

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schick

**Kontrastverstärkte Carotis-Duplexsonographie als
Screeningmethode für pulmonale arteriovenöse
Malformationen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2015

vorgelegt von Anita Christine Yanna-Schulze, geb. Schulze

geb. am 29.09.1978 in Neustadt an der Weinstraße

Die ursprüngliche Bedeutung des Wortes „screening“ war „Sieb“, darunter versteht man einen Gegenstand mit Löchern darin. Im 20. Jahrhundert erhielt das Wort „screen“ eine neue Bedeutung, nämlich etwas ohne Löcher. In der Folge erhöhten sich die allgemeinen Erwartungen an Screeningprogramme entsprechend [nach GRAY, 2004].

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungen | 6 |
| 1. Zusammenfassung | 8 |
| Summary | 9 |
| 2. Einleitung | 10 |
| 2.1 Zusammenfassende Darstellung der Fragestellung und Zielsetzung | 10 |
| 2.2 Epidemiologie | 10 |
| 2.3 Strukturelle Gefäßveränderungen | 11 |
| 2.4 Genetik | 13 |
| 2.5 Diagnosestellung | 13 |
| 2.6 Manifestationen | 13 |
| 2.7 Vorstellung verschiedener Screeningverfahren für PAVM | 17 |
| - Ultraschallverfahren | 17 |
| - Bildgebende Verfahren | 19 |
| - Verfahren zur Berechnung der Shuntfraktion | 19 |
| 2.8 Therapie von PAVM | 21 |
| 3. Material und Methoden | 22 |
| 3.1 Studiendesign und Kollektiv | 22 |
| 3.2 Untersuchungsprotokoll für die Duplexsonographie einer Arteria carotis communis mit Kontrastmittel (CE-US) | 23 |
| 3.3 Untersuchungsprotokoll für die kontrastmittelverstärkte thorakale Magnetresonanztomographie (CE-MRA) | 26 |
| 3.4 Digitale pulmonale Subtraktionsangiographie (DSA) und Embolisationstherapie ... | 29 |
| 3.5 Datenerhebung | 30 |
| 3.6 Statistische Methoden | 31 |
| 4. Ergebnisse | 32 |
| 4.1 Vergleich der Befunde von CE-US und CE-MRA | 32 |
| 4.2 Vergleich der Befunde von CE-US mit CE-MRA und PA | 33 |
| 4.3 Korrelationen der geschätzten PAVM-Größen in der CE-US mit den Befunden aus der CE-MRA | 34 |
| 4.4 Weitere aus der Datenerhebung hervorgegangene Ergebnisse | 36 |

| | |
|---|----|
| 5. Diskussion | 41 |
| 6. Literaturverzeichnis | 51 |
| 7. Tabellenverzeichnis | 61 |
| 8. Abbildungsverzeichnis | 62 |
| 9. Anhang | 63 |
| 10. Veröffentlichungen | 65 |
| Carotid ultrasound for pulmonary arteriovenous malformation screening | 66 |
| 11. Danksagung | 75 |
| 12. Lebenslauf | 76 |
| 13. Erklärung | 77 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|----------|---|
| 3D | dreidimensional |
| Abb. | Abbildung |
| bzgl. | bezüglich |
| bzw. | beziehungsweise |
| CE-MRA | kontrastmittelverstärkte Magnetresonanzangiographie (englisch: contrast-enhanced) |
| CE-US | echokonstrastverstärkter Ultraschall der Arteria carotis communis |
| CT | Computertomographie |
| CVM | zerebrale vaskuläre Malformation(en) |
| DSA | digitale Subtraktionsangiographie |
| FLASH | Fast Low Angle Shot |
| FOV | Blickfeld (englisch: field of view) |
| Gd-BOPTA | Gadolinium Benzyloxy-propionic tetraacetic acid |
| GI | gastrointestinal |
| GRE | Gradientenecho |
| HASTE | Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo |
| HHT | hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren(heilkunde) |
| HVM | hepatische vaskuläre Malformation(en) |
| MIP | Maximum-Intensitätsprojektion |
| MPR | multiplanare Rekonstruktionen |
| MR- | Magnetresonanz- |
| n | Anzahl |
| NPV | negativer prädiktiver Wert (englisch: negative predictive value) |
| PAVM | pulmonale arteriovenöse Malformation(en) |
| PFO | persistierendes foramen ovale |
| PPV | positiver prädiktiver Wert (englisch: positive predictive value) |
| PW | pulsed wave |
| Tab. | Tabelle |
| TAE | Teleangiektasie |
| TCD | transkranielle Dopplersonographie |
| TE | Echozeit |
| TEE | transösophageale Echokardiographie |
| TGF | transformierender Wachstumsfaktor (englisch: transforming growth-factor) |

| | |
|-------|---|
| TR | Repetitionszeit |
| TTCE | transthorakale kontrastverstärkte Echokardiographie |
| v. a. | vor allem |
| VRT | Volume-rendering-Technik |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organization) |
| z. B. | zum Beispiel |
| Z. n. | Zustand nach |
| z. T. | zum Teil |

1. ZUSAMMENFASSUNG

Die bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie auftretenden pulmonalen arteriovenösen Malformationen können mit gravierenden neurologischen Folgen einhergehen. Da diese durch eine frühzeitige Therapie verhindert werden können, wird allgemein ein Screening empfohlen. Ziel dieser Arbeit war es, die Eignung der kontrastmittelverstärkten Duplexsonographie der Arteria carotis communis als Screeningmethode für pulmonale arteriovenöse Malformationen zu untersuchen.

Bei 124 konsekutiven Patienten mit der Arbeitsdiagnose hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie wurde nach peripher-venöser Applikation von D-Galaktose-Mikropartikel (Echovist[®]-300) (10 ml 300 mg/ml) eine Duplexsonographie der Arteria carotis communis durchgeführt und die Lungenstrombahn kernspinangiographisch mit Gadobenate Dimeglumine (MultiHance[®]) auf das Vorliegen von pulmonalen arteriovenösen Malformationen untersucht. Bei 25 Patienten mit nachgewiesenen pulmonalen arteriovenösen Malformationen wurde eine konventionelle pulmonale Katheterangiographie durchgeführt. Die Ergebnisse von kontrastmittelverstärkter Duplexsonographie und kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie wurden mit Hilfe von Kontingenztabellen und dem McNemar- und Mc-Nemar-Bowker-Test evaluiert.

Von den 124 mit kontrastmittelverstärkter Duplexsonographie und kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie untersuchten Patienten wiesen 112 einheitliche Ergebnisse (31 positive Befunde, 81 negative Befunde) auf. Nimmt man die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie als Referenztest, kann für die kontrastmittelverstärkte Duplexsonographie eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 87% und ein negativer prädiktiver Wert von 100% errechnet werden. Bei allen 25 Patienten, die sich einer pulmonalen Katheterangiographie unterzogen, konnten die in Duplexsonographie und Magnetresonanztomographie diagnostizierten pulmonalen arteriovenösen Malformationen bestätigt werden. Während in der Magnetresonanztomographie 66 pulmonale arteriovenöse Malformationen identifiziert wurden, konnten in der Katheterangiographie 16 Malformationen zwischen 3 und 12 mm bei 12 Patienten nicht nachgewiesen werden.

Die kontrastmittelverstärkte Duplexsonographie der Karotiden stellt ein einfaches, gering invasives, breit verfügbares Screeningverfahren dar, das pulmonale arteriovenöse Malformationen mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen kann. Bei bestimmten Patienten kann die Methode als eine einfache Alternative zur transthorakalen Echokardiographie dienen.

SUMMARY

Contrast-Enhanced Doppler Ultrasound of the Common Carotid Artery as Screening Procedure for Pulmonary Arteriovenous Malformations

In patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arteriovenous malformations can cause serious neurological complications. Our aim was to evaluate the potential of contrast-enhanced Doppler ultrasound of the common carotid artery as a screening test for detection of pulmonary arteriovenous malformations.

A total of 124 consecutive patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia or a positive family history underwent screening for pulmonary arteriovenous malformations with contrast-enhanced Doppler ultrasound and thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography. Contrast-enhanced Doppler ultrasound was performed after receiving an intravenous bolus of 10 ml (D)-galactose microparticulate, and contrast-enhanced magnetic resonance angiography with gadobenate dimeglumine. Twenty-five patients with confirmed pulmonary arteriovenous malformations were referred to conventional pulmonary catheter angiography. Findings on contrast-enhanced Doppler ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance angiography were evaluated using contingency tables, McNemar's and McMemar-Bowker's test.

Of the 124 patients undergoing contrast-enhanced Doppler ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance angiography, 112 had corresponding results (31 positives, 81 negatives). Using contrast-enhanced magnetic resonance angiography as the reference test, contrast-enhanced Doppler ultrasound had a sensitivity of 100%, a specificity of 87% and a negative predictive value of 100%. In all 25 patients who underwent pulmonary catheter angiography, pulmonary arteriovenous malformations diagnosed on contrast-enhanced Doppler ultrasound and contrast-enhanced magnetic resonance angiography, were confirmed. While contrast-enhanced magnetic resonance angiography detected 66 pulmonary arteriovenous malformations, on pulmonary catheter angiography 16 pulmonary arteriovenous malformations between 3 and 12 mm were not identified in 12 patients.

Contrast-enhanced Doppler ultrasound is a simple, minimally invasive, widely available screening method that can easily be performed in different settings. Contrast-enhanced Doppler ultrasound can predict pulmonary arteriovenous malformations with high probability of success. Contrast-enhanced Doppler ultrasound may be helpful as a simple alternative to transthoracic echocardiography in the assessment of pulmonary arteriovenous malformations in certain patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia.

2. EINLEITUNG

2.1 Zusammenfassende Darstellung der Fragestellung und Zielsetzung

Der Morbus Rendu-Osler-Weber, auch als hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) bezeichnet, ist eine autosomal-dominant vererbte, systemische Erkrankung des Gefäßbindegewebes, die durch arteriovenöse Malformationen charakterisiert ist. Leitsymptom der Erkrankung ist ein rezidivierendes, spontanes Nasenbluten, das Betroffene meist zuerst zum HNO-Arzt führt. Im Verlauf der Erkrankung können sich Teleangiektasien (TAE) und vaskuläre Malformationen vor allem in Lunge, Leber oder zerebral entwickeln. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM). PAVM können lange Zeit symptomlos sein, aber plötzlich zu potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Neben dem Risiko einer Hämorrhagie durch eine Ruptur kann es durch paradoxe Embolien zu zerebralen und viszeralen Embolien, zerebralen Abszessen, Insulten oder transitorischen ischämischen Attacken kommen [WHITE et al., 1988; GOSSAGE et KANJ, 1998; SHOVLIN et LETARTE, 1999; IQBAL et al., 2000; MOUSSOUTTAS et al., 2000; BERG et al., 2003; COTTIN et al., 2004; POLLAK et al., 2006]. PAVM können durch Katheterembolisation ausgeschaltet werden, eine kausale Therapie existiert nicht. Durch gezieltes Screening bei asymptomatischen Patienten können PAVM frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden und somit Morbidität und Mortalität gesenkt werden. Die Indikation zum Screening auf PAVM ist deshalb eindeutig gegeben.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Eignung der Dopplersonographie der Arteria carotis communis mit Echovist®-300 (CE-US) als Screeningmethode auf pulmonale arteriovenöse Malformationen im Vergleich zur kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie (CE-MRA) zu evaluieren. Für die CE-US wurde eine hohe Sensitivität erwartet.

2.2 Epidemiologie

Die erste HHT-Familienanamnese wurde möglicherweise 1876 von W. Legg vorgestellt [LEGG, 1876]. Bereits im Jahr 1864 beschrieb H. G. Sutton eine „interne Hämorrhagie und Teleangiektasie der Haut“ [SUTTON, 1864]. H. Rendu erkannte rund zwanzig Jahre später die Verbindung zwischen Epistaxis mit Teleangiektasien als eine Entität [RENDU, 1896]. Unabhängig voneinander

wurde die Erkrankung außerdem von W. Osler und F. Weber am Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben [OSLER, 1901; WEBER, 1907]. F. M. Hanes sprach als erster von hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie [HANES, 1909].

Für Deutschland ist die Prävalenz von HHT nicht bekannt [FOLZ et al., 2004]. Sie wird auf mindestens 1:5000 geschätzt [KJELDSEN et al., 1999a], variiert aber regional [PLAUCHU et al., 1989; PORTEOUS et al., 1992; GUTTMACHER et al., 1995; KJELDSEN et al., 1999a; DAKEISHI et al., 2002; GALLIONE et al., 2000; WESTERMANN et al., 2003]. Die geschätzte Prävalenz liegt bei 1:8000-1:5000 [BIDEAU et al., 1989; KJELDSEN et al., 1999a; DAKEISHI et al., 2002]. Da HHT aufgrund seiner großen Variabilität häufig nicht diagnostiziert wird und Patienten mit leichten Fällen von HHT sich wohl seltener in ärztliche Behandlung begeben, sind diese Schätzungen wahrscheinlich zu niedrig [PASCULLI et al., 2006].

2.3 Strukturelle Gefäßveränderungen

HHT ist ein autosomal-dominant vererbter genetischer Defekt. Durch Mutationen der bei HHT betroffenen Gene, wird wahrscheinlich der TGF- β -Signalweg (TGF, transformierender Wachstumsfaktor) gestört, was zu Fehlbildungen in der Gefäßstruktur führt [WEIK et al., 2000; BERG et al., 2003; ABDALLA et LETARTE, 2006; FERNÁNDEZ-L et al., 2006]. Die genauen Mechanismen sind noch unklar. Jedoch scheinen sowohl Endoglin als auch ACVRL1 eine ähnliche Funktion in der Kaliberregulation während der Angiogenese zu haben. [MAHMOUD et al., 2010]. Weiterhin wird ein Zusammenhang mit Entzündungsprozessen als Ursache vermutet [MOUCHTOURIS et al., 2015]. In der Folge können TAE, dilatierte Mikrogefäße, entstehen. Hierbei dilatieren zunächst postkapilläre Venolen fokal [HASHIMOTO et PRITZKER, 1972], im weiteren Verlauf erstreckt sich die Gefäßerweiterung auf die Kapillaren und Arteriolen. Die aufgeweiteten Venolen können eine Schlingelung aufweisen und Dermis oder Mukosa durchziehen. Durch die Ausdünnung des normalerweise zwischengeschalteten Kapillarbettes (Rarefizierung) entsteht eine direkte arteriovenöse Verbindung [RÖMER et al., 1992; WEIK et al., 2000; ABDALLA et LETARTE, 2006; FERNÁNDEZ-L et al., 2006]. Mit Hilfe der Kapillarmikroskopie können bei etwa 80% der Patienten solche Veränderungen des Kapillarbettes belegt werden [MAGER et WESTERMANN, 2000].

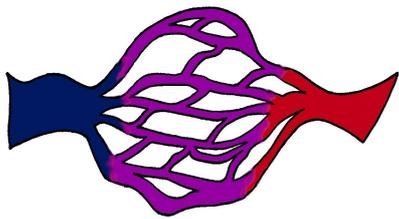
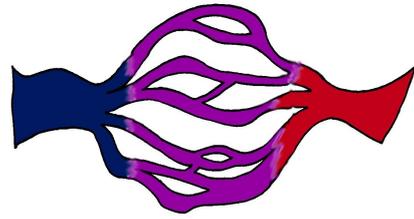
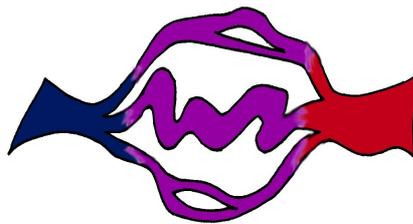


Abb. 1a



b



c

Abb. 1: Entstehung einer pulmonalen arteriovenösen Malformation

(rot = Arterie, violett = Kapillaren, blau = Vene): Aus dem normalen Kapillarnetz (a) kommt es wahrscheinlich ähnlich wie bei der mukokutanen TAE zunächst zur Rarefizierung des Kapillarnetzes (b) und schließlich durch Dilatation der postkapillären Venolen und Arteriolen zur Ausbildung eines arteriovenösen Shunts (c) [modifiziert nach GUTTMACHER et al., 1995 und TREROTOLA et al., 2010].

2.4 Genetik

Am häufigsten treten Mutationen in den Genen ENG (HHT Typ 1) [McALLISTER et al., 1994] und in ACVRL1 (HHT Typ 2) [JOHNSON et al., 1996] auf. Ein kombiniertes Syndrom von HHT und der präkanzerösen juvenilen intestinalen Polyposis kann auf Veränderungen im SMAD4-Gen zurückzuführen sein (HHT Typ 3) [GALLIONE et al., 2004]. Mutationen in mindestens zwei weiteren Genen sind für weitere HHT-Subtypen verantwortlich [COLE et al., 2005; BAYRAK-TOYDEMIR et al., 2006]. Eine molekularbiologische Testung ist möglich, der Nutzen jedoch umstritten [GEISTHOFF et al., 2011].

2.5 Diagnosestellung

Diagnosekriterien für die HHT sind die sogenannten Curaçao-Kriterien: Heredität, Epistaxis, multiple mukokutane Teleangiektasien an charakteristischer Lokalisation und viszerale Malformationen. Eine sichere Diagnose liegt bei mindestens drei positiven Kriterien vor, bei zwei positiven Kriterien ist die Diagnose möglich oder es besteht der Verdacht auf HHT [SHOVLIN et al., 2000]. Die altersabhängige Penetranz der verschiedenen Manifestationen erschwert die Diagnosestellung insbesondere bei Kindern. Schweregrad und Beginn der unterschiedlichen Manifestationen variieren sogar innerhalb von Familien [PLAUCHU et al., 1989; GUTTMACHER et al., 1995]. Da bei 90% der Betroffenen erst im Alter von etwa 40 Jahren die klinischen Kriterien auftreten, wird nach den Internationalen Richtlinien für Diagnose und Management der HHT mittlerweile zudem empfohlen, altersabhängig die Diagnose HHT in Betracht zu ziehen, wenn ein typisches klinisches Symptom vorliegt. Die molekulargenetische Testung wird für die Diagnosestellung als ausreichend erachtet [FAUGNAN et al., 2011].

2.6 Manifestationen

Schon in der Erstbeschreibung von Osler wird die Epistaxis als klassische Trias zusammen mit den mukokutanen Teleangiektasien und der familiären Häufung beschrieben [OSLER, 1901]. Unter rezidivierender, spontaner Epistaxis leiden etwa 78-96% der Patienten [PLAUCHU et al., 1989]. Hierbei finden sich typische Teleangiektasien in der Nasenschleimhaut. Therapie der Wahl ist die endonasale Koagulation, v. a. durch Infrarotlaser oder Argon-Plasma-Koagulation [FAUGNAN et al., 2011]. Mukokutane TAE treten etwa ab dem 30. Lebensjahr bei $\frac{3}{4}$ der Betroffenen auf. Prädilektionsstellen sind Lippen, Mundhöhle, Finger und Nase [PLAUCHU et al., 1989]. Mukokutane TAE bluten bei mehr als der Hälfte der Betroffenen wenigstens einmal, zudem können

sie stigmatisierend sein. Bei Vorliegen von gastrointestinalen TAE können Bluttransfusionen und Eisensubstitution erforderlich werden [REILLY et NOSTRANT, 1984]. Die Endoskopie ist bei HHT-Patienten mit gastrointestinalen Blutungen zwar Goldstandard, ein mehrfaches Wiederholen der lokalen Therapie jedoch nicht erste Wahl. Eine hormonelle Therapie mit Östrogenen und Gestagenen oder die Gabe von Antifibrinolytika stellen weitere Behandlungsmöglichkeiten dar [FAUGHNAN et al., 2011].



Abb. 2



Abb. 3

Abb. 2.: Teleangiektasien

Die typischen mukokutanen arteriovenösen Malformationen einer HHT imponieren makroskopisch als rote punktförmige Teleangiektasien insbesondere an Lippen, Zunge und den Fingerbeeren [GEISTHOFF et al., 2011].

Abb. 3.: Kontaktendoskopie einer Teleangiektasie der Wangenschleimhaut

Kontaktendoskopisch sieht man eine Teleangiektasie der Mundschleimhaut. Die Shuntstruktur gleicht der von größeren vaskulären Malformationen [GEISTHOFF et al., 2006].

Unter den viszeralen vaskulären Malformationen kommen neben den pulmonalen arteriovenösen Malformationen insbesondere vaskuläre Malformationen in Leber [CASELITZ et al. 2001; BUSCARINI et al., 2006; BUSCARINI et al., 2011] und Gehirn [WILLEMSE et al, 2000; BEGBIE et al., 2003; FAUGHNAN et al., 2011] vor. Grundsätzlich können PAVM erworben sein, in den meisten Fällen sind sie jedoch angeboren [SLUITER-ERINGA et al., 1969; DINES et al. 1974; DINES et al. 1983]. PAVM kommen bei bis zu 50% der HHT-Patienten vor [FAUGHNAN et al., 2011, GOSSAGE et KANJ, 1998], 60-95% der PAVM sind mit HHT assoziiert [PLAUCHU et al., 1989; GOSSAGE et KANJ, 1998; SHOVLIN et al., 2008].

Klinisch treten PAVM bei HHT Typ 1 (49-75%) häufiger auf als bei Typ 2 (5-44%) [LETTEBOER et al., 2006; BAYRAK-TOYDEMIR et al., 2006; SABBÀ et al., 2007]. Größere PAVM wurden bei HHT Typ 1 häufiger beobachtet, während bei HHT Typ 2 eher kleinere PAVM vorkommen, die seltener mit neurologischen Folgeschäden einhergehen [SABBÀ et al., 2007]. Bei HHT Typ 3 scheint die pulmonale Beteiligung (mit 13%) geringer zu sein als bei Typ 1 [COLE et al., 2005].

Pulmonale arteriovenöse Malformationen sind abnormale vaskuläre Strukturen zwischen Lungenarterien und -venen, die in einem Rechts-Links-Shunt resultieren. Eine Sonderform der PAVM sind diffuse PAVM, die definitionsgemäß jedes Segment eines oder mehrerer Lungenlappen diffus mit kleinen PAVM durchziehen [PIERUCCI et al., 2008]. Durch den Rechts-Links-Shunt wird die Oxygenierung im alveolo-kapillären Gefäßbett umgangen, so dass es zu einer Hypoxämie kommen und sich eine Polyglobulie entwickeln kann [KJELDSEN et al., 1999b; IQBAL et al., 2000; SHOVLIN et LETARTE, 1999]. Der Rechts-Links-Shunt ermöglicht durch Umgehung der Filterfunktion des Kapillarbetts außerdem die Passage von paradoxen Embolien.

Dies kann zu schwerwiegenden neurologischen Komplikationen, wie transienten zerebralen Attacken, zerebralen Insulten und zerebralen Abszessen führen [WHITE et al., 1988; GOSSAGE et KANJ, 1998; SHOVLIN et LETARTE, 1999; IQBAL et al., 2000; MOUSSOUTTAS et al., 2000; BERG et al., 2003; COTTIN et al., 2004; POLLAK et al., 2006]. Die Polyglobulie ihrerseits erhöht wiederum das Apoplexrisiko. Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko wird außerdem bei gleichzeitigem Vorliegen eines Eisenmangels vermutet, der bei HHT-Patienten durch nasale und gastrointestinale Blutungen begünstigt wird [SHOVLIN et al., 2014a].

Eine Ruptur der fragilen Gefäßwand im Bereich der Malformation kann zu ernsthaften und sogar lebensbedrohlichen Komplikationen mit Entwicklung von Hämoptysen oder eines Hämatothorax führen [WHITE et al., 1988; GOSSAGE et KANJ, 1998; SHOVLIN et LETARTE, 1999; IQBAL et al., 2000; BERG et al., 2003; POLLAK et al., 2006]. Daher sollten auch kleinere PAVM kontrolliert werden, da diese sich im zeitlichen Verlauf, insbesondere auch in der Schwangerschaft durch die Zunahme des Blutvolumens und Auflockerung des Bindegewebes vergrößern können [SHOVLIN et al., 1995] und eine Intervention notwendig werden kann [BEGBIE et al., 2003]. Diese ist zwar auch in der späten Schwangerschaft sicher durchführbar, sollte aber möglichst vor einer geplanten Schwangerschaft erfolgen [FERENCE, et al, 1994; GERSHON et al., 2001], da es sich bei durch PAVM verursachte Hämorrhagien um die Hauptursache von maternalen Todesfällen bei HHT handelt [SHOVLIN, 2014b].

Neurologische Komplikationen kommen v. a. bei multiplen PAVM und in Abhängigkeit vom zuführenden Gefäßdurchmesser vor [MOUSSOUTTAS et al., 2000]. Bei PAVM mit einem

Durchmesser > 5mm oder zuführenden Gefäßen > 3 mm besteht ein Risiko von etwa 1% für zerebrale Insulte [WHITE, 1992]. Wegen der zum Teil lebensgefährlichen Komplikationen sollen PAVM mit zuführenden Arterien ab 3 mm oder kleiner auf Empfehlung der Arbeitsgruppe Robert White und gemäß der Internationalen Richtlinien für Diagnose und Management von HHT embolisiert werden [POLLAK et al., 2006; FAUGHNAN et al., 2011].

Diffuse PAVM gehen aufgrund eines höheren Komplikations- und Infektionsrisiko mit einer höheren Morbidität und Mortalität einher als fokale PAVM. Die mit diffusen PAVM assoziierte Hypoxie hat im Falle einer Schwangerschaft eine erhöhte Fehlgeburtsrate zur Folge [FAUGHNAN et al., 2001]. Insgesamt ist das Management von Patienten mit diffusen PAVM schwieriger und die Therapiemöglichkeiten weniger gut definiert als für Patienten mit fokalen PAVM [PIERUCCI et al., 2008].

Häufigkeit und Schwere der durch PAVM verursachten potenziellen Komplikationen, das Vorliegen von geeigneten Screeningmethoden und die Möglichkeit, Komplikationen durch eine frühe Intervention zu verhindern, rechtfertigten eine Reihenuntersuchung von sicher und potenziell Betroffenen (Screening) [HAITJEMA et al., 1995]. Tabelle 1 zeigt einen Auszug aus den Kriterien des United Kingdom National-Screening-Committee für Brauchbarkeit, Effektivität und Eignung eines Screening-Programms.

Tab. 1: Kriterien des United Kingdom National-Screening-Committee für Brauchbarkeit, Effektivität und Eignung eines Screening-Programms

| |
|--|
| Bei der gesuchten Erkrankung sollte es sich um ein wichtiges gesundheitliches Problem handeln. |
| Epidemiologie und der natürliche Verlauf der Erkrankung von latentem bis manifesten Stadium muss ausreichend verstanden sein. |
| Alle kosteneffektiven primärpräventiven Maßnahmen sollten ausgeschöpft sein. |
| Es sollte einen angemessenen Test oder eine Untersuchung (sicher, einfach, präzise und validiert) geben. |
| Die Verteilung der Testwerte in der Zielpopulation soll bekannt sein und ein adäquater Test-trennwert (Cut-off) definiert sein. |
| Der Test sollte für die Bevölkerung akzeptabel sein. |
| Es sollte ein verbindlicher, evidenzbasierter Konsens für die weitere Diagnostik und Möglichkeiten bei positivem Befund existieren. |
| Die Behandlung im Frühstadium sollte wirksamer sein als im Spätstadium und Morbidität und Mortalität reduzieren. |
| Es sollte allgemein akzeptierte, evidenzbasierte Leitlinien geben, die festlegen, wem eine Therapie angeboten wird und welche Therapie angemessen ist. |
| Behandlung und Behandlungsergebnis sollten vor Einführung bzw. Teilnahme eines Leistungserbringers am Screeningprogramm optimiert werden. |
| Randomisierte kontrollierte Studien sollten nachgewiesen haben, dass das Screeningprogramm effektiv Mortalität oder Morbidität reduziert. |
| Einrichtungen für Diagnostik und Therapien müssen im Vorfeld vorhanden sein. |
| Die Kosten (inklusive Diagnose und Behandlung) sollten ökonomisch in Relation zu möglichen Ausgaben für medizinische Versorgung im Ganzen stehen. |
| Der Nutzen des Screenings soll größer sein als potenzielle Nebenwirkungen (psychische oder physische Schäden) der Screeninguntersuchung. |

[nach WILSON et JUNGNER, 1968; UK-NSC-Kriterien, <http://www.screening.nhs.uk/criteria>]

2.7 Vorstellung verschiedener Screeningverfahren für PAVM

Ultraschallverfahren

Das Prinzip der Ultraschallkontrastmittel wurde bereits 1968 von Gramiak und Shah publiziert, die bei intravenöser Injektion von Indocyaningrün im Ultraschall starke Echosignale im Blut feststellten. Ursache der Signale waren kleinste, hoch reflexive Luftbläschen, die bei der schnellen Bolusinjektion mit verabreicht wurden [GRAMIAK et SHAH, 1968; ALBRECHT et HOHMANN, 2003]. Im Jahr 1976 konnten diffuse PAVM via Kontrastmittel-Echokardiographie durch verspätetes Erscheinen von Echos im linken Ventrikel in Form von extrakardialen Rechts-Links-Shunts diagnostiziert werden [SHUB et al., 1976].

Bei der transthorakalen (TTCE) oder transösophagealen (TEE) Echokardiographie mit

Kontrastmittel werden in eine Kubitalvene 10 ml eines normalerweise nicht lungengängigen Kontrastmittels oder aufgeschüttelter Kochsalzlösung injiziert, während zeitgleich im Ultraschall von transthorakal der apikale Vierkammerblick bzw. in der TEE das Vorhofseptum eingestellt ist. Da die durch das Aufschütteln entstehenden Bläschen zu groß sind, um durch die pulmonalen Kapillaren zu gelangen, wird von einem interatrialen Shunt ausgegangen, wenn nach Kontrastmittelgabe Mikrobläschen spontan oder nach Valsalva-Manöver direkt ohne Zeitverzug vom rechten in den linken Vorhof übertreten. Ein pulmonaler Shunt liegt vor, wenn Kontrastmitteleintritt über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof beobachtet werden kann [VELTHUIS et al., 2013]. Alternativ wird bei schlechten Schallbedingungen das Auftauchen von Bläschen im linken Vorhof drei Herzzyklen (entsprechend einer Latenz von 2-5 Sekunden) nach deren ersten Erscheinen im rechten Vorhof als Hinweis auf einen intrapulmonalen Shunt gedeutet [HECKMANN et al., 1999].

Durch Aufsetzen der Sonde auf die Schläfe werden bei der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) die Flusssignale der Arteria cerebri media ausgewertet. Bei Vorliegen eines Shunts produziert das injizierte Kontrastmittel durch Eintritt ins arterielle System typische mikroembolische Dopplersignale von kurzer Dauer, die auch akustisch wahrgenommen werden können [DROSTE et al., 1999]. Durch vorangehende Provokationsmanöver wie Husten oder das Valsalva-Manöver liegt die Sensitivität zur Detektion von Rechts-Links-Shunts im Vergleich zur TEE bei 94-100% [HAMANN et al., 1998; DROSTE et al., 2002]. Ein sogenanntes „Shower“- oder „Curtain“-Muster mit > 25 bzw. nicht mehr zählbaren Signalen tritt bei großen Rechts-Links-Shunts auf, die mit dem höchsten Risiko für kryptogene Schlaganfälle assoziiert sein könnten [SERENA et al., 1998]. Die Methode ist minimal-invasiv, stößt jedoch an ihre Grenzen, da bei 5-20%, v. a. bei älteren Patienten und Frauen, kein ausreichendes Schallfenster vorhanden ist [GROLIMUND, 1986].

Bei der in der vorliegenden Studie untersuchten kontrastmittelgestützten Duplexsonographie wird das Signal auf einer Arteria carotis communis abgeleitet. Ein pulmonaler Shunt oder Defekt auf Herzebene liegt dann vor, wenn das über die Lunge ins linke Herz gelangte Kontrastmittel bei Ableitung an einer Karotide optisch eine Kontrastzunahme und akustisch sogenannte mikroembolische Signale verursacht. Soweit mir bekannt ist, ist Martin Blomley Erstbeschreiber der in dieser Studie vorgestellten zervikalen kontrastmittelgestützten gepulsten Duplexsonographie zur Detektion von PAVM. Im Rahmen eines Vortrags stellte er 1999 die Hypothese auf, dass diese eine sensitive Screeningmethode zur Detektion von intrapulmonalen Shunts sein könnte. Als Kontrastmittel verwendete er aufgeschüttelte Kochsalzlösung und Echovist®-300 [BLOMLEY et al., 1999]. Besonders attraktiv sei, dass diese Methode prinzipiell auch für eine computergestützte Quantifizierung geeignet sein könnte.

Bildgebende Verfahren

Konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax können PAVM nicht ausschließen. Die meist zwerchfellnah liegenden Transparenzminderungen stellen sich rundlich-oval, teils traubenförmig dar [DINES et al., 1983]. PAVM in der Hilusregion oder in posterioren Lungenanteilen hinter dem Diaphragma können leicht übersehen werden [FLOWER, 1987]. Zudem ähneln PAVM in der Röntgenaufnahme Tuberkulomen oder Neoplasmen, was zu Verwechslungen führen kann [PRAGER et al., 1983]. Aus diesen Gründen ist diese Methode ungeeignet zur Diagnostik von PAVM [KJELDSEN et al., 1999b].

Mit der pulmonalen digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) ist nach Injektion von jodhaltigem Kontrastmittel eine übersichtliche Darstellung des Gefäßsystems ohne Überlagerungen möglich. Die thorakale Computertomographie (CT) ist aufgrund der Strahlenexposition als reine Screeningmethode umstritten, wird allerdings als Bestätigungsverfahren bei Verdacht auf PAVM und zur Nachsorge nach Embolisation empfohlen [FAUGHNAN et al., 2011]. Sowohl CT [REMY et al., 1992] als auch die aussagekräftigere CT-Angiographie [SHOVLIN et LETARTE, 1999] liefern eine mindestens ebenso gute Lokalisation von PAVM wie die DSA. Mit der High-Resolution-CT konnten im Jahr 2000 kleinere zuführende Gefäßdurchmesser erkannt werden, als bei der damals zum Vergleich hinzugezogenen CE-MRA [KHALIL et al., 2000]. Von Nachteil ist die Strahlenbelastung, bei der DSA und CT-Angiographie außerdem die Invasivität und Nephrotoxizität.

Die CE-MRA, auf die im Kapitel Material und Methoden näher eingegangen wird, stellt mit hoher Sensitivität und Spezifität Gefäße ab einem Durchmesser von 2 mm [SCHNEIDER et al., 2008] dar. Ihre Aussagekraft ist sehr von der Expertise des Untersuchers abhängig.

Verfahren zur Berechnung der Shuntfraktion

Die Pulsoxymetrie ist eine einfach anzuwendende, nicht invasive, kostengünstige Untersuchungsmethode, die für jeweils 10 Minuten im Liegen und im Stehen mit Raumluft oder unter 100%iger Sauerstoffgabe durchgeführt wird. Die Messung erfolgt mittels eines Fingerpulsoxymeters. Orthostasebedingt erhöht sich im Stehen die Perfusion in den basalen Lungenabschnitten, während die Ventilation abnimmt. Bei Patienten mit PAVM kommt es im Stehen aufgrund der meist basal liegenden PAVM [KJELDSEN et al., 1999b] überwiegend zu einer Abnahme der Shuntfraktion [RITSCHER et al., 1999] und bei hohen Lungenvolumina zu einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung [UEKI et al., 1994]. Eine Sauerstoffsättigung zwischen 96% und 98% ist in Raumluft physiologisch. Wenn unter 100%iger Sauerstoffgabe ein adäquater Anstieg der Sauerstoffsättigung ausbleibt, kann die Shuntfraktion näherungsweise berechnet werden [RITSCHER et al., 1999].

Auch die Blutgasanalyse unter Gabe von 100% Sauerstoff ermöglicht eine Berechnung der Shuntfraktion und besitzt eine hohe Sensitivität. Hierbei wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck durch Blutentnahme aus einer Arterie oder Kapillarblutentnahme aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bestimmt. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck sollte beim Gesunden zwischen 80 und 90 mmHg liegen, Werte unter 60 mmHg weisen auf eine Hypoxie hin. Im Bereich deutlich erniedrigter Werte ist die Sauerstoffsättigung der empfindlichere Parameter [WEINBERGER et DRAZEN, 2005].

Beide Methoden können jedoch nicht unterscheiden, ob die Hypoxämie durch PAVM oder andere Ursachen herbeiführt wurde. Außerdem kann die in Anwesenheit von PAVM regional vorkommende arterielle Entsättigung durch die Mischung aus besser gesättigtem Blut aus anderen Lungenteilen überdeckt werden, was häufig zu falsch-negativen Ergebnissen führt [BERNSTEIN et al., 1995; KJELDSEN et al., 1999b]. Beim Einatmen von 100% Sauerstoff wird die Shuntfraktion bei Vorliegen multipler PAVM unterschätzt, da die Nähe der vaskulären Kanäle zur alveolären Oberfläche signifikant zum Gasaustausch beiträgt [CHILVERS et al., 1988].

Bei der Lungenperfusionsszintigraphie werden ^{99m}Tc-markierte Albuminmakroaggregate (^{99m}Tc-MAA) intravenös injiziert, die im Normalfall aufgrund ihres Durchmessers von 10-60 µm nicht die Lungenkapillaren passieren. Bei Vorliegen einer PAVM gelangen sie jedoch in den großen Kreislauf, wo sie unter anderem im Kapillarbett der Nieren hängenbleiben und dort mit Hilfe einer Gamma-Kamera zur Darstellung kommen. So kann die Shuntfraktion durch den Vergleich der radioaktiven Counts in der rechten Niere, den Lungen und der injizierten Dosis abgeschätzt werden [CHILVERS et al., 1988; RITSCHER et al., 1999; VETTUKATTIL et al., 2000]. Möglicherweise wird die Shuntfraktion kleiner PAVM durch Bestimmung der zerebralen Technetium-Aufnahme verlässlicher bestimmt als durch Veränderungen in der renalen Aktivität [GRIMON et al., 1994; SUGIYAMA et al., 2001].

Die Lungenperfusionsszintigraphie ist eine minimal invasive Methode, die mit 1,5 mSv oberhalb der Strahlenexposition für ein Röntgenbild der Lunge in zwei Ebenen, aber mit deutlich geringerer Strahlenbelastung als die pulmonale Angiographie oder Computertomographie vorstatten geht [CHILVERS et al., 1988; THOMPSON et al., 1999].

Mikroskopisch kleine PAVM, die beispielsweise in der Angiographie als Residual-PAVM nach Embolisation nicht auffallen, können hiermit diagnostiziert werden [CHILVERS et al., 1988]. Im Vergleich zur (in der zitierten Studie postoperativen) pulmonalen Angiographie besitzt die Methode mit 61% eine relativ niedrige Spezifität [THOMPSON et al., 1999] und wird auch wegen des hohen organisatorischen und finanziellen Aufwandes nicht als Screeninguntersuchung empfohlen [SHOVLIN et LETARTE, 1999; COTTIN et al., 2004].

2.8 Therapie von PAVM

Aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität der durch PAVM resultierenden Krankheitsbilder ist eine Behandlung der PAVM in fast allen Fällen empfehlenswert. Während früher die Resektion der PAVM die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit war [WINGEN et GÜNTHER, 1998; SHOVLIN et LETARTE, 1999], wird heute die Katheterembolisation favorisiert [WHITE et al., 1996]. Hierbei wird zunächst eine diagnostische Angiographie der Lunge durchgeführt, um alle therapierbaren PAVM mit zuführenden Gefäßdurchmessern ab 3 mm und kleiner zu identifizieren.

Der distale Anteil der zuführenden Arterie wird dann proximal des Aneurysmasacks zwischen Arterie und Vene mit Spiralen (Coils) aus Platin oder rostfreiem Stahl verschlossen, wobei die ersten Zentimeter des ersten Coils zur besseren Stabilität in einem normalen, distalen Seitengefäß verankert werden können, was als Ankertechnik bezeichnet wird [WHITE et POLLAK, 2006]. Neben den Spiralsystemen wurde mit Einführung des Amplatzer-Verschlusssystems, das eine präzisere Positionierung als die mittlerweile historischen „detachable balloons“ erlaubt und im Gegensatz zu diesen wahrscheinlich zu einem dauerhaften Verschluss führt, ein wichtiger Meilenstein in der Sicherheit und Effizienz der Behandlung von PAVM erreicht. Das Risiko einer Rekanalisation kann durch zusätzliches Einbringen von Platincoils minimiert werden.

Grundsätzlich werden in einer Sitzung so viele PAVM wie möglich embolisiert, teilweise sogar mit zuführenden Gefäßdurchmessern bis 1,5 mm [TREROTOLA et al., 2010].

Bei den Hochrisikopatienten mit diffusen PAVM wird das Stromgebiet der am meisten betroffenen Segmentarterie mit dicht gepackten, schiebbaren Fibercoils von peripher nach zentral verschlossen. Dies soll die betreffenden Segmentarterien von der pulmonalen Zirkulation ausschließen und so das pulmonale Blut zu weniger betroffenen Teilen der Lunge verteilen [PIERUCCI et al., 2008].

Nach der Embolisation wird erneut eine segmentale und lobäre Angiographie durchgeführt, um eine adäquate Okklusion zu bestätigen und gegebenenfalls weitere embolisationspflichtige Gefäße festzustellen [WHITE et al., 1996; GERSHON et al., 2001; POLLAK et al., 2006].

Nach erfolgter Embolisation ist zunächst eine CT-Kontrolle nach 6-12 Monaten empfohlen, anschließend etwa alle 3-5 Jahre. Kleine unbehandelte oder vermutete mikroskopische PAVM sollten nach individueller Entscheidung alle 1-5 Jahre kontrolliert werden [FAUGHNAN, et al. 2011]. Für diffuse PAVM werden jährliche Kontrollen empfohlen [PIERUCCI et al., 2008].

3. METHODEN

3.1 Studiendesign und Kollektiv

Die Studie wurde zwischen Januar 1998 und April 2006 in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums des Saarlands in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Diagnostische Radiologie (Dr. G. Schneider und Prof. Dr. B. Kramann) im Rahmen der klinischen Routineversorgung von HHT-Patienten durchgeführt.

Die Studienteilnehmer waren, basierend auf den auf einer Konsensuskonferenz des Scientific Advisory Board der HHT International Foundation vereinbarten und im Jahr 2000 publizierten Curaçao-Kriterien, entweder mit HHT diagnostiziert [SHOVLIN et al., 2000] oder waren erstgradige Angehörige von HHT-Patienten (Tab. 12-13). Der PAVM-Status war zu Studienbeginn nicht bekannt.

Insgesamt unterzogen sich 124 Patienten im Alter von 9-79 Jahren (Median 46 Jahre, Mittelwert 47 Jahre, Standardabweichung 15 Jahre) einem Screening auf PAVM mittels CE-US und CE-MRA. Die Mehrheit der Probanden war weiblich (54 männlich, 70 weiblich). Die pulmonale Katheterangiographie wurde in Interventionsbereitschaft bei 25 der 124 Studienteilnehmer im Alter von 21-67 Jahren durchgeführt (Median 46 Jahre, Mittelwert 47 Jahre, Standardabweichung 14 Jahre), von denen 17 weiblich und 8 männlich waren.

Den Patienten wurden beide Untersuchungsmethoden empfohlen, da es laut Literatur keinen Goldstandard für ein Screening gab. Ziel für die Patientenversorgung war es, durch eine Kombination von funktioneller Untersuchung (CE-US) und Bildgebung (CE-MRA) eine möglichst hohe Diagnosesicherheit zu erreichen. Die Untersuchungen erfolgten nach entsprechender Aufklärung im Rahmen der klinischen Routine. Sämtliche Teile beider Untersuchungen sind für äquivalente Indikationen etabliert und zugelassen. Aus diesen Gründen erfolgte keine Beurteilung durch eine Ethikkommission. Nachträglich erfolgte eine Konsultation der Studienkommission der Kliniken der Stadt Köln, welche gegen eine Publikation der ausgewerteten Daten keine Einwände erhob.

Vor Beginn der Untersuchungen wurde als Grundlage der Studie beschlossen, die im Rahmen der Routine-Patientenversorgung anfallenden Daten nach Untersuchung von circa 100 Patienten auszuwerten und so das Vorgehen zu überprüfen. Patienten wurden nach einem einheitlichen Protokoll untersucht, wobei die Untersucher nicht über das Ergebnis der jeweils anderen

Untersuchung informiert waren und auf diese Weise eine Verblindung gewährleistet war. Die CE-US wurde von U. G. durchgeführt und interpretiert. Die CE-MRA-Aufnahmen wurden von verschiedenen erfahrenen Radiologen und zu einem späteren Zeitpunkt zudem nochmals von G. S. und A. M. beurteilt. Patienten mit technisch zugänglichen PAVM in der CE-MRA wurde die Durchführung einer DSA empfohlen, die von vier erfahrenen Radiologen durchgeführt und analysiert wurden.

Abhängig von der PAVM-Größe erfolgte die Nachsorge. Bei Patienten mit einem PAVM-Durchmesser von < 5 mm wurde eine Kontroll-CE-MRA nach einem Jahr empfohlen. Eine DSA wurde bei relevanter PAVM-Progression durchgeführt. PAVM mit einem Durchmesser ≥ 5 mm wurden auch behandelt, wenn die zuführende Arterie < 3 mm war. In der vorliegenden Studie lagen die kleinsten Durchmesser der zuführenden Gefäße zwischen 1 und 2 mm. PAVM mit mehr als einer zuführenden Arterie wurden als komplexe PAVM bezeichnet.

Um die spätere Auswertung für die oben genannte Überprüfung des Vorgehens zu erleichtern, wurden Kopien der Befunde gesondert abgelegt. Weitere patientenbezogene Daten wurden nach Bedarf den Krankenakten der HNO-Abteilung der Unikliniken des Saarlands und dem klinischen Informationssystem (IS-H = Industry Solution Hospital Med-Programm der Firma SAP) entnommen.

3.2 Untersuchungsprotokoll für die Duplexsonographie der Arteria carotis communis mit Kontrastmittel (CE-US)

Die CE-US der Arteria carotis communis wurde unter Verwendung eines Sonoline Elegra der Firma Siemens Medical Systems, Inc. (Issaquah, WA, USA) mit einem 7,5 MHz-Linearschallkopf durchgeführt. Die Patienten wurden in halbsitzender Position (30°) sonographiert, um basal liegende PAVM, die in liegender Position eher kollabieren, möglichst mitzuerfassen. Nach Ableiten des Signals in Ruhe über etwa 30 Sekunden erfolgte über einen Zeitraum von 10 Sekunden die Injektion von 10 ml des gemäß Packungsbeilage vorbereiteten nicht-lungengängigen Kontrastmittels D-galactose microparticulate (Echovist[®]-300; Schering, Deutschland), den sogenannten Mikrobläschen, über eine Venenverweilkanüle in einer Kubitalvene. Bevorzugt wurde die rechte Kubitalvene verwendet, falls dies nicht möglich war, erfolgte die Kontrastmittelapplikation über die linke Seite. Insgesamt wird diese Kontrastmittelklasse sehr gut vertragen und kann sowohl bei renaler, kardialer, als auch bei hepatischer Insuffizienz angewandt werden.

Die Shuntklassifizierung basierte zum einen akustisch auf der Anzahl der gezählten Signale, zum anderen optisch auf der Zunahme der Verschattung der Arteria carotis communis und der Verbreiterung der Spektralkurve (Abb. 4).

Bei Vorliegen eines Shunts konnte eine Überstrahlung außerhalb des Gefäßes, das sogenannte Blooming-Artefakt, beobachtet werden. Dieser typische Nebeneffekt der Anwendung von Kontrastmittel ist durch eine Verstärkung der Dopplersignalintensität verursacht und kann – falls gewünscht – durch eine Anpassung des Farbgains eliminiert werden. Nach Kontrastmittelgabe wurde weiterhin eine Erhöhung der systolischen Spitzengeschwindigkeit beobachtet. Des Weiteren kann die Zerstörung der Mikrobäschen zu einer Akkumulation von Spikes führen.

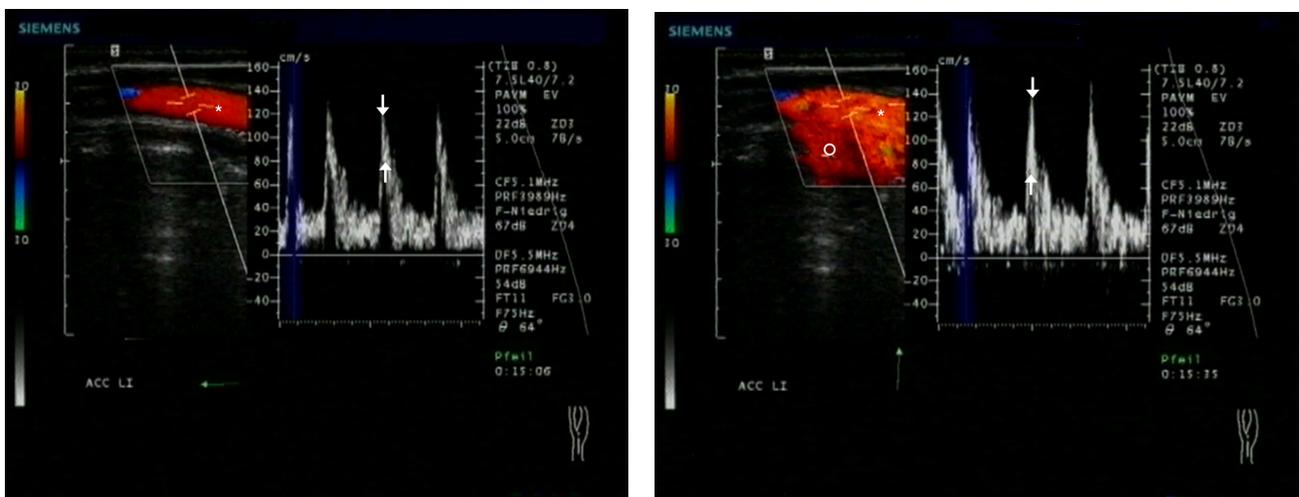


Abb. 4 a

b

Abb. 4.: B-Bild, Farbfluß und PW-Doppler der linken Arteria carotis communis bei Vorliegen einer PAVM vor und nach Kontrastmittelgabe

B-Bild, Farbfluß und PW-Doppler der linken Arteria carotis communis (*) bei Vorliegen einer PAVM vor (a) und nach (b) Kontrastmittelgabe. Die Abbildung illustriert das perivaskuläre Blooming-Artefakt (Kreis) und die erhöhte systolische Spitzengeschwindigkeit im Spektraldoppler, die jedoch nicht typisch für das Vorliegen eines Shunts ist.

Bis zu 10 akustische Ereignisse wurden gezählt. Mehr als 10 Signale wurden geschätzt. In unklaren Fällen erfolgte eine Videodokumentation, um fragliche Resultate später zu reevaluieren. Die Latenzzeit zwischen Kontrastmittelgabe und dem Auftreten von Echokontrast in der Arteria carotis communis wurde nicht gemessen.

Ein Befund wurde als positiv gewertet, wenn bei Ableitung an der Arteria carotis communis multiple, d. h. > 10 akustische Ereignisse und eine optische Kontrastzunahme beobachtet wurden. Ein fraglicher Befund lag dann vor, wenn keine klare Signalverstärkung zu sehen war, trotzdem aber 1-10 akustische Ereignisse hörbar waren. Stellten sich weder akustische Ereignisse noch ein Anstieg der Signalintensität ein, wurde von einem negativen Befund ausgegangen.

In der Annahme, dass fragliche Befunde sogenannten mikroskopischen PAVM entsprechen können, wurden anschließend fragliche und positive Befunde als positive Befunde kombiniert und den negativen Befunden gegenübergestellt.

Eine Shuntgrößenabschätzung der positiven Befunde erfolgte anhand der Anzahl der akustischen Ereignisse und der optischen Darstellung und die positiven Ergebnisse wurden in kleine, mittelgradige und große PAVM eingeteilt.

Tab. 2: Shuntgrößenabschätzung in der CE-US

| Grad | Geschätzte PAVM-Größe | Akustische Signale | Verschattung der Arteria carotis communis (Blooming-Artefakt) | Spektraldoppler |
|-------------|------------------------------|--|--|---|
| 0 | kein Shunt | 0 | keine | |
| 1 | klein | 1-10 Mikrobläschen oder kurze Salven von Mikrobläschen | sehr selten schmale bis strichartige Zunahme des Farbschattens | selten strichartige Verbreiterung, z. T. kurz gehäufte strichartige Verbreiterung |
| 2 | mittelgradig | vermehrte und z. T. längere Salven | Zonen von breiteren Farbschatten | flächige Verbreiterung |
| 3 | groß | Salven bis länger andauernde Anhäufung von Mikrobläschen | Zonen von breiteren Farbschatten bis kontinuierliche, länger andauernde Zunahme von Farbschatten | flächige Verbreiterung bis $\geq 5s$ andauernd |

3.3 Untersuchungsprotokoll für die kontrastmittelverstärkte thorakale Magnetresonanztomographie (CE-MRA)

Sämtliche Untersuchungen wurden an 1,5 Tesla Kernspintomographen (Magnetom Sonata oder Magnetom Vision; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) mit ultraschnellen Gradientensystemen (Gradienten 40 bzw. 25 mT·m⁻¹; Anstiegsgeschwindigkeit 200 bzw. 40 T·m⁻¹·s⁻¹) und Mehrkanal-Oberflächenspulen durchgeführt.

Das Untersuchungsprotokoll bestand aus Sequenzen in axialer, sagittaler und koronarer Schnittführung. Nach Erstellung eines Topogramms zur Untersuchungsplanung wurde ein Testbolus gegeben, um die Transitzeit des Kontrastmittels zu ermitteln. Anschließend wurden ein nativer Datensatz und, gemäß dem Testbolusverfahren, zwei kontrastverstärkte Serien erstellt. Nach Subtraktion des nativen Datensatzes konnten dann Arterien, Shunts und Shuntvenen dargestellt werden. Die gesamte Untersuchungszeit betrug etwa 20 Minuten. Bei positivem Befund wurde während der CE-MRA eine DSA durchgeführt.

Zur Gefäßdarstellung wurde Gadobenate Dimeglumin (MultiHance®; Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland), das als „Gadolinium (Gd) Benzyloxy-propionic tetraacetic acid“ (Gd-BOPTA) bekannt ist, angewendet. Die Anwendung ist bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz oder schwerwiegenden Nierenerkrankungen kontraindiziert, da das Auftreten der nephrogenen systemischen Fibrose beschrieben wurde [COWPER et al., 2000; GROBNER, 2006]. Keiner der Studienteilnehmer hatte eine Niereninsuffizienz.

Nach Ablegen aller metallischen Gegenstände und Positionieren des Patienten im MR-Tomographen wurde über eine antekubitale Vene des rechten Armes mit einer MR-kompatiblen Hochdruckinjektionspumpe (Injectron MR, Medtron, Saarbrücken / Deutschland) das Kontrastmittel injiziert.

Als Planungsgrundlage für die präzise Positionierung des Aquisitionsfeldes wurden zunächst mittels schneller T1w-FLASH (Fast Low Angle Shot)-Sequenzen Scouts in der transversalen, koronaren und sagittalen Ebene erstellt. Anschließend folgten bei Atemstillstand in Inspirationsstellung T2w-HASTE (Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo)-Sequenzen (Echoabstand ED 4,4 ms; Akquisitionszeit TA 14 s) in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene. Das Blickfeld wurde individuell den Abmessungen der Lunge angepasst. Im Testbolusverfahren wurden 2 ml MultiHance® mit einer Flussgeschwindigkeit von 2,5 ml/s injiziert und mit 20 ml NaCl-Lösung nachgespült. Zeitgleich mit dem Injektionsbeginn wurden auf Höhe der Pulmonalarterien transversale T1-gewichtete FLASH-Sequenzen über die Dauer von 30 Sekunden mit einer Frequenz von 1 Bild/s gefahren.

Tab. 3: Topogramm und Testbolus

| | Topogramm | | Testbolus |
|-------------------------|-----------|--|-----------|
| | T1 | T2 | T1 |
| Repetitionszeit TR [ms] | 15 | ∞ | 5,8 |
| Echozeit TE [ms] | 6 | 90 | 2,4 |
| Anregungswinkel FA [°] | 30 | 150 | 10 |
| Matrix | 128 x 256 | 160 x 256 | 128 x 256 |
| Blickfeld (FOV) | 500 mm | 300 x 400 mm ² (transversal / sagittal) 400 x 400 mm ² (koronar) | 400 mm |
| Schichtdicke [mm] | 10 | | 8 |

Als nächstes wurde eine native Magnetresonanztomographie der Lungengefäße erstellt, um einen Datensatz als Maske für die Bildsubtraktion in der Datennachverarbeitung zu erhalten. Nun folgte, unter Berücksichtigung der mit Hilfe des Testbolusverfahrens errechneten Transitzeit, die Untersuchung mit Kontrastmittel. In Abhängigkeit von der Körpergröße des Patienten kamen zwei unterschiedliche Vorgehensweisen zur Anwendung. Lag der Thoraxdurchmesser anterior-posterior unter 160 mm, wurde ein einziges koronares 3D-Volumen für den gesamten Thorax gemessen und beide Lungenflügel konnten simultan dargestellt werden. Bei Patienten mit einem größeren anterior-posterioren Durchmesser wurden die beiden Lungenflügel jeweils getrennt in sagittaler Orientierung untersucht. Dies erhöhte den Bedarf an Kontrastmittel und verlängerte die Untersuchungszeit. Das Kontrastmittel wurde während der pulmonalarteriellen Phase injiziert und daraufhin eine MRA des Thorax durchgeführt. Hierfür wurden die Patienten aufgefordert, eine möglichst lange Atemanhaltephase einzuhalten. Nach Akquisition der pulmonalarteriellen Phase verblieb eine 8 Sekunden andauernde Pause zum Weiteratmen und erneutem Atemanhalten für die Akquisition der pulmonalvenösen Phase.

Für die kontrastmittelverstärkten MRA-Untersuchungen wurde eine 3D-GRE-Sequenz (3-dimensionale Gradientenechosequenz) mit asymmetrischer k-Raum Akquisition verwendet, bei der das Zentrum des k-Raumes innerhalb des ersten Drittels der Sequenz lag. Die Parameter waren wie folgt: TR 4,6 ms; TE 1,8 ms; Anregungswinkel 30°; Bandbreite 400 Hz; Matrix 160-180 x 512; FOV 320 x 450-500 mm² in koronarer Orientierung, 250 x 380-400 mm² in sagittaler Orientierung; Blockdicke 120-160 mm; rekonstruierte Schichtdicke 1,5-2,2 mm. Die örtliche Auflösung betrug je nach Abmessung des Patienten 2-4 mm³, die zeitliche Auflösung der Sequenz 15-20 Sekunden. Die Kontrastierung für die pulmonalarterielle und pulmonalvenöse MRA erfolgte in einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht MultiHance® mit einer Flussgeschwindigkeit von 2,5 ml/s, gefolgt von einem Bolus Kochsalzlösung. Patienten, die eine seitengetrennte Untersuchung beider Lungenflügel

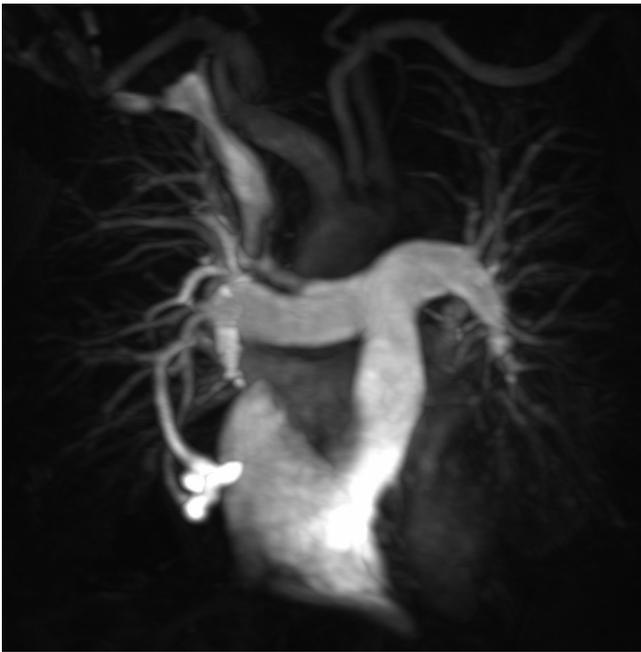
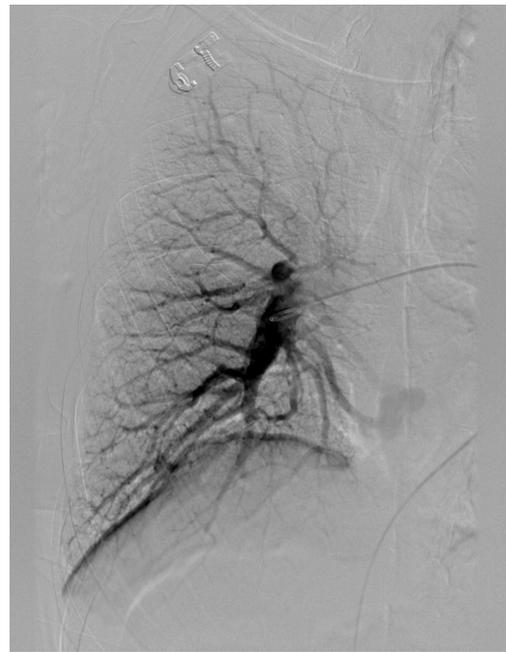
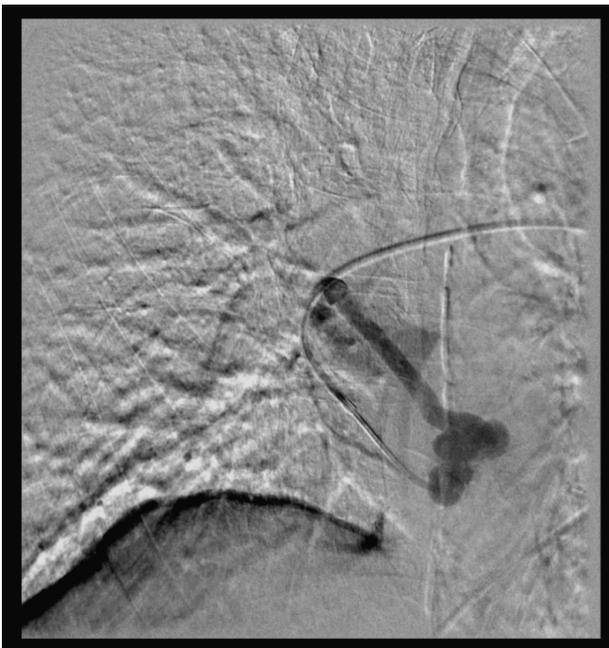


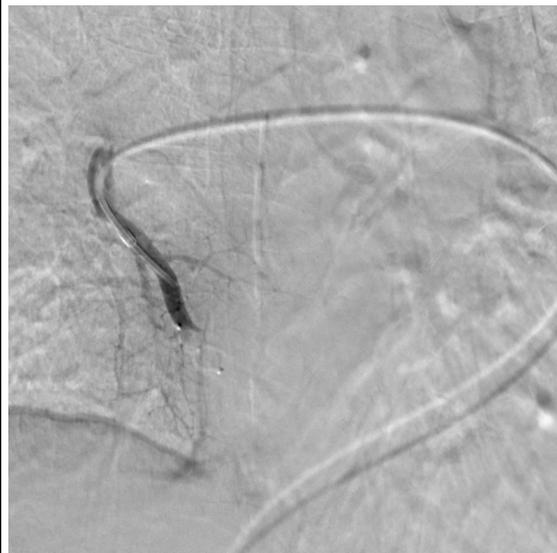
Abb 5 a



b



c



d

Abb. 5: PAVM in der CE-MRA, globale Übersichts-DSA, selektive Darstellung und nach Verschluss mittels Amplatzer-Plug

Die CE-MRA-Aufnahme (a) zeigt eine typische einfache PAVM im Mittellappen. Der Durchmesser der zuführenden Pulmonalarterie beträgt 4 mm. Die globale Übersichts-DSA (b) zeigt im Gegensatz zur CE-MRA die PAVM nur schwach kontrastiert. Erst nach selektiver Darstellung (c) kommt sie deutlich zur Darstellung. Die solitäre versorgende Pulmonalarterie konnte mit einem Amplatzer-Plug initial erfolgreich verschlossen werden (d). Die PAVM ist vollständig ausgeschaltet, es zeigt sich keine Kontrastierung des ehemaligen Aneurysmasackes oder der versorgenden Kollateralsgefäße.

benötigten, erhielten zwei aufeinanderfolgende Injektionen von 0,05 mmol/kg Körpergewicht MultiHance®.

An einer Nebenkonzole erfolgten die Auswertung der koronaren Rohdatensätze von nativer und kontrastverstärkter MRA sowie die Berechnung multiplanarer Rekonstruktionen (MPR) und Maximum-Intensitätsprojektionen (MIP) bzw. Oberflächenrekonstruktion mittels Volumerendering-Technik (VRT) der thorakalen Gefäßstrukturen für die pulmonalarterielle und -venöse Phase [STEHLLING et al., 1997; LEUNG et DEBATIN, 1997; LAUB et al., 1998; GOYEN et DEBATIN, 2004].

Die Befunderhebung vollzog sich in zwei Durchgängen an Rohdaten, MPR, MIP und VRT-Projektionen. In einem ersten Durchgang wurde das Vorliegen von PAVM festgestellt. Bei Patienten mit eindeutigem oder unklarem Vorliegen von PAVM erfolgte in einer zweiten Durchsicht gegebenenfalls die Bestätigung und es wurden Lokalisation und Größenausdehnung bestimmt.

Die gleiche Vorgehensweise erfolgte in der pulmonalen Katheterangiographie, um identische PAVM in beiden Verfahren vergleichen zu können.

Die Diagnosekriterien für eine PAVM basierten im Hauptkriterium auf der anatomischen Konfiguration der vaskulären Läsion, z. B. vergrößerte zuführende Arterien. Zweitrangige Kriterien waren eine nicht komplette Identifikation der vaskulären Läsion als Knoten, z. B. als Teil eines Aneurysmas oder als tubuläre Flächen von nicht-dichotomer Intensität oder Abschwächung, z. B. dilatierte zuführende oder abführende Gefäße, v. a. in peripheren Bereichen.

3.4 Digitale pulmonale Subtraktionsangiographie (DSA) und Embolisationstherapie

Eine selektive DSA wurde bei 25 Patienten mit positiven Befunden in der CE-US und CE-MRA durchgeführt. Zunächst wurde ohne Kontrastmittel eine Leeraufnahme der Lungenstrombahn erstellt, um nach Kontrastmittelgabe das Füllungsbild von dieser Maske zu subtrahieren und die kontrastmittelgefüllten Gefäße überlagerungsfrei darstellen zu können.

Patienten, bei denen eine Embolotherapie nicht angezeigt war, beispielsweise bei Vorliegen von PAVM < 5 mm und kleinem zuführendem Gefäßdurchmesser, so dass die Läsion bei der DSA wahrscheinlich nicht zu erreichen oder lokalisieren gewesen wäre, wurden dem Eingriff nicht unterzogen.

Um die Kontrastmittelbelastung und Strahlenexposition gering zu halten, erfolgte keine systematische Darstellung aller Segmente, sondern vorrangig die Abbildung der magnetresonanzangiographisch bereits nachgewiesenen PAVM. Während der Lokalisation der

PAVM wurde der gesamte Lungenlappen dargestellt.

Die Untersuchung wurde von verschiedenen erfahrenen interventionellen Radiologen an einem Axiom Artis (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Nach lokaler Betäubung und Punktion einer Vena femoralis communis wurde mittels Seldinger-Technik mit einer 18 G-Punktionskanüle Surflo (Terumo, Tokio, Japan) und einem gleitbeschichteten Draht (Radifocus Guidewire, Terumo, Tokio, Japan) ein Pigtail-Katheter (Beacon Tip Royal Flush, Cook, Bjaeverskov, Dänemark), über den Truncus pulmonalis in die rechte bzw. linke Pulmonalarterie vorgeführt und die Zuflussarterien der PAVM mit einem White-Lumax-Koaxialkatheter (Cook, Bjaeverskov, Dänemark) selektiv sondiert.

Als Kontrastmittel zur Darstellung beider Lungenstrombahnen diente Iomeprol (Iomeprol, Iomeron 300[®], Bracco Altana Pharma GmbH, Konstanz, Deutschland), das in einer Dosis von 25 ml mit einer Flussgeschwindigkeit von 10 ml/s injiziert wurde. Keiner der Patienten mit positivem Befund in der CE-MRA hatte Kontraindikationen gegen das jodhaltige Kontrastmittel.

Die Embolisationen wurden mit Nester[®] Platinum Embolization Coils (Cook, Mönchengladbach, Deutschland – Cook Ireland Ltd. Europe, Limerick, Irland) unter Anwendung der Ankertechnik durchgeführt.

3.5 Datenerhebung

Anhand einer Checkliste (Anhang) wurden Anamnese, Untersuchungsergebnisse und Therapie auf einem einheitlichen Bogen dokumentiert. Üblicherweise wurden die Patienten zuerst HNO-ärztlich untersucht. Hierbei wurden nasale, enorale und kutane Teleangiektasien des Stammes und der Extremitäten erfasst. Die genaue Lokalisation und Anzahl von Teleangiektasien wurde dokumentiert. Symptombezogen wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Ein standardisierter Fragenkatalog beinhaltete Angaben zur Erstmanifestation, Verlauf und Erstauftreten der rezidivierenden Epistaxis und Teleangiektasien sowie zu bisherigen Behandlungen. Im Abschnitt über viszerale Läsionen wurde beim Unterpunkt PAVM das Vorliegen von Dyspnoe, Trommelschlegelfingern, Zephalgien und anderen neurologischen Symptomen oder Folgeerkrankungen dokumentiert. Zusätzlich wurde das Erstauftreten, die Behandlung und der Verlauf bisher diagnostizierter viszeraler arteriovenöser Malformationen abgefragt. Schließlich wurde, wenn möglich, ein Stammbaum erstellt.

3.6 Statistische Methoden

Die wesentlichen Untersuchungsergebnisse aus CE-US und CE-MRA wurden in Form von Kontingenztafeln dargestellt. Die Übereinstimmung der beiden Untersuchungsmethoden wurde mit dem McNemar-Test bzw. dem McNemar-Bowker-Test, der zwei verbundene Stichproben vergleicht, evaluiert. Dabei bedeutet ein signifikanter p-Wert, dass keine Übereinstimmung vorliegt. Die Klassenbildung für die Shuntgrößen und Shuntzahlen in der CE-MRA erfolgte nach den 33%- und 66%-Perzentilen. Die Shuntflächen wurden mit Hilfe der Kreisflächenformel aus der Summe aller in der CE-MRA dargestellten Shunts, bzw. wo im Befund angegeben, aus den exakten Daten berechnet.

Weiterhin wurden die Gütekriterien für die CE-US gegenüber der CE-MRA als Referenzmethode aufgeführt. Unter der Sensitivität versteht man den Anteil erkrankter Patienten, bei denen die gesuchte Krankheit durch den Test tatsächlich erkannt wird. Bei der Spezifität handelt es sich um die Wahrscheinlichkeit, Gesunde durch den Test als gesund zu erkennen. Der positive prädiktive Wert (PPV) gibt an, wie viele Patienten, bei denen ein positiver Befund vorliegt, tatsächlich erkrankt sind. Der negative prädiktive Wert (NPV) beschreibt dagegen die Wahrscheinlichkeit mit der ein negativer Befund eine Erkrankung ausschließt, mit anderen Worten, wie viele Patienten bei negativem Befund auch tatsächlich gesund sind. Die Schätzwerte für die Gütekriterien wurden wie folgt berechnet:

- Sensitivität: Quotient aus richtig-positiven und der Summe aus richtig-positiven und falsch-negativen Testergebnissen
- Spezifität: Quotient von richtig-negativen und der Summe aus falsch-positiven und richtig-negativen Testergebnissen
- NPV: Quotient aus Anzahl der richtig-negativen und Summe der richtig-negativen und falsch-negativen Testergebnissen
- PPV: Quotient aus Anzahl der richtig positiven und Summe der richtig-positiven und falsch- positiven Testergebnissen

Dabei ist zu beachten, dass PPV und NPV prävalenzabhängig sind, d.h. sie haben nur Gültigkeit für die vorliegende Stichprobe und können nicht ohne weiteres auf die Grundgesamtheit übertragen werden.

Die übrigen anamnestisch oder mittels Magnetresonanzangiographie bzw. -tomographie erhobenen HHT-typischen Befunde, Geschlecht und Alter bei Vorstellung wurden deskriptiv zusammengefasst und dem Vorliegen von PAVM gegenübergestellt. Korrelationen zwischen Alter, Geschlecht und Vorliegen von PAVM bzw. PAVM-Zahl erfolgten mit dem Chi-Quadrat-Test.

4. ERGEBNISSE

4.1 Vergleich der Befunde von CE-US und CE-MRA

Tab. 4a: Gegenüberstellung der Befunde aus CE-US und CE-MRA

| | | Ergebnis CE-MRA | | |
|----------------|---------|-----------------|---------|-------|
| | | Negativ | Positiv | Summe |
| Ergebnis CE-US | Negativ | 81 | 0 | 81 |
| | Positiv | 12 | 31 | 43 |
| | Summe | 93 | 31 | 124 |

Die in Tabelle 4a einander gegenübergestellten Ergebnisse aus CE-US und CE-MRA korrelieren bei 112 von 124 gescreenten Patienten. Zwölf der 124 Patienten hatten jedoch positive Befunde in der CE-US, während die CE-MRA negativ war. Der McNemar-Test ($p < 0,001$) ist signifikant. Es ließ sich folglich kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus CE-US und CE-MRA nachweisen, was auf den mit 10% recht großen Anteil an diskrepanten Befunden zurückzuführen ist oder auch durch die Fallzahl mitbedingt sein könnte.

Tab. 4b: Gegenüberstellung der retrospektiv korrigierten Befunde aus CE-US und CE-MRA

| | | Ergebnis CE-MRA | | |
|----------------|---------|-----------------|---------|-------|
| | | Negativ | Positiv | Summe |
| Ergebnis CE-US | Negativ | 88 | 0 | 88 |
| | Positiv | 5 | 31 | 36 |
| | Summe | 93 | 31 | 124 |

Retrospektiv wurden jedoch sieben der ursprünglich CE-US-positiven, aber CE-MRA-negativen Fälle auch für die CE-US negativ eingestuft. Hieraus ergibt sich die Tabelle 4b. Der McNemar-Test liefert jetzt mit 0,074 einen p-Wert, der nicht signifikant ist. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen den Untersuchungsmodalitäten.

Tab. 5: Statistische Gütekriterien der CE-US unter Verwendung der CE-MRA als Referenzmethode

| Gütekriterien | Wert [%] | 95%-Konfidenzintervall [%] |
|----------------------------|----------|----------------------------|
| Sensitivität | 100 | 88,7; 100,0 |
| Spezifität | 87,1 | 78,5; 93,1 |
| Positiver prädiktiver Wert | 72,09 | 56,3; 84,7 |
| Negativer prädiktiver Wert | 100 | 95,5; 100,0 |

Die negativen und positiven prädiktiven Werte sind von der Prävalenz, die 25% beträgt, abhängig und daher nur für die vorliegende Studie gültig.

4.2 Vergleich der Befunde von CE-US mit CE-MRA und PA

Tab. 6: Vergleich von geschätzter Shuntgröße (CE-US) mit den PAVM-Zahlen in CE-MRA und PA

| Geschätzte PAVM-Größe in der CE-US | Übereinstimmende PAVM-Zahl in CE-MRA und PA | | Patienten, bei denen CE-US, CE-MRA und PA durchgeführt wurden | Anzahl der PAVM | |
|------------------------------------|---|------|---|-----------------|--------|
| | Ja | Nein | | Gesamt | CE-MRA |
| klein | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 |
| mittelgradig | 3 | 5 | 8 | 20 | 14 |
| groß | 8 | 5 | 13 | 33 | 26 |
| unsicher | 1 | 1 | 2 | 10 | 8 |
| Gesamt | 13 | 12 | 25 | 66 | 50 |

Die globale (n = 21) oder selektive (n = 4) DSA wurde bei 25 von 124 Patienten mit Therapieindikation durchgeführt. Die Befunde der CE-US waren in allen 25 Fällen positiv. Da bei vier Patienten nur eine selektive Angiographie einer Lunge durchgeführt wurde, wurden 15 PAVM in der jeweils kontralateralen Lunge nicht abgebildet. Es verbleiben somit 66 von 81 in der CE-MRA dargestellten PAVM für den direkten Vergleich zwischen CE-MRA und DSA. Insgesamt wurden bei zwölf Patienten 16 von 66 PAVM (24%) zwischen 3 und 12 mm durch die DSA nicht identifiziert. Bei 13 Patienten stimmten die Shuntzahlen in CE-MRA und PA überein. Da bei zwei der Patienten initial keine DSA durchgeführt worden war und zwischen der initialen CE-MRA und den Verlaufskontrollen mehrere Jahre lagen, wurden für den Vergleich die Shuntzahlen der zeitlich am nächsten zur DSA liegende CE-MRA-Kontrolle verwendet. In allen anderen Fällen wurden die Initialuntersuchungen evaluiert.

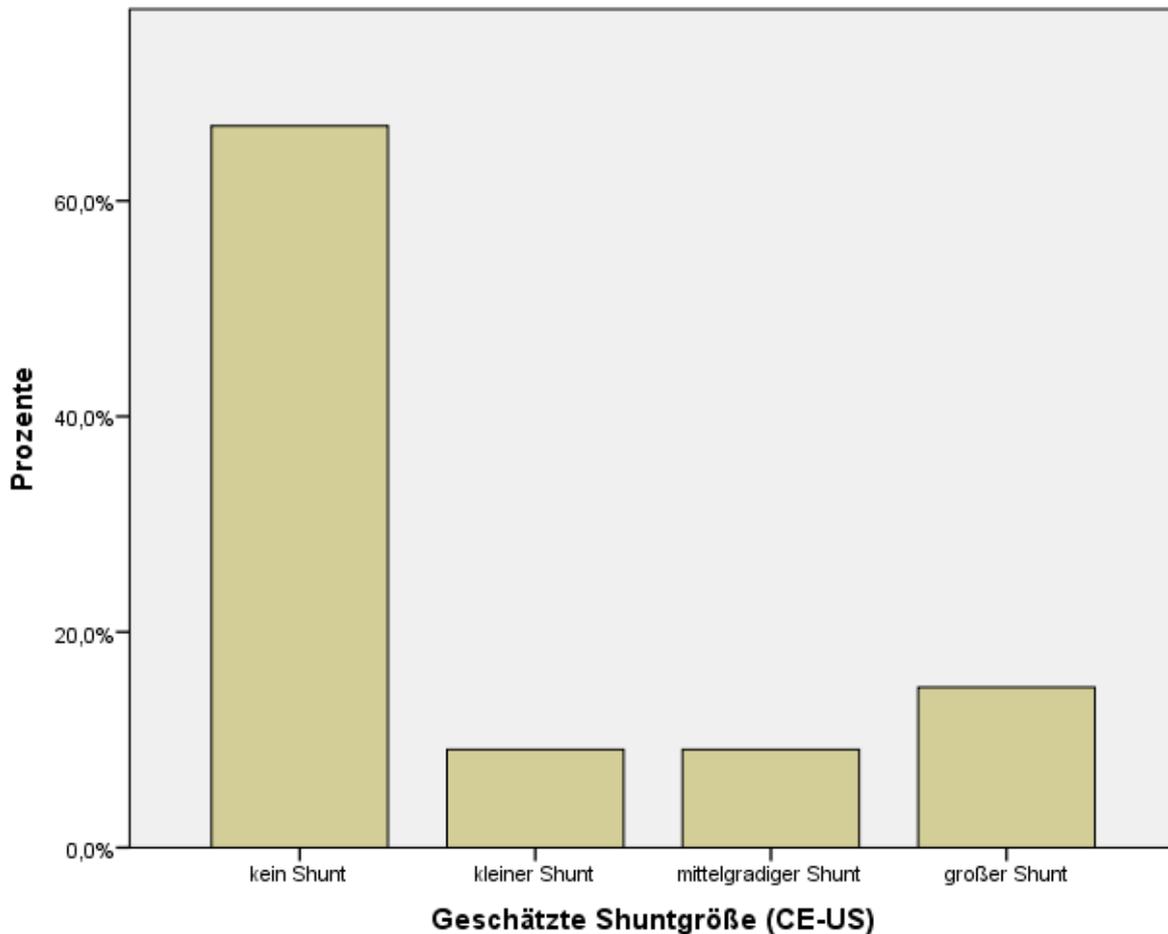


Abb. 6: Verteilung der geschätzten Shuntgrößen (CE-US)

Mittels CE-US wurden 11 kleine, 11 mittelgradige und 18 große Shunts diagnostiziert. Bei drei Patienten konnte die Größe nicht abgeschätzt werden. In 81 von 124 Fällen konnte kein Shunt nachgewiesen werden.

4.3 Korrelationen der geschätzten PAVM-Größen in der CE-US mit den Befunden aus der CE-MRA

In den Tabellen 7-10 werden die in der CE-US geschätzten Shuntgrößen der durch die CE-MRA dargestellten und in 33%- und 66%- Perzentilen eingeteilten Shuntdurchmesser, -flächen und -zahl gegenüber gestellt und mit Hilfe des McNemar-Tests evaluiert. Da bei 3 der 31 in CE-US und CE-MRA positiven Befunde eine Größenabschätzung durch die CE-US nicht möglich war, konnten nur 28 Fälle berücksichtigt werden. Sämtliche Testergebnisse sind nicht signifikant. Dies bedeutet, dass ein Zusammenhang zwischen den geschätzten Shuntgrößen und den durch die CE-MRA dargestellten Shuntdurchmesser, Shuntflächen oder Shuntzahlen festgestellt werden konnte. Bei Klassenbildung in gleiche Intervalle kann hingegen kein statistischer Zusammenhang zwischen den geschätzten Shuntgrößen und den durch die CE-MRA dargestellten Shuntdurchmesser, Shuntflächen oder Shuntzahlen festgestellt werden.

Tab. 7: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit Größe der jeweils größten PAVM (CE-MRA)

| | | Maximale Shuntgröße (CE-MRA) [mm] | | | |
|--------------------------------|--------------|-----------------------------------|---------------|------|-------|
| | | < 10 | ≥ 10 und < 20 | ≥ 20 | Summe |
| Shuntklassifikation (CE-US) | klein | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | mittelgradig | 3 | 5 | 1 | 9 |
| | groß | 3 | 4 | 10 | 17 |
| | Summe | 6 | 11 | 11 | 28 |

Tab. 8: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit Summe aller PAVM-Durchmesser (CE-MRA)

| | | Summe aller PAVM-Durchmesser (CE-MRA) [mm] | | | |
|--------------------------------|--------------|--|---------------|------|-------|
| | | < 15 | ≥ 15 und < 35 | ≥ 35 | Summe |
| Shuntklassifikation (CE-US) | klein | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | mittelgradig | 4 | 5 | 0 | 9 |
| | groß | 4 | 2 | 11 | 17 |
| | Summe | 9 | 8 | 11 | 28 |

Tab. 9: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit PAVM-Fläche (CE-MRA)

| | | Shuntfläche (CE-MRA) [mm ³] | | | |
|--------------------------------|--------------|---|-----------------|-------|-------|
| | | ≤ 130 | > 130 und ≤ 962 | > 962 | Summe |
| Shuntklassifikation (CE-US) | klein | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | mittelgradig | 3 | 6 | 0 | 9 |
| | groß | 5 | 1 | 11 | 17 |
| | Summe | 9 | 8 | 11 | 28 |

Tab. 10: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit PAVM-Anzahl (CE-MRA)

| | | Shuntzahl (CE-MRA) | | | |
|--------------------------------|--------------|--------------------|---|-----|-------|
| | | 1 | 2 | ≥ 3 | Summe |
| Shuntklassifikation (CE-US) | klein | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | mittelgradig | 4 | 3 | 2 | 9 |
| | groß | 5 | 4 | 8 | 17 |
| | Summe | 10 | 8 | 10 | 28 |

4.4 Weitere aus der Datenerhebung hervorgegangene Ergebnisse

Anamnestisch erhoben wurden rezidivierende, spontane Epistaxis, gastrointestinale TAE (GI-TAE) und die Familienanamnese. Bei der Eingangsuntersuchung wurde auf TAE untersucht. Hepatische und zerebrale vaskuläre Malformationen (HVM bzw. CVM) wurden z. T. mittels Kernspintomographie, z. T. aber auch anamnestisch erfasst.

Tab. 11: Demographische Daten, übrige Manifestationen und PAVM in der CE-MRA

| CE-MRA | Alter bei Vorstellung [Jahre] | | | Geschlecht | | Epistaxis | TAE | GI-TAE | CVM | HVM | Heredität |
|-------------------|-------------------------------|---------------|------|------------|----|-----------|-----|--------|-----|-----|-----------|
| | < 40 | ≥ 40 bis < 55 | ≥ 55 | W | M | | | | | | |
| Keine PAVM | 26 | 32 | 35 | 53 | 40 | 82 | 83 | 15 | 1 | 16 | 56 |
| PAVM | 7 | 15 | 9 | 15 | 16 | 29 | 30 | 12 | 2 | 3 | 22 |
| Summe | 33 | 47 | 44 | 68 | 56 | 111 | 113 | 27 | 3 | 19 | 78 |

Der Chi-Quadrat-Test ergibt für Alter und Geschlecht jeweils keinen statistischen Zusammenhang (p-Wert nicht signifikant) mit dem Vorliegen von durch die CE-MRA diagnostizierte PAVM.

Tab. 12: Demographische Daten, übrige Manifestationen und PAVM in der CE-US

| CE-US | Alter bei Vorstellung [Jahre] | | | Geschlecht | | Epistaxis | TAE | GI-TAE | CVM | HVM | Heredität |
|-------------------|-------------------------------|---------------|------|------------|----|-----------|-----|--------|-----|-----|-----------|
| | < 40 | ≥ 40 bis < 55 | ≥ 55 | W | M | | | | | | |
| Keine PAVM | 23 | 25 | 33 | 48 | 33 | 71 | 74 | 14 | 1 | 12 | 49 |
| PAVM | 10 | 22 | 11 | 20 | 23 | 40 | 39 | 13 | 2 | 7 | 29 |
| Summe | 33 | 47 | 44 | 68 | 56 | 111 | 113 | 27 | 3 | 19 | 78 |

Der Chi-Quadrat-Test ergibt für Alter und Geschlecht jeweils keinen statistischen Zusammenhang (p-Wert nicht signifikant) mit dem Vorliegen von durch die CE-US diagnostizierte PAVM.

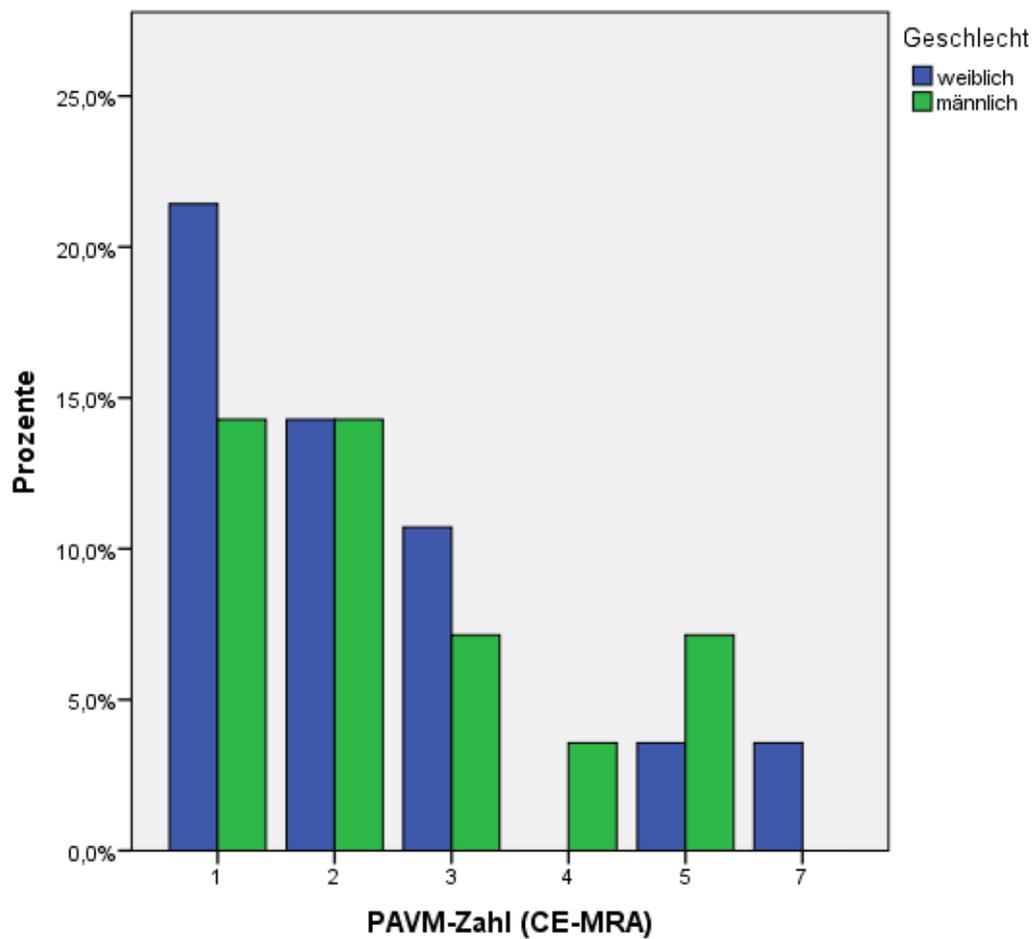


Abb. 7: PAVM-Zahl (CE-MRA) und Geschlecht

Zwischen PAVM-Zahl und Geschlecht besteht nach dem Chi-Quadrat-Test kein Zusammenhang (p-Wert nicht signifikant).

Tab. 13: Gegenüberstellung Symptome mit Vorhandensein von PAVM in der CE-MRA bzw. CE-US

| Symptome | Betroffene | Gesamtzahl | PAVM | | Keine PAVM | |
|----------------------------|------------|------------|--------|-------|------------|-------|
| | | | CE-MRA | CE-US | CE-MRA | CE-US |
| Dyspnoe | 51 | 92 | 10 | 19 | 31 | 32 |
| Trommelschlegel- finger | 3 | 93 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Neurologische Symptome | 27 | 97 | 10 | 13 | 17 | 14 |
| Zephalgien | 65 | 101 | 17 | 24 | 48 | 41 |

Wie Tabelle 13 zeigt, hatten lediglich Studienteilnehmer mit PAVM-Diagnose Trommelschlegelfinger. Nach dem McNemar-Test besteht kein statistischer Zusammenhang ($p < 0,001$). Für Dyspnoe (CE-MRA: $p < 0,001$, CE-US: $p = 0,004$) und Zephalgien ($p < 0,001$) besteht ebenfalls kein statistischer Zusammenhang mit dem Vorliegen von PAVM.

Unter den neurologischen Symptomen im Allgemeinen wurden Sehstörungen, Schwindel, Zephalgien, Parästhesien, aber auch neurologische Ereignisse wie transitorische ischämische Attacken, ischämischer Schlaganfall und zerebraler Abszess berücksichtigt. Anamnestisch war von jeweils zwei Patienten über vorangegangene transitorische ischämische Attacken (1 kleiner Shunt, 1 großer Shunt), in drei Fällen über zerebrale Abszesse (2 große Shunts, 1 Shunt bzgl. Größe nicht beurteilbar) berichtet worden. Bei einem der drei Patienten mit zerebralem Abszess war es zusätzlich zum Schlaganfall (Shuntgröße nicht beurteilbar) gekommen. Sowohl für das Vorliegen von PAVM (Tab. 13) als auch zwischen den geschätzten Shuntgraden und neurologischen Symptomen (Abb. 8) kann eine statistische Abhängigkeit nachgewiesen werden. Bei der Gegenüberstellung der geschätzten Shuntgrade und Zephalgien (Abb. 9), Dyspnoe (Abb. 10) und Trommelschlegelfingern (Abb. 11) kann jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0,001$; für Trommelschlegelfinger und mittelgradige Shunts $p = 0,016$).

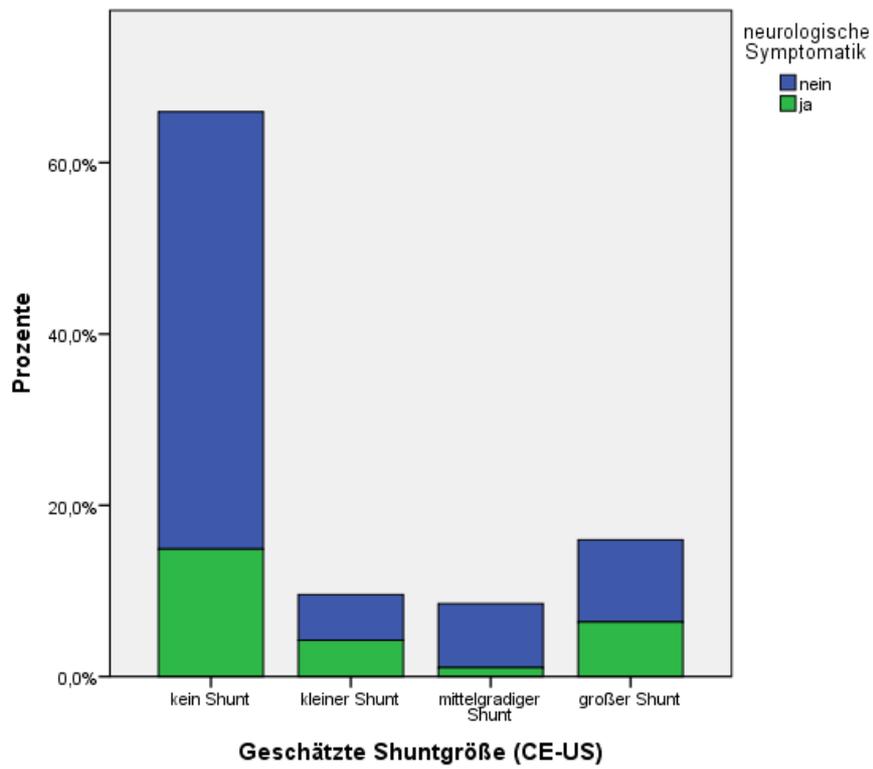


Abb. 8: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und neurologische Symptome

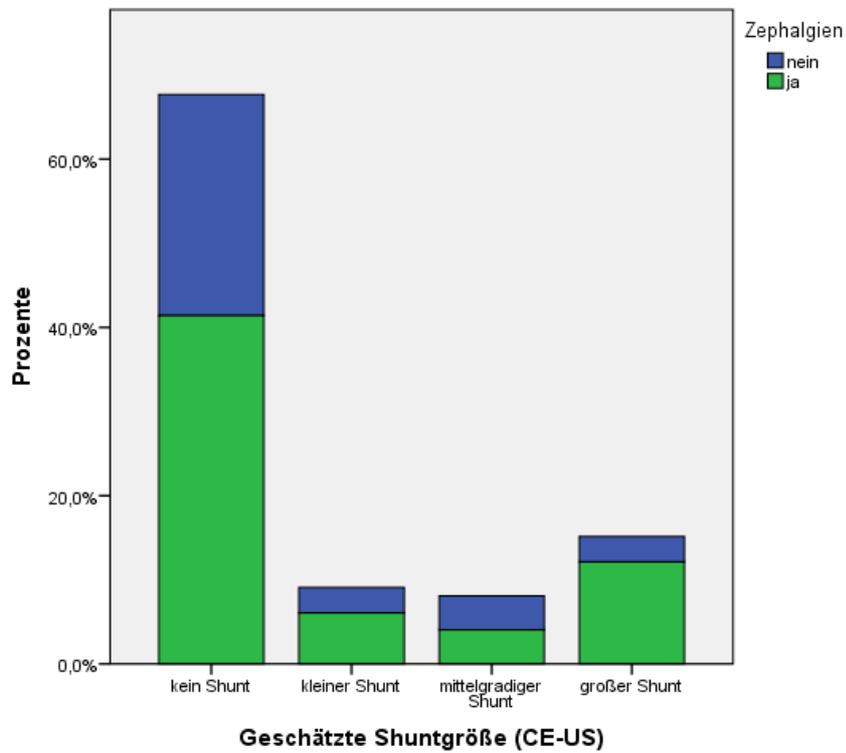


Abb. 9: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und Zephalgien

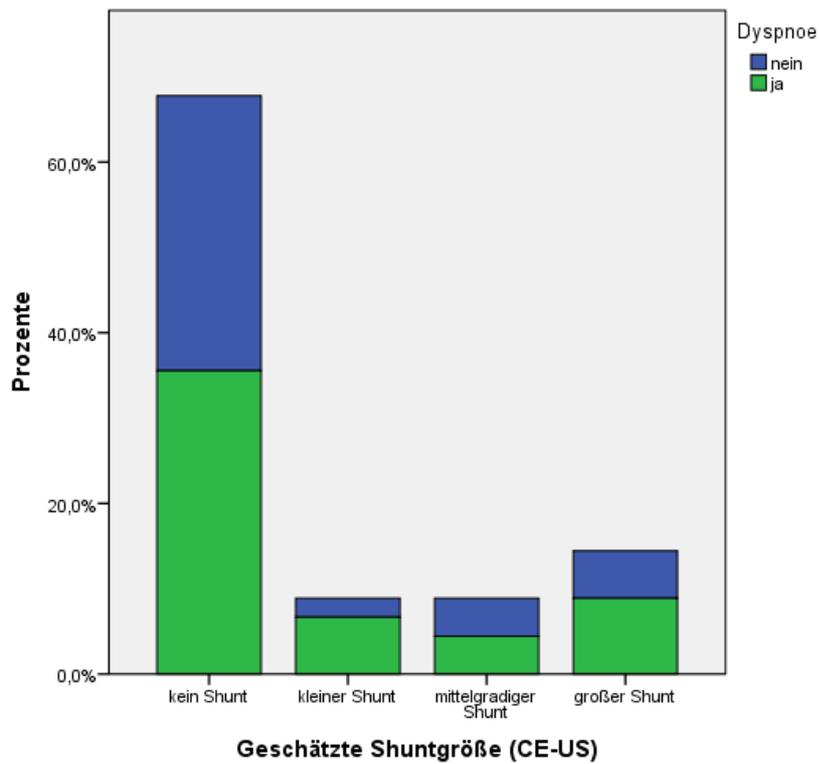


Abb. 10: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und Dyspnoe

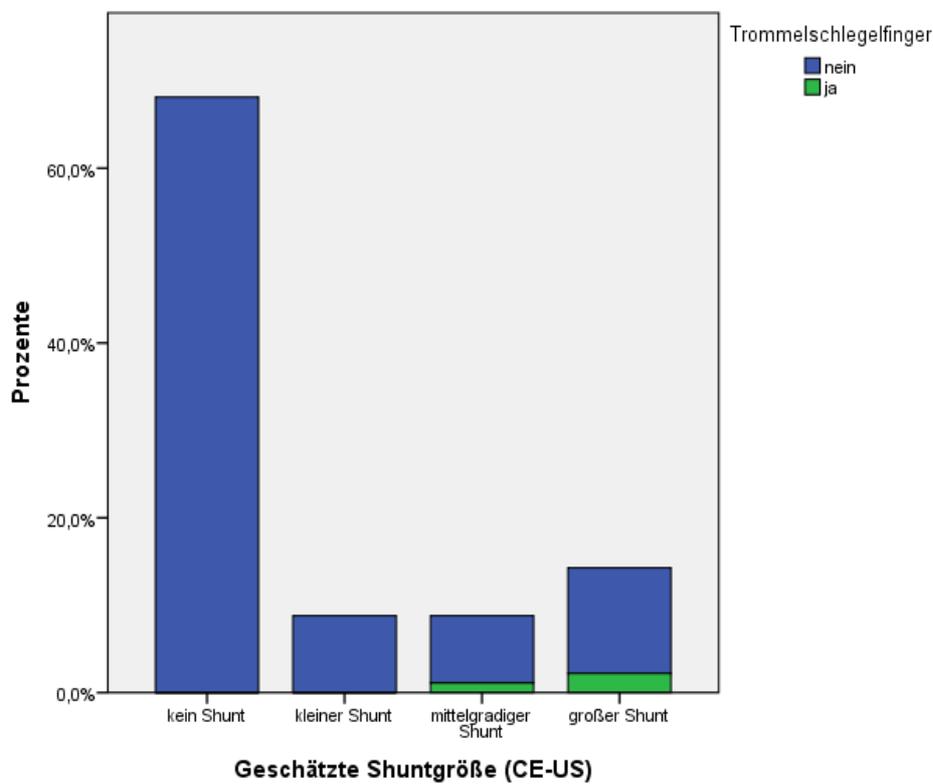


Abb. 11: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und Trommelschlegelfinger

5. DISKUSSION

Die Indikation, Patienten mit der Arbeitsdiagnose HHT auf die je nach Genotyp in bis zu 50% auftretenden PAVM [FAUGHNAN et al. 2011] zu screenen, ist unumstritten [WILSON et JUNGNER, 1968; ANDERMANN et al., 2008]. Patienten mit PAVM sind häufig asymptomatisch, während die Folgen unbehandelter PAVM mit hoher Morbidität oder Mortalität einhergehen können [GOSSAGE et KANJ, 1998; COTTIN et al., 2004]. Mit der Katheterembolisation ist eine allgemein anerkannte, erfolgversprechende Therapie verfügbar, die jedoch unter anderem aufgrund ihrer Invasivität auch Nebenwirkungen hat. Ein Screeningtest sollte daher einerseits einen möglichst hohen negativen prädiktiven Wert haben, gleichzeitig aber auch sehr sensitiv sein, um überflüssige, risikoreiche oder teure Untersuchungen oder Therapien in der Folge zu vermeiden.

Zu Studienbeginn fanden sich in der Literatur nur wenige Studien zur Sensitivität verschiedener Screeningmethoden. Neben den sonographischen, kontrastmittelverstärkten Verfahren wie der transthorakalen (TTCE) bzw. transösophagealen Echokardiographie (TEE) und der trans- (TCD) und extrakraniellen Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße wurden auch bildgebende Verfahren, Pulsoxymetrie, Blutgasanalyse und Perfusionsszintigraphie untersucht [THOMPSON et al., 1999]. Unter den Methoden mit der damals höchsten Sensitivität befand sich die konventionelle pulmonale Katheterangiographie (PA), die aufgrund ihrer Invasivität nur bei Therapieindikation durchgeführt wird [SHOVLIN et LETARTE 1999; COTTIN et al., 2004] und daher nicht zum Vergleich mit anderen Screeningtests herangezogen werden konnte. Im Verlauf stellte sich eine gegenüber der PA bzw. der CT höhere Sensitivität der TTCE heraus, die in der Literatur zwischen 93% und 100% geschätzt wird [KJELDEN et al., 1999b; NANTHAKUMAR et al., 2001; FEINSTEIN et al., 2002; LEE et al., 2003; COTTIN et al., 2004; GAZZANIGA et al., 2009; van GENT et al., 2009a; MANAWADU et al., 2011]. Auch gegenüber der thorakalen Computertomographie konnte für die TTCE zwischenzeitlich ein exzellenter negativer prädiktiver Wert von 99% nachgewiesen werden [VAN GENT et al., 2009a]. Die Spezifität der TTCE im Vergleich zur CT bzw. CT oder PA wird hingegen zwischen 25% und 76% angegebenen [COTTIN et al., 2004; GAZZANIGA et al., 2009; MANAWADU et al., 2011]. Mit Veröffentlichung der internationalen Leitlinien für die Diagnose und das Management von HHT wurde 2011 schließlich die TTCE als Goldstandard definiert, auch wenn dieses Verfahren keine 100%ige Sensitivität und Spezifität besitzt. Die thorakale Computertomographie wird sowohl als Bestätigungsmethode als auch zur Langzeitnachsorge nach Embolisation empfohlen [FAUGHNAN et al., 2011].

Die früher unter den sonographischen Methoden favorisierte TEE [MARBER et al., 1992; BELKIN et al., 1994] wird heute nicht mehr unbedingt als Methode der Wahl zur Detektion von Rechts-Links-Shunts gesehen. Eine Reihe von Untersuchungen vergleichen TEE und TCD miteinander: Zwar konnten in der TCD nicht dargestellte Shunts durch die TEE nachgewiesen werden [KLÖTZSCH et al. 1994; JAUSS et al., 1994; HAMANN et al., 1998], andere Studien berichten hingegen über eine höhere Sensitivität der TCD gegenüber der TEE [DROSTE et al., 2004]. Zusätzlich durch die TCD nachgewiesene Rechts-Links-Shunts waren im Allgemeinen kleiner als die durch TEE und TCD zuvor übereinstimmend nachgewiesenen Shunts, ließen jedoch eine beträchtliche Menge an Kontrastmittel (Echovist®-300) passieren [DROSTE et al., 2004]. In einer weiteren retrospektiven Auswertung stellte sich die TCD sensitiver dar als die Echokardiographie, wobei aber nicht zwischen transösophageal und / oder transthorakal unterschieden wurde [GOUTMAN et al., 2013]. Von einigen Autoren werden die TCD und TEE als sich ergänzend gesehen [DEVUYST et al., 1997; HECKMANN et al., 1999]. In einer speziell auf PAVM abzielenden, sehr kleinen Studie (n = 12) konnte kein Unterschied zwischen der TCD und TTCE zum Nachweis von PAVM festgestellt werden [MANAWADU et al., 2011]. Im direkten Vergleich der TEE zur TTCE konnte gezeigt werden, dass durch die TTCE mehr Rechts-Links-Shunts als durch die TEE nachgewiesen werden [DANIËLS et al., 2004; THANIGARAJ et al., 2005]. Es wurde von den Autoren diskutiert, dass es sich in diesen Fällen möglicherweise um extrakardiale Shunts handelte [GOUTMAN et al., 2013] oder das Valsalva-Manöver zum Beispiel aufgrund der bei der TEE intraösophageal liegenden Ultraschallsonde oder der Sedierung nur unzureichend durchgeführt werden konnte [DANIËLS et al., 2004]. Möglicherweise hängen unterschiedliche Befunde in TCD, TTCE und TEE, zumindest was die PFO-Diagnostik betrifft, auch mit dem Injektionsort zusammen. Ein Erklärungsansatz ist, dass beim femoralen Zugang im Gegensatz zur antekubitalen Injektion größerlumige Kanülen verwendet können und der Bolus mit größerer Geschwindigkeit in die Zirkulation gelangt [SAURA et al., 2007]. Auch die Positionierung des Patienten scheint bei der Diagnostik von Rechts-Links-Shunts eine Rolle zu spielen. Mehrere TCD-Studien weisen darauf hin, dass die Anzahl übertretender Mikrobläschen in aufrechter Position höher ist als im Liegen. Die Anzahl der Mikrobläschen wird durch ein zusätzliches Valsalva-Manöver noch erhöht [LAO et al., 2007; CAPUTI et al., 2008; AGUSTIN et al., 2011; WU et al., 2015]. Daher empfehlen *Caputi et al.* in unklaren Fällen die Untersuchung im Sitzen [CAPUTI et al., 2008], obwohl der aktuelle internationale Konsensus für die TCD die Rückenlage vorschlägt [JAUSS et ZANETTE, 2000] und *Lao et al.* nach initial negativem Befund in Rückenlage mit Valsalva-Manöver in den anderen getesteten Positionen keinen Rechts-Links-Shunt feststellen konnten [LAO et al., 2007]. Die erhöhte Zahl von Mikrobläschen bei der Untersuchung im Sitzen ohne Valsalva-Manöver im Vergleich zur Rückenlage könnte bei kardialen Shunts durch die relative

Zunahme der Bläschenkonzentration im rechten Vorhof im Stehen erklärt werden, weil in aufrechter Position der Einwärtsstrom von der Vena cava inferior abnimmt. *Caputi et al.* vermuten jedoch, dass die Zunahme der Bläschenzahl im Stehen eher mit der echten Shuntblutzunahme beim Wechsel aus der liegenden in die aufrechte Position zu tun hat als mit der Reihenfolge der Positionen, möglicherweise aufgrund einer gravitationsbedingten Dehnung des potenziellen PFOs [CAPUTI et al., 2008]. Für PAVM konnten *Cottin et al.* keinen diagnostisch relevanten Unterschied zwischen der Untersuchung im Liegen und aufrechter Position feststellen [COTTIN et al., 2004]. *Van Gent et al.* vermuten lediglich eine lageabhängige Änderung des Shuntsgrads ohne dass es durch Lageänderung zu einer Beeinflussung der eigentlichen PAVM-Diagnose kommt [van GENT et al., 2009a]. Wichtig ist in jedem Fall die Qualität des Valsalva-Manövers [JAUSS, et al. 1994], von dem die Anzahl der passierenden Mikrobäschen abhängt. Bei variierenden Befunden sollte die höchste Anzahl von Mikrobäschen die Shuntgröße bestimmen [SOLIMAN et al., 2007]. Bei tiefer Sedierung kann alternativ zum Valsalva-Manöver eine abdominelle Kompression einen ähnlichen Effekt erzielen [BEIGEL et al., 2014]. Durch die Kombination von femoraler Injektion und Valsalva-Manöver konnten bei TEE und TCD nicht nur gleich viele, sondern insgesamt auch die höchste Rate an (kardialen) Shunts detektiert werden [HAMANN et al., 1998].

Nach Ergebnissen einer Studie über die Doppler-Sonographie der Arteria carotis interna bei der Detektion von Rechts-Links-Shunts war diese mindestens ebenso sensitiv und spezifisch wie die TCD. Für Shunts bis zur mittleren Größenordnung schien die Ableitung an der Arteria carotis interna sogar sensitiver zu sein [TOPCUOGLU et al., 2003].

Zusammenfassend spricht die oben zitierte Literatur dafür, dass die TCD mindestens so sensitiv ist wie die TEE, die wiederum weniger sensitiv als die TTCE erscheint. Nachdem auch die Doppler-Sonographie der Arteria carotis interna im Vergleich zur TCD als ähnlich sensitiv oder sensitiver beschrieben wurde, wurden für die CE-US ähnliche Daten erwartet. Wie nach obigen Ausführungen erwartet, bestätigte sich die hohe Sensitivität der CE-US zur Detektion von PAVM. Weiterhin ergab sich für die CE-US ein exzellenter negativer prädiktiver Wert und auch die Spezifität war höher als in der Literatur angegeben (Tab. 5) [COTTIN et al., 2004; GAZZANIGA et al., 2009; MANAWADU et al., 2011]. Mögliche Gründe werden weiter unten nach näherer Diskussion des Verfahrens und der Befunde besprochen.

Die CE-US als Screeningmethode

Gemäß den Anforderungen der WHO an ein Screeningprogramm [WILSON et JUNGNER, 1968] wurde die Eignung der Duplexsonographie der Arteria carotis communis mit Kontrastmittel zur Diagnostik von extrakardialen Shunts untersucht. Es handelt sich hierbei um eine einfache, breit verfügbare Untersuchung, die innerhalb von 10-15 Minuten durchgeführt werden kann. Da die

Karotiden im Normalfall gut zugänglich sind, wurde eine gute Reproduzierbarkeit erwartet. Die Arteria carotis communis wurde aufgrund ihrer einfachen Auffindbarkeit ausgewählt. Ob sich die Ableitung der rechten oder linken Arteria carotis communis unterscheiden, wurde nicht evaluiert. Eine Untersuchung von Draganski und Kollegen stellte bei der Detektion von kardialen Rechts-Links-Shunts keine signifikante Seitendifferenz in der Untersuchung der Arteriae cerebri mediae auf Rechts-Links-Shunts fest [DRAGANSKI et al., 2005]. Demgegenüber steht jedoch die Vermutung eines selektiven Stroms kardialer Emboli in die rechte Arteria cerebri media während des Valsalva-Manövers [DROSTE et al., 2004].

Im Vergleich zur TTCE stellen bei der CE-US Adipositas, Lungenemphysem, Thoraxdeformitäten, Z. n. Radiatio oder die fehlende Möglichkeit zur Linksseitenlagerung keine Schwierigkeiten dar [KERVANCIOGLU et al., 2004]. Ein ausreichend gutes akustisches Knochenfenster, wie es bei der transkraniellen Dopplersonographie benötigt wird, ist bei der CE-US nicht erforderlich. Ein effektives Valsalva-Manöver kann im Gegensatz zum meist sedierten TEE-Patienten leicht durchgeführt werden, kann jedoch aufgrund von Larynxbewegungen die Untersuchung erschweren und wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

Patientenbewegungen während der Untersuchung haben einen Einfluss auf die Beurteilbarkeit der Untersuchung. Die Positionierung in einer 30°-halbsitzenden Lagerung scheint von Vorteil zu sein. In aufrechter Stellung verbessert sich die Durchblutung der basalen Lungenabschnitte, in denen sich die Mehrheit der PAVM befindet, während diese in Rückenlage weniger gut durchblutet werden [KJELDSEN et al., 1999b, EULER et LILJESTRAND, 1946]. Dagegen wirkt sich eine beim aufrechten Sitzen eingeschränkte Haltungskontrolle des Patienten nachteilig auf die Untersuchungsbedingungen aus.

Die CE-US ist eine gering invasive Untersuchungsmethode. Echovist®-300 wurde als gut verträgliches Kontrastmittel mit wenig Nebenwirkungen ausgewählt. Unerwünschte andere Wirkungen treten laut Packungsbeilage in weniger als 5% der Fälle auf, hierbei handelt es sich hauptsächlich um Parästhesien an der Injektionsstelle, Geschmacksstörungen und vasovagale Reaktionen. Alternativ kann auch aufgeschüttelte Kochsalzlösung verwendet werden, jedoch kann es aufgrund der nicht vorhersehbaren Bläschengröße zu paradoxen Embolien kommen. Außerdem wurde im Vergleich zu Echovist®-300 eine niedrigere Sensitivität beschrieben [DROSTE et al., 2002]. Hingegen sind paradoxe Luftembolien bei Verwendung von Echovist® unwahrscheinlich, da die Bläschengröße konstant bleibt [COSGROVE et ECKERSLEY, 2006].

Analog zur 3-Herzzyklen-Regel in der TTCE, die besagt, dass es sich um einen extrakardialen Shunt handelt, wenn im Gegensatz zum direkten Übertritt erst 3 Herzzyklen nach Verschattung des rechten Vorhofs Mikrobläschen im linken Vorhof auftauchen [SOLIMAN et al., 2007], ist es möglich, dass das Kontrastmittel bei Vorliegen von PAVM die Karotiden auch erst nach einer

Latenz erreicht. Die Unterscheidung von intra- und extrakardialen Shunts wurde nicht angestrebt, da bereits schon aufgrund der längeren Passagewege zu den Karotiden mit einer Latenz zu rechnen ist. Interessanterweise scheint die 3-Herzzyklen-Regel ohnehin weniger präzise zu sein als allgemein angenommen [FREEMAN et WOODS, 2008].

CE-MRA als Referenzmethode

Aufgrund der kumulativen Effekte der Strahlenbelastung und der Nephrotoxizität des jodhaltigen Kontrastmittels wurde die CE-MRA insbesondere in Hinblick auf Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter und niereninsuffiziente Patienten als zweite diagnostische Methode gegenüber der Computertomographie oder DSA vorgezogen. Aus dem gleichen Grund wurden negative Befunde in CE-US und CE-MRA nicht routinemäßig mittels DSA kontrolliert. Lediglich bei 25 von 31 Patienten mit positiven Befunden in CE-US und CE-MRA, bei denen eine therapeutische Indikation bestand, wurde eine DSA durchgeführt. Die verbleibenden sechs Patienten waren entweder gesundheitlich nicht in der Lage oder lehnten es ab, sich einer DSA zu unterziehen.

Die DSA bestätigte die positiven Vorbefunde bei 25 Patienten, jedoch wurden 24% der aus der CE-MRA bekannten PAVM in der DSA nicht dargestellt. Größere Untersuchungszahlen legen ebenfalls nahe, dass die CE-MRA der DSA überlegen ist und signifikant mehr PAVM nachweist [SCHNEIDER et al., 2008]. Diese Beobachtung wird durch weitere Studien [KHALIL et al., 2000; OHNO et al., 2002; FINK et al., 2003] und Fallberichte [TAKAHASHI et al., 2014] gestützt. Die CE-US korreliert mit der CE-MRA in 112 von 124 Fällen (Tab. 4a). Hierbei wurden alle PAVM, die in der CE-MRA identifiziert werden konnten, auch in der CE-US nachgewiesen.

Shuntgrößenabschätzung in der CE-US

Basierend auf den Ergebnissen der Studie von Pilcher und Kollegen, die über eine positive Korrelation zwischen der Mikrobläschenzahl in der CE-US und dem Radionuklidshuntergebnis berichtete [PILCHER et al., 2001], erfolgte eine Größenabschätzung der mittels CE-US detektierten PAVM sowohl akustisch nach der Anzahl der Signale als auch optisch (Tab. 2, Abb. 4). Hierbei korrelieren die geschätzten Shuntgrößen mit der durch die CE-MRA ermittelten Anzahl, dem Durchmesser bzw. der Shuntfläche der festgestellten PAVM. Anders als bei der zur Shuntdiagnostik und in der Größeneinteilung etablierten TTCE [ZUKOTYNSKI et al. 2007; van GENT et al., 2009b] kann für die CE-US aus dem Shuntgrad keine Schlussfolgerung bezüglich der therapeutischen Konsequenz geschlossen werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl kann es im Rahmen der statistischen Klassenbildung bereits bei kleinsten Verschiebungen der Klassengrenzen zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Korrelation mit den Ergebnissen der CE-MRA kommen. Trotz des positiven Zusammenhangs der geschätzten Shuntgrößen mit den in der CE-MRA

gemessenen PAVM-Durchmessern und PAVM-Zahlen erfordern positive und fragliche CE-US-Befunde daher weitere Diagnostik. Alle negativen Befunde waren auch im Bestätigungstest negativ. In diesen Fällen ist eine regelmäßige Nachsorge ausreichend.

Diskrepanz der Befunde

Diskrepanze Befunde können durch verschiedene Phänomene verursacht werden. Nach Ausschluss kardialer Shunts stellen positive Ergebnisse in ultraschallbasierten Methoden vermutlich mikroskopische [NANTHAKUMAR et al., 2001; LEE et al., 2003; COTTIN et al., 2004; van GENT et al., 2009a; van GENT et al., 2009b] oder möglicherweise auch physiologische PAVM dar [van GENT et al., 2009b; WOODS et al., 2010]. Nach van Gent und Kollegen kommen im Vergleich zur TTCE sogar bei bis zu 50% der Patienten falsch-negative CT-Befunde vor [van GENT et al., 2009b]. Unter dieser Annahme sprechen die aus den vorliegenden Daten (Tab. 4a) errechneten niedrigen Werte von Spezifität und positivem prädiktivem Wert (Tab. 5) dafür, dass die Bildgebung die Zahl der PAVM unterschätzt. Möglicherweise beeinflussen auch kardiale Erkrankungen wie beispielweise eine eingeschränkte linksventrikuläre systolische Pumpfunktion, Erkrankungen des Klappenapparats oder Anämie die Einschätzung des Shuntgrades [VELTHUIS et al., 2013] oder das Vorliegen eines Shunts. Auch nach Embolisation wurden positive Befunde in der TTCE [LEE et al., 2003] und TCD [YEUNG et al., 1995] ohne Korrelat in der Bildgebung beschrieben. Ursächlich hierfür scheint das Verbleiben kleinerer Shunts nach dem Verschluss einer makroskopischen PAVM zu sein. Diese multiplen, mikroskopischen PAVM, die in der Bildgebung nicht identifiziert werden, können kumulativ in der Sonographie einen signifikanten Effekt haben [ANZOLA et al., 2004]. Auch eine spontane Regression von makroskopisch in der Röntgen-Thoraxaufnahme sichtbaren PAVM wurde in der Literatur beschrieben [VASE et al., 1985]. Der Euler-Liljestrand-Mechanismus oder das Nichtdurchführen eines Valsalva-Manövers können weitere Gründe für widersprüchliche Ergebnisse sein.

Wie erwartet, zeigte die CE-US mehr positive Resultate als die CE-MRA, was zu einer Diskrepanz der Befunde führte. In zwölf Fällen fanden sich positive Befunde in der CE-US, während die entsprechenden CE-MRA-Befunde negativ waren. Diese zwölf Patienten mit diskrepanzen Befunden wurden für weitere Untersuchungen kontaktiert. Aufgrund der zum Teil beträchtlichen Anfahrtswege konnten jedoch nicht alle Patienten am Universitätsklinikum des Saarlandes weiter betreut werden.

Neun dieser zwölf Patienten waren initial als fraglich klassifiziert worden. Retrospektiv betrachtet hätten sieben der Patienten bei wahrscheinlichen Artefakten eher negativ gewertet werden sollen (Tab. 4b). Vergleicht man die um die retrospektiv korrigierten CE-US-Befunde mit der CE-MRA, so ergibt sich eine Abhängigkeit zwischen beiden Untersuchungsmethoden. Dahingegen besteht bei

Wertung dieser Befunde als positiv kein statistischer Zusammenhang, was auf den mit 10% recht hohen Anteil an diskrepanten Befunden zurückzuführen ist (Tab. 4a).

Die beiden weiteren als fraglich eingeteilten Patienten hatten vermutlich kardiale Shunts. Da keine weitere Abklärung erfolgt war, wurden sicherheitshalber alle fraglichen Fälle positiv gewertet. Die verbleibenden drei Patienten mit diskrepanten Befunden waren in der CE-US als sicher positiv gewertet worden:

Bei dem ersten dieser drei Patienten war auf Nachfrage vor Studienbeginn in einer anderen Einrichtung mehrfach eine Embolisationstherapie erfolgt. Nach Studienende unterzog sich der Patient an einer anderen Einrichtung einer partiellen Lungenresektion, die diffuse, mikroskopische PAVM aufwies. Nach diesem Eingriff traten keine Hämorrhagien mehr auf, der Patient hatte seitdem keine weitere Nachsorge. Vermutlich führten die vorliegenden diffusen, mikroskopischen PAVM in diesem Fall zwar zu einem positiven Befund in der CE-US, befanden sich gleichzeitig aber noch unterhalb des Auflösungsvermögens der CE-MRA und hatten daher einen negativen Befund in der CE-MRA.

Der zweite Patient hatte subjektiv keine Beschwerden. Obwohl in der TEE der Verdacht auf einen extrakardialen Shunt gestellt wurde, lehnte der Patient nach negativer CE-MRA weiterführende Diagnostik hinsichtlich PAVM ab.

Der dritte Patient mit diskrepanten Befunden hatte einen künstlichen Klappenersatz und ausgeprägte Dyspnoe bei Herzinsuffizienz. Ihm wurden weitere Untersuchungen zum Ausschluss von PAVM angeboten, die er jedoch aufgrund seines instabilen Gesundheitszustandes ablehnte. Er war zusätzlich in einer anderen Einrichtung in Behandlung, die keine Erfahrung mit HHT hatte. Unter den Patienten, die aufgrund von fraglichen Befunden in der CE-US und negativem Befund in der CE-MRA zur weiteren Nachsorge kontaktiert wurden, wurde bei einem Patient 6 Jahre nach den ursprünglichen Screeninguntersuchungen mittels CT-Thorax die Entwicklung von PAVM bestätigt. Dies zeigt, dass mikroskopische PAVM möglicherweise schon während der Screeningphase vorlagen. Daher sollten Patienten mit negativem Ergebnis in der CE-MRA und positivem Befund in der CE-US engmaschige Verlaufskontrollen durch ein bildgebendes Verfahren und eine Endokarditisprophylaxe bei Eingriffen mit potenzieller Bakteriämie empfohlen werden. In jedem Fall sollte eine echokardiographische Differenzierung von kardialen Shunts erfolgen. Diese Maßnahmen sind nicht erforderlich, wenn beide Screeningtests negative Befunde hatten.

Festzuhalten ist, dass sowohl die Sensitivität als auch der negative prädiktive Wert für die CE-US im Vergleich zur CE-MRA mit jeweils 100% das Vorliegen von PAVM bei positivem Testergebnis mit hoher Wahrscheinlichkeit voraussagen. Falsch-negative Befunde konnten im untersuchten Patientengut nicht nachgewiesen werden. Trotz des hohen negativen prädiktiven Wertes für die TTCE, die heute als Goldstandard für das primäre, nicht-invasive Screening auf PAVM gilt, wurden

auch falsch-negative Fälle beschrieben [NANTHAKUMAR et al., 2001; COTTIN et al., 2004; van GENT et al., 2009b]. Für die TCD konnte gezeigt werden, dass methodologische Parameter die Detektion von Rechts-Links-Shunts beeinflussen [SCHWARZE et al., 1999]. Daher sind, wie von der Arbeitsgruppe Velthuis und Kollegen vorgeschlagen, bei negativen oder noch nicht behandlungswürdigen Befunden regelmäßige sonographische Verlaufskontrollen empfehlenswert [VELTHUIS et al., 2013; VELTHUIS et al., 2014]. Für das Screening mit der CE-US bleibt die Bildgebung unverzichtbar, bis weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt worden sind.

Nebenbefunde

Studien der Mayo Clinic zeigten eine Korrelation der PAVM-Größe mit Symptomen wie Dyspnoe (n = 38) [DINES, et al. 1983]. Die Daten aus der vorliegenden Studie konnten diese Beobachtung nicht bestätigen. Ein häufigeres Auftreten von PAVM bei Frauen [SHOVLIN, et al. 1995] konnte ebenfalls nicht bestätigt werden (CE-US: 20/43, CE-MRA: 15/31). Obwohl mehr Frauen als Männer untersucht wurden, war die Verteilung der PAVM gleich. Auch die Anzahl der PAVM war auf beide Geschlechter gleich verteilt (Abb. 7).

Neben gravierenden neurologischen Ereignissen berichten mehrere Studien über einen Zusammenhang von Migräne mit PAVM bei HHT-Patienten [MARZINIAK et al., 2009; POST et al., 2009]. Insbesondere Betroffene mit großen Shunts haben ein höheres Risiko, Migräne mit Aura zu erleiden, während kleinere PAVM kein Migränrisiko darstellten [WOODS et al., 2010; van GENT et al., 2011]. Die Assoziation von PAVM und Migräne mit Aura gilt auch umgekehrt [POST et al., 2006; van GENT et al., 2011]. Die im Rahmen dieser Studie anamnestisch erhobenen Daten konnten diesen Zusammenhang auch nach Aufschlüsselung auf die geschätzte pulmonale Shuntgröße nicht belegen (Tab. 13 und 15). Allerdings hatten keine weiterführenden neurologischen Untersuchungen oder ein standardisiertes Migräne-Assessment stattgefunden. Es war undifferenziert nach Kopfschmerzen gefragt worden, so dass von einer Fehleinschätzung der tatsächlichen Migränehäufigkeit ausgegangen werden kann. Die hohe Kopfschmerzhäufigkeit unter den Patienten ohne PAVM könnte auch andere Kopfschmerzformen repräsentieren. Ein statistischer Zusammenhang konnte jedoch für allgemeine neurologische Symptome über alle Shuntgrade nachgewiesen werden. Unter den neurologischen Symptomen wurden Augenflimmern, Zephalgien, Parästhesien, Schwindel, aber auch zerebrale Ereignisse wie transitorische ischämische Attacken, zerebrale Ischämien und Abszesse, die bei insgesamt 4% der Patienten auftraten, zusammengefasst (Tab. 13-14). Unter den Patienten mit zerebralen Ereignissen befand sich ein Patient mit einem mittelgradigen pulmonalen Shunt, drei Patienten mit großen Shunts und in einem Fall war eine Größenabschätzung nicht möglich. Für kleine, durch die TTCE diagnostizierte pulmonale Shunts

besteht nach mehreren Studien noch kein erhöhtes Risiko für zerebrale Ereignisse [van GENT et al., 2009b; VELTHUIS et al., 2013]. Daher wird von der Arbeitsgruppe Velthuis entgegen der aktuellen Leitlinien auch erst für mittelgradige Shunts oder bei Größenprogredienz im Verlauf eine bildgebende Diagnostik empfohlen. Für Shunts Grad 1, die noch nicht therapierbar sind, wird hingegen ein konservatives Procedere für eher gerechtfertigt gehalten [VELTHUIS et al., 2014; VELTHUIS et al., 2015]. Da kleine Shunts (Grad 1) eher physiologischer Natur zu sein scheinen, sollten sie gegebenenfalls auch nicht zur Diagnostik von HHT herangezogen werden [VELTHUIS et al., 2015].

Limitationen

Ethische Bedenken und das Fehlen eines allgemein akzeptierten Goldstandards zu Studienbeginn schränkten die Auswahl der Referenztests ein. Dass kein routinemäßiger Vergleich mit CT-Thorax oder CT-Angiographie erfolgte, war wahrscheinlich der stärkste limitierende Faktor. Weiterhin wurde die DSA nur bei therapeutischer Konsequenz basierend auf einem positiven Befund in der CE-MRA durchgeführt. Da nach wie vor ein echter Goldstandard fehlt, gilt für diese und auch andere Studien, dass keine wahren Werte für Sensitivität und Spezifität ermittelt werden können. Die Befunde der CE-US wurden nicht mit der TTCE verglichen und Patienten mit intrakardialen Shunts nicht aus der Studie ausgeschlossen. Kardiale Shunts, die bei 10% der gesunden Bevölkerung bzw. bei 40% der Schlaganfallpatienten zu erwarten sind [LECHAT et al., 1988], hatten möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse der CE-US.

Eine Reihe von Testparametern wurde gewählt, ohne vorher ihre möglichen Auswirkungen auf Testergebnisse zu untersuchen. Zu diesen Parametern zählen die Positionierung der Patienten, die Injektionsgeschwindigkeit, Lokalisation der Injektionsstelle, Position der Ultraschallsonde.

Einige Parameter wurden nicht standardisiert und nicht dokumentiert: Die Untersuchung der Arteria carotis communes erfolgte nicht komplett einheitlich und die Dokumentation hätte erweitert werden können. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens von Bläschen wurde nicht gemessen. Nach einem negativen Ergebnis in der CE-US wurde nicht regelmäßig ein Valsalva-Manöver durchgeführt, was zu falsch-negativen Befunden in der CE-US geführt haben könnte.

Die Interpretation der CE-US war subjektiv und die Reproduzierbarkeit der Klassifizierung war nicht geprüft worden. Eine automatische Auswertung des akustischen Signals („Bubble-Count“) [BLOMLEY et al., 1999] hätte mehr Objektivität und eine bessere Reproduzierbarkeit zur Folge, insbesondere im Hinblick auf die Nachsorge von diskrepanten Befunden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend stehen verschiedene Ultraschallmethoden als Screeningtests für die Detektion von PAVM zur Verfügung. Unter diesen Methoden gilt die transthorakale Echokardiographie mit Kontrastmittel als die am besten etablierte mit der höchsten Sensitivität.

Die kontrastmittelverstärkte Duplexsonographie der Karotiden ist vergleichsweise eine einfache, breit verfügbare Untersuchung mit gutem Zugang zu den Zielgefäßen, deren hohe Sensitivität und negativer prädiktiver Wert sie zu einer vielversprechenden Alternative zur transthorakalen, kontrastmittelgestützten Echokardiographie machen. Die Option einer automatischen Bläschenzählung würde eventuell die Reproduzierbarkeit und Objektivität verbessern. Falsch-negative Befunde der CE-MRA aufgrund von kardialen Shunts, physiologischen oder mikroskopischen PAVM sind möglich. Fragliche Befunde und mutmaßlich mikroskopische PAVM sollten engmaschig kontrolliert werden.

Angesichts der Auswirkungen einer übersehenen PAVM sollten Studien mit größeren Patientenzahlen erfolgen. Für weitere Studien sollte ein striktes Untersuchungsprotokoll inklusive Valsalva-Manöver nach negativem Ergebnis und möglichst echokardiographischem Ausschluss von kardialen Shunts in Anschluss an ein positives Ergebnis erfolgen. Zur Zeit kann die echokontrastverstärkte Duplexsonographie der Arteria carotis communis die transthorakale Echokardiographie nicht ersetzen, kann aber hilfreich sein als einfache Alternative in der Beurteilung von PAVM bei HHT-Patienten, wenn die transthorakale Echokardiographie nicht unmittelbar zur Verfügung steht.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abdalla SA, Letarte M (2006) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 43: 97-110
- 2 Agustin SJU, Yumul MP, Kalaw AJL, Teo BC, Eng J, Phua Z, Singh R, Gan RN, Venketasubramanian N (2011) Effects of Posture on Right-to-Left Shunt Detection by Contrast Transcranial Doppler. *Stroke* 42: 2201-2205
- 3 Albrecht T, Hohmann J (2003) Kontrastmittel in der Sonographie. *Radiologe* 43: 793-804
- 4 Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V (2008) Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 86: 317-319
- 5 Anzola, GP, Morandi, E, Casilli F, Onorato, E (2004) Contrast ultrasound techniques in the detection and quantification of patent foramen ovale: myth versus reality (Letters to the editor, response) *Stroke* 35: 2755-2756
- 6 Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, Lewin S, Miller F, Chou LS, Gedge F, Tang W, Coon H, Mao R (2006) Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic teleangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet* 140: 463-470
- 7 Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL (2003) Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 79: 18-24
- 8 Beigel R, Goland S, Siegel RJ (2014) Comparison of the effect on right atrial pressure of abdominal compression versus the Valsalva maneuver. *Am J Cardiol* 113: 183-186
- 9 Belkin RN, Pollack BD, Ruggiero ML, Alas LL, Tatini U (1994) Comparison of transesophageal and transthoracic echocardiography with contrast and color flow Doppler in the detection of patent foramen ovale. *Am Heart J* 128: 520-525
- 10 Berg JN, Porteous M, Reinhardt D, Gallione C, Holloway S, Umasunthar T, Lux A, McKinnon W, Marchuk D, Guttmacher A (2003) Hereditary haemorrhagic teleangiectasia: a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALK1 mutations. *J Med Genet* 40: 585-590
- 11 Bernstein HS, Brook MM, Silverman NH, Bristow J (1995) Development of pulmonary arteriovenous fistulae in children after cavopulmonary shunt. *Circulation* 92: 309-314
- 12 Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J (1989) Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. *Population* 44: 9-28.
- 13 Blomley M, Hughes M, Harvey C, Heckemann R, Eckersley R, Cosgrove D, Butler-Barnes J, Glass D, James S (1999) Doppler spectral intensitometry: work in progress on a novel quantitative ultrasound test for PAVMs. Abstractband der 3rd Scientific Conference, Svendborg
- 14 Buscarini E, Plauchu H, Garcia Tsao G, White RI, Jr., Sabba C, Miller F, Saurin JC, Pelage JP, Lesca G, Marion MJ, Perna A, Faughnan ME (2006) Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 26: 1040-1046
- 15 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 (2011) Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Dig Dis Sci* 56: 2166-2178

- 16 Caputi L, Carriero MR, Parati EA, Onorato E, Casilli F, Berti M, Anzola GP (2008) Doppler and Its Potential Clinical Implications Postural Dependency of Right to Left Shunt: Role of Contrast-Enhanced Transcranial. *Stroke* 39: 2380-2381
- 17 Caselitz M, Chavan A, Manns MP, Wagner S (2001) Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia [in German]. *Z Gastroenterol*; 39: 533-542
- 18 Chilvers ER, Peters AM, George P, Hughes JMB, Allison DJ (1988) Quantification of right to left shunt through pulmonary arteriovenous malformations using ⁹⁹Tcm albumin microspheres. *Clin Rad* 39: 611-614
- 19 Cole SG, Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL (2005) A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 42: 577-582
- 20 Cosgrove D, Eckersley R (2006) Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview. In: Lencioni R (ed) *Enhancing the role of ultrasound with contrast agents*. Springer, Milan, Berlin, Heidelberg, New York, pp 3-14
- 21 Cottin V, Plauchu H, Bayle J-Y, Barthelet M, Revel D, Cordier J-F (2004) Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 994-1000
- 22 Cowper SE, Robin HS, Steinberg HM, Su LD, Gupta S, Leboit PE (2000) Scleromyxedema-like cutaneous disease in renal-dialysis patients. *Lancet* 356: 1000-1001
- 23 Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, Nozaki J, Inoue S, Koizumi A (2002) Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 19: 140-148
- 24 Daniëls C, Weytjens C, Cosyns B, Schoors D, De Sutter J, Paelinck B, Muyltermans L, Van Camp G (2004) Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 5: 449-452
- 25 Devuyst G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X (1997) Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol* 38: 21-25
- 26 Dines DE, Arms RA, Bernatz PE, Gomes MR (1974) Pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 49: 460-465
- 27 Dines DE, Seward JB, Bernatz PE. Pulmonary arteriovenous fistulas (1983) *Mayo Clin Proc* 58: 176-181
- 28 Draganski B, Blersch W, Holmer S, Koch H, May A, Bogdahn U, Hölscher T, Schlachetzki F (2005) Detection of cardiac right-to-left shunts by contrast-enhanced harmonic carotid Duplex sonography. *J Ultrasound Med* 24:1071-1076
- 29 Droste DW, Ritter MA, Mönning G, Kemény V, Breithardt G, Ringelstein EB (1999) Abundance of microembolic signals detected by transcranial Doppler ultrasound in a patient with Eisenmenger's Syndrome. *Cerebrovascular Diseases* 9: 334-336
- 30 Droste DW, Lakemeier S, Wichter T, Stypmann J, Dittrich R, Ritter M, Moeller M, Freund M, Ringelstein EB (2002) Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. *Stroke* 33: 2211-2216
- 31 Droste DW, Schmidt-Rimpler C, Wichter T, Dittrich R, Ritter M, Stypmann J, Ringelstein EB (2004) Right-to-left-shunts detected by transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovascular Diseases* 17: 191-196
- 32 Euler US, Liljestrand G (1946) Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 12: 301-320

- 33 Faughnan ME, Miletin MS, Dzaja N, Bayoumi AM, Hyland RH (2001) Screening for pulmonary arteriovenous malformations. 4th HHT Scientific Conference, Tenerife, Canary Islands
- 34 Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous MEM, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C, Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJJ, White RI, Young LH, Zarrabeitia R (2011) International guidelines for the diagnosis and the management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 48: 73-87
- 35 Feinstein JA, Moore P, Rosenthal DN, Puchalski M, Brook MM (2002) Comparison of contrast echocardiography versus cardiac catheterization for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Cardiol* 89: 281-285
- 36 Ference BA, Shannon TM, White RI Jr, Zawin M, Burdge CM (1994) Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 106: 1387-1390
- 37 Fernández-L A, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, Bernabéu C, Botella LM (2006) Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF- β signaling pathway. *Clin Med Res* 4: 66-78
- 38 Fink C, Eichhorn J, Kiessling F, Bock M, Delorme S (2003) Zeitlich aufgelöste multiphasische 3D-MR-Angiographie zur Diagnostik des Lungengefäßsystems bei Kindern. *Rofo* 175: 929-935
- 39 Flower CD (1987): Imaging pulmonary arteriovenous malformations [editorial]. *Br Med J Clin Res Ed* 294: 1633-1634
- 40 Folz BJ, Wollstein AC, Alfke H, Dunne AA, Lippert BM, Görg K, Wagner H-J, Bien S, Werner JA (2004) The value of screening for multiple arterio-venous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a diagnostic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261: 509-516
- 41 Freeman JA, Woods TD (2008) Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3- to 5-beat rule. *Echocardiography* 25: 1127-1130
- 42 Gallione CJ, Scheessele EA, Reinhardt D, Duits AJ, Berg JN, Westermann CJJ, Marchuk DA (2000) Two common endoglin mutations in families with HHT in the Netherlands Antilles: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 107: 40-44
- 43 Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, Mitchell G, Drouin E, Westermann CJ, Marchuk DA (2004) A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 363: 852-859
- 44 Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, Reduzzi L, Grosso M, Pongiglione G, Pedrinazzi C, Lanzarini L, Portugalli V, Blotta P, Forner P, Boccardi E, Pagella F, Manfredi G, Olivieri C, Zambelli A, Danesino C, Inama G (2009) Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? *Eur J Echocardiogr* 10: 513-518
- 45 Geisthoff, UW, Sittel, C, Plinkert PK (2006), Contact endoscopic findings in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Head Neck* 28: 56-63

- 46 Geisthoff UW, Maune S, Schneider G (2011) Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Rendu-Osler-Weber) als Beispiel einer seltenen Erkrankung des HNO-Fachgebietes [Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease) as an Example of a Rare Disease Relevant for Oto-Rhino-Laryngology]. *Laryngo-Rhino-Otol* 90: 230-245
- 47 Van Gent MW, Post MC, Luermans JG, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Overtoom TT, Mager JJ (2009a) Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study. *Eur Respir J* 33: 85-91
- 48 Van Gent MWF, Post MC, Snijder RJ, Swaans MJ, Plokker HWM, Westermann CJ, Overtoom TT, Mager JJ (2009b) Grading of pulmonary right-to-left shunt with transthoracic contrast echocardiography. *Chest* 135: 1288-1292
- 49 Van Gent MW, Mager JJ, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Schonewille WJ, Thijs V, Post MC (2011) Relation between migraine and size of echocardiographic intrapulmonary right-to-left shunt. *Am J Cardiol* 107: 1399-1404
- 50 Gershon AS, Faughnan ME, Chon KS, Pugash RA, Clark JA, Bohan MJ, Henderson KJ, Hyland RH, White RI Jr. (2001) Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy. *Chest* 119: 470-477
- 51 Gossage JR, Kanj G. (1998) Pulmonary arteriovenous malformations: a state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 643-661
- 52 Goutman SA, Katzan IL, Gupta R (2013) Transcranial Doppler with bubble study as a method to detect extracardiac right-to-left shunts in patients with ischemic stroke. *J Neuroimaging* 23: 523-525
- 53 Goyen M, Debatin JF (2004) Gadopentetate dimeglumine-enhanced three-dimensional MRangiography: dosing, safety, and efficacy. *J Magn Reson Imaging* 9: 261-273
- 54 Gramiak R., Shah, PM (1968) Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 3: 356-366
- 55 Gray JAM (2004) New concepts in Screening. *Br J Gen Pract* 54: 292-298
- 56 Grimon G, André L, Bernard O, Raffestin B, Desgrez A (1994) Early radionuclide detection of intrapulmonary shunts in children with liver disease. *J Nucl Med* 35: 1328-1332
- 57 Grobner T (2006) Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1104-1108
- 58 Grolimund P (1986) Transmission of ultrasound through the temporal bone. In: Aaslid R (ed) *Transcranial Doppler Sonography*. Springer, Vienna, pp 10-21
- 59 Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. (1995) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333: 918-924
- 60 Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW (1995) Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 99: 519-524
- 61 Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H (1998) Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology* 50: 1423-1428
- 62 Hanes FM (1909) Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (Hereditary hemorrhagic telangiectasia) *Bull Johns Hopkins Hosp* 20: 63-73
- 63 Hashimoto K, Pritzker MS (1972) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Oral Surg* 34: 751-767
- 64 Heckmann JG, Niedermeier W, Brandt-Pohlmann M, Hilz MJ, Hecht M, Neundörfer B (1999) Detektion eines offenen Foramen ovale. *Med Klin* 94: 367-370

- 65 Iqbal M, Rossoff LJ, Steinberg HN, Marzouk KA, Siegel DN (2000) Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review. *Postgrad Med J* 76: 390-394
- 66 Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W (1994) A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke* 25: 1265-1267
- 67 Jauss M, Zanette E (2000) Detection of right to left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 10: 490-496
- 68 Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Guttmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kucherlapati R, Porteous ME, Marchuk DA (1996) Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 13: 189-195
- 69 Kervancioglu S., Davutoglu V, Ozkur A, Soyuncu S, Adaletli I, Sirikci A, Bayram MM (2004). Duplex sonography of the carotid arteries in patients with pure aortic regurgitation: pulse waveform and hemodynamic changes and a new indicator of the severity of aortic regurgitation. *Acta Radiol* 45: 411-416
- 70 Khalil A, Farres MT, Mangiapan G, Tassart M, Rigot JM, Carette MF (2000) Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis by contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Chest* 117: 1399-1403
- 71 Kjeldsen AD, Vase P, Green A (1999a) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 245: 31-39
- 72 Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P (1999b) Pulmonary Arteriovenous Malformations: Screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 116: 432-439
- 73 Klötzsch C, Janssen G, Berlitz P (1994) Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology* 44: 1603-1606
- 74 Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, Malkoff MD, Alexandrov AV, Frey JL (2007) Effect of body positioning during transcranial Doppler detection of right-to-left shunts. *European Journal of Neurology* 14: 1035-1039
- 75 Laub G, Gaa J, Drobnitzky M (1998) Techniken der Magnetresonanztomographie (1998) *Siemens Electro Medica* 66: 62-70
- 76 Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, Drobninski G, Thomas D, Grosgeat Y (1988) Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 318: 1148-1152
- 77 Lee WL, Graham AF, Pugash RA, Hutchison SJ, Grande P, Hyland RH, Faughnan ME (2003) Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 123: 351-358
- 78 Legg W (1876) A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet* 2: 856-857
- 79 Letteboer TGW, Mager JJ, Snijder RJ, Koeleman BPC, Lindhout D, Ploos van Amstel JK, Westermann CJJ (2006) Genotype-phenotype relationship in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 43: 371-377
- 80 Leung DA, Debatin JF (1997) Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol* 7: 981-989
- 81 Mager JJ, Westermann CJ (2000) Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol* 136: 732-734

- 82 Mahmoud M , Allinson KR , Zhai Z, Oakenfull R, Ghandi P, Adams RH, Fruttiger M, Arthur HM (2010) Pathogenesis of arteriovenous malformations in the absence of endoglin. *Circ Res* 106: 1425-1433
- 83 Manawadu D, Vethanayagam D, Saqquq M, Derksen C, Choy J, Khan K (2011) Screening for right-to-left shunts with contrast transcranial Doppler in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 42: 1473-1474
- 84 Marber MS, deBelder MA, Pumphrey CW, Leech G, Camm AJ (1992) Transesophageal echocardiography in the diagnosis of paradoxical embolism. *Int J Cardiol* 34: 283-288
- 85 Marziniak M, Jung A, Guralnik V, Evers S, Prudlo J, Geisthoff UW (2009) An association of migraine with hereditary haemorrhagic telangiectasia independently of pulmonary right-to-left shunts. *Cephalalgia* 29: 76-81
- 86 McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrel J, McCormick MK, Pericak-Vance MA, Heutink P, Oostra BA, Haitjema T, Westermann CJJ, Porteous ME, Guttmacher AE, Letarte M, Marchuk DA (1994) Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8: 345-351
- 87 Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, Hasan DM, Zanaty M, Theofanis T, Ding D, Tjoumakaris SI, Dumont AS, Ghobrial GM, Kung D, Rosenwasser RH, Chalouhi N (2015) Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 167-175
- 88 Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY-Z, White RI Jr. (2000) Pulmonary arteriovenous malformations: Cerebral ischemia and neurological manifestations. *Neurology* 55: 959-964
- 89 Nanthakumar K, Graham AT, Robinson TI, Grande P, Pugash RA, Clarke JA, Hutchison SJ, Mandzia JL, Hyland RH, Faughnan ME (2001) Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Am Heart J* 141: 243-246
- 90 Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Adachi S, Hirota S, Sugimura K (2002) Contrast-enhanced MR perfusion imaging and MR angiography: utility for management of pulmonary arteriovenous malformations for embolotherapy. *Eur J Radiol* 41: 136-146
- 91 Osler W (1901) On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 12: 333-337
- 92 Pasculli G, Sallustio G, Sabba C (2006) The need for an interdisciplinary network of investigations on HHT. *Curr Pharm Des* 12: 1249-1251
- 93 Pierucci P, Murphy J, Henderson KJ, Chyun DA, White RI Jr (2008) New definition and natural history of patients with diffuse pulmonary arteriovenous malformations: twenty-seven-year experience. *Chest* 133: 653-661
- 94 Pilcher J, Blomley M, Shovlin C, Eckersley JAR, Hamilton G, Harvey C, Lynch M, Patel N, Cosgrove D, Butler-Barnes J (2001) Detection and quantification of pulmonary arteriovenous shunts using an ultrasound contrast agent. 4th HHT Scientific Conference. Tenerife, Canary Islands
- 95 Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM (1989) Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 32: 291-297
- 96 Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. (2006) Clinical and Anatomical Outcomes of Pulmonary AVM Embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 17: 35-45

- 97 Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ (1992) Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Genet* 29: 527-530
- 98 Post MC, Budts W (2006) The relationship between migraine and right-to-left shunt: Fact or fiction? *Chest* 130:896-901
- 99 Post MC, van Gent MW, Plokker HW, Westermann CJ, Kelder JC, Mager JJ, Overtoom TT, Schonewille WJ, Thijs V, Snijder RJ (2009) Pulmonary arteriovenous malformations associated with migraine with aura. *Eur Respir J* 2009; 34: 882-887
- 100 Prager RL, Laws KH, Bender HW Jr. (1983) Arteriovenous fistula of the lung. *Ann Thorac Surgery* 36: 231-239
- 101 Reilly PJ, Nostrant TT (1984) Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 79: 363-367
- 102 Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C (1992) Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology* 182: 809-816
- 103 Rendu H (1896) Epistaxis repetees chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Gaz Hop Civ Mil* 135: 1322-1323
- 104 Ritscher D, Igual, Rüttimann SR, Turina J, Russi EW (1999) Pulmonale arteriovenöse Malformationen. *Schweiz Med Wochenschr* 129: 1970-1977
- 105 Römer W, Burk M, Schneider W (1992) Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). *Dtsch med Wschr* 117: 669-675
- 106 Sabbà, C, Pasculli G, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Memeo M, Dicuonzo F, Guanti G (2007) Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost* 5: 1149-1157
- 107 Saura D, de la Morena G, Valdés-Chávarri M (2007) Femoral versus antecubital vein contrast injection. *Eur J Echocardiography* 8: 416-417
- 108 Schneider GK, Uder M, Koehler M, Massmann A, Kirchin MA, Bücken A, Geithoff U (2008) MR angiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJR* 190: 892-901
- 109 Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, Wittich I, Babikian VL, Klingelhofer J (1999) Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 30: 1234-1239
- 110 Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Davalos A (1998) The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke: a case-control study. *Stroke* 29: 1322-1328
- 111 Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, Jackson JE, Hughes JM (1995) Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Q J Med* 8: 879-887
- 112 Shovlin CL, Letarte M (1999) Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 54: 714-729
- 113 Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H (2000) Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91: 66-67
- 114 Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, Jenkins IH, Benjamin AR, Ramadan H, Kulinskaya E (2008) Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 63:259-266

- 115 Shovlin CL, Chamali B, Santhirapala V, Livesey JA, Angus G, Manning R, Laffan MA, Meek J, Tighe HC, Jackson JE (2014a) Ischaemic strokes in patients with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia: associations with iron deficiency and platelets. *PLoS One* 9:e88812
- 116 Shovlin CL (2014b) Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 190:1217-1228
- 117 Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE (1976) Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 51: 81-84
- 118 Sluiter-Eringa H, Orié NG, Sluiter HJ (1969) Pulmonary arteriovenous fistula. Diagnosis and prognosis in noncomplaining patients. *Am Rev Respir Dis* 100:177-188
- 119 Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, Nemes A, Kamp O, Nihoyannopoulos P, Masani N, Feinstein SB, Ten Cate FJ (2007) The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 8: 2-12
- 120 Stehling MK, Niedermeyer M, Laub G (1997) Contrast medium enhanced magnetic resonance angiography, Theory, technique and practical implementation. *Radiologe* 37: 501-507
- 121 Sugiyama M, Sakahara H, Igarashi T, Takahashi M (2001) Scintigraphic evaluation of small pulmonary right-to-left shunt and therapeutic effect in pulmonary arteriovenous malformation. *Clin Nucl Med* 26: 757-760
- 122 Sutton HG (1864) Epistaxis as an indication of impaired nutrition, and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror* 1: 76981
- 123 Takahashi H, Matsubara S, Saito K, Bando M (2014) Good obstetric outcome after embolisation of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Planned pregnancy may also be important in this condition. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 54: 191
- 124 Thanigaraj S, Valika A, Zajarias A, Lasala JM, Perez JE (2005) Comparison of transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of right-to-left atrial shunting using agitated saline contrast. *Am J Cardiol* 96: 1007-1010
- 125 Thompson RD, Jackson J, Peters AM, Doré CJ, Hughes MB (1999) Sensitivity and specificity of radioisotope right-left shunt measurements and pulse oxymetry for the early detection of pulmonary arteriovenous malformations. *Chest* 115: 109-113
- 126 Topcuoglu MA, Palacios IF, Buonanno FS (2003) Contrast M-mode power Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: utility of submandibular internal carotid artery recording. *J Neuroimaging* 13: 315-323
- 127 Trerotola SO, Pyeritz RE (2010) PAVM embolization: an update. *AJR Am J Roentgenol* 195: 837-845
- 128 Ueki J, Hughes JM, Peters AM, Bellingan GJ, Mohammed MA, Dutton J, Ussov W, Knight D, Glass D (1994): Oxygen and ^{99m}Tc-MAA shunt estimations in patients with pulmonary arteriovenous malformations: effects of changes in posture and lung volume. *Thorax* 49: 327-331
- 129 Vase P, Holm M, Arendrup H (1985) Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Med Scand* 218: 105-109

- 130 Velthuis S, Buscarini E, van Gent MWF, Gazzaniga P, Manfredi G, Danesino C, Schonewille WJ, Westermann CJJ, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC (2013) Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications; a striking association. *Chest* 144: 542-548
- 131 Velthuis S, Buscarini E, Mager JJ, Vorselaars VM, van Gent MW, Gazzaniga P, Manfredi G, Danesino C, Diederik AL, Vos JA, Gandolfi S, Snijder RJ, Westermann CJ, Post MC (2014) Predicting the size of pulmonary arteriovenous malformations on chest computed tomography: a role for transthoracic contrast echocardiography. *Eur Respir J* 44: 150-159
- 132 Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, Snijder RJ, Mager JJ, Post MC (2015) Clinical Implications of Pulmonary Shunting on Saline Contrast Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 28: 255-263
- 133 Vettukattil JJ, Slavik Z, Lamb RK, Monro JL, Keeton BR, Tsang VT, Aldous AJ, Zivanovic A, Johns S, Lewington V, Salmon AP (2000) Intrapulmonary shunting may be a universal phenomenon in patients with the superior cavopulmonary anastomosis: a radionuclide study. *Heart* 83: 425-428
- 134 Weber F (1907) Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 3: 160-162
- 135 Weik C, Johanns W, Janssen J, Greiner L (2000) Leber und hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). *Z Gastroenterol* 38: 31-37
- 136 Weinberger SE, Drazen JM (2005) Störungen der Lungenfunktion. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (eds), Harrison TR. *Harrisons Innere Medizin* 16th ed., Abw Wissenschaftsverlag, Berlin, pp 1610-1611
- 137 Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, de Coteau PA (2003) The prevalence and manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet* 116: 324-328
- 138 White RI Jr, Lynch-Nyhan A, Terry P, Buescher PC, Farmlett EJ, Charnas L, Shuman K, Kim W, Kinnison M, Mitchell SE (1988) Pulmonary arteriovenous malformations: techniques and long-term outcome of embolotherapy. *Radiology* 169: 663-669
- 139 White RI Jr (1992) Pulmonary arteriovenous malformations: How do we diagnose them and why is it important to do so? *Radiology* 182: 633-635
- 140 White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA (1996) Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 7: 787-804
- 141 White R Jr, Pollak JS (2006) Controlled delivery of pushable fiberoptic coils for embolotherapy for large vessel embolotherapy. In: Golzarian J, Sun S, Sharafuddin M (eds) *Vascular embolotherapy: a comprehensive approach. Volume 1: General Principles, Chest, Abdomen, and Great Vessels*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, p 38
- 142 Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG (2000) Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 92: 779-784
- 143 Wilson JMG, Jungner G (1968) Principles and practice of screening for disease. Public Health. Paper No. 34. Geneva: WHO, 1968, p 163
- 144 Wingen MJ, Günther RW (1998) Pulmonale arteriovenöse Fisteln. *Deutsches Ärzteblatt* 20: 1129-1133
- 145 Woods TD, Harmann L, Purath T, Ramamurthy S, Subramanian S, Jackson S, Tarima S (2010) Small – and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. *Chest* 138: 264-269

- 146 Wu CT, Han K, Guo ZN, Yang Y, Gao YS, Bai J, Xing YQ (2015) Effects of Patient Position on Right-to-Left Shunt Detection by Contrast Transcranial Doppler. *Ultrasound Med Biol* 41: 654-658
- 147 Yeung M, Khan KA, Antecol DH, Walker DR, Shuaib A (1995) Transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography in the investigation of pulmonary arteriovenous malformation in patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia presenting with stroke. *Stroke* 26: 1941-1944
- 148 Zukotynski K, Chan RP, Chow CM, Cohen JH, Faughnan ME (2007) Contrast echocardiography grading predicts pulmonary arteriovenous malformations on CT. *Chest* 132: 18-23

7. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1: Kriterien des United Kingdom National-Screening-Committee für Brauchbarkeit, Effektivität und Eignung eines Screening-Programms
- Tab. 2: Shuntgrößenabschätzung in der CE-US
- Tab. 3: Topogramm und Testbolus
- Tab. 4a: Gegenüberstellung der Befunde aus CE-US und CE-MRA
- Tab. 4b: Gegenüberstellung der retrospektiv korrigierten Befunde aus CE-US und CE-MRA
- Tab. 5: Statistische Gütekriterien der CE-US unter Verwendung der CE-MRA als Referenzmethode
- Tab. 6: Vergleich von geschätzter Shuntgröße (CE-US) mit den PAVM-Zahlen in CE-MRA und PA
- Tab. 7: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit Größe der jeweils größten PAVM (CE-MRA)
- Tab. 8: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit Summe aller PAVM-Durchmesser (CE-MRA)
- Tab. 9: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit PAVM-Fläche (CE-MRA)
- Tab. 10: Korrelation geschätzte Shuntgröße (CE-US) mit PAVM-Anzahl (CE-MRA)
- Tab. 11: Demographische Daten, übrige Manifestationen und PAVM in der CE-MRA
- Tab. 12: Demographische Daten, übrige Manifestationen und PAVM in der CE-US
- Tab. 13: Gegenüberstellung Symptome mit Vorhandensein von PAVM in der CE-MRA bzw. CE-US

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1: Entstehung einer arteriovenösen Malformation
- Abb. 2: Teleangiektasien
- Abb. 3: Kontaktendoskopie einer Teleangiektasie der Wangenschleimhaut
- Abb. 4: B-Bild, Farbfluss und PW-Doppler der linken Arteria carotis communis bei Vorliegen einer PAVM vor und nach Kontrastmittelgabe
- Abb. 5: PAVM in der CE-MRA, globale Übersichts-DSA, selektive Darstellung und nach Verschluss mittels Amplatzer-Plug
- Abb. 6: Verteilung der geschätzten Shuntgrößen (CE-US)
- Abb. 7: PAVM-Zahl (CE-MRA) und Geschlecht
- Abb. 8: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und neurologische Symptome
- Abb. 9: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und Zephalgien
- Abb. 10: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und Dyspnoe
- Abb. 11: Geschätzte Shuntgrößen (CE-US) und Trommelschlegelfinger

9. ANHANG

Standardisierte Checkliste

Name, Vorname, Geb.-Datum:

| | Notwendig | Termin | Durchgeführt |
|----------------------------------|-----------|--------|--------------|
| Anamnese | X | | |
| Heredität | X | | |
| Rez. Epistaxis | X | | |
| Viszerale Läsionen | X | | |
| PAVM | X | | |
| HAVM | X | | |
| CAVM | X | | |
| GIT-Blutungen | X | | |
| Teleangiektasien | X | | |
| Untersuchung | X | | |
| HNO-Spiegel-US | X | | |
| inkl. Konjunktiven, Hände | | | |
| Photodokumentation | | | |
| Videodokumentation | | | |
| Abklärung PAVM | X | | |
| MRA Pulmo | | | |
| Echobubble | | | |
| SaO2 lieg + st. | | | |
| Sonstiges | | | |
| Abklärung HAVM | | | |
| Abd. Sonographie | | | |
| Sonstiges | | | |
| Abklärung CAVM | X | | |
| MRA Hirn | | | |
| Sonstiges | | | |
| Abklärung Darm | | | |
| Hämoccult | | | |
| ÖGD | | | |
| Coloskopie | | | |
| Sonstiges | | | |
| Blutentnahme für Genetik | (X) | | |
| Kapillarmikroskopie | (X) | | |
| Augenklinik | (X) | | |
| Behandlung | | | |
| Endonasal | | | |
| Kutan | | | |
| Pulmo-Embolisation | | | |
| Sonstiges | | | |
| Sonstiges | | | |

Abkürzungen:

rez. = rezidivierend

PAVM = pulmonale arteriovenöse Malformation(en)

HAVM = hepatische arteriovenöse Malformation(en)

CAVM = zerebrale arteriovenöse Malformation(en)

GIT = gastrointestinal

HNO = Hals-Nasen-Ohren

US = Ultraschall

abd. = abdominell

MRA = Magnetresonanz-Angiographie

ÖGD = Ösophagoduodenoskopie

SaO₂ lieg + st. = Sauerstoffsättigung liegend und stehend

10. VERÖFFENTLICHUNGEN

Vorträge

Geisthoff U, Schulze A (2006) Kernspinalangiographie und zervikale Dopplersonographie zum Screening auf pulmonale arteriovenöse Malformationen beim Morbus Osler. Jahrestagung 2006 der Morbus Osler-Selbsthilfe e.V. – bundesweit - unter Schirmherrschaft von Prof. R. I. White. Grevenbroich.

Schulze A, Schneider G, Geisthoff U (2008) Kernspinalangiographie und zervikale Dopplersonographie zum Screening auf pulmonale arteriovenöse Malformationen beim Morbus Osler. 49. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. 09. - 12. April 2008, Lübeck; Veröffentlichung des Abstracts: s.u.

Geisthoff U, Schulze A, Schneider G (2008) Kernspinalangiographie und zervikale Dopplersonographie zum Screening auf pulmonale arteriovenöse Malformationen beim Morbus Osler. 79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 30.04.-04.05.2008, Bonn; Veröffentlichung des Abstracts: s.u.

Publikationen

Schulze A, Schneider G, Geisthoff U (2008): Kernspinalangiographie und zervikale Dopplersonographie zum Screening auf pulmonale arteriovenöse Malformationen beim Morbus Osler. *Pneumologie* 62: P6, DOI: 10.1055/s-2008-1074139

Geisthoff UW, Schulze A, Schneider G (2008) Kernspinalangiographie und zervikale Dopplersonographie zum Screening auf pulmonale arteriovenöse Malformationen beim Morbus Osler. Abstractband zur 79. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 30.04.-04.05.2008, Bonn. Rheinware Verlag, Mönchengladbach, ISBN 978-3-938975-18-3, S. 52 und in

German Medical Science GMS Publishing House; 2008. Doc 08hnod122 (<http://www.egms.de/static/de/meetings/hnod2008/08hnod122.shtml>)

Yanna-Schulze A, Schneider G, Massmann A, Gräber S, Geisthoff UW (2015) Carotid ultrasound for pulmonary arteriovenous malformation screening. *Open Medicine* 10: 285-293, ISSN (Online) 2391-5463, DOI: [10.1515/med-2015-0040](https://doi.org/10.1515/med-2015-0040), May 201 (→ siehe nachfolgende Seiten) (Impact Factor 2013: 0.209)

Research Article

Open Access

Anita Yanna-Schulze*, Günther Schneider, Alexander Maßmann, Stefan Gräber, Urban W. Geithoff

Carotid ultrasound for pulmonary arteriovenous malformation screening

Abstract: Objective: In patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) can cause serious neurological complications. Our aim was to evaluate the potential of contrast-enhanced Doppler ultrasound (CE-US) of the common carotid artery as a screening test for detection of PAVMs. Methods: A total of 124 consecutive patients with HHT or a positive family history underwent screening for PAVMs with CE-US and thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA). CE-US was performed after receiving (D)-galactose microparticulate, and CE-MRA with gadobenate dimeglumine. Twenty-five patients with confirmed PAVMs were referred to conventional pulmonary catheter angiography (PA). Findings on CE-US and CE-MRA were evaluated using contingency tables and McNemar's test. Results: Using CE-MRA as the reference test, CE-US had a sensitivity of 100%, a specificity of 87%, and a negative predictive value of 100%. In 25 patients who underwent PA, PAVMs that had been diagnosed on CE-US and CE-MRA were confirmed. Of the PAVMs detected by CE-MRA, 24% were not identified on PA. Conclusion: CE-US is a simple, minimally invasive screening method that can easily be performed in different

settings. CE-US can predict PAVMs with high probability of success. CE-US may be a simple alternative to transthoracic echocardiography in the assessment of PAVMs in certain HHT-patients.

Keywords: Hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arteriovenous malformation, screening, contrast-enhanced ultrasound

DOI 10.1515/med-2015-0040

Received: December 19, 2014; accepted: April 4, 2015

1 Introduction

Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) occur in up to 50% of patients suffering from hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) [1, 2], also known as Osler-Weber-Rendu disease. PAVMs are abnormally dilated vessels resulting in right-to-left shunts.

After remaining asymptomatic for years, PAVMs can suddenly cause life-threatening complications, such as paradoxical embolism leading to neurological problems, including brain abscess and stroke, or lung hemorrhage [3-5]. PAVMs can enlarge over time [5, 6], especially during pregnancy [7, 8]. PAVMs with a feeding artery ≥ 3 mm require transcatheter coiling [1, 3, 9, 10].

In accordance with the international guidelines for the diagnosis and management of HHT, the consensus is that patients with suspected or confirmed HHT should be screened for PAVMs [1].

Contrast-enhanced transthoracic echocardiography has been shown to be the most sensitive screening method for detection of PAVMs among the non-invasive screening methods available [2, 11-15], and it is recommended for initial screening, followed by chest computed tomography (CT) [1].

*Corresponding author: Anita Yanna-Schulze, Department of Cardiology, Städtisches Krankenhaus Pirmasens gGmbH, Pettenkoferstr. 22, 66955 Pirmasens, Germany, Tel: 0049-6331-714-1266, E-mail: yanna-schulze@kkt-pirmasens.de

Günther Schneider, Medical Faculty of the Saarland University, 66421 Homburg/Saar, Germany

Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Saarland University Hospital, 66421 Homburg/Saar, Germany

Alexander Maßmann, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Saarland University Hospital, 66421 Homburg/Saar, Germany

Stefan Gräber, Department of Medical Biometry, Epidemiology and Medical Informatics, Saarland University Hospital, 66421 Homburg/Saar, Germany

Urban W. Geithoff, Department of Otorhinolaryngology, Essen University Hospital, 45147 Essen, Germany

Other screening methods include radionuclide perfusion [16], and gas exchange or pulse oximetry methods [13, 16]. Due to different reference methods used, comparison of sensitivities is problematic.

In the present study, echo-enhanced Doppler ultrasound (CE-US) of the common carotid artery (Fig. 1) was compared to thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA) (Fig. 2) and conventional pulmonary angiography (PA) to evaluate its efficacy as a screening procedure for PAVMs.

2 Material and methods

2.1 Study design

Overall, 124 patients aged 9–79 years (median 46 years, mean 47 years, standard deviation 15 years) underwent screening by CE-US and CE-MRA. The majority were females (54 males, 70 females). PA was performed in 25 of the 124 patients aged 21–67 years (median 46 years, mean 47 years, standard deviation 14 years) comprising 17 females and 8 males.

Patients were diagnosed with HHT based on the Curaçao criteria as agreed upon by the Scientific Advisory

Board of HHT Foundation International in 2000 [17], or were first-degree relatives of affected individuals. The

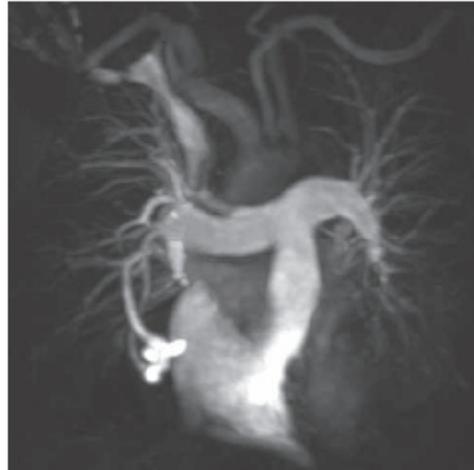


Figure 2: Pulmonary arteriovenous malformation on CE-MRA. The CE-MRA scan shows a typical simple PAVM in the middle lobe. The diameter of the feeding pulmonary artery is 4 mm.

PAVMs = pulmonary arterio-venous malformations, TAE = telangiectasia, GI-TAE = gastro-intestinal telangiectasia, CVMs = cerebral vascular malformations, HVMs = hepatic vascular malformations

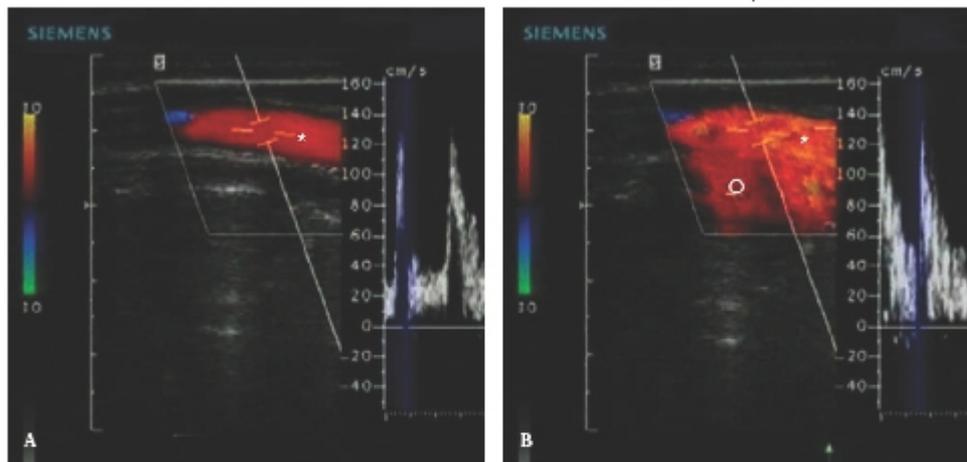


Figure 1 a-b: Pulmonary arteriovenous malformation on CE-US

B-mode, color flow and pulsed-wave Doppler of the left common carotid artery (circle) of a patient with a PAVM is demonstrated before (a) and after (b) contrast injection.

The figure illustrates the perivascular opacification color blooming artifact (asterisk) and an increased peak velocity on spectral Doppler after application of a contrast agent.

study is based on data generated between January 1998 and April 2006.

According to the study protocol, data was collected anonymously. Informed consent for the clinical tests has been obtained from all individuals included in this study. The research complies with all relevant national regulations and institutional policies, is in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, and has furthermore been approved by the authors' institutional review board. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CE-US was performed and interpreted by one physician who was blinded to the results of CE-MRA. The CE-MRA scans were interpreted by two experienced radiologists who were not made aware of the results of CE-US. Patients with technically accessible PAVMs on CE-MRA were referred to PA. Four experienced radiologists performed and analyzed the examinations. Patients were followed-up depending on PAVM-size. In patients with confirmed PAVM-diameter < 5 mm, CE-MRA was recommended after one year. Catheter angiography was repeated after reexamination and relevant progression of PAVM. PAVMs with a diameter ≥ 5 mm were treated, even if the feeding artery was < 3 mm. In the present study, the PAVMs treated had minimal feeding artery diameters measuring between 1 and 2 mm. PAVMs with more than 1 feeding artery were defined as complex PAVMs.

2.2 Examination Protocol

Contrast-enhanced ultrasound of the common carotid artery (CE-US)

CE-US of the common carotid artery was performed using a Sonoline Elegra (Siemens Medical Systems, Issaquah, Washington) with a 75 MHz linear array transducer. Patients were positioned in a 30-degree upright position. After 30 seconds of displaying a baseline signal, a bolus of 10 ml D-galactose microparticulate (Echovist(R)-300; Schering, Germany), a contrast agent not crossing the pulmonary capillary bed, was injected over 10 seconds into an intravenous catheter placed in the median cubital vein of the right arm. If that was not possible, Echovist(R) was injected into an intravenous catheter in the left arm. In a few cases, only one of the carotid arteries was accessible. In the presence of shunting, the injected contrast agent leads to an increase of echo

reflex, characteristically presenting as acoustic crackles. Shunt classification was based on the quantity of crackles counted, by the increase of opacification of the common carotid artery, and by the broadening of the spectral curve (Fig. 1). In the case of shunting, color flow shows the so-called blooming artifact outside the vessel, typically occurring when using contrast medium. This is caused by an increase of the Doppler signal intensity and can be avoided by reducing the color gain. After application of the contrast agent, a higher peak velocity was observed on spectral Doppler. Microbubble destruction may furthermore cause an accumulation of high-intensity spikes.

Up to 10 acoustic events were counted. For larger numbers, the amount of crackles was estimated. In ambiguous cases, a video recording was used to re-evaluate questionable results at a later time. The period of latency between giving Echovist(R) and its appearance in the carotid artery was not documented. The cut-off time of two minutes was sufficient to document the arrival of contrast material. A positive finding on CE-US was defined as contrast agent reaching the common carotid arteries, causing an optical increase in contrast and multiple (> 10) crackles. An uncertain result was characterized by an indefinite increase in signal amplification, while 1-10 crackles were audible. If crackles were not audible and an increase in signal intensity was not noticed, the result was defined as negative. Subsequently, indefinite and positive results were combined as "positive results" and compared with negative results, presuming that microscopic PAVMs may account for an unknown number of indefinite results. All examinations were video recorded.

Among the positive findings, an estimation of shunt-size was attempted by the number of crackles.

2.3 Thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography (CE-MRA)

All patients underwent unenhanced and dual-phase thoracic CE-MRA (gadobenate dimeglumine 0.1 mmol/kg body weight) on a 1.5 T scanner (Magnetom Vision or Magnetom Sonata; Siemens Medical, Germany) under breath-hold, using a 3D gradient-echo sequence (repetition time 4.6 ms, echo time 1.8 ms; flip angle 30°; matrix 160-180 × 512; field of view 320 × 450-500 mm in coronal orientation; slab thickness 120-160 mm; reconstructed slice thickness 1.8-2.2 mm) with asymmetric k-space acquisition in which the center of k-space was acquired during the first third of the sequence.

2.4 Pulmonary catheter angiography (PA)

PA was performed in 25 patients with positive findings on CE-MRA and who required treatment of PAVMs on an Axiom Artis (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) angiography system using iomeprol (Iomeron(R); Bracco Imaging SpA, Milan, Italy) as a contrast agent. Embolizations were performed with nester(R) platinum embolization coils (Cook Medical, Mönchengladbach, Germany – Cook Ireland Ltd. Europe, Limerick, Ireland).

2.5 Statistical analysis

The data comparing CE-US, CE-MRA and PA were presented descriptively (Table 1). The results of CE-US and CE-MRA were compared using a contingency table (Table 2). CE-MRA was used as the reference method to calculate sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for CE-US with a 95% confidence interval (Table 3). Using McNemar's and McNemar-Bowker's test, the estimated shunt-sizes on CE-US and the number or diameter of shunts on CE-MRA were correlated (data not provided). The presence of PAVMs was correlated with age and gender, using Chi-square test.

3 Results

Results on CE-US and CE-MRA correlated in 112 of the 124 patients screened (Table 2). Twelve of the 124 patients had positive findings on CE-US but a negative result on

CE-MRA. Table 3 gives values for sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for CE-US with a 95% confidence interval. As illustrated by Tables 2 and 3, CE-US predicts PAVMs with high probability of success. A statistical association between the estimated shunt-sizes on CE-US and the number or diameter of shunts on CE-MRA could be determined.

Global (n = 21) or selective (n = 4) PA was performed in 25 of 124 patients who required treatment of PAVMs. CE-US was positive in all 25 cases (Table 1). Due to performing selective angiography of only one lung in 4 patients, 15 PAVMs in the contralateral lung were not in the field of view, leaving 66 of 81 PAVMs shown on CE-MRA for direct comparison between CE-MRA and PA. Sixteen of these 66 PAVMs (24%) between 3 and 12 mm were not identified by PA.

Table 4 shows the distribution of age, gender, other HHT-related manifestations and positive family history. There were no statistical associations between age and presence of PAVMs or gender and presence of PAVMs.

Table 2: Comparison of findings on CE-MRA with findings on CE-US

| | | CE-MRA | | Total |
|-------|----------|----------|----------|------------|
| | | Positive | Negative | |
| CE-US | Positive | 31 (25%) | 12 (10%) | 43 (35%) |
| | Negative | 0 (0%) | 81 (65%) | 81 (65%) |
| Total | | 31 (25%) | 93 (75%) | 124 (100%) |

Footnote: n = number; CE-US = contrast-enhanced ultrasound of the common carotid artery; CE-MRA = thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography

Table 1: Comparison of estimated PAVM-size on CE-US with PAVM-number on CE-MRA and PA

| Estimated shunt-size on CE-US | Matching number of PAVMs on CE-MRA and PA | | Number of Patients undergoing CE-US, CE-MRA and PA | Number of PAVMs | |
|-------------------------------|---|----|--|-----------------|----|
| | Yes | No | | CE-MRA | PA |
| Small | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 |
| Moderate | 3 | 5 | 8 | 20 | 14 |
| Large | 8 | 5 | 13 | 33 | 26 |
| Uncertain | 1 | 1 | 2 | 10 | 8 |
| Total | 13 | 12 | 25 | 66 | 50 |

Caption: PAVMs were diagnosed according to CE-US in all 25 patients. Comparing CE-MRA with PA, 16 out of 63 PAVMs were not identified on PA in 12 patients. In 13 patients, results on CE-MRA and PA corresponded. Shunt classification was based on the quantity of crackles counted. Estimation of shunt-size was not possible in 2 patients.

Footnote: CE-US = Contrast-enhanced ultrasound of the common carotid artery, CE-MRA = thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography, PA = pulmonary catheter angiography, PAVMs = pulmonary arterio-venous malformations.

Table 3: Diagnostic test evaluation of CE-US using CE-MRA as basis for the calculations.

| Test characteristics | Value [%] | 95% confidence interval [%] |
|---------------------------|-----------|-----------------------------|
| Sensitivity | 100.0 | 88.7 to 100.0 |
| Specificity | 87.1 | 78.5 to 93.1 |
| Positive predictive value | 72.1 | 56.3 to 84.7 |
| Negative predictive value | 100.0 | 95.5 to 100.0 |

Footnote: CE-US = contrast-enhanced ultrasound of the common carotid artery; CE-MRA = thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography

Table 4: Age, gender, other manifestations and positive family history

| CE-MRA | Age [years] | | | Gender | | Recurrent epistaxis | TAE | GI-TAE | CVMs | HVMs | Positive family history |
|----------|-------------|---------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|-------------|------------|-----------|------------|-------------------------|
| | < 40 | ≥ 40 and < 55 | ≥ 55 | female | male | | | | | | |
| No PAVMs | 26 21% | 32 26% | 35 28% | 53 43% | 40 32% | 82 74% | 83 73% | 15 56% | 1 33% | 16 84% | 56 72% |
| PAVMs | 7 6% | 15 12% | 9 7% | 15 12% | 16 13% | 29 26% | 30 27% | 12 44% | 2 67% | 3 16% | 22 28% |
| Total | 33 27% | 47 38% | 44 35% | 68 55% | 56 45% | 111 100% | 113 100% | 27 100% | 3 100% | 19 100% | 78 100% |

Footnote: CE-MRA = thoracic contrast-enhanced magnetic resonance angiography.

4 Discussion

PAVMs can result in serious neurological complications when left untreated [2, 12]. Screening for PAVMs in HHT-patients has been undisputed [1]. Only with the introduction of the international guidelines for the diagnosis and management of HHT [1], a gold standard was defined. At the outset of our data collection, only limited data on the sensitivity of different methods were available. PA was among the methods with the highest sensitivity for the diagnosis of PAVMs but because of its invasiveness, only performed when treatment was required [12, 18].

An adequate screening tool ought to be easily available, broadly applicable, inexpensive and simple. In the present investigation, Doppler ultrasound of the common carotid artery with Echovist(R) was chosen as an initial screening tool based on those criteria. It is a simple, widely available examination that can be performed within 10-15 minutes. By using the common carotid arteries as easily accessible target vessels, better reproducibility was expected than by contrast-enhanced ultrasound, using transcranial Doppler, transesophageal or transthoracic echocardiography. Echovist(R) was selected as a well-tolerated contrast medium with few side effects. Reactions occur in less than 5%, mainly paresthesia at the injection site, dysgeusia and vasovagal reactions

(Echovist(R)-300 [package insert]; Berlin, Germany; Schering, 1999). Agitated saline can be used as an alternative contrast agent. However, bubble size is not predictable, and paradoxical embolism may occur. Furthermore, a lower sensitivity of transcranial Doppler for detecting right-to-left shunts is reported when using agitated saline [19]. Paradoxical air embolism is unlikely when using Echovist(R), as the size of microbubbles remains consistent [20].

Analogous to the 3-cardiac cycle rule on transthoracic echocardiography, which suggests an extracardiac shunt when microbubbles appear in the left atrium after 3 beats from opacification of the right atrium [21], contrast medium is also expected to reach the carotid arteries after a latency period. Distinction between cardiac or pulmonary shunts, using CE-US, was not routinely attempted. Interestingly, the timing of left heart contrast entry during transthoracic echocardiography, used to distinguish intracardiac from pulmonary shunts, has been shown to be unreliable [22]. In contrast to transthoracic echocardiography, obesity, emphysema, chest deformities or post-radiation therapy do not adversely affect the quality of examination results [23]. A sufficient acoustic bone window, as required for the performance of transcranial Doppler is not necessary. Sedation is not required. Hence,

an effective Valsalva maneuver can easily be performed, but may lead to artifacts, due to laryngeal movements.

Accessibility of the common carotid arteries should pose no difficulty. The common carotid artery which allowed a better visibility was chosen for examination. No striking difference was noticed between the two sides, and therefore this parameter is not included. In accordance, Draganski et al. [24] report that in the detection of cardiac right-to-left shunts, no significant differences between high-intensity transient signal counts in the right and left middle cerebral arteries were found.

Patients' movements during the examination do have an impact on the clinician's ability to interpret result. Positioning in a 30-degree upright position seems to be favorable. In an upright position, perfusion to the lungs' bases improves, whereas in the supine position the bases where the majority of PAVMs are located [13] are less well perfused. Sensitivity on CE-US may consequently be improved by scanning the patient upright [25, 26].

As confirmatory tests we chose CE-MRA and PA. There is no reference arm against CT but considering the cumulative effects of life-time radiation exposure in HHT patients, CE-MRA was preferred. We aimed to avoid ionizing radiation and potentially nephrotoxic iodinated contrast media, especially with regard to children, women of child-bearing age, and renally impaired persons. For the same reasons, negative results on CE-US and CE-MRA were not routinely controlled by PA. Only 25 of 31 patients with positive results on CE-MRA and CE-US, who required therapy, were physically able and willing to undergo PA. In 25 patients, PA confirmed positive results on CE-US but 24% of PAVMs were not detected on PA. Subsequently, diagnostic accuracy may not have been fully determined by this investigation. Additionally, the findings of Schneider et al. [27] suggest that CE-MRA is a technique superior to PA because it permits the detection of significantly more PAVMs. On these grounds, CE-MRA was used as the reference test for CE-US, and the data comparing CE-US, CE-MRA and PA were presented descriptively (Table 1).

The results of the present study demonstrate that CE-US is a sensitive screening method for the detection of PAVMs. CE-US correlated with CE-MRA in 112 of 124 cases (Table 2). No PAVMs identified by CE-MRA were failed to be diagnosed by CE-US. Shunts were classified by estimated size on CE-US, based on a study presented by Pilcher et al. [25], who found a strong correlation between the microbubble-count on CE-US with the radionuclide shunt result. Our data comparing the estimated shunt-sizes on CE-US with the number and diameters of PAVMs on CE-MRA support these findings. Recent studies

report that small shunts on transthoracic echocardiography may be without clinical relevance [28, 29]. Contrary to this, our findings indicated that shunts classified small on CE-US had therapeutic implication. Positive and indefinite results on CE-US require immediate further testing and possibly treatment. Negative findings were negative on all confirmatory tests. In these cases, regular long-term follow-up is sufficient. As expected, CE-US showed more positive findings than CE-MRA. In 12 cases results on CE-US were positive while CE-MRA was negative. The 12 patients with discrepant results were contacted to arrange for follow-up examinations. However, due to a large geographical recruitment area, these patients could not consistently be followed up at our institution. Nine of the 12 patients were classified indefinite on CE-US: on reflection, seven patients with indefinite results probably should have been classified negative due to likely artifacts. The remaining two patients who were classified indefinite were suspected to have cardiac shunting. As a precaution, all cases with indefinite result were counted as positives. Three of the 12 patients with discrepant results were categorized positive on CE-US: on the first patient, transcatheter embolotherapy had been performed several times at another institution prior to our screening with CE-MRA and CE-US. After completion of the study, the patient underwent a partial lung resection at another institution which showed diffuse PAVMs of microscopic size. After the intervention, the patient's main symptom, lung hemorrhage, ceased. Since then the patient has had no further follow-up. The discrepant result in the above mentioned patient with the diffuse PAVM suggests that his positive result on CE-US may have been due to remaining diffuse PAVMs of microscopic size. The second patient showed no symptoms. Although transesophageal echocardiography showed extracardiac shunting, the patient declined further follow-up examinations for PAVMs. The third patient with a positive result on CE-US had valvular transplants and suffered from dyspnea due to cardiac insufficiency. He was recommended further tests to rule out PAVMs, but because of his poor health, he decided against follow-up. He was under medical treatment at another institution that had no experience with HHT.

Discrepant results may be caused by several phenomena. If cardiac shunting is ruled out, positive findings on ultrasound-based examinations may represent microscopic PAVMs [11, 12, 14, 30, 31] or may even be physiological [30, 32]. Spontaneous regression of PAVMs has been described [33]. The Euler-Liljestrand mechanism or the absence of a Valsalva maneuver may also have contributed to discrepant results. Among the patients contacted for follow-up, one patient with a shunt graded

as indefinite on CE-US and negative result on CE-MRA showed development of a PAVM on CT within 6 years of the initial examinations. This may indicate that during CE-US and CE-MRA, a microscopic PAVM may already have been present. Therefore, patients with negative CE-MRA and positive CE-US should be recommended controls at close intervals by an imaging method and an antibiotic prophylaxis for procedures with potential bacteremia. These precautions are not necessary for patients whose examination results are negative in both methods.

Despite the high negative predictive value for transthoracic echocardiography, which is today considered the gold standard for primary, non-invasive screening for PAVMs, false-negative cases in the detection of right-to-left shunts have been described [12, 30, 34]. This implies that optimization of all ultrasound-based examinations, including CE-US, may be necessary and that regular follow-up is essential, regardless of the initial outcome. To increase sensitivity, complementary screening by imaging methods remains indispensable until prospective studies with a larger number of cases have been performed.

Ethical considerations and the initial absence of a generally accepted gold standard restricted the selection of reference methods. One major limitation is that the results on CE-US were not routinely compared with CT or CT angiography. PA was only performed in subjects who required embolization based on positive PAVM findings on CE-MRA. Subsequently, true values of sensitivity and specificity could not be evaluated. CE-US was not compared to transthoracic echocardiography. Patients with intracardiac shunts were not excluded prior to conducting the study. Cardiac shunts present in the screened population may have influenced the results on CE-US. A Valsalva maneuver was not performed routinely after a negative CE-US result. Interpretation of CE-US was subjective; automated bubble-count may have allowed for more objectivity. Examination of the common carotid arteries was not performed completely uniformly, and documentation could have been extended. Tests on the reproducibility of the method, including positioning of the patient, speed of the injection, the localization of the injection site, the exact position of the ultrasound transducer, and the timing of the first appearance of bubbles were not performed. Assessment of blood flow velocity as established in other disease patterns [35, 36] was not performed, but may have contributed to the estimation of shunt-volume. Management and reproducibility of the examination need to be optimized, especially with regard to long-term follow-up of discrepant results.

In conclusion, several ultrasound-based screening methods are available for the detection of PAVMs. Among

them, transthoracic echocardiography is the best established and is considered the most sensitive. In comparison, CE-US is a simple, widely available examination with easy access to the target vessels. A further advantage is the option to increase reproducibility by adding computerized quantification of the bubble-count. False-positive results due to cardiac and physiological shunts or microscopic PAVMs are possible. Indefinite results ought to be followed-up closely. For further studies, rigorous examination protocol needs to be developed, potentially including the performance of a Valsalva maneuver after initially negative result on CE-US. At present, CE-US cannot replace transthoracic echocardiography but may be helpful as a simple alternative in the assessment of PAVMs in HHT-patients when transthoracic echocardiography is not readily available.

Acknowledgments: The authors wish to thank Dr. sc. hum. J. König (Institute for Biostatistical support, Mainz, Germany), Mei-Fang Ong D.Sc. (Homburg / Saar, Germany) and K.M. Schardt (Frankfurt / Main, Germany) for their additional statistical support. For the proofreading of the English language and editing we thank Ms. A. Thiemann MA (Pirmasens, Germany), Mr. H. Thiemann E. (Perkasie, PA), Prof. J. Phillips (University of Kentucky), Mr. B. E. Killeen BA and Ms E. Bayerköhler (Hammersmith Hospital, London, UK). The publication of this study was made possible by a non-specific grant of "Shake your world" (www.shakeyourworld.it) to U.G.

Conflict of interest: Authors state no conflict of interest

References

- [1] Faughnan M. E., Palda V.A., Garcia-Tsao G., Geisthoff U.W., McDonald J, Proctor D.D., et al., International guidelines for the diagnosis and the management of hereditary hemorrhagic telangiectasia, *J. Med. Genet.*, 2011, 48, 73-87
- [2] Gossage J.R., Kanj G., Pulmonary arteriovenous malformations: a state of the art review, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 158, 643-661
- [3] White R.L., Pollak J.S., Wirth J.A., Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1996, 7, 787-804
- [4] Iqbal M., Rossoff L.J., Steinberg H.N., Marzouk K.A., Siegel D.N., Pulmonary arteriovenous malformations: a clinical review, *Postgrad. Med. J.*, 2000, 76, 390-394
- [5] Pollak J.S., Saluja S., Thabet A., Henderson K.J., Denbow N., White R.L., Clinical and anatomical outcomes of pulmonary AVM Embolotherapy, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2006, 17, 35-45

- [6] Begbie M.E., Wallace G.M.F., Showlin C.L., Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century, *Postgrad. Med. J.*, 2003, 79, 18-24
- [7] Showlin C.L., Winstock A.R., Peters A.M., Jackson J.E., Hughes J.M., Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia, *QJM*, 1995, 88, 879-887
- [8] Gershon A.S., Faughnan M.E., Chon K.S., Pugash R.A., Clark J.A., Bohan M.J., Henderson K.J., et al., Transcatheter embolotherapy of maternal pulmonary arteriovenous malformations during pregnancy, *Chest*, 2001, 119, 470-477
- [9] Moussoutas M., Fayad P., Rosenblatt M., Hashimoto M., Pollak J., Henderson K., et al., Pulmonary arteriovenous malformations: Cerebral ischemia and neurological manifestations, *Neurology*, 2000, 55, 959-964
- [10] Showlin C.L., Jackson J.E., Bamford K.B., Jenkins I.H., Benjamin A.R., Ramadan H., et al., Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia, *Thorax*, 2008, 63, 259-266
- [11] Nanthakumar K., Graham A.T., Robinson T.I., Grande P., Pugash R.A., Clarke J.A., et al., Contrast echocardiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations, *Am. Heart J.*, 2001, 141, 243-246
- [12] Cottin V., Plaud H., Bayle J.-Y., Barthelet M., Revel D., Cordier J.-F., Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169, 994-1000
- [13] Kjeldsen A.D., Oxhøj H., Andersen P.E., Elle B., Jacobsen J.P., Vase P., Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Chest*, 1999, 116, 432-439
- [14] van Gent M.W.F., Post M.C., Luermans J.G., Snijder R.J., Westermann C.J., Plokker H.W., et al., Screening for pulmonary arteriovenous malformations using transthoracic contrast echocardiography: a prospective study, *Eur. Resp. J.*, 2009, 33, 85-91
- [15] Danilts C., Weytjens C., Coeyns B., Schoors D., De Sutter J., Paelinck B., et al., Second harmonic transthoracic echocardiography: the new reference screening method for the detection of patent foramen ovale, *Eur. J. Echocardiogr.*, 2004, 5, 449-452
- [16] Thompson R.D., Jackson J., Peters M., Dore C.J., Hughes J.M., Sensitivity and specificity of radioisotope right-left shunt measurements and pulse oximetry for the early detection of pulmonary arteriovenous malformation, *Chest*, 1999, 115, 109-113
- [17] Showlin C.L., Guttmacher A.E., Buscarini E., Faughnan M.E., Hyland R.H., Westermann C.J., et al., Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome), *Am. J. Med. Genet.*, 2000, 91, 66-67
- [18] Showlin C.L., Letarte M., Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms, *Thorax*, 1999, 54, 714-729
- [19] Droste D.W., Lakemeier S., Wichter T., Stypmann J., Dittrich R., Ritter M., et al., Optimizing the technique of contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts, *Stroke* 2002, 33, 221-226
- [20] Cosgrove D., Eckersley R., Contrast-enhanced ultrasound: basic physics and technology overview. In *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents*, pp 3-14. Ed Lencioni R., 1st ed., Springer, Milan, 2006.
- [21] Soliman O.I., Geleijnse M.L., Meijboom F.J., Nemes A., Kamp O., Nihoyannopoulos P., Masani N., et al., The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts, *Eur. J. Echocardiogr.* 2007, 8, S2-12
- [22] Freeman J.A., Woods T.D., Use of saline contrast echocardiography to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3- to 5-beat rule, *Echocardiography*, 2008, 25, 1127-1130
- [23] Kervancıoğlu S., Davutoğlu V., Özkur A., Soydağ S., Adaletli I., Sirikci A., et al.; Duplex sonography of the carotid arteries in patients with pure aortic regurgitation: pulse waveform and hemodynamic changes and a new indicator of the severity of aortic regurgitation, *Acta Radiol.*, 2004, 45, 411-416
- [24] Draganski B., Biersch W., Holmer S., Koch H., May A., Bogdahn U., et al., Detection of Cardiac Right-to-Left Shunts by Contrast-Enhanced Harmonic Carotid Duplex Sonography, *J. Ultrasound Med.* 2005, 24, 1071-1076
- [25] Pilcher J., Blomley M., Showlin C., Eckersley J.A.R., Hamilton G., Harvey C., et al., Detection and quantification of pulmonary arteriovenous shunts using an ultrasound contrast agent, presented at the 4th HHT Scientific Conference, April 2001, Tenerife, Canary Islands
- [26] Euler U.S., Uljestrand G., Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat, *Acta Physiol. Scand.*, 1946, 12, 301-320
- [27] Schneider G., Uder M., Koehler M., Massmann A., Kirchin M.A., Böcker A., et al., Contrast enhanced MR angiography for detection of pulmonary arterio-venous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), *AJR*, 2008, 190, 892-901
- [28] Gazzaniga P., Buscarini E., Leandro G., Reduzzi L., Grosso M., Pongiglione G., et al. Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter?, *Eur. J. Echocardiogr.*, 2009, 10, 513-518
- [29] Velthuis S., Buscarini E., Gossage J.R., Snijder R.J., Mager J.J., Post M.C., Clinical implications of Pulmonary Shunting on Saline Contrast Echocardiography, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2015, 28, 255-263
- [30] Van Gent M.W.F., Post M.C., Snijder R.J., Swaans M.J., Plokker H.W.M., Westermann C.J.J., et al., Grading of pulmonary right-to-left shunt with transthoracic contrast echocardiography, *Chest*, 2009, 135, 1288-1292
- [31] Lee W.L., Graham A.F., Pugash R.A., Hutchison S.J., Grande P., Hyland R.H., et al., Contrast echocardiography remains positive after treatment of pulmonary arteriovenous malformations, *Chest*, 2003, 123, 351-358
- [32] Woods T.D., Harmann L., Purath T., Ramamurthy S., Subramanian S., Jackson S., et al., Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache, *Chest*, 2010, 138, 264-269
- [33] Vase P., Holm M., Arendrup H., Pulmonary arteriovenous fistulas in hereditary hemorrhagic telangiectasia, *Acta Med. Scand.* 1985, 218, 105-109
- [34] Marriott K., Manins V., Forshaw A., Wright J., Pascoe R., Detection of right-to-left atrial communication using agitated saline contrast imaging: experience with 1162 patients and recommendations for echocardiography, *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2013, 26, 96-102

- [35] Blackshear W.M., Phillips D.J., Chikos P.M., Harley J.D., Thiele B.L., Strandness D.E. Jr, Carotid Artery Velocity Patterns in Normal and Stenotic Vessels, *Stroke*, 1980, 11, 67-71
- [36] Glisic T.M., Peršić M. D., Dimitrijević S., Juršić V., Doppler assessment of splanchnic arterial flow in patients with liver cirrhosis: correlation with ammonia plasma levels and MELD score, *J. Clin. Ultrasound*, 2014, 42, 264-269

11. DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen, die zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben, bedanken:

Mein besonderer Dank geht an PD Dr. U. Geisthoff für die Überlassung des interessanten Themas, für die fachliche und wissenschaftliche Beratung und Betreuung, die konstruktiven Korrekturvorschläge und die Begutachtung der Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Stefan Gräber, der mir immer wieder rasch und unkompliziert bei statistischen Fragestellungen weitergeholfen hat.

Bei Dr. sc. hum Jochem König und Dr. sc. hum. Mei Fang Ong bedanke ich mich für die initiale statistische Beratung.

Dr. med. A. Maßmann danke ich für die Überlassung des CE-MRA- und der DSA-Bilder.

An meine Freundin Annette Thiemann und meine Schwester Ulrike geht ein Dankeschön für ihre Unterstützung bei der Korrekturarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei meiner Familie: bei Bene und den Kindern für ihre Geduld während meiner Schreibphasen und bei meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben.

12. LEBENSLAUF

Aus Datenschutzgründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht dargestellt.

13. ERKLÄRUNG

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 4

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Dr. med. Urban Geisthoff: Überlassung des Themas und Betreuung
2. PD Dr. med. Stefan Gräber: statistische Beratung
3. Dr. sc. hum Jochem König: statistische Beratung
4. Dr. sc. hum. Mei Fang Ong: statistische Beratung

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort, Datum:

Promovierende:.....

Beamte(r).....