

Diplomarbeit

Vaskuläre Anomalien - ein Review

Von der Diagnostik zur Therapie

eingereicht von

Martina Helm

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie,

LKH Graz

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Stephan Spendel

Ass. Dr. Maria Wiedner

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.1.2012

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Univ. Professor Dr. Stephan Spendel für die Betreuung meiner Diplomarbeit und dafür bedanken, dass er mir umfassendes Literatur- und Bildmaterial zur Verfügung gestellt hat. Er hatte stets ein offenes Ohr für die kleinen Probleme, die im Zuge des Schreibens aufgetreten waren und stand mir mit seinem professionellen Rat zur Seite.

Frau Ass. Dr. Maria Wiedner hat sich ebenfalls sehr bemüht, mich mit ausreichend Literatur zu versorgen und hat mich außerdem bei der Korrektur der Diplomarbeit unterstützt.

Ein ganz besonderer Dank gilt Bernd Wede, der mich in allen Phasen meines Studiums ganz besonders unterstützt hat und stets an mich glaubt. Sein unumstößlicher Optimismus hat mich ständig begleitet und bestärkt.

Meinen Eltern Christine Garzarolli-Thurnlackh und Konrad Helm möchte ich für die vielen Ratschläge und dafür danken, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben. Ihre Unterstützung hat mir stets sehr viel bedeutet.

Meinem Stiefvater MR Dr. Jörg Garzarolli-Thurnlackh möchte ich für seine Unterstützung und die wertvollen Ratschläge danken.

Bei Mag. Dagmar Stehring, die mir stundenlang beim Verfassen dieser Diplomarbeit zur Seite stand und mich in allen stilistischen Fragen unterstützt hat, möchte ich mich für die Hilfe und ihre Freundschaft an dieser Stelle von ganzem Herzen bedanken.

Abschließend möchte ich mich noch bei all den Freunden und Verwandten bedanken, die mich auf meinem Weg durch das Studium begleitet haben.

Zusammenfassung

Zu den vaskulären Anomalien zählen sowohl vaskuläre Tumore als auch Gefäßfehlbildungen, sogenannte vaskuläre Malformationen. Erstere entstehen durch Endothelhyperplasie, treten bereits wenige Tage bis Wochen nach der Geburt in Erscheinung und betreffen bevorzugt das weibliche Geschlecht. Hämangiome haben einen typischen Verlauf und besitzen die Fähigkeit sich zurückzubilden. Dieser Prozess wird in drei Phasen unterteilt (Proliferations-, Stagnations- und Remissionsphase). Das Hämangiom stellt den häufigsten gutartigen Gefäßtumor des Kindesalter dar und kann in Form des lokalisierten infantilen Hämangioms, welches die häufigste Form darstellt, sowie als kongenitales Hämangiom, Kaposiformes Hämangioendotheliom, Tufted Angioma, Pyogenic Granuloma oder Hämangiopericytom auftreten. Die kongenitalen Hämangiome sind zum Zeitpunkt der Geburt bereits voll ausgebildet und wachsen danach nicht weiter. Sie werden in zwei Untergruppen unterteilt: Die Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH), sie bilden sich bis zum ersten Lebensjahr spontan zurück, und die noninvoluting congenital hemangioma (NICH) ohne Rückbildungstendenz. Hämangiome sind bevorzugt im Kopf-Halsbereich lokalisiert und können mitunter zu Komplikationen wie Blutungen, Ulzerationen und Obstruktionen führen. Es sei jedoch an dieser Stelle erwähnt, dass nur etwa 10-12% aller Hämangiome einer Therapie bedürfen, die konservativen Therapieschiene besteht aus der Verabreichung von Steroiden, Interferonen, Vincristin oder seit kurzem auch Propranolol. Die invasive Schiene setzt sich aus Lasertherapie, Embolisation, operativer Chirurgie und Kryotherapie zusammen. Eine Therapie wird zumeist nur bei sogenannten Problemhämangiomen, mit problematischer Lokalisation oder besonders schnellem Wachstum sowie dem Auftreten von Komplikationen durchgeführt.

Im Gegensatz dazu entstehen Gefäßfehlbildungen vermutlich durch einen Defekt in der Embryo- und Vaskulogenese. Ihr Wachstum steht stets im Verhältnis zum Wachstum des Kindes, sie zeigen jedoch keinerlei Rückbildungstendenzen.

Durch eine gute Anamnese mit Berücksichtigung von Entstehungszeitpunkt der Läsion, dem Wachstumsverhalten sowie einer eventuellen Größenabnahme und einer klinischen Untersuchung können die meisten Gefäßanomalien in Gefäßtumor und Gefäßfehlbildung unterteilt werden. Eine weitere Unterteilung der Malformationen ist anhand ihrer hämodynamischen Eigenschaften in slow-flow und fast-flow Läsionen möglich. Zu den slow-flow Malformationen zählen die kapillären, venösen und lymphatischen Gefäßfehler

und zu den fast-flow Malformationen die arteriellen und die arteriovenösen Fehlbildungen. Hierbei zählen die venösen Malformationen zu der am häufigsten auftretenden Form der vaskulären Malformationen. Des Weiteren treten auch kombinierte Gefäßfehler auf und es besteht eine Assoziation zwischen gewissen vaskulären Fehlbildungen und einigen komplexen Syndromen.

Die Diagnostik und Therapie vaskulärer Anomalien stellt die behandelnden Ärzte vor eine Herausforderung. In der Vergangenheit kam es durch eine fehlende gemeinsame Nomenklatur zu Fehldiagnosen und mitunter dadurch zu einer Verzögerung in der Therapie oder gar zu einem falschen Therapieansatz. Durch einen multidisziplinären Ansatz, bei dem Patienten im Rahmen von Arbeitskreisen, an denen MedizinerInnen aus verschiedenen Fachrichtungen teilhaben, gesehen werden und eine gemeinsame Nomenklatur sollen in Zukunft Fehler vermeiden sowie einer verzögerten Diagnosefindung und einer verspäteten Therapieeinleitung entgegenwirken.

Abstract

Vascular anomalies can exist in two forms: vascular tumours and malformations. The former appear from a couple of days up until a week after birth, due to endothelial hyperplasia, and are more commonly seen in females. Vascular tumours also have the ability to regress, which occurs in three phases (growth, stagnation and involution).

Hemangioma is the most common benign vascular tumour in infancy and may appear as infantile hemangioma, congenital hemangioma, kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, pyogenic granuloma or hemangiopericytoma. Congenital hemangioma are fully grown at birth and do not continue to grow in infants. These can be further divided into rapidly involuting congenital hemangioma (RICH), which involute spontaneously until the first year of life, and non-involuting congenital hemangioma (NICH), which don't involute at all. Hemangiomas are localized mostly in the head and neck area and can lead to complications such as bleeding, ulceration, and obstruction. It must be noted that only 10-12% of all hemangiomas need treatment. Conservative treatment consists of the application of steroids, interferon, vincristin or propranolol; more invasive treatment consists of laser therapy, embolisation, surgery, and cryotherapy. Therapy is most often initiated if there is a so-called problematic hemangioma in a problematic location, with rapid growth, or if complications arise.

Unlike hemangiomas, vascular malformations appear because of a defect in the embryo- and vasculogenesis. There, growth is always in relation to the general growth of the child, but they don't involute at all.

With good anamneses - which take into consideration the date of the first appearance, the growth characteristics, and possible shrinkage - plus a clinical examination, most vascular anomalies can be divided into vascular tumours and malformations. Because of their hemodynamic characteristics, vascular malformations can be further divided into slow-flow and fast-flow lesions. Slow-flow malformations consist of capillary, venous, and lymphatic vascular failures, while fast-flow lesions consist of arterial and arterio-venous malformations. Venous lesions are the most common vascular malformation. There are also combined vascular malformations and associations can be found between vascular malformations and other complex syndromes.

Proper diagnosis and therapy of vascular anomalies is a challenge for doctors. In the past there have been incorrect diagnoses, delays, or even failures in therapy because of the lack of a common nomenclature. A multidisciplinary approach, wherein patients are seen in the

setting of a research group for vascular anomalies, and attended by doctors of different specialties, as well as the use of a common nomenclature should help prevent failure in terms of delayed diagnoses and treatment.

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	X
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Vaskuläre Tumore	1
1.2 Vaskuläre Malformationen	2
1.3 Klassifikation	2
2 Vaskuläre Tumore	4
2.1 Einleitung	4
2.2 Einteilung	5
2.3 Infantiles Hämangiom	9
2.3.1 Einleitung	9
2.3.2 Lokalisation	9
2.3.3 Verteilung	10
2.3.4 Wachstum	11
2.3.5 Pathologie	12
2.3.6 Komplikationen	14
2.3.7 Diagnostik	16
2.3.8 Differentialdiagnosen	18
2.3.9 Therapie	19
2.3.9.1 Medikamentöse/konservative Therapie	19
2.3.9.2 Invasive Therapie	23
2.4 Seltene Formen	25
2.4.1 Kongenitale Hämangiome	25
2.4.2 Tufted Angioma (Angioblastom)	26
2.4.3 Kaposiformes Hämangioendotheliom	27
2.4.4 Infantiles Hämangioperizytom	27
2.5 Syndrome	27
2.5.1 Hämangiomatosen	27
2.5.2 Kasabach-Merritt-Phänomen (KMP)	28
2.5.3 PHACES	28
3 Vaskuläre Malformationen	30
3.1 Einleitung	30
3.2 Einteilung	31
3.3 Slow-flow Malformationen	34
3.3.1 Kapilläre Malformationen (CM)	34
3.3.1.1 Klinik	35
3.3.1.2 Pathologie	35

3.3.1.3 Diagnostik	35
3.3.1.4 Therapie	36
3.3.1.5 Syndrome	36
3.3.2 Venöse Malformationen (VM)	39
3.3.2.1 Klinik	39
3.3.2.2 Pathologie	39
3.3.2.3 Komplikationen	40
3.3.2.4 Diagnostik	40
3.3.2.5 Therapie	41
3.3.2.6 Glomuvenöse Malformation (GVM)	42
3.3.2.7 Syndrome	43
3.3.3 Lymphatische Malformationen (LM)	44
3.3.3.1 Klinik	44
3.3.3.2 Pathologie	45
3.3.3.3 Komplikationen	45
3.3.3.4 Diagnostik	45
3.3.3.5 Therapie	46
3.3.3.6 Syndrome	47
3.4 Fast-flow Malformationen	49
3.4.1 Arterielle Malformationen (AM)	49
3.4.2 Arteriovenöse Malformationen (AVM)	50
3.4.2.1 Klinik	50
3.4.2.2 Pathologie	51
3.4.2.3 Komplikationen	52
3.4.2.4 Diagnostik	52
3.4.2.5 Therapie	53
3.4.2.6 Syndrome	54
3.5 Gemischte Malformationen (Complex-Combined Malformations)	56
4 Von der Diagnostik zur Therapie	57
5 Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für Angeborene Gefäßanomalien-Graz	60
6 Fallberichte	61
Fall 1	61
Diskussion	64
Schlussfolgerung	65
Fall 2	67
Diskussion	69
Schlussfolgerung	70
Literaturverzeichnis	71

Glossar und Abkürzungen

AM	Arterielle Malformation
Assoz.	Assoziiert
AVM	Arteriovenöse Malformation
AVM-LM	Arteriovenöse-lymphatische Malformation
bFGF	Basic fibroblast growth factor
CAVM	Kapillär-arteriovenöse Malformation
CLVM	Kapillär-lymphatisch-venöse Malformation
CM	Kapilläre Malformation
CVM	Kapillär-venöse Malformation
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
Et al.	Und Andere
Glut-1	Glukosetransporterprotein 1
GVM	Glomuvenöse Malformation
H.	Hämangiom
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasien
IAAGG	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für Angeborene Gefäßanomalien-Graz
IGF-2	Insulin-like growth factor 2
KMP	Kasabach-Merritt-Phänomen
LM	Lymphatische Malformation
Lokal.	Lokalisiert
LVM	Lymphatisch-venöse Malformation
MR	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NICH	Noninvoluting congenital hemangioma
Oberfl.	Oberflächlich
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen
RICH	Rapidly involuting congenital hemangioma
TIMPS	Tissue inhibitors of metalloproteinases
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VM	Venöse Malformation

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Fotoarchiv Prof. Spendel, Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz
- Abb. 2** Eigene Darstellung
- Abb. 3** Darstellung Prof. Spendel, Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz
- Abb. 4** Boscolo E., Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009, 12:197–207
- Abb. 5** Wittgruber G., Interdisziplinäre Zusammenarbeit im LKH-Univ.Klinikum Graz. Angeborene Gefäßanomalien. *G'sund.net*. 2004, 41.
URL: <http://www.gsund.net/cms/beitrag/10025700/971128/> (Abruf: 3.12.2011)
- Abb. 6** DermIs. Dermatology Information System. 1996-2011. Cutis mamorata teleangiectatica congenita. URL: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/42776/image.htm> (Abruf: 3.12.2011)
DermIs. Dermatology Information System. 1996-2011. Glomangiom.
URL: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/50111/image.htm> (Abruf: 3.12.2011)
- Abb. 7** DermIs. Dermatology Information System. 1996-2011. Blue rubber bleb naevus.
URL: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/42200/image.htm> (Abruf: 3.12.2011)
- Abb. 8** Gesundheit Sprechstunde. Hautatlas: Hautveränderungen im Bild. 2011. Angiokeratom. URL: <http://www.gesundheitsprechstunde.ch/hautveraenderung> (Abruf: 3.12.2011)
- Abb. 9** Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008, 358 (24): 2649-2651.
- Abb. 10** Darstellung Prof. Spendel, Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz
- Abb. 11** Cohen BA., Lehmann Ch. DermAtlas, Johns Hopkins University 2000-2011. Non involuting hemangioma.
URL: <http://dermatlas.med.jhmi.edu/derm/indexDisplay.cfm?ImageID=914943175> (Abruf: 28.12.2011)
- Abb. 12** Fotoarchiv Prof. Spendel, Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz
- Abb. 13** Medline Plus. NIH National Institutes of Health. 2010.
URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18069.htm> (Abruf: 28.12.2011)
- Abb. 14** DermIs. Dermatology Information System. 1996-2011. Klippel-Trenaunay-Syndrom.
URL: <http://www.dermis.net/dermisroot/en/50130/image.htm> (Abruf: 28.12.2011)

- Abb. 15** Children's Hospital Los Angeles. Venous Malformations. 2011.
URL: http://www.chla.org/site/c.ip1NKTOAJsG/b.6154949/k.6A13/Venous_Malformations.htm
(Abruf: 28.12.2011)
- Abb. 16** Kubiena H., Mädler C. Medizinische Universität Wien. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für Hämangiome und vaskuläre Malformationen.
URL: <http://www.meduniwien.ac.at/haemangiom/index.php?lang=de&page=2&vm=4>
(Abruf: 29.12.2011)
- Abb. 17** Darstellung Prof. Spendel, Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz
- Abb. 18** Wittgruber G., Interdisziplinäre Zusammenarbeit im LKH-Univ.Klinikum Graz. Angeborene Gefäßanomalien. G'sund.net. 2004, 41. URL: <http://www.gsund.net/cms/beitrag/10025700/971128/> (Abruf 3.12.2011)
- Abb. 19** Klinikum der Universität München. Abteilung für Neuroradiologie. aus: Steiger, Brückmann, Mayer, Schmid-Elsässer Arterio-venöse Malformationen Springer Verlag, Heidelberg, New York. URL: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Abteilung-fuer-Neuroradiologie/de/Was_ist_Neuroradiologie/_nrad_therapie/nrad_ther_embo/index.html
(Abruf: 29.12.2011)
- Abb. 20** Wittgruber G., Interdisziplinäre Zusammenarbeit im LKH-Univ.Klinikum Graz. Angeborene Gefäßanomalien. G'sund.net. 2004, 41.
URL: <http://www.gsund.net/cms/beitrag/10025700/971128/> (Abruf 3.12.2011)
- Abb. 21** Eigene Darstellung modifiziert nach: Götte K., Nicolai T. Pädiatrische HNO-Heilkunde. 1st ed. München: Elsevier GmbH, 2010.
- Abb.22** Eigene Darstellung modifiziert nach: Cremer H., Kautz G.Hämangiome. Diagnostik und Therapie in Bild und Text. 1st ed. Springer-Verlag; 1999.
- Abb. 23** Darstellung Prof. Spendel, Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1** Poetke M., Berlien HP. Klassifikation und Therapie. Infantile Hämangiome und andere kongenitale vaskuläre Tumore des Säuglings- und Kleinkindesalters (Teil1). Handchir Mikrochir plast Chir 2009; 41(2): 88-99.
- Tab. 2** Eigene Darstellung
- Tab. 3** Eigene Darstellung modifiziert nach: Loose DA., Weber J., Angeborene Gefäßmißbildungen. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Hämangiomen und Gefäßmalformationen (Angiodysplasien). Band 21. Erscheinungsort: Nordlanddruck GmbH; 1997.
- Tab. 4** Eigene Darstellung modifiziert nach: Enjolras O., Wassef M., Chapot R. Introduction: ISSVA Classification. 1st ed. New York: Camebridge University Press; 2007.
- Tab. 5** Eigene Darstellung modifiziert nach: De Serres LM., Sie KC., Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 1995, 121 (85): 577-582.
- Tab. 6** Eigene Darstellung modifiziert nach: JJ Marler, JB Mulliken. Vascular Anomalies. In: SJ. Mathes, editor. Plastic Surgery. Volum V. Tumors oft the Head, Neck and Skin. 2nd ed. Saunders; 1988. p. 19-68.
- Tab. 7** Eigene Darstellung

1 Einleitung

Die vorliegende Diplomarbeit erläutert den Weg von der Diagnosefindung bis zur Therapie von vaskulären Anomalien unter spezieller Betrachtung der Arbeitsweise der Interdisziplinären Arbeitsgruppe für Angeborene Gefäßanomalien in Graz. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Wissensstand zusammenzufassen und die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu erörtern, wobei gleich zu Beginn ein kurzer Überblick über die Einteilung dieser Erkrankungen erfolgen soll. Im Weiteren wird der Weg zu einer einheitlichen Klassifikation genauer betrachtet und die Wichtigkeit dieser hervorgehoben.

Vaskuläre Anomalien zählen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen der Weichteile, sie werden heutzutage in vaskuläre Tumore und vaskuläre Malformationen unterteilt. Lange Zeit wurde die Diagnosefindung und in Folge die Therapie dieser Erkrankungen durch eine fehlende gemeinsame Nomenklatur erschwert. So wurden diese Läsionen überwiegend als „birthmarks“ oder Tumore bezeichnet und es gab keine Unterscheidung zwischen Fehlbildungen und Geschwülsten.

1.1 Vaskuläre Tumore

Vaskuläre Tumore wachsen durch Endothelhyperplasie und treten bereits wenige Tage bis Wochen nach der Geburt in Erscheinung, wobei mit einem Verhältnis von 3:1 ein signifikant höheres Auftreten beim weiblichen Geschlecht zu verzeichnen ist. Bezugnehmend auf Mulliken und Glowacki schreiben Werner et al. [1], dass das Wachstum der Läsion dabei im Verhältnis zum Wachstum des Kindes stets stärker ausgeprägt ist.

Besagte Gefäßanomalien besitzen einen typischen Verlauf und die Fähigkeit sich zurückzubilden, dieser Vorgang läuft in drei Phasen ab:

- 1.) Proliferationsphase
- 2.) Stagnationsphase
- 3.) Remissionsphase

1.2 Vaskuläre Malformationen

Als Ursache für vaskuläre Malformationen wird, im Gegensatz zu den Tumoren, ein Fehler in der Embryogenese und Vaskulogenese vermutet. [2]

Diese Anomalien können bereits bei der Geburt in Erscheinung treten, obwohl sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar sein müssen. Ihr Wachstum steht im Verhältnis zum Wachstum des Kindes und sie haben so gut wie keine Rückbildungstendenz. Vaskuläre Malformationen treten bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig auf. [1]

1.3 Klassifikation

Eine genaue Unterscheidung zwischen vaskulären Tumoren und vaskulären Malformationen ist für das therapeutische Vorgehen von äußerster Wichtigkeit. 90% der Läsionen lassen sich laut Marler und Mulliken [2], die hierbei Bezug auf das 1983 veröffentlichte Werk „Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification“ nehmen, bereits durch eine ausführliche Anamnese und eine physikalische Untersuchung in Tumore und Fehlbildungen unterteilen. Fehler in der Diagnose entstehen ihrer Einschätzung nach häufig durch eine falsche Klassifizierung.

Den ersten Versuch einer derartigen Klassifizierung vaskulärer Anomalien unternahm Virchow, der zwischen Gefäßneubildungen und Gefäßerweiterungen sowie Gefäßgeschwülsten und vaskulären Malformationen unterschied. [2] 1940 nahm Kasabach eine Einteilung in kavernöse und kapilläre Hämangiome vor.

Die Hamburger Klassifikation wurde dann im Jahr 1989 von Belov vorgestellt. [3] Hierbei werden vaskuläre Malformationen in trunkuläre und extratrunkuläre Fehlbildungen eingeteilt; man unterscheidet weiters zwischen arteriellen, venösen, lymphatischen und gemischten Läsionen. [3]

1996 stellte die International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) erstmals eine einheitliche Nomenklatur vor; diese Klassifizierung basiert auf den Erkenntnissen von Mulliken und Glowacki (1982). [4] Sie teilten die vaskulären Läsionen aufgrund ihres Erscheinungsbildes, ihres Verhaltens und ihrer zellulären Reaktionen in vaskuläre Tumore und Malformationen ein. Die vaskulären Malformationen wurden unter Berücksichtigung ihrer hämodynamischen Eigenschaften noch weiter in slow- und fast-flow Läsionen unterteilt. Zu den slow-flow Fehlbildungen werden kapilläre, venöse und

lymphatische Malformationen gezählt. Die Kategorie der fast-flow Läsionen umfasst sowohl arterielle und arteriovenöse Malformationen als auch arteriovenöse Fisteln.

Diese Klassifikation, die vaskuläre Tumore klarer von vaskulären Fehlbildungen abgrenzt, hat zu einer Verbesserung des Patientenmanagements und einer leichteren Verständigung zwischen den verschiedenen Spezialrichtungen geführt.

Um eine optimale Versorgung der Patienten zu gewährleisten, wird des Weiteren eine Vielzahl an ÄrztInnen aus den unterschiedlichsten Fachdisziplinen benötigt. Die KollegInnen der Kinderchirurgie oder der Pädiatrie sind meist die Ersten, die Kontakt mit den PatientInnen haben. Danach werden, um beispielsweise das Ausmaß einer vaskulären Anomalie abzuschätzen und die weitere Vorgehensweise zu planen, SpezialistInnen aus dem Bereich der Radiologie, der Dermatologie, der Pathologie, der Plastischen Chirurgie und der Gefäßchirurgie hinzugezogen.

Diese Vorgehensweise aus der Praxis macht klar, dass die Behandlung von vaskulären Anomalien eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt. Da es noch kein standardisiertes Therapieschema für diese Erkrankungen gibt, wird bei jedem Patienten/jeder Patientin ein auf seine/ihre Bedürfnisse hin zugeschnittenes Therapiekonzept angewandt. In Graz wurde hierfür die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für Angeborene Gefäßanomalien Graz (IAAGG) gegründet. Einmal im Monat werden PatientInnen, die an vaskulären Fehlbildungen leiden oder andere Gefäßanomalien aufweisen, einberufen. Bei diesen Konsultationen sind immer ein Radiologe und ein Plastischer Chirurg anwesend, hinzu kommen, je nach Verfügbarkeit, noch DermatologInnen, KinderchirurgInnen und ÄrztInnen aus diversen anderen Spezialrichtungen. Ihr Vorgehen wird in einem eigenen Kapitel noch genauer erwähnt (siehe Seite 60).

2 Vaskuläre Tumore

2.1 Einleitung

Das Hämangiom ist der am weitesten verbreitete Gefäßtumor und stellt den am häufigsten vorkommenden gutartigen Tumor im Kindesalter dar.

Wie bereits erwähnt, entstehen Hämangiome durch endotheliale Hyperplasie im Gefäßsystem. Laut Mulliken [5], der hierbei Bezug auf Holmdahl und Jacobs nimmt, entwickeln 10 bis 12% der hellhäutigen Kinder ein Hämangiom, wobei die Inzidenz bei dunkelhäutigen Kindern durchaus geringer ist. [6]

Enjolras et al. [6] schildern einen Zusammenhang zwischen der transzervikalen Chorionbiopsie und einem vermehrten Auftreten von Hämangiomen und weisen daraufhin, dass bei der Amniozentese die Inzidenz nicht erhöht sei. [6]

70 bis 90% dieser Läsionen treten bereits in den ersten Lebenswochen auf. [5] Des Weiteren lässt sich eine klare Präferenz für das weibliche Geschlecht feststellen, so sind Mädchen drei Mal häufiger betroffen als Jungen. [1]

Ein weiterer Risikofaktor scheint die Frühgeburtlichkeit mit einem Geburtsgewicht von kleiner 1000g zu sein; Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von mehr als 1500g zeigen kein erhöhtes Risiko. [5]

Man unterscheidet das infantile Hämangiom, das die häufigste Form darstellt, von den weitaus selteneren kongenitalen Hämangiomen, dem Tufted Angioma und dem kaposiformen Hämangioendotheliom.

2.2 Einteilung

In der deutschsprachigen Literatur wird meist auf die von Cremer und Werner erstellten Einteilungen verwiesen, im englischsprachigen Raum überwiegt hingegen die Klassifikation der ISSVA.

Formen:

Cremer et al. [7] unterteilten die Gefäßtumore wie folgt:

Die größte Gruppe der lokalisierten klassischen Hämangiome stellen mit etwa 85% die oberflächlichen Läsionen dar. In dieser Gruppe dominieren die regelmäßig begrenzten und erhabenen Hämangiome; ihnen folgen mit etwa 12% die gemischten Läsionen und mit 1 bis 2% die tiefliegenden Hämangiome, die eine schlechte Rückbildungstendenz aufweisen (siehe Abb. 1). [7]

Bei den Hämangiomatosen unterscheidet man eine so genannte gutartige Form, sie befällt ausschließlich die Haut, von einer Form, die zusätzlich zur Haut auch eine Organbeteiligung aufweist. Diese Form zeigt hauptsächlich einen Befall der Leber und des Gastrointestinaltraktes, seltener des Zentralnervensystems, der Augen oder der Lunge. [7]

Je nach Befall der Organe kann es hierbei zu massiver Funktionsbeeinträchtigung und gefährlichen Komplikationen kommen, welche an anderer Stelle noch genauer beleuchtet werden (siehe Seite 14).

Die Sonderformen werden ebenfalls in einem späteren Teil abgehandelt (siehe Seite 25).

→ lokal. klassisches H.

- oberfl.
 - weiße Hämangiome
 - flache, diffus gerötete He.
 - gruppenförmige H.-papeln
 - teleangiektat. He.
 - ohne weißen Ring
 - mit weißem Ring
 - regelm. begrenzte, erhabene He.
- tief
- gemischt
- systematisierte He./Hämangiomatose
 - benigne neonatale (nur Haut betroffen)
 - diss. He. der Haut mit viszeraler Beteiligung

→ Sonderformen

- ausgedehnte halbseiten betonte He. cranio-fazial
 - ohne viszerale Beteiligung
 - mit zusätzl. viszeraler Beteiligung
- eruptive Angiome
- tumorartige He. d. Neugeborenen mit guter Spontanrückbildung
 - erhabene violette Tumoren mit erweiterten Venen
 - erhabene gräuliche Tumoren mit multiplen kleinen Teleangiektasien
 - flache infiltrative Tumoren mit violetter bedeckender Haut

→ Sonstige

- Kasabach-Merritt
- Angioblastom/ tufted angioma
- Hämangioperizytom
- Kaposiformes Hämangioendotheliom

Werner et al. [1] berücksichtigen in ihrer Einteilung ob die Gefäßtumore Schleimhaut oder Kutis assoziiert auftreten und wie weit die Läsionen sich im Gewebe ausdehnen.

→ Schleimhaut assoz. (mukosal)

- oberfl.
- tief
- gemischt

→ Kutis assoz. (dermal)

- oberfl.
- tief
- gemischt

→ Syndrome:

- benigne neonatale Hämangiomatose
- Kasabach-Merritt
- PHACES-Syndrom

Die Klassifikation der ISSVA [4] unterteilt die Gefäßtumore in Hämangiome des Kindesalters, welche je nach Tiefenausdehnung noch weiter unterteilt werden können, das kongenitale Hämangiom (Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) und Noninvoluting congenital hemangioma (NICH)), das kaposiforme Hämangioendotheliom, das Angioblastom (Tufted Angioma), das Pyogenic granuloma und das Hamangiopericytom.

→ Hemangioma of infancy

- Superficial
- Deep
- Mixed

→ Congenital hemangioma

- RICH
- NICH

→ Kaposiform hemangioendothelioma

→ Tufted angioma

→ Pyogenic granuloma

→ Hemangiopericytoma

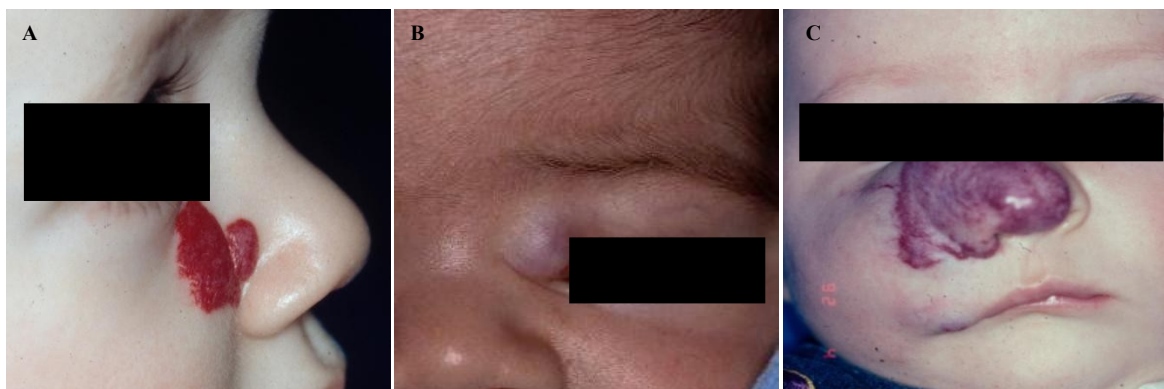


Abb. 1: A: Oberflächliches Hämangiom, B: tiefes Hämangiom, C: gemischtes Hämangiom

Berlien et al. [8] veröffentlichten eine Klassifikation, die sich mit dem WAS? dem WO? und dem WIE? der vaskulären Anomalien beschäftigt. Vaskuläre Anomalien können überall am Körper vorkommen, treten singulär, multipel oder disseminiert auf und können begrenzt oder diffus sein. Aufgrund dieser Vielfältigkeit in der Erscheinung muss eine Klassifikation die drei zuvor genannten Fragen beinhalten. Diese Klassifikation kann sowohl für vaskuläre Tumore als auch für Malformationen herangezogen werden.

	Vaskuläre Tumore		Vaskuläre Malformationen		
	Infantiles Hämangiom	Hämangioendotheliom	Ursprung	Embryologischer Defekt	Kompartiment
WAS?	Stadium I Prodromalphase II Initialphase III Proliferationsphase IV Maturationsphase V Regressionsphase	Typ Rapid involuting (RICH) Non involuting (NICH) “Tufted” Angioma Kaposiform (KHE)	Kapillär Venös Lymphatisch Arteriell Arteriovenös Gemischt	Aplasie Hypoplasie Dysplasie Hyperplasie Hamartom	Trunkulär Extratrunkulär
WO?	Organ				
	-intra-/ subkutan -intra-/ submukös -intramuskulär -intraossär/ intraartikulär -intrakraniell -parenchymatös -intrakavitär -mesenterial				
	Anzahl				
	-singulär - multipel -disseminiert				
	Lokalisation				
-peri- / intraorbital -peri- / intraaurikulär -peri- / enoral -laryngo / tracheal - übriges Gesicht -Hals / Nacken -peri- / mammär -anogenital / intraanal / intestinal - übriger Stamm -akral / Hand / Fuß - übrige Extremitäten					
WIE?	Wachstum				
	-limitiert - mäßig infiltrierend -stark infiltrierend				
	Komplikationen				
-Ulceration -Infektion -Blutung -kardiale Belastung -intravasale Koagulopathie -Begleitfehlbildungenexzessives Wachstum -Atembehinderung -Trinkschwäche -intestinale Obstruktion -Sichtbehinderung					

Tab. 1: Klassifikation kongenitaler Anomalien mit den Fragen WAS?, WO? und WIE?

2.3 Infantiles Hämangiom

2.3.1 Einleitung

Das folgende Unterkapitel beschäftigt sich mit dem infantilen Hämangiom, welches aufgrund seines Auftretens früh nach der Geburt auch als infantiles Hämangiom bezeichnet wird.

Nach Cremer et al. stellt das infantile Hämangiom ca. 85% der kindlichen Gefäßanomalien dar, wobei Kinder mit einer Inzidenz von 10 bis 12% ein lokalisiertes klassisches Hämangiom entwickeln. [7] Die meisten infantilen Hämangiome treten im Alter von ca. 6 Wochen in Erscheinung und erreichen ihre maximale Ausdehnung zu 80% in den ersten 5 Lebensmonaten. [9]

Im Laufe seiner Entwicklung durchläuft die Läsion drei unterschiedliche Phasen:

Die Proliferationsphase, die Plateauphase und die Involutionsphase, wobei in ungefähr 40% der Fälle keine vollständige Rückbildung des Hämangioms erfolgt, sondern ein narbiges Residuum entsteht. [9]

Die letzte Phase, die Involution, kommt zumeist zwischen dem 5. (50%) und 10. Lebensjahr zum Abschluss. [10]

2.3.2 Lokalisation

Eine Studie, die Cremer [7] über die Lokalisation von Hämangiomen durchführte, ergab, dass sich die Mehrheit im Kopfbereich (50%) befanden, 3% im Halsbereich, 27% am Stamm, 4% im Anogenitalbereich und jeweils 8% an oberer oder unterer Extremität (siehe Abb. 2).

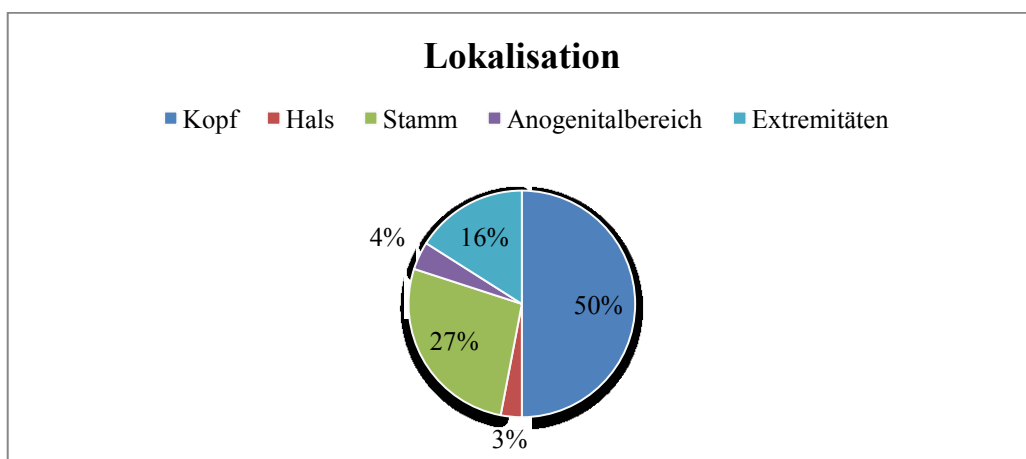


Abb. 2: Lokalisation der Hämangiome

2.3.3 Verteilung

In einer 2003 veröffentlichten, retrospektiven Studie, die sich mit der Verteilung von Hämangiomen im Gesicht beschäftigte, beschreiben Milton et al. [11] zwei unterschiedliche Verteilungsmuster: einen fokalen, tumorartigen Typ und einen diffusen, plaqueartigen Typ.

Der fokale Typ findet sich hauptsächlich an embryonalen Verschmelzungslinien, wohingegen der diffuse Typ einen segmentalen Befall aufweist und komplikationsreicher zu sein scheint. So zeigen sich beim diffusen Typ häufiger Ulzerationen oder Obstruktionen der Atemwege. [11]

2.3.4 Wachstum

Wie bereits anfangs erwähnt, treten die Hämangiome einige Tage bis Wochen nach der Geburt auf, um dann an Größe zuzunehmen und gegen Ende des ersten Lebensjahres spontan zu involutieren (siehe Abb. 3).

In der Literatur werden zwei Phasen des Wachstums erwähnt, eine in der neonatalen Phase und die zweite im Alter von 4 bis 6 Monaten. Die Größe des Hämangioms hängt dabei vom Stärkegrad der Zellproliferation ab und ist im Vorhinein kaum abzuschätzen. [12]

Bezugnehmend auf Cremer et al. ist zu erwähnen, dass es in ca. 70% der Fälle zu einer vollständigen Rückbildung der Läsion kommt, 20% eine partielle Rückbildung zeigen und sich ca. 10% nicht zurückbilden. [7]

Hierbei sei festgehalten, dass unter vollkommener Rückbildung keinesfalls ein Zustand völliger Narbenfreiheit zu verstehen ist. So gehen Waner et al. [12] von einem Prozentsatz von 60% der Patienten aus, die sich in weiterer Folge einer Form der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie unterziehen.

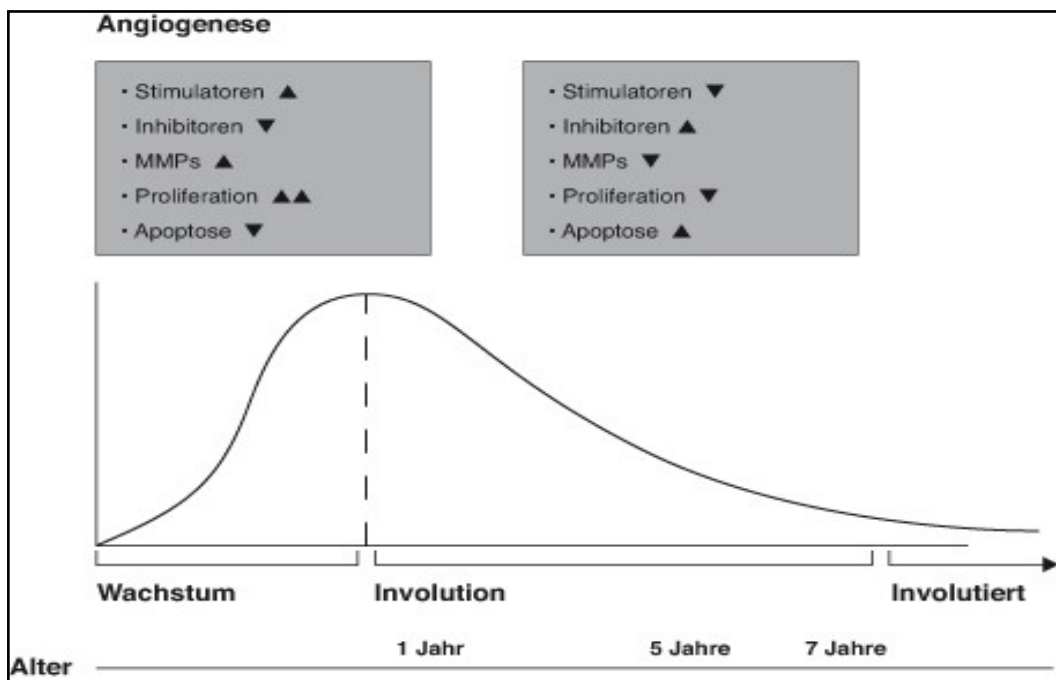


Abb. 3: Wachstumszyklus des Hämangioms

2.3.5 Pathologie

Laut Tille und Pepper [10], die sich auf eine Studie von North et al. beziehen, exprimieren Endothelzellen des Hämangioms während seines ganzen Lebenszyklus GLUT-1 (Glukosetransporterprotein 1), das auch in den plazentaren Zellen [6] vorkommt. Da weder kongenitale Hämangiome [10] noch vaskuläre Malformationen dieses Transportprotein exprimieren, könnte es als Marker zur Unterscheidung zwischen den vaskulären Anomalien herangezogen werden. [4,13,14]

Proliferationsphase:

Das Kennzeichen der proliferativen Phase ist die Endothelzellhyperplasie, welche mit der Exprimierung einer Vielzahl von für die Angiogenese wichtigen Substanzen (VEGF, bFGF, IGF-2, Kollagenase- 4, PCNA und Urokinase) einhergeht. [4,6,10]

Zu Beginn der Proliferation zeigt sich ein histologisches Bild von mehrlagigen, plumpen Endothelzellreihen, die von einer mehrschichtigen Basalmembran umgeben sind, Gefäßkanäle sind zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkennbar (siehe Abb. 4). [12] Erst im weiteren Verlauf werden auch Gefäßkanäle sichtbar und im Zuge der weiteren Organisation bilden sich fibröse Septen aus, die das Hämangiom in mehrere Läppchen gliedert, wobei jedes dieser Läppchen seine eigenständige Gefäßversorgung hat. [12]

Involutionsphase:

Es lässt sich keine klare Trennung zwischen der proliferativen Phase und der Phase der Involution vollziehen, da diese überlappen und ineinander übergehen.

Im Zuge der Rückbildung flachen die plumpen Endothelzellen ab und werden zunehmend inaktiv. [12] Das versorgende Gefäßsystem hingegen wird ektatisch, perivaskuläres Fettgewebe nimmt zu und die Zahl der Gefäße sinkt (siehe Abb. 4). [10] Waner et al. beschreiben diesen Vorgang als Wechsel von einer vorwiegend zellulären hin zu einer vaskulären Läsion. [12]

In der Literatur finden sich unterschiedliche Auffassungen zur Involution, so beruft sich Waner auf Takahashi et al., die die Involution für einen passiven Vorgang mit Alterung der Endothelzellen, Fibrosierung und der Bildung von Fett halten, und auf Mihm und North, die Apoptose für die Involution verantwortlich machen und somit von einem aktiven Vorgang ausgehen. Takahashi et al. kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass die Konzentration von Mastzellen während der Involution am höchsten ist und dass diese

gemeinsam mit TIMPs (Tissue inhibitors of metalloproteinases) die Proliferation stoppen und somit die Involution induzieren. [12]

Tille und Pepper hingegen beziehen sich auf Hasan et al. und Kim et al., die mitochondriales Cytochrom b und Homer-2a - beide werden in der Involution exprimiert - als Indikatoren für die wichtige Rolle der Apoptose in der Phase der Rückbildung sehen. [10]

Ist die Involution zum Abschluss gekommen, zeigen sich die verbleibenden ektatischen Gefäße als Teleangiektasien und es lässt sich ein dichtes Netz an kollagenen Fasern finden, das in das Fettgewebe eingelagert ist. [12]

Während der Rückbildung erscheint das Hämangiom allgemein weicher und die Läsion schrumpft, einem radialen Muster folgend, von innen nach außen. [12]

Die verbleibende Narbe entspricht in etwa der Größe und Form des Hämangioms zur Zeit seiner größten Ausdehnung. [7]

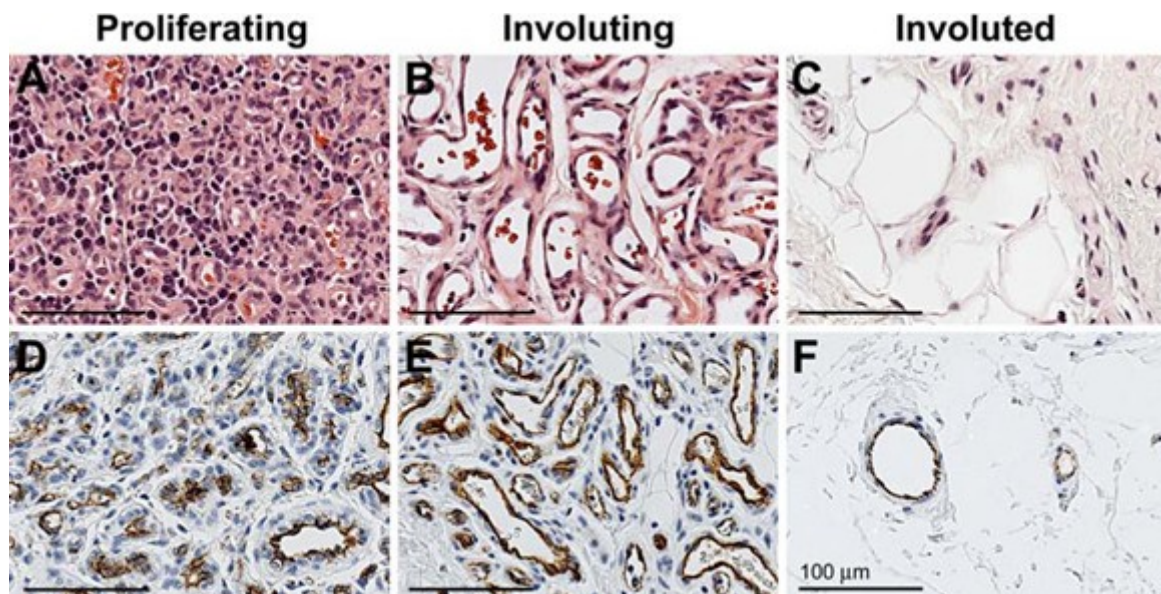


Abb. 4: Histologie und zelluläre Phänotypisierung von proliferierenden, involutierenden und involutierten Hämangiomen. A-C: HE-Färbung, D-F: Immunfärbung für CD 31 (endothelialer Marker)

2.3.6 Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen hängt stark davon ab, wo sich das Hämangiom befindet und wie schnell es wächst. So sind zum Beispiel die Oberlippe, der obere Thoraxbereich und die Anogenitalregion häufiger von Ulzerationen betroffen als andere Körperteile. [12] Im folgenden Abschnitt sind die wichtigsten und häufigsten Komplikationen kurz zusammengefasst:

Ulzerationen:

Laut Cremer [7] stellt die Ulzeration die häufigste Komplikation im Lebenszyklus des Hämangioms dar (siehe Abb. 5).

Waner et al. beschreiben zwei Gründe, wieso es zu dieser Komplikation kommen kann: Zum Einen wird die Haut durch das starke und oftmals schnelle Wachstum der Läsion maximal gedehnt und reißt irgendwann ein, zum Anderen kann die Gefäßversorgung eines schnell wachsenden Hämangioms nicht aufrechterhalten werden und es kommt zu Nekrosen. [12]

Die Folge solcher Ulzerationen können Blutungen und/oder eine sekundäre Infektion sein.



Abb. 5: Ulzeriertes Hämangiom mit zentraler Verkrustung

Blutungen:

Ein Hämangiom blutet entweder aufgrund eines Traumas oder durch spontane Ulzeration, aber es handelt sich dabei nur selten um starke Blutungen. [7,12]

Die mit einer vaskulären Läsion assoziierte Thrombozytopenie, auch Kasabach- Merritt-Syndrom (KMS) genannt, wurde lange Zeit für eine Komplikation des infantilen Hämangioms gehalten und erst Enjolras et al. zeigten in einer Studie, dass es sich vermutlich um eine Komplikation des kaposiformen Hämangioendothelioms handelt, das nicht zu den infantilen Hämangiomen zählt. [15] Aus diesem Grund wird das Thema noch gesondert abgehandelt (siehe Seite 28).

Die disseminierte intravasale Gerinnung stellt eine weitere Komplikation dar und kann sowohl mit als auch ohne Kasabach-Merritt-Syndrom entstehen. Hierbei muss jedoch klar zwischen den beiden Syndromen unterschieden werden, da die Therapie der Wahl bei DIG, das Heparin, beim KMS kontraindiziert ist. [6,12]

Obstruktionen:

Besonders zu erwähnen sind an dieser Stelle die Atemwegsobstruktionen, da diese je nach Lokalisation und Größe eine mitunter sogar lebensbedrohliche Komplikation darstellen können.

Im Bereich der Augen kann es durch periorbitale und orbitale Hämangiome zu signifikanten Sehbehinderungen kommen, zu diesen zählen unter anderem Astigmatismus, Myopie und Amblyopie. [12]

Auch die Ohren können von dieser Komplikation betroffen sein; eine einseitige Obstruktion des äußeren Gehörgangs, die durch ein Parotishämangiom entstehen kann, führt jedoch zu keiner Entwicklungsstörung beim Kind. [12]

Je nach Lokalisation können durch ein ausgeprägtes Hämangiomwachstum weitere Obstruktionen in den unterschiedlichen Organsystemen entstehen.

Skelettveränderungen:

Veränderungen am Skelett des Patienten werden vorwiegend im Bereich des Schädels beschrieben, so kann es zum Beispiel bei einem großen Hämangiom in der glabellären Region zu einer Abflachung des knöchernen Nasenrückens oder bei einem Befall der Parotis zu einer Verlagerung der Mandibula nach vorne kommen. Ein in der Orbita gelegenes Hämangiom kann wiederum dort die knöcherne Struktur schädigen und erweitern. [12]

Auch das Knorpelgewebe ist nicht selten von einem verdrängenden Wachstum der vaskulären Läsion betroffen, was sich besonders häufig an den Nasenflügeln und den Ohrmuscheln zeigt. [12]

Stauungsinsuffizienz:

Die Stauungsinsuffizienz des Herzens stellt eine lebensgefährliche Komplikation dar, die vor allem in der Proliferationsphase der Läsion auftritt und sowohl bei multiplen kutanen als auch bei viszeralen Hämangiomen, beispielsweise der Leber, beschrieben wird. [12]

Waner et al. [12] beschreiben eine Symptomtrias bestehend aus kardialer Stauungsinsuffizienz, Anämie und Hepatomegalie.

2.3.7 Diagnostik

Durch eine ausführliche Anamnese und eine gründliche physikalische Untersuchung lassen sich Hämangiome in den meisten Fällen von Malformationen unterscheiden.

Laut Waner et al. [12] sollte man bei der Anamnese drei Punkte unbedingt berücksichtigen:

- Bestand die Hautveränderung zum Zeitpunkt der Geburt?
- Hat ein Wachstum stattgefunden?
- Hat eine Größenabnahme stattgefunden?

Diese Fragen geben dem/der Untersucher/in Hinweise auf die Entität der Hautveränderung. So treten die infantilen Hämangiome meist erst Wochen nach der Geburt in Erscheinung und wachsen eher schnell, die Malformationen hingegen sind bereits zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden, müssen aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu erkennen sein und wachsen eher langsamer. [7,12]

Es gilt auch, das Aussehen der Hautveränderung zu beurteilen, so kann ein Rückschluss auf die Tiefe einer Läsion getroffen werden. Die oberflächlichen Hämangiome zeigen in der Proliferationsphase eine Rotfärbung, die während der Involution in ein violette bis gräuliches Farbspektrum übergeht. Ein tieferliegendes Hämangiom erscheint eher bläulich oder zeigt überhaupt keine Farbveränderung, sondern nur eine hautfarbene Vorwölbung. Gegen Ende der Involution können auch Teleangiektasien, Atrophie und Hypopigmentierung auftreten. [12]

Unabhängig von einer angestrebten Therapie sollte der Verlauf auch bei unbehandelten Hämangiomen immer durch Fotos und genaue Vermessung dokumentiert werden. Dadurch kann sichergestellt werden, dass eine Progression, Involution oder der eigentlichen Therapieerfolg frühzeitig erkannt wird. [7]

Sonographie:

Die Sonographie stellt durch ihre hohe Verfügbarkeit, die Kosteneffizienz, ihre nicht invasive Natur und das Fehlen der Strahlenbelastung in vielen Fällen die erste Form der Bildgebung dar und erlaubt dem/der erfahrenen UntersucherIn eine erste Differenzierung zwischen den Gefäßanomalien. Mithilfe der Duplexsonographie kann zusätzlich ein Blutfluss und dessen Geschwindigkeit bestimmt werden. [6,16,17] Des Weiteren lassen sich Aussagen über die Struktur des Tumors, seine Zusammensetzung (zystisch oder

solide), seine Lokalisation, seine Ausdehnung, seine Gefäßversorgung und sein Wachstum treffen. [7]

Magnetresonanztomographie (MR):

Die Magnetresonanztomographie ist das Mittel der Wahl zur Untersuchung von ausgedehnten den Kopf- oder Halsbereich betreffenden Hämangiomen.

Sie wird in der Literatur [6,12,18] immer wieder als beste bildgebende Methode in der Diagnostik von Hämangiomen genannt.

In der T₁-Gewichtung stellen sich Hämangiome als solide Läsionen mit einem hohen Flow und mittlerer Signalintensität dar und in der T₂-Gewichtung weisen sie eine hohe Signalintensität auf. [12]

Einer der großen Nachteile liegt unter anderem darin, dass die Kinder bei der Magnetresonanztomographie sediert werden müssen, um verwertbare Bilder ohne Bewegungsartefakte zu erhalten. [7] Hinzu kommen die hohen Kosten der Untersuchung und die schlechte Verfügbarkeit.

Computertomographie:

Der Computertomographie wird aufgrund der Verfügbarkeit der Magnetresonanztomographie mit ihrer besseren Weichteildarstellung keine große Bedeutung mehr zugeschrieben. Diese Untersuchung kommt lediglich noch zum Einsatz um eine Knochenbeteiligung auszuschließen. [7,12]

Angiographie:

Ihren größten Stellenwert hat die Angiographie im Rahmen der Embolisationstherapie. Als Diagnostikum hat sie trotz ihrer Risiken einen wichtigen Stellenwert in der Abklärung von arteriovenösen Malformationen, da ihr bei dieser Art der Gefäßmissbildung das MR zur Diagnosefindung deutlich unterlegen ist. [6,12]

Laut Cremer et al. [7] besteht die Indikation für die Angiographie vor allem bei orofazialen Hämangiomen mit tiefen subkutanen Anteilen zur Abklärung von Gefäßbeteiligungen.

Histologie:

Eine präoperative histologische Abklärung ist selten nötig und wird meist nur bei Verdacht auf einen möglichen anderen Tumor gemacht. Sie dient hauptsächlich dem Ausschluss von Hämangiofibrosarkomen, Hämangioendotheliomen, Rhabdomyosarkomen, Fibrosarkomen, etc.

2.3.8 Differentialdiagnosen

Cremer et al. [7] beschreiben sechs „hämangiom-ähnliche“ Fehlbildungen:

- Das **Blue rubber bleb naevus-Syndrom**, eine seltene Gefäßmalformation; die Ähnlichkeit mit einem tiefliegenden Hämangiom aufweist und bereits bei der Geburt in Erscheinung tritt. Dieses Syndrom zeigt schwarz-bläuliche Hautveränderungen.
- Das **Gorham-Stout-Syndrom** mit seinen hämangiom-ähnlichen Gefäßerweiterungen im Skelettsystem, die zu Osteolysen und bis zu lebensbedrohlichen Blutungen führen kann.
- Das **Angiokeratom**, das sich durch eine Fehlbildung der oberflächlichen Gefäße und durch proliferative Hautveränderungen auszeichnet.
- Das **Verruköse Angiom** ist eine die unteren Extremitäten betreffende, blaue bis rote weiche Hautveränderung, die später eine hyperkeratotisch Oberfläche zeigt und sich schwarz verfärben kann.
- Das aus Glomuszellen bestehende **Glomangiom**, eine benigne Neubildung.
- Die **Cutis marmorata teleangiectatica congenita** bezeichnet eine angeborene Gefäßfehlbildung, die netzförmig lividrot in Erscheinung tritt und sowohl Teleangiektasien als auch Phlebektasien aufweist.



Abb. 6: A: Cutis marmorata teleangiectatica congenita, B: Glomangiom

Abb. 7: Blue rubber bleb naevus

Abb. 8: Angiokeratom

2.3.9 Therapie

Bevor man sich überhaupt mit der Frage der Therapieform befasst, gilt es festzustellen, ob eine Therapie überhaupt infrage kommt. Da viele Hämangiome von selbst involutieren, vertrat man früher die Meinung, dass ein Abwarten ohne therapeutisches Eingreifen gerechtfertigt ist. [19] Dies ist nicht gänzlich falsch, zieht man in Betracht, dass nur etwa 10 bis 20% aller infantilen Hämangiome einer spezifischen Therapie bedürfen. [6,20] Eine Therapie sollte dennoch immer auf die individuelle Wachstumstendenz der Läsion abgestimmt sein. In der Literatur [19] spricht man sich z. B. bei kleinen, oberflächlichen, nicht proliferativen Hämangiomen des frühen Kindesalters für ein abwartendes Verhalten aus. Prinzipiell gilt es, mögliche Komplikationen durch ein verstärktes Wachstum oder Proliferation zu verhindern. Diese zwei Parameter stellen Indikationen für eine Behandlung der vaskulären Läsionen dar. [19]

Weitere Indikationen für ein therapeutisches Eingreifen wären so genannte „Problemhämangiome“, zu denen Hämangiome des Gesichts, der Brustdrüse oder der Anogenitalregion genauso zählen wie etwa alle anderen schnell wachsenden, diffus infiltrierenden Hämangiome anderer Lokalisation. Des Weiteren ist auch bei aggressiv wachsenden oder organbefallenden Hämangiomatosen eine Therapie anzustreben. [20]

Es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten, die lokal oder systemisch angewandt werden können und die von medikamentöser Therapie über Laserbehandlung und chirurgischer Exzision bis hin zur interventionellen Radiologie reichen.

2.3.9.1 Medikamentöse/konservative Therapie

Zur medikamentösen Behandlung des Hämangioms stehen momentan vorwiegend Steroide, der β -Blocker Propranolol und Interferone zur Verfügung.

Steroide:

Die Therapie kann sowohl oral als auch durch Injektion in die Läsion erfolgen. Eine Wirkung ist nur während der Proliferationsphase zu erwarten und Steroide sollten daher nur im ersten Lebensjahr oder gar in den ersten 6 bis 8 Lebensmonaten eingesetzt werden, da es hier zur stärksten Proliferation kommt. [12,19] Waner et al. [12] empfehlen die Gabe von 5mg/kg Körpergewicht Prednisolon morgens für einen Zeitraum von mindestens 2 bis 3 Wochen. Nach diesen ersten Wochen soll die Therapie für 8 bis 10 Wochen dosisreduziert fortgeführt und langsam ausgeschlichen werden. Sollte sich während der Dosisreduzierung eine neuerliche Proliferation einstellen, kann die Dosis kurzfristig wieder

erhöht werden, um zu einem späteren Zeitpunkt (1 Woche) erneut mit dem Ausschleichen zu beginnen. Wie bei jeder medikamentösen Therapie muss auch hier mit Nebenwirkungen wie Cushing-Phänomen, Wachstumsretardierung, gastroösophagealer Reflux, Ulzeration, Bluthochdruck, Hyperglykämie, Immunsuppression und Wesensveränderung gerechnet werden. [12,19] Um diese Nebenwirkungen zu minimieren, griff man auf die injizierbaren Steroide zurück, die schlussendlich aber zu anderen, mit unter schwerwiegenden, Nebenwirkungen führten. Die Injektion von Steroiden hat sich bei gut begrenzten Hämangiomen, wie etwa dem periorbitalen Hämangiom, bewährt. Die Therapie weist jedoch genau bei diesem Hämangiom schwere, wenn auch seltene Komplikationen auf, die bis zur Erblindung führen können. [6,12]

Eine dritte Möglichkeit stellt die topische Applikation von Steroiden dar, die jedoch noch zu wenig erprobt wurde und sich vermutlich auf die Anwendung bei oberflächlichen Hämangiomen beschränkt.

Interferone:

Die Interferontherapie beschränkt sich nicht auf die Proliferationsphase des Hämangioms, führt aber im Vergleich zu den Steroiden zu einer weitaus langsameren Rückbildung der Läsion. [12] Die Indikationsstellung zur Interferongabe hat sich aufgrund des Auftretens von neurologischen Komplikationen, wie der spastischen Diplegie, stark geändert. So wird empfohlen, Interferon nur unter strenger neurologischer Überwachung und als letzte Therapieoption bei Kindern älter als 1 Jahr anzuwenden. [1,6,12,19] Weitere Nebenwirkungen der Interferone umfassen Grippesymptome, Transaminasenerhöhung, Neutropenie, Anämie u.a. [6,12]

Propranolol:

Die Therapie mit dem β -Blocker Propranolol ist noch relativ neu, lieferte in verschiedenen Studien [21,22,23] aber bereits gute Ergebnisse.

Die Wirkung des nicht selektiven β -Blockers wurde zufällig im Rahmen der Behandlung eines Kindes mit ausgedehntem Hämangiom, das unter Prednisolon eine hypertrophe Kardiomyopathie entwickelte und deshalb Propranolol erhielt, entdeckt. Léauté-Labrèze et al. entdeckten diesen Effekt 2008 am Bordeaux Children's Hospital und dem Haut-Lévêque Heart Hospital (siehe Abb. 9) [24]. Diese Arbeitsgruppe geht davon aus, dass die Wirkung des Propranolol auf einer Vasokonstriktion beruht, die als Farbveränderung des Hämangioms in Erscheinung tritt. Diese Vasokonstriktion führt auch zu einer weicherer Konsistenz der Läsion. [23] Eine verminderte Expression von VEGF und bFGF durch die

Down-Regulierung im RAF-Proteinkinase-Signalweg und das Triggern der Apoptose der kapillären Endothelialzellen werden als weitere Wirkmechanismen von Propranolol in der Hämangiomtherapie vermutet. [22]

Noch ist die Behandlung mit Propranolol eine „Off-Label-Anwendung“, sie gilt aber bereits an vielen Zentren als Therapieoption erster Wahl in der Behandlung des infantilen Hämangioms. Für die kongenitalen Hämangiome gibt es noch keine Erfahrungen bezüglich einer Propranololtherapie.

Die Swiss Grand Round for Vascular Anomalies in Childhood und die Swiss Group for Pediatric Dermatology [22] haben für die Schweiz folgende Guidelines zur Propranololtherapie bei Hämangiomen erstellt:

Die Therapie sollte so früh wie möglich in der Proliferationsphase beginnen, nicht jedoch vor den ersten 2 Lebenswochen. Es wird empfohlen, am ersten Behandlungstag 1mg/kg pro Tag in drei Einzeldosen zu verabreichen und erst ab dem zweiten Tag die Standarddosis von 2mg/kg pro Tag, wiederum in drei Einzeldosen. Eine kardiovaskuläre Evaluierung des Kindes vor Therapiebeginn und eine stationäre Überwachung (EKG, Blutdruckmessung und Blutzuckerkontrollen) während der ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn werden empfohlen. Die durchschnittliche Therapiedauer liegt zwischen 4 bis 8 Monaten.

Da die Erfahrung mit Propranolol in der Hämangiomtherapie gegenwärtig noch sehr limitiert ist, lässt sich noch kein ausformuliertes Therapieregime in der Literatur finden, eine Dosis von 2mg/kg pro Tag scheint sich jedoch durchwegs als Standarddosis etabliert zu haben. [21,22,23,24,25]

Aufgrund der mangelnden Erfahrung mit Propranolol in der Hämangiomtherapie publizierten Leslie, Lawley et al. im Oktober 2009 einen Artikel („Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations“), der sich mit den Risiken der Betablockergabe beschäftigt. [27] Unter Mithilfe einiger KinderkardiologInnen wurde dabei ein Protokoll für die sichere Propranololtherapie erstellt: Die ersten beiden im Abstand von acht Stunden verabreichten Dosen betragen 0,17mg/kg, wenn diese gut vertragen wurden, verdoppelte man die Dosis und folgte diesem Regime bis man die 2 mg/kg pro Tag erreicht hatte. Eine Stunde nach jeder Verabreichung wurden die Vitalfunktionen und die Blutzuckerwerte kontrolliert. Bei Kindern, die jünger als drei Monate waren, wurden die Dosen langsamer erhöht, da diese ein größeres Hypoglykämierisiko aufweisen. Bei einer ambulanten Behandlung wird mit derselben Dosis begonnen, jedoch erfolgt die Dosissteigerung langsamer (alle drei Tage). Die

Vitalfunktionen und der Blutzucker werden wiederum eine Stunde nach Verabreichung kontrolliert. Die Eltern sollten dafür Sorge tragen, dass ihr Kind nach Propranololgabe alle 3 bis 4 Stunden Nahrung zu sich nahm und müssen des Weiteren über die Symptome einer Bradykardie, Hypotension und Hypoglykämie informiert werden. [27]

Die Experten sprechen bereits von einem Paradigmenwechsel in der Hämangiomtherapie. So soll Propranolol in Zukunft die Steroidtherapie fast vollständig verdrängen.

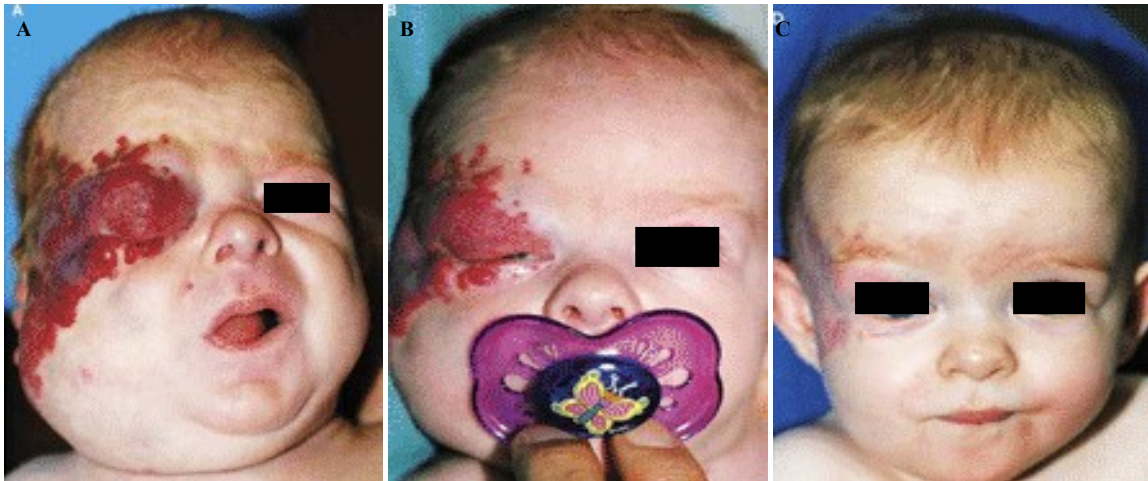


Abb. 9: Propranolol: Behandlungsergebnis nach 9 Wochen (A), 10 Wochen (B) und 9 Monaten (C)

Vincristin:

Das Zytostatikum Vincristin wurde bei Versagen einer Steroidtherapie als Alternative zu Interferon eingesetzt und zeigte mitunter gute Erfolge. Bei dieser Therapieform wird eine Dosis von $1\text{mg}/\text{m}^2$ einmal in der Woche intravenös verabreicht. Die Nebenwirkungen dieses Medikaments umfassen Obstipation, Bauchschmerzen, ösophagealen Reflux, Ileus, periphere Neuropathien und Alopezie, des Weiteren gilt Vincristin als lebertoxisch. Vereinzelt werden gute Ergebnisse mit diesem Präparat beschrieben, es gibt jedoch noch zu wenige Studienergebnisse, um es bei Versagen der Steroidtherapie standardmäßig als Alternative einsetzen zu können. [6]

2.3.9.2 Invasive Therapie

Die invasive Therapie umfasst die Lasertherapie, die chirurgische Therapie, die Kryotherapie und in einer untergeordneten Rolle auch die Embolisation.

Lasertherapie:

Zur Hämangiomtherapie wurde eine Vielzahl an Lasern herangezogen, es haben sich jedoch hauptsächlich Gelblichtlaser, blitzlampengepumpte gepulste Farbstoff-Laser und Neodym-YAG-Laser bewährt. Aufgrund der unterschiedlichen Lichtspektren und Eindringtiefen sind nur gewisse Laser für bestimmte Hämangiome geeignet.

Gelblichtlaser haben sich besonders in der Therapie der oberflächlichen Hämangiome im Kindesalter bewährt, da ihre Eindringtiefe nur etwa 0,5mm beträgt. Nur bei einer auf die Kutis begrenzten vaskulären Läsion ist eine Heilung möglich. Um möglichst gute Ergebnisse zu erzielen sollte, wenn eine verstärkte Proliferation sichtbar wird, so früh wie möglich behandelt werden. Die Behandlung findet in einem Intervall von 4 bis 6 Wochen statt; wird dieses Intervall unterschritten, kommt es häufiger zu Narbenbildung. [1,19]

Der blitzlampengepumpte gepulste Farbstoff-Laser hat in der Therapie der oberflächlichen kutanen Hämangiome gute Ergebnisse geliefert, sollte jedoch so früh wie möglich, solange die Läsion noch flach (max. 2mm) ist, angewandt werden. Dadurch soll eine Proliferation vermieden und die Involution angeregt werden.

Hämangiome mit tiefen Anteilen profitieren hingegen nicht von einer Behandlung mit blitzlampengepumpten gepulsten Farbstoff-Lasern. [19,28,29,30,31]

Neodym-YAG-Laser scheinen bei kleinen tuberösen Hämangiomen und in der Regressionsphase nach einer Lasertherapie besonders effektiv zu sein. Bei dickeren und subkutanen Hämangiomen wird ein Dauerstrich-Nd-YAG-Laser transkutan oder mukosal angewandt, wobei jedoch für eine entsprechende Oberflächenkühlung gesorgt werden muss (siehe Abb. 10). Voluminöse subkutane Läsionen werden ultraschallkontrolliert mit



Abb. 10: Oberflächenkühlung bei tiefer Koagulation

der interstitiellen Neodym-YAG-Lasertherapie behandelt. Hierbei wird eine Kanüle in die Läsion eingebracht und über eine Glasfaser mit dem Laser verbunden. Durch die Ultraschallkontrolle kann eine gezielte Koagulation stattfinden. [1,19,28,29,32]

Wenn es sich um ein Hämangiom mit oberflächlichen und tiefen Anteilen handelt, stellt eine kombinierte Therapie die

beste Behandlungsvariante dar. [1,19]

CO₂-Laser und Erbium-YAG-Laser werden meist zur Narbenkorrektur nach Involution des Hämangioms eingesetzt. [12,30]

Operativ:

Die konventionelle Chirurgie wird hauptsächlich bei Hämangiomen spezieller anatomischer Lokalisation (Gesicht, Atemwege, etc.), im Falle von Komplikationen (wie etwa starken Blutungen) oder zur Beseitigung von Narben und atrophem Gewebe nach der Involution eingesetzt. [1,6,19,33]

Es gibt auch Fälle, die eine frühe chirurgische Intervention notwendig machen; Beispiele hierfür sind große periokuläre Hämangiome, die unbehandelt zu einer sekundären Amblyopie führen können, Hämangiome an der Lippe, die schnell bluten und somit eine Nahrungsaufnahme erschweren und Hämangiome an der Nasenspitze, die sich besonders langsam zurückbilden und dadurch die normale Nasenform nachhaltig verändern können. [1,33]

Im Zuge der chirurgischen Intervention gilt es, eine gute Funktionsweise mit minimaler Narbenbildung zu erreichen. Auf keinen Fall sollte der postoperative Zustand ein kosmetisch schlechteres Ergebnis als der natürlich involutierte Zustand liefern. [1,19]

Kryotherapie:

Die Kryotherapie eignet sich zur Behandlung von relativ neuen, oberflächlichen und gut lokalisierten Hämangiomen. [1,19] Die Hämangiome werden bei diesem therapeutischen Ansatz mit einem zuvor in flüssigem Stickstoff auf -196°C gekühlten Metallstab behandelt. Der Metallstab wird hierbei für ca. 10 Sekunden auf die zu behandelnde Stelle gedrückt, die Zellen werden irreversibel geschädigt und sterben ab. Nach etwa 8 bis 10 Tagen fällt die Kruste ab und es kommt zur narbenlosen Ausheilung. Sollten sich bei einer anschließenden Kontrolle noch Reste der Läsion zeigen, können diese durch erneute Kryotherapie behandelt werden. [7] Laut Cremer et al. [7] ist diese Therapie in 100% der Patienten mit planen, planotuberösen und tuberösen Hämangiomen erfolgreich.

In der Vergangenheit wurde immer wieder über Hypopigmentierung und Narbenbildung nach kryotherapeutischer Behandlung berichtet, es stellte sich jedoch heraus, dass die Kryotherapie in erfahrenen Händen eine gute Therapieoption für oberflächliche, auf die Kutis beschränkte Hämangiome darstellt. [1,3,19]

Embolisation:

Die Embolisation spielt in der Hämangiomtherapie nur eine untergeordnete Rolle. Indikationen für ihre Anwendung sind stark limitiert und umfassen etwa Leberhämangiome oder große oberflächliche Hämangiome mit Herzversagen, die auf eine pharmakologische Therapie nicht ansprechen. [2,6]

2.4 Seltene Formen

2.4.1 Kongenitale Hämangiome

Diese Art von Tumor ist im Gegensatz zum infantilen Hämangiom bei der Geburt bereits voll ausgebildet und zeigt danach kein weiteres Wachstum. Die beim infantilen Hämangiom vorhandene Dominanz des weiblichen Geschlechts lässt sich bei den kongenitalen Hämangiomen nicht feststellen. [34] Man unterscheidet zwei Untergruppen, die sich in ihrem postnatalen Verhalten unterscheiden:

- Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH)
- Noninvoluting congenital hemangioma (NICH)

Die RICH zeigen im Gegensatz zu den NICH eine spontane Rückbildung, die meist bis zum 1. Lebensjahr vollzogen ist. [1,6]

Rapidly involuting congenital hemangiomas treten hauptsächlich im Kopf- und



Abb. 11: NICH (noninvoluting congenital hemangioma) am Arm einer 10-Jährigen

Halsbereich sowie an den Extremitäten auf. Am Kopf befinden sie sich hauptsächlich um das Ohr herum, an den Extremitäten wachsen sie meist in Gelenksnähe. [2,6] Ein Charakteristikum für RICH ist der weiße Rand, der die meisten dieser Läsionen umgibt. Nach der Involution verbleibt oftmals eine blassblaue Verfärbung, die auf eine dermale Atrophie zurückzuführen ist, oder es entsteht atrophes Narbengewebe.

NICH bilden sich, wie der Name schon sagt, nicht spontan zurück, zeigen jedoch ein dem RICH ähnliches Verteilungsmuster (siehe Abb. 11).

Zur Therapie der RICH ist zu sagen, dass diese meist konservativ behandelt werden und man das Eintreten der spontanen Involution abwartet. Besteht hingegen die Gefahr einer größeren Blutung oder Ulzeration, empfiehlt es sich, die Läsion operativ zu entfernen.

Beide Formen der kongenitalen Hämangiome zeigen, sind sie einmal entfernt, keine Rezidivbildung. [1]

Wie schon erwähnt, bilden die kongenitalen Hämangiome kein GLUT-1 aus, haben histologisch jedoch Gemeinsamkeiten mit dem infantilen Hämangiom, weshalb sich die Frage stellt, ob das infantile Hämangiom und die kongenitalen Hämangiome RICH und NICH Varianten ein und derselben Tumorart darstellen oder ob es sich um verschiedene Tumorarten handelt. [34]

	Infant. Hämangiom	RICH	NICH
Geschlechterverteilung	♀>♂	♀=♂	♀=♂
Lokalisation	überall am Körper möglich	am Kopf und den Extremitäten (nahe der Gelenke)	am Kopf und den Extremitäten (nahe der Gelenke)
Involution	Involution meist zwischen dem 5. und 10. Lj. abgeschlossen	bilden sich meist spontan bis zum 1. Lj. zurück	zeigen keinerlei spontane Rückbildung
Sonstiges	kommen auch multipel vor	meist einzelne Läsion	meist einzelne Läsion

Tab. 2: Vergleich klassisches Hämangiom mit kongenitalen Hämangiomen

2.4.2 Tufted Angioma (Angioblastom)

Tufted Angioma kommen selten vor, sie können bereits bei der Geburt vorhanden sein oder sich im Laufe der ersten fünf Lebensjahre entwickeln. Sie wachsen langsam und haben keine Tendenz zur malignen Entartung. [2,6,7] Das Verteilungsmuster wird in der Literatur unterschiedlich beschrieben, so nennen Enjolras et al. [6] die Extremitäten als Prädilektionsstellen, Cremer et al. [7] hingegen sehen diese vorwiegend im Bereich des Stammes und des Halses. Waner et al. [12] beschreiben die obere Körperhälfte als favorisierte Lokalisation und gehen von einem langsamen Wachstum über mehrere Jahre aus, wobei es nur selten zu einer Regression der Läsion kommt. Es werden mehrere Therapieversuche mit Steroiden, Interferon und Lasern beschrieben, die zwar zu einer Besserung, jedoch nicht zur Heilung führten. [6,20]

2.4.3 Kaposiformes Hämangioendotheliom

Hierbei handelt es sich um einen so genannten „Borderline“-Gefäßtumor, der sich zwar durch ein infiltratives Wachstum auszeichnet, aber keine Fernmetastasen bildet. [6,9,12]

Das kaposiforme Hämangioendotheliom betrifft vorwiegend den Nacken, das Mediastinum mit dem Thymus und den retroperitonealen Raum, die Haut ist jedoch selten betroffen. [6,12] Besteht eine kutane Manifestation, dann zeigte sie sich laut Cremer et al. vor allem im Bereich des Stammes. [7]

Das konservative Therapieregime umfasst Steroide, Interferon und Vincristin; eine vollständige chirurgische Exzision führt zur Heilung. [6,20]

2.4.4 Infantiles Hämangioperizytom

Meist ist diese Läsion bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder kurz danach erkennbar und es wird eine Präferenz zum männlichen Geschlecht hin beschrieben. Das infantile Hämangioperizytom findet sich vorwiegend im subkutanen Gewebe und in der Dermis des Kopf-Halsbereiches, wächst schnell und kann dadurch mitunter benachbarte anatomische Strukturen schädigen. In der Literatur wird sowohl von spontaner Rückbildung als auch von lokalen Rezidiven nach chirurgischer Expansion berichtet. Als Therapie der Wahl wird der konservative Therapieansatz genannt; [12] Cremer et al. [7] favorisieren die chirurgische Exzision, da ihrer Erfahrung nach bis zu 1/5 der Tumore entarten.

2.5 Syndrome

2.5.1 Hämangiomatosen

Sollte ein Patient mehrere Hämangiome der Haut aufweisen, muss eine Organbeteiligung (systemische Hämangiomatose) unbedingt mittels MR oder Ultraschall des Abdomens ausgeschlossen werden. [12]

Die benigne neonatale Hämangiomatose betrifft ausschließlich die Haut und bedarf meist keiner Therapie. [7]

Die disseminierte Hämangiomatose der Haut mit viszeraler Beteiligung (hauptsächlich Leber und Magen-Darmtrakt) kann aufgrund von Blutungen und Obstruktionen im Gastrointestinaltrakt lebensgefährdend verlaufen und sollte unbedingt so früh wie möglich in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden. [7,12]

2.5.2 Kasabach-Merritt-Phänomen (KMP)

Dieses Syndrom, das 1940 von Kasabach und Merritt beschrieben wurde, setzt sich aus einem vaskulären Tumor und einer Thrombozytopenie (obligat) zusammen, die mitunter lebensgefährlich sein kann. [6,12]

Das KMP, auch Kasabach-Merritt-Syndrom genannt, tritt gemeinsam mit bestimmten Gefäßtumoren wie dem Tufted Angioma und dem Kaposiformen Hämangioendotheliom auf. [7,6,12,13] Es konnten weder eine Prädispositionsstelle noch eine Geschlechterpräferenz festgestellt werden. [35] Das Syndrom entwickelt sich meist bei der Geburt oder bis zum 5. Lebensmonat, wobei rasch eine bedrohliche Thrombozytopenie, begleitet von einer Anämie, erniedrigtem Fibrinogen und erhöhten D-Dimeren eintritt. [6,35]

Das KMP muss streng von der chronischen Verbrauchskoagulopathie, die z. B. bei lymphatischen und venösen Malformationen auftritt, getrennt werden, da es sich um zwei völlig unterschiedliche Komplikationen einer vaskulären Anomalie mit unterschiedlichem Therapieschema handelt. [6,35]

Der kurative Therapieansatz umfasst eine vollständige chirurgische Exzision. Es wird empfohlen baldmöglichst mit einer medikamentösen Therapie (Steroide, Interferon, Vincristin) zu beginnen, wohingegen von Thrombozytenkonzentraten Abstand genommen werden sollte, es sei denn, es besteht eine lebensbedrohliche Blutung. [6] Während die Krankheit noch aktiv ist, gilt es, die Thrombozytenzahl auf ein klinisch akzeptables Maß zu erhöhen, um Blutungen zu vermeiden. [35] Es lässt sich im Moment noch keine Standardtherapie für das KMP festlegen, bisher führte erst die Kombination mehrerer Therapien zu einer Verbesserung. Die Erkrankung bleibt, obwohl sich die Prognose verbessern ließ, weiterhin lebensbedrohlich und erfordert nach wie vor ein rasches Eingreifen erfahrener MedizinerInnen an spezialisierten Zentren. [6,35]

2.5.3 PHACES

Das PHACE-Syndrom setzt sich aus mehreren Veränderungen wie Hirnfehlbildungen im Bereich der posterioren Schädelgrube, großen Hämangiomen im Gesichtsbereich, Herz- und Gefäßanomalien, Aortenisthmusstenose und Anomalien im Bereich der Augen zusammen. Die häufigste nicht kutane Manifestation des Syndroms stellt ein Defekt der Hirngefäße dar. [36,37] Bei den Hämangiomen handelt es sich um so genannte segmentale Hämangiome, die sich fast ausschließlich im Kopfbereich befinden. [37] Um ein PHACE-Syndrom auszuschließen sollte ein Kind, das sich mit einem großen segmentalen Hämangiom des Kopfes präsentiert, unbedingt neurologisch und kardiologisch abgeklärt und eine Bildgebung veranlasst werden. [36,37] Das Vorhandensein eines Hämangioms im

Gesicht und eines der oben genannten Defekte, galt als richtungsweisend für die Diagnose des PHACE-Syndroms und führte früher zu einer oft vorschnellen Diagnosestellung. [37]

3 Vaskuläre Malformationen

3.1 Einleitung

Bei den vaskulären Malformationen handelt es sich um Gefäßfehlbildungen, die aufgrund von Defekten in der Embryo- und Vaskulogenese bereits bei der Geburt bestehen. Diese Defekte kommen bei beiden Geschlechtern und in allen ethnischen Gruppen gleich häufig vor und bilden sich im Gegensatz zu den Hämangiomen auch nicht zurück. Das Wachstum erfolgt proportional zum Größenwachstum des Kindes. Der Gefäßfehler besteht zwar bereits bei der Geburt, kann aber erst im Laufe des Lebens in Erscheinung treten. [1,2,12,38]

Die 1988 veröffentlichte Hamburger Klassifikation unterteilt die Gefäßfehler in trunkuläre oder extratrunkuläre Formen und nach Art des Gefäßfehlers.

Im Gegensatz dazu werden vaskuläre Malformationen in der ISSVA-Klassifikation aufgrund ihrer hämodynamischen Charakteristika in so genannte slow-flow und fast-flow sowie gemischte Gefäßfehler unterteilt. Die slow-flow Läsionen werden, je nach zugrundeliegendem Gefäßfehler, in kapilläre, venöse und lymphatische Malformationen eingeteilt. Zu den fast-flow Läsionen zählen sowohl arterielle und arteriovenöse Malformationen als auch arteriovenöse Fisteln. [4,6]

3.2 Einteilung

Im deutschsprachigen Raum hat sich in Fachkreisen überwiegend die Hamburger Klassifikation etabliert, im englischsprachigen Raum die ISSVA-Klassifikation.

Hamburger Klassifikation:

Die Hamburger Klassifikation wurde im Jahr 1989 von Belov et al. vorgestellt und wird auch als pathoanatomische Klassifizierung bezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt fand erstmalig eine Unterscheidung zwischen Malformationen (MF) und Hämangiomen statt.

Vaskuläre Fehlbildungen werden dabei aufgrund ihrer embryologischen Genese in trunkuläre und extratrunkuläre Formen unterteilt. Trunkuläre Formen werden durch Dysembryoplasie (embryonale Fehlbildung) bereits vorgeformter Gefäße ausgelöst. Die extratrunkuläre Form entsteht aus Resten des primitiven Netzes der Gefäße. [3]

Die Unterteilung erfolgt nach Art des Gefäßfehlers in 5 Gruppen und 2 morphologische Formen (trunkulär, extratrunkulär):

- Gefäßfehlbildung in 5 Gruppen:
 - vorwiegend arterielle Fehler
 - vorwiegend venöse Fehler
 - vorwiegend lymphatische Fehler
 - vorwiegend durch arteriovenöse (AV)-Shunts gekennzeichnete Fehler
 - kombinierte Gefäßfehler

- morphologische Form:
 - Extratrunkuläre Formen können sowohl mit als auch ohne Shunt auftreten und infiltrierend oder expansiv wachsen.
 - Trunkuläre arterielle, venöse und lymphatische Fehler ohne Shunt können sowohl als Aplasie oder Obstruktion als auch als Dilatation auftreten. Trunkuläre arteriovenöse (AV) Fehler hingegen treten mit tiefen oder oberflächlichen arteriovenösen (AV) Fisteln auf.

Kombinierte Gefäßfehler sind solche, bei denen mehr als eine Komponente des Gefäßsystems verändert ist. Sie können mit oder ohne Shunt auftreten und infiltrierend oder umschrieben sein, sowie arteriell, venös oder lymphatisch.

Art	Form	
	trunkulär	extratrunkulär
vorwiegend arterielle Fehler	Aplasie oder Obstruktion, Dilatation	infiltrierend umschrieben
vorwiegend venöse Fehler	Aplasie oder Obstruktion, Dilatation	infiltrierend umschrieben
vorwiegend lymphatische Fehler	Aplasie oder Obstruktion, Dilatation	infiltrierend umschrieben
vorwiegend durch AV- Shunts gekennzeichnete Fehler	tiefe AV- Fistel oberflächliche AV- Fistel	infiltrierend umschrieben
kombinierte Gefäßfehler	arteriell und venös ohne Shunt, hämolympatisch mit Shunt hämolympatisch ohne Shunt	infiltrierend hämolympatisch umschrieben hämolympatisch

Tab. 3: Hamburger Klassifikation

ISSVA-Klassifikation:

Die International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) erstellte 1996 erstmals eine einheitliche Nomenklatur, die auf den Erkenntnissen von Mulliken und Glowacki beruht. Die vaskulären Malformationen wurden dabei unter Berücksichtigung ihrer hämodynamischen Eigenschaften in slow- und fast-flow Läsionen unterteilt. Den slow-flow Fehlbildungen werden kapilläre, venöse und lymphatische Malformationen zugerechnet. Die Kategorie der fast-flow Läsionen umfasst sowohl arterielle und arteriovenöse Malformationen als auch arteriovenöse Fisteln. [4]

Vaskuläre Malformationen		
Slow-Flow	Fast-Flow	Gemischt
Kapilläre MF (CM) <i>Feuermal</i> <i>Teleangiektasie</i> <i>Angiokeratom</i>	Arterielle MF (AM) Arteriovenöse Fistel (AVF) Arteriovenöse MF (AVM)	kapilläre venöse MF (CVM) Kapilläre lymphatische MF (CLM) Kapilläre lymphatische venöse MF (CLVM) Lymphatische venöse MF (LVM) Kapilläre arteriovenöse MF (C-AVM)
Venöse MF (VM) <i>unregelmäßige VM</i> <i>Bean-Syndrom</i> <i>Familiäre VM in Haut und Schleimhaut (VMCM)</i> <i>Glomuvenöse MF (GVM, Glomangiom)</i> <i>Maffucci-Syndrom</i>		Arteriovenöse lymphatische MF (AVM-LM)
Lymphatische MF (LM)		

Tab. 4: ISSVA-Klassifikation

3.3 Slow-flow Malformationen

3.3.1 Kapilläre Malformationen (CM)

Die kapillären Gefäßfehler, die die Kapillaren der Haut und Schleimhaut betreffen, sind hämodynamisch inaktiv und zählen somit zu den slow-flow Malformationen. Die häufigsten Formen sind die Feuermale, auch Naevus flammeus oder Portweinstain genannt, die Teleangiektasien und die Angiokeratome. [6]

Feuermale lassen sich je nach Lokalisation in mediale und laterale Läsionen unterteilen. Die medialen Läsionen - sie werden im deutschsprachigen Raum meist als Storchenbiss bezeichnet - gehören weder zu den vaskulären Tumoren noch zu den Gefäßmissbildungen, sondern entstehen durch eine funktionell bedingte Weitstellung der Gefäße. [12,39] Der Storchenbiss findet sich hauptsächlich im Nacken, umfasst aber auch die mittleren Gesichtspartien wie Nasenansatz und den Bereich über den Augenbrauen. Im Laufe des Lebens verändert er seine Farbe und kann sogar gänzlich verschwinden. [1,6,39]

Die lateralen Feuermale, auch Naevus flammeus oder Portweinstains genannt, sind häufig segmental begrenzt und umfassen die lateralen Strukturen des Gesichts (siehe Abb. 12 und 13). [39,41] Das V2-Dermatom (N. maxillaris) ist das am häufigsten betroffene Dermatom des Nervus trigeminus, gefolgt von V3 (N. mandibularis) und V1 (N. ophthalmicus). [6]



Abb. 12: Laterales Feuermal im Bereich des V1- und V2-Dermatoms

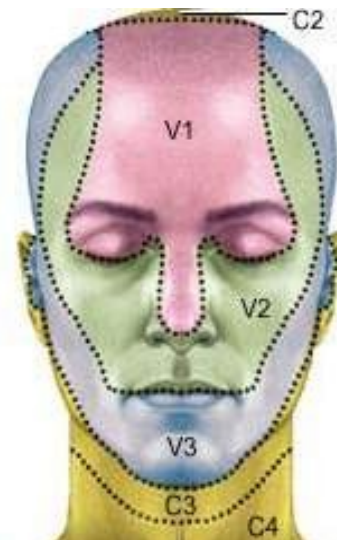


Abb. 13: Dermatome der drei Äste des N. trigeminus

Naevus flammeus:

Der Naevus flammeus tritt mit einer Inzidenz von 0,3 % bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. [1,2,5,6] In den meisten Fällen ist die Haut im Bereich des Kopfes oder des Halses betroffen, ein Auftreten an anderer Stelle ist, wenn auch weniger häufig, möglich. Feuermale können einzeln oder multipel auftreten und mit verschiedenen Symptomen, die im Rahmen der Syndrome genauer beschrieben werden, in Zusammenhang stehen (siehe Seite 36). [1,40,41]

3.3.1.1 Klinik

Bei der Geburt sind die kapillären Gefäßmissbildungen aufgrund des hohen neonatalen Hämoglobingehalts oft leuchtend rot. Nach ein paar Monaten verblasst die Farbe etwas und die Läsionen erscheinen blassrosa. Im Erwachsenenalter kann der Naevus flammeus mitunter dunkler und aufgrund von Gewebshyperplasie auch dicker werden. [6,39,41] In manchen Fällen konnte man auch eine noduläre Hyperplasie beobachten. [6]

Sowohl bei den die Extremitäten betreffenden als auch bei den im Gesicht lokalisierten kapillären Fehlbildungen wurde in einigen Fällen eine Hypertrophie der darunterliegenden Gewebe (Weichteile und Knochen) beobachtet. [41]

3.3.1.2 Pathologie

Die kapillären Gefäßmissbildungen entstehen aufgrund eines angeborenen Defekts der Vaskulogenese. In der Dermis findet sich eine große Anzahl an ektatischen Gefäßen, deren Zahl mit zunehmender Tiefe abnimmt. [41] Eine Studie von Selim et al. [42] zeigte, dass die Dichte an Nerven im Bereich der betroffenen Haut im Vergleich zu gesunden Stellen reduziert war - dies könnte eine Ursache für die Gefäßerweiterungen darstellen.

Eine weitere Studie [43] zeigte einen Defekt des RASA 1 als Auslöser für autosomal dominant vererbte CM kombiniert mit arteriovenösen Fehlbildungen (AVM).

Die Pathogenese für die häufigsten kapillären Gefäßmissbildungen konnte jedoch noch nicht erforscht werden.

3.3.1.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt meist aufgrund der Klinik. Es gibt jedoch zwei vaskuläre Anomalien, die arteriovenöse Malformation im Ruhestadium und den roten Vorläufer eines Hämangioms, die Ähnlichkeit mit dem Feuermal aufweisen. Zum Ausschluss einer AVM kann eine Duplexsonographie durchgeführt werden. [6]

3.3.1.4 Therapie

Der blitzlampengepumpte gepulste Farbstoff-Laser ist derzeit am effektivsten in der Therapie des Naevus flammeus. Nach der Therapie kommt zu es zwar zu einer deutlichen Aufhellung der Läsion, ein vollständiges Verschwinden kann aber nicht erreicht werden. Des Weiteren wird von Läsionen berichtet, die gegen den blitzlampengepumpten gepulsten Farbstoff-Laser resistent sind und auch ein Wiederauftreten der vaskulären Anomalien nach einer Therapie wurde beschrieben. Aus diesem Grund wurden Therapieversuche mit moderneren Lasern unternommen, die sich zum Teil effektiv in der Therapie von resistenten und tiefen Läsionen zeigten, jedoch ebenfalls keine vollständige Remission erreichen konnten. [41]

3.3.1.5 Syndrome

Die lateralen Feuermale können mit weiteren Fehlbildungen vergesellschaftet sein, die im Folgenden näher beschrieben werden sollen:

Diese Veränderungen umfassen u. a. das Sturge-Weber-Syndrom, das Hippel-Lindau-Syndrom, das Klippel-Trenaunay-Syndrom und das Parkes-Weber-Syndrom.

Beim Sturge-Weber-Syndrom handelt es sich um einen Komplex an Fehlbildungen, welcher sich aus einem lateralen Feuermal, das immer den V1-Bereich des N. trigeminus umfasst oder mitumfasst, sowie ipsilateralen Gefäßfehlbildungen der Leptomeningen und ipsilateralen Augenveränderungen zusammensetzt. [6,39] Etwa 10% der Patienten mit einem lateralen Feuermal im Bereich V1 weisen eine vaskuläre Veränderung der Leptomeningen auf. [6]

Die häufigsten Symptome umfassen Feuermale im Gesicht, Krampfanfälle und die Entstehung eines Glaukoms. [6,39] Weitere neurologische Symptome sind Hemiplegie, Entwicklungsverzögerung, geistige Retardierung und Kopfschmerzen. [6] Früh im Leben auftretende Krampfanfälle und ein schlechtes Ansprechen auf Medikamente, bilaterales zerebrales Vorkommen und schwere einseitige zerebrale Läsionen sind Indikatoren für eine schlechtere Prognose. [44] In erster Linie gilt es, die Krampfanfälle zu therapieren; bleiben Medikamente unwirksam, wird auf die Epilepsiechirurgie zurückgegriffen. Eine augenärztliche Untersuchung sollte aufgrund der Gefahr einer Glaukomentstehung regelmäßig erfolgen. [6] Die lateralen Feuermale können mit einem blitzlampengepumpten gepulsten Farbstoff- Laser behandelt werden.

Das Von Hippel- Lindau-Syndrom weist Missbildungen in Retina und Kleinhirn auf. [39]

Das Klippel-Trenaunay-Syndrom setzt sich aus einer kapillären Malformation der Haut, die meist die unteren Extremitäten betrifft, Veränderungen der Venen und einer Hypertrophie oder, seltener, einer Hypotrophie der betroffenen Gliedmaße zusammen (siehe Abb. 14). [39,45]



Das Parkes-Weber-Syndrom entspricht in der Symptomatik dem Klippel-Trenaunay-Syndrom, weist aber zusätzlich noch arteriovenöse Fisteln auf. [39]

Abb. 14: Klippel-Trenaunay-Syndrom

Beim Proteus-Syndrom handelt es sich um Veränderungen in unterschiedlichen Gewebearten, hauptsächlich sind jedoch Bindegewebe, Knochen und Fettgewebe betroffen. Es treten auch Malformationen der Gefäße im Rahmen des Syndroms auf, die hauptsächlich, aber nicht ausschließlich kapillärer Natur sind; venöse Malformationen kommen hingegen seltener vor. Zusätzlich treten auch Lipome, Fibrome und epidermale Nävi auf. [46] Laut Enjolras et al. [6] sind die Veränderungen vorwiegend an den unteren Extremitäten, der Wirbelsäule und dem Schädel lokalisiert. Es kommt bei den betroffenen Patienten zu einer postnatalen asymmetrischen Hyperplasie der oben genannten Gewebe, die entweder die gesamte Gliedmaße einnimmt oder lokal begrenzt auftritt. [46]

Bei der Cutis marmorata teleangiectatica congenita zeigt sich eine netzförmige lividrote Gefäßzeichnung mit Teleangiektasien und Phlebektasien, die mit der Zeit verblassen können (siehe Seite 18). [6,39] Die bevorzugten Lokalisationen umfassen die Extremitäten und den Stamm, wobei ein lokalisiertes Auftreten ebenso möglich ist wie ein diffuses. Die meisten Erkrankungen betreffen nur die Haut, es kann jedoch auch eine Hypotrophie der betroffenen Extremität auftreten. Die betroffene Haut zeigt sich vor allem über den Gelenken atrophisch und neigt zu Ulzeration und Narbenbildung.

Die diffuse Verteilung ist sehr selten, tritt aber oft in Verbindung mit schweren Anomalien auf. Diese reichen vom Glaukom über die schon besprochenen Hypotrophien bis hin zu neurologischen Störungen. [6]

Eine weitere Gefäßveränderung stellen die Angiokeratome dar, die aus ektatischen kapillären Gefäßen in der Dermis und einer hyperkeratotischen Epidermis bestehen (siehe Seite 18). Sie treten als dunkelrote bis schwarze papulöse Veränderungen in Erscheinung

und können solitär oder diffus verteilt sein. [5,6] Die bevorzugten Lokalisationen sind beim Mibelli-Angiokeratom die Hände und Füße, beim Fordyce-Angiokeratom die Vulva oder das Skrotum und beim Angiokeratoma circumscriptum der Stamm und die Oberschenkel. [5]

3.3.2 Venöse Malformationen (VM)

Bei den venösen Malformationen handelt es sich um hämodynamisch inaktive Gefäßfehler, die aufgrund von ektatisch vergrößerten Venen entstehen. [6,12,41] Sie sind die häufigsten vaskulären Malformationen und treten vorwiegend sporadisch auf, werden jedoch in etwa 1% der Fälle autosomal dominant vererbt. [6,41] Die venösen Läsionen können lokalisiert oder diffus, solitär oder multipel auftreten und die folgenden Gewebe befallen: Haut, Schleimhaut, Weichteile, Gelenke, Knochen und parenchymatöse Organe. Venöse Fehlbildungen sind zum Zeitpunkt der Geburt bereits vorhanden, können jedoch unbemerkt bleiben. [6,12] Ihr größtes Wachstumspotenzial zeigen sie in der Regel bis zur Pubertät. [41] Venöse Gefäßfehler zeigen keine Rückbildungstendenz und können eine Verbrauchskoagulopathie aufweisen, die unbedingt vor einer Therapie abgeklärt und gegebenenfalls behandelt werden sollte.



Abb. 15: Venöse Malformation der linken unteren Gesichtshälfte

3.3.2.1 Klinik

Je nach Tiefe der Läsion zeigt die Haut unterschiedliche Farbveränderungen, die durch die ektatischen Venen entstehen. Oberflächliche Gefäßfehler, die auch oft tuberöse Veränderungen aufweisen, zeigen eine bläuliche Verfärbung. Eine blassblaue Veränderung weist eher auf tieferliegende, gar keine Farbveränderung auf sehr tiefliegende Läsionen hin. Generell sind venöse Malformationen weich, komprimierbar und haben keinen Puls. [6,12,41] Sie neigen dazu, sich bei vermehrter venöser Füllung, z. B. durch körperliche Anstrengung, zu vergrößern. [41] Im Kopfbereich treten venöse Fehlbildungen bevorzugt an Lippen, Zunge und Wangen sowie im Bereich der Atemwege und Muskeln auf (siehe Abb. 15). [20,47]

3.3.2.2 Pathologie

Histopathologisch bestehen venöse Malformationen aus erweiterten Blutgefäßen von unregelmäßiger Form und Größe. Der Wandaufbau dieser Blutgefäße ist ebenfalls verändert, da die Gefäßwand einerseits dünn und an anderer Stelle wiederum verdickt zu sein scheint. Häufig finden sich auch Thrombosen, Phlebolithen und eine extravaskuläre Verkalkung. [48]

Wie schon erwähnt, treten die meisten venösen Gefäßfehler sporadisch auf, ihre Pathogenese ist momentan noch ungeklärt. [49] Für die viel seltener vorkommende familiäre Form wurde ein Gendefekt am Chromosom 9p21 als möglicher Auslöser identifiziert. [10,48,49,50,51] Die Veränderungen am Chromosom 9 führen vermutlich zu einer erhöhten Aktivität des Angiopoietin- Tyrosinkinase-Rezeptors TIE 2, die wiederum zu einer Aussprossung von Gefäßen führt, wodurch eine venöse Malformation entstehen könnte. [41]

Die seltenen glomuvenösen Malformationen, die noch genauer besprochen werden, gehen auf einen am Chromosom 1 liegenden Gendefekt zurück (siehe Seite 42). [10,41,49,51]

3.3.2.3 Komplikationen

Es kann, je nach Lokalisation und betroffenem Gewebe, bei infiltrativem oder verdrängendem Wachstum zu pathologischen Frakturen, Deformitäten und Funktionseinschränkungen mit unterschiedlichem Schweregrad kommen. Die Komplikationen reichen dabei von Bewegungseinschränkungen in Gelenken bis zur Behinderung der Atmung. [6,20]

Weitere Komplikationen stellen Blutungsneigung und Thromben, letztere können sekundär verkalken sowie das Auftreten einer Phlebitis dar. [12] Infolge einer Thrombose kann eine weitaus schlimmere Komplikation, die Lungenembolie, entstehen. [5]

Das Auftreten von Schmerzen wird besonders bei Extremitätenbefall beobachtet. [41]

3.3.2.4 Diagnostik

Sonographie:

Die Sonographie eignet sich gut zur Unterscheidung zwischen Hämangiomen und vaskulären Malformationen sowie zur Differenzierung der Flusseigenschaften (slow- oder fast-flow). [6,17] Auch Verkalkungen, wie sie bei venösen Fehlbildungen häufiger vorkommen, lassen sich gut erkennen. [6]

Magnetresonanztomographie:

Die Magnetresonanztomographie ist das Mittel der Wahl zur Diagnose von venösen Malformationen. [52] Besonders die kontrastverstärkte dynamische MR-Untersuchung zeigt eine hohe Spezifität in der Diagnose der venösen Malformationen. [53]

Mit dieser Untersuchung können sowohl das Ausmaß der Gefäßfehlbildung als auch die angrenzenden anatomischen Strukturen erfasst werden. Für die anatomische Beurteilung wird die T1-Gewichtung, und zur Beurteilung der Fehlbildung und ihres Ausmaßes die T2-

Gewichtung empfohlen. Die Perfusion kann am besten durch Kontrastmittelgabe in T1-Gewichtung beurteilt werden. Generell erscheinen venöse Malformationen hypointens oder isointens in der T1-Gewichtung. [54]

Computertomographie:

Das Ausmaß der Fehlbildung und vor allem Verkalkungen lassen sich im CT darstellen, aufgrund der Strahlenbelastung und der stärkeren Aussagekraft der MR-Untersuchung hat diese Untersuchung jedoch keinen großen Stellenwert mehr in der Diagnostik der Malformationen. [52]

Angiographie und Phlebographie:

Die Angiographie hat im Vergleich zu Sonographie und MR wenig Bedeutung und dient heute meist als Wegbereiter für Sklerotherapie und Embolisation. [6,52]

Röntgen:

Die konventionelle Röntgenuntersuchung spielt in der Diagnostik nur bei Knochenbeteiligung oder pathologischen Frakturen eine Rolle. [52]

3.3.2.5 Therapie

Ein therapeutisches Eingreifen hängt von der Lokalisation und dem Ausmaß der Gefäßfehlbildung ab. Die meisten VM verlaufen asymptomatisch und bedürfen deshalb keiner Therapie. [5] Ist jedoch eine Behandlung erforderlich, erfolgt diese heutzutage hauptsächlich durch perkutane Sklerosierung und konventionelle Chirurgie. [6] Die Sklerosierung erfolgt über Ultraschall- oder Bildwandlerkontrolle und führt zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit Verklebung der Gefäße. Es stehen verschiedene Substanzen wie Ethanol, Jod, Polidocanol oder Natrium-Tetradecyl-Sulfat zu Verfügung. [6,20] Ethanol hat sich als besonders wirksam erwiesen, da es eine geringere Rezidivrate als die anderen Substanzen aufweist. Die lokalen Nebenwirkungen von Ethanol umfassen Schwellung, Hautnekrosen und Narbenbildung. Systemische Nebenwirkungen treten, wenn auch selten, im Bereich der Lunge durch Embolien oder Vasospasmus sowie im Bereich des Herzens durch myokardiale Toxizität auf. [6,41] Die großen venösen Malformationen im Kopf-Halsbereich sollten sofort nach Beginn von Funktionsverlust oder Deformität durch eine Kombination der beiden zuvor erwähnten Verfahren behandelt werden. Es werden mehrere Sitzungen benötigt, um ein akzeptables Ergebnis zu erhalten. [6,41] Die Behandlung der VM der Extremitäten oder des Stammes

mit Muskel- und Gelenksbeteiligung birgt ein hohes Risiko für Funktionsverluste und entstehende Narben. Da eine vollständige Exzision aufgrund der Ausdehnung oft nicht gelingt, wird versucht, mit Sklerosierung oder Teilexzision eine Besserung der Symptomatik zu erreichen. Elastische Bandagen können den venösen Füllungsdruck reduzieren und so zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik und einer Reduzierung des Thromboserisikos führen. [6]

Waner et al. [55] veröffentlichten 2007 eine Studie, in der sie die Effektivität von Nd-YAG-Lasern in der Therapie von VM testeten; sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine initiale Lasertherapie zur dermalen Fibrosierung, dem Schrumpfen der Läsion und einer Aufhellung führt.

3.3.2.6 Glomuvenöse Malformation (GVM)

Glomuvenöse Malformationen, die früher auch als Glomangiome bezeichnet wurden, sind ein Subtyp der venösen Malformationen. Im Gegensatz zu den VM, bei denen ein Defizit an glatten Muskelzellen der Gefäßwände besteht, weisen GVM eine oder mehrere Lagen an Glomuszellen auf. [41] Die Malformation kommt hauptsächlich in der Haut vor, die Schleimhäute und Muskeln können jedoch ebenfalls betroffen sein. [6,41] Die Läsionen bestehen aus blauen bis violetten Knötchen und Pappeln mit narbiger Oberflächenstruktur, sie sind nicht vollständig komprimierbar und oft schmerzhaft (siehe Seite 18). [10,41]

In etwa 64% der Fälle tritt die Gefäßfehlbildung familiär auf, wofür eine Mutation im Glomulin-Gen, das sich am Chromosom 1p21-22 befindet, verantwortlich gemacht wird. Die inkomplette Penetranz in der Vererbung spricht für eine sogenannte „second hit“-Mutation. [6,10,41,49]

Die Therapie besteht hauptsächlich aus der chirurgischen. [6]

3.3.2.7 Syndrome

Die VM sind mit einigen Syndromen assoziiert, die im Folgenden genauer beschrieben werden:

Das Blue rubber bleb nevus-Syndrom oder Bean-Syndrom setzt sich aus multiplen VM, die hauptsächlich die Haut und den Gastrointestinaltrakt betreffen, zusammen (siehe Seite 18). Die Erkrankung tritt meist sporadisch auf, es wird jedoch von einigen autosomal dominant vererbten Fällen berichtet. [56] Durch gastrointestinale Blutungen können behandlungsbedürftige Anämie und Eisenmangel entstehen. [6]

Das Maffucci-Syndrom setzt sich aus dem Vorhandensein von Enchondromen und vaskulären Anomalien zusammen und tritt meist im frühen Kindesalter auf, wenn VM an den Extremitäten sichtbar werden. Es gibt einige Komplikationen, wie z. B. pathologische Frakturen, Deformierung der Knochen oder maligne Entartung, die im Rahmen dieses Syndroms auftreten. Eine Entartung zum Chondrosarkom hin entsteht in 30 bis 40% der Fälle und stellt die häufigste, jedoch nicht die einzige Neoplasie des Maffucci-Syndroms dar. In vielen Fällen treten im Rahmen des Syndroms auch Spindelzell-Hämangioendotheliome auf. [57]

Weitere mit VM assoziierte Syndrome umfassen das Klippel-Trenaunay-Syndrom (siehe Seite 37) und das Parkes-Weber-Syndrom (siehe Seite 54).

3.3.3 Lymphatische Malformationen (LM)

Lymphatische Malformationen wurden früher auch als Lymphangiome bezeichnet und stellen Fehler in der Entwicklung des Lymphsystems dar. Sie treten sowohl diffus als auch lokalisiert auf und zeigen keine Geschlechterpräferenz. [2,6,41,51] Die Läsionen lassen sich in makrozystische, mikrozystische und gemischte Fehlbildungen unterteilen. [51] Mikrozystische Fehlbildungen, früher Lymphangioma circumscriptum genannt, sind die häufigsten LM. Die lymphatischen Malformationen werden meist bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder bis zum 2. Lebensjahr bemerkt. [2]

3.3.3.1 Klinik

Die mikrozystischen LM sind plaque ähnliche, schlecht begrenzte Läsionen an Haut und Schleimhaut. Dabei zeigt sich eine weiche Schwellung, die von klaren oder gelblichen bis hin zu blutgefüllten roten Bläschen bedeckt ist (siehe Abb. 16). [6] Die Läsionen finden sich vorwiegend im Brust-, Hals-, oder Mundbereich und den Genitalien, können aber auch an anderer Stelle auftreten. [41]



Abb. 16: Lymphatische Malformation

Die makrozystischen LM, auch als zystische Hygrome bekannt, bilden eine weiche Schwellung unter normaler oder leicht bläulich erscheinender Haut. Sie bilden sich in 55 bis 90% der Fälle im Hals- und Axillabereich aus. [6,41] Eine lokale Entzündungsreaktion, wie sie beispielsweise bei einem viralen oder bakteriellen Infekt auftritt, kann zu einer plötzlichen Expansion der Läsion führen, die ernsthafte Komplikationen mit sich bringen kann. [6]

Ein Nebeneinander von mikro- und makrozystischen LM findet sich häufig im Bereich der Orbita und kann bei intraorbitaler Lokalisation zu Exophthalmus und Sehbehinderung führen. Viszerale LM bestehen meist aus einer Kombination von mikro- und makrozystischen Läsionen, wobei hier die mikrozystischen überwiegen und v. a. die Organe im Thorax und Abdomen befallen sind. Des Weiteren können auch die Knochen betroffen sein, je nach Ausdehnung und Lokalisation kann es hierbei zu Schmerzen und Deformitäten mit Funktionseinschränkung kommen. Es sind aber auch asymptomatische Verläufe möglich. [6]

3.3.3.2 Pathologie

Der Auslöser für LM konnte bislang noch nicht gefunden werden, es wird jedoch angenommen, dass es zu Fehlanlagen von lymphatischen Gefäßen während der Embryonalzeit kommt. [20,41]

Die mikrozystischen Läsionen bestehen aus erweiterten Lymphgefäßen, die diskontinuierlich von flachen Endothelzellen umgeben sind. Die makrozystischen Läsionen bestehen aus großen zystischen Hohlräumen, die von lockerem Bindegewebe umgeben sind. [48]

3.3.3.3 Komplikationen

Wie schon erwähnt, treten je nach Lokalisation und Ausmaß verschiedenste Komplikationen von unterschiedlichem Schweregrad auf. Häufig klagen Patienten über Schmerzen an den betroffenen Körperstellen. LM können sich plötzlich ausdehnen und



Abb. 17: Expansion einer lymphatischen Malformation

vergrößern, was auf Infektionen und sekundäre Einblutungen in die Läsion zurückgeführt werden kann. [2] LM im zervikofazialen Bereich können bei Expansion zu einem Atemhindernis werden oder das Sprechen und Schlucken beeinträchtigen (siehe Abb. 17). [41]

Weiters kann es zu einer Hypertrophie der Knochen kommen, die sich beispielsweise in einer Vergrößerung der Mandibula manifestiert und Progenie bzw. das Unvermögen, den Mund zu schließen, zur Folge hat. Pathologische Frakturen stellen ein weiteres Problem bei Knochenbefall dar. [6,41]

Betrifft die LM den Bereich der Orbita, sind Sehstörungen, etwa durch den schon zuvor beschriebenen Exophthalmus, möglich. Im Gastrointestinaltrakt können besagte Läsionen mitunter auch zu Obstruktionen führen. [41]

3.3.3.4 Diagnostik

Eine Diagnose wird häufig bereits aufgrund der Klinik gestellt werden. Die Sonographie kann bei der Unterscheidung zwischen mikro- und makrozystischen LM und beim Ausschließen anderer Malformationen helfen; die makrozystischen LM lassen sich mitunter bereits beim pränatalen Ultraschall feststellen. Zur Abschätzung des Ausmaßes und der Größe der Läsion wird eine MR-Untersuchung veranlasst. [6,41]

3.3.3.5 Therapie

Die Therapie der LM zielt hauptsächlich auf die Behandlung von Komplikationen wie Einblutungen, wiederholte Infektionen, Größenzunahme oder Funktionsminderung ab. Bei Anzeichen einer Infektion sollte sofort eine Antibiose eingeleitet werden, um mögliche lebensbedrohliche Vergrößerungen von etwa parapharyngealen oder paratrachealen LM zu verhindern. [2] Des Weiteren wird empfohlen auch Schmerzmittel und Entzündungshemmer, wie Kortikosteroide oder NSAR, zu verabreichen. [6] Eine vorübergehende Vergrößerung sollte nicht in einer chirurgischen Intervention enden, da es sich meist um eine Reaktion auf eine lokale Infektion handelt. [38]

Chirurgische Exzision:

Die chirurgische Exzision ist die am häufigsten angewandte Therapieform in der Behandlung von LM. [2,41] Das Ziel ist es, die Läsion vollständig zu entfernen, was jedoch selten gelingt, da oft gesundes Gewebe, das erhalten werden sollte, mitbetroffen ist. Sehr ausgedehnte Läsionen werden deshalb oft in mehreren Sitzungen entfernt. [2] Die Komplikationen einer Operation umfassen Wundheilungsstörungen und Infektionen sowie Nervenverletzungen und Narbenbildung. [41] Die Rezidivrate hängt von der Radikalität der Exzision ab.

Sklerosierung:

Die perkutane Sklerotherapie wurde früher nur bei nicht resezierbaren Läsionen angewandt, mittlerweile wird sie aufgrund der möglichen Komplikationen einer chirurgischen Intervention als Alternative ebendieser gehandelt. [41] Die hierbei applizierten Substanzen umfassen u. a. Ethanol, Doxycyclin, Bleomycin und OK-432 (Picibanil). Eine von Burrows et al. durchgeführte Studie [58] attestiert Doxycyclin eine gute Wirksamkeit in der Behandlung von LM. In Japan führten Ogita et al. eine Studie durch, in der sie OK-432 in die Läsionen injizierten wobei gute Ergebnisse im Bereich der nicht resezierbaren lymphatischen Malformationen verzeichnet wurden. [59,60] Der Sklerosant Picibanil besteht bei dieser Therapieform aus einem lyophilisiertem Stamm von *Streptococcus pyogenes*, der mit Benzylpenicillin und Wasserstoffperoxid behandelt wird. Nach Injizierung kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems und einer lokalen Entzündungsreaktion. Die dabei gebildeten Zytokine führen zu einer Erhöhung der endothelialen Permeabilität, wodurch ein verstärkter Abtransport der Lymphe und somit eine Verkleinerung der LM erfolgen kann. [2,60] Die unter der OK-432-Therapie beobachteten Nebenwirkungen umfassen Fieber und lokale Entzündungsreaktionen. [2,59]

Generell gilt, dass unabhängig von der applizierten Substanz, die mikrozystischen LM weniger auf die perkutane Sklerosierung ansprechen als makrozystische Läsionen. [41]

Lasertherapie:

Nd-YAG-Laser und Diodenlaser-Photokoagulation wurden in der Behandlung von mikrozystischen LM sowohl oberflächlich als auch interstitiell angewendet, wobei bei großen Läsionen Rezidivbildung beobachtet werden konnte. [6]

Konservative Therapie:

Besonders ausgeprägte LM an den Extremitäten werden durch Kompression mit elastischen Bandagen therapiert. [6]

De Serres et al. [61] veröffentlichten ein „Staging-System“, das LM im Kopf- Halsbereich in verschiedene Stadien einteilt. Sie kamen überein, dass die anatomische Lokalisation Aufschluss über die Prognose und den Erfolg einer chirurgischen Intervention geben kann. Je höher das Stadium, desto komplikationsreicher seien chirurgische Interventionen und desto häufiger müssten diese durchgeführt werden. [1]

Stadium	Lokalisation der Lymphangiome
Stadium I	unilateral infrahyoidal
Stadium II	unilateral suprahyoidal
Stadium III	unilateral infra- und suprahyoidal
Stadium IV	bilateral suprahyoidal
Stadium V	bilateral supra- und infrahyoidal

Tab. 5: Stadien nach De Serres et al.

3.3.3.6 Syndrome

Die LM zeigen eine Assoziation zum Turner-Syndrom, dem Noonan-Syndrom, dem Klinefelter-Syndrom, dem Down-Syndrom, dem Klippel-Trenaunay (siehe Seite 37) und dem Parkes- Weber-Syndrom (siehe Seite 54). [56]

Die primären Lymphödeme umfassen das kongenitale Nonne-Milroy-Syndrom, das ebenfalls hereditäre Meige-Syndrom und das Lymphoedema tardum. Das Nonne-Milroy-

Syndrom wird autosomal dominant vererbt und zeigt sich meist bereits bei der Geburt in Form eines die unteren Extremitäten betreffenden Lymphödems. Das Meige-Syndrom, auch Lymphoedema praecox genannt, umfasst etwa 80% der PatientInnen mit primärem Lymphödem und entwickelt sich erst im Jugendalter. Es tritt als Lymphödem eines oder beider Beine in Erscheinung. Das Lymphoedema tardum ist dadurch gekennzeichnet, dass es erst nach dem 35. Lebensjahr auftritt. [41]

Das Gorham-Stout-Syndrom wird auch „phantom bone disease“ genannt und ist charakterisiert durch ein Vorkommen von vaskulären Malformationen mit intraossärer Beteiligung und Osteolyse. Es kommen sowohl kapilläre als auch venöse und lymphatische Fehlbildungen vor, jedoch überwiegen meist die lymphatischen, weshalb das Syndrom an dieser Stelle besprochen wird. [41] Die betroffenen Patienten klagen über dumpfe Schmerzen und Schwächegefühle, auch pathologische Frakturen kommen vor. Eine Ursache für die Osteolyse ist bislang noch nicht bekannt. [62] Betrifft die Läsion die Wirbelsäule oder die Rippen, kann es zu einem Chylothorax und Paraplegie kommen. [6] Die Therapie zielt hauptsächlich auf eine Stabilisierung der betroffenen Knochen ab und ist momentan noch wenig zufriedenstellend. Es werden u. a. Therapieversuche mit Strahlentherapie, Bisphosphonaten und Interferon durchgeführt, symptomatische Läsionen mit funktioneller Einschränkung werden chirurgisch versorgt. [62]

3.4 Fast-flow Malformationen

3.4.1 Arterielle Malformationen (AM)

Arterielle Fehlbildungen werden in der Fachliteratur im Vergleich zu vaskulären Malformationen nur sehr selten beschrieben, weshalb sie in dieser Arbeit auch nur kurz besprochen werden.

AM können aufgrund ihres Gefäßfehlers in Lage- oder Strukturveränderungen unterteilt werden. Zu den Lageveränderungen zählen eine Überzahl oder ein Fehlen von Arterien und ein anormaler Gefäßverlauf. Die strukturellen Veränderungen umfassen hingegen angeborene Hypoplasien, Stenosen, Aneurysmen und Ektasien. Diese Gefäßveränderungen sind anfangs fast immer asymptomatisch und Beschwerden treten meist erst beim Auftreten von zusätzlich erworbenen arteriellen Gefäßerkrankungen auf. [5]

3.4.2 Arteriovenöse Malformationen (AVM)

Die AVM gehören zu den hämodynamisch aktiven, den fast-flow Gefäßfehlbildungen. Sie bestehen aus dysmorphen arteriellen und venösen Gefäßen ohne ein dazwischen geschaltetes normales Kapillarbett. [6,41] AVM können sowohl oberflächlich als auch viszeral lokalisiert sein und sind zum Zeitpunkt der Geburt meist schon vorhanden, treten jedoch in manchen Fällen erst in der Pubertät in Erscheinung. [6] Eine Geschlechterpräferenz scheint es nicht zu geben. [41,63]

3.4.2.1 Klinik

Die Hauptlokalisation der AVM ist mit etwa 70% der Kopf-Halsbereich (siehe Abb. 18), [6,63] intrakranielle Läsionen treten hierbei häufiger auf als extrakranielle. Weitere Lokalisationen umfassen die Extremitäten, den Rumpf und die Organe. [64] Die AVM sind bei Geburt vorhanden, manifestieren sich jedoch häufig erst später im Leben oder werden fälschlicherweise als Portweinstains und Hämangiome fehldiagnostiziert. [2,6,41,64] Verschiedene Ereignisse wie etwa die Pubertät, eine Schwangerschaft oder ein Trauma können eine Vergrößerung der Gefäßfehlbildungen triggern, [2,6,64] solche Trigger führen zu einer Rotfärbung der Haut und einer darunterliegenden Gewebsvermehrung. Des Weiteren kann ein Strömungsgeräusch auskultierbar sein und beim Tastbefund eine Überwärmung der Haut und ein Schwirren vernommen werden. [63] In Folge treten oft sekundäre Hautveränderungen wie Atrophien, Pigmentveränderungen, Ulzerationen und Blutungen auf. [6]



Abb. 18: Arteriovenöse Malformation

Die Schobinger Klassifikation [2,6,41,64] teilt die AVM ihrem Schweregrad nach in 4 Stadien ein:

Im ersten Stadium, dem Ruhestadium, zeigen sich hauptsächlich Rötung und Überwärmung. In diesem Stadium werden AVM leicht mit kapillären Malformationen oder Hämangiomen verwechselt.

Das zweite Stadium ist von Expansion gekennzeichnet und es treten zusätzlich zu den Symptomen des ersten Stadiums noch Pulsation, Schwirren und auskultierbare Strömungsgeräusche auf.

Im dritten Stadium kommt es zu Destruktion mit Ulzerationen, Blutungen, Schmerzen und Osteolysen.

Im vierten und schwerwiegendsten Stadium, das relativ selten vorkommt, treten alle zuvor genannten Symptome und eine kardiale Dekompensation auf.

Stadium	Merkmale
I Ruhe	Hautrötung, Überwärmung
II Expansion	Stadium I plus: Größenzunahme, Deformierung und Verfärbung der Haut
III Destruktion	Stadium II plus: Schmerzen, Nekrosen, Ulzerationen, Blutungen
IV Dekompensation	Stadium III plus: Kardiale Dekompensation, Herzversagen

Tab. 6: Die 4 Stadien der Schobinger-Klassifikation

3.4.2.2 Pathologie

Es wird vermutet, dass AVM in der vierten bis sechsten Woche der embryonalen Entwicklung durch eine fehlende Rückbildung von arteriovenösen Kanälen im primitiven retiformen Plexus entstehen. [2,41]

Die AVM zeigen in ihrem Zentrum, dem sogenannten Nidus, ein Nebeneinander von Arterien und Venen, letztere zeigen ein „arterielles“ Erscheinungsbild mit verdickter Intima und vermehrten glatten Muskelzellen in der Media (siehe Abb. 19). Die Arterien dilatieren zunehmend, die Dicke der Media nimmt



Abb. 19: Schema einer arteriovenösen Malformation

ab und es kommt zu Fibrosierung. Es lässt sich schwer feststellen, ob diese Veränderungen aufgrund der physiologischen Veränderungen, wie dem erhöhten Blutfluss und den gesteigerten Druckverhältnissen, entstehen oder primäre Veränderungen der Gefäßarchitektur darstellen. [2]

Die meisten arteriovenösen Fehlbildungen treten sporadisch auf, es gibt jedoch einige autosomal dominant vererbte Syndrome wie etwa die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), die in einem weiteren Unterkapitel genauer besprochen wird (siehe Seite 55). [41,65] Die genaue Pathogenese konnte noch nicht geklärt werden, es gibt dennoch verschiedene Hypothesen zur Entstehung von AVM, die hier kurz erläutert werden:

Wie schon besprochen, konnte eine Mutation im RASA1-Gen bei familiären kapillären Fehlbildungen mit assoziierten AVM nachgewiesen werden. [43] Eine weitere Hypothese besagt, dass eine Veränderung im TGF- β Signalweg, wie bei HHT, auch zu sporadischen AVM führen könnte. [41] Andere Autoren [66] vermuten eine verminderte Apoptose als Ursache für die Fehlregulierung der Proliferation.

Eine weitere These besagt, dass sich arterielle und venöse Endothelzellen in ihren Rezeptoren und Liganden unterscheiden. So bezeichnet der transmembranöse Ligand ephrin-B2 arterielle Endothelzellen und Eph-4, ein Rezeptor für ephrin-B2, venöse Endothelzellen. Da die reziproke Signalübertragung zwischen arteriellen und venösen Gefäßen ausschlaggebend für die Bildung des Kapillarnetzes ist, könnte ein Defekt der Ephrine oder der Rezeptoren zur Bildung von AVM führen. [41,67]

3.4.2.3 Komplikationen

Die Komplikationen hängen vom Ausmaß und der Lokalisation der AVM ab und umfassen vor allem Schmerzen, Blutungen und Funktionseinschränkung. Im Gesicht kommt es häufig zu Asymmetrien, Zahnfleischhypertrophie und Zahnfleischblutungen sowie Ulzerationen von Haut und Schleimhaut, die sich sekundär infizieren können. Eine distale AVM der Extremitäten kann zu Ischämie in den Fingern oder Zehen und im Weiteren zu Nekrosen führen. Bei einer ossären Beteiligung kann es zu Osteolyse kommen. Die wohl schwerwiegendste aber mit einem Auftreten von weniger als 2% auch seltenste Komplikation stellt die kongestive Herzinsuffizienz dar. [6] Die Ursache für die Herzinsuffizienz ist eine AVM mit einem großen Shuntvolumen, die über eine Steigerung des Herzauswurfvolumens zu einer Herzinsuffizienz führt (siehe Schobinger Klassifikation, Seite 50). [12]

3.4.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik setzt sich aus der klinischen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren zusammen. Ein Schwirren oder auskultierbare Strömungsgeräusche können richtungsweisend sein.

Sonographie:

Die Sonographie ist leicht verfügbar, nicht invasiv und kann zu einer ersten Abklärung der Läsion beitragen. Durch einen Farbdoppler kann der AV-Shunt sichtbar gemacht und mittels eines gepulsten Dopplers der arterielle Output gemessen werden. Die Sonographie wird auch in der Verlaufskontrolle nach einer Therapie eingesetzt. [6]

Computertomographie:

Die Computertomographie ist gut geeignet, um eine eventuelle Knochenbeteiligung und ihr Ausmaß zu bestimmen. Aufgrund ihrer Strahlenbelastung und der schlechteren Weichteildarstellung ist sie der Magnetresonanztomographie jedoch in der Diagnostik von AVM unterlegen. [12] Ein weiterer Nachteil ist die fehlende Unterscheidbarkeit zwischen Hämangiomen, VM und AVM. [6]

Magnetresonanztomographie:

Die Magnetresonanztomographie eignet sich gut zur Darstellung des Ausmaßes der AVM und der betroffenen anatomischen Strukturen. [12]

MR-Angiographie:

Die Magnetresonanztomographie bietet eine gute Darstellung der fehlgebildeten Gefäßstrukturen und kann sowohl in der Verlaufskontrolle von behandelten AVM als auch in der Diagnostik von nicht therapiebedürftigen Läsionen anstelle einer Angiographie durchgeführt werden. [6]

Arteriographie:

Die Arteriographie kommt bei der Therapieplanung und im Zuge einer Intervention zum Einsatz. [65] Da sie sowohl die Gefäßarchitektur der versorgenden Arterien als auch, des Nidus und der abführenden Venen gut darstellt, gilt die Arteriographie als unabdingbar in der Diagnose von AVM. [6,69]

3.4.2.5 Therapie

Eine Intervention wird meist nur bei lokalen Komplikationen wie starken Schmerzen, Ulzerationen, Blutungen und schwerwiegender Größenzunahme oder bei systemischen Komplikationen, wie etwa einer kardialen Beeinträchtigung, durchgeführt. [6,41] Eine Therapie kann aus Embolisation, Sklerotherapie, chirurgischer Exzision oder einer Kombination dieser Verfahren bestehen.

Im Stadium 1 nach Schobinger findet zumeist keine Intervention statt. [2,6,41] Ein frühzeitiges Eingreifen wird jedoch diskutiert, da eine frühe Intervention die zuvor genannten Komplikationen verhindern und das Ausmaß einer Resektion minimieren kann. [12,41] Die Ergebnisse einer von Allen und Mulliken et al. veröffentlichten Studie [70] zeigen, dass eine Resektion die besten Langzeitergebnisse liefert. Darin wurde auch festgestellt, dass die frühzeitige Resektion von Läsionen in einem niedrigen Schobinger-

Stadium ein verbessertes Ergebnis in Langzeitkontrollen zeigt. Dem ist entgegenzustellen, dass die Rezidivrate nach Entfernung einer Läsion in einem frühen Stadium zwar geringer, jedoch immer noch signifikant erhöht ist. Außerdem gibt es PatientInnen, bei denen eine Verschlechterung der AVM erst spät eintritt, wodurch eine chirurgische Intervention bis ins Erwachsenenalter aufgeschoben werden kann, um das Kind nicht unnötigen oder vorschnellen Interventionen auszusetzen. [70]

Wird der chirurgische Ansatz gewählt, sollte der gesamte Nidus entfernt werden, da schon ein kleiner verbleibender Anteil ausreichen würde, um ein Rezidiv zu verursachen. [2,12] Eine vollständige Exzision der Läsion ist in vielen Fällen nicht möglich oder würde den Patienten/die Patientin stark entstellen. In dieser Situation kommt der palliative Ansatz zum Tragen, wobei versucht wird, die Komplikationen durch Embolisation oder Sklerotherapie unter Kontrolle zu bringen. Eine alleinige Embolisation zeigt hierbei nur eine vorübergehende Besserung der Symptome, da der Nidus immer neue Blutgefäße rekrutiert. [2] Gute Erfolge konnten durch eine Kombination aus Embolisation und anschließender chirurgischer Intervention erzielt werden. Hierbei sollte die chirurgische Intervention aber spätestens 72 Stunden nach der Embolisation erfolgen, da entzündliche Prozesse nach der Embolisation eine Operation erschweren können. Eine vollständige Entfernung des Nidus ist auch hier Voraussetzung für den Erfolg der Operation und das Verhindern von Rezidiven. [71] Auch in anderen Studien [72,73] wird zur Kombination aus Embolisation und chirurgischer Exzision bei der Therapie von AVM geraten.

Abschließend sei erwähnt, dass sich die Therapie der AVM insgesamt als sehr schwierig erweist und die Rezidivrate hoch ist. Ein multidisziplinärer Ansatz scheint hier besonders wichtig. [71] Die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt einer Therapie muss noch im Rahmen weiterer Studien geklärt werden.

3.4.2.6 Syndrome

Syndrome, die im Bezug zu AVM stehen, umfassen u. a. das Parkes-Weber-Syndrom, die hereditären hämorrhagischen Teleangiektasien (HHT), das Cobb-Syndrom, das CM-AVM-Syndrom und das Bonnet-Dechaume-Blanc-Syndrom.

Das Parkes-Weber-Syndrom setzt sich aus einer AVM mit vielen arteriovenösen Fisteln, einer roten Hautveränderung, die dem Stadium 1 der Schobinger Klassifikation entspricht, und dem übermäßigen Wachstum einer Extremität zusammen. Es treten auch lymphatische Anomalien und Lymphödeme auf. Das Parks-Weber-Syndrom betrifft meist die unteren

Extremitäten und kann eine behandlungsbedürftige Beinlängendifferenz oder, bei großem Shuntvolumen, sogar eine Herzinsuffizienz auslösen. [41]

Die HHT, auch als Rendu-Osler-Weber-Syndrom bezeichnet, wird autosomal dominant vererbt und manifestiert sich in Form von Teleangiektasien und AVM der Haut, Schleimhaut und der Organe. Ein Symptom dieser Erkrankung ist das wiederholte Auftreten von Epistaxis, weiter umfassen je nach Organbeteiligung gastrointestinale Blutungen, respiratorische Störungen durch pulmonale AVM und neurologische Komplikationen durch pulmonal entstandene Emboli, die in das Gehirn gelangen. [41] Es konnten zwei Gene identifiziert werden, die zur Entstehung von HHT führen: HHT1 wird durch eine Mutation in Endoglin, einem TGF- β bindenden Protein, verursacht und ist die häufigere Veränderung. Hierbei kommt es zu einem verstärkten Vorkommen von pulmonalen AVM. HHT2 wird durch eine Mutation in ALK-1 (activin receptor-like kinase), die ebenfalls TGF- β bindet, verursacht. HHT1 ist auf Chromosom 9q33-34 und HHT2 auf Chromosom 12q11-14 lokalisiert. Es wird ein drittes Gen als Auslöser vermutet, da nicht alle Erkrankungen auf die zuvor beschriebenen Mutationen zurückgeführt werden können. [65,74]

Das CM-AVM-Syndrom besteht aus einem Nebeneinander von kapillären und arteriovenösen Fehlbildungen, deren Ursache eine Mutation im RASA1-Gen ist. Die AVM können kutan, subkutan, im Knochen, den Muskeln oder im Gehirn auftreten, wohingegen die kapillären Fehlbildungen vorwiegend an der Hautoberfläche als kleine rote Flecken oder große solitäre Läsionen sichtbar werden. [41]

Beim Bonnet-Dechaume-Blanc-Syndrom, das auch Wyburn-Mason-Syndrom genannt wird, treten AVM im Gesicht, der Retina und dem Gehirn auf. [6] Die betroffenen PatientInnen klagen häufig über Beschwerden im Bereich der Augen oder über Kopfschmerzen und Krampfanfälle. [41]

Das Cobb-Syndrom tritt sporadisch auf und ist eine Assoziation von arteriovenösen Fehlbildungen der Haut mit AVM der Wirbelsäule im selben Dermatom. Die Beschwerden treten meist in der späten Kindheit auf und umfassen Schmerzen und motorische sowie sensorische Defizite. [6]

3.5 Gemischte Malformationen (Complex-Combined Malformations)

Die gemischten Malformationen umfassen Kombinationen aus mehreren Fehlbildungen unterschiedlicher Gefäßart; diese können arterielle, kapilläre, venöse oder lymphatische Fehlbildungen umfassen (siehe Abb. 20). [9]

Die komplexen Syndrome, die mit den gemischten Malformationen einhergehen, wurden bereits dem überwiegenden Gefäßfehler (kapillär, lymphatisch, venös oder arteriell) nach im jeweiligen Unterkapitel besprochen.



Abb. 20: Kapillär-venöse Malformation

Wie auch bei den Gefäßmissbildungen, die nur aus einer Art von Gefäßfehler bestehen, können gemischte Malformationen aufgrund ihrer hämodynamischen Eigenschaften in slow- und fast-flow Läsionen unterteilt werden. Hierbei werden

beispielsweise das Klippel-Trenaunay-Syndrom (siehe Seite 37) den slow-flow und das Parkes-Weber-Syndrom (siehe Seite 54) den fast-flow Malformationen zugerechnet. [2,9]

Weiter Syndrome, die mit gemischten Malformationen assoziiert werden, sind u. a. das Maffucci-Syndrom (siehe Seite 43), das Proteus-Syndrom (siehe Seite 37) und das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom.

Das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom umfasst das Auftreten von Makrozephalie, multiplen subkutanen oder viszeralen Lipomen, vaskulären Anomalien und Skelettveränderungen. Bei den auftretenden Gefäßfehlbildungen handelt es sich dabei hauptsächlich um kapilläre, venöse und arteriovenöse Komponenten. [2]

ISSVA	Art des Gefäßfehlers
CVM	Kapillär-venöse Malformation
CLM	Kapillär-lymphatische Malformation
LVM	Lymphatisch-venöse Malformation
CLVM	Kapillär-lymphatisch-venöse Malformation
AVM-LM	Arteriovenöse-lymphatische Malformation
CM-AVM	Kapillär-arteriovenöse Malformation

Tab. 7: Nomenklatur der gemischen Malformationen

4 Von der Diagnostik zur Therapie

Da es sich, wie schon erwähnt, in der Diagnostik und der Therapie von vaskulären Anomalien um einen komplexen multidisziplinären Ansatz handelt, werden an dieser Stelle Algorithmen und Wegweiser im Management von Gefäßläsionen beschrieben.

Generell gilt es, eine ausführliche Anamnese mit dem Erfragen des ersten Auftretens, eventueller Größenveränderung, etc. durchzuführen (siehe Seite 16).

Als erste bildgebende Maßnahme wird meist die Sonographie mit Farbdoppler angewandt, damit lässt sich die Läsion aufgrund der Hämodynamik in venöse, arterielle oder shuntartige Gefäßfehler einteilen. Wird eine Volumenbelastung durch einen Shunt vermutet, muss diese durch eine Echokardiographie ausgeschlossen werden, um eine mögliche Herzinsuffizienz zu verhindern bzw. frühzeitig zu erkennen. Bei besonders ausgedehnten Läsionen in riskanter Lage (z. B. im Gesicht) wird zusätzlich eine MR-Untersuchung durchgeführt. [75]

Die Therapie steht in starkem Zusammenhang mit der Lokalisation und dem Ausmaß der Läsion bzw. dem Alter des Patienten/der Patientin. In der Literatur wird bei etwa 20% der HämangiompatientInnen von einer Therapienotwendigkeit ausgegangen (siehe Seite 19). [76] Es muss entschieden werden, von welchem Therapieansatz (konservativ, invasiv oder „wait and see“) der individuelle Patient/die individuelle Patientin am ehesten profitiert. Des Weiteren gilt es, den Benefit gegen die möglichen Nebenwirkungen einer Intervention abzuwiegen. [18] Auch der optimale Therapiezeitpunkt, bei den Hämangiomen ist das die frühe Proliferationsphase, wirkt sich auf die Prognose aus. [75] Zu beachten ist auch, dass jede Behandlung das Risiko von Nebenwirkungen birgt, dass der gewünschte Erfolg auch nach der Therapie nicht eintreten kann oder ein Rezidiv auftritt. [77]

Entscheidet man sich gegen eine Therapie, gilt es, regelmäßige kurzfristige Verlaufskontrollen zu vereinbaren, um eine Progression oder das Auftreten von Komplikationen möglichst frühzeitig zu erkennen.

Der folgende diagnostische und therapeutische Algorithmus (siehe Abb.21) bietet einen guten Einblick in den Weg von der Diagnostik zur Therapie [78]:

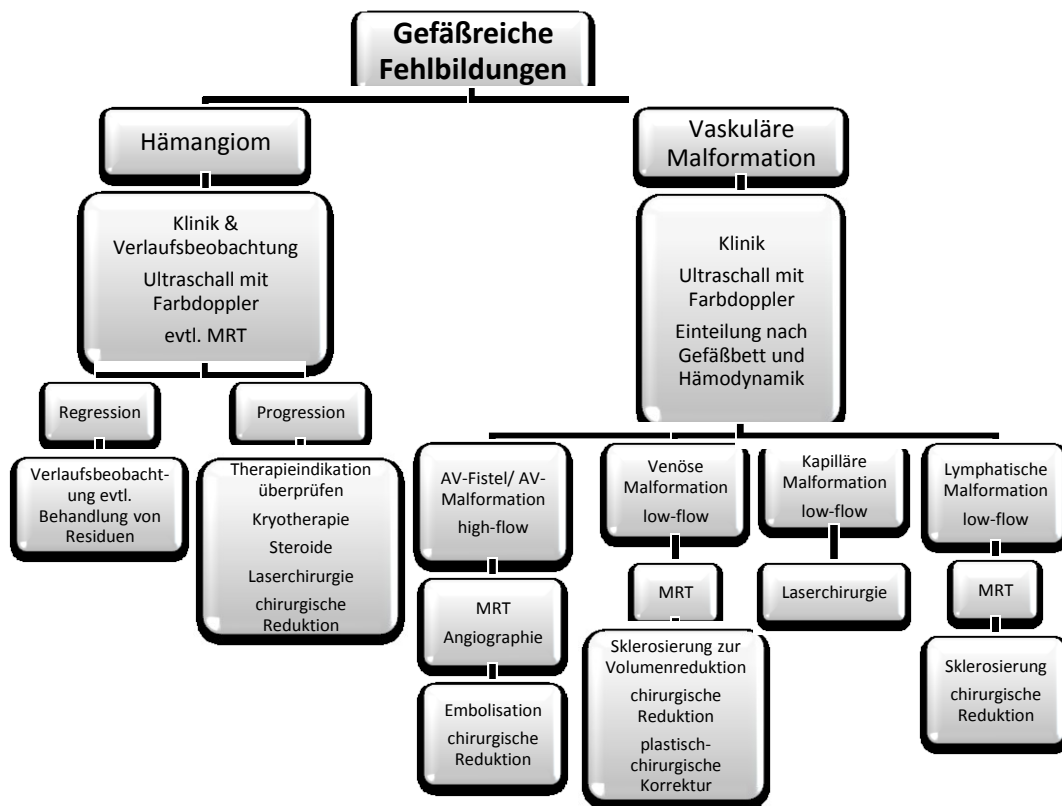


Abb. 21: diagnostischer und therapeutischer Algorithmus

Primär muss zwischen vaskulärem Tumor oder vaskulärer Malformation differenziert werden, ohne diese Unterscheidung kann keine zielgerichtete Therapie stattfinden. Wie bereits erwähnt, lässt sich diese Einteilung meist aus Anamnese und klinischem Bild stellen (siehe Seite 16). Die Ultraschalluntersuchung liefert zusätzlich Aufschluss über einen eventuell vorhandenen Blutfluss und macht eine Einteilung der vaskulären Fehlbildungen nach der Art des Gefäßfehlers möglich.

Wie in Abb. 19 dargestellt, wird je nach Art der Malformation entweder eine weitergehende Abklärung mittels Magnetresonanztomographie oder, im Fall der arteriovenösen Gefäßfehler, eine Angiographie durchgeführt. Die Therapie der low-flow Läsionen umfasst bei den kapillären Malformationen die Lasertherapie und bei den venösen sowie den lymphatischen Malformationen die Sklerosierung und die chirurgische Reduktion. Venöse Gefäßfehler werden nach Möglichkeit auch einer plastisch-chirurgischen Therapie unterzogen. Die arteriovenösen Fehlbildungen werden mittels einer Kombination aus Embolisation und chirurgischer Exzision behandelt.

Wird die Diagnose eines Hämangioms gestellt, muss zuerst festgestellt werden, ob sich der Gefäßtumor in einem Stadium der Progression oder der Regression befindet. Ein in Regression befindlicher Gefäßtumor wird vorerst nicht therapiert, allerdings werden kurzfristige Verlaufskontrollen anberaumt. Ist die Rückbildung zum Abschluss gekommen, können narbige Residuen plastisch-chirurgisch behandelt werden. Stellt man jedoch eine Progression des Hämangioms fest, gilt es, die Therapieindikationen erneut zu evaluieren und eine Therapie einzuleiten (siehe Seite 19).

Der Heilbronner Arbeitskreis erstellte folgende Richtlinien zur Hämangiomentherapie [7]:

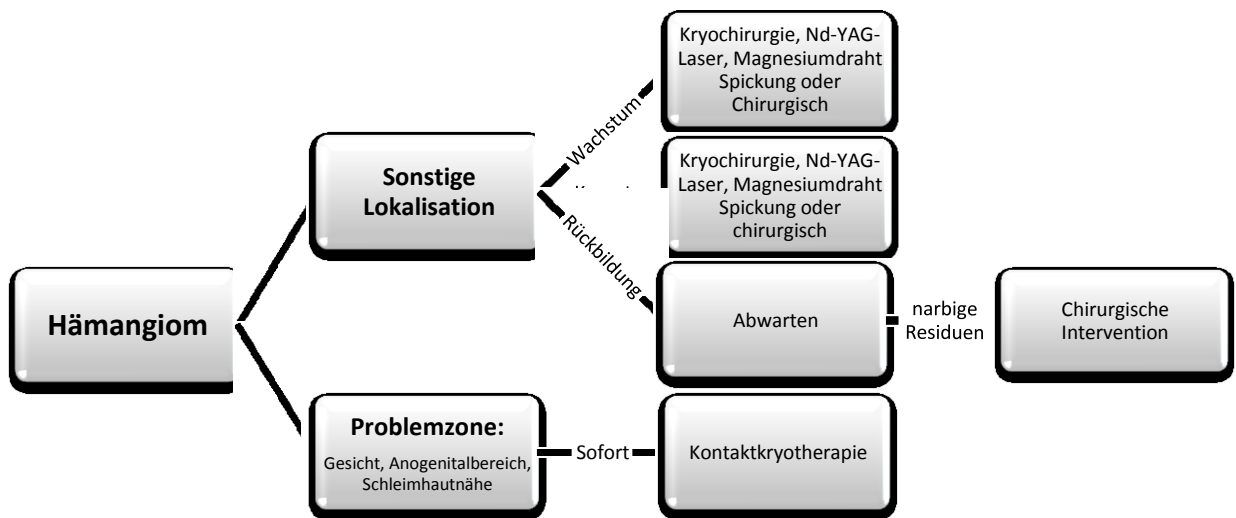


Abb. 22: Richtlinien des Heilbronner Arbeitskreises

Wie in Abb. 22 ersichtlich, werden die Hämangiome nach Lokalisation in Läsionen im Bereich von Problemzonen und Läsionen sonstiger Lokalisation unterteilt. Erstere umfassen das Gesicht, den Anogenitalbereich und die Schleimhäute und sollten den Richtlinien des Heilbronner Arbeitskreises zufolge sofort mittels Kontaktkryotherapie behandelt werden. Hämangiome an anderen Stellen des Körpers sollten je nach ihrem biologischen Verhalten (Wachstum, Komplikation oder Rückbildung) therapiert werden. Bei einem bereits in Rückbildung befindlichen Hämangiom gilt es, vorerst abzuwarten und dann eventuell die verbleibenden narbigen Residuen chirurgisch zu versorgen. Treten jedoch Hämangiomwachstum oder Komplikationen wie Blutungen, Ulzerationen, Infektionen, Schmerzen oder Obstruktionen auf, sollte eine Intervention erfolgen. Hierbei können sowohl Kryotherapie als auch Nd-YAG-Laser, Magnesiumdraht-Spickung oder chirurgische Verfahren zum Einsatz kommen.

5 Interdisziplinäre Arbeitsgruppe für Angeborene Gefäßanomalien-Graz

Die Behandlung vaskulärer Anomalien gestaltet sich mitunter als schwierig und verlangt die Expertisen einer Vielzahl von SpezialistInnen.

Um diesen multidisziplinären Ansatz in der Behandlung eines Patienten/einer Patientin zu gewährleisten, wurden an einigen Kliniken Arbeitskreise eingerichtet, die sich speziell mit der Diagnostik und Therapie von vaskulären Läsionen beschäftigen. Eine solche Arbeitsgruppe wurde vor etwa 20 Jahren auch an der Grazer Universitätsklinik gegründet. Bei den Sitzungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe für Angeborene Gefäßanomalien-Graz (IAAGG) werden regelmäßig zuvor einberufene PatientInnen vorgestellt, die aktuelle Bildgebung angeordnet oder, wenn bereits vorhanden, von einem Radiologen/einer Radiologin befundet und über ein weiteres Vorgehen diskutiert.

Es besteht auch die Möglichkeit, dass man PatientInnen, die man im Zuge seiner ärztlichen Tätigkeit behandelt, im Rahmen der Sitzungen vorstellt und so ein breit gefächertes Spektrum an Meinungen aus den verschiedenen Fachrichtungen erhält.

Diese Fachrichtungen umfassen im Falle der IAAGG die Radiologie, die Dermatologie, die Chirurgie – wobei hier besonders die Plastische Chirurgie und die Gefäß- und Kinderchirurgie vertreten ist – die HNO sowie die Pathologie.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde es mir ermöglicht an diesen Sitzungen teilzunehmen und so den Ablauf von der Diagnostik bis hin zur Therapie sowie den Verlaufskontrollen zu verfolgen. Die PatientInnen, die ich in diesen Sitzungen kennenlernen durfte, berichteten oft von einem ähnlichen Schicksal; gemeinsam ist ihnen eine späte Diagnosestellung und ein Weiterreichen von einer Spezialistin/einem Spezialisten zur/zum nächsten. Das Ziel der IAAGG ist es eben, diese Fehldiagnosen zu verhindern und der jeweiligen Patientin/dem jeweiligen Patienten ein auf ihre/seine individuellen Bedürfnisse zugeschnittene Therapie zukommen zu lassen.

6 Fallberichte

Die folgenden Fallberichte handeln von zwei PatientInnen, die aufgrund einer komplexen arteriovenösen Malformation an der Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie am LKH Graz in Behandlung waren.

Fall 1

2002 stellte sich ein damals 10-jähriger Junge aufgrund einer vaskulären Anomalie am Capillitium rechtsseitig an der Ambulanz für Plastische Chirurgie am LKH Graz vor.

Die Gefäßfehlbildung trat bereits im ersten Lebensjahr im Bereich der rechten Schläfe auf und war teilweise erhaben, teilweise im Niveau der Haut gelegen. Es wurde zu diesem Zeitpunkt ein Hämangiom diagnostiziert, das durch eine Teilexzision des erhabenen Anteils und einer anschließenden Lasertherapie der restlichen flachen Anteile erstbehandelt wurde. Etwa eineinhalb Jahre nach der Laserung trat eine neuerliche Läsion rechts temporal und parietal auf, die zum Zeitpunkt der neuerlichen Exstirpation bereits zweimal geblutet hatte. Das vermeintliche Schläfenhämangiom wurde neuerlich exzidiert und die parietalen Anteile gelasert. Im Alter von neun Jahren trat eine weitere Läsion hinten rechts parietal auf, woraufhin sich die Familie an der Abteilung für Plastische Chirurgie vorstellte. Zu diesem Zeitpunkt waren mehrere schwammige Veränderungen temporal und parietal rechtsseitig mit einer deutlichen Pulsation tastbar. Es bestand nun der dringende Verdacht auf eine vaskuläre Malformation. Die Familie wurde zu einer Sitzung der Interdisziplinären Arbeitsgruppe für angeborene Gefäßanomalien-Graz (IAAGG) eingeladen, dabei wurden sie über die Therapiemöglichkeiten umfassend aufgeklärt und es wurde ein Termin für die transarterielle Embolisation mit eventuell anschließender operativen Exstirpation vereinbart. Die Mutter lehnte eine chirurgische Intervention ab und auch der Termin der Embolisation wurde aus privaten Gründen erst zu Beginn des Folgejahres wahrgenommen. Nach der Embolisation kam es zu respiratorischen Problemen mit Tachydyspnoe und einer sinkenden Sauerstoffsättigung, woraufhin der Junge von der chirurgischen auf die pädiatrische Intensivstation verlegt wurde. Es konnte eine beidseitige periphere Pulmonalarterienembolie festgestellt werden, die mit Heparin-gabe, antibiotischer Therapie (Optinem) und Sauerstoffgabe therapiert wurde. Unter der Therapie besserten sich die respiratorischen Beschwerden rasch, sodass der Patient eine Woche später entlassen werden konnte. Bei einem Kontrolltermin einen Monat nach der Embolisation

zeigte sich ein Rückgang der Malformation und es wurde eine Kontroll-MR-Angiographie in einem Jahr terminisiert.

Ein Jahr nach der Embolisation wurde eine neuerliche Progredienz der Läsion mit Größenzunahme und weiterer Ausdehnung nach kraniokaudal festgestellt. Die Kontroll-MR-Angiographie zeigte, dass die maximale Breite der Malformation von 1,8cm auf 2,5cm angewachsen war; hinzu kam nun auch eine Drainage über epidurale und intrakranielle Venen. Die A. carotis externa der rechten Seite zeigte sich hypertrophiert und wies mehrere Feedergefäße zur Malformation auf. Auch aus der A. carotis externa der Gegenseite rekrutierten sich die arteriellen Feeder, jedoch in einem geringeren Ausmaß.

Man entschloss sich eine präoperative Embolisation mit anschließender radikaler Exzision der arteriovenösen Malformation durchzuführen. Die rechte A. femoralis wurde in Seldingertechnik punktiert, eine Panangiographie durchgeführt und schließlich ein Führungskatheter in der rechten A. carotis externa platziert. Die Embolisation wurde anschließend mit einem Mikrokatheterführungsdrahtsystem durch das Einbringen von Spiralen und Kleber in die Feedergefäße durchgeführt. In der Angiographie zeigte sich die Läsion weitgehend vom Kreislauf isoliert.

Zwei Tage nach der Embolisierung wurde die Malformation von frontal nach occipital radikal exzidiert (siehe Abb. 23 A und B). Es entstand ein 25x16cm großer Defekt, welcher mit gesticheltem Spalthauttransplantat vom linken Oberschenkel gedeckt werden konnte. Das Präparat wurde an die Pathologie gesandt, die die Verdachtsdiagnose einer arteriovenösen Malformation bestätigte.

Eine postoperative MR-Angiographie lieferte keinen Hinweis auf Reste der Malformation und es konnten auch keine Feedergefäße mehr festgestellt werden.

Im Anschluss konnten die Rekonstruktion des Haarkleides und die Behandlung der narbigen Alopezie mit Expanderimplantation geplant werden. Im Zuge der ersten Expanderimplantation wurden zwei rechteckige Expander mit einer Größe von 13,7x7,1cm und einem Füllungsvolumen von 550cm³ implantiert (siehe Abb. 23 C), wobei Höhlen für die Ventile oberhalb des linken Ohres und im Nackenbereich geschaffen wurden. In regelmäßigen Abständen kam es anschließend zur Füllung der Expander mit Kochsalz. Leider entstand etwa zwei Monate nach der Implantation eine Wunddehiszenz mit Expanderperforation, die operativ saniert werden musste. Etwa vier Wochen später wurden beide Expander zuerst entleert und dann zusammen mit den Ventilen und einem Teil der zuvor transplantierten Spalthaut entfernt. Der entstandene Defekt konnte mit der expandierten Kopfhaut gedeckt werden, sodass nun etwa die Hälfte der zuvor von narbiger Alopezie bzw. Spalthaut bedeckten Fläche mit behaarter Kopfhaut versorgt war. Die

Kopfhaut heilte gut ein und die Narben zeigten sich in den Kontrolluntersuchungen stets blande.

Ein Jahr nach der ersten Expanderimplantation fand eine neuerliche Implantation zur Deckung der verbliebenen unbehaarten Kopfhaut statt. Im Zuge dieser Operation wurden insgesamt drei Expander im Bereich der Stirn und parietooccipital implantiert. Der erste Expander kam an der Stirn sowie dem behaarten Frontalbereich rechts zu liegen und hatte eine Größe von 6x5cm, direkt dahinter wurde der zweite Expander, ebenfalls rechteckig, implantiert. Zuletzt wurde der dritte Expander mit einer Größe von 10x5cm occipital eingebracht. Bei der Explantation der Expander zwei Monate später blieb ein 10,5x3cm großes Areal bestehen, das nicht durch expandierte Haut gedeckt werden konnte. Im Zuge dieser Operation gelang es jedoch die Stirn-Haar-Grenze rechtsseitig wiederherzustellen und die Narbe im Stirnbereich konnte mit behaarter Kopfhaut versorgt werden.

Bei einer neuerlichen Expanderimplantation 2009 kam es zur Implantation eines rechteckigen Expanders mit einem Füllungsvolumen von 250cm³ parietal und eines elliptischen Expanders mit einem Füllungsvolumen von 50cm³ occipital. Im Zuge der Expanderentfernung zwei Monate später wurden unter Bildung eines Rotationslappens und mithilfe der expandierten Kopfhaut das restliche Narbenareal bzw. die mit Spalthaut versorgten Stellen durch behaarte Kopfhaut ersetzt.

Eine Kontrolluntersuchung zeigte, dass noch Narbenareale vorhanden waren und es wurde eine Verkleinerung des Narbenareals im Temporal- und Parietalbereich durch fraktionierte Exzision sowie eine Vorverlegung des Haaransatzes linksseitig, eine Rückverlegung des Haaransatzes rechtsseitig und eine Augenbrauenhebung rechts in sechs Monaten geplant. Die zu diesem Zeitpunkt veranlasste MR-Angiographie zeigte keinerlei Befundänderung zur Voruntersuchung; es konnte keine Malformation mehr festgestellt werden.

Um die Alopezie an der linken Stirnseite zu decken, musste ein 10x5cm großer, rechteckiger Expander frontoparietal eingebracht werden. Ein weiterer sichelförmiger Expander mit einer Länge von 10cm wurde parietooccipital implantiert. Nach zweimonatiger regelmäßiger Füllung mit Kochsalzlösung konnten die Expander erneut operativ entfernt werden. Zuerst wurde der occipital gelegene Expander entfernt, die ebenfalls parietooccipital gelegene Narbe exzidiert und der entstandene Defekt mit der expandierten Haut gedeckt. Anschließend wurde der frontale Expander entfernt, die in diesem Bereich bestehende Narbe exzidiert, die Stirn-Haar-Grenze rekonstruiert und die rechte Augenbraue etwas angehoben (siehe Abb. 23 D).

Bei der letzten Kontrolluntersuchung zeigten sich die Narben noch leicht hypertroph und gerötet, die Kopfhaut schien insgesamt noch gespannt. Es wäre möglich den linken

Frontalbereich durch eine Haartransplantation zu behandeln, wobei in der gleichen Sitzung auch die linke Augenbraue noch etwas angehoben werden könnte. Im rechten Occipitalbereich fand sich noch eine narbige Alopezie, die am besten durch eine neuerliche Expanderimplantation, diesmal parietotemporal gelegen, versorgt werden sollte. Da es zu diesem Zeitpunkt für eine Implantation jedoch noch zu früh gewesen wäre, wurde eine Wiedervorstellung Anfang 2012 mit einer Operation im Sommer 2012 geplant.



Abb. 23: A: Arteriovenöse Malformation, B: intraoperativer Situs nach radikaler Exzision, C: Zustand nach Expanderimplantation mit gut eingeeiltem Spalthauttransplantat, D: Zustand nach Expanderexplantation und Deckung mit vorexpanzierter behaarter Kopfhaut

Diskussion

AVM werden den hämodynamisch aktiven Gefäßfehlern zugeordnet und bestehen aus fehlgebildeten Arterien und Venen ohne dazwischen geschaltetes Kapillarnetz. [6,41] Sie befinden sich meist im Kopf-Halsbereich und oft führen Trigger zu einer Vergrößerung der Läsion (siehe Seite 50). [6,63]

Sowohl die Diagnose als auch die Behandlung einer AVM erweist sich in vielen Fällen als schwierig. Eine Vielzahl der fehldiagnostizierten Läsionen befindet sich im Stadium I nach Schober; in diesem Stadium, in dem Rötung und Überwärmung die dominierenden Symptome sind, werden AVM häufig als Hämangiom oder kapilläre Malformation verkannt (siehe Seite 50). [2,6,41,64]

Diese Fehldiagnosen können zu einer falschen Behandlung und einer Verzögerung der optimalen Versorgung der AVM mit all den einhergehenden Komplikationen führen (siehe Seite 52).

Der optimale Therapiezeitpunkt ist noch nicht ausreichend erforscht; einerseits will man gerade junge PatientInnen vor frühzeitigen Interventionen schützen und die Eingriffe, sollte es keine Komplikationen geben, bis ins Erwachsenenalter hinauszögern, andererseits zeigten Studien, dass eine Resektion in einem frühen Schobinger-Stadium die besseren Langzeitergebnisse lieferte. Die Rezidivrate war hierbei verglichen mit einer verzögerten Intervention zwar erniedrigt, jedoch immer noch signifikant erhöht. [70]

Die Kombination aus radikaler Exzision mit vorangehender Embolisation wird in der Literatur [72,73,79] als effektivste Therapieform einer AVM beschrieben. Das unterstützt die Forderung nach einem multidisziplinären Ansatz, da oft erst die Kombination mehrerer Verfahren zu einem akzeptablen funktionellen und ästhetischen Endergebnis führt. Die vollständige Entfernung des Nidus ist hierbei von höchster Wichtigkeit, da es ansonsten zur Rekrutierung von neuen Feedergefäßen und in Folge zum Rezidiv kommt. [71]

Schlussfolgerung

Die Krankengeschichte dieses Patienten spiegelt die Problematik in der Diagnostik und Therapie von AVM sehr gut wider. Auch in diesem Fall wurde die Läsion zuerst als Hämangiom fehldiagnostiziert. Nachdem die Diagnose einer AVM gestellt war, erwies sich besonders die Angiographie von Bedeutung, um das Ausmaß der Feeder abzuschätzen und zu sehen, woher diese rekrutiert wurden. In einem multidisziplinären Ansatz konnte die optimale Therapiestrategie erarbeitet werden, die Kombination aus Embolisation und radikaler Resektion der AVM führte schließlich zum Therapieerfolg. Aufgrund des Ausmaßes der Resektion waren viele Korrektur-Operationen nötig, um den funktionellen und ästhetischen Zustand weitestgehend wiederherzustellen. Gerade für Kinder und Jugendliche sind diese Vielzahl an Operationen, die häufigen Krankenhausaufenthalte und die fehlende Akzeptanz des Umfeldes eine große psychische Belastung. Aus diesem Grund wurde dem Patienten ein Psychologe zur besseren Bewältigung zur Seite gestellt. Die vollständige Wiederherstellung des Haarkleides ist noch nicht abgeschlossen, auf den

Patienten kommt eine Reihe von weiteren Operationen zu, um ein möglichst gutes kosmetisches Ergebnis zu erzielen.

Fall 2

Die damals 30-jährige Patientin stellte sich aufgrund einer bläulichen Verfärbung der rechten Ohrmuschel an der Abteilung für Plastische Chirurgie des LKH Graz vor. Zuvor hatte die Patientin bereits mehrere Abteilungen (Dermatologie, HNO, Plastische Chirurgie) in einem benachbarten Bundesland aufgesucht, es konnte ihr jedoch dort nicht zufriedenstellend geholfen werden.

Im Zuge der ambulanten Vorstellung berichtete die Patientin, dass die Verfärbung des rechten Ohres bereits seit der Geburt bestanden hätte und etwa ein Jahr zuvor eine weitere erbsengroße bläuliche Missfärbung des Ohres aufgetreten sei. Bei der anschließenden Untersuchung zeigte sich die Ohrmuschel leicht verdickt, das gesamte Ohr bläulich verfärbt und es waren teleangiektatische Gefäßveränderungen retroauriculär und an den oberen zwei Drittel der Ohrmuschel erkennbar. Wie von der Patientin zuvor berichtet, bestand auch eine etwa erbsengroße bläuliche Hautveränderung im Bereich des Winkels zwischen oberem Ende der Helix und Antihelix. In der Occipitalregion fand sich im Bereich der Arteria occipitalis eine Schwellung mit tastbarer Pulsation.

Eine MR-Angiographie zeigte eine arteriovenöse Gefäßmalformation im Bereich der rechten Ohrmuschel sowie der gesamten occipitalen Region mit Einbeziehung der Meningen, des Os occipitale und der Weichteile.

Nach Absprache mit den Neurochirurgen wurde ein Termin für die Embolisation und eventuell anschließende Exstirpation vereinbart, bezüglich der Gefäßveränderungen an der Ohrmuschel wurde eine Laserung an der Dermatologie zu einem späteren Zeitpunkt angedacht. Im Frühjahr des Folgejahres konnte die Embolisation ohne Komplikationen durchgeführt werden, die Patientin wurde jedoch aufgrund von plötzlich aufgetretenen Schmerzen am rechten Ohr bereits eine Woche nach dem Eingriff erneut in der Ambulanz vorstellig; es war zu einer Blasenbildung gekommen. Das gelbliche Sekret wurde aus den Blasen entleert, ein Abstrich abgenommen und die Patientin mit Augmentin antibiotisch anbehandelt. Bei einem anschließenden Kontrolltermin befanden sich die zuvor bestandenen Läsionen bereits in Abheilung und es ließ sich keine Pulsation im occipitalen Bereich mehr feststellen. Es wurde eine MR-Angiographie-Kontrolle vereinbart und die Patientin für eine Laserung zur Aufhellung mittels Farbstofflaserung ($3\text{J}/\text{cm}^2$, 7mm) an der Dermatologie vorgestellt.

Zwei Jahre nach der Embolisation klagte die Patientin über Kopfschmerzattacken mit klopfendem Schmerzcharakter und einem Druckgefühl hinter dem rechten Auge. In einer

MR-Angiographie zeigten sich verstärkt geschlängelte Arterien occipital sowie nuchal; die Feedergefäße schienen eine Embolisation möglich zu machen und so fand diese statt.

2006 wurde im Zuge einer weiteren Kontrolle eine MR-Angiographie durchgeführt, in der sich erneut einige arterielle Feedergefäße aus der Arteria carotis externa zur Malformation zeigten, des Weiteren war eine vergrößerte Vena jugularis externa als Hauptdrainage ersichtlich. Es zeigte sich jedoch auch eine deutliche Verkleinerung der vaskulären Fehlbildung zum Vorbefund.

Bei einer neuerlichen Sitzung der Interdisziplinären Arbeitsgruppe für angeborene Gefäßanomalien-Graz (IAAGG) 2009 wurde die Patientin erneut aufgrund einer neu aufgetretenen occipitalen Schwellung vorgestellt. Am rechten Ohr war nach mittlerweile zweimaliger Embolisation keine Gefäßzeichnung mehr sichtbar, die von der Patientin mitgebrachten MR-Bilder zeigten keine wesentliche Zunahme der Feedergefäße, jedoch Feeder im Occipitalbereich, wo auch eine Schwellung ersichtlich war. Man entschied sich für eine neuerliche Embolisation der arteriovenösen Malformation mit eventueller anschließender Resektion und Deckung des entstandenen Defektes durch ein Spalthauttransplantat. In einem zweiten Schritt sollte sechs Monate nach der Resektion die Rekonstruktion des Haarkleides unter Einsatz von zwei Expandern stattfinden. Im Rahmen der Embolisation zeigten sich im Angiogramm zahlreiche, die Malformation versorgende Äste aus der rechten Arteria occipitalis, die mit 150-500µm PVA Partikeln reembolisiert wurden. Danach konnte keine signifikante Versorgung der Malformation mehr nachgewiesen werden, es waren jedoch noch kleine diffus vorliegende Restfeeder erkennbar. Einige Tage nach der Embolisation wurde der arteriovenöse Gefäßfehler exzidiert, wobei das Periost bestehen blieb, da es nicht von der Malformation betroffen war; lediglich einzelne zum Knochen ziehende Gefäße mussten mit dem Kauter verödet werden. Durch die Resektion entstand ein 12x8cm großer Defekt, der durch ein Spalthauttransplantat vom rechten Oberschenkel gedeckt werden konnte. Das an die Pathologie versandte Material wurde untersucht und die Verdachtsdiagnose einer arteriovenösen Malformation bestätigt.

Im Folgejahr kam es zu einem occipital gelegenen Rezidiv der Gefäßfehlbildung und es wurde neuerlich eine Embolisation durchgeführt, in deren Rahmen die Angiographie Feeder aus der rechten Arteria vertebralis und der rechten Arteria carotis externa sowie in geringerer Ausprägung auch aus der linken Arteria vertebralis und der linken Arteria carotis interna zeigte. Es wurden multiple Feeder mit Partikeln (150-250 und 250-350µm) embolisiert. Die drei Gefäßfeeder über die Arteria vertebralis rechts, die in der Kontrollangiographie noch vorhanden waren, sollten einen Monat später im Zuge einer

weiteren Embolisation embolisiert werden. Bei der neuerlichen Embolisation einen Monat später wurde jedoch auch kein vollständiger Verschluss des Nidus erreicht. Der Katheter konnte aufgrund der stark geschlängelten und elongierten Gefäße nicht bis an den Nidus herangeführt werden, verstopfte mehrfach und riss schließlich ab. Auch ein neuer Katheter verstopfte und es konnte erneut nur eine Teilembolisation des Nidus mit Partikeln erreicht werden. Es zeigte sich in der Kontrollangiographie jedoch eine deutliche Verkleinerung der arteriovenösen Malformation. Einige Monate später erfolgte eine weitere Angiographie, in der wiederum mehrere Feeder aus der rechten Arteria vertebralis sowie aus der rechten und linken Arteria carotis externa festgestellt wurden, die mit Glubran-Kleber verschlossen werden konnten. Ein weiterer Feeder aus der linken Arteria temporalis superficialis konnte aufgrund der Länge des Gefäßes nur über Partikel behandelt werden. Die Abschlussangiographie zeigte eine vom Kreislauf abgeschlossene Malformation.

Bei einer neuerlichen Kontrolle einen Monat später fielen unter dem Spalthauttransplantat einige rötlich-livide Gefäße auf. Es wurde ein Termin zur operativen Sanierung der occipitalen knöchernen Schädeldecke in Zusammenarbeit mit den Neurochirurgen vereinbart. Im Zuge der Operation konnte der betroffene occipitale Knochenteil entfernt und der entstandene Defekt mittels Palacos-Plastik, lokaler Transpositions-lappenplastik und Spalthaut gedeckt werden. Sowohl die Lappenplastik als auch die Spalthaut heilten gut ein und es wurden kurzfristige MR- und MR-Angiographie-Kontrollen vereinbart. Bis zum heutigen Tag konnten keine signifikant durchbluteten Malformationsanteile mehr nachgewiesen werden.

Im nächsten Schritt wird das Haarkleid mittels Expanderimplantation wiederhergestellt.

Diskussion

Die Rezidivrate ist bei alleiniger Embolisation hoch, da der Nidus, wenn er nicht vollständig entfernt wird, immer neue Feeder rekrutiert. [2,71] In der Literatur wird ein Intervall von höchstens 72 Stunden zwischen Embolisation und chirurgischer Intervention empfohlen, da entzündliche Prozesse, die mit der Embolisation einhergehen, die anschließende Operation erschweren können. [71] Eine alleinige Embolisation sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine vollständige Resektion der Malformation nicht möglich ist oder den Patienten/die Patientin stark entstellen würde. Eine Studie von Allen und Mulliken et al. [70], in der das Rezidivrisiko arteriovenöser Malformationen evaluiert wurde, zeigte, dass es keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht, Alter, Größe oder Lokalisation und dem Wiederauftreten der Läsion gibt. Sie konnten jedoch nachweisen, dass die Resektion (mit oder ohne vorherige Embolisation) ein niedrigeres Rezidivrisiko

(81%) als die alleinige Embolisation (98%) zeigte. Hinzu kommt, dass bei den von Mulliken et al. durch Resektion therapierten PatientInnen das Rezidiv erst später eintrat als jenes bei PatientInnen, die eine Embolisation erhielten. In der Studie konnte des Weiteren festgestellt werden, dass Malformationen eines niedrigen Stadiums eine geringere Rate an Rezidiven aufwiesen (siehe Seite 53). Es wurde auch überprüft, ob eine wiederholte Embolisation oder mehrere Resektionen zu einem besseren Outcome führen, dies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. [70]

In der Therapie von Malformationen kommt es gelegentlich zur Progression der Läsion durch Kollateralenbildung; sollte es nicht möglich sein, den Nidus vollständig zu entfernen, wird deshalb empfohlen, bei arteriovenösen Gefäßfehlern im Stadium 1 mit einer Therapie restriktiv zu sein. Des Weiteren sollte bei der Embolisation auf Partikel zugunsten von flüssigen polymerisierenden Substanzen verzichtet werden, da erstere nur temporär zum Verschluss der Feeder führen. [20]

Von besonderer Wichtigkeit sind auch jährliche klinische Kontrollen, die durch MR-Kontrollen ergänzt werden sollten. [20]

Schlussfolgerung

Vergleicht man die in den Studien veröffentlichten Zahlen, wird klar, dass die Therapie der arteriovenösen Malformationen eine große Herausforderung darstellt. Das hohe Rezidivrisiko macht eine regelmäßige Kontrolluntersuchung mit Bildgebung unabdingbar. Da die superselektive Embolisation mit anschließender radikaler Resektion die besten Langzeitergebnisse lieferte, sollte sie, wenn möglich, als Therapie angestrebt werden.

Ein multidisziplinärer Ansatz scheint in Anbetracht der Komplexität dieses Krankheitsbildes durchaus notwendig, um die optimale Betreuung der PatientInnen zu gewährleisten.

Literaturverzeichnis

- 1 Werner JA., Eivazi B., Folz BJ., Dünne AA. „State of the Art“ zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2006; 85: 883–891
- 2 JJ Marler, JB Mulliken. Vascular Anomalies. In: SJ. Mathes, editor. *Plastic Surgery. Volum V. Tumors oft the Head, Neck and Skin.* 2nd ed. Saunders; 1988. p. 19-68.
- 3 Loose DA., Weber J., Angeborene Gefäßmißbildungen. *Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Hämangiomen und Gefäßmalformationen (Angiodysplasien).* Band 21. Nordlanddruck GmbH; 1997.
- 4 Enjolras O., Wassef M., Chapot R. *Introduction: ISSVA Classification.* 1st ed. New York: Camebridge University Press; 2007.
- 5 Mulliken JB., Young AE. *Vascular Birthmarks Hemangiomas and Malformations.* 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988.
- 6 Enjolras O., Wassef M., Chapot R. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations.* 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2007.
- 7 Cremer H., Kautz G. *Hämangiome. Diagnostik und Therapie in Bild und Text.* 1st ed. Springer-Verlag; 1999.
- 8 Poetke M., Berlien HP. *Klassifikation und Therapie. Infantile Hämangiome und andere kongenitale vaskuläre Tumore des Säuglings- und Kleinkindesalters (Teil1).* *Handchir Mikrochir plast Chir* 2009; 41(2): 88-99.
- 9 Puttgen KB., Pearl M, Tekes A., Mitchell SE. *Update on pediatric extracranial vascular anomalies of the head and neck.* *Child’s Nervous System* 2010, 26 (10): 1417-1433.
- 10 Tille JC., Pepper MS. *Hereditary Vascular Anomalies: New Insights Into Their Pathogenesis.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24: 1578-1590.
- 11 Waner M., North PE., Scherer KA., et al. *The Nonrandom Distribution of Facial Hemangiomas.* *Arch Dermatol* 2003, 139: 869-875.
- 12 Waner M., Suen JY. *Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck.* 1st ed. Wiley-Liss; 1999.
- 13 Al-Adnani A., Williams S., Rampling D., et al. *Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system.* *J Clin Pathol* 2006, 59: 1278-1282.
- 14 Blei F. *Basic science and clinical aspects of vascular anomalies.* *Curr Opin Pediatr* 2005, 17: 501-509.
- 15 Enjolras O., Mulliken JB., Wassef M., et al. *Journal of the American Academy of Dermatology* 200, 42 (2): 225-235

- 16 Peer S., Der Stellenwert der Sonografie in der Diagnostik und Therapie von Hämangiomen und vaskulären Malformationen. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2009, 41: 70-77.
- 17 Paltiel HJ., Burrows PE., Kozakewich HP., et al. Soft-Tissue Vascular Anomalies: Utility of US for Diagnosis. *Radiology* 2000, 214: 747-754.
- 18 Beck DO., Gosain AK. The Presentation and Management of Hemangiomas. *Plastic and reconstructive Surgery* 2009, 123 (6): 181-191.
- 19 Werner JA., Dünne AA., Lippert BM., Folz BJ. Optimal Treatment of Vascular Birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4 (11): 745-756.
- 20 Spendel S. Buchbeitrag 2011. Klinische Abteilung für Plast., Ästhet. u. Rekonstruktive Chirurgie, LKH Graz.
- 21 Cushing SL., Boucek RJ., Manning SC., et al. Initial Experience With a Multidisciplinary Strategy for Initiation of Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas. *Otolaryngology-Head and neck Surgery* 2011, 144 (1): 78-84.
- 22 Weibel L. Propranolol-eine neue Therapie für infantile Hämangiome. *Schweiz Med Forum* 2009, 9 (33): 571-573.
- 23 Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Hubiche T., et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008, 358 (24): 2649-2651.
- 24 Cremer HJ. Paediatric in Bildern. Propranolol Ein Meilenstein in der Behandlung problematischer Hämangiome.
URL: http://www.paediatric-in-bildern.de/bildbeitraege/Propanolol1_cremer.pdf
- 25 Léauté-Labrèze C., Dumas de la Roque E., Taïeb A. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008, 359: 2846-2847.
- 26 Hogeling M., Adam S., Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011, 128 (2): 259-266. Abstract.
- 27 Lawley LP., Siegfried E., Todd JL. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatric dermatology* 2009, 26 (5): 610-614.
- 28 Poetke M., Philipp C., Berlien HP. Flashlamp-Pumped Pulsed Dye Laser for Hemangiomas in Infancy. Treatment of Superficial vs Mixed Hemangiomas. *Arch Dermatol* 2000, 136: 628-632.
- 29 Berlien HP., Lasertherapie infantiler Hämangiome und anderer kongenitaler vaskulärer Tumore des Säuglings- und Kleinkindalters. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2009, 41: 88-99.
- 30 Waner M. Recent developments in laser and the treatment of birthmarks. *Arch Dis Child* 2003, 88: 372-374.
- 31 Werner JA., Dünne AA., Folz BJ., et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001, 258: 141-149.

- 32 Spendel S., Prandl EC., Uggowitz M., Scharnagl E., et al. Ultrasound-Navigated Interstitial Nd:YAG Lasercoagulation of Congenital Vascular Disorders. *Medical Laser Application* 2001, 16 (2): 121-127.
- 33 Demiri EC., Pelissier P., Martin D., et al. Treatment of facial hemangiomas: the present status of surgery. *British Journal of Plastic Surgery* 2001, 54 (8): 665-674. Abstract.
- 34 Mulliken JB., Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50 (6): 875-882.
- 35 O., Wassef M., mazoyer E., et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *The Journal of pediatrics* 1997, 130 (4): 631-640.
- 36 Metry D., Dowd CF., Barkovich AJ., Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2001, 139 (1): 117-123. Abstract.
- 37 Metry D., Heyer G., Hess Ch., et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics* 2009, 124 (5): 1447-1456.
- 38 Spring MA., Bentz ML. Vascular Anomalies. IN: Bentz ML., Bauer BS., Zuker RM. Editors. *Principles & Practice of Pediatric Plastic Surgery*. Quality Medical Publishing Inc. 2008. p. 127-181.
- 39 Cremer H. Vaskuläre Malformationen mit Ähnlichkeit zu vaskulären Tumoren. *Phlebologie* 2005, 34: 262-266.
- 40 Antaya RJ., Elston DM. Medscape. [homepage on the internet] Capillary Malformation. [Updated 25.Sept. 2009]. available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1084479-overview>
- 41 Garzon MC., Huang JT., Enjolras O., et al. Vascular malformations part I. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56 (3): 353-368.
- 42 Selim MM., Kelly KM., Nelson JS., et al. Confocal Microscopy Study of Nerves and Blood Vessels in Untreated and Treated Port Wine Stains: reliminary Obersavations. *Dermatologic Surgery* 2004, 30 (6): 892-897. Abstract.
- 43 Eerola I., Boon LM., Mulliken JB., Burrows PE., et al. Capillary Malformation–Arteriovenous Malformation, a New Clinical and Genetic Disorder Caused by *RASA1* Mutations. *Am J Hum Genet* 2003, 73 (6): 1240-1249.
- 44 Velazquez-Fragua R., Viano J., et al. Sturge-Weber Syndrom. Study of 55 Patients. *Can J Neurol Sci* 2008, 35: 301-307.
- 45 Berry SA., Peterson C., Mize W., et al. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Am J Med Genet* 1998, 79 (4): 319-326. Abstract.
- 46 Biesecker L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics* 2006, 14: 1151-1157.
- 47 Buckmillre LM., Richter GT., Suen JY. Diagnosis and management of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Oral Diseases* 2010, 16: 405-418.
- 48 Sangüeza O., Requena L. Pathology of Vascular Skin Lesions. *Clinicopathologic Correlations*. Humana Press Inc. 2003.

- 49** Brouillard P., Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Human Molecular Genetics* 2007, 16 (2): 140-149.
- 50** Limaye N., Wouters V., Uebelhoer M., et al. Somatic Mutations in the Angiopoietin-Receptor TIE- 2 Can Cause Both Solitary and Multiple Sporadic Venous Malformations. *Nat Genet* 2009, 41 (1):118-124.
- 51** Duncan IC. Vascular malformations part 1 - normal and abnormal vascular development. *Sa Journal of Radiologie* 2004, 8 (1): 18-22.
- 52** Hyodoh H., Hori M., Akiba H., et al. Peripheral Vascular Malformations: Imaging, Treatment Approaches, and therapeutic Issues. *Radiographics* 2005, 25: 159-171.
- 53** Van Rijswijk CS., Van der Linden E., Van der Woude HJ., et al. Value of Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging in Diagnosing and Classifying Peripheral Vascular Malformations. *AJR* 2002, 178: 1181-1187.
- 54** Dubois J., Soulez G., Oliva VL., et al. Soft-Tissue Venous Malformations in Adult Patients: Imaging and Therapeutic Issues. *Radiographics* 2001, 21: 1519-153.
- 55** Scherer K., Waner M. Nd:YAG Lasers (1,064 nm) in the treatment of venous malformations oft the face and neck: challenges and benefits. *Laser Med Sci* 2007, 22: 119-126.
- 56** Duncan IC., Fourie PA. Vascular malformations part 2-current classification of vascular malformations. *Sa Journal of Radiologie* 2004, 8 (1): 23-30.
- 57** Garzon MC., Huang JT., Enjolras O., et al. Vascular malformations part II: Associated syndromes. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56 (4): 541-564.
- 58** Burrows PE., Mitri RK., Alomari A., et al. Percutaneous Sclerotherapy of Lymphatic Malformations with Doxycycline. *Lymphatic Research And Biology* 2008, 6 (3-4): 209-216.
- 59** Ogita S., Tsuto T., Deguchi E., et al. OK-432 therapy for unresectable lymphangiomas in children. *Journal of Pediatric Surgery* 1991, 26 (3): 263-270. Abstract.
- 60** S., Tsuto T., Deguchi E., et al. OK-432 therapy for lymphangioma in children: Why and how does it work? *Journal of Pediatric Surgery* 1996, 31 (4): 477-480. Abstract.
- 61** De Serres LM., Sie KC., Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1995, 121 (85): 577-582. Abstract.
- 62** Patel DV. Gorham's disease or massiv osteolysis. *Clin Med Res* 2005, 3 (2): 65-74. Abstract.
- 63** Enjolras O., Logeart I., Gelbert F., et al. Arteriovenous malformations: a study of 200 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2000, 127 (1): 17-22. Abstract.
- 64** Mulliken JB. Vascular Anomalies. IN: Aston SJ., Beasley RW., Thorne C. editors. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 5th ed. Lippincott-Raven; 1997. p.191-200.

- 65 Vikkula M., Boon LM., Mulliken JB., Olsen BR. Molecular Basis of Vascular Anomalies. *Trends Cardiovasc Med* 1998 (8): 281-292.
- 66 Wautier MP., Boval B., Chappey O., Enjolras O., et al. Cultured Endothelial Cells From Human Arteriovenous Malformations Have Defective Growth Regulation. *Blood-Journal of Am Soc of Hematology* 1999, 94 (6): 2020-2028.
- 67 Wang HU., Chen ZF., Anderson DJ. Molecular distinction and angiogenic interaction between embryonic arteries and veins revealed by ephrin-B2 and its receptor Eph-B4. *Cell* 1998, 93 (5): 661-664. Abstract.
- 68 Ernemann U., Kramer U., Miller St., et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *European Journal of Radiology* 2010, 75: 2-11.
- 69 Scharnagl E, Spindel S, Hellbom B, Prandl EC. 10th European Course in Plastic Surgery. *Leykam Graz* 2001.
- 70 Liu AS., Mulliken JB., Zurakowski D., et al. Extracranial Arteriovenous Malformations: Natural Progression and Recurrence after Treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2010, 125 (4): 1185-1194.
- 71 Erdmann MW., Davies DM., Jackson JE., Allison DJ. Multidisciplinary approach to the management of head and neck arteriovenous malformations. *Ann R Coll Surg Engl* 1995, 77: 53-59.
- 72 Lee BB., Lardeo J., Neville R. Arterio-venous malformation: how much do we know? *Phlebology* 2009, 24 (5): 193-200. Abstract.
- 73 Pompa V., valentini V., Pompa G., et al. Treatment of high-flow arteriovenous malformations (AVMs) of the head and neck with embolization and surgical resection. *Ann Ital Chir* 2011, 82 (4): 253-259. Abstract.
- 74 Wehner LE., Folz BJ., Argyriou L., et al. Mutation analysis in hereditary haemorrhagic telangiectasia in Germany reveals 11 novel ENG and 12 novel ACVRL1/ALK1 mutations. *Clin genet* 2006, 69: 239-245.
- 75 Siegert E., Hackert L., Offergeld Ch. Hämangiome und vaskuläre Fehlbildungen – eine interdisziplinäre Aufgabe. *Ärzteblatt Sachsen* 2000, 11: 510-513.
- 76 Waldtschmidt U., Berger S., Zachariou Z. Die Behandlung von Hämangiomen im Kindesalter. *Schweiz Med Forum* 2007, 7: 613-620.
- 77 Byung-Boong L., Bergan JJ. Advanced management of congenital vascular malformations: a multidisciplinary approach. *Cardiovascular surgery* 2002, 10 (6): 523-533.
- 78 Götte K., Nicolai T. Pädiatrische HNO-Heilkunde. 1st ed. München: Elsevier GmbH, 2010.
- 79 Zheng JW., Zhou Q., Yang XJ. et al. Treatment Guideline for Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck. *Head & Neck* 2010, 32 (8): 1088-1098.