

Was Morbus Osler und Präeklampsie (nicht) gemeinsam haben

**Angela Köninger, Buu-Phuc Nguyen,
Alexandra Gellhaus, Freya Dröge, Rainer
Kimmig & Urban Geisthoff**

Der Gynäkologe

ISSN 0017-5994

Volume 52

Number 1

Gynäkologe (2019) 52:52-58

DOI 10.1007/s00129-018-4336-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Gynäkologie 2019 · 52:52–58
<https://doi.org/10.1007/s00129-018-4336-z>
 Online publiziert: 5. Oktober 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion

T. Fehm, Düsseldorf
 L. Kiesel, Münster
 R. Kimmig, Essen
 N. Maass, Kiel



CrossMark

Angela Königer¹ · Buu-Phuc Nguyen¹ · Alexandra Gellhaus¹ · Freya Dröge² ·
 Rainer Kimmig¹ · Urban Geisthoff³

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

² Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

³ Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Marburg, Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland

Was Morbus Osler und Präeklampsie (nicht) gemeinsam haben

Dieser Übersichtsartikel beschäftigt sich mit 2 andersartigen Erkrankungen, die über ihre Pfade verbunden sind: der M. Rendu-Osler-Weber Typ 1 (hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie, HHT) und die Präeklampsie. Der M. Osler ist eine Erbkrankheit mit erweiterten, vulnerablen Gefäßen, sie geht mit Nasenbluten, kleinen Teleangiectasien und größeren vaskulären Malformationen einher. Die Präeklampsie hingegen ist eine Schwangerschaftserkrankung, bei der eine frühe plazentare Hypoxie zu einem Ungleichgewicht von angiogenen und antiangiogenen Faktoren führt. Vom Trophoblasten sezernierte Faktoren nehmen den Charakter eines „Antikörpers“ an, blockieren angiogene Faktoren im maternalen Gefäßsystem und führen somit zu einer maternalen endothelialen Dysfunktion.

Bei beiden Krankheiten nimmt Endoglin eine Schlüsselrolle ein: Beim M. Osler (Typ I) fehlt eine Genkopie und bei der Präeklampsie wird es vom Trophoblasten im Überschuss gebildet. Der Einblick in die Pathophysiologie des Endoglins soll dazu dienen, die Symptome beider Erkrankungen besser zu verstehen und beispielhaft aufzeigen, wie wertvoll es sein kann, über den „Tellerrand“ des eigenen Fachgebietes hinaus zu schauen.

Nicht zuletzt will der Artikel aber auch ein Licht auf das geburtshilfliche Management bei Schwangeren mit M. Osler werfen.

Morbus Osler-Weber-Rendu

Der M. Osler (hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie, HHT) ist eine 1/5000–8000 Menschen betreffende, autosomal-dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes [38].

Beim Typ I (HHT1) dieser Erkrankung liegt eine Mutation im Endoglin vor [22]; etwa gleich häufig ist der Typ II (HHT2) mit einem Defekt im ALK-1 („activin receptor-like kinase 1“-Gen, andere Gendefekte sind seltener. Histologisch finden sich dilatierte und vulnerable Gefäße im Sinne von Gefäßkurzschlüssen (Shunts; [2]). Die äußerlich sichtbaren Teleangiectasien finden sich auch endonasal und gastrointestinal [28], wo sie zu Blutungen führen können. Da die respiratorische Nasenschleimhaut wenig Protektion verleiht, leiden die meisten Betroffenen unter Epistaxis.

Das gleiche Bauprinzip der Shunts findet sich in größerem Maßstab in den viszeralen Organen als vaskuläre Malformation (VM). Meist sind es arteriovenöse Malformationen (AVM), die sich bei der HHT1 in der Lunge (40–50%), im Gehirn (15%), in der Leber (7,5%) und in der Wirbelsäule (1%) finden [17]. Bei der HHT2 sind Lebergefäßmissbildungen (HVM) deutlich häufiger.

Die positive Familienanamnese (Heredität), das Nasenbluten (Hämorrhagie) und die Teleangiectasien (zusammen: HHT) sind besonders in Kombination Leitsymptome, die ein gezieltes

Screening der inneren Organe hinsichtlich vorhandener, potenziell lebensbedrohlicher AVM und ggf. eine genetische Testung nach sich ziehen müssen. Sind 3 der sog. Curacao-Kriterien erfüllt [31], ist die Diagnose gesichert (■ **Infobox 1**).

Die Symptome manifestieren sich meist in der zweiten Lebenshälfte, erreichen im 50. Lebensjahr eine nahezu 100%-ige Penetranz [25], können aber auch schon bei Kindern und sogar bei Ungeborenen (s. unten) auftreten.

» M.-Osler-Symptome erreichen im 50. Lebensjahr eine nahezu 100%-ige Penetranz

Pulmonale arteriovenöse Malformationen (PAVM) finden sich in bis zu 50% der HHT1-Patienten [24]. Als Rechtslinks-Shunts heben sie die Filterfunktion der Lunge entlang des Druckgradienten auf. Dadurch können paradoxe Embolien mit viszeralen Infarzierungen und Abszedierungen resultieren, die besonders im Bereich des Gehirns problematisch sind. Aus diesem Grund sollten

Infobox 1 Curacao-Kriterien [31]

- Nasenbluten, spontan und wiederholt auftretend
- Teleangiectasien, z. B. an Lippen, Mundhöhle, Nase, Finger (■ **Abb. 1**)
- Beteiligung innerer Organe in Form von AV-Malformationen oder gastrointestinalen Blutungen
- Familiäre Anamnese



Abb. 1 ▲ Typische Teleangiektasien von **a** Lippen und Zunge und der **b** rechten Hand bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT)

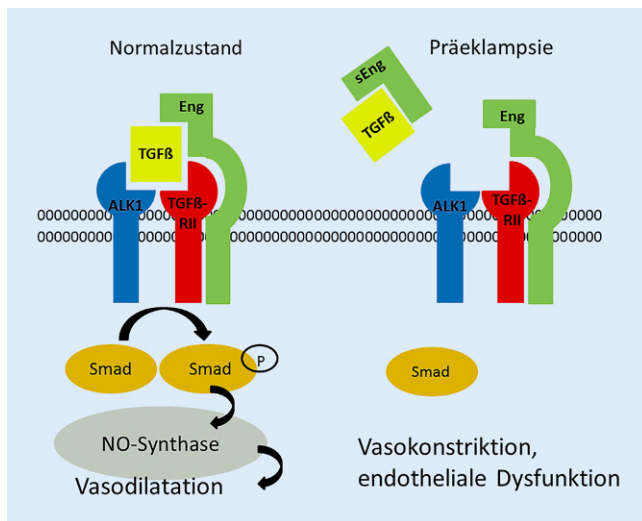


Abb. 2 ◀ Wirkungen von sEng (lösliches Endoglin) im Kontext der Präeklampsie

alle HHT-Patienten, bei denen PAVM nicht sicher ausgeschlossen wurden, eine Antibiotikaprophylaxe bei Eingriffen mit potenzieller Bakteriämie erhalten. Bei Ruptur können PAVM zu vital bedrohlichen Hämoptysen oder zum Hämatothorax führen. Wahrscheinlich durch Zunahme von Blutvolumen und Elastizität ist die Rupturgefahr insbesondere in der Schwangerschaft erhöht. Bei sehr ausgeprägten Shunts kann auch die Sauerstoffsättigung des Blutes sinken und Müdigkeit und Atemnot können resultieren. Häufiger sind PAVM jedoch lange Zeit klinisch still und manifestieren sich dann plötzlich, z.B. durch o.g. vital bedrohliche Hirninfarkte. Da gute Früherkennungsmethoden und die perkutane Katheterembolisation als

effiziente Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung stehen, wird ein Screening auf PAVM bei allen Patienten mit gesichertem oder möglichem M. Osler empfohlen [7]. Screeningmethode der Wahl ist die transthorakale Echokardiographie mit nicht lungengängigem Kontrastmittel [7], alternativ eine Computer- (CT) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel.

Zerebrale vaskuläre Malformationen (CVM) sind häufig klinisch still, können jedoch auch zu Kopfschmerzen, Krampfanfällen oder Hirnblutungen führen. Untersuchungsmethode der Wahl ist die Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel. Ob und wie behandelt werden sollte, ist stets eine Einzelfallentscheidung. Ähnliches gilt für *spinale*

AVM. Sie können zu Rückenschmerzen und neurologischen Ausfällen führen [6].

» Bei allen Patienten mit gesichertem oder möglichem M. Osler wird ein Screening auf PAVM empfohlen

Hepatische vaskuläre Malformationen (HVM) können durch das große Shuntvolumen zu einer Herzinsuffizienz, zur portalen Hypertension oder durch Steal-Effekte zu einer Gallenwegsbeteiligung führen, wobei Symptome nur in 5–8% der Fälle im Laufe des Lebens auftreten [15]. Ein Screening ist nicht indiziert, bei klinischen Symptomen ist die Methode der ersten Wahl die Abdomensonographie einschließlich Doppler und Duplex. Die Behandlung ist komplex und sollte in spezialisierten Zentren erfolgen.

Teleangiektasien endonasal, oronal, gastrointestinal und im Bereich der äußeren Haut können mittels verschiedener *Koagulationsmethoden* behandelt werden.

Zu den *medikamentösen Therapieansätzen* gehören Tranexamsäure [8], selektive Östrogenrezeptormodulatoren (Tamoxifen, Raloxifen, Bazedoxifen; [11]) und die Östrogen-Gestagen-Therapie [5]. Angiogenesehemmer wie Thalidomid [16] und Bevacizumab [29] sind weitere Optionen.

Pathophysiologie des M. Osler: Endoglin

Über 500 Varianten im Endoglingen wurden im Zusammenhang mit dem M. Osler identifiziert. Ähnlich verhält es sich für das activin-receptor-like-kinase-1-Gen (*ACVRL1* oder *ALK1*; [39]). In 80% der Betroffenen kann eine der beiden Mutationen nachgewiesen werden. In bis zu 5% findet man Mutationen im *SMAD4*-Gen. Beim M. Osler liegt bei den Betroffenen Heterozygotie bezüglich der o.g. defekten Gene vor, die homozygoten Formen scheinen nicht lebensfähig zu sein [20].

Zusammenfassung · Abstract

Endoglin: zentrales Element des TGF- β -Signalweges

Endoglin, auch bekannt als CD105, wurde 1985 erstmals beschrieben und ist ein ubiquitär im Gefäßendothel exprimiertes Glykoprotein [9]. Endoglin ist ein endothelialer Rezeptor für TGF(„transforming growth factor“)- β 1 und -3.

In Säugern existieren 3 Isoformen des TGF- β , welche verschiedene Funktionen für die Zelldifferenzierung und -Proliferation innehaben [23]. TGF- β bindet an seine Rezeptoren Typ I und II (auch genannt: ALK) und bildet einen heterodimeren Komplex. Hierauf kommt es zur Phosphorylierung dieser Rezeptoren und Aktivierung der Smad-Protein-Kaskade. Smad-Proteine wirken direkt im Zellkern. Dieser Signaltransduktionsweg wird dann aktiviert, wenn TGF- β an seinen dritten Rezeptor, das membranständige Endoglin, bindet (▣ Abb. 2, links). Endoglin spielt eine sehr wichtige Rolle in der TGF- β -induzierten Vasodilatation mittels endothelialer Stickstoffmonoxid-synthase (NO-Synthase; [12, 34]).

Die Endoglinexpression wird bei vasikulärem Schaden, oxidativem Stress und in Situationen der Angiogenese hochreguliert [19, 35] und hat eine elementare Funktion in der Angiogenese [18]. Endoglin-Knock-out-Mäuse versterben noch in der Fetalzeit aufgrund einer defekten Gefäßbildung [20]. Rossi et al. [30] konnten in vitro nachweisen, dass Endoglin eine entscheidende Rolle in der Interaktion zwischen Gefäßendothel- und Muskelzellen spielt, indem es bei der Gefäßneubildung die Rekrutierung der Gefäßwandmuskelzellen über Integrine steuert.

Endoglin spielt eine elementare Rolle in der Gefäßneubildung und bei der TGF- β -vermittelten Vasodilatation. Endoglinmangel führt zu einer gestörten Gefäßwandarchitektur.

Pathophysiologie der Präeklampsie: Endoglin

Während beim M. Osler ein hereditärer Endoglinmangel vorliegt, wird bei der Präeklampsie das Endoglin überexprimiert und in löslicher Form von der Plazenta in den mütterlichen Orga-

Gynäkologe 2019 · 52:52–58 <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4336-z>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

A. Königer · B.-P. Nguyen · A. Gellhaus · F. Dröge · R. Kimmig · U. Geisthoff

Was Morbus Osler und Präeklampsie (nicht) gemeinsam haben

Zusammenfassung

Das Rendu-Osler-Weber-Syndrom Typ 1 (hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie 1, HHT1) und die Präeklampsie basieren beide auf einer pathologischen Funktion des Endoglins. Patienten mit HHT1 haben einen heterozygoten Endoglingendefekt, der zu einer systemischen vaskulären Dysplasie führt. Bei der Präeklampsie produziert der Trophoblast lösliches Endoglin (sEng). sEng wirkt wie ein „Antikörper“, der das mütterliche Endoglinrezeptorsubstrat hemmt und antagonisiert. Dies führt zu

einer endothelialen Dysfunktion. Im Beitrag werden 2 verschiedene endoglinbedingte Erkrankungen miteinander verglichen, um eine fundiertere Einsicht in die spezifischen klinischen Merkmale zu gewinnen. Diskutiert werden ferner Managementoptionen für schwangere Patientinnen mit HHT.

Schlüsselwörter

Schwangerschaft · Endoglin · Präeklampsie · Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie · Plazentare Dysfunktion

What Osler–Weber–Rendu disease and pre-eclampsia do (not) have in common

Abstract

Rendu–Osler–Weber syndrome type 1 (hereditary hemorrhagic telangiectasia 1, HHT 1) and pre-eclampsia both base on a pathological function of endoglin. Patients with HHT 1 have a heterozygous endoglin gene defect, resulting in systemic vascular dysplasia. In pre-eclampsia, trophoblast produces soluble endoglin (sEng). sEng acts like an “antibody” which inhibits and antagonizes the maternal endoglin-receptor substrate, resulting in endothelial

dysfunction. In this article, two different endoglin-related disorders are compared with each other with the aim to provide more insight into the specific clinical features. Additionally, management options for pregnant patients with HHT are discussed.

Keywords

Pregnancy · Endoglin · Placental dysfunction · Telangiectasia, hereditary hemorrhagic · Preeclampsia

nismus abgegeben. Lösliches Endoglin (sEng) bindet als „Antikörper“ die Substrate des membranständigen Endoglins und inhibiert deren Wirkung.

» sEng bindet als „Antikörper“ Substrate des membranständigen Endoglins und inhibiert ihre Wirkung

Die frühe Präeklampsie resultiert nach heutiger Kenntnis aus einer gestörten Trophoblastinvasion mit plazentarer Hypoxie, oxidativem Stress und einem daraus resultierenden Ungleichgewicht von pro- und antiangiogenen Faktoren [13, 26, 27]. Ein bedeutender, vom Trophoblasten sezernierter antiangiogener Faktor ist die lösliche Splicevariante des VEGF(„vascular endothelial growth fac-

tor“-Rezeptors, sFlt-1 („soluble fms-like tyrosine kinase 1“). sFlt-1 inhibiert die Wirkung von proangiogenen Faktoren wie VEGF und PLGF („placental growth factor“) am maternalen Endothel, indem es die proangiogenen Faktoren wie ein „Antikörper“ bindet, deren Wirkung am maternalen Gefäßendothel verhindert [4, 14] und dadurch zur klinischen Manifestation der Präeklampsie mit erhöhtem Blutdruck und Proteinurie beiträgt [21]. Neben sFlt-1 scheint das sEng ebenfalls maßgeblich zur Manifestation einer Präeklampsie beizutragen [36]. Degenerierte Synzyotrophoblastpartikel sezernieren sEng in die maternale Zirkulation, wo es gleichsam wie sFlt wirkt: Es nimmt die Funktion eines „Antikörpers“ ein, indem es einen proangiogenen Faktor, d. h. TGF- β , bindet und somit dessen Andocken an das membranständige Endoglin im mütterlichen Endothel und

Tab. 1 Geburtshilfliches Outcome von 244 Schwangerschaften bei 87 Frauen mit M. Osler. (Nach [10])

| | |
|--|----------|
| Durchschnittliches Alter bei Geburt | 29 Jahre |
| Fehlgeburten | 20% |
| Vaginale Geburt | 70% |
| Kaiserschnitt | 30% |
| Spinalanästhesie | 50% |
| Frühgeburten (< 37. Schwangerschaftswoche) | 12% |

damit die Induktion der Signalkaskade, welche zur stickstoffmonoxidvermittelten Vasodilatation führt [12], verhindert (▣ **Abb. 2**, rechts). Zudem konnte gezeigt werden, dass sEng in vitro die VEGF-induzierte Vaskulogenese hemmt [3].

Die sEng-Spiegel im maternalen Blut und die plazentare Endoglinexpression korrelieren mit der Schwere der plazentaren Dysfunktion [33, 36]. Ananth Karumanchi et al. [36] konnten nachweisen, dass sEng im gleichen Ausmaß wie sFlt-1 und in einem Synergismus die endotheliale Gefäßlumenbildung behindert. Hinsichtlich der Gefäßpermeabilität in Lunge, Leber und Nieren wirken beide Substanzen ebenfalls additiv im Sinne der Zerstörung der Gefäßintegrität mit zunehmender Permeabilitätserhöhung.

Im Tiermodell führten sFlt-1 und sEng zu den klinischen Zeichen einer Gestose, wobei interessanterweise nur dann ein HELLP („hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets“-) Syndrom oder eine fetale Wachstumsretardierung induziert werden konnte, wenn beide Substanzen gleichzeitig appliziert wurden. Das synergistische Wirken beider Substanzen resultierte in Nekrosen und Ischämie sowohl in der Plazenta als auch in der Leber [36].

» sEng und sFlt-1- wirken synergistisch und führen zu plazentarer und hepatischer Ischämie

sEng und sFlt-1- wirken synergistisch und führen zu plazentarer und hepatischer Ischämie.

Schwangerschaften bei Patientinnen mit M. Osler

Dieser Abschnitt widmet sich als Ergänzung zu den dargestellten Inhalten einigen praktischen Aspekten der Schwangerenbetreuung bei Patientinnen mit M. Osler.

Eine Schwangerschaft ist für Patientinnen mit M. Osler aufgrund nachfolgend genannter Gründe eine besondere Herausforderung:

- Zunahme der Shuntvolumina aufgrund der Blutvolumenexpansion,
- Zwerchfellhochstand,
- Immunsuppression,
- generalisierte Vasodilatation,
- physiologische Thrombophilie,
- proangiogenetischer Zustand und
- Zunahme der Elastizität von Bindegewebe.

Die Auswirkungen auf den M. Osler werden von den Betroffenen uneinheitlich und wechselhaft – auch abhängig vom Stadium und Verlauf der Schwangerschaft – beschrieben. Viele Symptome des M. Osler können jedoch exazerbieren, einschließlich der Ruptur und Neumanifestation von AVM. Das Mortalitätsrisiko wird mit 1% angegeben. Zu bemerken gilt allerdings, dass alle in der Literatur dokumentierten maternalen Todesfälle bei vorab nicht bekannter Erkrankung auftraten, während gut betreute und vor der Schwangerschaft auf AVM-gescreente Patientinnen mit M. Osler bisher keinem maternalen Todesfall unterlagen [32]. Um eine enge Betreuung zu gewährleisten, sollten Schwangerschaften bei M.-Osler-Patientinnen als Risikoschwangerschaften eingestuft werden [1].

Lebensbedrohliche Komplikationen in der Schwangerschaft treten vor allem bei unbekanntem und unbehandeltem pulmonalen AV-Malformationen auf.

De Gussem et al. [10] veröffentlichten das Outcome von 244 Schwangerschaften bei 87 Patientinnen mit M. Osler, wobei hier auch Fälle eingeschlossen wurden, bei denen die Diagnose erst im weiteren Verlauf des Lebens gestellt wurde. In 13% der Fälle kam es während der Schwangerschaft zu schwerwiegenden Komplikati-

onen wie Hämatothorax, transitorische ischämische Attacke (TIA), Hirnblutung und Thromboembolie. Die Komplikationen traten vor allem beim Vorhandensein von pulmonalen AVM auf. In allen Fällen war zum Zeitpunkt der Schwangerschaft das Vorhandensein der AVM nicht bekannt, während in der Gruppe von voruntersuchten und mittels Embolisation therapierten Patientinnen keine Komplikationen auftraten.

» Das geburtshilfliche Outcome von HHT1-Patientinnen ist vergleichbar mit dem nichtbetroffener Frauen

Das geburtshilfliche Outcome von HHT1-Patientinnen ist vergleichbar mit dem von nichtbetroffenen Frauen (▣ **Tab. 1**).

Nach einer Untersuchung von Wain et al. [37] von 560 Schwangerschaften bei 226 Betroffenen wird bei mütterlicher Erkrankung (nicht bei väterlicher) das Risiko für postpartale Blutungen mit über 7% angegeben. Interessanterweise konnte kein Unterschied im Auftreten einer Präeklampsie festgestellt werden. Da die ungeborenen Kinder in 50% der Fälle betroffen sind, wurden Einzelfallberichten zufolge auch bereits pränatale Hirnblutungen beobachtet [37].

Bei nicht durch eine Gerinnungsanomalie erklärbarer prä- oder perinatalen Hirnblutungen sollte eine Anamnese der Eltern hinsichtlich eines M. Osler erhoben werden.

Patientinnen mit M. Osler und Kinderwunsch sollten vor einer Schwangerschaft hinsichtlich des Vorliegens von AVM mit der entsprechenden Bildgebung gescreent und behandelt werden. Bei Beschwerden (Hämoptyse, Hämatothorax, Abszesse, Kopfschmerzen usw.) muss ggf. auch in der Schwangerschaft eine Diagnostik (MRT, Echokardiographie mit KM) und Therapie im Sinne der Embolisation veranlasst werden. Da sich spinale AVM in der Regel im thorakalen Subarachnoidalraum befinden, ist es nicht verwunderlich, dass bis dato keine Komplikationen beim Anlegen einer geburtshilflichen Periduralanästhesie be-

schrieben wurden [10]. Dennoch ist es ratsam, eine MRT vor Schwangerschaft im Hinblick auf geburtshilfliche Narkoseverfahren vorzunehmen.

Spontangeburt sind grundsätzlich vertretbar. Eine lange Pressperiode sollte vermieden werden und ein Antibiotikum sollte gegeben werden.

» Schwangere mit unbekanntem pulmonalen AVM haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko

Schwangere mit M. Osler haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, insbesondere bei unbekanntem AV-Malformationen in der Lunge. Screening und Therapie vor einer Schwangerschaft senken das Mortalitätsrisiko.

Fazit für die Praxis

- Der M. Osler Typ 1 beruht auf einer Mutation im Endoglinen. Endoglin ist als membranständiger Rezeptor an der Angiogenese, dem Aufbau einer intakten Gefäßwandarchitektur und an der TGF- β -vermittelten Vasodilatation beteiligt. Ein angeborener Endoglingendefekt führt zu einer systemischen Gefäßdysplasie.
- Das entgegengesetzte klinische Pendant ist die Präeklampsie: Die hypoxische Plazenta überexprimiert Endoglin und schüttert lösliches Endoglin aus, das antiangiogen wirkt, indem es angiogene Faktoren als physiologische Substrate abfängt und ihre Wirkung im mütterlichen Gefäßsystem verhindert. Es resultiert eine maternale systemische vaskuloendotheliale Dysfunktion.
- Die Gegenüberstellung beider Krankheitsbilder soll dazu dienen, einen Einblick in den konträren Phänotyp zweier Krankheitsbilder mit gleichem pathophysiologischem Ursprung zu ermöglichen und damit den interdisziplinären Horizont zu erweitern.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Angela Köninger

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
angela.koeninger@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Köninger, B.-P. Nguyen, A. Gellhaus, F. Dröge, R. Kimmig und U. Geisthoff geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Bari O, Cohen PR (2017) Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pregnancy: potential adverse events and pregnancy outcomes. *Int J Womens Health* 9:373–378.
2. Braverman IM, Keh A, Jacobson BS (1990) Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 95:422–427.
3. Castonguay R, Werner ED, Matthews RG, Presman E, Mulivor AW, Solban N, Sako D, Pearsall RS, Underwood KW, Seehra J, Kumar R, Grinberg AV (2011) Soluble endoglin specifically binds bone morphogenetic proteins 9 and 10 via its orphan domain, inhibits blood vessel formation, and suppresses tumor growth. *J Biol Chem* 286:30034–30046.
4. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, Lammoglia R, Charnock-Jones DS (1998) A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 59:1540–1548.
5. van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G (1990) Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen-progesterone. *Lancet* 335:953–955.
6. Eli I, Gamboa NT, Joyce EJ, Park MS, Taussky P, Schmidt RH, Couldwell WT, McDonald J, Whitehead KJ, Kalani MYS (2018) Clinical presentation and treatment paradigms in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and spinal vascular malformations. *J Clin Neurosci* 50:51–57.
7. Faughnan ME, Granton JT, Young LH (2009) The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 33:1186–1194.
8. Geisthoff UW, Seyfert UT, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK, König J (2014) Treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia with tranexamic acid—a double-blind placebo-controlled crossover phase IIIb study. *Thromb Res* 134:565–571.
9. Gougos A, Letarte M (1990) Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem* 265:8361–8364.
10. de Gussem EM, Lausman AY, Beder AJ, Edwards CP, Blanker MH, Terbrugge KG, Mager JJ, Faughnan ME (2014) Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol* 123:514–520.
11. Jameson JJ, Cave DR (2004) Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 114:705–709.
12. Jerkic M, Rivas-Elena JV, Prieto M, Carrón R, Sanz-Rodríguez F, Pérez-Barriocanal F, Rodríguez-Barbero A, Bernabéu C, López-Novoa JM (2004) Endoglin regulates nitric oxide-dependent vasodilatation. *Faseb J* 18:609–611.
13. Karumanchi SA (2016) Angiogenic factors in preeclampsia: from diagnosis to therapy. *Hypertension* 67:1072–1079.
14. Kendall RL, Thomas KA (1993) Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10705–10709.
15. Khalid S, Garcia-Tsao G (2008) Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Semin Liver Dis* 28:247–258.
16. Lebrin F, Srun S, Raymond K, Martin S, van den Brink S, Freitas C, Bréant C, Mathivet T, Larrivé B, Thomas J-L, Arthur HM, Westermann CJJ, Disch F, Mager JJ, Snijder RJ, Eichmann A, Mummery CL (2010) Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Nat Med* 16:420–428.
17. Letteboer TGW, Mager H-J, Snijder RJ, Lindhout D, Ploos van Amstel H-K, Zanen P, Westermann KJ (2008) Genotype-phenotype relationship for localization and age distribution of telangiectases in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet A* 146 A:2733–2739.
18. Li C, Hampson IN, Hampson L, Kumar P, Bernabeu C, Kumar S (2000) CD105 antagonizes the inhibitory signaling of transforming growth factor beta1 on human vascular endothelial cells. *FASEB J* 14:55–64.
19. Li C, Issa R, Kumar P, Hampson IN, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C, Kumar S (2003) CD105 prevents apoptosis in hypoxic endothelial cells. *J Cell Sci* 116:2677–2685.
20. Li DY, Sorensen LK, Brooke BS, Urness LD, Davis EC, Taylor DG, Boak BB, Wendel DP (1999) Defective angiogenesis in mice lacking endoglin. *Science* 284:1534–1537.
21. Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111:649–658.
22. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, McCormick MK, Pericak-Vance MA, Heutink P, Oostra BA, Haitjema T, Westerman CJJ, Porteous ME, Guttmacher AE, Letarte M, Marchuk DA (1994) Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8:345–351.
23. Monsivais D, Matzuk MM, Pangas SA (2017) The TGF- β family in the reproductive tract. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9:a22251.
24. Mowers KL, Sekarski L, White AJ, Grady RM (2018) Pulmonary arteriovenous malformations in children with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a longitudinal study. *Pulm Circ* 8:204589401878669.
25. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM (1989) Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 32:291–297.

Fachnachrichten



26. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA (2011) Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 123:2856–2869.
27. Redman CW, Sargent IL (2005) Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 308:1592–1594.
28. Reilly PJ, Nostrant TT (1984) Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 79:363–367.
29. Riss D, Burian M, Wolf A, Kranebitter V, Kaider A, Arnoldner C (2015) Intranasal submucosal bevacizumab for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck* 37:783–787.
30. Rossi E, Smadja DM, Boscolo E, Langa C, Arevalo MA, Pericacho M, Gamella-Pozuelo L, Kauskot A, Botella LM, Gaussem P, Bischoff J, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C (2016) Endoglin regulates mural cell adhesion in the circulatory system. *Cell Mol Life Sci* 73:1715–1739.
31. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H (2000) Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91:66–67.
32. Shovlin CL, Sodhi V, McCarthy A, Lasjaunias P, Jackson JE, Sheppard MN (2008) Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 115:1108–1115.
33. Signore C, Mills JL, Qian C, Yu KF, Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ (2008) Circulating soluble endoglin and placental abruption. *Prenat Diagn* 28:852–858.
34. Toporsian M, Gros R, Kabir MG, Vera S, Govindaraju K, Eidelman DH, Husain M, Letarte M (2005) A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circ Res* 96:684–692.
35. Torsney E, Charlton R, Parums D, Collis M, Arthur HM (2002) Inducible expression of human endoglin during inflammation and wound healing in vivo. *Inflamm Res* 51:464–470.
36. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdelah Y, Lim K-H, Yuan H-T, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA (2006) Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12:642–649.
37. Wain K, Swanson K, Watson W, Jeavons E, Weaver A, Lindor N (2012) Hereditary hemorrhagic telangiectasia and risks for adverse pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A* 158:2009–2014.
38. HHT Foundation International. Understanding HHT (2018) <http://www.curehht.org>. Letzte Aktualisierung: 2018
39. Mutation Database. ARUP Laboratories, University of Utah, Department of Pathology (2006–2018). <http://www.arup.utha.edu/database/hht/>. Letzte Aktualisierung: 1/2013 (Endoglin database) und 1/2018 (ACVRL1 database)

Live-OP-Kurse zur ästhetischen und rekonstruktiven Intimchirurgie

GAERID Akademie startet mit Seminaren für Plastisch-Ästhetische Chirurgen, Gynäkologen und Dermatologen

Die GAERID e.V. (Gesellschaft für ästhetische und rekonstruktive Intimchirurgie Deutschland) wurde 2012 in Essen gegründet, um ein seriöses Forum für alle Fachärzte zu schaffen, die sich auf dem Gebiet der ästhetischen und rekonstruktiven Intimchirurgie betätigen. Im Herbst startet erstmals die GAERID Akademie mit drei spannenden Live-OP-Seminaren: Teilnehmer erhalten exklusive Einblicke in neue und innovative Operationstechniken im Bereich der Intimchirurgie

Mittlerweile haben sich in der GAERID über 100 Gynäkologen, Plastische Chirurgen, Dermatologen, Urologen und Psychologen zusammengeschlossen. Insbesondere der Zusammenschluss von Ärzten aus verschiedenen Fachrichtungen, die sich aus unterschiedlichen Blickwinkeln dem Thema der Intimchirurgie widmen, zeichnet die Gesellschaft aus. Dabei ermöglicht vor allem der Erfahrungsaustausch zwischen den Ärzten, innovative Operationstechniken und Behandlungsmethoden zu etablieren, weiter zu entwickeln und gleichzeitig voneinander zu lernen.

Interaktive Teilnahme direkt im OP-Saal

Um diesen Austausch weiter zu intensivieren, startet ab Herbst erstmals die GAERID Akademie: In Ein-Tages-Seminaren lernen Teilnehmer wesentliche Grundlagen der Behandlungen in ästhetischer und rekonstruktiver Intimchirurgie. Ziel ist es, Ärzte intensiv in kleinen Gruppen im Bereich der Intimchirurgie zu schulen und in verschiedenen Operationstechniken aus- und fortzubilden. Jede Thematik wird theoretisch in Form von Vorträgen und praktisch anhand von zwei Live-Operationen präsentiert. Dabei haben die Teilnehmer die Möglichkeit, direkt im OP-Saal dem Operateur über die Schulter zu schauen, so neueste OP-Techniken hautnah zu erleben und diese direkt mit dem Operateur zu diskutieren.

Dieser unmittelbare Austausch und die intensive Verzahnung von Theorie und Praxis ermöglichen einen signifikanten Mehrwert für alle Teilnehmer. Um dabei allen Ärzten

eine optimale Wissensvermittlung zu ermöglichen, liegt die Gruppengröße bei maximal zehn Personen.

Mit folgenden Kursen startet die GAERID Akademie im Herbst 2018:

- 21. September 2018 (14:00 bis 20:00 Uhr)
Leipzig, Lanuwa Klinik
Referent: Dr. Marwan Nuwayhid
Thema:
Operative & konservative Vaginalstraffung und Lineare Resektion in Kombination mit Klitoris mantelstraffung
- 27. Oktober 2018 (08:00 bis 18:00 Uhr)
Köln, Dermatologie am Kolumbahof
Referenten: Dr. Uta Schlossberger und Dr. Ghassan Omran
Thema:
Vaginalverengung und G-Punkt-Aufspritzung
- 10. November 2018 (08:00 bis 18:00 Uhr)
Kirchheimboladen, Robinson Esthetics
Referenten: Dr. Robinson Ferrara und Dr. Stephan Günther
Thema:
Labioplasty, Klitoris mantelstraffung und Lipofilling im Genitalbereich

Anmeldung und weitere Informationen unter www.gaerid.de

Quelle: Logi-Vent GmbH

Hier steht eine Anzeige.

