HHT und vier Studienteilnehmer:innen

hatten sich mindestens einmal wegen des Verdachts eines Leberbafalls bei der HHT vorgestellt. Dies stellt ein Bias in der Rekrutierung der Studienpopulation dar. Die anderen Studienteilnehmer:innen waren allerdings nicht bekannt und wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Ein zusätzlicher potenzieller Rekrutierungsbias könnte das Verwandtschaftsverhältnis von einigen Studienteilnehmer:innen darstellen. Bei der HHT besteht allerdings keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Dieses Merkmal bestätigte sich in unserer Studie, wo Familienangehörige sehr unterschiedliche klinische Manifestationen in unterschiedlicher Ausprägung zeigten. Die Charakteristika der Studienpopulation (Alter, Geschlecht, Prävalenz der Epistaxis, der Teileangiectasien sowie des viszeralen Befalls bei der HHT) sind vergleichbar mit den Daten aus der Literatur und daher repräsentativ (22, 42, 65, 156).

Eine weitere Limitation stellen die teilweise variierenden Untersuchungsbedingungen dar. Alle Patient:innen wurden gebeten, mindestens zwei Stunden vor der Ultraschall-Untersuchung nüchtern zu bleiben. Dies war möglicherweise nicht bei allen Studienteilnehmer:innen möglich aufgrund des Alters, der Komorbiditäten sowie der unterschiedlichen Zeiten, in den die Untersuchungen stattgefunden haben. Daraufhin könnte die Digestion die abdominale Schallbarkeit sowie die Flüsse der viszeralen Arterien beeinflusst haben.

4.6.2 Limitationen der Sonographie

Die diagnostische Aussagekraft der Sonographie kann durch mehrere Faktoren limitiert werden. Insbesondere stellen die Darmgasüberlagerung, die Adipositas und die mangelnde Mitarbeit der Patient:innen wichtige und häufige Störfaktoren dar. Diese Mängel können teilweise durch die Erfahrung der Untersuchenden kompensiert werden.

Ein weiterer Punkt ist die eingeschränkte Reproduzierbarkeit, da verschiedene Untersuchende die Befunde subjektiv interpretieren und bewerten und auch derselbe Untersuchende in zwei unterschiedlichen Zeitpunkten unter Umständen einen Befund anders wahrnimmt und beschreibt. Auch dieses Problem wird durch ausreichendes Training und Praxis minimiert. Darüber hinaus wurden alle Untersuchungen durch eine einzige Ärztin und in den meisten Fällen im Rahmen einer einzigen Untersuchung durchgeführt.

Die Medizinische Poliklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist ein Exzellenz-Zentrum für Sonographie, wo regelmäßig Bildung und professioneller Austausch stattfinden. Sechzehn Studienteilnehmer:innen wurden zusätzlich durch Herrn Prof. Dr. med. W. Wermke untersucht, um die Genauigkeit der Befunde zu überprüfen und zu verbessern. Herr Prof. Dr. med. W. Wermke (DEGUM-Stufe III) betreut Patient:innen mit HHT seit 40 Jahren und hat

außerordentliche Erfahrung mit den Manifestationen und dem klinischen Verlauf dieser Krankheit (124, 131).

4.6.3 Statistische Limitationen

Diese Studie ist als eine reine Beschreibung von Gefäßanomalien und duplexsonographischen Parametern bei Patient:innen mit HHT konzipiert worden, daher wurden eine Fallzahlplanung sowie ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe nicht vorgesehen. Aus demselben Grund, sowie wegen der niedrigen Fallzahl, ist auch eine umfangreiche statistische Aufarbeitung der Daten nicht sinnvoll. Aufgrund der kleinen Studienpopulation ergaben die von uns durchgeführten statistischen Tests auf Assoziationen nicht signifikante Ergebnisse.

4.7 Schlussfolgerung

Der Ultraschall hat heutzutage einen primären Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Gefäßanomalien und deren hämodynamischen Effekte bei der HHT.

Die Komplementierung der verschiedenen sonographischen Methoden (Grauwertbild, farbkodierter Duplexsonographie ggf. mit ADF, CW-Doppler, SMI-Sonographie) erlaubt eine optimale Darstellung und Charakterisierung vaskulärer Malformationen in der Leber auch im Frühstadium und somit eine vergleichbare oder sogar höhere diagnostische Empfindlichkeit als schnittbildgebende Verfahren. Mit der relativ neuen SMI-Sonographie können auch mikroskopische, mit den konventionellen duplexsonographischen Verfahren nicht detektierbare vaskuläre Veränderungen dokumentiert werden, die extrem relevant für die Diagnose einer Leberbeteiligung bei der HHT sind.

Die Sonographie ist darüber hinaus kosteneffektiv, schnell verfügbar, harmlos und bettseitig durchführbar.

Da die Prävalenz der Leberbeteiligung bei der HHT bis zu 70-80 % geschätzt wird (66, 68, 69), empfehlen wir ein sonographisches Screening bei allen Patient:innen mit gesicherter oder suspekter Diagnose von HHT in einem erfahrenen Zentrum. Eine Frühdiagnose ist für die Prävention und gegebenenfalls das Management möglicher Komplikationen sowie im präoperativen Setting unabdingbar.

In dieser Studie sprechen wir Empfehlungen zum diagnostischen Management von Patient:innen mit HHT aus, die Abdomensonographie und Echokardiographie als festen Bestandteil vorzusehen (Abschnitt 4.5), um den Schweregrad der Erkrankung regelmäßig zu erfassen,

therapeutische Maßnahmen rechtzeitig einzuleiten und somit Komplikationen der Erkrankung zu minimieren.

Zusätzlich zu der erweiterten und torquierten Leberarterie mit erhöhtem Blutfluss und den Gefäßmalformationen haben wir in unserer Studienpopulation einen weiteren sonographischen Befund beschrieben, die „relative Stenose“ des Truncus coeliacus, der ebenfalls pathognomonisch für HHT sein könnte. Weitere Studien mit großen Fallzahlen sind nötig, um diese Hypothese zu verifizieren.

Die korrekte Diagnose und die genaue Beschreibung von Gefäßanomalien, primär benignen fokalen Leberläsionen sowie diffusen Leberparenchymveränderungen mittels Ultraschall sind wichtige Bausteine in der Betreuung von Patient:innen mit HHT, um deren Prognose positiv zu beeinflussen sowie unnötige invasive und/oder teure Maßnahmen zu vermeiden.

Literaturverzeichnis

1. Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J. Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Popul.* 1989;44(1):3-22.
2. Bideau A, Brunet G, Heyer E, Plauchu H, Robert JM. An abnormal concentration of cases of Rendu-Osler disease in the Valserine valley of the French Jura: a genealogical and demographic study. *Ann Hum Biol.* 1992;19(3):233-47.
3. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI, Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333(14):918-24.
4. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999;245(1):31-9.
5. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol.* 1990;95(4):422-7.
6. Smith JL, Lineback MI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia; nine cases in one Negro family, with special reference to hepatic lesions. *Am J Med.* 1954;17(1):41-9.
7. Rundles RW. Hemorrhagic telangiectasia with pulmonary artery aneurysm: case report. *Am J Med Sci.* 1945(210).
8. Kushlan SD. Gastro-intestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia; historical review and case report with gastroscopic findings and rutin therapy. *Gastroenterology.* 1946;7:199-212.
9. Román G, Fisher M, Perl DP, Poser CM. Neurological manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease): report of 2 cases and review of the literature. *Ann Neurol.* 1978;4(2):130-44.
10. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, McCormik MK, Pericak-Vance MA, Heutink P, Oostra BA, Haitjema T, Westerman CJJ, Porteous ME, Guttmacher AE, Letarte M, Marchuk DA. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994;8(4):345-51.
11. McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, Glatfelter AA, Biesecker BB, Helmbold EA, Markel DS, Zolotor A, McKinnon WC, Vanderstoep JL, Jackson CE, Iannuzzi M, Collins FS, Boehnke M, Porteous ME, E. GA, Marchuk DA. A disease locus for hereditary

- haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. *Nat Genet.* 1994;6(2):197-204.
12. Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Fauré S, Weissenbach J, Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet.* 1995;4(5):945-9.
 13. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Gutmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kucherlapati R, Porteous ME, Marchuk DA. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet.* 1996;13(2):189-95.
 14. Fernández LA, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF-beta signaling pathway. *Clin Med Res.* 2006;4(1):66-78.
 15. Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O'Fallon B, Upton PD, Li W, Roman BL, Young S, Plant P, Fulop GT, Langa C, Morrell NW, Botella LM, Bernabeu C, Stevenson DA, Runo JR, Bayrak-Toydemir P. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2013;93(3):530-7.
 16. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, Mitchell G, Drouin E, Westermann CJ, Marchuk DA. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004;363(9412):852-9.
 17. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TGW, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, Ganguly A, Castells A, Ploos van Amstel JK, Westermann CJJ, Pyeritz RE, Marchuk DA. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *Journal of medical genetics.* 2006;43(10):793-7.
 18. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005;42(7):577-82.
 19. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, Toydemir RM, Calderon F, Tuncali T, Tang W, Miller F, Mao R. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A.* 2006;140(20):2155-62.
 20. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med.* 2005;258(4):349-55.

21. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, Gedge F, Tang W, Coon H, Mao R. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet A*. 2006;140(5):463-70.
22. Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, Pagella F, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Goizet C, Roume J, Rabilloud M, Saurin JC, Cottin V, Honnorat J, Coulet F, Giraud S, Calender A, Danesino C, Buscarini E, Plauchu H. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med*. 2007;9(1):14-22.
23. McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet*. 2015;6:1.
24. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, Simonneau G, Galie N, Loyd JE, Humbert M, Nichols WC, Morrell NW, Berg J, Manes A, McGaughan J, Pauciulo M, Wheeler L. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001;345(5):325-34.
25. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D13-21.
26. Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, Danesino C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet*. 1996;33(6):441-3.
27. Rahit K, Tarailo-Graovac M. Genetic Modifiers and Rare Mendelian Disease. *Genes (Basel)*. 2020;11(3).
28. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M. A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest*. 1999;104(10):1343-51.
29. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, Boak BB, Wendel DP. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science*. 1999;284(5419):1534-7.
30. Arthur HM, Ure J, Smith AJ, Renforth G, Wilson DI, Torsney E, Charlton R, Parums DV, Jowett T, Marchuk DA, Burn J, Diamond AG. Endoglin, an ancillary TGFbeta receptor, is required for extraembryonic angiogenesis and plays a key role in heart development. *Dev Biol*. 2000;217(1):42-53.
31. Oh SP, Seki T, Goss KA, Imamura T, Yi Y, Donahoe PK, Li L, Miyazono K, ten Dijke P, Kim S, Li E. Activin receptor-like kinase 1 modulates transforming growth factor-beta

- 1 signaling in the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(6):2626-31.
32. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet*. 2006;43(2):97-110.
 33. Mahmoud M, Upton PD, Arthur HM. Angiogenesis regulation by TGF β signalling: clues from an inherited vascular disease. *Biochem Soc Trans*. 2011;39(6):1659-66.
 34. Bourdeau A, Cymerman U, Paquet ME, Meschino W, McKinnon WC, Guttmacher AE, Becker L, Letarte M. Endoglin expression is reduced in normal vessels but still detectable in arteriovenous malformations of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Am J Pathol*. 2000;156(3):911-23.
 35. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet*. 2000;91(1):66-7.
 36. Livneh A, Langevitz P, Morag B, Catania A, Pras M. Functionally reversible hepatic arteriovenous fistulas during pregnancy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *South Med J*. 1988;81(8):1047-9.
 37. Sabbà C, Pasculli G, Suppressa P, D'Ovidio F, Lenato GM, Resta F, Assennato G, Guanti G. Life expectancy in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2006;99(5):327-34.
 38. Rendu M. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Bull Mem Soc Med Hop (Paris)*. 1896(13):731-3.
 39. Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901(12):333-7.
 40. Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907(2):160-2.
 41. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1909(20):63-73.
 42. Plauchu H, de Chadarévian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet*. 1989;32(3):291-7.
 43. Aassar OS, Friedman CM, White RI, Jr. The natural history of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 1991;101(9):977-80.

44. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med.* 1995;99(5):519-24.
45. Kasthuri RS, Montifar M, Nelson J, Kim H, Lawton MT, Faughnan ME. Prevalence and predictors of anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol.* 2017.
46. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral M, Berrozpe A, Cerdà P, Cruellas F, Ribas J, Castellote J, Riera-Mestre A. Gastrointestinal Bleeding in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Risk Factors and Endoscopic Findings. *J Clin Med.* 2019;9(1).
47. Droege F, Kuerten CHL, Kaiser C, Dingemann J, Kaster F, Dahlfrancis PM, Lueb C, Zioga E, Thangavelu K, Lang S, Geisthoff U. [Hereditary hemorrhagic telangiectasia: symptoms and diagnostic latency]. *Laryngorhinotologie.* 2021;100(6):443-52.
48. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Genet Med.* 2011;13(7):607-16.
49. Eli I, Gamboa NT, Joyce EJ, Park MS, Taussky P, Schmidt RH, Couldwell WT, McDonald J, Whitehead KJ, Kalani MYS. Clinical presentation and treatment paradigms in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and spinal vascular malformations. *J Clin Neurosci.* 2018;50:51-7.
50. Krings T, Chng SM, Ozanne A, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations: results in 31 patients. *Neuroradiology.* 2005;47(12):946-54.
51. Krings T, Ozanne A, Chng SM, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Clinical Neuroradiology.* 2006;16(2):76-90.
52. Cottin V, Plauchu H, Bayle JY, Barthelet M, Revel D, Cordier JF. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):994-1000.
53. Etievant J, Si-Mohamed S, Vinurel N, Dupuis-Girod S, Decullier E, Gamondes D, Khouatra C, Cottin V, Revel D. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Correlations between computed tomography findings and cerebral complications. *Eur Radiol.* 2018;28(3):1338-44.
54. El Hajjam M, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Lacombe P. Rupture of a pulmonary arteriovenous malformation: a diagnosis not to be missed. *Postgrad Med J.* 2017;93(1103):570-1.

55. Fish A, Henderson K, Moushey A, Pollak J, Schlachter T. Incidence of Spontaneous Pulmonary AVM Rupture in HHT Patients. *J Clin Med.* 2021;10(20).
56. Donaldson JW, McKeever TM, Hall IP, Hubbard RB, Fogarty AW. Complications and mortality in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A population-based study. *Neurology.* 2015;84(18):1886-93.
57. Gossage JR. Role of contrast echocardiography in screening for pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest.* 2010;138(4):769-71.
58. Swinburne AJ, Fedullo AJ, Gangemi R, Mijangos JA. Hereditary telangiectasia and multiple pulmonary arteriovenous fistulas. Clinical deterioration during pregnancy. *Chest.* 1986;89(3):459-60.
59. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, Chinet T, Bourgault-Villada I, Blivet S, Roume J, Lesur G, Blondel JH, Fagnou C, Ozanne A, Chagnon S, El Hajjam M. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: An overview. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(9):835-48.
60. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, Deslandres E, Kasthuri RS, Lausman A, Poetker D, Ratjen F, Chesnutt MS, Clancy M, Whitehead KJ, Al-Samkari H, Chakinala M, Conrad M, Cortes D, Crocione C, Darling J, de Gussem E, Derksen C, Dupuis-Girod S, Foy P, Geisthoff U, Gossage JR, Hammill A, Heimdal K, Henderson K, Iyer VN, Kjeldsen AD, Komiyama M, Korenblatt K, McDonald J, McMahon J, McWilliams J, Meek ME, Mei-Zahav M, Olitsky S, Palmer S, Pantalone R, Piccirillo JF, Plahn B, Porteous MEM, Post MC, Radovanovic I, Rochon PJ, Rodriguez-Lopez J, Sabba C, Serra M, Shovlin C, Sprecher D, White AJ, Winship I, Zarrabeitia R. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):989-1001.
61. Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ, Post MC. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol.* 2015;7(5):230-7.
62. Bofarid S, Hosman AE, Mager JJ, Snijder RJ, Post MC. Pulmonary Vascular Complications in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and the Underlying Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7).

63. Vorselaars VMM, Hosman AE, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Goumans MJ, Post MC. Pulmonary Arterial Hypertension and Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10).
64. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *Bjog.* 2008;115(9):1108-15.
65. Buscarini E, Leandro G, Conte D, Danesino C, Daina E, Manfredi G, Lupinacci G, Brambilla G, Menozzi F, De Grazia F, Gazzaniga P, Inama G, Bonardi R, Blotta P, Forner P, Olivieri C, Perna A, Grosso M, Pongiglione G, Boccardi E, Pagella F, Rossi G, Zambelli A. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci.* 2011;56(7):2166-78.
66. Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology.* 2004;230(1):250-9.
67. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C, Lupinacci G, De Grazia F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Buscarini L, Plauchu H, Zambelli A. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia -- results of extensive screening. *Ultraschall Med.* 2004;25(5):348-55.
68. Brenard R, Chapaux X, Deltenre P, Henrion J, De Maeght S, Horsmans Y, Borbath I, Leenaerts A, Van Cauter J, Francque S, Serste T, Moreno C, Orlent H, Mingeot P, Lerut J, Sempoux C. Large spectrum of liver vascular lesions including high prevalence of focal nodular hyperplasia in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: the Belgian Registry based on 30 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1253-9.
69. Buonamico P, Suppressa P, Lenato GM, Pasculli G, D'Ovidio F, Memeo M, Scardapane A, Sabba C. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs multislice computed tomography study. *J Hepatol.* 2008;48(5):811-20.
70. Garcia-Tsao G. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol.* 2007;46(3):499-507.

71. Caselitz M, Bahr MJ, Bleck JS, Chavan A, Manns MP, Wagner S, Gebel M. Sonographic criteria for the diagnosis of hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Hepatology*. 2003;37(5):1139-46.
72. Bombelli L, Genitoni V, Biasi S, Materazzo C, Bonfanti G. Liver hemodynamic flow balance by image-directed Doppler ultrasound evaluation in normal subjects. *J Clin Ultrasound*. 1991;19(5):257-62.
73. Naganuma H, Ishida H, Niizawa M, Igarashi K, Shioya T, Masamune O. Hepatic involvement in Osler-Weber-Rendu disease: findings on pulsed and color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(6):1421-5.
74. Memeo M, Stabile Ianora AA, Scardapane A, Buonamico P, Sabbà C, Angelelli G. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT findings. *Abdom Imaging*. 2004;29(2):211-20.
75. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, Menozzi F, Reduzzi L, Blotta P, Gazzaniga P, Pagella F, Grosso M, Pongiglione G, Cappiello J, Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2004;30(9):1089-97.
76. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol*. 1986;39(2):183-8.
77. Horta G, López M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, Palavecino P, Poniachik J. [Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations]. *Rev Med Chil*. 2015;143(2):197-202.
78. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, Graeter T. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):25-32.
79. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology*. 1985;5(6):1194-200.
80. Wanless IR, Gryfe A. Nodular transformation of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110(4):331-5.
81. Wermke W. Sonographische Differenzialdiagnose – Leberkrankheiten. *Lehrbuch und systematischer Atlas*. . Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006.
82. Wermke W, Gaßmann B. Focal Nodular Hyperplasia. In: Wermke W, Gaßmann B, editors. *Tumour Diagnostics of the Liver with Echo Enhancers: Colour Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998. p. 79-111.

83. Perrakis A, Demir R, Müller V, Mulsow J, Aydin Ü, Alibek S, Hohenberger W, Yedibela S. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg.* 2012;204(5):689-96.
84. Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Jr., Sabbà C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int.* 2006;26(9):1040-6.
85. Piscaglia F, Venturi A, Mancini M, Giangregorio F, Vidili G, Magnolfi F, Mirarchi M, Fornari F, Bolondi L. Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med.* 2010;31(3):276-82.
86. Wu L, Yen HH, Soon MS. Spoke-wheel sign of focal nodular hyperplasia revealed by superb micro-vascular ultrasound imaging. *Qjm.* 2015;108(8):669-70.
87. Naganuma H, Ishida H, Ogawa M, Suzuki K. Visualization of draining vein in focal nodular hyperplasia by superb microvascular imaging: report of two cases. *J Med Ultrason (2001).* 2017;44(4):323-8.
88. Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, Pollak JS, White RI, Jr. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2000;343(13):931-6.
89. Ginon I, Decullier E, Finet G, Cordier JF, Marion D, Saurin JC, Dupuis-Girod S. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, liver vascular malformations and cardiac consequences. *Eur J Intern Med.* 2013;24(3):e35-9.
90. Singh S, Swanson KL, Hathcock MA, Kremers WK, Pallanch JF, Krowka MJ, Kamath PS. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. *J Hepatol.* 2014;61(1):124-31.
91. Wu JS, Saluja S, Garcia-Tsao G, Chong A, Henderson KJ, White RI, Jr. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT and clinical findings do not correlate in symptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(4):W399-405.
92. McInroy B, Zajko AB, Pinna AD. Biliary necrosis due to hepatic involvement with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(2):413-5.
93. Blewitt RW, Brown CM, Wyatt JI. The pathology of acute hepatic disintegration in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Histopathology.* 2003;42(3):265-9.
94. Lecler A, Ronot M, Durand F, Paradis V, Vilgrain V. Massive biliary necrosis as a complication of a hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(4):471-4.

95. Khalid SK, Garcia-Tsao G. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Semin Liver Dis.* 2008;28(3):247-58.
96. Mavrakis A, Demetris A, Ochoa ER, Rabinovitz M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia of the liver complicated by ischemic bile duct necrosis and sepsis: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):2113-7.
97. Dumortier J, Guillaud O, Erard-Poinsot D, Dupuis-Girod S, Francoz C, Durand F. Hyperammonemic encephalopathy associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019;43(4):e54-e6.
98. de Miguel Landiribar J, Orokieta Rincón O, Gutiérrez Macías A. Hyperammonemic encephalopathy in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Med Clin (Barc).* 2021;157(8):402-3.
99. Kawabata H, Hamada Y, Hattori A, Tanaka K. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Induced Portosystemic Encephalopathy: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2021;60(10):1541-5.
100. Odorico JS, Hakim MN, Becker YT, Van der Werf W, Musat A, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M. Liver transplantation as definitive therapy for complications after arterial embolization for hepatic manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl Surg.* 1998;4(6):483-90.
101. Chavan A, Caselitz M, Gratz KF, Lotz J, Kirchhoff T, Piso P, Wagner S, Manns M, Galanski M. Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations. *Eur Radiol.* 2004;14(11):2079-85.
102. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology.* 1990;11(5):787-97.
103. Kjeldsen A, Aagaard KS, Tørring PM, Möller S, Green A. 20-year follow-up study of Danish HHT patients-survival and causes of death. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):157.
104. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J. Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid - a double-blind placebo-controlled cross-over phase IIIB study. *Thromb Res.* 2014;134(3):565-71.
105. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood.* 2021;137(7):888-95.
106. Fiorella ML, Ross D, Henderson KJ, White RI, Jr. Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2005;115(2):301-5.

107. Thomson RS, Molin NL, Whitehead KJ, Ashby S, Johnson L, Ward PD, McRae BR, Wilson KF, McDonald J. The effects of nasal closure on quality of life in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3(3):178-81.
108. Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, Kirchhoff T, Schmuck B. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol.* 2013;23(4):951-7.
109. Han C, Choe SW, Kim YH, Acharya AP, Keselowsky BG, Sorg BS, Lee YJ, Oh SP. VEGF neutralization can prevent and normalize arteriovenous malformations in an animal model for hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *Angiogenesis.* 2014;17(4):823-30.
110. Thalgott JH, Dos-Santos-Luis D, Hosman AE, Martin S, Lamandé N, Bracquart D, Srun S, Galaris G, de Boer HC, Tual-Chalot S, Kroon S, Arthur HM, Cao Y, Snijder RJ, Disch F, Mager JJ, Rabelink TJ, Mummery CL, Raymond K, Lebrin F. Decreased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 Contributes to the Pathogenesis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Type 2. *Circulation.* 2018;138(23):2698-712.
111. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, Albitar HA, Almodallal YA, Vázquez C, Serra MM, Dupuis-Girod S, Wilsen CB, McWilliams JP, Fountain EH, Gossage JR, Weiss CR, Latif MA, Issachar A, Mei-Zahav M, Meek ME, Conrad M, Rodriguez-Lopez J, Kuter DJ, Iyer VN. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica.* 2021;106(8):2161-9.
112. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E, Roux A, Carette MF, Gilbert-Dussardier B, Hatron PY, Lacombe P, Lorcerie B, Rivière S, Corre R, Giraud S, Bailly S, Paintaud G, Ternant D, Valette PJ, Plauchu H, Faure F. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *Jama.* 2012;307(9):948-55.
113. Al-Samkari H, Albitar HA, Olitsky SE, Clancy MS, Iyer VN. Systemic bevacizumab for high-output cardiac failure in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an international survey of HHT centers. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):256.
114. Olsen LB, Kjeldsen AD, Poulsen MK, Kjeldsen J, Fialla AD. High output cardiac failure in 3 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and hepatic vascular malformations, evaluation of treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):334.

115. Lerut J, Orlando G, Adam R, Sabbà C, Pfitzmann R, Klempnauer J, Belghiti J, Pirenne J, Thevenot T, Hillert C, Brown CM, Gonze D, Karam V, Boillot O. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* 2006;244(6):854-62; discussion 62-4.
116. Dumortier J, Dupuis-Girod S, Valette PJ, Valent A, Guillaud O, Saurin JC, Hervieu V, Robinson P, Plauchu H, Paliard P, Boillot O, Scoazec JY. Recurrence of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia After Liver Transplantation: Clinical Implications and Physiopathological Insights. *Hepatology.* 2019;69(5):2232-40.
117. Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope.* 2004;114(4):705-9.
118. Szilagyi A, Ghali MP. Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Can J Gastroenterol.* 2006;20(3):171-8.
119. Silvain C, Thevenot T, Colle I, Vilgrain V, Dupuis-Girod S, Buscarini E, Valla D, Hillaire S, Dutheil D, Sitbon O, Bureau C, Plessier A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and liver involvement: Vascular liver diseases: position papers from the francophone network for vascular liver diseases, the French Association for the Study of the Liver (AFEFL), and ERN-rare liver. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(4):426-32.
120. Buscarini E, Gebel M, Ocran K, Manfredi G, Del Vecchio Blanco G, Stefanov R, Olivieri C, Danesino C, Zambelli A. Interobserver agreement in diagnosing liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia by Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(5):718-25.
121. Willinek WA, Hadizadeh D, von Falkenhausen M, Koscielny A, Wolff M, Schepke M, Schild HH, Strunk H. Magnetic resonance (MR) imaging and MR angiography for evaluation and follow-up of hepatic artery banding in patients with hepatic involvement of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Abdom Imaging.* 2006;31(6):694-700.
122. Milot L, Kamaoui I, Gautier G, Pilleul F. Hereditary-hemorrhagic telangiectasia: one-step magnetic resonance examination in evaluation of liver involvement. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(8-9):677-85.
123. Coremans L, Van den Bossche B, Colle I. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler Weber syndrome. *Acta Gastroenterol Belg.* 2015;78(3):319-26.
124. Ocran K, Rickes S, Heukamp I, Wermke W. Sonographic findings in hepatic involvement of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Ultraschall Med.* 2004;25(3):191-4.

125. Neye H, Rauh P, Ensberg D, Rickes S. Iron deficiency anaemia over the last decades - Osler's disease diagnosed by Doppler and contrast-enhanced ultrasound. *Z Gastroenterol.* 2013;51(2):216-9.
126. Heling KS, Chaoui R, Bollmann R. Advanced dynamic flow -- a new method of vascular imaging in prenatal medicine. A pilot study of its applicability. *Ultraschall Med.* 2004;25(4):280-4.
127. Lee DH, Lee JY, Han JK. Superb microvascular imaging technology for ultrasound examinations: Initial experiences for hepatic tumors. *Eur J Radiol.* 2016;85(11):2090-5.
128. Artul S, Nseir W, Armaly Z, Soudack M. Superb Microvascular Imaging: Added Value and Novel Applications. *J Clin Imaging Sci.* 2017;7:45.
129. Jiang ZZ, Huang YH, Shen HL, Liu XT. Clinical Applications of Superb Microvascular Imaging in the Liver, Breast, Thyroid, Skeletal Muscle, and Carotid Plaques. *J Ultrasound Med.* 2019;38(11):2811-20.
130. Fu Z, Zhang J, Lu Y, Wang S, Mo X, He Y, Wang C, Chen H. Clinical Applications of Superb Microvascular Imaging in the Superficial Tissues and Organs: A Systematic Review. *Acad Radiol.* 2021;28(5):694-703.
131. Ocran K, Förster U, Haake K, Wermke W. [Hereditary hemorrhagic teleangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2003;128(49):2593-7.
132. Du Bois D, Du Bois EF. A Formula to Estimate the Approximate Surface Area if Height and Weight Be Known. *Archives of Internal Medicine.* 1916(17):863-71.
133. Eyeington CT, Ancona P, Cioccarri L, Luethi N, Glassford NJ, Eastwood GM, Proimos HK, Franceschi F, Chan MJ, Jones D, Bellomo R. Non-invasive estimation of cardiac index in healthy volunteers. *Anaesth Intensive Care.* 2018;46(3):290-6.
134. Patel N, Durland J, Makaryus AN. Physiology, Cardiac Index. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.*
135. Bowersox JC, Zwolak RM, Walsh DB, Schneider JR, Musson A, LaBombard FE, Cronenwett JL. Duplex ultrasonography in the diagnosis of celiac and mesenteric artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 1991;14(6):780-6; discussion 6-8.
136. Ugurluoglu A. Duplexsonographie der Aorta und der viszeralen Arterien. 4. Auflage ed: Krause & Pachernegg; 2015/16. p. 33-46.
137. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

- Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
138. Keller K, Sinning C, Schulz A, Jünger C, Schmitt VH, Hahad O, Zeller T, Beutel M, Pfeiffer N, Strauch K, Blankenberg S, Lackner KJ, Prochaska JH, Schulz E, Münzel T, Wild PS. Right atrium size in the general population. *Sci Rep*. 2021;11(1):22523.
 139. Baulmann J, Weber T, Mortensen K. Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit. *Journal für Hypertonie*. 2010;14.
 140. Buscarini E, Buscarini L, Danesino C, Piantanida M, Civardi G, Quaretti P, Rossi S, Di Stasi M, Silva M. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. *J Hepatol*. 1997;26(1):111-8.
 141. Ralls PW, Johnson MB, Radin DR, Lee KP, Boswell WD. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: findings in the liver with color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;159(1):59-61.
 142. Buscarini E, Buscarini L, Civardi G, Arruzzoli S, Bossalini G, Piantanida M. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163(5):1105-10.
 143. Schelker RC, Barreiros AP, Hart C, Herr W, Jung E-M. Macro- and microcirculation patterns of intrahepatic blood flow changes in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(3).
 144. Naganuma H, Ishida H, Kuroda H, Suzuki Y, Ogawa M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: how to efficiently detect hepatic abnormalities using ultrasonography. *J Med Ultrason (2001)*. 2020;47(3):421-33.
 145. Steiner PE. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am J Pathol*. 1959;35(5):943-53.
 146. Mora-Luján JM, Iriarte A, Alba E, Sánchez-Corral MA, Cerdà P, Cruellas F, Ordi Q, Corbella X, Ribas J, Castellote J, Riera-Mestre A. Gender differences in hereditary hemorrhagic telangiectasia severity. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):63.
 147. Okabe H, Ishibashi H, Kimura H, Yokota E, Kameda S, Miyanaga O, Niho Y. Rendu-Osler-Weber disease with portosystemic encephalopathy. *Jpn J Med*. 1987;26(3):396-400.
 148. Caselitz M, Wagner S, Chavan A, Gebel M, Bleck JS, Wu A, Schlitt HJ, Galanski M, Manns MP. Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous

- malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Gut*. 1998;42(1):123-6.
149. Dumont R, Loly JP, Delwaide J, Louis E. [RENDU-OSLER DISEASE: A RARE CAUSE OF AMMONIA ENCEPHALOPATHY]. *Rev Med Liege*. 2016;71(2):83-9.
 150. Fonseca-Neto O, Lima HCS, Rabelo P, Melo PSV, Amorim AG, Lacerda CM. ANATOMIC VARIATIONS OF HEPATIC ARTERY: A STUDY IN 479 LIVER TRANSPLANTATIONS. *Arq Bras Cir Dig*. 2017;30(1):35-7.
 151. Jin W, Dong M, Pan J, Zhang Q, Li M, Guo D, Gao Y, Lv Z, Tan T, Ma J. Rare combined variations of accessory left hepatic artery and accessory right hepatic artery: a case report and literature review. *Surg Radiol Anat*. 2020;42(4):443-7.
 152. Choi TW, Chung JW, Kim HC, Lee M, Choi JW, Jae HJ, Hur S. Anatomic Variations of the Hepatic Artery in 5625 Patients. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(4):e210007.
 153. Cooney T, Sweeney EC, Coll R, Grealley M. 'Pseudocirrhosis' in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Clin Pathol*. 1977;30(12):1134-41.
 154. Memeo M, Scardapane A, De Blasi R, Sabbà C, Carella A, Angelelli G. Diagnostic imaging in the study of visceral involvement of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Radiol Med*. 2008;113(4):547-66.
 155. Bonacchi G, Becciolini M, Seghieri M. Superb microvascular imaging: a potential tool in the detection of FNH. *J Ultrasound*. 2017;20(2):179-80.
 156. Reilly PJ, Nostrant TT. Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol*. 1984;79(5):363-7.

Anhang 1: Studieninformation

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Fr./Herr Mustermann

Medizinische Poliklinik/Funktionsbereich Innere Medizin CC12

Leiterin: Prof. Dr. med. Yvonne Dörffel

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Interne Geländeadresse: Luisenstraße 13a

Tel. +49 30 450-51 40 59
Fax +49 30 450-51 49 03

<http://med-poli.charite.de>

Berlin, 12.05.2020

Sehr geehrte/r Fr./Herr Mustermann,

mit diesem Brief möchte ich Sie über folgende Studie informieren:

„Nicht-invasive Diagnostik zur Beschreibung vaskulärer Veränderungen bei Patient:innen mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT oder Morbus Osler)“

Einleitung und Grundlage

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (auch Morbus Osler oder Morbus Osler-Weber-Rendu genannt) ist eine genetische Erkrankung, bei der es zu Fehlbildungen von Gefäßen in bestimmten Organen kommt. Am häufigsten betroffen sind die Haut und die Schleimhäute, wo sich kleine rote verästelte Flecken (Teleangiektasien) entwickeln. Diese sind sehr verletzlich und neigen zu spontanen Blutungen. Nasenbluten ist das Leitsymptom dieser Krankheit und kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken. Die Gefäßmalformationen können auch in den Lungen, im Magen-Darm-Trakt, in der Leber und im Nervensystem auftreten und zu ernsthaften Komplikationen führen. Insbesondere kann eine Beteiligung der Leber zur Herzinsuffizienz und zur deutlichen Verschlechterung der Leistungsfähigkeit führen. Wenn die Komplikationen frühzeitig erkannt werden, kann die symptomatische Behandlung weitere Folgen verhindern sowie die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patient:innen verbessern.

Die Medizinische Poliklinik ist seit Jahrzehnten einer der führenden Ansprechpartner in der Ultraschall-diagnostik von Patient:innen mit HHT. Dort werden sie mittels hochauflösender Ultraschalluntersuchungen in regelmäßigen Abständen untersucht. Die Klinikleiterin Frau Prof. Dr. med. Dörffel und Prof. Dr. med. Wermke sind Experten für Sonographie und ausgezeichnete Wissenschaftler auf dem Gebiet des Morbus Osler. Die Studienleiterin und Studienärztin Dr. (Univ. Padua) Alessia Trovato ist seit 2018 an der Medizinischen Poliklinik als Fachärztin für Innere Medizin angestellt und seit 2015 in der Ultraschalldiagnostik tätig. Sie hat darüber hinaus mehrere Fortbildungen der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) absolviert.

Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist die systematische Beschreibung der sonographischen und echokardiographischen Befunde sowie der Pulswellengeschwindigkeit bei circa 20 Patient:innen mit HHT.

Der technische Fortschritt der Ultraschall-Methodik sowie die Erfahrung der Untersucher:innen erlauben heutzutage eine zuverlässige Diagnostik von Gefäßkrankheiten wie dem Morbus Osler. Insbesondere mit der SMI-Sonographie (*superb microvascular imaging*), über die unsere neusten Ultraschall-Geräte verfügen, sind wir in der Lage sehr kleine Gefäßanomalien mit hoher Präzision darzustellen und Informationen zu deren Blutfluss abzuleiten.

Schließlich möchten wir die Pulswellenanalyse anwenden, um die Elastizität der arteriellen Gefäße bei Patient:innen mit Morbus Osler zu beurteilen.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist für Sie vollkommen freiwillig. Sie können von Ihrer Zusage zur Teilnahme jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurücktreten. Ihre Behandlung wird unabhängig davon, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten oder nicht, gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien und Standards erfolgen.

Ablauf und Dauer der Studie

Im Rahmen der Studienteilnahme erfolgen umfangreiche Untersuchungen, die möglichst an einem Tag stattfinden. Diese umfassen Patientenbefragung, körperliche Untersuchung, Ultraschall des Bauchs sowie des Herzens, und Pulswellenanalyse. Wir bitten die Studienteilnehmer:innen, mindestens zwei Stunden vor den Ultraschall-Untersuchungen nüchtern zu bleiben. Die Befunde werden sofort mit dem/der Patienten/in besprochen und, falls erforderlich, weitere diagnostische und/oder therapeutische Maßnahmen eingeleitet. Allen Studienteilnehmer:innen wird eine weitere regelmäßige Betreuung in der Medizinischen Poliklinik angeboten. Für sie gibt es keine relevante Mehrbelastung.

Auskunft aus der Krankenakte

Es werden zusätzlich ergänzende Angaben aus der Krankenakte (Daten aus der Krankengeschichte, Werte der Kreislaufüberwachung, Medikamente, die Blutwerte, die Daten zu Ihrer physischen Gesundheit sowie die klinischen Diagnosen) entnommen werden, für die Sie die behandelnde Ärztin von ihrer Schweigepflicht entbinden.

Dauer der Teilnahme

Die Teilnahme gilt aktuell unbegrenzt, solange Sie der Teilnahme zustimmen und sich zu Untersuchungen in der Medizinischen Poliklinik vorstellen, da es sich nur um eine datenerhebende und -erfassende Studie handelt.

Aufklärung über den Datenschutz

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten erfolgt auf der Grundlage der Datenschutzgrundverordnung der EU und des Landesdatenschutzgesetzes Berlin.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass die Studienärztin Ihre personenbezogenen Daten zum Zweck der o.g. Studie erheben und verarbeiten darf. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum, Ihre Adresse und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankungen, oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie oder bei einer der Folgeuntersuchungen zweckgebunden erhoben wurden.

Die Studienärztin ist für die Datenverarbeitung verantwortlich im Sinne der EU-Datenschutzgrundverordnung. Sie wird Ihre personenbezogenen, verschlüsselten (pseudonymisierten) Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie sowie der Forschung auf dem Fachgebiet Morbus Osler verwenden. Durch die Pseudonymisierung sind Ihre Daten für weitere Empfänger (zum Beispiel Statistiker, wissenschaftliche Veröffentlichungen) nicht personenbeziehbar, d.h. man kann keine Verbindung zwischen Ihren Daten und Ihrer Person herstellen. Sämtliche Aufzeichnungen anhand derer Sie identifiziert werden können, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden streng vertraulich behandelt. Ihre Einwilligungserklärung wird getrennt vom anderen Datensatz so aufbewahrt, dass nur die Studienärztin darauf zugreifen und eine personenbezogene Zuordnung vornehmen kann. Die erhobenen personenbezogenen Daten werden nach Abschluss der Studie nach 10 Jahren gelöscht, sofern nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

Sie haben das **Recht auf Auskunft** (einschließlich einer unentgeltlichen Kopie) über alle bei der Studienärztin vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das **Recht auf Berichtigung** unrichtiger personenbezogener Daten. Weiterhin haben Sie **das Recht, jederzeit Ihre Einwilligung in die Datenverarbeitung zu widerrufen**; im Falle eines solchen Widerrufs können Sie die **Löschung** Ihrer personenbezogenen Daten verlangen. Zur Wahrnehmung dieser Rechte wenden Sie sich bitte an Ihre Studienärztin. Ihre Adresse und Telefonnummer finden Sie am Ende dieses Formblatts.

Sie haben auch ein **Beschwerderecht** bei der Stabsstelle Datenschutz der Charité (Stabsstelle Datenschutz, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, 030450580016) als der für den Datenschutz zuständigen Aufsichtsbehörde.

Sie haben die Möglichkeit, jederzeit weitere Fragen zu stellen und mit der verantwortlichen Studienärztin über die Studienteilnahme zu sprechen.

Informationen für Studienteilnehmer:innen

Studientitel: „Nicht-invasive Diagnostik zur Beschreibung vaskulärer Veränderungen bei Patient:innen mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT)“

Ansprechpartner für weitergehende Fragen

Studienleitung/Studienärztin:

Dr. (Univ. Padua) Alessia Trovato

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Medizinische Poliklinik Campus Charité Mitte - Hochschulambulanz

Luisenstr. 13a, 10117 Berlin

Tel: +49 30 514005

Fax: +49 30 514912

alessia.trovato@charite.de

Klinikleiterin und stellvertretende Studienleiterin:

Prof. Dr. med. Yvonne Dörffel

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Medizinische Poliklinik Campus Charité Mitte - Hochschulambulanz

Luisenstr. 13a, 10117 Berlin

Tel: +49 30 514046

Fax: +49 30 514912

yvonne.doerffel@charite.de

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alessia Trovato, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Nicht-invasive Diagnostik zur Beschreibung vaskulärer Veränderungen bei
Patient:innen mit hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie*

*Description of vascular changes in patients with hereditary hemorrhagic
telangiectasia using non-invasive diagnostic tools*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

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

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

Publikationsverzeichnis

Dr. (Univ. Padua) Alessia Trovato, Stand 01/2003

- “Dangerous crossing: demographic and clinical features of rescued sea migrants seen in 2014 at an outpatient clinic at Augusta Harbor, Italy” – **Alessia Trovato**, Antony Reid, Kudakwashe C. Takarinda, Chiara Montaldo, Tom Decroo, Philip Owiti, Francesco Bongiorno, Stefano Di Carlo (Confl Health. 2016 Jun 15;10:14, doi: 10.1186/s13031-016-0080-y. eCollection 2016).
- “Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma” – Ulf Elbelt, **Alessia Trovato**, Michael Kloth, Enno Gentz, Reinhard Finke, Joachim Spranger, David Galas, Susanne Weber, Cristina Wolf, Katharina König, Wiebke Arlt, Reinhard Büttner, Patrick May, Bruno Allolio, Jochen G Schneider (J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jan;100(1):E119-28, doi: 10.1210/jc.2014-2648).
- “Genetic p53 deficiency partially rescues the adrenocortical dysplasia (acd) phenotype at the expense of increased tumorigenesis” - Tobias Else, **Alessia Trovato**, Alex C. Kim, Yipin Wu, David O. Ferguson, Rork D. Kuick, Peter C. Lucas, Gary D. Hammer (Cancer Cell. 2009 Jun 2;15(6):465-76, doi: 10.1016/j.ccr.2009.04.011).
- “In search of Adrenocortical Stem and Progenitor Cells” - Alex C. Kim, Ferdous M. Barlaskar, Joanne H. Heaton, Tobias Else, Victoria R. Kelly, Kenneth T. Krill, Joshua O. Scheys, Derek P. Simon, **Alessia Trovato**, Wei-Hsiung Yang, and Gary D. Hammer (Endocr Rev. 2009 May;30(3):241-63, doi: 10.1210/er.2008-0039).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Dörffel für die hervorragende Betreuung, die enorme Unterstützung bei der Konzeption und Umsetzung der gesamten Arbeit sowie für die produktive Arbeitsumgebung an der Medizinischen Poliklinik.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Wermke bedanken, der mir bei schwierigen Fällen mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und mich für den Ultraschall begeistert hat.

Des Weiteren möchte ich allen Mitarbeiter:innen der Medizinischen Poliklinik der Charité für ihre Unterstützung sowie Fr. Rubart des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité für ihre Beratung zur statistischen Analyse danken.

Herzlichen Dank auch allen Patient:innen, ohne deren Engagement und Zeiteinsatz diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meinem Ehemann Stefan für seine moralische Unterstützung und technische Hilfe.

Diese Arbeit ist meinem Vater Dott. Antonino Trovato gewidmet.

Bescheinigung des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Name, Vorname: Alessia Trovato
Emailadresse: alesia.trovato@charite.de
Matrikelnummer:
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Yvonne Dörffel
Promotionsinstitution / Klinik: Medizinische Poliklinik CCM

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Alessia Trovato innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 10.06.2020
- Termin 2: 30.05.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Fokus auf Deskription der Kohorte.
- Explorativen Charakter der Auswertung.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 16.01.2022

Name des Beraters\ der Beraterin: Kerstin Rubarth

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

