

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit
Poliklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. mult. H. P. Zenner

**Retrospektive Studie zur gesundheitsbezogenen
Lebensqualität bei hereditärer hämorrhagischer
Teleangiektasie (Morbus Osler)**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Werner
aus
Herrenberg

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Pfister

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h.c. N. Blin

Meinen Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie.....	4
1.1.1	Geschichtlicher Hintergrund.....	5
1.1.2	Diagnose.....	5
1.1.3	Epidemiologie.....	6
1.1.4	Histopathologie.....	7
1.1.5	Genetik.....	7
1.1.6	Mortalität.....	10
1.2	Klinische Manifestationen der HHT.....	11
1.2.1	Akute rezidivierende Epistaxis.....	11
1.2.1.1	Therapie.....	11
1.2.2	Teleangiektasien der Haut und Schleimhaut.....	12
1.2.2.1	Therapie.....	13
1.2.3	Gastrointestinale (GIT) Manifestationen.....	13
1.2.3.1	Therapie.....	14
1.2.4	Pulmonale AV-Malformationen (PAVM).....	14
1.2.4.1	Therapie.....	16
1.2.5	Hepatische AV-Malformationen (HAVM).....	16
1.2.5.1	Therapie.....	17
1.2.6	Zerebrale AV-Malformationen (CAVM).....	17
1.2.6.1	Therapie.....	18
1.3	Lebensqualität: Definition und Überblick.....	19
1.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GB-LQ).....	20
1.3.2	Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	20
1.4	Ziele der Arbeit.....	22
2	Material und Methoden.....	23
2.1	Patientenkollektiv.....	23
2.2	Kriterien.....	23
2.2.1	Einschlusskriterien.....	23

2.2.2	Ausschlusskriterien	23
2.2.3	Potentielle Einflussgrößen	24
2.3	Studiencharakteristik.....	24
2.4	Votum der Ethik-Kommission und Deklaration von Helsinki.....	24
2.5	Klinische Untersuchung	25
2.6	Sequenzierung und genetische Untersuchung	25
2.7	Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	25
2.7.1	SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.....	26
2.7.2	Auswertung des SF-36.....	26
2.7.3	Transformation der Skalenwerte des SF-36.....	28
2.8	Vergleichsgruppen	28
2.9	Statistik	29
2.10	Software.....	29
2.11	Darstellung der Ergebnisse.....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Ergebnisse der einzelnen Skalen des SF-36	32
3.1.1	Gruppierung der Skalen nach Geschlecht	32
3.1.2	Gruppierung der Skalen nach Alter	38
3.1.3	Gruppierung der Skalen nach dem betroffenen Gen.....	43
3.1.4	Gruppierung der Skalen nach dem Mutationstyp	48
3.2	Vergleich mit den Referenzwerten	53
3.2.1	Ergebnisse des Vergleichs der HHT Kohorte mit der Normstichprobe. 53	
4	Diskussion.....	58
4.1	Diskussion des Einflussfaktors Geschlecht.....	59
4.2	Diskussion des Einflussfaktors Alter	60
4.3	Diskussion des Einflussfaktors HHT1 oder HHT2.....	62
4.4	Diskussion des Einflussfaktors Mutationstyp	62
4.5	Diskussion des Referenzvergleichs	63
4.5.1	Lebensqualität der deutschen Normstichprobe.....	63
4.5.2	Diskussion des Vergleichs der HHT Kohorte mit der Normstichprobe . 63	
4.5.3	Diskussion des Vergleichs mit einer italienischen HHT Kohorte	65
4.6	Schlussfolgerung.....	66

5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	68
7	Anhang.....	81
7.1	Fragebogen SF-36	81
7.1.1	SF-36 Auswertung	84
7.2	Ergebnisse der Vergleichsgruppen	87
7.2.1	Ergebnisse der deutschen Normstichprobe	87
7.2.2	Ergebnisse der italienischen Vergleichsgruppe	89
7.3	Abkürzungsverzeichnis	90
7.4	Abbildungen und Tabellen	92
7.4.1	Abbildungsverzeichnis	92
7.4.2	Tabellenverzeichnis	95
7.5	Danksagung	97
7.6	Lebenslauf	98

1 Einleitung

1.1 Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) -im klinischen Sprachgebrauch häufig als „Morbus Osler“, „Morbus Rendu-Osler-Weber“ oder „Rendu-Osler-Weber-Syndrom“ bezeichnet- ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes.

Charakteristisch sind punktförmige Angiodysplasien in fast allen Organ-systemen (Weik et al., 2000), die sich in über 50% der Fälle im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt manifestieren und mit dem weiteren Lebensalter zunehmen (Porteous et al., 1992). Diese Gefäßmissbildungen bestehen aus Teleangiektasien, arteriovenösen (AV-) Malformationen wie Fisteln (AVF) und Aneurysmen (Weik et al., 2000) und weisen eine erhöhte Blutungsneigung auf. Prädilektionsorte sind die Haut und Schleimhaut der Kopf-Hals-Region. Insbesondere sind Nasen- und Mundschleimhaut sowie Unterlippe, Wange und Ohrmuschel betroffen (Werner et al., 1997a). Über 90% der Patienten leiden deshalb unter akutem oder rezidivierendem Nasenbluten (Epistaxis), wodurch die Lebensqualität wesentlich eingeschränkt werden kann. Vital bedrohlich können jedoch besonders die Manifestationen an inneren Organen sein (Geisthoff et al., 2002). Dabei stehen die Manifestationen der Lunge als pulmonale AV-Malformationen (PAVM), der Leber als hepatische AV-Malformationen (HAVM), des Gehirns als zerebrale AV-Malformationen (CAVM) sowie Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt als gastrointestinale (GIT) Malformationen im Vordergrund. Daneben wurden vereinzelt auch Manifestationen des Rückenmarks, so genannte spinale AV-Malformationen (SAVM), beschrieben.

1.1.1 Geschichtlicher Hintergrund

Als Erstbeschreiber des Krankheitsbildes werden SUTTON und BABINGTON genannt, die beide über Fälle hereditärer Epistaxis berichteten, dabei jedoch keine Teleangiectasien erwähnten (Sutton, 1864; Babington, 1865). Eine nachträgliche Abgrenzung zur Hämophilie ist demzufolge nicht möglich (Byahatti et al., 1997).

RENDU erkannte 1896, dass es sich um vaskuläre Haut- und Schleimhautveränderungen handelt. Er definierte das Auftreten von hereditärer Epistaxis und Teleangiectasien als eigenständige Erkrankung (Rendu, 1886).

OSLER beschrieb 1901 als erster die Beteiligung innerer Organe in Form von gastralen Angiodysplasien und befasste sich mit Therapieformen der Epistaxis wie beispielsweise der Blutstillung mittels Nasentamponaden und endonasalen Koagulationen (Osler, 1901).

WEBER und HANES veröffentlichten frühe Übersichten über das Krankheitsbild, wobei letzterer den Ausdruck „hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie“ prägte (Weber, 1907; Hanes, 1909).

1.1.2 Diagnose

Eine für die Praxis wichtige Entscheidungshilfe ist das 1997 durch den wissenschaftlichen Beirat der „HHT Foundation International, Inc.“ erstellte „Curaçao-Kriterium“ (Shovlin et al., 2000). Es basiert auf rein klinischen Parametern (Tabelle 1).

Für die richtige Anwendung dieses Kriteriums ist es wichtig zu berücksichtigen, dass auch eine Manifestation im Bereich innerer Organe möglich ist, ohne dass sich in der Anamnese oder bei der klinischen Untersuchung sonstige typische Anzeichen ergeben (Kjeldsen et al., 1996) und dass Erstmanifestationen noch nach dem 65. Lebensjahr möglich sind. Gerinnungsstörungen müssen ausgeschlossen werden.

Zum Teil dauert es nach dem Auftreten erster Symptome mehrere Jahrzehnte, bis die Diagnose gestellt wird (Reilly und Nostrant, 1984).

In Zweifelsfällen kann die Wahrscheinlichkeit der Diagnose durch eine Kapillarmikroskopie erhöht werden, da hier bei mehr als 4/5 der Betroffenen auffällige Gefäße zu finden sind (Mager und Westermann, 2000).

Epistaxis, spontan und rezidivierend
Teleangiektasien, multiple, an charakteristischen Stellen (Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase)
Viszerale Beteiligung (gastrointestinale Teleangiektasien mit oder ohne Blutung, pulmonale arteriovenöse Malformationen (AVM), hepatische AVM, zerebrale AVM)
Positive Familienanamnese (ein Verwandter ersten Grades mit HHT nach diesen Kriterien)

Tabelle 1: Kriterien des Scientific Advisory Boards der HHT Foundation International (Curaçao-Kriterien) zur klinischen Diagnostik der HHT (Pasche et al., 2003; Shovlin et al., 2000)

Eine HHT gilt als gesichert, wenn drei oder vier der Kriterien zutreffen. Werden nur zwei Kriterien erfüllt, kann lediglich von einem Verdachtsfall ausgegangen werden. Wenn nur ein Kriterium übereinstimmt, ist die Diagnose HHT unwahrscheinlich (Pasche et al., 2003).

1.1.3 Epidemiologie

HHT wurde in allen Rassen und ethnischen Gruppen gefunden (Marchuk, 1998). Früher wurde die Prävalenz auf 1-2 von 100.000 Einwohnern geschätzt. Nach neueren Untersuchungen liegt sie bedeutend höher. Die minimale Prävalenz reicht bei diesen neueren Studien von einem Betroffenen auf 39.000 Einwohner in der Region Newcastle, Nordengland (2,5 / 100.000 EW) (Porteous et al., 1992) über einen Betroffenen von 2.351 Einwohnern (12,5 / 100.000 EW) für das Departement Ain in Frankreich (Bideau et al., 1989) bis zu 73 Betroffenen von 467.695 Einwohnern (15,6 / 100.000 EW) für den Bezirk Fyn, Dänemark (Vase und Grove, 1986).

1.1.4 Histopathologie

Elektronenmikroskopische Untersuchungen und dreidimensionale Rekonstruktionen haben gezeigt, dass die Entwicklung der Gefäßveränderung mit einer Dilatation der postkapillären Venolen beginnt. Es kommt zur Elongation und Konvolutbildung. Die Erweiterung kann Kapillaren und Arteriolen mit einbeziehen. Das Kapillarnetz wird rarefiziert und es entstehen Kurzschlüsse zwischen Arteriolen und Venolen, so genannte direkte AV-Shunts (Abbildung 1). Begleitend zu diesen Veränderungen tritt ein perivaskuläres, mononukleäres Infiltrat auf. Größere Gefäßmissbildungen (AV-Malformationen) entstehen möglicherweise nach dem gleichen Prinzip (Braverman et al., 1990). Die Beschreibung der humanen Präparate deckt sich weitgehend mit der Beobachtung von endoglindefizienten Mäusen (Li et al., 1999).

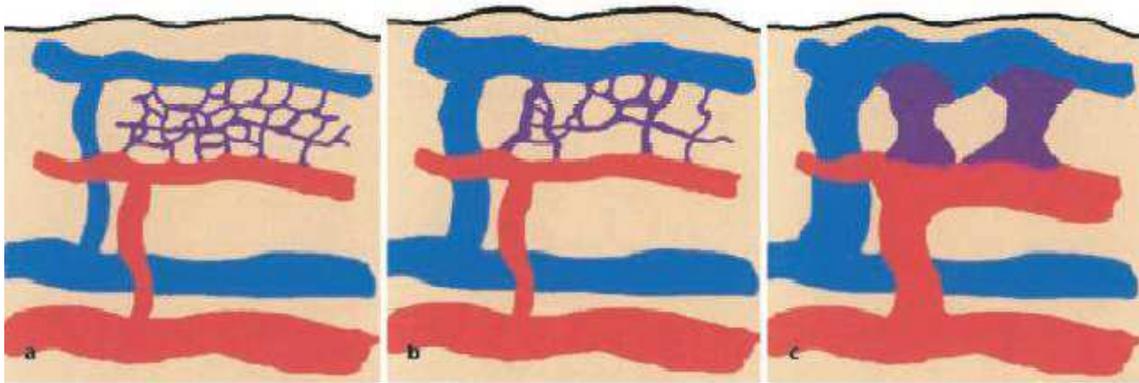


Abbildung 1: Entstehungsmechanismus von arteriovenösen Malformationen, hier am Beispiel von Teleangiectasien der Haut nach GESITHOFF (Geisthoff et al., 2002)
a: normales Kapillarnetz (violett) zwischen arteriellen (rot) und venösen (blau) Gefäßen superfi­ziell unter der Hautoberfläche (schwarz) gelegen.
b: Rarefizierung des Kapillarnetzes und Dilatation der Venole.
c: voll entwickelte Teleangiectasie mit AV-Shunt

1.1.5 Genetik

Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und hat eine altersabhängige Penetranz, da mit zunehmendem Alter die Zahl der symptomatischen Genträger zunimmt. Es könnte eine unvollständige Penetranz von ca. 97% vorliegen, da in einer Studie von PLAUCHU ET AL. von 103 beobachteten Familien in 3 Fällen eine Generation übersprungen wurde (Plauchu et al., 1989). Merkmalsträger sind heterozygot. Das homozygote Vorliegen des entsprechenden Gens gilt als Letalfaktor (Snyder und Doan, 1944).

Experimente mit transgenen, endoglindefizienten Mäusen konnten diese Vermutung bekräftigen (Bourdeau et al., 1999; Li et al., 1999). HHT ist genetisch heterogen, wobei bisher 2 verantwortliche Gruppen identifiziert werden konnten. Bei der HHT vom Typ 1 (HHT1) finden sich Mutationen des Endoglingens (ENG) auf dem Chromosom 9q33-q34 (McAllister et al., 1994). Bei der HHT vom Typ 2 (HHT2) liegen Veränderungen im Bereich des Gens für die „activin receptor-like kinase 1“ (ALK-1) auf dem Chromosom 12q13 vor (Johnson et al., 1996). Für beide Gene wurde eine Vielzahl verschiedener Loci beschrieben. Betroffene Familien weisen zum Teil einzigartige Mutationen auf (Geisthoff et al., 2002). Sowohl Endoglin als auch ALK-1 sind beide bei der Signaltransduktion von „transforming growth factor β “ (TGF- β) als membranständige Bindungsstellen involviert (Johnson et al., 1996).

Zwei Familien wurden beschrieben, bei denen weder eine Assoziation zum ENG noch zum ALK-1 Gen festgestellt werden konnte, ohne dass bis jetzt ein anderes verantwortliches Gen identifiziert wurde (Piantanida et al., 1996; Wallace und Shovlin, 2000). Bei der erstgenannten Familie fand sich jedoch später noch eine vermutlich pathogene Mutation in ALK-1 (Olivieri et al., 2002). Trotzdem ist es nicht auszuschließen, dass weitere Gene an der Krankheitsentstehung beteiligt sein könnten.

Bis jetzt wurde ein Merkmal entdeckt, bei dem sich die Phänotypen von HHT1 und HHT2 sicher unterscheiden ließen. Pulmonale AV-Malformationen (PAVM) treten bei HHT1 mit einer geschätzten Häufigkeit von 30-41% gegenüber 0-14% bei HHT2 auf (Berg et al., 1996; Marchuk et al., 1998; McDonald et al., 2000; Shovlin et al., 1997). Zusätzlich wird vermutet, dass es bei HHT2 eher zu einem milder ausgeprägten Phänotyp kommt und dass die Zahl von symptomlosen Genträgern höher sei, was jedoch bisher statistisch noch nicht gesichert werden konnte (Johnson et al., 1996).

Warum es im Laufe des Lebens bei heterozygoten Trägern zur Ausbildung von Angiodysplasien kommt, ist bislang noch unklar. Als systemische Erkrankung kann prinzipiell jeder Teil des Körpers betroffen sein. Es gibt jedoch eine Reihe

von Prädilektionsstellen, für die in einer Vielzahl von Studien Inzidenzen errechnet wurden (Tabelle 2). Es ließ sich dabei eine große Variabilität der Expression und Verteilungsmuster der klinischen Symptome selbst in einer Familie beobachten. Dies deutet darauf hin, dass neben dem Genotyp weitere Faktoren für die Ausprägung des individuellen Phänotyps verantwortlich sind (Marchuk, 1998).

Manifestation	Prävalenz [%]	Literatur
Epistaxis	78-96	(Plauchu et al., 1989; Reilly und Nostrant, 1984)
GIT-Blutung	13-44	(Haitjema et al., 1995; Reilly und Nostrant, 1984)
PAVM	5-50	(Haitjema et al., 1995; Plauchu et al., 1989)
CAVM	1-15	(Haitjema et al., 1995; Plauchu et al., 1989)
HAVM	3-17	(McDonald et al., 2000; Plauchu et al., 1989)

Tabelle 2: Inzidenzen der wichtigsten Manifestationen der HHT. Abhängig von Studienpopulation, Diagnosekriterien für HHT und Untersuchungsmethode ergeben sich große Unterschiede

Wie es zu einer krankheitsrelevanten DNA-Veränderung kommt, kann unterschiedliche Ursachen haben.

Bei Missense Mutationen führt der Austausch einer Base dazu, dass eine Aminosäure durch eine andere ausgetauscht wird. Dies kann die Faltung des Proteins so stark beeinflussen, dass sie pathogen wird. Ihre Häufigkeit beträgt in ENG lediglich 13,3%, dagegen sind die Mehrheit (70%) der HHT2 assoziierten ALK-1 Mutationen Missense Mutationen (Abdalla et al., 2003).

Deletionen führen zu einer Leserasterverschiebung und somit zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz. Dadurch entsteht häufig ein Stopcodon, welches das Protein verkürzt.

Nonsense Mutationen dagegen verwandeln durch einen Basenaustausch ein Aminosäurecodon in ein Stopcodon, wodurch die Translation frühzeitig

abgebrochen wird. Das Protein liegt dann ebenfalls verkürzt vor und kann seine Funktion vermutlich nicht mehr ausüben (Schulte, 2003).

Es liegt bisher keine statistische Untersuchung vor, welche den Typ der Mutation, der eine DNA-Veränderung bewirkt, mit einer phänotypischen Symptomatik oder Ausprägung in Zusammenhang bringt.

Im Rahmen einer Diplomarbeit der *Arbeitsgemeinschaft Molekulare Genetik der HNO-Universitätsklinik Tübingen* 2003 konnte jedoch beobachtet werden, dass bei den Patienten mit Missense Mutation in ALK-1 im Vergleich zu den anderen ALK-1 Mutationsträgern ein Unterschied im Schweregrad der Symptomausprägung bestehen könnte. Bei 41,7% der 12 Patienten mit Missense Mutationen konnten Missbildungen im Bereich der inneren Organe festgestellt werden. Dagegen lag bei nur einem von 21 Patienten (4,8%) mit Deletionen oder Nonsense Mutationen eine AVM in den inneren Organen vor (Schulte, 2003).

1.1.6 Mortalität

In einer longitudinalen Studie schätzten KJELDEN ET AL. (Kjeldsen et al., 1999b), dass etwa 1/3 aller Todesfälle bei Patienten mit HHT durch die Erkrankung mit verursacht werden. Besonders die Lebenserwartung der Betroffenen, die jünger als 60 Jahre alt sind, sei hierdurch verkürzt. Als wahrscheinlich wesentlich den Tod mit bedingend, wurden gastrointestinale Blutungen, Epistaxis und die Auswirkungen von PAVM genannt. Auch PLAUCHU ET AL. unterstrichen, dass GIT-Blutungen relativ häufig bei Todesfällen ursächlich seien (Plauchu et al., 1989). Eine weitere Autorengruppe schätzte die Todesfälle durch Epistaxis auf ca. 10% (Cachin et al., 1976). Akute Blutungen von CAVM und PAVM können besonders in der Schwangerschaft letal sein (Shovlin et al., 1995).

1.2 Klinische Manifestationen der HHT

1.2.1 Akute rezidivierende Epistaxis

Die zumeist von eingerissenen Teleangiectasien der Schleimhäute aus den vorderen Nasenabschnitten stammende, rezidivierende Epistaxis tritt bei über 90% der Patienten mit einer HHT auf. Sie ist meist das erste und auch führende Symptom (Harrison und Lund, 1993; Saunders, 1962). Das Nasenbluten manifestiert sich häufig vor dem 20. Lebensjahr (Plauchu et al., 1989; Reilly und Nostrant, 1984). In einigen Fällen tritt es jedoch erst in der siebten Dekade in Erscheinung (Plauchu et al., 1989). Die Intensität und Frequenz variiert erheblich. Die Epistaxis kann so häufig und intensiv auftreten, dass es durch den erheblichen Blutverlust zu schweren Anämien kommt. Dies macht häufig medikamentöse Eisensubstitutionen oder gar mehrfache Bluttransfusionen notwendig (Lennox et al., 1997; Staffa et al., 1996). Die Lebensqualität der Patienten kann dadurch deutlich eingeschränkt werden und zwingt einige nicht selten zur Arbeitsunfähigkeit. Andererseits kann das Nasenbluten so mild ausgeprägt sein, dass eine HHT beinahe verkannt bleibt (Guttmacher et al., 1995).

1.2.1.1 Therapie

Vor einer Behandlung sollte die Prävention im Vordergrund stehen, welche effektiv durch die regelmäßige Applikation von weicher Nasensalbe zu erreichen ist, da die Nasenschleimhaut und die in ihr enthaltenen Teleangiectasien dadurch an Elastizität gewinnen und demzufolge weniger zum Einreißen neigen (Geisthoff et al., 2002). Die darüber hinaus in der Literatur beschriebenen und diskutierten Behandlungsmöglichkeiten der rezidivierenden Epistaxis reichen von Brachytherapie (Maylin et al., 1976; Pizzi et al., 1995; Pohar et al., 1993) über Gefäßembolisation (Elden et al., 1994; Fischer et al., 1997; Merland et al., 1980; Parnes et al., 1987), Gefäßligatur (Golding-Wood, 1983; Schaitkin et al., 1987; Seiffert, 1978), Infrarotkoagulation (Colver et al., 1992), Hormontherapie (Budde, 1981; Harrison, 1964; Harrison, 1982; Rowley et al., 1970), Dermoplastik nach SAUNDERS (Saunders, 1960; Stecker und Lake,

1965; Ulso et al., 1983; Whicker und Lake, 1972) bis hin zu verschiedenen Formen der Lasertherapie (Landthaler et al., 1986; Lenz und Eichler, 1984; Siegel et al., 1991; Werner et al., 1997b; Werner und Rudert, 1992) oder als Ultima ratio, dem operativen Verschluss beider Nasenhaupthöhlen (Gluckman und Portugal, 1994; Lund und Howard, 1997).

Es werden Vor- und Nachteile der einzelnen Behandlungsverfahren erörtert und bewertet. Demnach erscheinen Dermoplastik und Laserbehandlung als die derzeit am meisten geeigneten Therapieformen der rezidivierenden Epistaxis bei HHT. Die mit dem Argon-, KTP- oder auch Nd:YAG-Laser durchgeführte Behandlung hat sich als initiale Behandlungsmaßnahme bewährt. Eine zusätzliche, konsequente und langfristige Anwendung weicher Nasensalbe ermöglicht in den meisten Fällen einen längerfristigen Behandlungserfolg. Die Dermoplastik sollte den Patienten vorbehalten bleiben, bei denen die Epistaxisintensität und -frequenz durch eine Lasertherapie nur unzureichend gebessert werden konnte. Eine dauerhafte Heilung im Sinne einer vollständigen Epistaxisfreiheit kann jedoch selbst mit der Dermoplastik nur in Ausnahmefällen erzielt werden (Werner et al., 1997a). Darüber hinaus kann jede therapeutische Manipulation das Aufreißen weiterer Teleangiektasien provozieren und die Blutungen verstärken (Geisthoff et al., 2002).

1.2.2 Teleangiektasien der Haut und Schleimhaut

Teleangiektasien der Haut und der übrigen Schleimhaut stellen ebenfalls ein häufiges und damit führendes Symptom dar. Sie können in einigen Fällen Erstmanifestation der HHT sein, jedoch entwickeln sie sich typischerweise erst einige Jahre nach dem ersten Auftreten der Epistaxis. In der Hälfte der Fälle manifestieren sie sich vor dem 30. Lebensjahr (Plauchu et al., 1989). Sie zeigen sich als stecknadelkopf- bis reiskorngroße, rote, teils erhabene Effloreszenz. Prädilektionsstellen sind die Gesichtshaut, Ohren und Fingerspitzen, insbesondere subungual. Seltener können auch Arme und Rumpf betroffen sein. Neben der Nasenschleimhaut sind solche Teleangiektasien sehr häufig auch an

den Schleimhäuten z.B. der Lippen, des Gaumens, der Zunge und der Wangen sowie der Gingiva zu finden. Seltener können auch die Konjunktiven der Augen betroffen sein (Brant et al., 1989; Guttmacher et al., 1995; Römer et al., 1992).

Dermale Teleangiektasien bluten im Gegensatz zu den nasalen äußerst selten, dann jedoch zum Teil sehr unangenehm. Im Großen und Ganzen sind sie aber klinisch kaum relevant. Für die Patienten steht hier meist nur der kosmetische Aspekt im Vordergrund. In massiven Fällen fühlen sich die betroffenen Patienten durch die auffallenden Veränderungen stigmatisiert (Geisthoff et al., 2002).

1.2.2.1 Therapie

Eine Laserbehandlung der Haut ist sehr effektiv. Geeignet sind Laser, deren Licht vom Hämoglobin absorbiert wird. Beispielsweise ist die Behandlung mit dem Argon- oder Nd:YAG-Laser relativ einfach durchzuführen und zeigt gute Ergebnisse (Guttmacher et al., 1995; Morelli et al., 1993; Parkin und Dixon, 1981). Unabhängig vom Erfolg der Therapie können sich jedoch weiterhin jederzeit neue Effloreszenzen entwickeln.

1.2.3 Gastrointestinale (GIT) Manifestationen

Bei 13% (Kjeldsen et al., 1999a) bis 44% (Reilly und Nostrant, 1984) aller Patienten mit HHT kommt es im Laufe ihres Lebens zu einer Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt. Bei bis zu 1/4 der Patienten ist eine GIT-Blutung Erstmanifestation der HHT. Im Gegensatz zur Epistaxis setzen Blutungen aus dem oberen und unteren Gastrointestinaltrakt meist erst nach dem 50. Lebensjahr ein und bedingen ebenfalls häufig Bluttransfusionen (Reilly und Nostrant, 1984). Bis zu 1/4 aller Patienten die älter als 60 Jahre sind, sollen von schwergradigen GIT-Blutungen betroffen sein (Kjeldsen, 1997). Eine retrospektive Studie von PLAUCHU ET AL. hat gezeigt, dass bei 6 von 32 Patienten mit HHT die Todesursache direkt mit einer GIT-Blutung verbunden war (Plauchu et al., 1989).

1.2.3.1 Therapie

Wie bei vielen anderen intestinalen Blutungen kommen auch bei HHT-assoziierten GIT-Blutungen verschiedene Laser zum Einsatz. Geeignet sind der Nd:YAG-Laser (Naveau et al., 1990) oder die Argon-Plasma-Koagulation (Spies et al., 1996). Abgesehen davon, dass Läsionen übersehen oder inkomplett behandelt werden könnten, sind keine Komplikationen zu erwarten. Auch mittels Hormontherapie (Östrogen-Progesteron-Kombination) konnte die Zahl erforderlicher Bluttransfusionen signifikant gesenkt werden (Cutsem van et al., 1990). Vorteil dieser Therapie ist, dass auch die endoskopisch schwer zugänglichen Darmanteile mitbehandelt werden.

1.2.4 Pulmonale AV-Malformationen (PAVM)

Die pulmonalen AV-Malformationen (PAVM) sind bei der HHT die Ursache gefürchteter Komplikationen. Diffus verstreute, kleine, dilatierte Gefäße oder große, dünnwandige Aneurysmenkomplexe können im Shuntfluss Thromben und Bakterien am Kapillarfilter der Lunge vorbeiführen. Als Folge können zerebrale und viszerale Embolien und Abszedierungen auftreten. Man sollte beachten, dass sich die Komplikationen an anderen Organen als der Lunge einstellen und damit die Gefahr besteht, die Ursache der zum Teil lebensgefährlichen Symptomatik über Jahrzehnte hinweg zu übersehen (Suresh et al., 1995). Seltener Komplikationen der PAVM sind Blutungen in Form eines Hämatothorax oder von Hämoptysen.

Bei unbehandelten, meist symptomatischen PAVM wird die Mortalität für einen Beobachtungszeitraum bis zu 15 Jahren mit 4-22% angegeben. In einer retrospektiven Studie von WHITE wird das Schlaganfallrisiko auf 1,5% pro Jahr geschätzt. Retrospektiv fanden sich bei Patienten mit einfachen PAVM in 16% Hirninfarkte und in 8% Hirnabszesse. Bei multiplen PAVM ist das Risiko etwa doppelt so hoch (White Jr., 1992). Nach den Beobachtungen einer Arbeitsgruppe um WHITE besteht ein relevantes Risiko für eine Komplikation erst dann, wenn der Durchmesser des zuführenden Gefäßes 3 mm oder mehr beträgt

oder bei einer Blutgasanalyse unter Raumluft die Sauerstoffspannung unter 93 mmHg liegt (Saluja et al., 2000). Ungefähr 70% aller PAVM sind HHT-assoziiert. Besonders verdächtig sind Befunde, bei denen multiple Läsionen zu finden sind (White Jr. et al., 1988). Umgekehrt ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer PAVM bei einer HHT vom Genotyp abhängig und wird mit 30-41% bei der HHT1, bzw. 3-14% bei der HHT2 angegeben (Berg et al., 1996; Shovlin et al., 1997). Die PAVM haben meist die Tendenz größer zu werden, während eine spontane Rückbildung selten ist (Shovlin und Letarte, 1999). Wenn kein gezieltes Screening durchgeführt wurde, werden PAVM häufig erst durch Komplikationen wie Schlaganfälle oder Hirnabszesse klinisch auffällig. Bei ausgeprägten Veränderungen führen jedoch manchmal auch andere Symptome wie Dyspnoe, Zyanose oder Uhrglasnägel zu einer Abklärung. In ca. 50% der Fälle sind Patienten mit PAVM jedoch primär asymptomatisch (Geisthoff et al., 2002).

Die PAVM scheinen bei Frauen häufiger als bei Männern aufzutreten (Shovlin et al., 1995). Im Rahmen einer Schwangerschaft vergrößern sich die PAVM vermehrt und es treten gehäuft schwerwiegende Komplikationen auf (Shovlin und Letarte, 1999). Deshalb sollte bei schwangeren Patientinnen mit HHT, auch ohne den Nachweis von PAVM, eine Einstufung als Risikoschwangerschaft, verbunden mit engmaschigen klinischen Kontrollen vorgenommen werden, da sich auch vorher nicht darstellbare PAVM plötzlich immens vergrößern können (Geisthoff et al., 2002).

Die klinische Bedeutung der PAVM ist durch ihre häufigen, schwerwiegenden Komplikationen enorm. Daher sollte bei allen Eingriffen mit potentieller Bakteriämie, insbesondere bei invasiven zahnärztlichen Eingriffen, grundsätzlich eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden (Finkbeiner, 2004).

1.2.4.1 Therapie

Bis vor ca. 20 Jahren war die chirurgische Therapie die einzig verfügbare Möglichkeit zur Behandlung von PAVM. In den letzten Jahren hat sich jedoch aufgrund der geringeren Invasivität bei gleichzeitig hohen Erfolgsraten die Katheterembolisation als Verfahren der Wahl durchgesetzt. Hierbei werden thrombogene Spiralen und manchmal zusätzlich „detachable balloons“ eingebracht, um die zuführenden Gefäße zu okkludieren. Auch nach der Embolisation verbleiben in bis zu 60% der Fälle noch PAVM unklarer klinischer Bedeutung (Shovlin und Letarte, 1999). Je nach angewandter Technik wird auch über eine Rekanalisation berichtet, weshalb eine regelmäßige Nachkontrolle nach ein bis fünf Jahren erfolgen sollte (Geisthoff et al., 2002).

1.2.5 Hepatische AV-Malformationen (HAVM)

Die Häufigkeit einer Leberbeteiligung bei HHT als hepatische AV-Malformationen (HAVM) wird auf 8-31% geschätzt. Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein (Marchuk et al., 1998), möglicherweise auch der Typ HHT2 (McDonald et al., 2000). Pathophysiologisch treten sowohl Shuntverbindungen zwischen der Leberarterie und den Lebervenen mit daraus resultierender „High-output-Herzinsuffizienz“ als auch Shunts zwischen Leberarterie und Pfortader mit resultierender portaler Hypertension und schließlich Shunts zwischen Pfortader und Lebervenen auf (Garcia-Tsao et al., 2000). Typische pathologische Befunde sind eine so genannte Pseudozirrhose im Sinne von abnormal dilatierten Gefäßen und AV-Malformationen mit umgebendem, unterschiedlich stark ausgeprägtem Stroma.

Bei 50% der Patienten mit HAVM finden sich klinische Manifestationen. Diese imponieren in Form einer Herzinsuffizienz, einer portalen Hypertonie oder einer Cholestase. Sie können nebeneinander oder aber auch abwechselnd auftreten (Garcia-Tsao et al., 2000). Aus ihnen können sich teils schwerwiegende Komplikationen wie Herzversagen, portosystemische Enzephalopathie,

regenerative Hyperplasien sowie Blutungen aus Ösophagusvarizen als Komplikation einer portalen Hypertension entwickeln.

1.2.5.1 Therapie

Eine Therapie von HAVM ist aktuell noch nicht etabliert. Sie ist schwierig und mit einer hohen Rate von Komplikationen behaftet. Deshalb ist die Indikation nur für symptomatische Patienten zu stellen und ansonsten ein beobachtendes Verhalten angezeigt.

Eine Möglichkeit der Therapie stellt die schrittweise Reduktion des Shuntvolumens durch transarterielle Embolisation dar (Caselitz et al., 1998). Dabei kann es jedoch zu Lebernekrosen und folglich zur Notwendigkeit einer Transplantation kommen (Garcia-Tsao et al., 2000). Einige Autoren empfehlen die Lebertransplantation bei ausgeprägten AV-Malformationen als primäres Verfahren (Boillot et al., 1999). Dies sollte jedoch erst nach Ausschöpfung aller anderen Möglichkeiten in Betracht gezogen werden (Geisthoff et al., 2002).

1.2.6 Zerebrale AV-Malformationen (CAVM)

Zerebrovaskuläre Malformationen (CVM) im Zusammenhang mit der HHT beinhalten Teleangiektasien, venöse Malformationen und AV-Malformationen (CAVM). Die Häufigkeit der CAVM wird auf 1-15% geschätzt (Haitjema et al., 1995; Plauchu et al., 1989) und können auch als Erstmanifestationen der HHT auftreten. Zu beachten ist, dass ZNS-Symptome häufig auch durch Hirnabszesse im Rahmen von pulmonalen AVM bedingt sein können. Im Gegensatz zu den pulmonalen AVM ist nur ein kleiner Teil der in der Gesamtbevölkerung beobachteten zerebralen AV-Malformationen mit der HHT assoziiert. In der überwiegenden Zahl treten sie sporadisch auf. Verdächtig für das Vorliegen einer HHT sind besonders kleine, multiple, kortikale AVM oder AV-Fisteln (AVF) mit je einem zu- und einem abführenden Gefäß (Matsubara et al., 2000). Möglicherweise sind nichtkortikale CAVM Raritäten bei der HHT.

Symptomatisch werden CAVM durch Anfallsleiden, intrakranielle Blutungen und Kopfschmerzen. Es gibt Hinweise, dass so genannte Mikro-AVM (Nidusgröße bis 1 cm) kaum bluten, während die Gefahr bei kleinen AVM (Nidusgröße bis 3 cm) und AVF höher ist (Matsubara et al., 2000). Das Risiko wird bei asymptomatischen Patienten auf ca. 2% geschätzt (Shovlin und Letarte, 1999; Turjman et al., 1995; Willinsky et al., 1990), weshalb von der Nordamerikanischen HHT Foundation International Inc. ein generelles Screening, auch asymptomatischer Patienten, empfohlen wird (HHT Foundation International Inc., 2000; White, 1995).

1.2.6.1 Therapie

Bei nicht HHT-assoziierten CAVM wird eine chirurgische Therapie angeraten, sofern die Gefäßmissbildungen zugänglich und nicht größer als 5 mm sind (Berg et al., 1993). Es wird diskutiert, dass das Blutungsrisiko einiger CAVM-Typen mit HHT geringer sein könnte als bei sporadischen CAVM (Matsubara et al., 2000). Je nach spezifischer Ausbildung der CAVM, Symptomatik, Alter des Patienten und zur Verfügung stehender Expertise sind therapeutisch unterschiedliche Verfahren zu erwägen: Die mikrochirurgische Exzision, die stereotaktische Radiotherapie bei Läsionen bis 3 cm sowie die Katheterembolisation.

Die Wertigkeit der verschiedenen Methoden bei Patienten mit HHT zueinander wird derzeit noch diskutiert, da gegenwärtig keine vergleichenden Studien vorliegen (Geisthoff et al., 2002).

1.3 Lebensqualität: Definition und Überblick

Die meisten Menschen kennen den Begriff Lebensqualität aus dem Bereich der Wirtschaft, wo er den sozialen Wohlstand bestimmter Bevölkerungsgruppen beschreibt.

Seit den achtziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts spielt dieser Begriff auch in der Medizin eine wachsende Rolle (Gandek et al., 1998; Katz, 1987). Dies liegt unter anderem daran, dass bei der Entscheidung über Behandlungsmaßnahmen in immer stärkerem Maße berücksichtigt wird, wie sehr sie die Lebensqualität der Patienten beeinflussen. Die Lebensqualität der Patienten ist eine Größe, die sowohl in der Bewertung von Therapien (im Rahmen klinischer Studien) als auch in der Frage nach dem Nutzen der Therapiemöglichkeiten im gesamtgesellschaftlichen Kontext (Gesundheitsökonomie) verwendet wird. Eingesetzt wird der Begriff auch auf institutioneller Ebene zur Beschreibung von Versorgungsstrukturen (Qualitätssicherung) und neuerdings im Bereich öffentlicher Gesundheit zur Beschreibung der Lebensqualität bestimmter Bevölkerungsgruppen (Epidemiologie) mit dem Ziel einer optimierten Gesundheitsversorgung (Bullinger, 1997). Der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (GB-LQ) bezieht sich auf die subjektive Wahrnehmung der Schwere einer Krankheit im zeitlichen Verlauf. Zwei grundsätzliche Voraussetzungen sind hierbei zu beachten: Multidimensionalität, das heißt die Lebensqualität umfasst mehrere Bereiche, sowie Subjektivität, das heißt das Verhalten und die Empfindung auf eine gesundheitliche Beeinträchtigung kann bei gleicher Ausprägung bei verschiedenen Menschen völlig unterschiedlich sein.

Die Lebensqualität unterscheidet sich von anderen Therapieeffizienzparametern, indem sie sich im Laufe der Zeit ändert. Die Evaluation der Lebensqualität zielt daher auch auf die Erfassung der Veränderung im Verlauf der Krankheit und ihrer Behandlung ab.

1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (GB-LQ)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL – Health related quality of life) oder subjektive Gesundheit ist erst in jüngster Zeit als Evaluationsparameter in der Bewertung von Behandlungsmaßnahmen anerkannt worden (Najman und Levine, 1981).

Hintergrund dafür sind drei Entwicklungen (Bullinger, 1996):

- Ein Paradigmenwechsel in der Definition von Gesundheit, der in Anlehnung an die WHO-Definition auch die psychischen und sozialen Komponenten des Gesundheitsbegriffs mit einbezieht (The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQoL), 1995).
- Veränderung der Bevölkerungsstruktur hin zu einem größeren Prozentsatz älterer Personen mit erhöhter Häufigkeit chronischer und langfristig behandlungsbedürftiger Erkrankungen.
- wachsende Skepsis gegenüber der Aussagekraft der klassischen Zielkriterien in der medizinischen Behandlung, wie reduzierte Symptomatik oder verlängerte Lebenszeit.

1.3.2 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die GB-LQ beinhaltet wenigstens drei, in der Regel aber vier Dimensionen (Cella, 1997; Najman und Levine, 1981; Schipper und Levitt, 1985; Spilker, 1996):

- physische/somatische Dimension (z.B. Schmerzen, Übelkeit, Müdigkeit)
- funktionelle Dimension (z.B. Aktivität im täglichen Leben)
- soziale Dimension (z.B. Aufrechterhaltung der Beziehung zu Familie und Freunden)
- psychische/emotionale Dimension (z.B. Angst, Depression, Übel-launigkeit)

Das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität kann nicht direkt erfasst, sondern nur in seinen Teilbereichen abgebildet werden und schließt deutlich mehr als lediglich Aussagen zum individuellen Gesundheitszustand ein. Wesentliche Orientierung ist hierbei die subjektive Wahrnehmung durch den Probanden. Somit zählt zur Lebensqualität auch der Grad der Übereinstimmung zwischen erwünschter und tatsächlicher Lebenssituation.

1.4 Ziele der Arbeit

Die klinische Diagnostik bei HHT ist wegen des variablen Krankheitsbildes und des teilweise hohen Manifestationsalters sehr erschwert.

Da die unterschiedlichen Manifestationen und Ausprägungen des Krankheitsbildes mit steigendem Lebensalter stärker imponieren, soll statistisch untersucht werden, inwiefern diese die Lebensqualität der einzelnen Patienten altersabhängig beeinträchtigen.

Geschlechtsspezifische Effekte bezüglich der Einschätzung der eigenen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollen untersucht und beurteilt werden.

HHT1 und HHT2 unterscheiden sich phänotypisch in der Häufigkeit von PAVM. Insgesamt zeigt die HHT2 eine mildere Ausprägung der klinischen Symptome. Es soll deshalb untersucht werden, ob Unterschiede in der Bewertung der subjektiven Lebensqualität zwischen HHT1 und HHT2 Patienten, also Patienten mit einer Mutation auf dem ENG oder ALK-1 Gen, festzustellen sind.

Ob Unterschiede in der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des Vorliegens entweder einer Missense Mutation oder einer Nonsense Mutation auszumachen sind, gilt es ebenfalls abzuklären.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sollen sowohl zum besseren Verständnis des physischen, psychischen und sozialen Befindens der betroffenen Patienten beitragen als auch Anwendung im direkten klinischen Einsatz mit dem Ziel einer verbesserten Diagnose-, Vorsorge- und Behandlungsstrategie für die HHT-Patienten finden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das für diese Arbeit herangezogene Patientengut setzt sich aus mehreren Quellen zusammen.

Zunächst wurde durch die Ambulanz der HNO-Universitätsklinik Tübingen bei den dort aufgrund akuter Symptomatik vorstellig gewordenen Patienten die Diagnose einer HHT gestellt und dabei die Familienanamnese erhoben. Daraus fanden sich weitere betroffene Familienmitglieder, die jedoch bisher noch keine spezielle Therapie erfahren hatten und sich in keinerlei Recall befanden.

Durch die enge Kooperation mit Dr. U. W. Geisthoff aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar sowie durch die aktive Teilnahme an der Morbus Osler Jahrestagung 2002 der Morbus Osler Selbsthilfe e.V. vom 26. bis 27. April 2002 in Homburg/Saar, konnten weitere Patienten mit der Diagnose einer HHT für Einzelfalluntersuchungen gesichtet, untersucht und für diese Studie rekrutiert werden.

2.2 Kriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

- Alter ab 18. Lebensjahr
- Sichere Diagnose einer HHT gemäß dem „Curaçao-Kriterium“ (3 oder 4 erfüllte Kriterien)

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Alter unter 18. Lebensjahr
- Unsichere oder keine Diagnose einer HHT gemäß dem „Curaçao-Kriterium“ (0 bis 2 erfüllte Kriterien)

2.2.3 Potentielle Einflussgrößen

Folgende Parameter wurden als potentielle Einflussgrößen gemessen:

- Geschlecht
- Alter
- Gen (ENG/ALK-1)
- Mutationstyp (Nonsense/Missense)

2.3 Studiencharakteristik

Grundlage der Studie war eine retrospektive Befragung von Patienten mit Morbus Osler anhand des standardisierten Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität SF-36 (siehe Anhang).

2.4 Votum der Ethik-Kommission und Deklaration von Helsinki

Die Studie wurde am 28.11.2002 unter der Projektnummer 305/2002 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nach schriftlicher Aufklärung und Einwilligung der Patienten.

Die Durchführung der Studie verlief unter den strengen ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen, der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration Of Helsinki, 2000).

2.5 Klinische Untersuchung

Alle Patienten wurden zunächst einer klinischen HNO-ärztlichen Grunduntersuchung unterzogen. Es wurden Nasen-, Mund- und Rachenschleimhäute sowie die Haut der weiteren Prädilektionsorte, also der Lippen, des Gesichts und der Extremitäten makroskopisch untersucht.

2.6 Sequenzierung und genetische Untersuchung

Von allen symptomatisch Betroffenen sowie von den symptomlosen, genetisch aber relevanten Familienmitgliedern wurden EDTA-Blutproben entnommen.

24 dieser DNA-Proben wurden im Rahmen einer Diplomarbeit der *Arbeitsgemeinschaft Molekulare Genetik der HNO-Universitätsklinik Tübingen* sequenziert, ausgewertet und publiziert (Schulte, 2003; Schulte et al., 2005).

2.7 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Instrumente zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität sind in Abhängigkeit von der jeweiligen Zielsetzung sehr vielfältig und in großer Anzahl entwickelt worden. Dabei unterscheidet man krankheitsübergreifende (generische) und krankheitsspezifische Verfahren zur Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität. Während die generischen Maße geeignet sind, die Lebensqualitäten von (gesundheitlich beeinträchtigten) Populationen in der Bevölkerung sowohl in der zeitlichen Veränderung als auch im Querschnittsvergleich zu beschreiben, dienen die krankheitsspezifischen Maße der Bewertung von Therapien bzw. Therapiealternativen bei bestimmten Krankheiten und Patientengruppen. Für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Bevölkerungsebene sind international akzeptierte Konzepte und verbindliche instrumentelle Standards bislang noch nicht gegeben.

2.7.1 SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand

Das international am häufigsten eingesetzte generische Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der SF-36 (Short Form 36) Fragebogen. Der SF-36 Gesundheitsfragebogen gehört zu den krankheitsübergreifenden Verfahren, die die subjektive Gesundheit verschiedener Populationen unabhängig von ihrem Gesundheitszustand aus der Sicht der Betroffenen erfassen. Die Indikationsbreite umfasst gesunde als auch erkrankte Personen ab einem Lebensalter von 14 Jahren.

Der SF-36 Health Survey konzentriert sich auf die grundlegenden Dimensionen der subjektiven Gesundheit, die als wesentliche Parameter für die psychischen und körperlichen, aber auch die sozialen Aspekte des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht der Patienten gelten können (McHorney et al., 1993; Stewart et al., 1988; Ware Jr., 1987).

Der SF-36 Health Survey besteht aus einem Fragebogen mit 36 Punkten (Items), die mehreren Themenbereichen zugeordnet sind. Jedes Item ist entweder Teil einer Skala oder stellt selbst eine Skala dar. Der SF-36 erfasst acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit mit unterschiedlichen Itemzahlen (Tabelle 2) (Ware Jr. und Sherbourne, 1992).

Dieses Instrument wurde ausgewählt, weil für den SF-36 eine sorgfältig durchgeführte und validierte deutsche Übersetzung vorliegt (Aaronson et al., 1992; Bullinger, 1995). Die durchschnittliche Bearbeitungszeit beträgt 10 Minuten (Bullinger und Kirchberger, 1998).

2.7.2 Auswertung des SF-36

Die Auswertung des SF-36 Health Survey ergibt ein Profil von 8 Skalen, die jeweils aus 2 bis 10 Items bestehen und einem Einzelitem, das die Veränderung der Gesundheit betrifft und kein Bestandteil der anderen acht Skalen ist (Ware Jr. und Sherbourne, 1992). Dieses Einzelitem ist besonders relevant bei follow-up Studien und findet deshalb in dieser Untersuchung keine Anwendung.

SF-36 Skala	Item-anzahl	Anzahl der Stufen	
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	21	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, gehen, Treppen steigen, bücken, heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	4	5	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen	2	11	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	21	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktueller Gesundheitszustand, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
Vitalität	4	21	Sich energiegeladener und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft sein
Soziale Funktionsfähigkeit	2	9	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	3	4	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u.a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
Psychisches Wohlbefinden	5	26	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Stimmung
Veränderung der Gesundheit	1	5	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Tabelle 2: SF-36 Skalen, Item- und Stufenanzahl sowie Inhalt der acht SF-36 Skalen und des Items zur Veränderung des Gesundheitszustandes (Bullinger und Kirchberger, 1998)

Mit diesen Daten wurde entsprechend der Handanweisung zum SF-36 Fragebogen standardisiert vorgegangen (Bullinger und Kirchberger, 1998). Nach Dateneingabe der von den Probanden eingekreisten Ziffern wurden die beschriebenen Umcodierungen, Umpolungen und Rekalibrierungen vorgenommen (siehe Anhang). Ausgewertet werden konnten Skalen dann, wenn weniger als 50% der Items fehlten. In diesem Fall wurde für das fehlende Item der Mittelwert über die übrigen Items einer Skala eingesetzt.

Weitergehend fand eine Transformation der erfassten Skalen in Werte zwischen 0 und 100 statt. Null bedeutet jeweils den minimalen, 100 den maximalen Wert. In allen Skalen des SF-36 repräsentieren hohe Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit sowohl zwischen den einzelnen Skalen als auch zwischen unterschiedlichen Patientengruppen.

2.7.3 Transformation der Skalenwerte des SF-36

$$\text{Transformation} = \left\{ \frac{\text{Rohwert} - \text{niedrigster Rohwert}}{\text{Spannweite}} \right\} \times 100$$

Abbildung 2: Formel zur Transformation der Skalenwerte laut Handanweisung (Bullinger und Kirchberger, 1998)

2.8 Vergleichsgruppen

Als Vergleichsgruppe wurde die so genannte „deutsche Normstichprobe“ gewählt. Diese Normwerte wurden an einer für Deutschland repräsentativen Bevölkerungsstichprobe im Jahr 1994 gewonnen. Grundgesamtheit war die deutsche Bevölkerung (alte und neue Bundesländer) in Privathaushalten im Alter ab 14 Jahren. Die Ergebnisse basieren auf einer Stichprobe von n=2914 Probanden. Die Normstichprobe ist charakterisiert durch ein Durchschnittsalter von 47,7 Jahren und einen etwas höheren Anteil von Frauen (55,6%) (Bullinger und Kirchberger, 1998).

Darüber hinaus wurden die in dieser Arbeit evaluierten Daten mit einer Publikation der Universität von Bari, Italien beschreibend verglichen. Darin wurden 50 italienische HHT Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität ebenfalls mittels des SF-36 Fragebogens untersucht (Pasculli et al., 2004).

Die relevanten Referenzwerte der SF-36 Skalen beider Vergleichsgruppen finden sich im Anhang.

2.9 Statistik

Die statistische Auswertung wurde durch Herrn Dr. med. Gunnar Blumenstock der Arbeitsgruppe Versorgungsforschung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung der Eberhard Karls Universität Tübingen betreut.

In den Gruppenvergleichen dieser Arbeit wurde als Signifikanztest der t-Test angewendet.

Bei dem Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit den Referenzwerten aus der deutschen Normstichprobe wurde der z-Test eingesetzt.

Als maximale Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde in beiden Fällen $\alpha=0,05$ (5%) festgelegt. Signifikanz liegt vor, wenn der p -Wert kleiner ist als das Signifikanzniveau.

2.10 Software

Grundlage für die Datenverarbeitung bildete das Betriebssystem Windows XP Home Edition der Firma Microsoft Corporation. Zur Datensammlung und Vorbereitung der statistischen Auswertung wurde Microsoft Excel 2002 verwendet. Für die eigentliche statistische Analyse diente das Produkt JMP (Version 5.0.1.2) von SAS Institute Inc. Cary, USA.

Zur Erstellung der Textdokumente wurde Microsoft Word 2002 in Verbindung mit dem Reference Manager Professional Edition Version 11 der Firma

Thomson ISI Research Soft und der Adobe Acrobat Reader 7.0 und Distiller verwendet.

2.11 Darstellung der Ergebnisse

Für die zusammenfassende Darstellung der Daten aus den Gruppenvergleichen anhand von Quantilen wurden Box-and-Whisker-Plots gewählt. Die Box im Box-and-Whisker-Plot wird durch das 25%- und das 75%-Quantil (25.- und 75.-Perzentil) begrenzt. In den Kasten wird der Median als waagerechte Linie eingezeichnet. Die senkrechten Linien, die Whiskers (Schnurrhaare), begrenzen das Maximum und das Minimum (Wilson, 1993).

Der jeweilige Mittelwert ist als waagerechte Linie innerhalb des so genannten „Diamanten“ dargestellt, die diesen halbiert.

Die waagerechte Linie über das gesamte Schaubild ist der Gesamtmittelwert.

3 Ergebnisse

Das Studienkollektiv bestand aus insgesamt 94 deutschen, an Morbus Osler erkrankten Personen. Von den 94 Patienten waren 41 (43,6%) männlich und 53 (56,4%) weiblich. Im Median betrug das Alter zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt 59 Jahre. Der jüngste Respondant war zum Zeitpunkt der Befragung 23 Jahre, der älteste 89 Jahre alt. Im arithmetischen Mittel lag das Alter der Befragten bei 56,8 Jahren (SD = 13,3).

Bei 11 (8,5%) Patienten konnte mittels Sequenzierung eine Mutation in ENG, bei 13 (13,8%) Patienten in ALK-1 gefunden werden.

Bei den 11 Mutationen in ENG handelte es sich ausschließlich um Nonsense Mutationen. Von den 13 Mutationen in ALK-1 waren 8 Missense Mutationen und 5 Nonsense Mutationen.

Von den verbleibenden 70 Patienten wurde noch keine Sequenzierung vorgenommen.

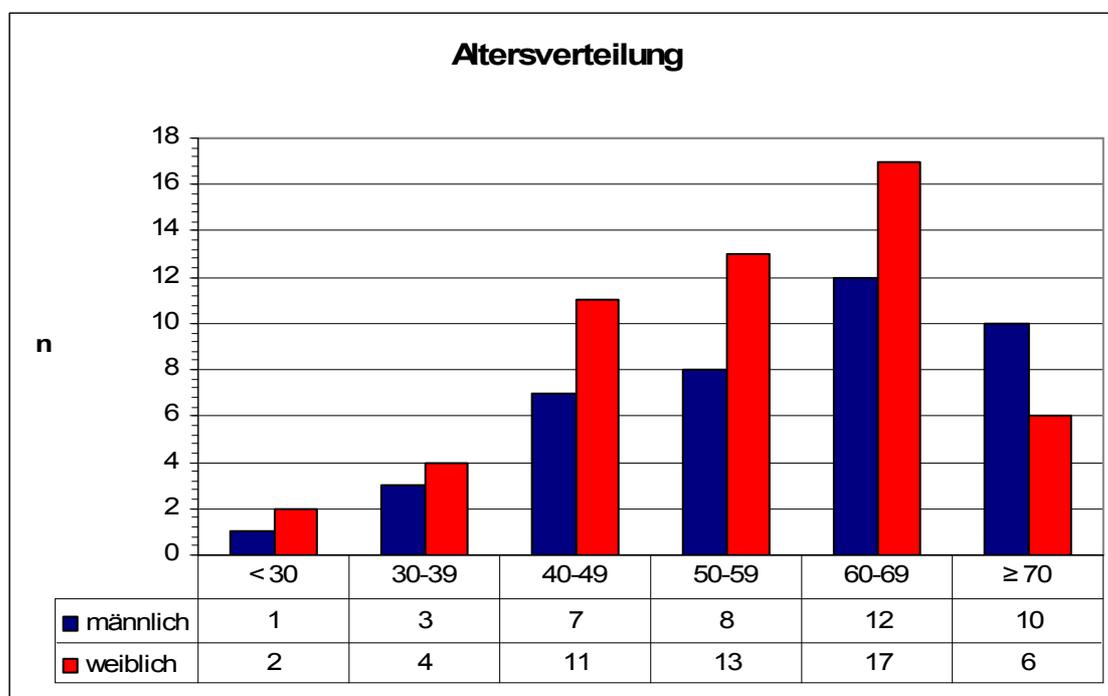


Abbildung 3: Altersverteilung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, unterteilt in männliche und weibliche Probanden (n: Anzahl der Patienten)

3.1 Ergebnisse der einzelnen Skalen des SF-36

3.1.1 Gruppierung der Skalen nach Geschlecht

In diesem Gruppenvergleich wurden die Morbus Osler Patienten für alle 8 Skalen des SF-36 entsprechend ihrem jeweiligen Geschlecht in eine männliche (n=41) und eine weibliche (n=53) Gruppe unterteilt.

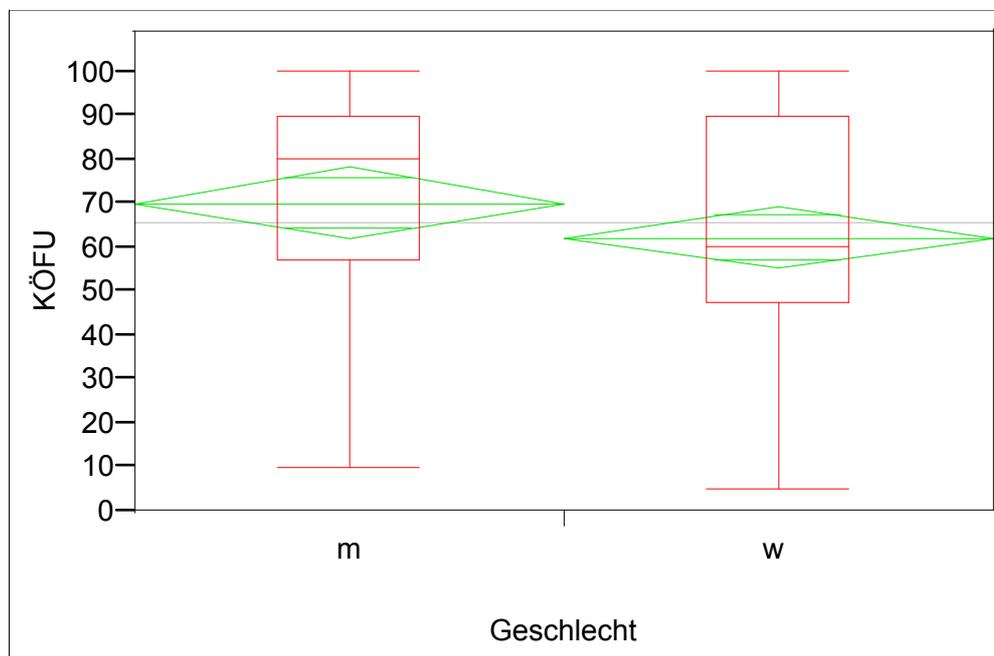


Abbildung 4: Gruppierung nach Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Körperliche (physikalische) Funktionsfähigkeit“ (KÖFU)

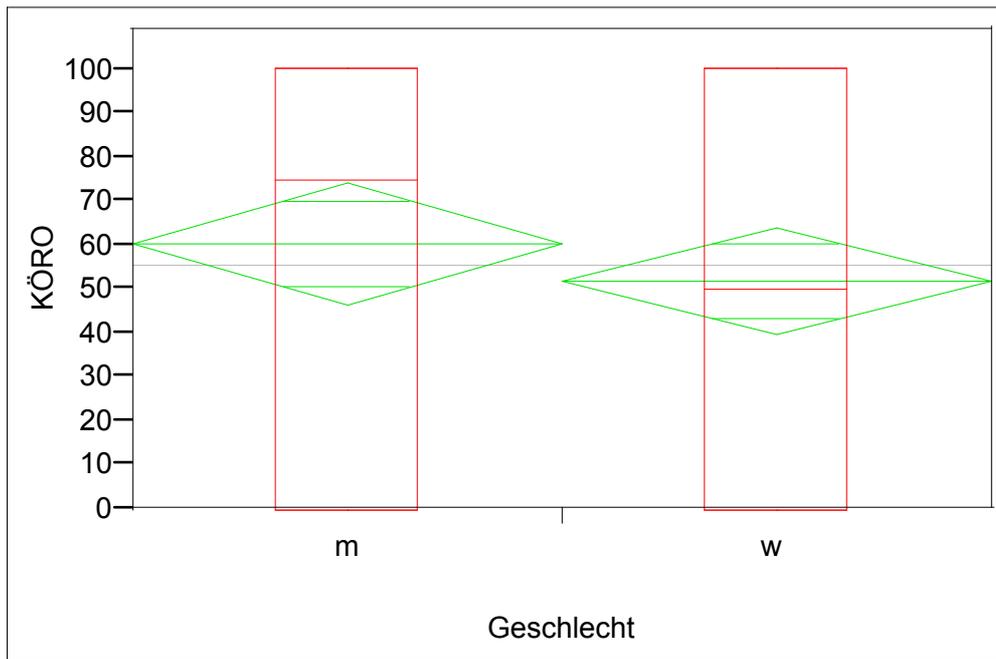


Abbildung 5: Gruppierung nach Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung“ (KÖRO)

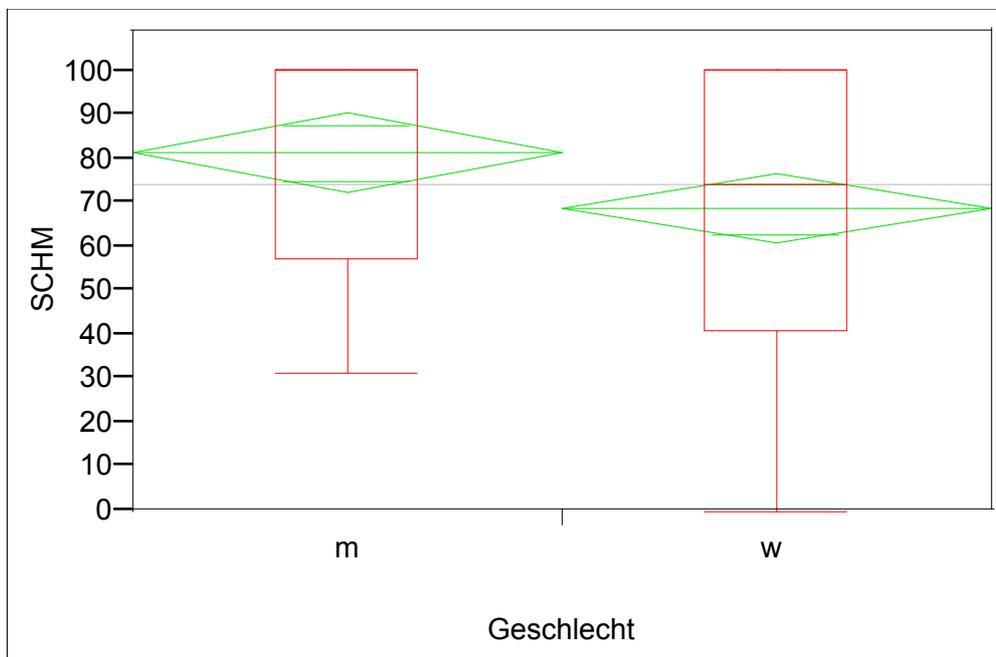


Abbildung 6: Gruppierung nach Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Schmerzen“ (SCHM)

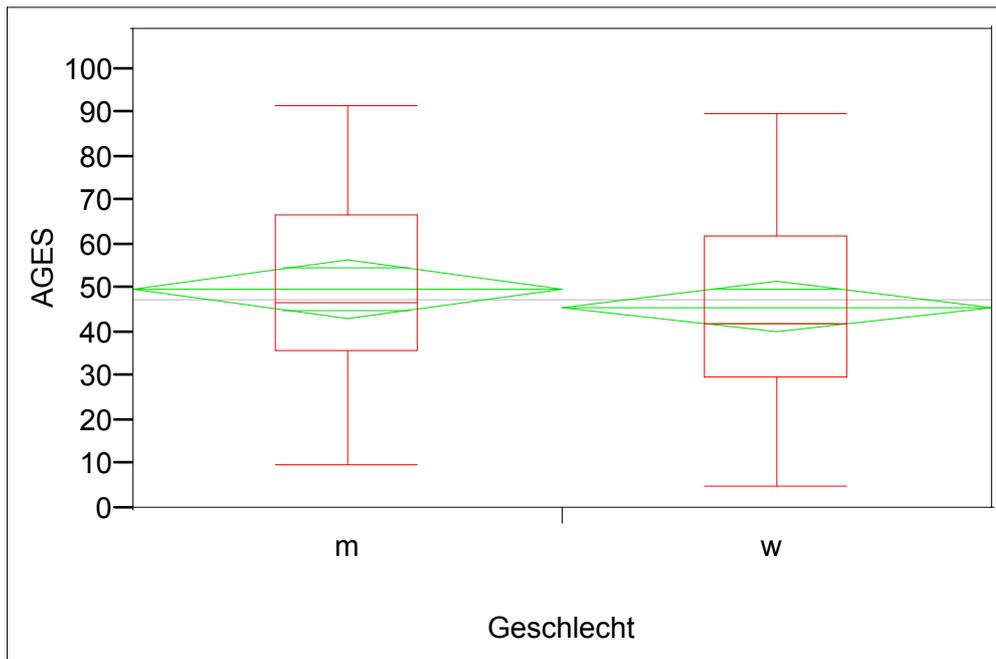


Abbildung 7: Gruppierung nach Geschlecht (m:männlich; w: weiblich) in der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES)

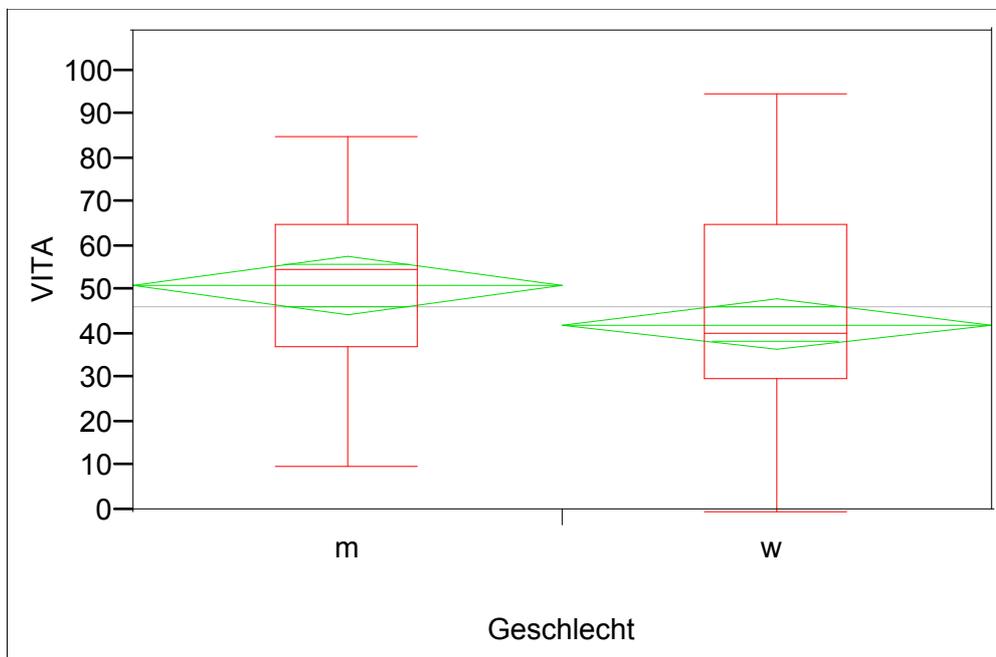


Abbildung 8: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Vitalität und körperliche Energie“ (VITA)

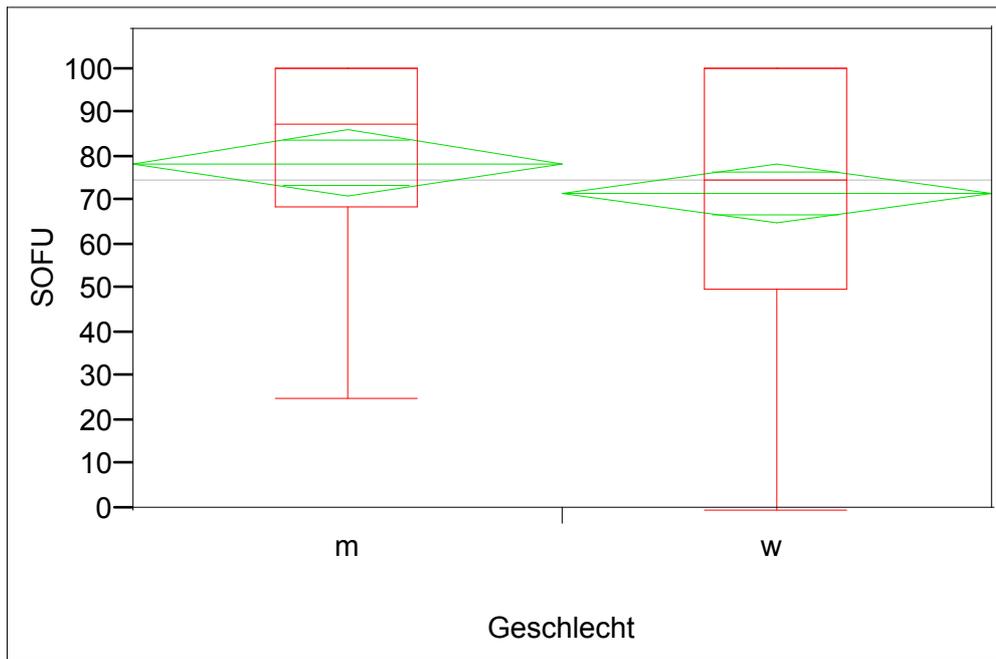


Abbildung 9: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU)

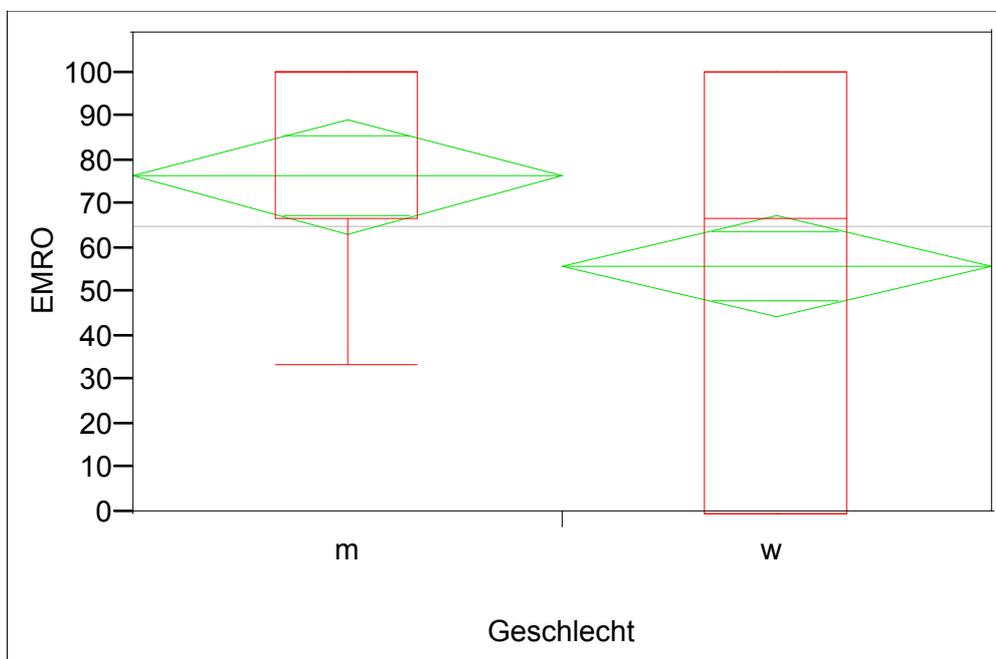


Abbildung 10: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung“ (EMRO)

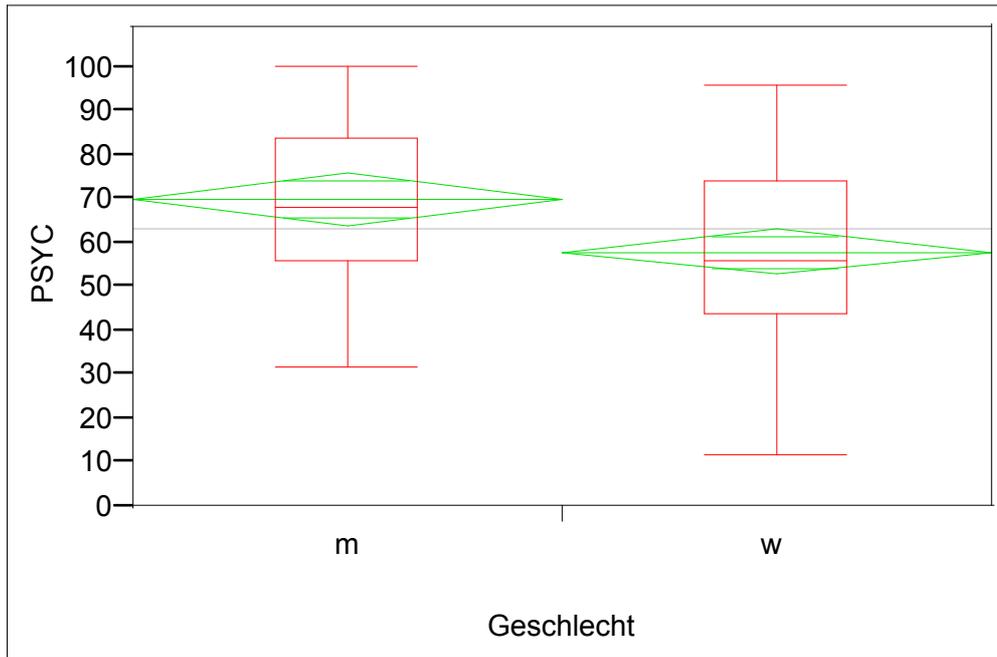


Abbildung 11: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Seelische (psychische) Funktionsfähigkeit“ (PSYC)

3 Ergebnisse

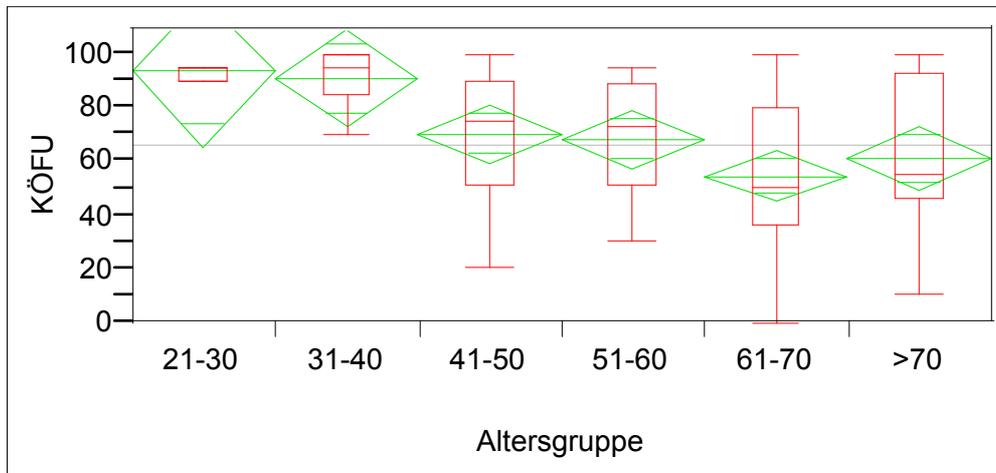
Skala	Geschlecht	n	Mittelwert	Std.-abw.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	p-Wert
KÖFU	m	41	70,12	25,31	57,50	80,00	90,00	0,1539
	w	53	62,36	26,45	47,50	60,00	90,00	
KÖRO	m	41	60,37	43,29	0,00	75,00	100,00	0,3638
	w	53	51,89	45,69	0,00	50,00	100,00	
SCHM	m	41	81,34	25,24	57,00	100,00	100,00	0,0361
	w	53	68,49	31,66	41,00	74,00	100,00	
AGES	m	41	49,98	20,03	36,00	47,00	67,00	0,3664
	w	53	46,02	21,65	30,00	42,00	62,00	
VITA	m	41	51,10	20,78	37,50	55,00	65,00	0,0485
	w	53	42,26	21,59	30,00	40,00	65,00	
SOFU	m	41	78,66	20,96	68,75	87,50	100,00	0,1651
	w	53	71,70	25,96	50,00	75,00	100,00	
EMRO	m	41	76,42	36,70	66,67	100,00	100,00	0,0205
	w	53	55,97	45,18	0,00	66,67	100,00	
PSYC	m	41	69,76	17,57	56,00	68,00	84,00	0,0039
	w	53	57,96	20,31	44,00	56,00	74,00	

Tabelle 3: SF-36 Datentabelle. Scores in der Gruppierung Geschlecht (m:männlich; w:weiblich). **Fettgedruckte** p-Werte sind mittels t-Test statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Innerhalb dieses Gruppenvergleichs erreichten die männlichen Morbus Osler Patienten in allen 8 Skalen höhere Werte als die weiblichen. Dies bedeutet, dass die Frauen ihren Gesundheitszustand in allen Lebensbereichen schlechter beurteilten als die Männer. Als statistisch signifikant ($p < 0,05$) gelten die Ergebnisse aus den Skalen „Körperliche Schmerzen“ (SCHM), „Vitalität“ (VITA), „Emotionale Rollenfunktion“ (EMRO) und „psychisches Wohlbefinden“ (PSYC). Alle Scores der Morbus Osler Patienten lagen unter denen der Vergleichsgruppe aus der deutschen Normstichprobe.

3.1.2 Gruppierung der Skalen nach Alter

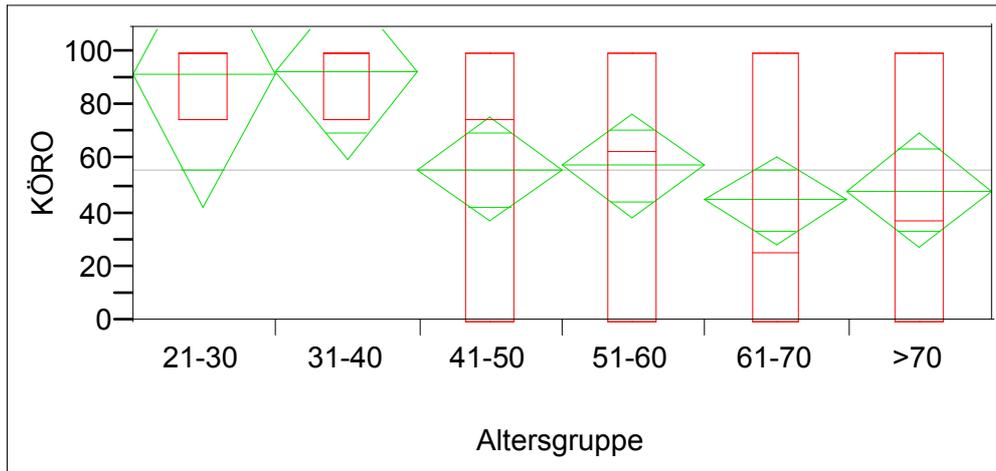
In diesem Gruppenvergleich wurde die HHT Kohorte für die 8 SF-36 Skalen nach dem Vorbild der deutschen Normstichprobe in mehrere Altersgruppen unterteilt.



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	93,33	2,89	90,00	95,00	95,00	90,00	95,00
31-40	7	90,71	11,34	85,00	95,00	100,00	70,00	100,00
41-50	20	70,25	24,79	51,25	75,00	90,00	20,00	100,00
51-60	20	68,25	21,84	51,25	72,50	88,75	30,00	95,00
61-70	28	54,29	27,04	36,25	50,00	80,00	0,00	100,00
>70	16	60,94	26,97	46,25	55,00	92,50	10,00	100,00

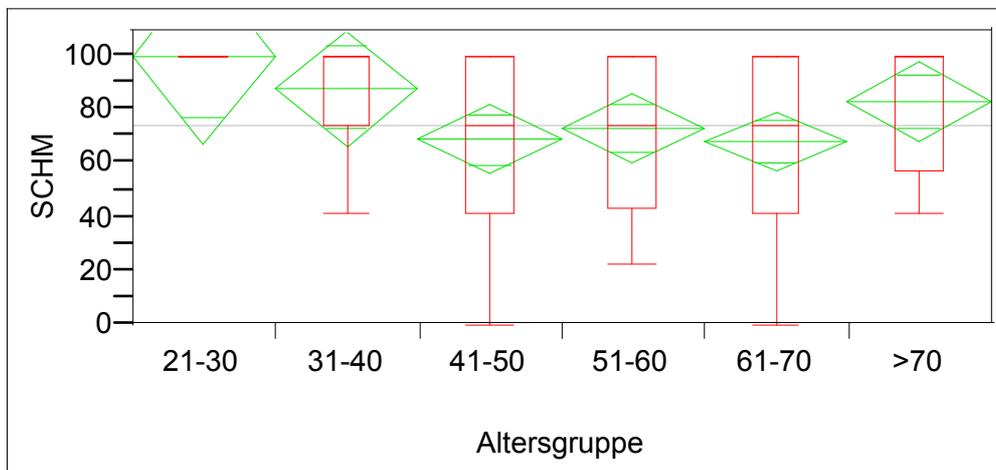
Abbildung 12: SF-36 Skala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU), gruppiert nach Altersgruppen

3 Ergebnisse



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	91,67	14,43	75,00	100,00	100,00	75,00	100,00
31-40	7	92,86	12,20	75,00	100,00	100,00	75,00	100,00
41-50	20	56,25	47,21	0,00	75,00	100,00	0,00	100,00
51-60	20	57,50	44,50	0,00	62,50	100,00	0,00	100,00
61-70	28	44,64	46,33	0,00	25,00	100,00	0,00	100,00
>70	16	48,44	43,27	0,00	37,50	100,00	0,00	100,00

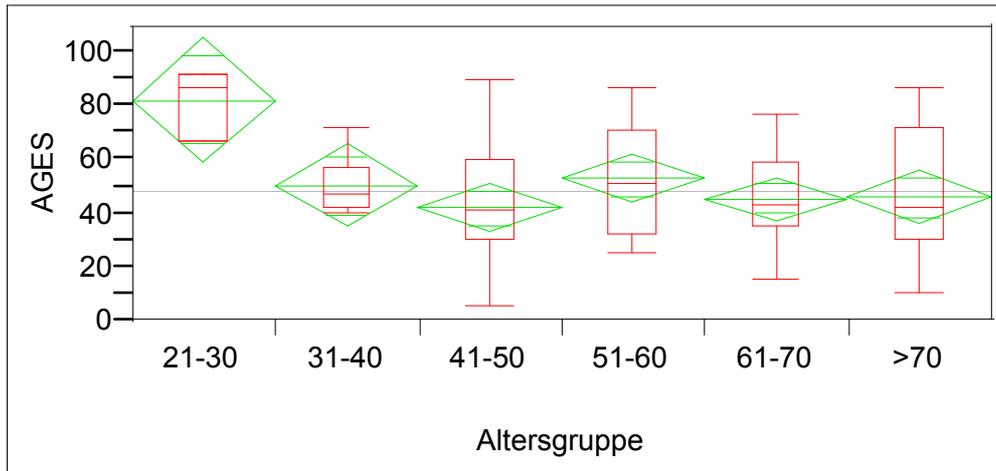
Abbildung 13: SF-36 Skala „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO), gruppiert nach Altersgruppen



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
31-40	7	87,86	22,82	74,00	100,00	100,00	41,00	100,00
41-50	20	68,55	33,48	41,00	74,00	100,00	0,00	100,00
51-60	20	73,05	28,85	43,50	74,00	100,00	22,00	100,00
61-70	28	67,57	31,40	41,00	74,00	100,00	0,00	100,00
>70	16	82,88	23,34	57,00	100,00	100,00	41,00	100,00

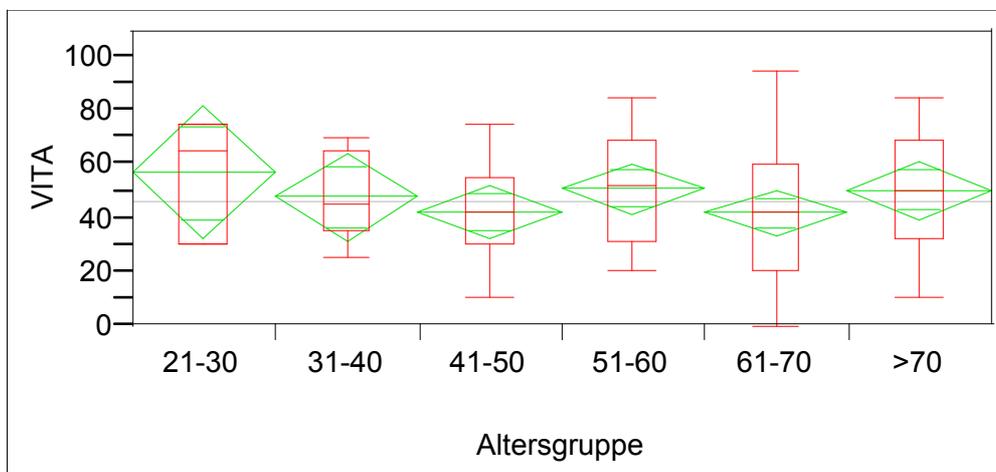
Abbildung 14: SF-36 Skala „Körperliche Schmerzen“ (SCHM), gruppiert nach Altersgruppen

3 Ergebnisse



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	82,00	13,23	67,00	87,00	92,00	67,00	92,00
31-40	7	50,29	11,35	42,00	47,00	57,00	40,00	72,00
41-50	20	41,75	22,99	30,00	41,00	59,50	5,00	90,00
51-60	20	52,90	20,02	32,50	51,00	70,75	25,00	87,00
61-70	28	45,21	17,57	35,00	43,50	59,25	15,00	77,00
>70	16	45,69	23,94	30,00	42,00	72,00	10,00	87,00

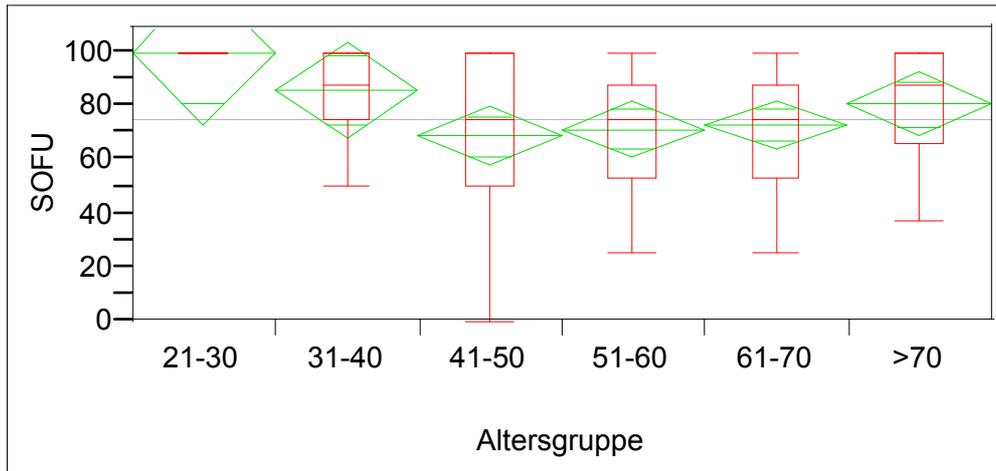
Abbildung 15: SF-36 Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (AGES), gruppiert nach Altersgruppen



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	56,67	23,63	30,00	65,00	75,00	30,00	75,00
31-40	7	47,86	15,77	35,00	45,00	65,00	25,00	70,00
41-50	20	42,00	18,74	30,00	42,50	55,00	10,00	75,00
51-60	20	50,75	20,28	31,25	52,50	68,75	20,00	85,00
61-70	28	41,79	24,54	20,00	42,50	60,00	0,00	95,00
>70	16	50,31	23,13	32,50	50,00	68,75	10,00	85,00

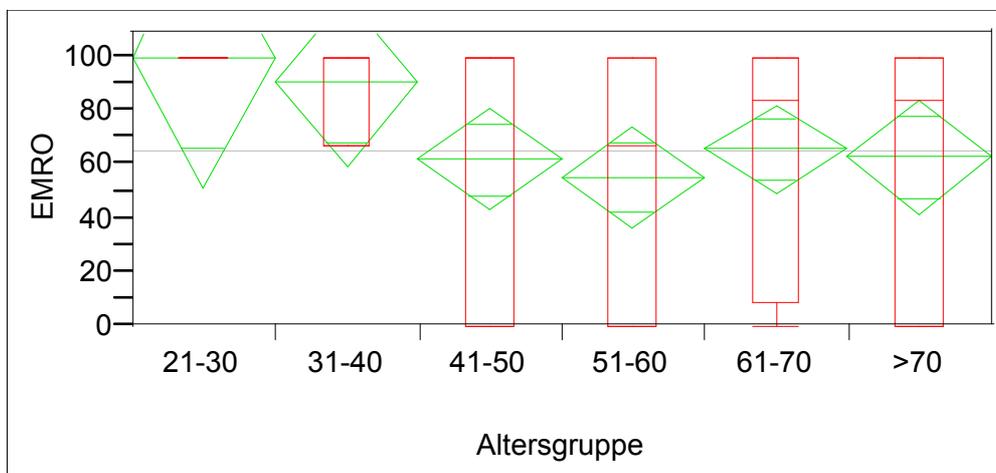
Abbildung 16: SF-36 Skala „Vitalität“ (VITA), gruppiert nach Altersgruppen

3 Ergebnisse



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
31-40	7	85,71	18,30	75,00	87,50	100,00	50,00	100,00
41-50	20	68,75	29,10	50,00	75,00	100,00	0,00	100,00
51-60	20	71,25	23,33	53,13	75,00	87,50	25,00	100,00
61-70	28	72,77	23,09	53,13	75,00	87,50	25,00	100,00
>70	16	80,47	20,90	65,63	87,50	100,00	37,50	100,00

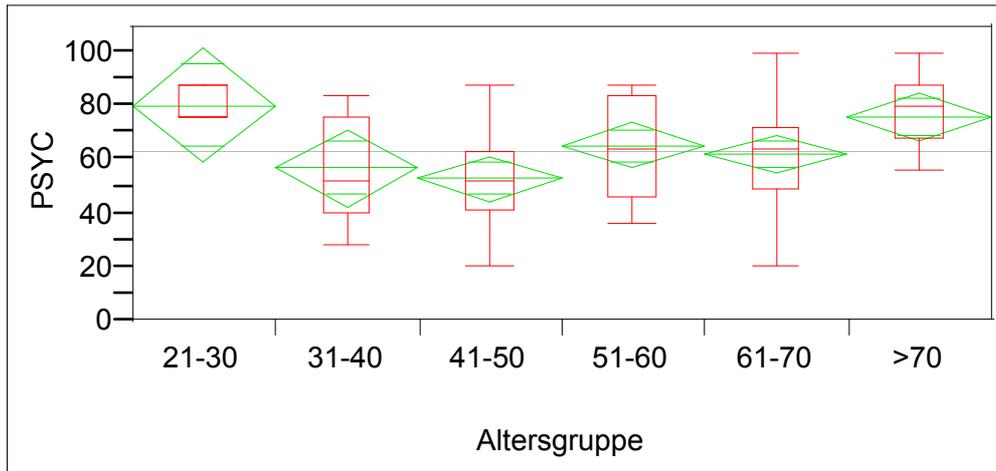
Abbildung 17: SF-36 Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU), gruppiert nach Altersgruppen



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
31-40	7	90,48	16,27	66,67	100,00	100,00	66,67	100,00
41-50	20	61,67	46,23	0,00	100,00	100,00	0,00	100,00
51-60	20	55,00	44,95	0,00	66,67	100,00	0,00	100,00
61-70	28	65,48	42,05	8,33	83,33	100,00	0,00	100,00
>70	16	62,50	45,34	0,00	83,33	100,00	0,00	100,00

Abbildung 18: SF-36 Skala „Emotionale Rollenfunktion“ (EMRO), gruppiert nach Altersgruppen

3 Ergebnisse



Altersgruppe	n	Mittelwert	Std.-abw.	25.Perzentil	Median	75. Perzentil	Minimum	Maximum
21-30	3	80,00	6,93	76,00	76,00	88,00	76,00	88,00
31-40	7	56,57	20,19	40,00	52,00	76,00	28,00	84,00
41-50	20	52,60	17,85	41,00	52,00	63,00	20,00	88,00
51-60	20	65,20	18,86	46,00	64,00	84,00	36,00	88,00
61-70	28	61,71	20,17	49,00	64,00	72,00	12,00	100,00
>70	16	75,75	17,56	68,00	80,00	88,00	32,00	100,00

Abbildung 19: SF-36 Skala „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC), gruppiert nach Altersgruppen

Aussagen für Patienten im Alter von 21-30 Jahren (n=3) und von 31-40 Jahren (n=7) werden durch die sehr kleinen Fallzahlen eingeschränkt. Dennoch liegen die Mittelwerte dieser beiden Altersgruppen in den meisten Skalen über den übrigen.

Tendenziell ist zu erkennen, dass die subjektive Gesundheit in den mittleren Altersgruppen zwischen 41 und 70 Jahren allgemein als etwas schlechter beurteilt wird.

3.1.3 Gruppierung der Skalen nach dem betroffenen Gen

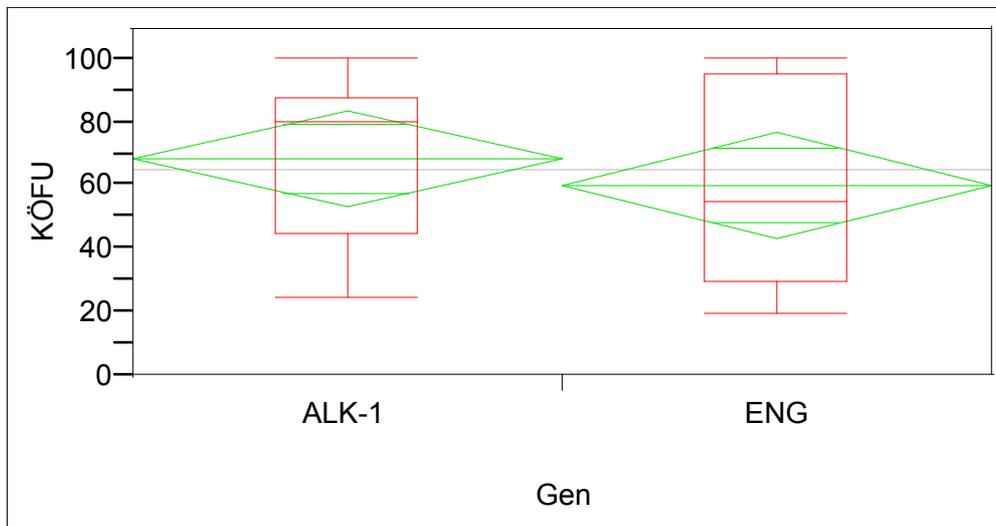


Abbildung 20: SF-36 Skala KÖFU gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

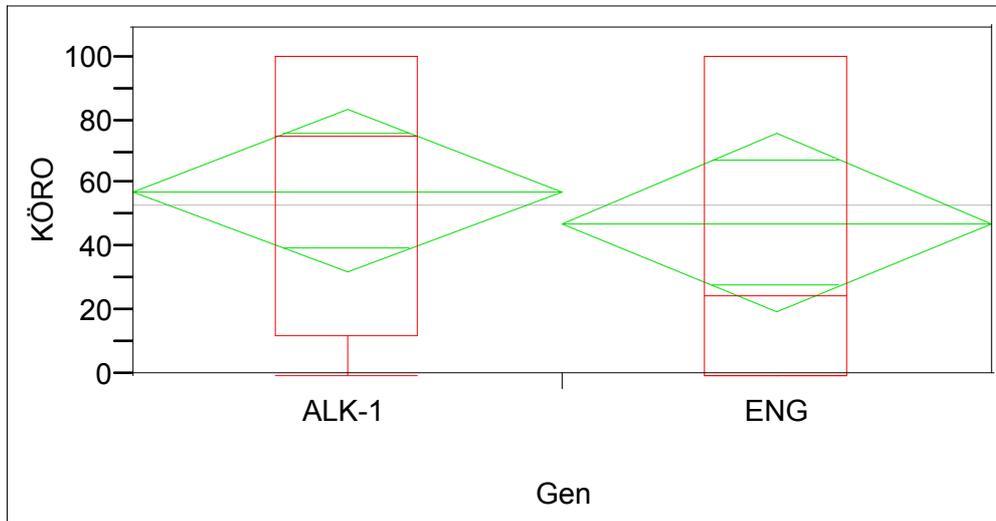


Abbildung 21: SF-36 Skala KÖRO gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

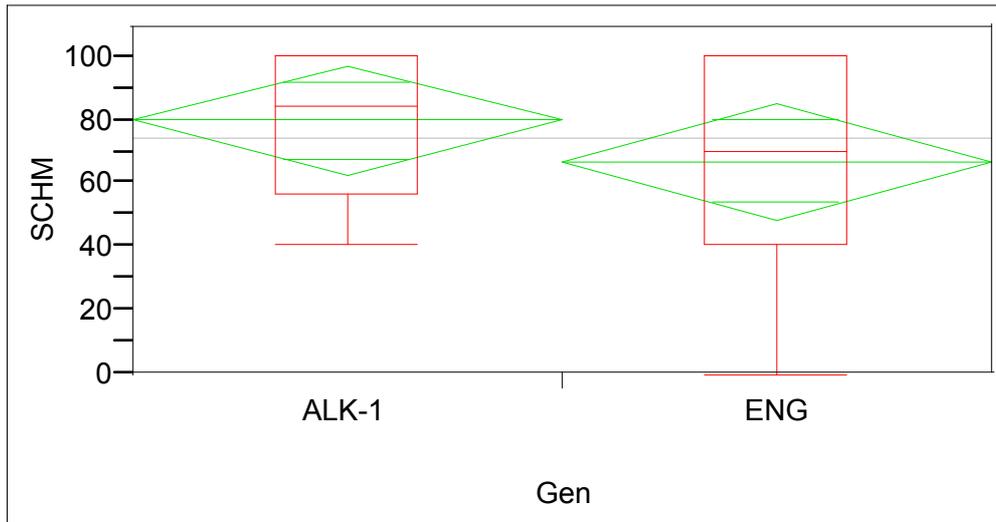


Abbildung 22: SF-36 Skala SCHM gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

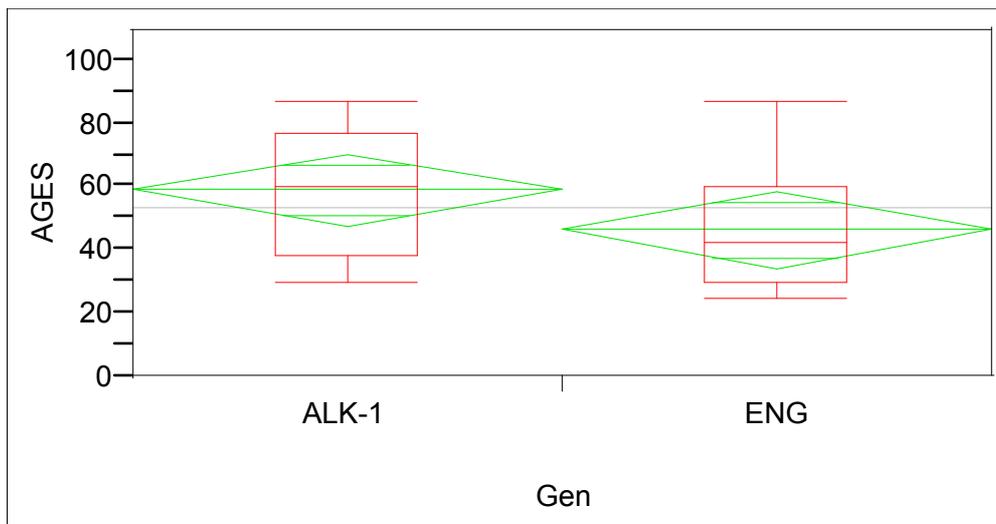


Abbildung 23: SF-36 Skala AGES gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

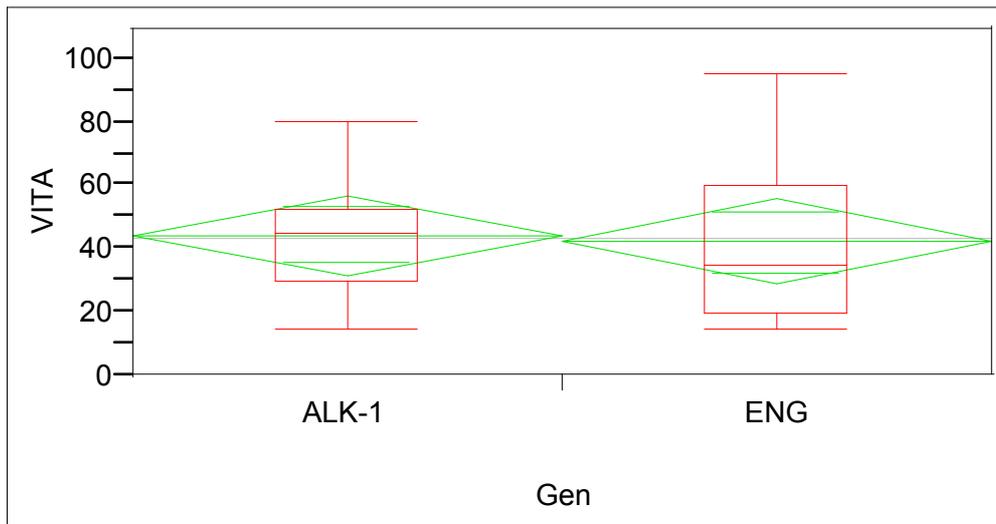


Abbildung 24: SF-36 Skala VITA gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

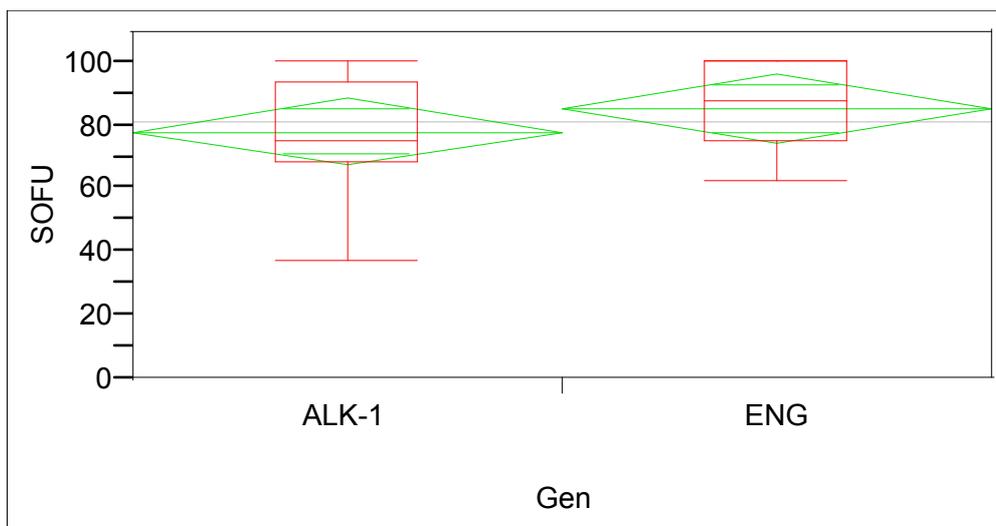


Abbildung 25: SF-36 Skala SOFU gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

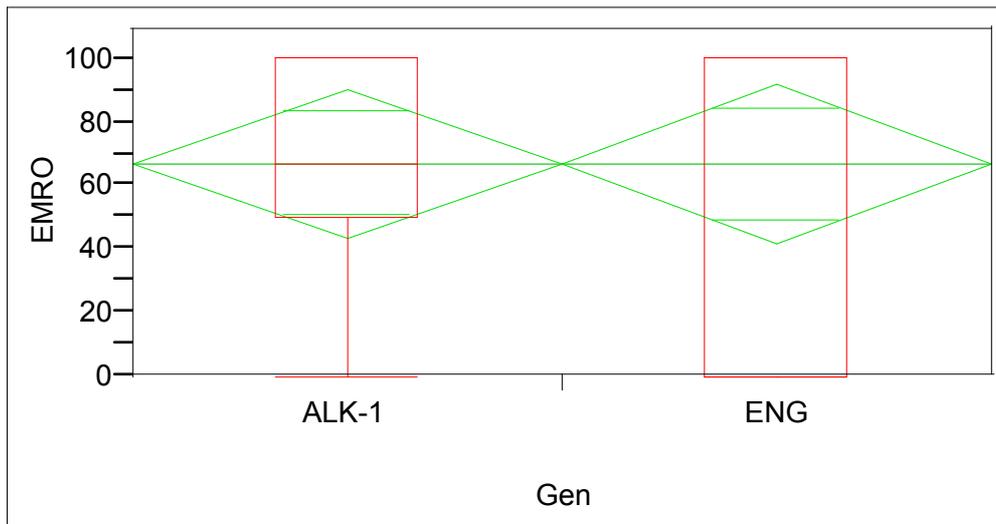


Abbildung 26: SF-36 Skala EMRO gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

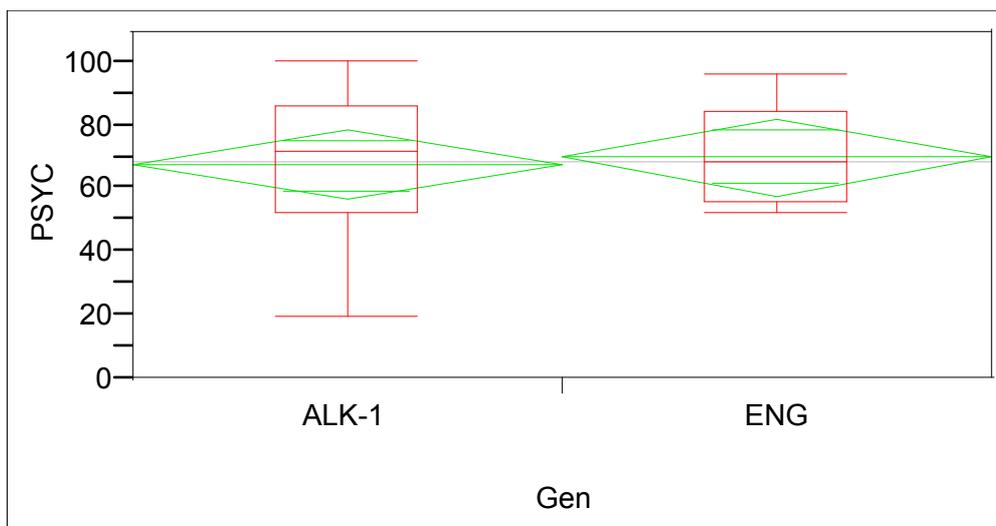


Abbildung 27: SF-36 Skala PSYC gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)

3 Ergebnisse

Skala	Gen	n	Mittelwert	Std.-abw.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	p-Wert
KÖFU	ALK-1	13	68,46	24,87	45,00	80,00	87,50	0,4451
	ENG	11	60,00	28,46	30,00	55,00	95,00	
KÖRO	ALK-1	13	57,69	42,55	12,50	75,00	100,00	0,5901
	ENG	11	47,73	46,71	0,00	25,00	100,00	
SCHM	ALK-1	13	79,77	23,58	56,50	84,00	100,00	0,2992
	ENG	11	66,82	35,74	41,00	70,00	100,00	
AGES	ALK-1	13	58,77	20,87	38,50	60,00	77,00	0,1367
	ENG	11	46,18	18,64	30,00	42,00	60,00	
VITA	ALK-1	13	44,23	18,91	30,00	45,00	52,50	0,8281
	ENG	11	42,27	24,74	20,00	35,00	60,00	
SOFU	ALK-1	13	77,88	19,20	68,75	75,00	93,75	0,3214
	ENG	11	85,23	15,63	75,00	87,50	100,00	
EMRO	ALK-1	13	66,67	36,00	50,00	66,67	100,00	1,0000
	ENG	11	66,67	44,72	0,00	100,00	100,00	
PSYC	ALK-1	13	67,38	22,38	52,00	72,00	86,00	0,7625
	ENG	11	69,82	15,11	56,00	68,00	84,00	

Tabelle 6: Datentabelle SF-36 Skalen nach betroffenem Gen. Der p-Wert wurde durch den t-Test ermittelt

In allen 8 SF-36 Skalen unterscheiden sich die Mittelwerte der HHT1 (ENG) und HHT2 (ALK-1) zugeordneten Patientengruppen nur geringfügig. In der Skala EMRO (Emotionale Rollenfunktion) sind sie sowohl für Mutationen auf ALK-1 als auch auf ENG sogar identisch. In keiner der Skalen lag statistische Signifikanz vor.

3.1.4 Gruppierung der Skalen nach dem Mutationstyp

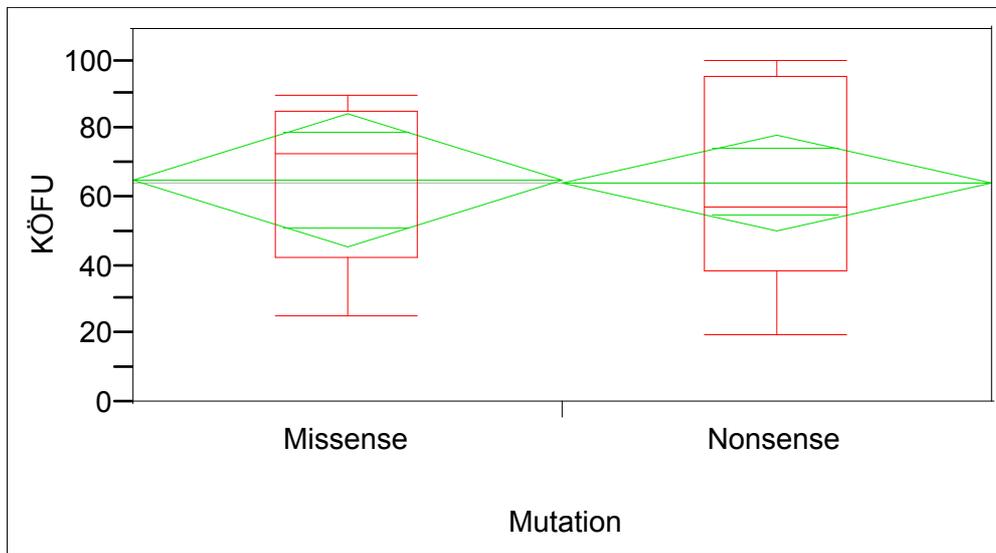


Abbildung 28: SF-36 Skala KÖFU nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

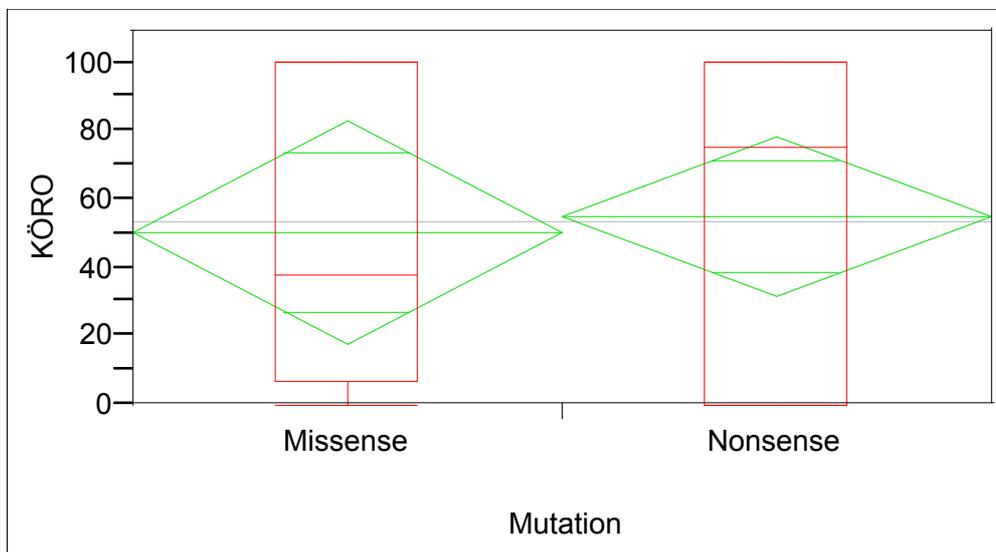


Abbildung 29: SF-36 Skala KÖRO nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

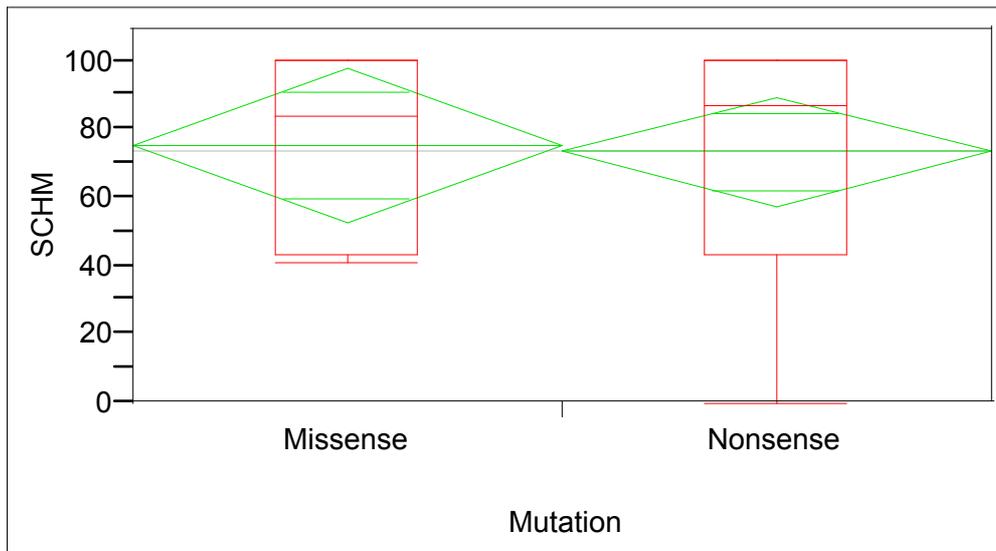


Abbildung 30: SF-36 Skala SCHM nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

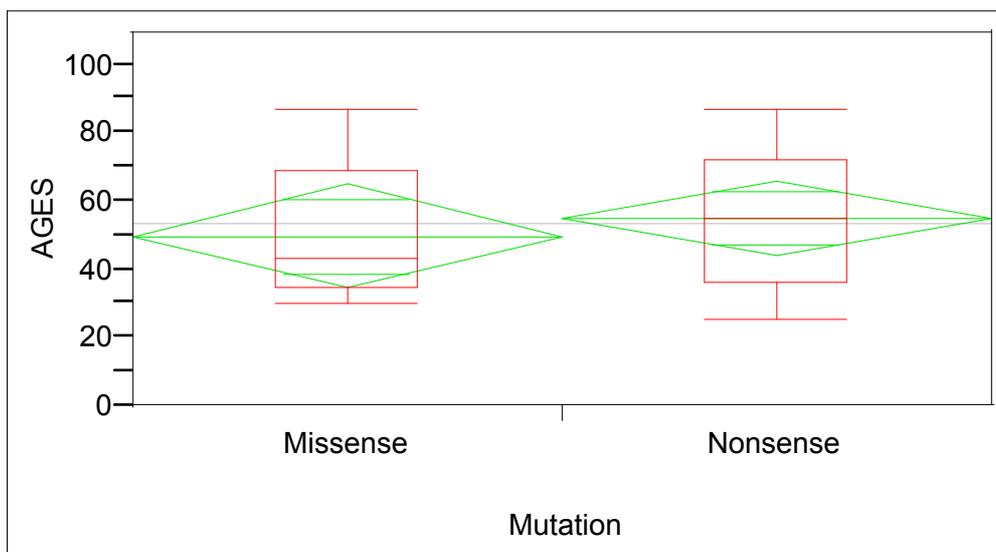


Abbildung 31: SF-36 Skala AGES nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

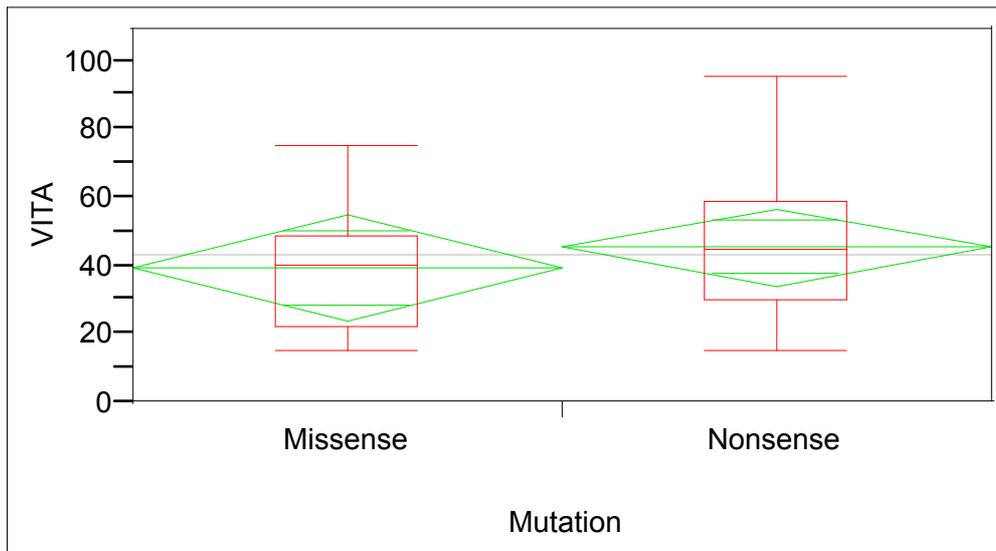


Abbildung 32: SF-36 Skala VITA nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

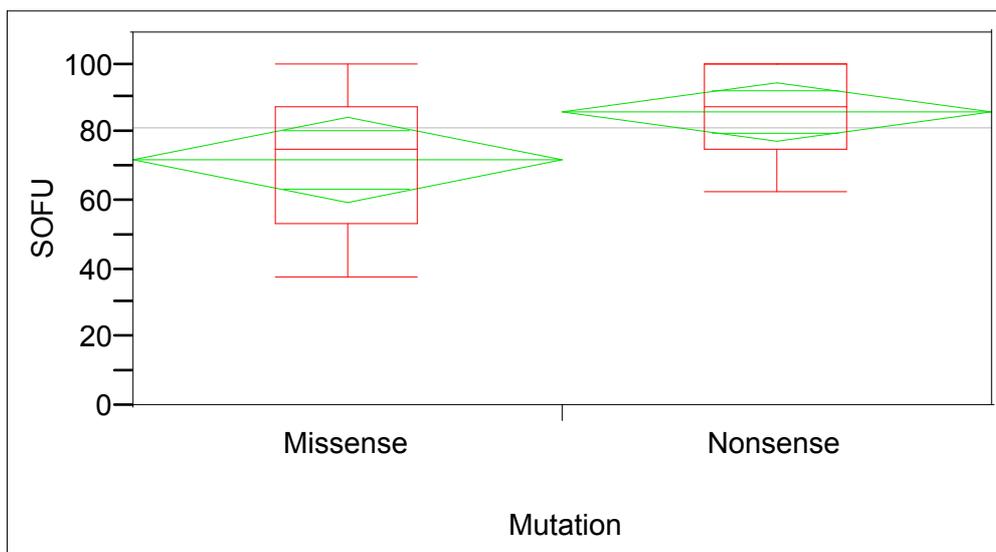


Abbildung 33: SF-36 Skala SOFU nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

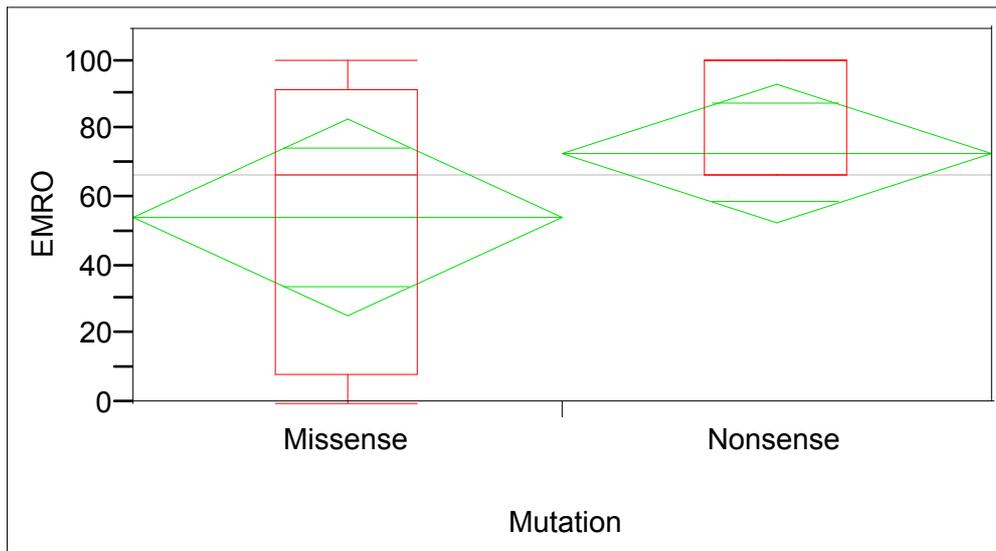


Abbildung 34: SF-36 Skala EMRO nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

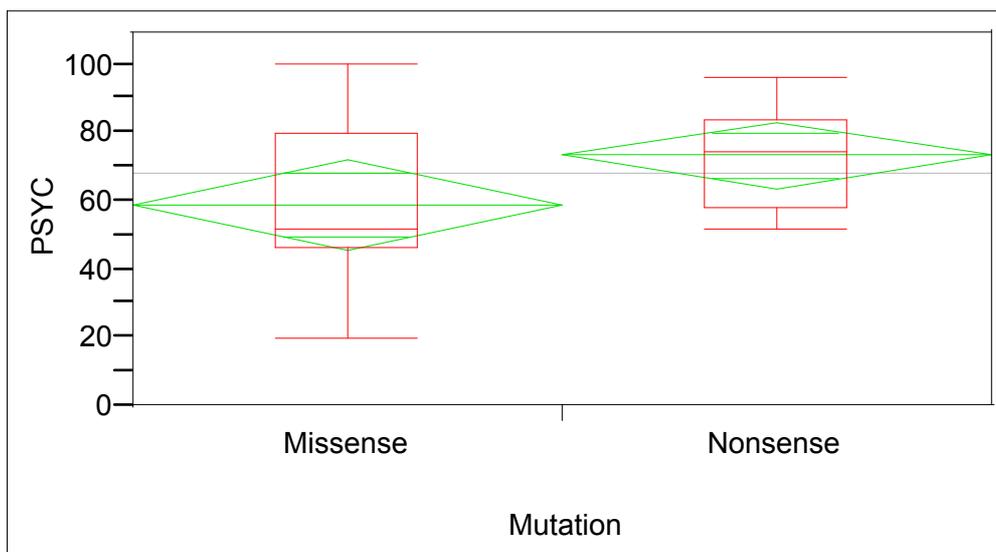


Abbildung 35: SF-36 Skala PSYC nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

3 Ergebnisse

Skala	Mutationstyp	n	Mittelwert	Std.-abw.	25. Perzentil	Median	75.Perzentil	p-Wert
KÖFU	Missense	8	65,00	24,78	42,50	72,50	85,00	0,9577
	Nonsense	16	64,38	27,86	38,75	57,50	95,00	
KÖRO	Missense	8	50,00	44,32	6,25	37,50	100,00	0,8110
	Nonsense	16	54,69	44,92	0,00	75,00	100,00	
SCHM	Missense	8	75,13	26,52	43,50	84,00	100,00	0,8846
	Nonsense	16	73,19	32,15	43,50	87,00	100,00	
AGES	Missense	8	49,50	20,91	35,00	43,50	69,00	0,5655
	Nonsense	16	54,75	20,72	36,25	55,00	72,00	
VITA	Missense	8	39,38	18,79	22,50	40,00	48,75	0,5317
	Nonsense	16	45,31	22,76	30,00	45,00	58,75	
SOFU	Missense	8	71,88	20,86	53,13	75,00	87,50	0,0647
	Nonsense	16	85,94	14,34	75,00	87,50	100,00	
EMRO	Missense	8	54,17	39,59	8,33	66,67	91,67	0,2804
	Nonsense	16	72,92	38,91	66,67	100,00	100,00	
PSYC	Missense	8	59,00	24,73	46,00	52,00	80,00	0,0835
	Nonsense	16	73,25	14,06	58,00	74,00	84,00	

Tabelle 7: Datentabelle SF-36 Skalen nach vorliegendem Mutationstyp. Der p-Wert wurde durch den t-Test ermittelt

Auch innerhalb des Gruppenvergleichs zwischen dem jeweiligen Mutationstyp Missense Mutation und Nonsense Mutation unterscheiden sich die Scores nur geringfügig. In keiner der 8 Skalen waren die Unterschiede signifikant.

3.2 Vergleich mit den Referenzwerten

3.2.1 Ergebnisse des Vergleichs der HHT Kohorte mit der Normstichprobe

Vergleich Gesamtstichprobe							
HHT Kohorte				deutsche Normstichprobe			p-Wert
SF-36 Skala	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	94	65,7	26,1	2886	85,7	22,1	0,0000
KÖRO	94	55,6	44,6	2856	83,7	31,7	0,0000
SCHM	94	74,1	29,6	2905	79,1	27,4	n.s.(0,08)
AGES	94	47,7	20,9	2859	68,1	20,2	0,0000
VITA	94	46,1	21,6	2876	63,3	18,5	0,0000
SOFU	94	74,7	24,0	2911	88,8	18,4	<0,0001
EMRO	94	64,9	42,7	2855	90,4	25,6	0,0000
PSYC	94	63,1	20,0	2871	73,9	16,4	<0,0001

Tabelle 8: Vergleich der jeweiligen Gesamtstichprobe. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Frauen							
HHT Kohorte				deutsche Normstichprobe			p-Wert
SF-36 Skala	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	53	62,4	26,5	1605	82,7	23,2	<0,0001
KÖRO	53	51,9	45,7	1581	80,4	33,0	<0,0001
SCHM	53	68,5	31,7	1614	76,0	27,7	0,0486
AGES	53	46,0	21,6	1589	66,6	19,7	<0,0001
VITA	53	42,3	21,6	1597	60,6	18,5	<0,0001
SOFU	53	71,7	26,0	1619	87,0	18,9	<0,0001
EMRO	53	56,0	45,2	1585	88,8	26,3	0,0000
PSYC	53	58,0	20,3	1594	71,4	16,3	<0,0001

Tabelle 9: Vergleich der Frauen. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant. (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung)

3 Ergebnisse

Vergleich Männer							
HHT Kohorte				deutsche Normstichprobe			p-Wert
SF-36 Skala	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	41	70,1	25,3	1282	89,0	20,2	<0,0001
KÖRO	41	60,4	43,3	1275	87,3	29,6	<0,0001
SCHM	41	81,3	25,2	1291	82,5	26,6	n.s.(0,79)
AGES	41	50,0	20,0	1270	69,6	20,6	<0,0001
VITA	41	51,1	20,8	1279	66,2	18,0	<0,0001
SOFU	41	78,7	21,0	1292	90,7	17,5	<0,0001
EMRO	41	76,4	36,7	1270	92,1	24,6	<0,0001
PSYC	41	69,8	17,6	1277	76,6	16,1	0,0068

Tabelle 10: Vergleich der Männer. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Personen 21-30 Jahre							
HHT Kohorte				deutsche Normstichprobe			p-Wert
SF-36 Skala	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	3	93,3	2,9	484	95,1	11,8	n.s.(0,79)
KÖRO	3	91,7	14,4	477	91,9	24,6	n.s.(0,99)
SCHM	3	100,0	0,0	483	86,5	24,6	n.s.(0,34)
AGES	3	82,0	13,2	482	75,8	18,0	n.s.(0,55)
VITA	3	56,7	23,6	484	64,9	18,6	n.s.(0,44)
SOFU	3	100,0	0,0	484	91,2	17,9	n.s.(0,39)
EMRO	3	100,0	0,0	478	92,9	21,2	n.s.(0,56)
PSYC	3	80,0	6,9	484	74,2	16,9	n.s.(0,55)

Tabelle 11: Vergleich der Personen der Altersgruppe 21-30 Jahre. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Personen 31-40 Jahre							
SF-36 Skala	HHT Kohorte			deutsche Normstichprobe			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	7	90,7	11,3	552	93,6	14,7	n.s.(0,60)
KÖRO	7	92,9	12,2	547	90,2	24,1	n.s.(0,77)
SCHM	7	87,9	22,8	557	86,8	21,1	n.s.(0,91)
AGES	7	50,3	11,4	551	74,2	15,8	<0,0001
VITA	7	47,9	15,8	552	65,7	15,7	0,0027
SOFU	7	85,7	18,3	557	89,5	17,1	n.s.(0,55)
EMRO	7	90,5	16,3	547	91,3	23,7	n.s.(0,92)
PSYC	7	56,6	20,2	552	74,3	15,3	0,0021

Tabelle 12: Vergleich der Altersgruppe 31-40 Jahre. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Personen 41-50 Jahre							
SF-36 Skala	HHT Kohorte			deutsche Normstichprobe			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	20	70,3	24,8	423	89,0	17,6	<0,0001
KÖRO	20	56,3	47,2	422	87,5	27,7	<0,0001
SCHM	20	68,6	33,5	426	78,9	28,1	n.s.(0,10)
AGES	20	41,8	23,0	417	68,0	18,9	<0,0001
VITA	20	42,0	18,7	422	64,1	16,5	<0,0001
SOFU	20	68,8	29,1	428	89,4	17,3	<0,0001
EMRO	20	61,7	46,2	418	91,5	22,8	<0,0001
PSYC	20	52,6	17,9	421	73,7	15,6	<0,0001

Tabelle 13: Vergleich der Altersgruppe 41-30 Jahre. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Personen 51-60 Jahre							
SF-36 Skala	HHT Kohorte			deutsche Normstichprobe			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	20	68,3	21,8	535	83,7	19,5	0,0004
KÖRO	20	57,5	44,5	532	80,6	31,9	0,0012
SCHM	20	73,1	28,9	541	72,7	27,3	n.s.(0,96)
AGES	20	52,9	20,0	529	61,0	19,1	n.s.(0,06)
VITA	20	50,8	20,3	536	61,2	17,3	0,0069
SOFU	20	71,3	23,3	543	86,8	18,1	0,0001
EMRO	20	55,0	44,9	529	88,9	26,9	<0,0001
PSYC	20	65,2	18,9	533	72,4	16,1	0,0444

Tabelle 14: Vergleich der Altersgruppe 51-60 Jahre. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Personen 61-70 Jahre							
SF-36 Skala	HHT Kohorte			deutsche Normstichprobe			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	28	54,3	27,0	444	76,0	22,6	<0,0001
KÖRO	28	44,6	46,3	440	72,5	35,2	0,0012
SCHM	28	67,6	31,3	448	71,2	27,0	n.s.(0,48)
AGES	28	45,2	17,6	433	58,7	18,1	<0,0001
VITA	28	41,8	24,5	435	61,1	18,5	<0,0001
SOFU	28	72,8	23,1	448	87,1	18,4	<0,0001
EMRO	28	65,5	42,0	441	88,9	25,8	<0,0001
PSYC	28	61,7	20,2	434	75,7	16,6	<0,0001

Tabelle 15: Vergleich der Altersgruppe 61-70 Jahre. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt. **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

Vergleich Personen älter als 70 Jahre							
SF-36 Skala	HHT Kohorte			deutsche Normstichprobe			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
KÖFU	16	60,9	27,0	326	58,6	27,4	n.s.(0,73)
KÖRO	16	48,4	43,4	317	62,2	40,8	n.s.(0,18)
SCHM	16	82,9	23,3	327	64,2	28,1	0,0079
AGES	16	45,7	23,9	324	55,3	21,0	n.s.(0,07)
VITA	16	50,3	23,1	324	53,9	21,4	n.s.(0,50)
SOFU	16	80,5	20,9	328	83,9	21,3	n.s.(0,51)
EMRO	16	62,5	45,3	320	83,0	33,7	0,0148
PSYC	16	75,8	17,6	324	71,4	17,2	n.s.(0,31)

Tabelle 16: Vergleich der Personen älter als 70 Jahre. Der p-Wert wurde mittels z-Test bestimmt: **Fettgedruckte** sind statistisch signifikant.
 (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

4 Diskussion

Die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Osler kann insbesondere durch die hohe Variabilität des Erscheinungsbildes sehr eingeschränkt sein. Im Vordergrund stehen die für die Patienten primär belastenden, augenscheinlichen Manifestationen wie Teleangiektasien der Haut und vor allem das schwer behandelbare, immer wiederkehrende Nasenbluten, von dem mehr als 90% aller Morbus Osler Patienten betroffen sind. Diese plötzlich auftretenden Blutungen können beispielsweise eine normale Berufsausübung sehr behindern oder sogar unmöglich machen. Auch im Umgang mit dem sozialen Umfeld fühlen sich die Patienten oft unwohl. Bei den dermalen Teleangiektasien steht, je nach Lokalisation, die äußere Stigmatisierung im Vordergrund, wodurch die psychische Funktionsfähigkeit zusätzlich beeinträchtigt sein kann.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass die heutigen therapeutischen Maßnahmen die Probleme der Patienten nicht oder nur unzureichend beseitigen können.

Der SF-36 Fragebogen ist als Instrument zur Messung von Therapieerfolgen mittels subjektiver Einschätzung gesundheitsbezogener Lebensqualität durch Patientengruppen konzipiert und international anerkannt (Radoschewski und Bellach, 1999). Der SF-36 Health Survey wurde nicht speziell für eine bestimmte Krankheit entwickelt sondern kann krankheitsunabhängig eingesetzt werden (Ware Jr. und Sherbourne, 1992).

Sein Vorteil liegt in der Vergleichbarkeit mit einer großen deutschen Normstichprobe (n=2914) (Bullinger et al., 1998). Die deutsche Normstichprobe repräsentiert die bundesdeutsche erwachsene Bevölkerung. Dadurch erhält man Referenzdaten zur Einordnung klinischer Gruppen hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Darüber hinaus können aber auch anhand derselben Stichprobe Untersuchungen zur Auswirkung bestimmter Erkrankungen auf die subjektive Einschätzung der Lebensqualität vorgenommen werden (Ellert und Bellach, 1999).

Diese Arbeit untersucht die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Osler. Hierzu wurden Vergleichsdaten aus der deutschen Normstichprobe und eines Morbus Osler Patientenkollektivs (n=50) aus Italien herangezogen (Pasculli et al., 2004), sowie der Einfluss der Patientencharakteristika, der genetischen Lokalisation und des genetischen Mutationstyps herausgearbeitet.

Bisher liegen nur wenige Daten zur Lebensqualität von Morbus Osler Patienten mit oft deutlich geringeren Stichprobengrößen vor.

Diese Untersuchungen beziehen sich meist nur auf das Symptom der Epistaxis und deren möglichen Therapieerfolgen. Bezüglich des genetischen Hintergrunds liegen bisher überhaupt keine Lebensqualitätsstudien bei Morbus Osler vor.

Neben der Untersuchung von PASCULLI ET AL. gibt bisher nur eine weitere Lebensqualitätsstudie von LENNOX ET AL. (Stichprobengröße n=38), die den SF-36 Fragebogen bei Morbus Osler eingesetzt hat (Lennox et al., 2005).

4.1 Diskussion des Einflussfaktors Geschlecht

In der Gruppierung Geschlecht bewerteten die Frauen die „Körperlichen Schmerzen“ (SCHM), „Vitalität“ (VITA), „Emotionales Rollenverhalten“ (EMRO) und das „Psychische Wohlbefinden“ (PSYC) als signifikant schlechter als die männlichen Patienten. In allen übrigen Skalen lagen sie ebenfalls, wenn auch nicht signifikant, unter den Ergebnissen der Männer.

Es gibt zwei Manifestationen der HHT, deren Häufigkeit bei Frauen größer vermutet wird als bei Männern. Dies sind die pulmonalen AV-Malformationen (PAVM) (Shovlin et al., 1995) und die hepatischen AV-Malformationen (HAVM) (Marchuk et al., 1998).

Zumindest teilweise könnte dies eine mögliche Erklärung für die insgesamt schlechtere Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Frauen mit Morbus Osler sein. Statistische Belege für diese Häufigkeitsverteilung sind bisher jedoch nicht vorhanden.

Sehr wahrscheinlich ist dagegen, dass dieser Unterschied nicht durch die Erkrankung selbst bedingt ist, da Frauen auch in der deutschen Normstichprobe alle 8 Skalen signifikant schlechter beurteilten als die Männer. Vielmehr ist davon auszugehen, dass Männer und Frauen die Fragestellungen der Messinstrumente bei objektiv gleichem Gesundheitszustand subjektiv oft sehr unterschiedlich bewerten. Bisherige Studien haben herausgefunden, dass Frauen emotionalen Kummer und körperliche Symptome wie Schmerz stärker empfinden als Männer (Kessler und McRae, 1981; Unruh, 1996). Dies konnte zum Beispiel auch an einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Sinusitis festgestellt werden (Baumann und Blumenstock, 2005).

Die geschlechtliche Zusammensetzung eines Patientenkollektivs kann das Ergebnis daher maßgeblich beeinflussen.

Diesem Aspekt ist bisher zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Hinsichtlich dieser schon seit längerem bekannten Zusammenhänge wurden daher Forderungen laut, die Fragebögen geschlechtsspezifisch anzupassen oder so zu transformieren, dass geschlechtsunabhängige, subjektive Ergebnisse möglich werden (Dibble et al., 1998).

4.2 Diskussion des Einflussfaktors Alter

Die Altersgruppen von 21-30 Jahren (n=3) und von 31-40 Jahren (n=7) sind verglichen mit dem Gesamtkollektiv (Abbildung 3) stark unterrepräsentiert. Die Aussagen dieser beiden Altersgruppen sind durch die sehr kleinen Fallzahlen demnach als eingeschränkt zu betrachten. Dennoch zeigt sich bei diesen Patienten eine tendenziell bessere subjektive Gesundheit als bei allen älteren Patienten.

Erklären lässt sich diese Feststellung damit, dass die ersten Symptome der HHT zwar meist schon zwischen dem 20. und 30. Lebensjahrzehnt auftreten (z.B. Epistaxis, Teleangiektasien), sich aber auch noch nach dem 65. Lebensjahr manifestieren können (Plauchu et al., 1989). Im Laufe der Krankheit

kommen gewöhnlich immer mehr Symptome und Manifestationen hinzu, deren Ausprägungen sich mit zunehmendem Alter auch noch verstärken.

Blutungen aus dem oberen und unteren Gastrointestinaltrakt (GIT-Blutungen) treten häufig erst nach dem 50. Lebensjahr auf und bedingen häufig sogar Bluttransfusionen (Reilly und Nostrant, 1984). Die Läsionen bei der pulmonalen AV-Malformation haben generell die Tendenz im Laufe der Zeit größer zu werden (Shovlin und Letarte, 1999).

In den Ergebnissen dieser Studie spiegeln sich diese Altersabhängigkeiten des Phänotyps wider. Insbesondere wurden in den körperlich geprägten Skalen wie „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU) und „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO) bis zum 70. Lebensjahr zunehmend immer schlechtere Scores erreicht.

Ausnahme sind hier die über 70-Jährigen Patienten, die ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität in diesen Skalen, offenbar aufgrund eines geringeren Anspruches, etwas besser beurteilten als noch die 61-70-Jährigen. In der Skala „Körperliche Schmerzen“ (SCHM) verzeichneten die über 70-Jährigen ebenso wie in den psychisch geprägten Skalen „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU) und „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC) die besseren Werte im Vergleich zu den drei vorangegangenen Altersgruppen. Zurückführen lässt sich diese Tatsache auf ein im Alter allgemeines Nachlassen sozialer Kontakte und somit auch der Ansprüche und Erwartungen an das eigene soziale Leben. Gerade in diesen Skalen sowie in der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES) gaben die Patienten der Altersgruppe 41-50 Jahre mit die niedrigsten Werte an, da hier die Erwartungen, Ansprüche und Erfahrungen aus dem sozialen Umfeld nicht mit der eigenen subjektiv empfundenen Lebensqualität übereinstimmen. Dies können beispielsweise Einschränkungen bei der Berufsausübung oder dem Betreiben eines Hobbys in sozialer Gemeinschaft sein.

4.3 Diskussion des Einflussfaktors HHT1 oder HHT2

In keiner der 8 Skalen des SF-36 Fragebogens konnten statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich zwischen Patienten, die einer HHT1 oder einer HHT2 zugeordnet waren, festgestellt werden.

Auffällig zeigt sich jedoch, dass in den körperlich geprägten Skalen (KÖFU, KÖRO, SCHM, AGES und VITA) die HHT2 Patienten, also Patienten mit dem Locus der Mutation auf dem ALK-1 Gen, durchgängig tendenziell höhere Werte erzielten, demzufolge eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (GB-LQ) angaben, als die Patienten mit HHT1.

Phänotypisch ist bisher bekannt, dass HHT1 mit einer geschätzten Häufigkeit von 30-41% mit einer pulmonalen AV-Malformation assoziiert. Demgegenüber treten PAVM bei nur 0-14% der HHT2 Patienten auf (Berg et al., 1996; Marchuk et al., 1998; McDonald et al., 2000; Shovlin et al., 1997).

Zusätzlich wird vermutet, dass es bei HHT2 eher zu einem milder ausgeprägten Phänotyp kommt und dass die Zahl von symptomlosen Genträgern bei HHT2 höher sei, was jedoch bisher statistisch nicht gesichert werden konnte (Johnson et al., 1996).

Die insgesamt bessere Beurteilung der GB-LQ bei HHT2 Patienten kann diese Vermutungen tendenziell bestätigen.

4.4 Diskussion des Einflussfaktors Mutationstyp

Bei dem Vergleich der beiden unterschiedlichen Mutationstypen, Missense und Nonsense Mutation, liegen die Werte der Nonsense-Gruppe in 6 der 8 SF-36 Skalen über denen der Missense-Gruppe. Statistische Signifikanz konnte in keiner der 8 Skalen erreicht werden.

Demnach beurteilten die Patienten mit einer Nonsense Mutation ihre GB-LQ tendenziell besser als die Patienten deren DNA-Veränderung einer Missense Mutation zugrunde liegt.

Bisher gibt es keine statistische Untersuchung, die den Mutationstyp, der die DNA-Veränderung bewirkt, mit einem bestimmten Phänotyp in Verbindung bringt.

Die im Rahmen einer Diplomarbeit der *Arbeitsgemeinschaft Molekulare Genetik der HNO-Universitätsklinik Tübingen* 2003 gemachte Beobachtung, dass bei 41,7% der Patienten mit Missense Mutation und bei nur 4,8% der Patienten mit Nonsense Mutation eine AVM in den inneren Organen vorlag (Schulte, 2003), kann ein Hinweis dafür sein, warum die subjektive Gesundheit von der Missense-Gruppe schlechter beurteilt wurde.

4.5 Diskussion des Referenzvergleichs

4.5.1 Lebensqualität der deutschen Normstichprobe

Innerhalb der deutschen Normstichprobe selbst ergaben sich in allen Skalen des SF-36 signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Alters der Befragten im Sinne einer höheren Lebensqualität der jüngeren Respondanten. Diese Altersunterschiede sind besonders ausgeprägt in den SF-36 Skalen, die den körperlichen Aspekt des Befindens betonen, wie „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“ und „Schmerz“.

Beim Vergleich zwischen Männern und Frauen ergaben sich innerhalb der Normstichprobe varianzanalytisch signifikante Geschlechtseffekte in den Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Psychisches Wohlbefinden“, „Schmerz“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“, jeweils im Sinne einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven Gesundheit der Frauen (Bullinger und Kirchberger, 1998).

4.5.2 Diskussion des Vergleichs der HHT Kohorte mit der Normstichprobe

Abgesehen von der Dimension „Schmerz“ (SCHM) ergaben sich für das Gesamtkollektiv der befragten Morbus Osler Patienten in allen Skalen des SF-36 statistisch signifikante Abweichungen im Sinne einer schlechter beurteilten

gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur deutschen Normstichprobe.

Dies gilt mehr oder weniger auch für die Teilkollektive der Frauen, der Männer, der 41-50-Jährigen, der 51-60-Jährigen und der 61-70-Jährigen Patienten.

Die Aussagen für Befragte im Alter von 21-30 Jahren (n=3) und von 31-40 Jahren (n=7) werden, wie schon angesprochen, durch die sehr kleinen Fallzahlen eingeschränkt.

Die erreichten Werte dieser beiden Altersgruppen unterscheiden sich dennoch deutlich positiv zu den älteren Altersgruppen. Daraus lässt sich erkennen, dass sich die Symptome teils auch noch weit nach diesem Alter erstmals manifestieren können. Ferner kann man hier auch sehen, dass sich die Symptome mit zunehmendem Alter ausweiten und sich die jeweiligen Ausprägungen mit der Zeit, trotz gezielter Therapiemöglichkeiten, weiter verstärken.

Für die Personen, die über 70 Jahre alt sind, ergeben sich teilweise nur kleinere Unterschiede zur gleichaltrigen Normstichprobe. In den Bereichen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU) und „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC), besonders jedoch in der Dimension „Schmerz“ (SCHM), liegen die erreichten Werte dieser Untersuchten Altersgruppe sogar über denen der deutschen Normstichprobe.

Warum sich die Morbus Osler Patienten in der Dimension „Schmerz“ (SCHM) im Vergleich zur Vergleichsgruppe weniger deutlich betroffen fühlen, lässt sich dadurch erklären, dass sich die deutsche Normstichprobe nicht nur aus Gesunden, sondern auch aus kranken, teils unter Schmerzen leidenden Personen, zusammensetzt.

Die auftretenden Symptome bei Morbus Osler sind indessen primär weniger mit Schmerzen assoziiert, als vielmehr mit Beschwerden, die durch die Anämie nach länger andauernden, rezidivierenden Epistaxisepisoden oder als Folge der pulmonalen AV-Malformationen hervorgerufen werden wie Müdigkeit, Ruhe- und Belastungsdyspnoe oder Tachykardie.

Diese Beschwerdebilder als Folge von akuten HHT Manifestationen spiegeln sich in den durchweg als signifikant schlechter bewerteten Skalen wie „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU) (z.B. Frage nach Einschränkung bei Tätigkeiten wie schnell laufen, Treppe steigen oder bestimmte Entfernungen zu Fuß gehen) und „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO) (z.B. weniger bewältigen oder nicht so lange wie üblich tätig sein können) wider.

Demzufolge sind auch die Bereiche, die den psychischen Aspekt des Befindens und die Probleme im Umgang mit sozialen Kontakten betonen, wie „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU) (z.B. inwiefern die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen) und „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC) (z.B. allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, allgemeine positive Gestimmtheit), beeinträchtigt.

4.5.3 Diskussion des Vergleichs mit einer italienischen HHT Kohorte

In einer Untersuchung von PASCULLI ET AL. der Universität von Bari, Italien wurde eine Gruppe von italienischen Morbus Osler Patienten (n=50), ebenfalls mit dem Messinstrument SF-36 Health Survey, befragt.

Die Scores des italienischen HHT-Kollektivs wurden mit einer italienischen Normpopulation verglichen (Apolone und Mosconi, 1998).

Die Ergebnisse der italienischen HHT Patienten sind denen aus der hier beschriebenen deutschen HHT Population zwar sehr ähnlich, jedoch lässt sich erkennen, dass die subjektive Gesundheit von den deutschen Patienten allgemein etwas besser beurteilt wird als von der italienischen Untersuchungsgruppe.

Wie beim deutschen Patientenkollektiv, so sind auch die Scores der Studien- gruppe von PASCULLI ET AL. in allen SF-36 Skalen, außer der Dimension „Schmerz“ (SCHM), statistisch signifikant niedriger als die der entsprechenden Vergleichsgruppe.

4.6 Schlussfolgerung

Die mittels des SF-36 gemessene, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität der untersuchten Patienten mit Morbus Osler ist mit Ausnahme des körperlichen Schmerzes deutlich gegenüber der deutschen Normstichprobe, im Mittel oft um 20 Skalenpunkte, reduziert. Dies gilt in ähnlicher Weise für Frauen und Männer und besonders auch in den mittleren Altersklassen zwischen 41 und 70 Jahren.

Die weiblichen untersuchten Patienten beurteilten ihre subjektive Gesundheit durchgängig schlechter als die Männer.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der reduzierten GB-LQ bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie sowohl physische als auch psychische Aspekte zugrunde liegen. Die Fähigkeit, dieser nicht zuletzt auch lebensbedrohlichen Krankheit gewachsen zu sein, ist für die Patienten eine wichtige Voraussetzung für Wohlergehen und mentale Gesundheit. Die Untersuchung kann ein globaleres Bild der physischen und psychischen Gesichtspunkte dieser seltenen Krankheit vermitteln. Dies kann in der Entwicklung weiterer Therapiemöglichkeiten hilfreich sein. Vorhandene Therapieformen können bezüglich ihrer physischen und psychischen Auswirkungen besser beurteilt werden.

5 Zusammenfassung

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch Morbus Osler genannt, ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes, von der weltweit etwa 1,2 Mio. Menschen betroffen sind. Die wichtigsten Manifestationen sind Epistaxis, Teleangiektasien im Mund-Nasen-Bereich und arteriovenöse Fehlbildungen an inneren Organen, vor allem der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Zwei Gene wurden identifiziert, deren Mutationen zur Ausbildung von HHT führen: Endoglin (ENG, HHT1) und die activin-receptor-like kinase 1 (ALK-1, HHT2).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Mit Hilfe des international standardisierten Fragebogens „Short Form-36“ (SF-36) wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (GB-LQ) gemessen.

Das untersuchte Patientenkollektiv (n=94) wurde hinsichtlich vorher festgelegter Einflussgrößen (Geschlecht, Alter, Gen, Mutationstyp) in Gruppenvergleichen untersucht. Dabei wurde der t-Test angewendet. Die HHT Kohorte wurde mit der deutschen Normstichprobe (n=2914) verglichen. Hier kam der z-Test zum Einsatz. Die Ergebnisse wurden dann noch mit einer aktuellen Studie (n=50) aus der Literatur beschreibend verglichen.

Im Referenzvergleich mit der deutschen Normstichprobe zeigten die untersuchten Patienten in allen Dimensionen des SF-36 (außer SCHM) eine signifikant schlechtere GB-LQ gegenüber der Normpopulation.

Im Gruppenvergleich Geschlecht bewerteten die Frauen 4 Skalen des SF-36 (SCHM, VITA, EMRO, PSYC) signifikant schlechter als die Männer. In der Gruppierung Alter spiegelt sich die altersabhängige Verschlechterung der phänotypischen Symptome wider. Insbesondere wurden in den körperlich geprägten Skalen (KÖFU, KÖRO) bis zum 70. Lebensjahr zunehmend schlechtere Scores erreicht. In den weiteren Gruppenvergleichen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Zusammenfassend ist die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Morbus Osler erheblich reduziert. Dies verlangt nach einer stetigen Verbesserung der Diagnose-, Vorsorge- und Behandlungsstrategie.

6 Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, Bungay K, Fukuhara S, Gandek B, Keller S (1992)
International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project
Qual Life Res [1], Seite 349-351

Abdalla SA, Geisthoff UW, Bonneau D, Plauchu H, McDonald J, Kennedy S, Faughnan ME, Letarte M (2003)
Visceral manifestations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2
J Med Genet [40], Seite 494-502

Apolone G und Mosconi P (1998)
The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming
J Clin Epidemiol [51], Seite 1025-1036

Babington BG (1865)
Hereditary Epistaxis
Lancet [2], Seite 362-363

Baumann I und Blumenstock G (2005)
Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis
Am J Rhinol [19], Seite 282-287

Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA, Porteous ME (1996)
Clinical heterogeneity in hereditary haemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin?
J Med Genet [33], Seite 256-257

Berg JW, Dippel DW, Habbema JD, Westermann CJ, Tulleken CA, Willemse J (1993)
Unruptured intracranial arteriovenous malformations with hereditary haemorrhagic telangiectasia. Neurosurgical treatment or not?
Acta Neurochir (Wien) [121], Seite 34-42

Bideau A, Plauchu H, Brunet G, Robert J (1989)
Epidemiological investigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence
Popul [44], Seite 3-22

Boillot O, Bianco F, Viale JP, Mion F, Mechet I, Gille D, Delaye J, Paliard P, Plauchu H (1999)
Liver transplantation resolves the hyperdynamic circulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia with hepatic involvement
Gastroenterology [116], Seite 187-192

Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M (1999)

A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia
J Clin Invest [104], Seite 1343-1351

Brant AM, Schachat AP, White RI (1989)

Ocular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease)
Am J Ophthalmol [107], Seite 642-646

Braverman IM, Keh A, Jacobson BS (1990)

Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia
J Invest Dermatol [95], Seite 422-427

Budde R (1981)

Neue therapeutische Möglichkeiten bei M. Osler
HNO [29], Seite 88-91

Bullinger M (1995)

German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment
Soc Sci Med [41], Seite 1359-1366

Bullinger M (1996)

Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey
Rehabilitation (Stuttg) [35], Seite 17-27

Bullinger M (1997)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. Überblick über den Stand der Forschung zu einem neuen Evaluationskriterium in der Medizin
Psychother Psychosom Med Psychol [47], Seite 76-91

Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Lepage A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, Gandek B, Wagner A, Aaronson N, Bech P, Fukuhara S, Kaasa S, Ware JE, Jr. (1998)

Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment
J Clin Epidemiol [51], Seite 913-923

Bullinger M und Kirchberger I (1998)

SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand Handanweisung
Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen, Bern, Toronto, Seattle

Byahatti SV, Rebeiz EE, Shapshay SM (1997)

Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know
Am J Rhinol [11], Seite 55-62

Cachin Y, Sauvage JP, Schwaab G (1976)

La maladie de Rendu-Osler: à propos de 50 cas suivis à l'Institut Gustave-Roussy

Ann Otolaryngol Chir Cervicofac [93], Seite 103-108

Caselitz M, Wagner S, Chavan A, Gebel M, Bleck JS, Wu A, Schlitt HJ, Galanski M, Manns MP (1998)

Clinical outcome of transfemoral embolisation in patients with arteriovenous malformations of the liver in hereditary haemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease)

Gut [42], Seite 123-126

Cella D (1997)

F.A.C.I.T. Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Scale

Research and Education, Evanston Northwest Hospital Health Care 4th Edition Northwest University

Colver GB, Davies S, Bullock J (1992)

Infra red coagulation for bleeding mucosal telangiectasia

J Laryngol Otol [106], Seite 992-993

Cutsem van E., Rutgeerts P, Vantrappen G (1990)

Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone

Lancet [335], Seite 953-955

Dibble SL, Padilla GV, Dodd MJ, Miaskowski C (1998)

Gender differences in the dimensions of quality of life

Oncol Nurs Forum [25], Seite 577-583

Elden L, Montanera W, Terbrugge K, Willinsky R, Lasjaunias P, Charles D (1994)

Angiographic embolization for the treatment of epistaxis: a review of 108 cases

Otolaryngol Head Neck Surg [111], Seite 44-50

Ellert U und Bellach BM (1999)

Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe

Gesundheitswesen [61 Spec No], Seite S184-S190

Finkbeiner RL (2004)

Progressive laser treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the gingiva: case report

Int J Periodontics Restorative Dent [24], Seite 288-294

Fischer M, Dietrich U, Labisch C, Zanella FE, Jahnke K (1997)

Kritische Beurteilung der Gefäßembolisation bei Morbus Rendu-Osler

Laryngorhinootologie [76], Seite 490-494

Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Leplege A, Sullivan M (1998)
Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment
J Clin Epidemiol [51], Seite 1149-1158

Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B, Pollak JS, White RI, Jr. (2000)
Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia
N Engl J Med [343], Seite 931-936

Geisthoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK (2002)
Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler). Eine interdisziplinäre Herausforderung
HNO [50], Seite 114-128

Gluckman JL und Portugal LG (1994)
Modified Young's procedure for refractory epistaxis due to hereditary hemorrhagic telangiectasia
Laryngoscope [104], Seite 1174-1177

Golding-Wood PH (1983)
The role of arterial ligation in intractable epistaxis
J Laryngol Otol Suppl [8], Seite 120-122

Gutmacher AE, Marchuk DA, White RI, Jr. (1995)
Hereditary hemorrhagic telangiectasia
N Engl J Med [333], Seite 918-924

Haitjema T, Disch F, Overtoom TT, Westermann CJ, Lammers JW (1995)
Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia
Am J Med [99], Seite 519-524

Hanes FM (1909)
Multiple hereditary telangiectases cause hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia)
Bull Johns Hopkins Hosp [20], Seite 63-73

Harrison DF (1964)
Familial haemorrhagic telangiectasia. 20 cases treated with systemic oestrogen
Q J Med [33], Seite 25-38

Harrison DF (1982)
Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia
Laryngoscope [92], Seite 314-320

Harrison DF und Lund VJ (1993)

Tumors of the upper jaw
Churchill Livingstone, Edinburgh [1st Edition],

HHT Foundation International Inc. (2000)

Our most frequently asked questions
Direct Connection, HHT Foundation International, New Haven, USA [3],

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], Seite 189-195

Katz S (1987)

The science of quality of life
J Chronic Dis [40], Seite 459-463

Kessler RC und McRae JA (1981)

Trends in the relationship between sex and psychological distress: 1957-1976
Am Sociol Rev [46], Seite 443-452

Kjeldsen AD (1997)

Epidemiological and clinical aspects of hereditary haemorrhagic telangiectasia
Ph D Thesis: Faculty of Health Science, Odense University, Odense Denmark

Kjeldsen AD, Oxhoj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P (1999a)

Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia
Chest [116], Seite 432-439

Kjeldsen AD, Vase P, Green A (1999b)

Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients
J Intern Med [245], Seite 31-39

Kjeldsen AD, Vase P, Oxhoj H (1996)

Hereditary hemorrhagic telangiectasia
N Engl J Med [334], Seite 331-332

Landthaler M, Haina D, Brunner R, Waidelich W, Braun-Falco O (1986)

Neodymium-YAG laser therapy for vascular lesions
J Am Acad Dermatol [14], Seite 107-117

Lennox PA, Harries M, Lund VJ, Howard DJ (1997)

A retrospective study of the role of the argon laser in the management of epistaxis secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia
J Laryngol Otol [111], Seite 34-37

Lennox PA, Hitchings AE, Lund VJ, Howard DJ (2005)

The SF-36 health status questionnaire in assessing patients with epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia
Am J Rhinol [19], Seite 71-74

Lenz H und Eichler J (1984)

Endonasale chirurgische Technik mit dem Argonlaser
Laryngol Rhinol Otol (Stuttg) [63], Seite 534-540

Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, Boak BB, Wendel DP (1999)

Defective angiogenesis in mice lacking endoglin
Science [284], Seite 1534-1537

Lund VJ und Howard DJ (1997)

Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary haemorrhagic telangiectasia
J Laryngol Otol [111], Seite 30-33

Mager JJ und Westermann CJ (2000)

Value of capillary microscopy in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia
Arch Dermatol [136], Seite 732-734

Marchuk DA (1998)

Genetic abnormalities in hereditary hemorrhagic telangiectasia
Curr Opin Hematol [5], Seite 332-338

Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA, Ganguly P (1998)

Report on the workshop on Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, July 10-11, 1997
Am J Med Genet [76], Seite 269-273

Matsubara S, Mandzia JL, ter BK, Willinsky RA, Faughnan ME (2000)

Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia
AJNR Am J Neuroradiol [21], Seite 1016-1020

Maylin C, Sauvage JP, Baillet F, Chassagne D, Pierquin B (1976)

Maladie de Rendu-Osler traitée par plésiocuriethérapie endonasale (Bilan de 62 cas)
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac [93], Seite 95-102

McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J (1994)

Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1
Nat Genet [8], Seite 345-351

McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ (2000)
Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred
Am J Med Genet [93], Seite 320-327

McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993)
The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs
Med Care [31], Seite 247-263

Merland JJ, Melki JP, Chiras J, Riche MC, Hadjean E (1980)
Place of embolization in the treatment of severe epistaxis
Laryngoscope [90], Seite 1694-1704

Morelli JG, Huff JC, Weston WL (1993)
Treatment of congenital telangiectatic vascular malformations with the pulsed-dye laser (585 nm)
Pediatrics [92], Seite 603-606

Najman JM und Levine S (1981)
Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique
Soc Sci Med [F] [15], Seite 107-115

Naveau S, Aubert A, Poynard T, Chaput JC (1990)
Long-term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation
Dig Dis Sci [35], Seite 821-826

Olivieri C, Mira E, Delu G, Pagella F, Zambelli A, Malvezzi L, Buscarini E, Danesino C (2002)
Identification of 13 new mutations in the ACVRL1 gene in a group of 52 unselected Italian patients affected by hereditary haemorrhagic telangiectasia
J Med Genet [39], Seite E39

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], Seite 333-337

Parkin JL und Dixon JA (1981)
Laser photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia
Otolaryngol Head Neck Surg [89], Seite 204-208

Parnes LS, Heeneman H, Vinuela F (1987)
Percutaneous embolization for control of nasal blood circulation
Laryngoscope [97], Seite 1312-1315

Pasche B, Wollstein AC, Zoll B, Folz B (2003)

Rendu-Osler-Weber Syndrom - Klinik, Genetik und Therapie der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie
Dtsch Arztebl [100], Seite 490-493

Pasculli G, Resta F, Guastamacchia E, Di GL, Suppressa P, Sabba C (2004)

Health-related quality of life in a rare disease: hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Rendu-Osler-Weber disease
Qual Life Res [13], Seite 1715-1723

Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, Danesino C (1996)

Hereditary haemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2
J Med Genet [33], Seite 441-443

Pizzi G, Turcato G, Polico R, Busetto M, Antonello M, Princivalli M (1995)

La brachiterapia dell'epistassi nel morbo di Rendu-Osler. Indicazioni, tecnica, risultati
Radiol Med (Torino) [89], Seite 861-864

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], Seite 291-297

Pohar S, Mazon JJ, Ghilezan M, Le Bourgeois JP, Pierquin B (1993)

Management of epistaxis in Rendu-Osler disease: is brachytherapy effective?
Int J Radiat Oncol Biol Phys [27], Seite 1073-1077

Porteous ME, Burn J, Proctor SJ (1992)

Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis
J Med Genet [29], Seite 527-530

Radoschewski M und Bellach BM (1999)

Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey - Möglichkeiten und Anforderungen der Nutzung auf der Bevölkerungsebene
Gesundheitswesen [61 Spec No], Seite S191-S199

Reilly PJ und Nostrant TT (1984)

Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia
Am J Gastroenterol [79], Seite 363-367

Rendu M (1886)

Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux
Bull Soc Méd Hôp (Paris) [13], Seite 731-733

Römer W, Burk M, Schneider W (1992)

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler)
Dtsch Med Wochenschr [117], Seite 669-675

Rowley PT, Kurnick J, Cheville R (1970)

Hereditary haemorrhagic telangiectasia: aggravation by oral contraceptives?
Lancet [1], Seite 474-475

Saluja S, Henderson KJ, White RI, Jr. (2000)

Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations
Radiol Clin North Am [38], Seite 425-48, ix

Saunders WH (1960)

Septal dermoplasty for control of nosebleeds caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia or septal perforations
Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol [64], Seite 500-506

Saunders WH (1962)

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, its familial pattern, clinical characteristics, and surgical treatment
Arch Otolaryngol [76], Seite 245-260

Schaitkin B, Strauss M, Houck JR (1987)

Epistaxis: medical versus surgical therapy: a comparison of efficacy, complications, and economic considerations
Laryngoscope [97], Seite 1392-1396

Schipper H und Levitt M (1985)

Measuring quality of life: risks and benefits
Cancer Treat Rep [69], Seite 1115-1125

Schulte C (2003)

Neue ALK 1 und ENG Mutationen bei deutschen Patienten mit Morbus Osler
Diplomarbeit der Fakultät für Biologie der Universität Tübingen

Schulte C, Geithoff U, Lux A, Kupka S, Zenner HP, Blin N, Pfister M (2005)

High frequency of ENG and ALK1/ACVRL1 mutations in German HHT patients
Hum Mutat [25], Seite 595

Seiffert A (1978)

Unterbindung der Arteria maxillaris interna
Z Hals-,Nasen- u Ohrenheilk [22], Seite 323-325

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], Seite 66-67

Shovlin CL, Hughes JM, Scott J, Seidman CE, Seidman JG (1997)

Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia
Am J Hum Genet [61], Seite 68-79

Shovlin CL und Letarte M (1999)

Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms
Thorax [54], Seite 714-729

Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM, Jackson JE, Hughes JM (1995)

Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia
QJM [88], Seite 879-887

Siegel MB, Keane WM, Atkins JF, Jr., Rosen MR (1991)

Control of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia
Otolaryngol Head Neck Surg [105], Seite 675-679

Snyder LH und Doan CH (1944)

Clinical and experimental studies in human inheritance. Is the homozygous form of multiple telangiectasia lethal ?
J Lab Clin Med [29], Seite 1211-1216

Spies T, Stinner B, Guercio M, Rothmund M (1996)

Interventionelle Endoskopie mit dem Argon-Plasma-Koagulator: Erfahrungen in der Allgemeinchirurgie
Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd [113], Seite 537-539

Spilker B (1996)

Specific Scales, Tests and Measures
Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd Edition Lippincott-Raven, Philadelphia Seite 161-355

Staffa F, Bartone M, Mancuso G, Mattioli PL, Pujia A, Gnasso A (1996)

Rendu-Osler-Weber disease. Report of a clinical case
Minerva Med [87], Seite 471-474

Stecker RH und Lake CF (1965)

Hereditary hemorrhagic telangiectasia; review of 102 cases and presentation of an innovation to septodermoplasty
Arch Otolaryngol [82], Seite 522-526

Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. (1988)

The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population
Med Care [26], Seite 724-735

Suresh CG, Coupe MO, Jegarajah S (1995)

Recurrent cerebral abscesses 20 years before recognition of multiple pulmonary arteriovenous malformations
Br J Clin Pract [49], Seite 105-106

Sutton HG (1864)

Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system
Med Mirror [1], Seite 769-781

The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQoL) (1995)

Position Paper from the World Health Organization
Soc Sci Med [41], Seite 1403-1409

Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G (1995)

Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage
Neurosurgery [37], Seite 856-860

Ulso C, Vase P, Stoksted P (1983)

Long-term results of dermatoplasty in the treatment of hereditary haemorrhagic telangiectasia
J Laryngol Otol [97], Seite 223-226

Unruh AM (1996)

Gender variations in clinical pain experience
Pain [65], Seite 123-167

Vase P und Grove O (1986)

Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia
Gastroenterology [91], Seite 1079-1083

Wallace GM und Shovlin CL (2000)

A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1
Thorax [55], Seite 685-690

Ware JE, Jr. (1987)

Standards for validating health measures: definition and content
J Chronic Dis [40], Seite 473-480

Ware JE, Jr. und Sherbourne CD (1992)

The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection
Med Care [30], Seite 473-483

Weber FP (1907)

Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring hemorrhages
Lancet [2], Seite 160-162

Weik C, Johanns W, Janssen J, Greiner L (2000)

Leber und hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler)
Z Gastroenterol [38], Seite 31-37

Werner JA, Geisthoff UW, Lippert BM, Rudert H (1997a)

Behandlung der rezidivierenden Epistaxis beim Morbus Rendu-Osler-Weber
HNO [45], Seite 673-681

Werner JA, Lippert BM, Geisthoff UW, Rudert H (1997b)

Nd:YAG-Lasertherapie der rezidivierenden Epistaxis bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie
Laryngorhinootologie [76], Seite 495-501

Werner JA und Rudert H (1992)

Der Einsatz des Nd:YAG-Lasers in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
HNO [40], Seite 248-258

Whicker JH und Lake CF (1972)

Hemilateral rhinotomy in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia
Arch Otolaryngol [96], Seite 319-321

White RI (1995)

Screening for families with HHT
HHT Foundation International, New Haven, USA

White RI, Jr. (1992)

Pulmonary arteriovenous malformations: how do we diagnose them and why is it important to do so?
Radiology [182], Seite 633-635

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], Seite 663-669

Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P (1990)

Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs). Review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions
Neuroradiology [32], Seite 207-210

Wilson AP (1993)

Box-plots for microbiologists?
Lancet [341], Seite 282

World Medical Association Declaration Of Helsinki (2000)
Ethical principles for medical research involving human subjects
JAMA 284 [284], Seite 3043-3045

7 Anhang

7.1 Fragebogen SF-36

Monika Bullinger und Inge Kirchberger	
Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36	
Selbstbeurteilungsbogen	Zeitfenster 4 Wochen

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
2. <i>Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?</i>	1	2	3	4	5

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.				
3.	<i>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?</i>	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.a	anstrengende Tätigkeiten , z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben?	1	2	3
3.b	mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3.c	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
3.d	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
3.e	einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
3.f	sich beugen, knien, bücken	1	2	3
3.g	mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
3.h	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.i	eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
3.j	sich baden oder anziehen	1	2	3

7 Anhang

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
4.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
4.c Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
4.d Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
5.a Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
5.b Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5.c Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> ?	1	2	3	4	5	6

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

7 Anhang

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i>						
9.a ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9.b ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9.c ... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
9.d ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9.e ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9.f ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9.g ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9.h ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
9.i ... müde?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Inwieweit trifft <i>jede</i> der folgenden Aussagen auf Sie zu?	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
11.a Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
11.b Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
11.c Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
11.d Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

7.1.1 SF-36 Auswertung

1. Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)

Item	min	Max	Spannweite	Umkodierung	Patient
3a	1	3	-	Nein	
3b	1	3	-	Nein	
3c	1	3	-	Nein	
3d	1	3	-	Nein	
3e	1	3	-	Nein	
3f	1	3	-	Nein	
3g	1	3	-	Nein	
3h	1	3	-	Nein	
3i	1	3	-	Nein	
3j	1	3	-	Nein	
Summe	10	30	20	Nein	

2. Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)

Item	min	Max	Spannweite	Umkodierung	Patient
4a	1	2	-	Nein	
4b	1	2	-	Nein	
4c	1	2	-	Nein	
4d	1	2	-	Nein	
Summe	4	8	4	Nein	

3. Körperliche Schmerzen (SCHM)

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
7	1	6		1=6,0 2=5,4 3=4,2 4=3,1 5=2,2 6=1,0	
8	1	5		Wenn Item 7=1, dann 1=6 Wenn Item 7=2- 6, dann 1 =5 2=4 3=3 4=2 5=1	
Summe	2	12	10		

4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
1	1	5	-	1=5,0 2=4,4 3=3,4 4=2,0 5=1,0	
11a			-	Nein	
11b			-	1=5 2=4 3=3 4=2 5=1	
11c			-	Nein	
11d			-	1=5 2=4 3=3 4=2 5=1	
Summe	5	25	20		

5. Vitalität (VITA)

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
9a	1	6	-	1=6 2=5 3=4 4=3 5=2 6=1	
9e	1	6	-	1=6 2=5 3=4 4=3 5=2 6=1	
9g	1	6	-	Nein	
9i	1	6	-	Nein	
Summe	4	24	20		

6. Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
6	1	5	-	1=5 2=4 3=3 4=2 5=1	
10	1	5	-	Nein	
Summe	2	10	8		

7. Emotionale Rollenfunktion (EMRO)

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
5a	1	2	-	Nein	
5b	1	2	-	Nein	
5c	1	2	-	Nein	
Summe	3	6	3		

8. Psychisches Wohlbefinden (PSYC)

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
9b	1	6	-	Nein	
9c	1	6	-	Nein	
9d	1	6	-	1=6 2=5 3=4 4=3 5=2 6=1	
9f	1	6	-	Nein	
9h	1	6	-	1=6 2=5 3=4 4=3 5=2 6=1	
Summe	5	30	25		

9. Veränderung des Gesundheitszustandes

Item	min	max	Spannweite	Umkodierung	Patient
2	1	5	-	Nein	
Summe	1	5	-		

10. Allgemeiner Gesundheitszustand

Item	min	max	Umkodierung	Empfehlung für 0-100 Skala	Patient
1	1	5	1=5,0 2=4,4 3=3,4 4=2,0 5=1,0	100 84 61 25 0	
Summe	1	5			

7.2 Ergebnisse der Vergleichsgruppen

7.2.1 Ergebnisse der deutschen Normstichprobe

1.) Gesamtstichprobe

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	2886	2856	2905	2859	2876	2911	2855	2871
Arithmetisches Mittel	85,71	83,70	79,08	68,05	63,27	88,76	90,35	73,88
Standardabweichung	22,10	31,73	27,38	20,15	18,47	18,40	25,62	16,38
25. Perzentil	75,00	75,00	52,00	52,00	50,00	87,50	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	100,00	72,00	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	4/100

2.) Frauen

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	1605	1581	1614	1589	1597	1619	1585	1594
Arithmetisches Mittel	82,71	80,41	75,99	66,64	60,62	87,02	88,77	71,44
Standardabweichung	23,17	33,02	27,68	19,67	18,47	18,92	26,34	16,29
25. Perzentil	70,00	75,00	51,00	52,00	45,00	75,00	100,00	60,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	84,00	67,00	60,00	100,00	100,00	72,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	4/100

3.) Männer

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	1282	1275	1291	1270	1279	1292	1270	1277
Arithmetisches Mittel	89,00	87,30	82,47	69,59	66,17	90,67	92,06	76,55
Standardabweichung	20,15	29,62	26,56	20,63	18,01	17,51	24,58	16,06
25. Perzentil	85,00	100,00	62,00	55,00	55,00	87,50	100,00	68,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	100,00	72,00	70,00	100,00	100,00	80,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	80,00	100,00	100,00	88,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	12/100

4.) 14-20 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	122,00	121,00	123,00	123,00	123,00	123,00	122,00	123,00
Arithmetisches Mittel	95,32	95,73	89,55	81,11	72,48	93,25	94,63	75,96
Standardabweichung	19,37	20,10	31,12	18,96	21,05	18,99	24,48	18,80
25. Perzentil	95,00	100,00	100,00	72,00	60,00	87,50	100,00	68,00
50. Perzentil (Median)	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	92,00	80,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	10/100	0/100	0/100	25/100	10/00	12/100	0/100	12/100

5.) 21-30 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	484	477	483	482	484	484	478	484
Arithmetisches Mittel	95,11	91,86	86,50	75,84	64,93	91,18	92,92	74,18
Standardabweichung	11,79	24,55	24,56	18,00	18,55	17,87	21,21	16,93
25. Perzentil	95,00	100,00	74,00	67,00	55,00	87,50	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	100,00	100,00	100,00	78,50	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	87,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	20/100

6.) 31-40 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	552	547	557	551	552	557	547	552
Arithmetisches Mittel	93,60	90,16	86,84	74,23	65,66	89,54	91,33	74,31
Standardabweichung	14,69	24,09	21,05	15,82	15,69	17,12	23,65	15,26
25. Perzentil	95,00	100,00	74,00	62,00	55,00	87,50	100,00	68,00
50. Perzentil (Median)	100,00	100,00	100,00	77,00	70,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	87,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	0/100	4/100

7.) 41-50 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	423	422	426	417	422	428	418	421
Arithmetisches Mittel	88,95	87,49	78,90	68,00	64,13	89,36	91,51	73,66
Standardabweichung	17,61	27,69	28,05	18,88	16,47	17,34	22,76	15,55
25. Perzentil	90,00	100,00	62,00	57,00	55,00	87,50	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	100,00	72,00	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	12/100

8.) 51-60 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	535	532	541	529	536	543	529	533
Arithmetisches Mittel	83,71	80,59	72,73	61,03	61,21	86,81	88,89	72,44
Standardabweichung	19,53	31,89	27,33	19,12	17,33	18,07	26,92	16,11
25. Perzentil	75,00	75,00	51,00	45,00	50,00	75,00	100,00	60,00
50. Perzentil (Median)	90,00	100,00	80,00	62,00	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	77,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	0/100	8/100

9.) 61-70 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	444	440	448	433	435	448	441	434
Arithmetisches Mittel	75,95	72,54	71,20	58,69	61,12	87,07	88,89	75,73
Standardabweichung	22,59	35,23	27,00	18,13	18,45	18,43	25,77	16,64
25. Perzentil	55,00	50,00	42,00	42,00	45,00	75,00	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	80,00	100,00	74,00	60,00	60,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	95,00	100,00	100,00	72,00	75,00	100,00	100,00	88,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	

10.) älter als 70 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	326	317	327	324	324	328	320	324
Arithmetisches Mittel	58,59	62,16	64,20	55,30	53,91	83,94	83,04	71,41
Standardabweichung	27,44	40,80	28,13	20,96	21,39	21,27	33,72	17,21
25. Perzentil	35,00	25,00	41,00	35,00	35,00	75,00	100,00	56,00
50. Perzentil (Median)	55,00	75,00	62,00	52,00	50,00	87,50	100,00	72,00
75. Perzentil	80,00	100,00	100,00	72,00	70,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	12/100

7.2.2 Ergebnisse der italienischen Vergleichsgruppe

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	50	50	50	50	50	50	50	50
Arithmetisches Mittel	75,60	51,00	75,30	39,90	45,10	61,20	49,60	59,30
Standardabweichung	25,70	41,10	27,20	23,70	16,60	25,50	43,70	23,00
25. Perzentil	65,00	0,00	46,50	22,50	33,00	38,00	0,00	46,00
50. Perzentil (Median)	80,00	50,00	84,00	35,00	46,00	63,00	33,00	60,00
75. Perzentil	95,00	100,00	100,00	59,50	56,00	88,00	100,00	78,00
Minimum/Maximum	5/100	0/100	22/100	0/92	0/83	13/100	0/100	4/100

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (SF-36)
ALK-1	activin receptor-like kinase 1
AV	Arteriovenös
AVF	Arteriovenöse Fistel
AVM	Arteriovenöse Malformation
CAVM	Zerebrale Arteriovenöse Malformation
cm	Zentimeter
CVM	Zerebrovaskuläre Malformation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EMRO	Emotionale Rollenfunktion (SF-36)
ENG	Endoglin
EW	Einwohner
GB-LQ	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
GIT	Gastrointestinaltrakt
HAVM	Hepatische Arteriovenöse Malformation
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
HRQoL	Health related quality of life
Inc.	incorporation
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36)
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion (SF-36)
KTP	Kaliumtitanylphosphat
m	männlich
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Nd:YAG	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat
PAVM	Pulmonale Arteriovenöse Malformation

PSYC	Psychisches Wohlbefinden (SF-36)
QoL	Quality of life
SAS	Statistic Analysis System
SAVM	Spinale Arteriovenöse Malformation
SCHM	Körperliche Schmerzen (SF-36)
SD; Std.-abw.	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zum Gesundheitszustand)
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36)
TGF- β	transforming growth factor β
VITA	Vitalität (SF-36)
w	weiblich
WHO	World Health Organization

7.4 Abbildungen und Tabellen

7.4.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Entstehungsmechanismus von arteriovenösen Malformationen, hier am Beispiel von Teleangiektasien der Haut nach GESITHOFF (Geisthoff et al., 2002).
a: normales Kapillarnetz (violett) zwischen arteriellen (rot) und venösen (blau) Gefäßen superfi­ziell unter der Hautoberfläche (schwarz) gelegen.
b: Rarefizierung des Kapillarnetzes und Dilatation der Venole.
c: voll entwickelte Teleangiektasie mit AV-Shunt
- Abbildung 2: Formel zur Transformation der Skalenwerte laut Handanweisung (Bullinger und Kirchberger, 1998)
- Abbildung 3: Altersverteilung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, unterteilt in männliche und weibliche Probanden (n: Anzahl der Patienten)
- Abbildung 4: Gruppierung nach Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Körperliche (physikalische) Funktionsfähigkeit“ (KÖFU)
- Abbildung 5: Gruppierung nach Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Rollenverhalten wegen körperlicher Funktionsbeeinträchtigung“ (KÖRO)
- Abbildung 6: Gruppierung nach Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Schmerzen“ (SCHM)
- Abbildung 7: Gruppierung nach Geschlecht (m:männlich; w: weiblich) in der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand“ (AGES)
- Abbildung 8: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Vitalität und körperliche Energie“ (VITA)
- Abbildung 9: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU)
- Abbildung 10: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Rollenverhalten wegen seelischer Funktionsbeeinträchtigung“ (EMRO)
- Abbildung 11: Gruppierung Geschlecht (m: männlich; w: weiblich) in der Skala „Seelische (psychische) Funktionsfähigkeit“ (PSYC)
- Abbildung 12: SF-36 Skala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (KÖFU), gruppiert nach Altersgruppen

- Abbildung 13: SF-36 Skala „Körperliche Rollenfunktion“ (KÖRO), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 14: SF-36 Skala „Körperliche Schmerzen“ (SCHM), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 15: SF-36 Skala „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (AGES), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 16: SF-36 Skala „Vitalität“ (VITA), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 17: SF-36 Skala „Soziale Funktionsfähigkeit“ (SOFU), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 18: SF-36 Skala „Emotionale Rollenfunktion“ (EMRO), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 19: SF-36 Skala „Psychisches Wohlbefinden“ (PSYC), gruppiert nach Altersgruppen
- Abbildung 20: SF-36 Skala KÖFU gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 21: SF-36 Skala KÖRO gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 22: SF-36 Skala SCHM gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 23: SF-36 Skala AGES gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 24: SF-36 Skala VITA gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 25: SF-36 Skala SOFU gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 26: SF-36 Skala EMRO gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 27: SF-36 Skala PSYC gruppiert nach dem betroffenen Gen (ALK-1/ENG)
- Abbildung 28: SF-36 Skala KÖFU nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)
- Abbildung 29: SF-36 Skala KÖRO nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

Abbildung 30: SF-36 Skala SCHM nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

Abbildung 31: SF-36 Skala AGES nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

Abbildung 32: SF-36 Skala VITA nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

Abbildung 33: SF-36 Skala SOFU nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

Abbildung 34: SF-36 Skala EMRO nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

Abbildung 35: SF-36 Skala PSYC nach Mutationstyp (Missense/Nonsense)

7.4.2 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Kriterien des Scientific Advisory Boards der HHT Foundation International (Curaçao-Kriterien) zur klinischen Diagnostik der HHT (Pasche et al., 2003; Shovlin et al., 2000)
- Tabelle 2: Inzidenzen der wichtigsten Manifestationen der HHT. Abhängig von Studienpopulation, Diagnosekriterien für HHT und Untersuchungsmethode ergeben sich große Unterschiede
- Tabelle 2: SF-36 Skalen, Item- und Stufenanzahl sowie Inhalt der acht SF-36 Skalen und des Items zur Veränderung des Gesundheitszustandes (Bullinger und Kirchberger, 1998)
- Tabelle 3: SF-36 Datentabelle. Scores in der Gruppierung Geschlecht (m:männlich; w:weiblich). Fettgedruckte p -Werte sind mittels t-Test statistisch signifikant ($p < 0,05$).
- Tabelle 6: Datentabelle SF-36 Skalen nach betroffenem Gen. Der p -Wert wurde durch den t-Test ermittelt
- Tabelle 7: Datentabelle SF-36 Skalen nach vorliegendem Mutationstyp. Der p -Wert wurde durch den t-Test ermittelt
- Tabelle 8: Vergleich der jeweiligen Gesamtstichprobe. Der p -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)
- Tabelle 9: Vergleich der Frauen. Der p -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant. (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung)
- Tabelle 10: Vergleich der Männer. Der p -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant. (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)
- Tabelle 11: Vergleich der Personen der Altersgruppe 21-30 Jahre. Der p -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. (n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

- Tabelle 12: Vergleich der Altersgruppe 31-40 Jahre. Der ρ -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)
- Tabelle 13: Vergleich der Altersgruppe 41-50 Jahre. Der ρ -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)
- Tabelle 14: Vergleich der Altersgruppe 51-60 Jahre. Der ρ -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)
- Tabelle 15: Vergleich der Altersgruppe 61-70 Jahre. Der ρ -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)
- Tabelle 16: Vergleich der Personen älter als 70 Jahre. Der ρ -Wert wurde mittels z-Test bestimmt. Fettgedruckte sind statistisch signifikant.
(n: Stichprobengröße; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant)

7.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Markus Pfister für die Überlassung dieses Themas und für seine stetige, äußerst geduldige Betreuung während dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Gunnar Blumenstock der Arbeitsgruppe Versorgungsforschung des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen möchte ich für seine hervorragende Beratung und Beurteilung der statistischen Auswertungen danken.

Ferner danke ich Frau Dipl.-Biologin Manuela Baur, der AG Molekulare Genetik der HNO-Universitätsklinik Tübingen, die mir bei der Beschaffung der Literatur und bei der Ergänzung der Patientendaten eine große Hilfe war.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Marc Seibolt für seine freundlichen Ratschläge zur Erstellung dieser Arbeit.

Mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern sowie meinen Großeltern Maria und Josef Kaufmann, die mir mit ihrer Unterstützung und ihrem Vertrauen mein Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

Bei meiner Alexandra möchte ich mich von ganzem Herzen für all die schönen und liebevollen Jahre sowie für ihre ausgesprochene Geduld und ihren unermüdlichen Rückhalt während meiner Dissertation bedanken.

Danken möchte ich schließlich meinem Bruder Andreas und all meinen Freunden, insbesondere Ralf und Matthias, die in den schwierigsten Stunden jederzeit für die nötige Abwechslung sorgten. Meinem Freund und Kollegen Georg danke ich für die unvergessliche Zeit während unseres gemeinsamen Studiums.

7.6 Lebenslauf

Manfred Werner	geboren am 22.11.1973 in Herrenberg
Eltern	Thomas Eugen Werner Hannelore Werner, geb. Kaufmann
Geschwister	Andreas Werner Eric Werner
Schulbildung	
1980 – 1984	Besuch der Grundschule in Nufringen
1984 – 1994	Besuch des Andreae-Gymnasiums in Herrenberg mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife
Grundwehrdienst	
07/1994 – 06/1995	2. / Jägerbataillon 101 in Pfullendorf
Ausbildung	
10/1995 – 11/2001	Studium der Zahnmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen
04.10.1996	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
03.03.1999	Zahnärztliche Vorprüfung
23.11.2001	Zahnärztliche Prüfung
Famulatur	
02/2001 – 03/2001	Famulatur an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der University of Stellenbosch, Republik Südafrika
Beruf	
06/2002 – 12/2005	Vorbereitungsassistent, Zahnarztpraxis Dr. M. W. Bauer, München
seit 01/2006	Weiterbildung zum Fachzahnarzt für Oralchirurgie, Oralchirurgische Praxis Dr. S. Girthofer, München