Pulmonalvaskuläre Beteiligung bei Morbus Osler¹

Pulmonary Hypertension in Hereditary Haemorrhagic Teleangiectasia

Autoren

F. Reichenberger¹, L.-E. Wehner², A. Breithecker³, R. Voswinckel¹, O. Mensch¹, R. Schulz¹, H. A. Ghofrani¹

Institute

¹ Lungenzentrum, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor Prof. Dr. med. W. Seeger)² Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Göttingen (Direktor Prof. Dr. med. W. Engel)³ Zentrum für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor Prof. Dr. S. Rau)

eingereicht 4. 8. 2009
akzeptiert nach Revision
19. 8. 2009

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1215111>
Online-Publikation: 29. 9. 2009
Pneumologie 2009; 63:
669–674 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Frank Reichenberger
Abteilung Pneumologie
Medizinische Klinik II
Universitätsklinikum Gießen
und Marburg
Standort Gießen
Paul-Meimberg-Straße 5
35392 Gießen
Frank.Reichenberger@
innere.med.uni-giessen.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Morbus Weber-Rendu-Osler bzw. die hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (HHT) kann mit einer pulmonal vaskulären Manifestation einhergehen. Neben der Ausbildung von pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM) wird selten die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie (PH) beobachtet.

Methoden und Patienten: Wir untersuchten nicht-invasiv die pulmonale Zirkulation bei 20 Patienten mit HHT mittels Ruhe-Echokardiografie und Kontrastmittel. Bei 14 Patienten war eine Mutation im Endoglin-Gen, bei den anderen 6 Patienten eine Mutation im Alk-1-Gen bekannt.

Ergebnisse: Wir identifizierten 4 Patienten mit manifester PH, darunter 2 Patienten (beide mit Endoglin Mutation) mit rezidivierenden Thromboembolien und 2 Patienten (beide mit Alk-1-Mutation) mit hepatischer Manifestation der HHT. Zwei Patienten benötigten spezifische pulmonal-vasoaktive Therapien mit Sildenafil bzw. Bosentan. Eine weitere Patientin wurde mit Embolisation einer hepatischen arteriovenösen Malformation bei hyperzirkulatorischer PH behandelt. PAVM wurden bei 8 Patienten (7 mit Endoglin und 1 mit Alk-1 Mutation) gefunden, darunter auch 2 Patienten mit manifester PH.

Schlussfolgerungen: Patienten mit HHT sollten auf das Vorliegen von PAVM als auch PH mittels Echokardiographie untersucht werden. Beim Vorliegen einer manifesten PH sollten andere Erkrankungen, insbesondere Leberbeteiligung oder Thromboembolien, unabhängig von der zugrunde liegenden Genmutation in Betracht gezogen werden.

Abstract

Background: In hereditary haemorrhagic teleangiectasia (HHT) can be accompanied by pulmonary arteriovenous vascular malformations (PAVM). Pulmonary hypertension (PH) is regarded as a rare pulmonary manifestation.

Methods and Patients: We non-invasively assessed the pulmonary circulation in 20 patients with HHT using standard resting echocardiography including contrast studies. In 14 patients a mutation in the endoglin gene was present. The other 6 patients carried a mutation in the Alk-1 gene.

Results: We identified 4 patients with manifest PH, among them 2 patients (both with endoglin mutations) with concurrent thromboembolism, and 2 patients (both with Alk-1 mutations) with hepatic manifestations of HHT. Two patients required specific pulmonary vasoactive therapy with sildenafil and bosentan, respectively. Another patient received embolisation therapy for hypercirculatory PH due to hepatic arteriovenous malformations. Pulmonary arteriovenous malformations were found in 8 patients (7 with endoglin, and 1 with Alk-1 mutations), among them were 2 patients with PH.

Conclusions: Patients with HHT should undergo echocardiographic screening for PAVM as well as PH. When PH is detected, other conditions such as hepatic or thromboembolic diseases should be considered, regardless of the underlying genetic defect.

¹ Die Arbeit wurde auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie im März 2009 in Mannheim vorgestellt.

Einleitung

Der Morbus Weber-Rendu-Osler bzw. die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit variabler Penetranz. Mit einer geschätzten minimalen Prävalenz von 1 auf 10000 Einwohnern ist sie eine der häufigsten Erbkrankheiten. Neben der charakteristischen Epistaxis, weswegen die meisten Patienten mit HHT über eine HNO-ärztliche Behandlung diagnostiziert werden, manifestiert sich die Krankheit durch Teleangiektasien insbesondere an Haut und Mundschleimhaut und durch die Ausbildung von arteriovenösen Malformationen (AVM), die in allen Organen auftreten können. Die aktuellen Diagnosekriterien sind in **Tab. 1** dargestellt.

Die HHT kann typischerweise mit einer Manifestation an der pulmonalen Zirkulation einhergehen. Pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) mit dem Risiko der paradoxen Embolien in die systemische Zirkulation finden sich bei 15–30% der Patienten mit HHT [1]. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie (PH) gilt als seltene Komplikation bei der HHT [2, 3], wobei HHT-Patienten vor Lebertransplantation wegen hepatischer Manifestation in bis zu 45% der Fälle eine PH ausbilden [4].

Die HHT ist mit genetischen Veränderungen in der TGF-beta Rezeptor Superfamilie assoziiert [1]. Bei ca. 65% der HHT-Patienten lässt sich eine Mutation im Endoglin- oder im Alk-1 (auch bekannt als ACVRL-1) -Gen nachweisen [5]. Das Vorliegen einer Alk-1-Mutation wurde mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer manifesten PH in Verbindung gebracht [3].

Für alle Patienten mit HHT wird ein Screening auf pulmonal-vaskuläre Beteiligung insbesondere für den Nachweis von PAVM empfohlen [1, 6]. Obwohl häufig ein erhöhter systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP) bei Patienten mit HHT gefunden wird, ist bisher ein Screening auf PH in dieser Patientengruppe nicht etabliert [2, 3, 7].

Derzeit wird PH häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit stark erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion diagnostiziert. Zur früheren Diagnose wird ein regelmäßiges echokardiografisches Screening von Risikopatienten, zum Beispiel mit Sklerodermie, empfohlen [2]. In der vorliegenden Untersuchung berichten wir über das echokardiografische Screening auf pulmonale Beteiligung und die Häufigkeit von PH bei Patienten mit HHT.

Tab. 1 Curacao-Kriterien zur Diagnose der HHT (nach [1, 3]).

Epistaxis	spontanes wiederholt auftretendes Nasenbluten
Teleangiektasien	multipel, charakteristische Lokalisation: Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase
viszerale Läsionen	gastrointestinale Teleangiektasien arteriovenöse Malformation in – Lunge – Leber – Hirn – Rückenmark
Familienanamnese	mindestens 1 erstgradiger Verwandter mit HHT anhand der o. g. Kriterien

Die Diagnose Morbus Osler ist definitiv bei 3 positiven Kriterien, wahrscheinlich bei 2 positiven Kriterien, unwahrscheinlich bei weniger als 2 positiven Kriterien.

Patienten und Methoden

In der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie und pulmonale Gefäßerkrankungen der pneumologischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen haben wir Patienten mit Morbus Osler (HHT) und bekannter Genmutation in Endoglin oder Alk-1-Gen auf das Vorliegen einer pulmonal-vaskulären Manifestation der Erkrankung i.S. von PAVM oder PH untersucht. Die genetischen Analysen erfolgten im humangenetischen Institut der Universität Göttingen.

Nach ausführlicher Anamnese mit Familienanamnese und körperlicher Untersuchung wurde bei allen Patienten ein Lungenfunktionstest mit Diffusionskapazität (Jaeger Masterlab 4, Viasys Healthcare, Höchberg) und eine Blutgasanalyse aus arterialisiertem Kapillarblut (Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Oberbauchsonografie durchgeführt. Anschließend erfolgte eine transthorakale Ruhe-Echokardiografie (SSD 4000, Aloka, Meersbusch und Vivid i, GE Medical, München) mit Messung der rechts- und linkskardialen Parameter und Funktionsindizes, Flussprofil im rechtsventrikulären Ausflusstrakt und Beurteilung der Trikuspidalinsuffizienz mit Bestimmung des transtrikuspidalen Druckgradienten. Der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) wurde berechnet durch Addition des geschätzten zentralvenösen Druckes. Danach erfolgte die Untersuchung auf einen intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt durch Bolusinjektion von 10 ml Echovist® (Schering, Germany) in die rechte Vena cubitalis.

Bei echokardiografischen Zeichen einer manifesten PH wurde eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose und Evaluation der Therapieoptionen durchgeführt. Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung erfolgte über eine Punktion der Vena jugularis interna unter Lokalanästhesie. Es erfolgte eine Messung des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP), des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PAWP) und der Sauerstoffsättigung in der zentralen Pulmonalarterie. Das Herz-Zeit-Volumen (HZV) wurde mittels Thermodilution bestimmt. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) wurde anhand der Formel $(mPAP - PAWP) \times 80 / HZV$ berechnet. Eine manifeste PH liegt vor, wenn der mPAP > 25 mmHg beträgt, eine weitere hämodynamische Differenzierung erfolgt anhand der erwähnten Parameter.

Bei Nachweis eines intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts wurden weiterführende radiologische Untersuchungen inkl. thorakaler Computertomografie veranlasst.

Während des Untersuchungszeitraumes war die zugrunde liegende genetische Mutation den Untersuchern nicht bekannt.

Ergebnisse

Wir untersuchten 20 Patienten mit HHT (8 Männer, 12 Frauen, mittleres Alter 46 (20–71) Jahre) im Mittel 9 (Standardabweichung 7) Jahre nach Diagnosestellung. Bei 6 Patienten lag eine Mutation im Alk-1-Gen vor, bei den anderen 14 Patienten war eine Mutation im Endoglin-Gen vorhanden.

Teleangiektasien (TAE) der Haut und der oropharyngealen Mukosa waren bei der Mehrheit der Patienten vorhanden, 15 Patienten litten an rezidivierender Epistaxis.

Bei 8 Patienten wurde ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt-flow bei der Kontrast-Echokardiografie gefunden. Weiterführende radiologische Untersuchungen inkl. Thorax-CT zeigten kleine PAVMs bei 5 Patienten und große PAVMs bei 3 Patienten, die für

Abb. 1 Pulmonale arteriovenöse Malformation im Mittellappen mit zu- und abführendem Gefäß (Pfeil).

Abb. 2 Hepatische arteriovenöse Malformation als Ursache der hyperzirkulatorischen pulmonalen Hypertonie (Pfeil).

eine Embolisationsbehandlung weiter evaluiert wurden (Abb. 1).

Drei der 8 Patienten wurden bereits früher mit Embolisierungen zum Verschluss von PAVM behandelt.

Eine gastrointestinale Beteiligung war bei 8 Patienten bekannt. TAE in der gastrointestinalen Mukosa waren bei 5 Patienten beschrieben, und bei 1 Patient war eine Darmresektion bei embolisch bedingter ischämischer Kolitis erfolgt.

Bei 3 Patienten fand sich eine Leberbeteiligung bei HHT: ein Patient mit einer isolierten hepatischen arteriovenösen Malformation (HAVM) bei Endoglin-Mutation und 2 Patienten mit HAVM (1 lokalisiert, 1 disseminiert) bei zugrunde liegender Alk-1-Mutation. Bei einem Patient war auch eine zerebrale arteriovenöse Malformation (CAVM) bekannt (Tab. 2 und Tab. 3).

Während der Echokardiographie wurde bei 4 Patienten eine sPAP zwischen 51–82 mm Hg bei eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion als Hinweis auf eine manifeste PH gefunden, die nachfolgend im Rechtsherzkatheter bestätigt wurde (Tab. 2 und Tab. 4). Es erfolgten weitere Abklärungen bzgl. der Ätiologie der PH.

Zwei Patienten mit einer Endoglin-Mutation hatten eine PH aufgrund chronischer Thromboembolien (CTEPH), die in der thorakalen Computertomografie nachgewiesen wurden. Bei einem Patient wurde eine vorsichtige Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin begonnen. Wegen der schweren CTEPH erfolgte zunächst eine Einstellung auf Sildenafil, die wegen Zunahme der Epistaxis auf Bosentan umgestellt wurde. Der andere Patient war stabil unter Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin ohne Notwendigkeit einer pulmonal vasoaktiven Therapie.

Bei den beiden anderen Patienten zeigte sich eine Lebermanifestation der HHT bei zugrunde liegender Alk-1-Mutation.

Bei einer Patientin bestanden lokalisierte HAVM, die durch eine pulmonale Hyperzirkulation die Ursache der PH war (Abb. 2). Diese Patientin wurde mit einer interventionellen Embolisierung der vaskulären Leberläsion behandelt. Bei der anderen Patientin fanden sich disseminierte HAVM in der gesamten Leber mit deutlicher Einschränkung der Leberfunktion. Hier zeigte sich zusätzlich ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand im Sinne einer fortgeschrittenen pulmonal-vaskulären Erkrankung. Diese Patientin wurde auf Sildenafil eingestellt und für eine Lebertransplantation evaluiert. Weitere Angaben sind in Tab. 3 dargestellt.

Diskussion

Die HHT kann mit einer pulmonalen Manifestation einhergehen mit der typischen Entwicklung von PAVM. Das Auftreten einer PH bei der HHT wird dagegen als selten eingeschätzt.

Unter den untersuchten 20 HHT-Patienten mit unterschiedlichem klinischem und genetischem Typus konnten wir 4 Patienten mit manifester PH identifizieren, die jedoch auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen waren. Bei 2 Patienten mit zugrunde liegender Endoglin-Mutation bestanden zusätzlich chronische Thromboembolien, eine häufige Ursache von PH [2]. Die anderen beiden Patienten hatten eine Mutation im Alk-1-Gen und litten an einer hepatischen Manifestation der HHT mit HAVM. Diese können zur pulmonalen Hyperzirkulation führen, die unbehandelt zur Ausbildung einer portopulmonalen Hypertonie mit progredientem Rechtsherzversagen prädestiniert. Eine Leberbeteiligung bei der HHT wird insbesondere bei Patienten beobachtet, die eine Mutation im Alk-1-Gen tragen.

Eine Lebererkrankung ist ein bekannter Risikofaktor für die Ausbildung einer PH [2]. Ca. 2–10% aller Patienten mit Leberzirrhose entwickeln eine PH. Daher ist eine hepatische Ursache der PH bei Patienten mit HHT in Betracht zu ziehen.

Eine genaue Beurteilung der pulmonal-hypertensiven Erkrankung ist wichtig zur Klärung der adäquaten Therapieoption. Bei Patienten mit hyperzirkulatorischer PH bei Lebermanifestation der HHT kann die Embolisierung von lokalisierten HAVM eine therapeutische Option sein [8]. Im fortgeschrittenen Stadium der PH hat die medikamentöse Therapie ihren Stellenwert [9, 10]. Dabei ist auch zu bedenken, dass eine manifeste PH ein signifikantes Risiko für die perioperative Mortalität bei einer Lebertransplantation darstellt [4].

Tab. 2 Charakteristika der Patienten mit pulmonaler Manifestation der HHT.

Patient, Genetik	Manifestation	Weitere Diagnosen	Hb (g/dl)	FEV ₁ L (%)	VK L (%)	pO ₂ mmHg	sPAP mmHg	PH	PAVM
55. m, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx, gastrointestinal	chronische Thromboembolie	10,7	1,85 (59)	2,32 (56)	69	51	manifest	–
61. w, Alk-1	Epistaxis, minimale TAE Haut lokalisierte HAVM	arterielle Hypertonie	12,4				58	manifest	–
37. w, Alk-1	disseminierte HAVM 1 CAVM	Leberzirrhose	15,3	2,7 (95)	3,2 (96)	48	82	manifest	multipel
62. m, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx, gastrointestinal	chronische Thromboembolie	9,3	2,1 (75)	3,3 (93)	64	66	manifest	singulär
20. w, Endoglin	Epistaxis		14,5	3,5 (97)	4,6 (111)	74	17		multipel*
24. w, Endoglin	Epistaxis, minimale TAE Haut und Oropharynx		13,6	3,4 (95)	4,7 (117)	79	19		multipel*
29. m, Endoglin	Epistaxis,	arterielle Hypertonie	19,0	4,0 (86)	5,2 (89)	84	14		multipel*
39. m, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut		11,9	4,8 (115)	6,7 (128)	88	19		klein
66. w, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx, Magen	COPD ischämische Kolitis	11,3	0,8 (44)	2,1 (91)	72	23		multipel
67. w, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx, Magen	COPD, chronische Thromboembolie	11,2	1,4 (62)	2,2 (78)	74	33		multipel

*nach früherer Embolisationsbehandlung
CAVM – cerebrale arteriovenöse Malformation, COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HAVM – hepatische arteriovenöse Malformation, Hb – Hämoglobin, m – männlich, PAVM – pulmonale arteriovenöse Malformation, PH – pulmonale Hypertonie, sPAP – systolischer pulmonalerarterieller Druck, TAE – Teleangiektasie, VK – Vitalkapazität, w – weiblich

Tab. 3 Charakteristika der Patienten ohne pulmonale Manifestation der HHT.

Patient, Genetik	Manifestation	Weitere Diagnosen	Hb (g/dl)	FEV ₁ L (%)	VK L (%)	pO ₂ mmHg	sPAP mmHg	PH/PAVM
37. w, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx	Adipositas	12,8	3,1 (96)	3,7 (98)	89	23	–/–
42. w, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Singuläre HAVM	Adipositas	13,3	2,6 (91)	3,3 (99)	84	17	–/–
45. m, Endoglin	Epistaxis, TAE Magen	Adipositas	11,2	4,3 (117)	4,9 (105)	88	11	–/–
46. m, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx	chronische Bronchitis	15,0	5,1 (76)	6,7 (132)	79	27	–/–
47. w, Endoglin	Epistaxis, minimale TAE Haut, Oropharynx		13,8	3,0 (108)	3,4 (121)	97	22	–/–
71. w, Endoglin	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx	COPD	12,9	1,1 (54)	1,7 (65)	69	41	–/–
26. m, Alk-1	Epistaxis, TAE Haut		18,5	4,8 (109)	5,7 (104)	84	16	–/–
38. w, Alk-1	TAE Haut		14,4	3,2 (98)	4,4 (113)	80	19	–/–
47. w, Alk-1	Epistaxis	arterielle Hypertonie	13,3	2,5 (92)	2,9 (90)	81	19	–/–
52. m, Alk-1	Epistaxis, TAE Haut, Oropharynx	arterielle Hypertonie	16,4	3,7 (102)	4,6 (96)	85	24	–/–

COPD – chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HAVM – hepatische arteriovenöse Malformation, Hb – Hämoglobin, m – männlich, PAVM – pulmonale arteriovenöse Malformation, PH – pulmonale Hypertonie, sPAP – systolischer pulmonalerarterieller Druck, TAE – Teleangiektasie, VK – Vitalkapazität, w – weiblich

Patient, Genetik	mPAP mmHg	PAWP mmHg	PVR dynes*s*cm ⁻⁵	ZVD mmHg	HZV l/min	Therapie
55, m, Endoglin Chronische Thromboembolie	36	11	273	8	7,3	Antikoagulation
61, w, Alk-1 Lokalisierte HAVM	38	10	233	7	9,6	HAVM Embolisation
37, w, Alk-1 Multiple HAVM mit Leberzirrhose	46	8	515	14	5,9	Sildenafil
62, m, Endoglin Chronische Thromboembolie	48	10	453	22	6,7	Antikoagulation Bosentan

```

graph TD
    Title["Patient mit definitiver oder wahrscheinlicher Diagnose Mb Osler"]
    RT["Röntgenthorax"]
    EK["Echokardiografie mit Kontrastmittel"]
    TKCT["Thorakale Computertomografie"]
    RSK["Rechtsherzkatheter"]
    PH_Hinweise["Hinweise auf PH /  
Rechtsherzbelastung"]
    PAVM_Vd["Vd. a. PAVM"]
    Shunt_Vd["Vd. a. intra-  
pulmonalen Shunt"]

    Title --> RT
    Title --> EK
    Title --> TKCT
    Title --> RSK

    RT --> PAVM_Vd
    RT --> Shunt_Vd
    RT --> EK

    EK --> PH_Hinweise
    EK --> EK_Normal["normal"]
    EK --> TKCT
    EK --> RSK

    PH_Hinweise --> RSK
    PH_Hinweise --> PH_Nachweis["Kein Nachweis von PH"]

    RSK --> PH_Pos["+"]
    RSK --> PH_Neg["-"]
    PH_Pos --> PH_Therapie["Nachweis von PH  
Weitere Abklärung  
der Genese vor  
Therapie"]
    PH_Neg --> PH_Nachweis

    EK_Normal --> PAVM_Nachweis["Kein Nachweis von PAVM"]
    EK_Normal --> TKCT

    TKCT --> PAVM_Pos["+"]
    TKCT --> PAVM_Neg["-"]
    PAVM_Pos --> PAVM_Therapie["Nachweis von PAVM  
- Antibiotika-  
Prophylaxe  
- Embolisations-  
therapie, wenn Gefäß  
>2-3 mm"]
    PAVM_Neg --> PAVM_Nachweis
  
```

gen bestätigen, dass die klinisch und genetisch Subtypen klinisch nicht eindeutig zu trennen sind. Ein Screening auf pulmonale Beteiligung bei HHT unabhängig vom zugrunde liegenden Genotyp wird empfohlen [1, 14]. In **Abb. 3** wird ein diagnostisches Vorgehen vorgeschlagen.

Eine Limitation in dieser Untersuchung ist die verhältnismäßig geringe Anzahl von eingeschlossenen Patienten. Daher können die allgemeinen Empfehlungen bzgl. Screening auf pulmonale Beteiligung bei HHT daraus gezogen werden. Die geringe Zahl von 4 Patienten mit HHT und PH bei 20 Patienten könnte auch auf eine verstärkte Überrepräsentation betroffener HHT-Patienten hindeuten.

Die HHT können Zeichen der pulmonalen Manifestation der PH nicht-invasiv mittels Echokardiografie nachgewiesen werden. Falls es zur Entwicklung einer PH bei Patienten mit HHT kommt, sollten weitere zugrunde liegende Ursachen wie z. B. angeborene oder chronische Thromboembolien unabhängig von HHT in Betracht gezogen werden. Ein kardialer Defekt bedacht werden. Bei der HHT kann die pulmonale Beteiligung auch gemeinsam auftreten.

Mutation im Endoglin-Gen mit einer HAVM als Zeichen der Leberbeteiligung.

Diese Beobachtungen bestätigen, dass die klinisch und genetisch definierten HHT-Subtypen klinisch nicht eindeutig zu trennen sind. Daher wird ein Screening auf pulmonale Beteiligung bei allen Patienten mit HHT unabhängig vom zugrunde liegenden genetischen Defekt empfohlen [1, 14]. In **Abb. 3** wird ein diagnostischer Algorithmus vorgeschlagen.

Eine wesentliche Limitation in dieser Untersuchung ist die vergleichsweise geringe Anzahl von eingeschlossenen Patienten. Daher können keine generellen Empfehlungen bzgl. Screening auf pulmonale Beteiligung bei HHT daraus gezogen werden. Die überraschend hohe Zahl von 4 Patienten mit HHT und PH bei 20 untersuchten Patienten könnte auch auf eine verstärkte Überweisung von schwerer betroffenen HHT-Patienten hindeuten.

Bei Patienten mit HHT können Zeichen der pulmonalen Manifestation mit PAVM oder PH nicht-invasiv mittels Echokardiografie gefunden werden. Falls es zur Entwicklung einer PH bei Patienten mit HHT kommt, sollten weitere zugrunde liegende Ursachen wie Lebermanifestation oder chronische Thromboembolien unabhängig vom genetischen Defekt bedacht werden. Bei der HHT können PH und PAVM auch gemeinsam auftreten.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. C. Rüdiger, Bayer-Schering Deutschland, für die Bereitstellung von Echokardiografie-Kontrastmittel. Die vorgelegte Arbeit ist Teil der Dissertationsschrift von Oliver Mensch.

Interessenkonflikte

Es besteht kein Interessenkonflikt der Autoren zum Thema dieser Arbeit.

Literatur

- 1 Shovlin CL, Letarte M. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 714–729
- 2 Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM et al. Diagnose und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2006; 60: 749–771
- 3 Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration* 2007; 74: 361–378
- 4 Lerut J, Orlando G, Adam R et al. European Liver Transplant Association. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006; 244: 854–862
- 5 Wehner LE, Folz BJ, Argyriou L et al. Mutation analysis in hereditary hemorrhagic telangiectasia in Germany reveals 11 novel ENG and 12 novel ACVRL1/ALK1 mutations. *Clin Genet* 2006; 69: 239–245
- 6 Cottin V, Plauchu H, Bayle JY et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 994–1000
- 7 Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F et al. Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med* 2006; 8: 183–190
- 8 Chavan A, Caselitz M, Gratz KF et al. Hepatic artery embolization for treatment of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic hepatic vascular malformations. *Eur Radiol* 2004; 14: 2079–2085
- 9 Hoeper MM, Halank M, Marx C et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502–508
- 10 Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563–567
- 11 Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 138–143
- 12 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922–927
- 13 Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 589–593
- 14 Lesca G, Olivieri C, Burnichon N et al. French-Italian-Rendu-Osler Network. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French-Italian HHT network. *Genet Med* 2007; 9: 14–22

Buchbesprechung

Airway Management – Der schwierige Atemweg

Walther A, Keul W, Hillebrand H

2008. Ecomed MEDIZIN, 72 S., 19,90 €

ISBN 978-3-609-16416-8

Airway Management ist das „tägliche Brot“ jedes klinisch tätigen Anästhesisten, aber auch für jeden Notarzt und Intensivmediziner relevant. Immer wieder kann man dabei böse Überraschungen erleben, wenn die routinemäßigen Abläufe und das gängige Instrumentarium nicht zum gewünschten Erfolg führen. Sehr schnell kann es dann für den betroffenen Patienten akut lebensbedrohlich

werden; wohl dem Arzt, der sich dann bereits gedanklich und ausrüstungsmäßig auf solch eine Situation vorbereitet hat. Das genau ist das Anliegen der Autoren A. Walther, W. Keul und H. Hillebrand, die das kleine, nur 60 Seiten (ohne das ausführliche Literaturverzeichnis) umfassende Büchlein „Airway Management – Der schwierige Atemweg“ verfasst haben. „Klein, aber fein“ könnte man zusammenfassend urteilen. Nach einer kurzen Übersicht über den schwierigen Atemweg, der Häufigkeit und Relevanz, sowohl in der Anästhesie als auch im Rettungsdienst, sowie über die (leider nicht ausreichend sicheren) Tests, den schwierigen Atemweg bereits im Vorfeld zu erkennen, werden die Algorithmen und Richtlinien der verschiedenen Fachgesellschaften besprochen, die dazu dienen sollen, den „Super-GAU“ des „cannot intubate, cannot ventilate“ zu vermeiden. Als ultima ratio bliebe sonst nur eine invasive Technik (Koniotomie oder Tracheotomie), um das Patientenleben zu retten. Eine genaue Beschreibung der vielen (auch unkonventionellen) Hilfsmittel für die endotracheale Intubation, der supraglottischen Atemwegshilfen und der (hoffentlich nicht nötigen) invasiven Verfahren schließt sich an. Die Autoren geben selbst den Hinweis, dass niemand alle diese Möglichkeiten vorhalten muss (und kann); vielmehr kommt es darauf an, für den eigenen Arbeitsbereich im Voraus Handlungsschritte festzulegen, und für jeden Schritt ein, maximal zwei Hilfsmittel bereit zu halten. Die Algorithmen der Fachgesellschaften geben dafür Empfehlungen; und das vorliegende Büchlein beschreibt ganz objektiv die ganze Fülle der Möglichkeiten. So ist das Büchlein nicht für die Kitteltasche geeignet (auch schon vom Format nicht) und auch nicht gedacht. Es muss in einer ruhigen Stunde gelesen werden. Anästhesisten, Notfall- und Intensivmediziner, aber auch alle anderen, die sich für den schwierigen Atemweg interessieren, werden das mit Gewinn tun – und dann ihre Auswahl treffen.

Dr. med. Gerhard Lehrbach, Rotenburg (Wümme)