

Diplomarbeit

**Hämangiomtherapie im Kindesalter: ein Überblick über
die Behandlungsstrategie bei unterschiedlicher
Hämangiomlokalisierung**

eingereicht von

Teuta Ameti

Geb. Dat.: 14.11.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Emir Q. Haxhija

Graz, März 2012

.....
(Unterschrift)

Eidesstaatliche Erklärung

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

Graz, März 2012

.....

(Unterschrift)

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Vorwort

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit - vor allem im Hinblick auf die Vermeidung einer ausufernden Verwendung von Pronomen - habe ich mich dazu entschlossen, alle geschlechtsbezogenen Wörter nur in eingeschlechtlicher Form – der deutschen Sprache gemäß zumeist die männliche – zu verwenden. Selbstredend gelten alle Bezeichnungen gleichwertig für Frauen.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen Menschen bedanken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv.- Doz. Dr. Emir Q. Haxhija für die Bereitstellung dieses Themas und die sorgfältige Betreuung meiner Diplomarbeit ganz herzlich bedanken.

Ein spezieller Dank gilt meiner Familie, die in allen Belangen hinter mir gestanden ist und mir durch ihren finanziellen und emotionalen Rückhalt eine schöne Studienzeit ermöglicht hat. Ein weiterer besonderer Dank ist meinem Freund gewidmet, der mich stets motiviert hat und mir immer zu Seite gestanden ist. Danke für das aufgebrachte Verständnis während stressiger Prüfungszeiten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Hämangiome sind die häufigsten Tumore des Kindesalters, - noch unklarer Ursache - deren Behandlung sich in den letzten Jahren aufgrund neuer Therapieansätze wesentlich verändert hat. Hämangiome können sowohl harmlose Verläufe mit schneller Rückbildung und keinem Bedarf nach einer Behandlung, als auch fodyoyante Verläufe mit dringendem Bedarf nach Chemotherapeutika, um das Leben des Kindes zu retten, aufweisen. Die Behandlung der Hämangiome führt häufig zu Narben, die entweder durch die operative Therapie, durch Spontanulzeration, oder nach einer anderen Behandlungsart, wie z.B. einer Lasertherapie, entstanden sind. Diese Arbeit soll eruieren, welche Behandlungsart Kindern mit Hämangiomen an den unterschiedlichen Lokalisationen zugekommen ist und wie sich die Therapiealternativen im Zeitintervall der Studie verändert haben.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Studie von 200 Patienten, die wegen Hämangiomen an der Grazer Kinder- und Jugendchirurgie stationär behandelt wurden, durchgeführt. Bei der Erfassung der Daten aus dem Zeitraum 2000-2010 wurden die Entlassungsdiagnosen, die Daten bezüglich Anamnese und der klinischen Symptomatik sowie der operativen und konservativen Therapieart während des Krankheitsverlaufes ausgewertet. Es folgen eine Darstellung der Ergebnisse mittels deskriptiver Statistik sowie ein Vergleich der Ergebnisse mit der geläufigen Literatur.

Ergebnisse: Von allen Patienten waren 187 (93,5 %) von einem infantilen Hämangiom und 10 (5 %) von einer anderen Hämangiomart betroffen. In der Gruppe der anderen Hämangiomarten entfielen 8 (4 %) auf die pyogenen Granulome und 2 (1 %) auf die kongenitalen Hämangiome. Bei 3 (1,5 %) der Kinder zeigte sich eine andere Diagnose als klinisch vermutet: exulzierter Spitznävus, lymphatische Malformation und venöse Malformation. Die Auswertung der Ergebnisse bezog sich vor allem auf die infantilen Hämangiome als größte Gruppe des Patientenkollektivs. Das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich war insgesamt 8,6:10. 176 Kinder wurden vor ihrem ersten Lebensjahr an der Klinik vorstellig, die restlichen 11 kamen nach dem ersten Lebensjahr. Die häufigsten Lokalisationen waren in der Kopf/Halsregion (61 %) gefolgt vom Stamm (19 %) und den Extremitäten (13 %). Am wenigsten betroffen war die anogenitale Region mit 6,5 %. Innerhalb des Gesichtes war das Auge am meisten (29 %) beteiligt. Die bevorzugte Therapieart bei den infantilen Hämangiomen war in 56,4 % eine Lasertherapie. Es zeigte sich jedoch ein deutlicher Abfall der Anzahl der mit Laser behandelten Kinder in den Jahren 2005

bis 2010. Die chirurgische Exzision bildet die zweithäufigste Behandlungsart mit 30,2 %, gefolgt von der systemischen medikamentösen Therapie mit 10,2 % der Kinder. Zu den angewandten Medikamenten gehören Steroide und seit dem Jahr 2009 Propranolol. Eine Kombinationstherapie wurde in 11 % der Fälle durchgeführt. Bei 170 Kindern (90 %) erfolgte die stationäre Behandlung innerhalb ihres ersten Lebensjahres, mit der Spitze der Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns von rund drei Monaten. Blutung und Ulzeration gehörten zu den zwei häufigsten Komplikationen, gefolgt von der Wundinfektion sowie anderen seltenen Komplikationen.

Schlussfolgerung: Das Gebiet der vaskulären Anomalien erlebte in den letzten Jahrzehnten wesentliche Veränderungen, welche sowohl die Diagnosestellung als auch die Therapieform betreffen. Die Einführung der Propranololtherapie im Jahre 2009 führte zur Veränderung des Therapiespektrums in dieser Studie, was mit einem Abfall der Anzahl der mit Laser behandelten Kinder einhergeht. Diese Arbeit weist weiters auf die enorme Bedeutung einer einheitlichen Klassifikation und die davon abhängige individuelle Behandlung hin. Da Hämangiome besonders das Gesicht betreffen, übernimmt das kosmetische Outcome eine wichtige Rolle. Dies könnte in Zukunft durch eine Nachuntersuchung der Patienten mittels gesonderter Studie erfasst werden.

Schlüsselwörter: Hämangiom, Behandlungsart, Lokalisation, Outcome

Abstract

Background: Hemangioma is the most common tumor of infancy but its etiology remains still unclear. This vascular tumor can have both, a harmless course with a quick regression and no need for intervention, and a fulminant life-threatening course with an urgent need for an aggressive therapy. This work represents the applied therapies at the hospital of Graz and how they have changed during the period of time in this study.

Methods: A retrospective study of 200 children with hemangiomas hospitalized at the Department of Pediatric and Adolescent Surgery in Graz during the period 2000-2010 was performed. During the acquisition of data these parameters were analyzed: the diagnosis at discharge from the hospital, the medical history including the clinical symptoms, as well as the results of the conservative or surgical therapy. The results have been analyzed by descriptive statistics and compared with the current literature.

Results: 187 patients (93,5 %) were treated due to an infantile hemangioma and 10 patients (5 %) due to other kind of hemangioma (8 x pyogenic granuloma and 2 x congenital hemangioma). Three children showed a different diagnosis in the histopathology in comparison to the clinically coded diagnosis. One of them had an ulcerated Spitznaevus, one patient had a lymphatic malformation, and the third child had a venous malformation. Further evaluation of the results refers to 187 patients with infantile hemangiomas as the largest group of the patient population. The female gender was affected more often than the male with a ratio of 10:8,6. 176 children were presented at the hospital before their first birthday. Bleeding and ulceration were among the two most common complications. The most common localization of hemangioma was in the head/neck region (61 %), followed by the trunk (19 %), extremities (13 %) and the anogenital region (6,5 %). In the face, the eye was most frequently affected (29 %). The most widely used therapy was the laser therapy, applied in 56,4 % of cases. This therapy was performed especially in the face. Surgical excision is the second most common treatment method (30,2 %) and was conducted mainly on the trunk and extremities. The systemic drug therapy was applied in 10,2 % of the patients. It is important to state that since the introduction of the treatment with propranolol in 2009, almost no child was a subject of the laser therapy. A combination therapy was performed in 11 % of cases. 170 children (90 %) received their treatment within their first year of life, while in most of them the treatment was started at the age of three months.

Conclusion: The management of children with infantile hemangiomas experienced significant changes by the introduction of the propranolol therapy in the last decade. More and more children treated with propranolol show excellent results especially in cosmetically important locations, such as the face. Also fewer children are being treated with lasers because of possible scarring. The tendency to treat misdiagnosed lesions incorrectly should be avoided by correct application of the current ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) classification and by the strengthening of interdisciplinary collaboration. This can be achieved by creation of specialized centers for the treatment of patients with vascular anomalies.

Key words: Hemangioma, Art of the therapy, Localization, Outcome

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ziel und Relevanz dieser Arbeit	1
1.2	Vaskulogenese und Angiogenese	2
1.3	Geschichtlicher Hintergrund.....	7
1.4	Klassifikation der vaskulären Anomalien.....	8
1.5	Vaskuläre Tumore	9
1.6	Infantile Hämangiome	10
1.6.1	Epidemiologie, klinische Eigenschaften und natürlicher Verlauf.....	10
1.6.2	Pathogenese	14
1.6.3	Immunhistochemische Charakteristika	17
1.6.4	Komplikationen.....	18
1.6.5	Therapieoptionen für infantile Hämangiome	22
1.7	Andere Hämangiomarten.....	32
1.8	Mit Hämangiomen assoziierte Anomalien	36
1.9	Vaskuläre Malformationen	39
2	Patienten und Methoden.....	42
2.1	Patienten	42
2.2	Methoden.....	42
3	Ergebnisse	43
4	Diskussion	60
5	Schlusswort	66
6	Literaturverzeichnis.....	67

Abkürzungen

ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies, Internationale Gesellschaft zum Studium vaskulärer Anomalien
RICH	schnell involutierendes kongenitales Hämangiom
NICH	nicht-involutierendes kongenitales Hämangiom
EPC	endothelial progenitor cells, Endothelvorläuferzellen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor, grundsätzlicher Fibroblastenwachstumsfaktor
GLUT-1	Glukose-Transporter-1-Protein
PDGF	Platelet derived growth factor
TGF- β 1	Transforming growth factor beta1
Ang	Angiopoietin
IDO	Indoleamin 2,3-Dioxygenase
FPDL	Flashlamp-pumped pulsed dye laser
KTP	Kalium-Titanyl-Phosphat
Nd:YAG	Neodymium:yttrium-aluminium-garnet laser

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vaskulogenese - Bildung der Blutinsel.....	3
Abbildung 2: Genetik der Vaskulogenese: Bildung des unreifen Gefäßplexus.....	4
Abbildung 3: Genetik der Angiogenese: Entstehung des reifen Gefäßplexus.....	6
Abbildung 4: Vorläuferläsion eines infantilen Hämangioms.....	11
Abbildung 5: Wachstumskurve eines infantilen Hämangioms, RICH und NICH.....	11
Abbildung 6: Natürlicher Verlauf eines infantilen Hämangioms	12
Abbildung 7: Kind mit multiplen Hämangiomen	13
Abbildung 8: Ulzeriertes Hämangiom am Skrotum.....	19
Abbildung 9: Hämangiom in der anogenitalen Region.....	20
Abbildung 10: Zahlreiche Hämangiomherde in der Leber	21
Abbildung 11: Lasertherapie eines Hämangioms in Proliferation.....	24
Abbildung 12: Narben nach erfolgter Lasertherapie.....	26
Abbildung 13: Chirurgische Resektion eines infantilen Hämangioms	27
Abbildung 14: Rückbildung der infantilen Hämangiome während der Propranololtherapie ..	31
Abbildung 15: Natürlicher Verlauf eines RICH	33
Abbildung 16: Klinischer Verlauf bei einem NICH	34
Abbildung 17: Darstellung eines pyogenen Granuloms	35
Abbildung 18: Patient mit PHACE-Syndrom	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Vaskulären Anomalien	8
Tabelle 2: Einteilung der Vaskulären Tumore	8
Tabelle 3: Adaptierte Einteilung der Hämangiome.....	9
Tabelle 4: Risikofaktoren bei bestimmten Tumorlokalisationen	18
Tabelle 5: Angepasste Klassifikation der vaskulären Malformationen	40
Tabelle 6: Infantile Hämangiome vs. Vaskuläre Malformationen	41
Tabelle 7: Differenzierung der Patientendiagnosen	43
Tabelle 8: Altersverteilung bei der ersten Vorstellung	45
Tabelle 9: Selten aufgetretene Komplikationen	50
Tabelle 10: Erhobene Nebendiagnosen bei verschiedenen Kindern mit Hämangiomen	53
Tabelle 11: Behandlung mit Steroidtherapie.....	55

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Lokalisation der 225 infantilen Hämangiome bei 187 Patienten	46
Diagramm 2: Differenzierung der infantilen Hämangiome im Gesicht.....	47
Diagramm 3: Ausdehnung der infantilen Hämangiome	48
Diagramm 4: Die häufigsten Komplikationen von infantilen Hämangiomen	49
Diagramm 5: Angewandte Therapiearten	51
Diagramm 6: Altersverteilung bei Beginn der Hämangiomtherapie	52
Diagramm 7: Überblick über die angewandte medikamentöse Therapie	54
Diagramm 8: Darstellung der Mono- und Kombinationstherapien	57
Diagramm 9: Häufigkeit der angewandten Therapieart zwischen 2000 und 2010	58

1 Einleitung

1.1 Ziel und Relevanz dieser Arbeit

Ist es ein Feuermal, ein Blutschwamm, ein Erdbeerfleck, ein Storchenbiss oder doch nur ein harmloser roter Punkt? Alle diese Termini der Laiensprache werden medizinisch mit dem Überbegriff vaskuläre Anomalien bezeichnet und seit dem Jahr 1982 in zwei große Gruppen klassifiziert:

- 1) Vaskuläre Tumore (Gefäßtumore)
- 2) Vaskuläre Malformationen (Gefäßfehlbildungen)

Das Krankheitsbild der vaskulären Anomalien kommt vor allem im Kindesalter vor, kann aber bis zum Erwachsenenalter problematisch bleiben.

Die zwei großen Gruppen unterscheiden sich durch das klinische Erscheinungsbild, das biologische Verhalten, den histopathologischen Befund sowie durch das Manifestationsalter voneinander. Dadurch resultieren auch die verschiedenen Therapieansätze und Behandlungsmöglichkeiten.

Der Mangel an einer allgemein akzeptierten Nomenklatur sorgte lange Zeit für Verwirrung, führte zu Fehldiagnosen und dementsprechend häufig auch zu falschen Therapieansätzen.

In der vorliegenden Studie wird das Management der infantilen Hämangiome, als eine der größten Gruppe der vaskulären Tumore, unter Berücksichtigung der typischen Wachstumsdynamik, Tumorlokalisation, Einschränkung der Organfunktion, des Patientenalters, des ästhetischen Hintergrundes sowie der Elternbesorgnis dargestellt. Nicht zuletzt entsteht die Besorgnis der Eltern auch aufgrund der Tatsache, dass infantile Hämangiome meistens im Gesicht der Kinder auftreten und Narben hinterlassen können.

1.2 Vaskulogenese und Angiogenese

Die Entwicklung des Herz-Kreislaufsystems, als erstes funktionierendes Organsystem des Embryos, beginnt sehr früh in der Embryogenese und setzt sich in der postnatalen Zeit fort. Im Rahmen der Gefäßentwicklung gibt es zwei wichtige Prozesse: die Vaskulogenese und die Angiogenese. Während der Vaskulogenese entsteht ein primitiver Gefäßplexus aus den Endothelvorläuferzellen (EPC: endothelial progenitor cells, Angioblasten). Dieses Gefäßlabyrinth ist mit dem Herz verbunden und füllt sich nach dem ersten Herzschlag mit Blut auf. Es handelt sich dabei um die primäre Zirkulation, welche gegen Ende der dritten Gestationswoche entsteht [1, 2, 3, 4]. Unter dem Begriff Angiogenese versteht man die Entwicklung der neuen Gefäße aus den schon bestehenden Gefäßen. Es kommt zur Bildung eines reifen Gefäßplexus mit formierten Kanälen [5]. Die Angiogenese ist ein Prozess, welcher auch später im Erwachsenenalter bei der Wundheilung und der Wiederherstellung des Blutflusses eines zerstörten Gewebes eine Rolle spielt [4].

Vaskulogenese

Die hämatopoetischen Zellen und Endothelzellen sind hauptsächliche Zellbestandteile des Herz- Kreislaufsystems und entstehen aus mesodermalen Vorläuferzellen. Sie werden Hämangioblasten genannt [1, 2, 3, 5]. Diese bilden isolierte Zellansammlungen, sogenannte „Blutinseln“ [5]. Die inneren Zellen entwickeln sich zu den hämatopoetischen Vorläuferzellen und die äußeren Zellen bilden die Endothelvorläuferzellen, welche endothelial progenitor cells (EPC) oder Angioblasten genannt werden [5] (Abb. 1).

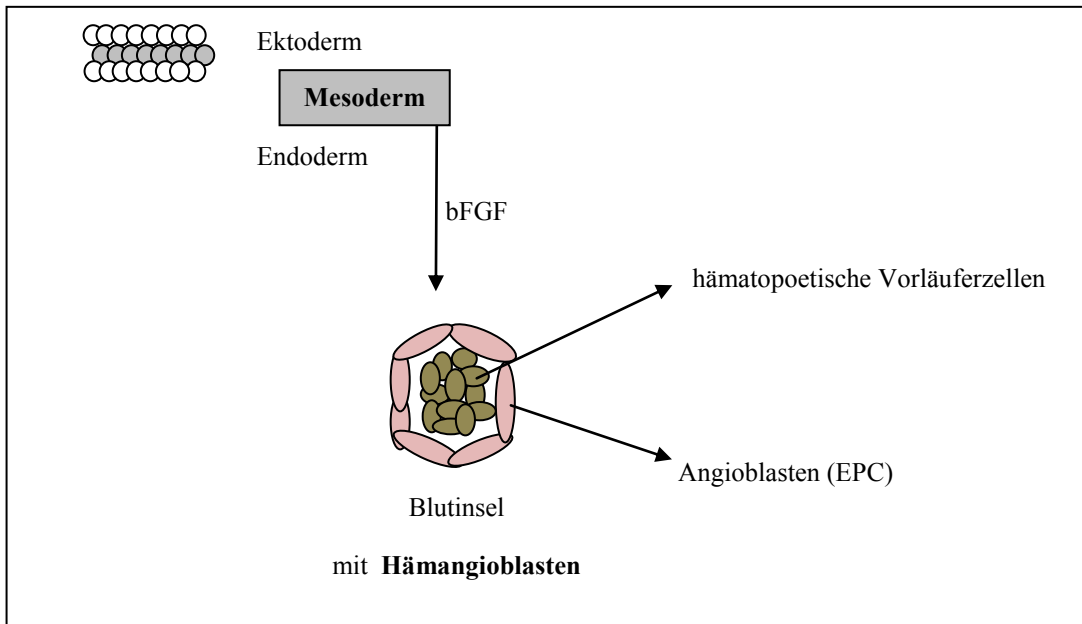


Abbildung 1: Vaskulogenese - Bildung der Blutinsel

Angiogenese

Die Angiogenese ist für die Herstellung des reifen Gefäßsystems aus den primitiven Gefäßkanälen der Vaskulogenese zuständig. Es gibt zwei unterschiedliche Mechanismen für die Bildung der neuen Gefäße: mit oder ohne Aussprossung. Kleine Gefäße entstehen durch Aussprossung aus größeren Gefäßen, während bei der Intussuszeption (Invagination) die vorhandenen Gefäße von außen durch Perizyten und Extrazellulärmatrix zweigeteilt werden [5,8].

Genetik der Gefäßbildung

Die Bildung des Gefäßsystems wird durch eine Vielzahl von positiven und negativen Signalmolekülen beeinflusst. Viele von diesen, vor allem parakrin sezernierten Signalen sind Proteine, welche als Liganden an die transmembranären Tyrosinkinaserzeptoren (RTK's – Receptor Tyrosine Kinases) binden [5].

Eine Gleichgewichtsstörung der Wachstums- und Inhibitorfaktoren der Angiogenese kann zu einer exzessiven Angiogenese (Krebs, diabetische Retinopathie, rheumatoide Arthritis) oder zu einer insuffizienten Angiogenese (KHK, Infarkt, gestörte Wundheilung) führen.

Eine unkontrollierte Angiogenese kann auch Psoriasis und die infantilen Hämangiome verursachen [4].

Unter den Faktoren, die eine positive Wirkung auf die Entwicklung des Gefäßsystems haben, zählt man: die VEGF-Gruppe (Vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), TGF- β 1 (transforming growth factor beta1), Tie1- und Tie2-Rezeptoren, Angiopoietin (Ang1 und Ang2), Fibronectin, α 5-Integrin sowie PDGF (Platelet-derived growth factor) [5, 8, 10].

Innerhalb dieser Vielzahl an Faktoren übernimmt die VEGF-Familie eine zentrale Rolle in der Regulierung der Vaskulogenese und Angiogenese und ist zugleich die am besten dokumentierte Gruppe. Es gibt drei Isoformen aus der VEGF-Familie, wie VEGF-A, VEGF-B und VEGF-C, die mit spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptoren interagieren. Diese Signalmoleküle entfalten ihre Wirkung sowohl in der Vaskulogenese als auch in der Angiogenese [10]. VEGF-R1 (flt-1) und VEGF-R2 (flk-1) sind zwei Rezeptoren aus der Familie der VEGF, welche von Angioblasten aber auch von Endothelzellen exprimiert werden (Abb. 2).

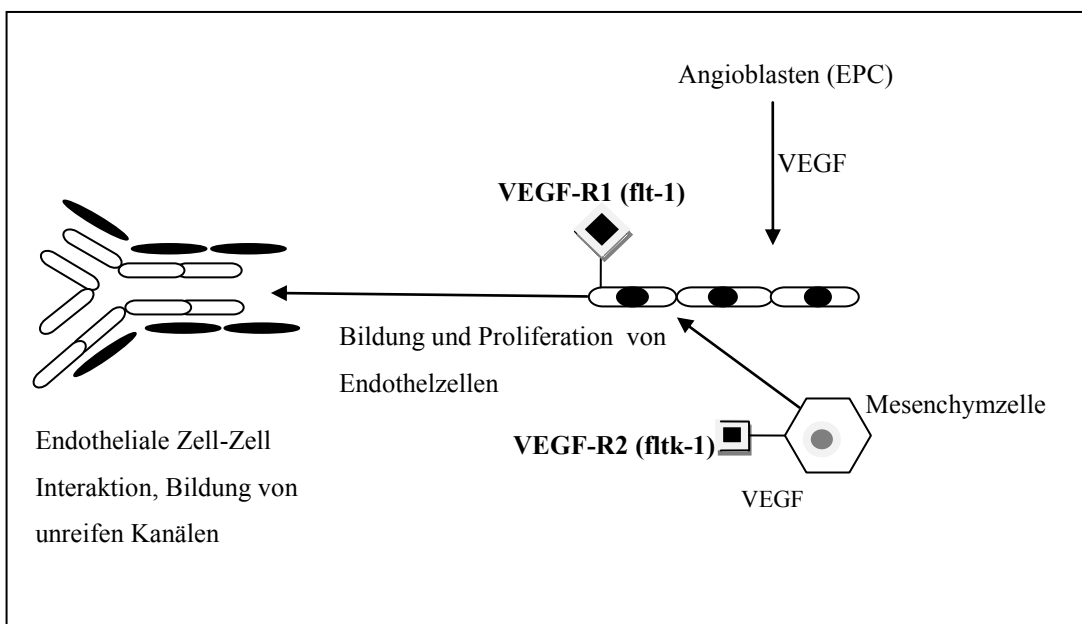


Abbildung 2: Genetik der Vaskulogenese: Bildung des unreifen Gefäßplexus

Studien an 8,5 Tage alten Mäuseembryonen zeigten, dass das Fehlen von VEGF-R2 zu einer Entwicklungsstörung der Endothel- und der hämatopoetischen Zellen und dadurch auch zum Tod der Frucht führte. Im Gegensatz zu VEGF-R2 bildeten sich beim VEGF-R1-Mangel normale Endothel- und hämatopoetische Vorläuferzellen; die Bildung von funktionellen Gefäßkanälen war jedoch nicht möglich. Weitere Studien zeigen, dass die Wirkung von VEGF sehr früh in der Vaskulogenese erfolgt. VEGF-Faktoren führen während der Vaskulogenese zur Zell-Zell-Interaktion, Proliferation und Migration der Endothelzellen. Das Verhindern der Apoptose sowie die Bildung von tubulären Gefäßkanälen sind weitere Effekte dieser Signalmoleküle [5,10].

Es wurde gezeigt, dass auch Sauerstoff einen wesentlichen Einfluss auf die Regulation der Expression des VEGF hat. Studien an der Vaskularisation der Retina zeigten, dass eine Hypoxie zur Aktivierung von VEGF in den Astrozyten führte. Diese Aktivitätssteigerung erfolgte in Folge einer erhöhten Transkription, ausgelöst durch die Gruppe der hypoxia-induced Faktoren (HIF-1 β , HIF-1 α , und HIF-2 α) [3].

Ein weiterer wichtiger Faktor, welcher ganz früh in der Vaskulogenese die Wirkung zeigt, ist das bFGF. In vitro Untersuchungen zeigen, dass bFGF wahrscheinlich eine Rolle in der Differenzierung der mesodermalen Zellen zu Hämangioblasten sowie der Formierung von Blutinseln spielt [8, 9, 10] (Abb. 1).

Weiters gibt es eine sekundäre Familie aus den Tyrosinkinaserzeptoren, genannt tie-1 und tie-2, die ebenso eine wichtige Rolle in der Angiogenese spielen. Diese interagieren mit Ang1 und Ang2, welche als Liganden fungieren. Zusammen mit anderen vaskulären Faktoren (VEGF, PDGF und TGF- β 1) kommt es zur Erhaltung der reifen und Entwicklung von neuen Gefäßen [10] (Abb. 3).

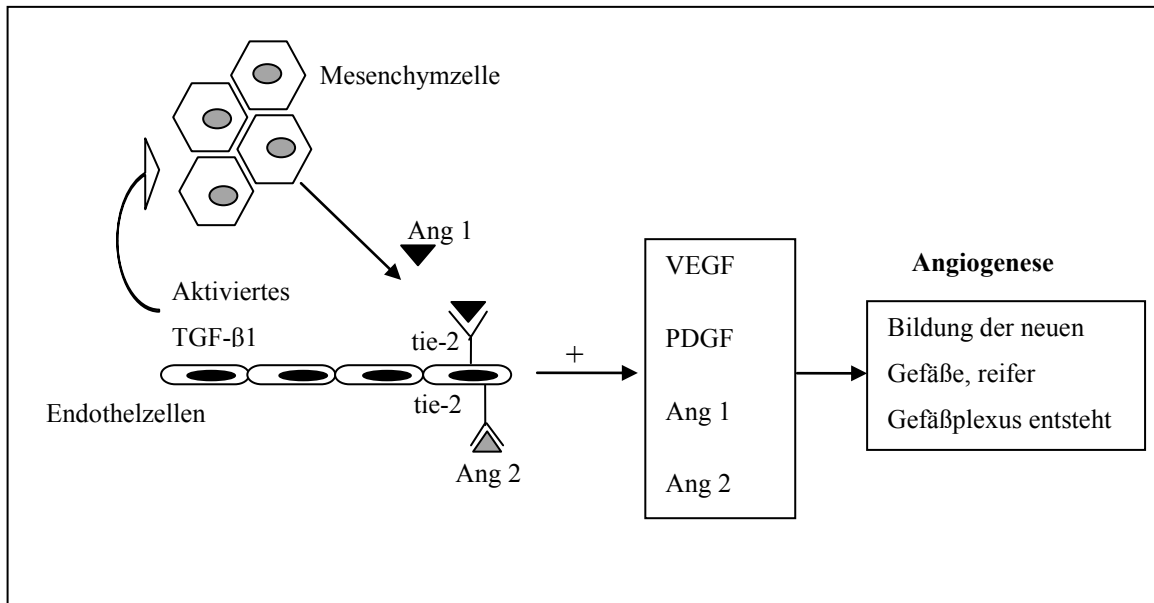


Abbildung 3: Genetik der Angiogenese: Entstehung des reifen Gefäßplexus

Die Differenzierung der Mesenchymzellen während der Gefäßbildung wird durch das TGF- β 1 stimuliert. Dadurch entstehen Perizyten, Muskelzellen und eine Veränderung der Extrazellulärmatrix findet statt. Studien an Mäusen zeigen, dass das Fehlen von TGF- β 1 zu einer verzögerten Vaskulogenese bis hin zu einem völligen Fehlen der Gefäße führt [5].

Während der Gefäßbildung spielt die Interaktion zwischen den Endothelzellen mit der Extrazellulärmatrix eine wesentliche Rolle. In der Extrazellulärmatrix stimulieren TGF- β 1 und Typ I Kollagen gemeinsam die Bildung und Teilung der Gefäßkanäle. Die Endothelzellen besitzen viele Rezeptoren auf der Oberfläche, wie Proteoglykane und Proteine, die mit der Extrazellulärmatrix interagieren. Zu diesen Rezeptoren gehören auch die Integrine, welche die am meisten erforschte Gruppe darstellen [10]. Im Vergleich zu den Wachstumsfaktoren sind diese Mechanismen jedoch weniger untersucht [5]. Zu den negativen Faktoren zählt man Angiostatin, Endostatin und Thrombospondin [5, 6, 7].

Durch den in den letzten zwei Dekaden rasanten Informationszuwachs im Bereich der Embryologie und Genetik der Gefäßbildung kommt es zur Entwicklung von neuen Hypothesen über die Ätiologie der vaskulären Anomalien. Es besteht die Hypothese, dass infantile Hämangiome durch eine exzessive Angiogenese entstehen, während vaskuläre Malformationen durch eine Störung im Bereich der Umbauvorgänge der Gefäßwand zustande kommen [11]. Die kontinuierliche Erforschung der Prozesse der Vaskulogenese

und Angiogenese könnte in Zukunft neue Zugangswege in der Behandlung eröffnen. Es gibt jedoch noch zahlreiche offene Fragen über die genauen Entstehungsmechanismen der physiologischen und der pathologischen Gefäße.

1.3 Geschichtlicher Hintergrund

Lange Zeit herrschte Unklarheit über die Entstehung, den Verlauf und die Behandlungsnotwendigkeit der Menschen mit Gefäßanomalien. Immer wieder versuchten Mediziner durch unterschiedliche Beschreibungen und Klassifikationen einen Überblick über die verschiedenen Erscheinungsbilder der Gefäßanomalien zu schaffen und diese voneinander zu differenzieren.

Im Jahre 1863 unterteilte Virchow die vaskulären Läsionen - bezogen auf die mikroskopischen Kriterien der Gefäßarchitektur - in „angioma simplex“, „angioma cavernosum“ und „angioma racemosum“ [12]. Sein Schüler Wegner gliederte zusätzlich die Lymphangiome anhand histomorphologischer Kriterien in „lymphangioma simplex“, „lymphangioma cavernosum“ und „lymphangioma cystoides“ [12].

Zusätzlich wurden zur bildlichen Beschreibung der vaskulären Läsionen Begriffe wie Kirsche, Erdbeere oder Portwein je nach dem Aussehen der vaskulären Anomalien verwendet. Hämangiome der Dermis wurden entsprechend der roten Farbe und des exophytischen Wachstums als kapilläre oder Erdbeer-Hämangiome (capillary/strawberry hemangioma) bezeichnet. Subkutan liegende, bläulich durchscheinende Hämangiome wurden als kavernöse Hämangiome bezeichnet. Die Benennung kapillär/kavernös ist auch in der Beschreibung der kapillären und venösen Malformationen zu finden [13].

Erst die Arbeit von Mulliken und Glowacki im Jahre 1982 schaffte das erste Mal eine klare Übersicht über diese verschiedenen Krankheitsbilder. Anhand der biologischen, klinischen und histopathologischen Kriterien werden in dieser Klassifikation vaskuläre Anomalien in die vaskulären Tumore und die vaskulären Malformationen eingeteilt. Diese Nomenklatur wurde im Jahr 1996 von der ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) akzeptiert und zur geläufigsten Einteilung in der Literatur gewählt [11].

1.4 Klassifikation der vaskulären Anomalien

So ähnlich sich diese Läsionen im äußeren Erscheinungsbild sind, so sehr unterscheiden sie sich in ihrer Histologie, Ätiologie, ihrem klinischen Verlauf und schließlich auch in der Therapie. Die Gliederung der vaskulären Anomalien erfolgt in Tumore und Malformationen (Tab. 1).

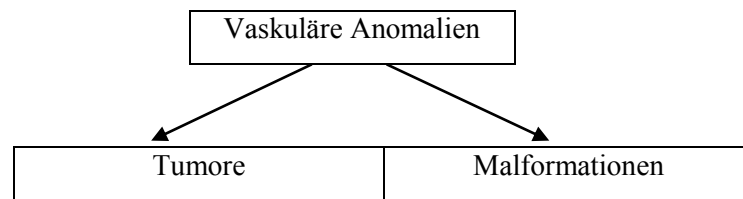


Tabelle 1: Einteilung der Vaskulären Anomalien

Die vaskulären Tumore werden weiter in die große Gruppe der Hämangiome und in die kleinere Gruppe der anderen seltenen vaskulären Tumore gegliedert (Tab. 2), wie z.B. die seltenen Angiosarkome sowie die Hämangioendotheliome (epitheloid, gemischt, retikulär, polymorph, Dabska-Tumor, Lymphangioendotheliomatose) [11].

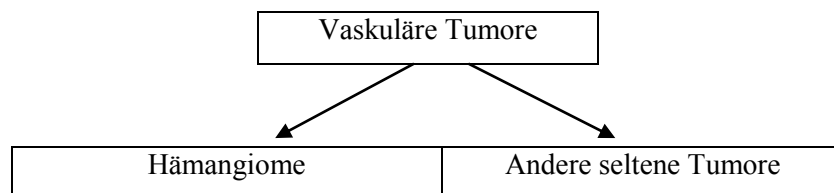


Tabelle 2: Einteilung der Vaskulären Tumore

Die Hämangiome werden wiederum in die große Gruppe der infantilen Hämangiome (98-99 %) und eine Reihe von seltenen Sonderformen der Hämangiome eingeteilt (Tab. 3).

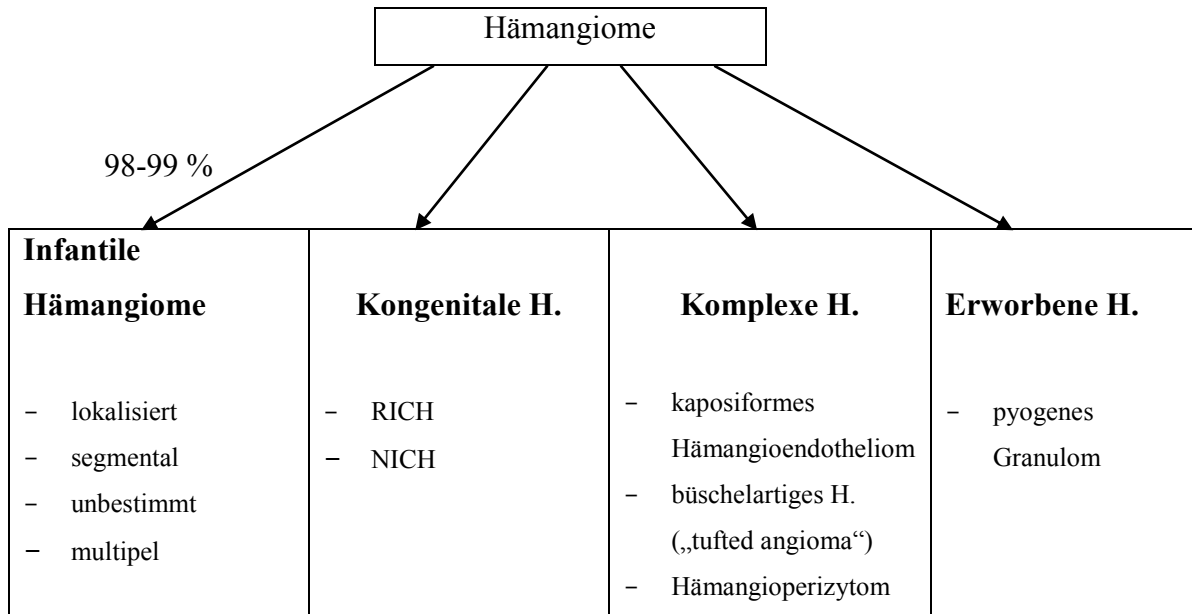


Tabelle 3: Adaptierte Einteilung der Hämangiome

1.5 Vaskuläre Tumore

Die Tabellen 2 und 3 zeigen überblicksmäßig die Einteilung der vaskulären Tumore und die der Hämangiome.

Alle Gefäßtumore haben gemeinsam, dass sie auf einer Endothelproliferation basieren. Demgegenüber stehen die vaskulären Malformationen, die als histomorphologisches Merkmal dysmorphe Gefäßkanäle ohne zelluläre Proliferation zeigen.

Hämangiome werden in infantile Hämangiome und Sonderformen der Hämangiome eingeteilt und zwar: 1) Die kongenitalen Hämangiome, 2) die komplexen Hämangiome und 3) die Gruppe der erworbenen Hämangiome.

Die infantilen Hämangiome stellen das weitaus häufigste Krankheitsbild unter den vaskulären Tumoren dar. Die besondere Wachstumsdynamik dieser Tumorart, mit dem schnellen neonatalen Wachstum und der allmählichen spontanen Rückbildung, gilt als

wesentliches Hauptmerkmal und wichtigstes Unterscheidungskriterium von den anderen vaskulären Tumoren [11].

1.6 Infantile Hämangiome

1.6.1 Epidemiologie, klinische Eigenschaften und natürlicher Verlauf

Das Wort „Hämangiom“ wurde häufig zur Beschreibung einer Vielzahl unterschiedlicher vaskulärer Läsionen verwendet. Es besteht jetzt die Einigkeit, zusätzlich ein Eigenschaftswort vor dem Wort Hämangiom zu verwenden, um eine spezifische Benennung zu erreichen [35].

Die infantilen Hämangiome sind neoplastische Proliferationen aus dem Endothel und stellen den häufigsten benignen Tumor des Kindesalters dar. Die Inzidenz liegt bei Neugeborenen zwischen 1,1 % und 2,6 %, um im ersten Lebensjahr auf bis zu 12 % zu steigen [14]. Aufgrund der fehlenden prospektiven Studien ist die Bestimmung der Inzidenz schwierig. Nach einer systematischen Literaturübersicht wird die Inzidenz mit 4 % und 5 % angegeben, die in der geläufigen Literatur oft zitierten 10 % werden verneint [36].

Im Gegensatz zu den vaskulären Malformationen, sind die infantilen Hämangiome bei der Geburt in der Regel nicht vorhanden, können aber als Präkursorläsionen, im Sinne einer weißlichen Stelle an der Haut oder einer Teleangieektasie angelegt sein (Abb. 4). Diese Tumore entwickeln sich meistens im Laufe des ersten Lebensmonats und durchlaufen eine charakteristische Wachstumsdynamik [37].



Abbildung 4: Vorläuferläsion eines infantilen Hämangioms

Typisch ist das anfänglich schnelle Wachstum mit der höchsten Proliferationsrate in den ersten 3 bis 6 Monaten, gefolgt von einer Stagnationsphase zwischen dem 6. und 9. Lebensmonat. Die meisten infantilen Hämangiome erreichen die maximale Größe mit 12 Monaten (Abb. 5).

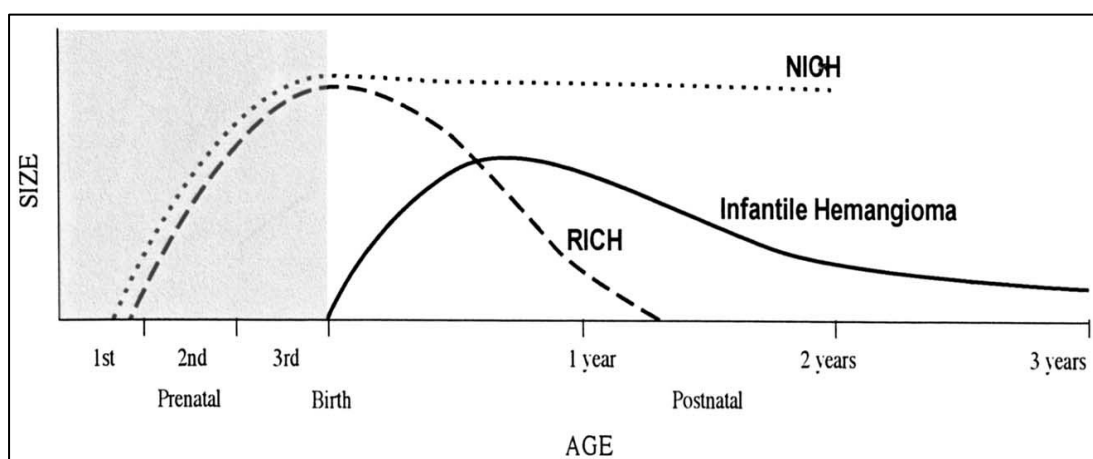


Abbildung 5 [19]: Wachstumskurve eines infantilen Hämangioms, RICH und NICH

Die Abbildung zeigt die charakteristische Wachstumsdynamik des infantilen Hämangioms. Zum Vergleich sieht man die Wachstumskurven der kongenitalen Hämangiome (RICH und NICH).

Die Involutionsphase beginnt zwischen 12 und 18 Monaten und verläuft über mehrere Jahre. 50 % der Kinder erreichen die maximale Regression mit fünf Jahren, jedoch kann die Involution bei einigen Kindern schon mit 2 bis 3 Jahren beendet sein [17]. Das infantile Hämangiom kann entweder komplett verschwinden oder fibröses Restgewebe, eine Teleangiektasie oder eine Pigmentstörung hinterlassen [29] (Abb.6).

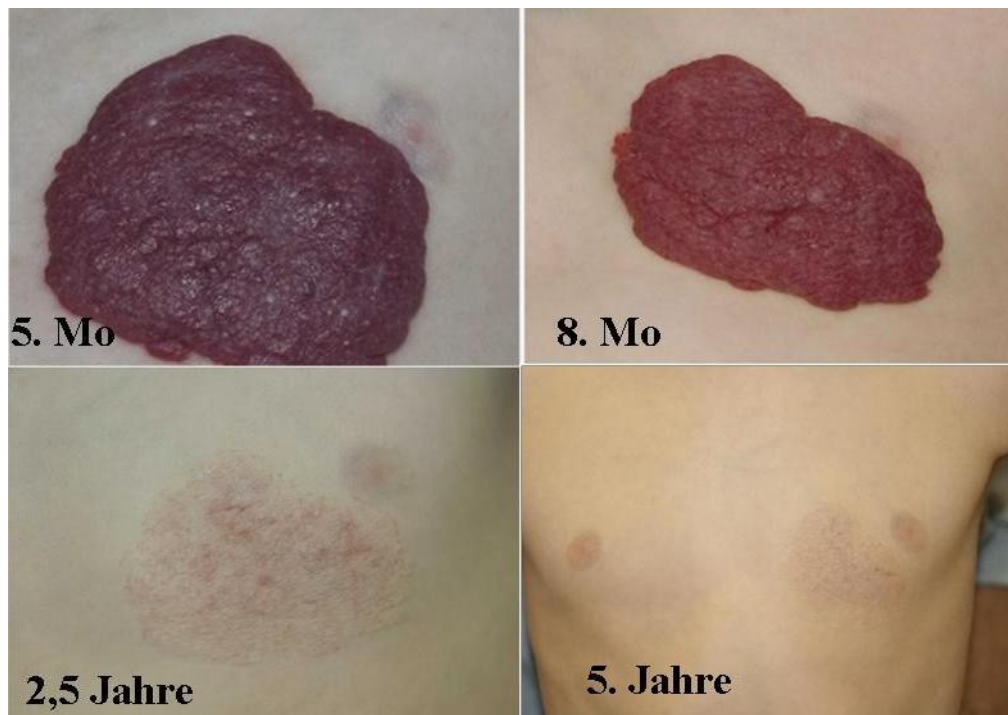


Abbildung 6: Natürlicher Verlauf eines infantilen Hämangioms

60 % aller Hämangiome sind im Kopf- und Halsbereich lokalisiert, 25 % am Körperstamm und 15 % an den Extremitäten. Typische Lokalisationen im Kopf- und Halsbereich sind Wange, Parotisloge, Stirn und die Periorbitalregion [15].

Die infantilen Hämangiome werden in: 1) lokalisierte (70 %), 2) segmentale (10 %), 3) unbestimmte (15 %) und 4) multiple (5 %) eingeteilt (Abb. 7).



Abbildung 7: Kind mit multiplen Hämangiomen

Nach der Tiefenausdehnung können IH in oberflächliche, tiefe oder gemischte Formen gegliedert werden. Hämangiome haben eine feste und elastische Konsistenz, sind nicht pulsatil, fühlen sich leicht warm an und sind schmerzlos, wenn keine Ulzeration vorhanden ist [29].

In der Literatur stößt man auf einige epidemiologische Faktoren, welche in Zusammenhang mit der Inzidenz und Entwicklung der infantilen Hämangiome beschrieben werden. Dazu gehören die höhere Inzidenz beim weiblichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 3:1 bis 5:1 sowie andere epidemiologische Charakteristika, wie: weiße Rasse (Kaukasier), Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht (weniger als 1500g), positive Familienanamnese und Kinder von Müttern nach vorausgegangenen Schwangerschaften [38, 39]. Mütter, die eine Chorionzottenbiopsie durchgemacht haben, könnten auch eine Risikopopulation darstellen [103].

1.6.2 Pathogenese

Die Pathogenese der infantilen Hämangiome bleibt weiterhin unklar [35, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Die geläufigsten Hypothesen umfassen die erhöhte angiogenetische Aktivität, den Übergang von Plazentazellen in den fetalen Kreislauf, die Gewebshypoxie als Stimulation für die Neubildung und die somatische Mutation der Stammzellen.

Der Zellbestandteil setzt sich wie folgt zusammen: multipotente Stammzellen (CD133+), Endothelzellen (CD31+), Perizyten (SMA+), dendritische Zellen (Faktor XIII+), Mesenchymalzellen mit einem adipogenetischen Potenzial und Mastzellen. Das histologische Bild eines infantilen Hämangioms besteht aus einer Ansammlung dieser Zellen, ohne dabei Gefäßkanäle zu bilden [29, 42].

Somatische Mutation

In der Studie von Boye et al. [48] werden die Hypothesen über den möglichen Entstehungsmechanismus der infantilen Hämangiome in eine intrinsische und eine extrinsische unterteilt. Die intrinsische Hypothese behauptet, dass die Zellen des Tumors von einer einzigen Vorläuferzelle abstammen. Eine mögliche somatische Mutation der Gene, welche für die Kontrolle der Proliferationsphase zuständig sind, löst die klonale Expansion der Zelle aus. Diese Zellen unterscheiden sich von den normalen Endothelzellen in ihrer Proliferationsrate. In dieser Studie wurden spezifische Marker aus Endothelzellen (vWF, E-Selektin und CD31/PECAM-1) in der Proliferationsphase isoliert und es stellte sich heraus, dass das infantile Hämangiom bei 7 von 7 Patienten klonaler Natur war. Außerdem zeigten die Zellen eine schnellere Proliferation und Migration als die normalen Endothelzellen. Diese Eigenschaften waren auch außerhalb der in vivo Umgebung zu sehen. Zusätzlich fand man heraus, dass Endostatin (ein Angiogenese-Inhibitor Faktor) die Migration in infantilen Hämangiomen überraschenderweise stimuliert. Eine mögliche Ursache ist die Genmutation der Endothelvorläuferzelle in den Genen, welche die Angiogenese kontrollieren. Anhand dieser Studie können unterschiedliche Gene bei verschiedenen Patienten von Mutationen betroffen sein.

Die Studie von Berg et al. unterstützt auch die Hypothese der somatischen Mutation der Vorläuferzelle. Untersuchungen an Hämangiomgewebe zeigten einen Genverlust (LOS: loss of heterozygosity) am Chromosom 5q, verglichen mit Markern von anderen Loci (Chromosom 5p und 9). Mutationen an dieser Stelle könnten zum Funktionsverlust von spezifischen Marker (z.B. Angiogeneseinhibitorfaktor) und Einleitung der Proliferationsphase führen [52].

Plazentarer Phänotyp

Die embryologische Abstammung der Hämangiome kommt in vielen Publikationen als Hypothese vor [53, 54]. North et al. [53] definieren das typische histologische Bild der infantilen Hämangiome auf Basis der Immunhistochemie. Die Autoren berichten, dass es sich bei infantilen Hämangiomen nicht um einfache kutane Gefäße handelt, sondern eher um einen besonderen vaskulären Phänotyp, mit einer Ähnlichkeit zu den plazentaren Gefäßen. Hämangiome teilen mit der Plazenta eine Reihe von Membranproteinen (GLUT-1, Lewis Y Antigen, Merosin, IDO) [49, 53]. Diese immunhistochemische Ähnlichkeit ist unique [37].

Trophoblasten als potenzielle Ursprungszellen bilden den Fokus der Studie von Bree et al. [54]. Die statistisch erhöhte Inzidenz von infantilen Hämangiomen nach einer Chorionzottenbiopsie während der Schwangerschaft führt zur Hypothese, dass ein ektopischer Trophoblastenfokus zur Entwicklung eines infantilen Hämangioms führen kann. Dabei wurden 12 Gewebeproben aus infantilen Hämangiomen auf zellulärer Ebene bezüglich der Expression von plazentaren Trophoblasten-Marker (Humanes Plazenta Laktogen, Plazenta Alkaline Phosphatase und Zytokeratine 7,8 und 17) untersucht. Als negative Kontrollen dienten Gewebe von pyogenem Granulom (n=6) und lymphatischer Malformation (n=4). Alle untersuchten Proben waren für die Trophoblastenmarker negativ, im Vergleich zu den positiven Ergebnissen aus zwei Gewebeproben der Plazenta. Der Einfluss einer vorausgegangenen Chorionzottenbiopsie auf das Auftreten eines infantilen Hämangioms wird auch durch die Studie von Burton et al. unterstützt [103]. Im Gegensatz dazu stellt sich in der prospektiven Studie von Haggstrom et al. [55] heraus, dass dieser Faktor keine bedeutende Rolle in der Entwicklung der Hämangiome hat.

Viele Studien erwähnen die erhöhte Inzidenz der infantilen Hämangiome bei Frühgeborenen. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang wäre der fehlende Übertritt der plazentaren antiangiogenetischen Faktoren in den fetalen Kreislauf, da der Übergang von maternalem IgG in den fetalen Kreislauf nach der 32. Schwangerschaftswoche geschieht [54].

Das Auftreten eines Plazenta ähnlichen Musters wird in der Studie von Marchuk [56] in zwei Hypothesen zusammengefasst. Eine somatische Mutation in einem der Schlüsselgene der Endothelzellen könnte die Entwicklung eines Plazentaähnlichen Tumors auslösen. Die zweite Hypothese beschreibt die Embolisation und den Übergang der maternalen Zellen in den fetalen Kreislauf. Dazu korreliert der Hinweis, dass Kinder aus Schwangerschaften mit einer Chorionzottenbiopsie häufiger infantile Hämangiome entwickeln.

Hypoxie

Ein weiterer Fokus der Forschungen ist die fetale Gewebshypoxie, welche als mögliches Triggersignal gilt [29, 46, 47]. Epidemiologische Studien beschrieben, dass eine komplizierte Schwangerschaft und ein niedriges Geburtsgewicht einen Einfluss auf die Entstehung der infantilen Hämangiome haben [55]. Auch Plazentaanomalien können einen Risikofaktor darstellen [57]. Zusätzlich wird in der Studie von Herbert et al. [46] die „anämische“ Vorläuferläsion des Hämangioms als Zeichen einer fetalen Hypoxie angenommen und somit als Stimulator für das weitere Wachstum dargestellt. Die Hypoxie führt zur Aktivierung von HIF-alpha 1 (HIF: Hypoxie-induzierter Faktor), welches in der Folge zur verstärkten Expression von VEGF und damit zu einer Zellproliferation führt [29].

Die Studie von Herbert et al. [46] hat sich mit dem Einfluss der Hypoxie auf Glukose-Transporter-1-Protein (GLUT-1) und Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO), als zwei Schlüsselproteine der Hämangiome befasst. Aus den Monozyten wurden CD14+ Zellen, die den Endothelzellen ähnlich sind, abgeleitet und untersucht. Es stellte sich heraus, dass es eine Verbindung zwischen der Hypoxie und den beiden Molekülen gibt. Die Hypoxie führt zu einer Erhöhung der Transkription und der Aktivität von GLUT-1. Die Wirkung der Hypoxie auf IDO spiegelte sich in der fünffachen Reduzierung des IDO-Proteins und der 100 fachen Reduzierung der IDO-Aktivität wider, wobei die Transkription keine

Veränderung zeigte. Die Hypoxie wirkt sich auf die Aktivierung von Immunzellen im Gewebe aus. Diese könnten Zytokine abgeben, die neben der Reoxygenierung auch die Expression und Aktivität derIDO erhöhen könnten. Die „anämische“ Vorläuferläsion des infantilen Hämangioms, als Zeichen der frühen, fetalen Hypoxie, kann der Trigger für die Proliferationsphase sein.

1.6.3 Immunhistochemische Charakteristika

Die Endothelzellen der infantilen Hämangiome zeigen - je nach Wachstumsphase - spezifische Marker. GLUT-1, ein Glukose Transportprotein, Merosin, FcγRII und Lewis Y Antigen (LeY) sind Zellmarker der infantilen Hämangiome, welche das charakteristische plazentare Phänotyp widerspiegeln und weder von einem anderen vaskulären Tumor noch von vaskulären Malformationen exprimiert werden [17]. Weitere Zellmarker sind: CCR6, IDO, LYVE-1 und CD15 [42].

Der Nachweis von GLUT-1 wird als Diagnosekriterium zur Unterscheidung von infantilen Hämangiomen von anderen Hämangiomarten oder vaskulären Malformationen herangezogen [37]. Der VEGF-Spiegel im Serum ist während der Proliferationsphase deutlich erhöht im Vergleich zur Involutionsphase, vaskulären Malformationen oder normale Kontrollen [11].

LYVE-1/CD 31, CD34 und IDO sind weitere Marker, welche in der Proliferationsphase exprimiert werden. [11, 42]. Diese werden mit fortschreitendem Alter des infantilen Hämangioms negativ und das entstandene Phänotyp zeigt eine Ähnlichkeit zu den fast normalen Endothelzellen mit einer leichten Expression von GLUT-1, Ley, FcγRII und Merosinmarker, welche bei allen Phasen der Entwicklung positiv sind [29].

Die Studie von Razon et al. [45] beschäftigt sich mit dem Switch von der Proliferations- in die Involutionsphase und dem dazugehörigen zellulären Mechanismus. Dazu wurden 16 Kinder mit infantilen Hämangiomen im Alter von 1 bis 4 Jahren untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine fünffach erhöhte Apoptose in der Involutionsphase und eine deutliche Senkung der Proliferationsrate nach dem zweiten Lebensjahr. Während der Involutionsphase exprimieren Endothelzellen Caspasen, die als Apoptosemarker gelten [29].

Auch in der Studie von Bethesda et al. wird die Apoptose als Mechanismus für die Ausführung der Involutionsphase mit typischen Marker, wie HLA-DR und ICAM-1, erwähnt [42].

1.6.4 Komplikationen

Infantile Hämangiome, die an bestimmten Lokalisationen auftreten, können mit anderen Anomalien assoziiert sein oder zu bestimmten Komplikationen führen (Tab. 4). Die meisten Komplikationen entstehen durch das schnelle Wachstum in der Proliferationsphase, daher sind eine Früherkennung sowie die Möglichkeit einer schnellen Intervention besonders wichtig [17].

Lokalisation	Komplikation
Bartregion	- Hämangiome der Larynx und Subglottis - Risiko für Stridor, Obstruktion, Atembehinderung
Anogenital, Oropharynx, Lippen	Ulzeration, Infektion, Narbe
Zervikofazial	PHACES-Syndrom
Lumbosakral	LUMBAR, Lipomyelocele, Dysraphien
Periorbital	Strabismus, Amblyopie, Astigmatismus
Nase, Lippen, Parotis	Schwache spontane Involution, Narbe
Multiple kutane Hämangiome	Viszerale Hämangiome (meistens Leber, GI-Trakt, Lunge, Gehirn und Meningen)
Hepatische und große, kutane Hämangiome	Funktionsstörung der Schilddrüse

Tabelle 4: Risikofaktoren bei bestimmten Tumorlokalisationen

Unter den häufigsten Komplikationen der Hämangiome zählen: die Ulzeration mit 16 %, Visuseinschränkung 5,6 %, Atembehinderung 1,4 %, Verschluss des Gehörkanals 0,6 % und kardiale Belastung 0,4 % [14].

Ulzerierte Hämangiome

Die ulzerierten Hämangiome verursachen Schmerzen, neigen zu Infektionen und können zu lebensbedrohlichen Blutungen führen. Aufgrund der chronischen Irritationen haben die genitalen und oropharyngealen Hämangiome eine höhere Wahrscheinlichkeit eine Ulzeration zu entwickeln (Abb. 8). Eine besondere Rolle in der Behandlung dieser Hämangiome kommt der Wundversorgung und Schmerzbehandlung zu [17].



Abbildung 8: Ulzeriertes Hämangiom am Skrotum

Periorbitale Hämangiome

Ein schnell wachsender Tumor am Augenrand kann zu bleibenden Schäden des Sehvermögens führen, auch wenn die Verlegung des Visus kürzer als zwei Wochen besteht. Dieser Zustand stellt einen Notfall dar und muss schnell beseitigt werden [17].

Subglottische Hämangiome

Hämangiome, die den Atemtrakt befallen, sind als „subglottische Läsionen“ beschrieben und sind somit im oberen Atemtrakt lokalisiert, wobei die Stimmbänder nicht betroffen sind [41].

Die obstruktive Komplikation ist ein lebensbedrohlicher Zustand und Bedarf einer schnellen Behandlung. Klinisch kann sich dieses Bild mit Heiserkeit, Stridor,

persistierendem Husten oder Zyanose zwischen der 6. und 12. Lebenswoche manifestieren. Kinder mit Hämangiomen in der Bartregion (Unterlippe, Kinn, präauriklär, Halsvorderseite) neigen zu subglottischen Hämangiomen [17]. Etwa 65 % der Hämangiome der Bartregion befallen auch den oberen Atemtrakt [41].

Anogenitale Hämangiome

Hämangiome im Bereich des Perineums und Beckens können mit Fehlbildungen, wie Hypospadie oder Analstenose vergesellschaftet sein (Abb. 9). In dieser Region kommt es häufiger zur Infektion und Ulzeration aufgrund der Konfrontation dieser Läsionen mit dem Trauma [17]. Ein Hämangiom in dieser Region sollte näher betrachtet werden, da es auch Teil des PELVIS-Syndroms sein kann. Darunter zählt man eine Reihe weiterer Anomalien, wie urogenitale Fehlbildungen, Knochendeformitäten, Myelopathien, Fehlbildungen der Arterien sowie der Niere (Siehe Kapitel 1.6).

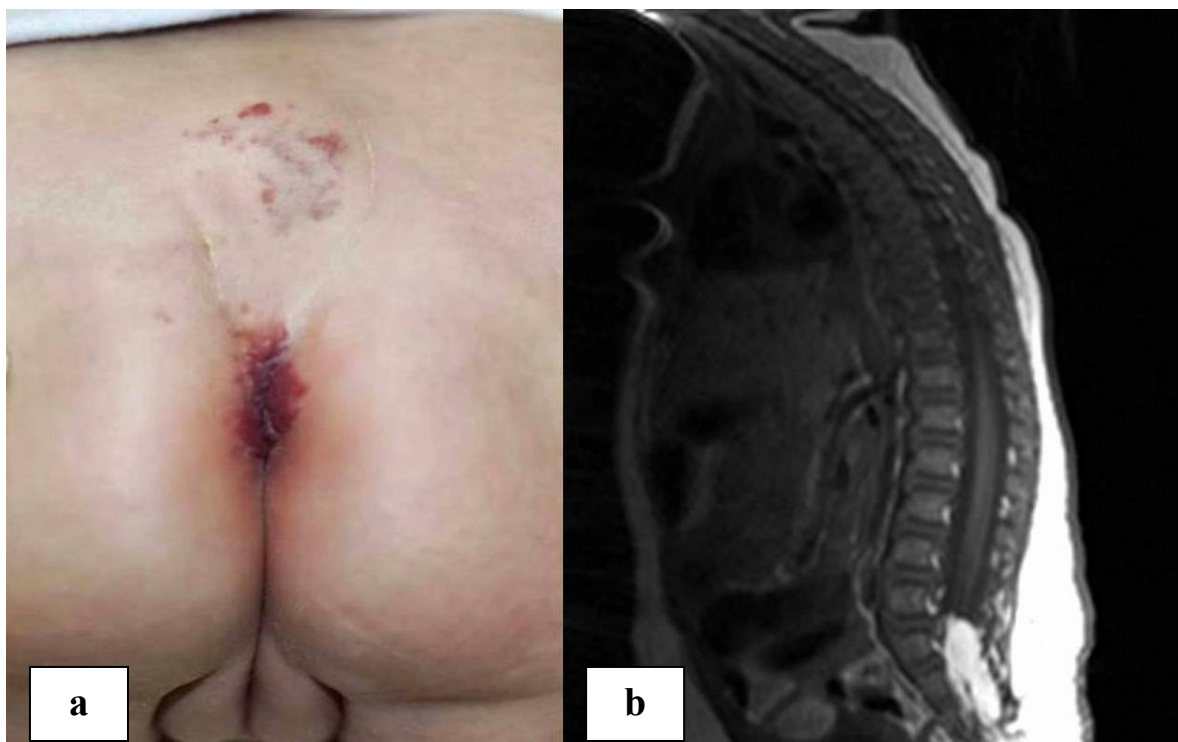


Abbildung 9: Hämangiom in der anogenitalen Region

8-Monate altes Kind mit a) infantilem Hämangiom der anogenitalen Region und b) darunterliegendem intraspinalen Tumor

Hepatische Hämangiome

Eine weitere Risikogruppe stellen die Hämangiome der Leber dar. Sie können einzeln oder multipel auftreten und zu einer Herzinsuffizienz führen (Abb. 10). Klinisch manifestiert sich das Kind postnatal mit einer Triade aus Herzinsuffizienz, Hepatomegalie und Anämie. Neben den Hämangiomen können auch arteriovenöse Malformationen dieses klinische Bild verursachen, weswegen oft weitere diagnostische Maßnahmen notwendig sind, um eine genaue Differenzierung herbeizuführen. Dieses ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen von essentieller Bedeutung.

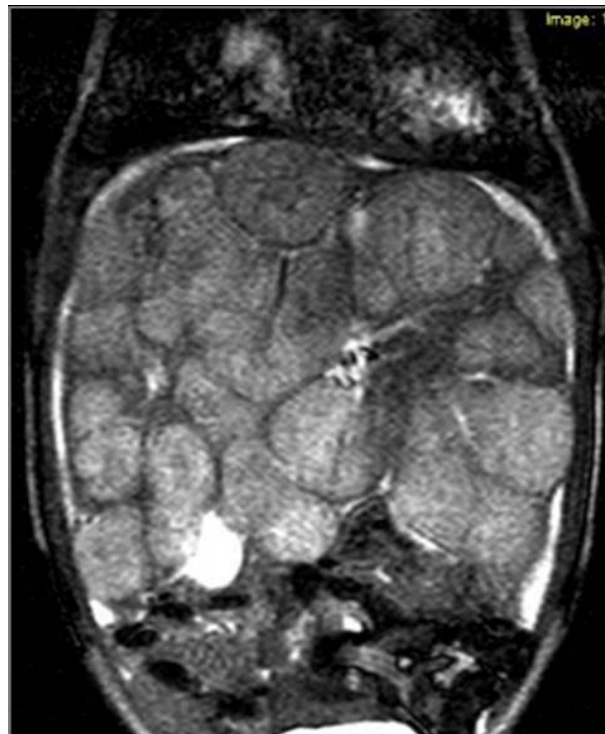


Abbildung 10: Zahlreiche Hämangiomherde in der Leber

Rund 20 % der Kinder haben mehr als ein infantiles Hämangiom. Ein Befall mit mehr als 5 infantilen Hämangiomen wird als disseminierte Hämangiomatosis definiert. Diese Kinder sind prädisponiert viszerale Hämangiome zu entwickeln. Am meisten betroffen ist die Leber, gefolgt von anderen Organen wie Gehirn, Lunge oder Darm. Eine abdominale Ultraschalluntersuchung sollte in diesen Fällen viszerale Läsionen ausschließen [17, 27].

Segmentale Hämangiome

Segmentale Hämangiome des Gesichtes brauchen eine nähere Betrachtung, da sie Zeichen für zusätzliche Anomalien bzw. Teil des PHACES-Syndroms (Kapitel 1.6) sein könnten. Neben dem Gesichtshämangiom sind weitere Fehlbildungen wie Herzfehler, Augenanomalien, Anomalien der Arterien und des Sternums, welche dieses Syndrom bilden [106].

1.6.5 Therapieoptionen für infantile Hämangiome

Aufgrund des charakteristischen natürlichen Verlaufs der Hämangiome mit der spontanen Rückbildung werden in der Literatur die Indikationen für eine Therapie und vor allem für den richtigen Zeitpunkt des Therapiebeginns kontrovers diskutiert. Aufgrund der zu erwartenden natürlichen Regression, wird eher ein konservativer Zugang zur Therapie mit häufiger Beobachtung des Wachstumsverlaufes vorgeschlagen [60].

Dennoch wird bei besonderen Tumorlokalisationen, aber auch bei drohenden Komplikationen oder besonders schnellem Tumorwachstum eine sofortige Therapie empfohlen [17, 37, 61, 62].

Laut Hochman et al. [37] kommt es bei 60 % der Kinder unter Beobachtung zur Spontanrückbildung des Tumors mit einem im Hinblick auf die Ästhetik und Funktion zufriedenstellenden Endzustand. Greene et al. [41] meinen, dass rund 90 % der Hämangiome durch Beobachtung gemanagt werden können. Diese Behauptung wird auch von anderen Studien unterstützt [63, 64]. Das Management der infantilen Hämangiome sollte ein Gleichgewicht zwischen dem „see and wait“ Prinzip und aggressiver Therapie beinhalten, um lebensbedrohliche Zustände oder Beeinträchtigung einer Organfunktion zu verhindern, wie beispielsweise den Visusverlust bei periokulärer Tumorlokalisation vergesellschaftet mit der Unmöglichkeit das Auge zu öffnen [65]. Eine Verlegung der Sehachse von weniger als zwei Wochen durch den Tumordruck auf das Auge kann schon zu bleibenden Augenschäden wie Strabismus, Amblyopie, Astigmatismus oder Ptosis führen [17].

Hämangiome im Gesichtsbereich sind auch bei fehlender funktioneller Bedrohung kosmetisch belastbar und sollen als kosmetischer Notfall in der frühen Proliferationsphase behandelt werden. Vor allem Hämangiome im Augen-, Lippen- und Nasenbereich bedürfen einer schnellen Behandlung. Dagegen können Hämangiome im Stamm- und Extremitätenbereich unter dem „see and wait“ Prinzip beobachtet werden, da die kosmetische Belastung gering ist. Diese ist jedoch subjektiv von der Perzeption der Eltern abhängig. Ausnahmen hier sind anogenitale Hämangiome wegen der Gefahr einer Ulzeration, im Fingerbereich (Tastprobleme), Zehenbereich (Schuhprobleme) und beim weiblichen Geschlecht im Brust- bzw. Dekolleté-Bereich wegen der kosmetischen Beeinträchtigung [66].

Unterschiedliche Therapien, wie flüssiger Stickstoff, CO₂-Schnee und Bestrahlung, wurden bei fehlenden Alternativen über Jahre hinweg verwendet. Diese führten zu Komplikationen, wie Ulzeration, sklerotische Narben, Gewebsatrophie, Gewebsnekrose und zu einem erhöhten Karzinomrisiko [60].

Derzeit gibt es eine Vielzahl von verschiedenen Möglichkeiten der Therapie von infantilen Hämangiomen. Dazu gehören: Beobachtung, Kryotherapie, systemische Therapie (Propranolol, Kortikosteroide, Vincristin, Interferon alpha), Kortikosteroide topisch, intraläsionale Steroide, Lasertherapie, Chirurgie, Sklerosierung und Magnesium [15, 27, 37, 65].

Da Hämangiome meistens das Gesicht betreffen, übernimmt somit das kosmetische Outcome eine wichtige Rolle in der Behandlungsentscheidung. Die Aufklärung der Eltern über die möglichen Therapieverfahren und das zu erwartende Ergebnis ist von größter Bedeutung, weil psychosoziale Faktoren sowohl die Eltern als auch das Kind belasten.

Man legt darauf Wert vor dem 3. Lebensjahr Deformitäten zu verbessern, bevor sich das Langzeitgedächtnis und die persönliche Identität zu entwickeln beginnen. Dadurch kann dem Verlust eines verminderten Selbstbewusstseins und einer psychosozialen Morbidität vorgebeugt werden [27, 78].

Lasertherapie

Bereits im Jahr 1981 berichtet die Studie von Apfelberg et al. über die Behandlung von kapillären Hämangiomen mit Argon-Laser. Seither wurden viele Studien über die Therapie dieser Läsionen mit verschiedenen Laserarten, wie Argon-Laser, Nd:YAG-Laser (Neodymium:yttrium-aluminium-garnet Laser) und FPD (Flashlamp-pumped pulsed dye Laser) veröffentlicht [101].

Die Wirkung der Lasertherapie besteht in der selektiven Photodermolyse. Das Licht unterschiedlicher Wellenlänge wird vom Hämoglobin absorbiert, wodurch die Gefäßwand erhitzt und zerstört wird [67]. Die biologische Wirkung von Lasersystemen ist von ihrer Wellenlänge, Leistungstärke und Applikationsform abhängig [68,69] (Abb. 11).



Abbildung 11: Lasertherapie eines Hämangioms in Proliferation

In der Literatur werden unterschiedliche Lasersysteme beschrieben, jedoch bezüglich der Behandlung von Hämangiomen kann man den gepulsten Farbstofflaser (FPDL) und den Nd:YAG-Laser hervorheben, da diese in vielen Studien beschrieben werden [68, 69, 37; 65, 27, 70]. Die Studie von Krause [68] stellt einen Überblick über diese zwei Systeme dar.

Der gepulste Farbstofflaser mit einer Wellenlänge von 585 nm hat eine Eindringtiefe zwischen 0,6-0,8 mm [71] und ist für oberflächige Hämangiome geeignet, die eine maximale Tiefenausdehnung von 3 mm aufweisen. Der Nd:YAG Laser gehört zu den Systemen mit einer Wellenlänge von 1064 nm und erreicht aufgrund einer Eindringtiefe von bis zu 1 cm auch tiefere Anteile eines Hämangioms. Nd:YAG Laser kann in zwei Formen appliziert werden: 1) durch die non-contact-Methode, und 2) die sogenannte interstitielle Methode, wobei nach einer Punktion mit der Nadel, die Bare Fiber durch die Kanüle vorgeschoben wird und die Laserstrahlen im Gewebe durch Direktkontakt abgegeben werden.

Die Lasertherapie zeigt die meiste Wirkung ganz am Anfang der Tumorentwicklung. Sie wird aber auch bei anderen Wachstumsphasen des Tumors eingesetzt, wie z.B. zur Entfernung einer restlichen teleangiektatischen Veränderung nach der Involution. Ein ulzeriertes Hämangiom während der Proliferation oder der Involution kann auch mittels Laser behandelt werden [62, 72, 37, 73].

Batta et al. [75] verglich in einer prospektiven Studie das kosmetische Endergebnis zwischen der frühen FPDL-Behandlung im Anfangsstadium und der reinen Beobachtung. Diese Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Gruppen. Es kam sogar zu einem erhöhten Risiko einer Hautatrophie und Hypopigmentation durch die Laserbehandlung (Abb. 12). Kritisiert wird diese Studie aufgrund des mangelnden Einsatzes der Kühlsysteme, den kleinen Leuchtfleck mit 5 mm und die niedrige Anzahl der Sitzungen in der Lasergruppe [72].



Abbildung 12: Narben nach erfolgter Lasertherapie

Clymer et al. [76] berichtete über die Behandlung von acht Patienten mit einem interstitiellen Nd:YAG-Laser und zeigt eine Größenreduktion zwischen 67 und 100 % bei fünf Patienten und 50 % Reduktion bei einem weiteren Kind mit einer durchschnittlichen Anzahl von 4,7 Behandlungen.

Chirurgische Entfernung

Die chirurgische Behandlung der Hämangiome spielt eine geringere Rolle während der Hämangiomproliferation, stellt jedoch eine wesentliche Therapieart während und nach der Involution dar [27, 37, 77]. Die starke Blutungsneigung, die Narbenbildung, die Verletzungsmöglichkeit nervaler Strukturen und die Rezidivmöglichkeit begrenzen den Einsatz dieser Therapieart vor der Involutionsphase des Hämangioms [68]. Die Indikationen während der Proliferation sind: Obstruktion (Sicht oder Atemtrakt), Deformitäten (retroaurikulär, Hornhaut, kranial), immer wiederkehrende Blutungen oder Ulzeration nach Scheitern der topischen, intraläsionalen oder systemischen Therapie (Abb. 13). Die Indikationen während der Involution sind: Verbesserung des ästhetischen

Erscheinungsbildes im Vergleich zum Ergebnis nach der Spontanregression. Konturdeformitäten, überschüssige Haut und Restgewebe sind weitere Gründe für eine chirurgische Intervention nach der Involution [78]. Rund 50 % der Hämangiome hinterlassen Narben, bzw. Restgewebe nach der Regression [27].



Abbildung 13: Chirurgische Resektion eines infantilen Hämangioms

Hämangiome im Bereich der Nase brauchen eine besondere chirurgische Zuwendung im Vergleich zu anderen anatomischen Arealen, da sie eine kosmetisch besonders empfindliche Region mit einer hohen Deformitätenrate betreffen [37, 78]. Das Hämangiom der Nasenspitze, auch Cyrano-Nase, kann zusätzlich zu einer Obstruktion der Atemwege und einer Zerstörung des Nasenknorpels führen. Die langsame Involution des nasalen Hämangioms sowie die Konturdeformitäten, welche nach der Rückbildung zurückbleiben, haben viele Chirurgen überzeugt, eine frühe chirurgische Intervention durchzuführen [107].

Glukokortikoide

Die systemische Anwendung der Steroide bildet die am häufigsten durchgeführte und die am meisten erforschte medikamentöse Therapieform der Hämangiome [68, 37, 64, 63, 17, 79]. Der genaue Wirkmechanismus ist noch unklar [80, 63, 81], jedoch könnten Vasokonstriktion, Anti-Angiogenese, die Abnahme von Mastzellen sowie der Östrogenwerte zum Ergebnis beitragen [63].

Die erste Anwendung wird Zarem und Edgerton (1967) zugeschrieben, die bei der Behandlung eines Kindes mit einer Thrombozytopenie eine Involution des Hämangioms bemerkten [68, 81, 83].

Die meisten Studien berichten von einer Startdosis zwischen 2 und 5 mg/kg Körpergewicht. Diese erfolgt über 1 bis 2 Monate, um danach die Dosis über mehrere Wochen auszuschleichen [17, 80, 64, 37]. Steroide sind vor allem in der Proliferationsphase wirksam [37, 63].

Bei den meisten Hämangiomen sind Veränderungen innerhalb von 1 bis 2 Wochen bemerkbar [17, 37, 63]. Die Studie von Enjolras et al. [64] berichtet von einer Ansprechrate von rund 30 % nach der Behandlung von 23 Patienten mit Kortikosteroiden. Es handelte sich dabei vor allem um Patienten mit alarmierenden Hämangiomen, wie Funktionsverlust der Organe (Auge) und viszeraler Befall (hepatische Hämangiome, Hämangiome der Larynx). Die Betroffenen zeigten eine dramatische Schrumpfung des Tumors. Bei 30 % der Patienten war die Therapie erfolglos und bei weiteren 40 % konnte man keinen direkten Einfluss der Steroide auf den Tumor feststellen. Eine weitere Studie berichtet über eine Ansprechrate von 70 bis 90 % nach der Steroidtherapie von großen, problematischen Hämangiomen [74].

In der Studie von George et al. [79] werden folgende Nebenwirkungen erwähnt: erhöhter Blutdruck, Immunsuppression, Gastritis, Gewichtszunahme oder -abnahme und temporärer Wachstumsstillstand. Die Studie von Boon et al. [83] berichtet nach der Auswertung von 62 Patienten folgende Nebenwirkungen: Cushing-Gesicht (71 %), Persönlichkeitsveränderungen (21 %), Magenirritation (21 %), Pilzinfektion (6 %) und reversible Myopathie (1 %). Bei 35 % der Patienten war ein Wachstumsrückstand zu sehen und bei 42 % eine Gewichtszunahme. Während der Steroidtherapie sollte die Verabreichung von Lebendimpfstoffen nicht durchgeführt werden [80].

Steroide intraläsional

Diese Therapieart wird bei kleinen, lokalisierten Läsionen eingesetzt [73, 80]. Die Injektion eines periorbitalen Tumors kann zu einem Visusverlust durch den embolischen Verschluss der Netzhautarterie führen. Laut Smolinski [17] sollen kleine, oberflächliche sowie periorale Hämangiome die höchste Ansprechrate auf diese Therapieart haben.

Interferon Alpha-2a

Interferon Alpha-2a (IFN α -2a) reduziert die Aktivität von bFGF, wodurch die Proliferation der Endothelzellen abnimmt. Es wurde in den neunziger Jahren zur Behandlung von komplizierten Hämangiomen eingesetzt, die auf Kortikosteroide nicht ansprachen. Die Dosis variierte zwischen 1 bis 3 mU/m²/Tag und die Verabreichung erfolgte über eine subkutane Injektion [84, 65, 63, 73]. Die Dauer der Behandlung lag zwischen 6 und 12 Monaten und der Wirkungseintritt zwischen 2 und 12 Wochen [65]. Es wurde von einer Ansprechrate von 40 bis 50 % berichtet [85]. Als schwerste Komplikation tritt die Neurotoxizität (bleibende spastische Diplegie und Entwicklungsrückstand) bei 10 bis 30 % der Patienten auf, wenn das Medikament vor dem ersten Lebensjahr gegeben wird [86]. Dadurch ist der Gebrauch dieser Substanz in der Hämangiom-Therapie eingeschränkt und nur als ultima ratio anzuwenden. Zu anderen Nebenwirkungen gehören: Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Depression, Hypothyreodismus, Veränderungen der Leberenzyme sowie Grippe ähnliche Symptome [84].

Vincristin

Vincristin wird ebenfalls bei komplizierten, schwerwiegenden Hämangiomen nach Scheitern von anderen medikamentösen und nicht zielführenden operativen Therapien eingesetzt. Es greift in die Mitose ein und induziert die Apoptose in vitro. Zu den Nebenwirkungen gehören: periphere Neuropathie, Verstopfung, Gelenkschmerzen, hämatologische Toxizität und die Unfähigkeit das antidiuretische Hormon zu sezernieren [84]. Enjolras et al. berichtet von einer Ansprechrate von rund 90 % [87].

Andere Therapieoptionen

Embolisation: Die arterielle Embolisation wird vor allem bei hepatischen Hämangiomen mit drohender Herzinsuffizienz verwendet, um den Blutfluss zu verhindern. Das Verfahren erfolgt unter Allgemeinnarkose und als Nebenwirkungen gelten das Verschleppen von Emboli und arterieller Spasmus [64, 88].

Bestrahlung: Diese Behandlungsmethode wird aufgrund der erhöhten Gefahr von Karzinomen der Haut, Schilddrüse und des Gehirns nicht mehr eingesetzt [65].

β-Blocker topisch: Neue Studien zeigten kürzlich die Wirkung von topischen β-Blockern auf oberflächliche Hämangiome [89].

Propranolol

Im Jahr 2008 beobachtete Labreze et al. [90] zufällig die Wirksamkeit des Propranolols bei zwei Kindern mit Hämangiomen, die wegen Beschwerden des Herzens und der Lunge das Medikament bekamen. Es folgte eine dramatische Verkleinerung der Hämangiome nach Propranololgabe.

Propranolol ist das erste Medikament aus der Gruppe der β-Blocker und wurde im Jahre 1965 auf den Markt gebracht. Diese sind kompetitive Hemmstoffe von Adrenalin, Noradrenalin oder Sympathomimetika an β-1 und β-2 Rezeptoren und werden deswegen auch als Adrenorezeptorenblocker bezeichnet. β-Rezeptoren sind an verschiedenen Organen unterschiedlich verteilt. Die Dichte der β-1 Rezeptoren ist am Herz sehr groß, somit stellt das Herz das wichtigste Zielorgan der β-Blockertherapie dar. Propranolol wird vor allem zur Behandlung von arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und koronarer Herzerkrankung eingesetzt.

Bis Ende 2008 zählte man die Glukokortikoide zur medikamentösen Therapie der 1.Wahl für die Behandlung der infantilen Hämangiome. Seit dem Erstbericht von Labreze über die Propranololwirkung bei Hämangiomen haben zahlreiche Studien von ähnlichen Ergebnissen berichtet. Sans et al. [91] berichten von einem schnellen therapeutischen Effekt nach der Propranololgabe bei 32 Kindern mit einer Dosis von 2 bis 3 mg/kg/Tag. Es kam bei allen Patienten zur sofortigen Veränderung der Farbe und des Wachstums und auch zur Kürzung des normalen Lebenszyklus eines Hämangioms. Zaher et al. [92] berichten über eine Ansprechrate von 80 % mit einer Propranololdosis von 2 mg/kg/Tag. Bei 10 % der Patienten kam es innerhalb von 24h zur Farbveränderung von dunkelrot auf hellviolett bis hellblau zusammen mit einer spürbaren Erweichung der Läsion (Abb. 14).

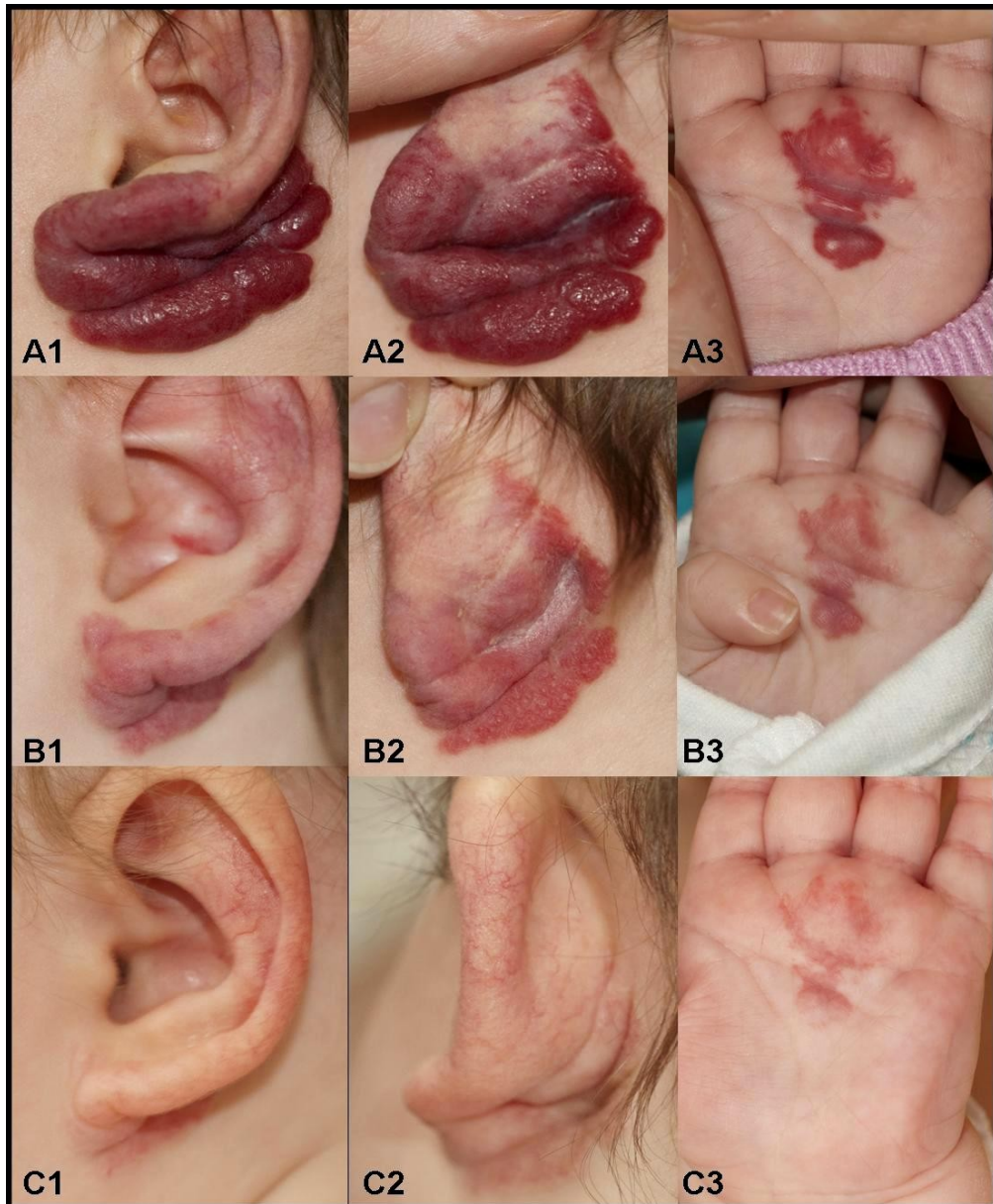


Abbildung 14: Rückbildung der infantilen Hämangiome während der Propranololtherapie

Eine kürzliche Meta-Analyse der Literatur über die Wirkung von Propranolol bei der Behandlung von Hämangiomen der Atemwege zeigte, dass Propranolol effektiver ist als andere Therapiearten, wie Steroide, Laser oder Vincristin [93]. Denoyelle et al. [94] berichtete über ähnliche Ergebnisse nach der Behandlung von zwei Patienten mit subglottischen Hämangiomen, welche auf andere medikamentöse Therapien nicht angesprochen haben. Diese Autoren befürworten die Propranololtherapie als first-line Therapie in der Behandlung subglottischer Hämangiome.

Zvulonov et al. [95] zeigt die Wirkung von Propranolol auch während der Involutionsphase. Es kommt zu einem besseren ästhetischen Outcome bei Kindern bis zum 10. Lebensjahr. Es ist unbekannt wie Propranolol die Involution der Hämangiome beeinflusst und/oder ob derselbe Mechanismus für die gesteigerte Involution während der Proliferation- und Involutionphase des „Hämangiomslebens“ verantwortlich ist. Die Studie von Holmes [90] zeigt einen Wachstumsstillstand bei 74 % der Patienten mit proliferativen Hämangiomen innerhalb von 48 Stunden und bei 97 % der Patienten innerhalb von zwei Wochen. Es gibt jedoch noch immer keine allgemein akzeptierte Einigkeit bezüglich des idealen Behandlungsschemas mit Propranolol [37, 90].

Storch und Hoeger nennen drei mögliche Wirkmechanismen: 1) Vasokonstriktion der Kapillaren des Tumors, 2) eine reduzierte Expression von VEGF-A und dadurch reduzierte Angiogenese sowie 3) die Induktion der Apoptose [96].

In den Studien wird ein eher armes Nebenwirkungsprofil der Propranololtherapie erwähnt, jedoch sind Symptome wie Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Hypotonie und Beeinträchtigung der Stimmungslage in Einzelfällen beschrieben [37, 90, 91, 92, 93, 96].

Aufgrund dieser potenziellen Nebenwirkungen wird vor Behandlungsbeginn eine kardiologische Abklärung durchgeführt. Zur Einleitung der Behandlung wird das Kind für 48 Stunden stationär aufgenommen und ein Monitoring der Vitalparameter und des Zuckerspiegels durchgeführt. Außerdem empfehlen diese Autoren eine Startdosis von 0,5 mg/kg/Tag geteilt in drei Dosen, um die Dosis langsam zu verdoppeln bis eine Tagesdosis von 2 mg/kg/Tag erreicht wird [97].

1.7 Andere Hämangiomarten

Kongenitale Hämangiome

Kongenitale Hämangiome sind bei der Geburt völlig entwickelt [24, 25], zeigen kein typisches Wachstumsmuster wie die infantilen Hämangiome und werden auf der Basis ihres klinischen Verlaufes in zwei Gruppen eingeteilt: RICH (rapidly involuting congenital hemangioma) und NICH (noninvoluting congenital hemangioma). Beide Geschlechter sind von diesen Tumoren gleich häufig betroffen (1:1), was bei infantilen Hämangiomen nicht

der Fall ist, da dort eine weibliche Prädominanz vorliegt. Ein weiteres diagnostisches Unterscheidungsmerkmal ist, dass weder RICH noch NICH GLUT-1 exprimieren, wobei die infantilen Hämangiome immer GLUT-1 positiv sind [11]. Sowohl die kongenitalen als auch die infantilen Hämangiome haben einen schnellen Blutfluss im Ultraschall. RICH und NICH sind im Ultraschall eher heterogen und können erkennbare Kalkeinlagerungen aufweisen [20].

Beide Subtypen kommen bevorzugt im Kopf- und Halsbereich sowie an gelenksnahen Regionen der Extremitäten vor (am meisten beim Knie- und Fußgelenk), haben ähnliche Größe, ähnliche violette Färbung und beide Typen treten solitär auf [11, 18, 19].

Charakteristisch für RICH ist die beschleunigte Rückbildung innerhalb der ersten 6 bis 14 Monate (Abb. 15). Aufgrund des schnellen Blutflusses kann ein RICH vor der Geburt mittels Ultraschall oder MR gesehen werden. Dabei handelt es sich meistens um Tumore des Halses und der Kopfhaut. Seltener werden Tumore an den Extremitäten pränatal gefunden [11]. Es gibt einige dokumentierte Patienten mit RICH, welche mittels pränataler Diagnostik, vor allem im dritten Trimenon, dargestellt wurden [18, 20, 21].



Abbildung 15: Natürlicher Verlauf eines RICH

NICH kann anfänglich von einem RICH nicht unterschieden werden (Abb. 16). NICH bleibt eine rasch durchflossene Läsion und weist oft arteriovenöse Fistel auf. Die Läsion zeigt häufig eine zentrale oder periphere Blässe der Haut mit Punktierungen in Form einer Teleangiektasie [19]. MR- und Angiographiebefunde zeigen Ähnlichkeit mit infantilen Hämangiomen in der Proliferationsphase.

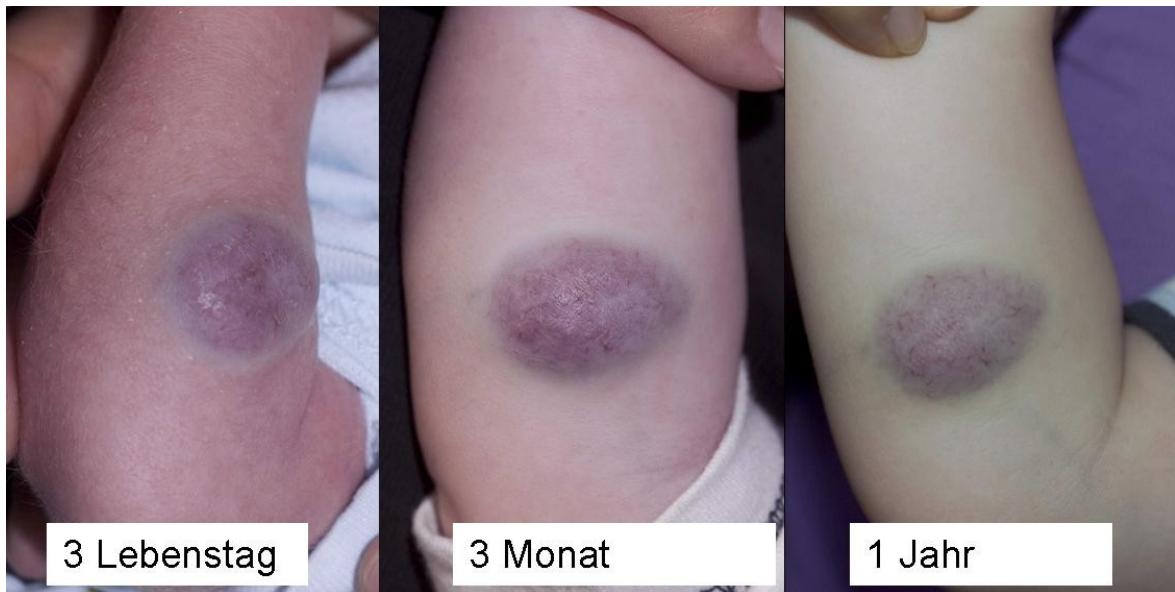


Abbildung 16: Klinischer Verlauf bei einem NICH

Komplexe Hämangiome

Das kaposiforme Hämangioendotheliom und das büschelartige Hämangiom, welches auch „tufted angioma“ genannt wird [22], sind komplexe vaskuläre Tumore, die zu einem Kasabach-Merritt Phänomen führen können, einer oft fatalen Komplikation, die immer berücksichtigt werden muss [17]. Dabei handelt es sich um eine verbrauchende Koagulopathie, die sich mit einer schweren Thrombozytopenie, hämolytischen Anämie und einer disseminierten intravasalen Koagulation manifestiert. Dadurch besteht ein hohes Risiko einer schweren Blutung. Die Behandlung erfolgt nach einer Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden, Chemotherapie, Transfusionen sowie Thrombozytenaggregationshemmer [17]. Zuletzt wurde auch Sirolimus (Rapamycin) zur Behandlung dieser Läsion verwendet [105]. Das kaposiforme Hämangioendotheliom und

das „tufted angioma“ bilden gemeinsam mit dem Hämangioperizytom die Gruppe der komplexen Hämangiome (Tab. 3).

Erworbene Hämangiome

Das pyogene Granulom ist eine schnell wachsende solitäre rote Papel (Abb. 17), welche sich innerhalb der Haut aber auch subkutan ausbreiten kann [26, 27]. Die Histologie zeigt hyperplastische, proliferierende Kapillare organisiert in lobuläre Muster, weswegen diese Läsion in der Literatur auch als lobuläres, kapilläres Hämangiom beschrieben wird [23, 26]. Die Studie von Patrice et al. [28] zeigte, dass 42 % dieser Läsionen in den ersten fünf Lebensjahren vorkommen, während nur 12 % vor dem ersten Lebensjahr erscheinen. Die Histologie dieser Läsionen zeigte eine normale Anzahl von Mastzellen, die hingegen bei den proliferativen Hämangiomen erhöht ist. Als Komplikationen werden die Blutung und die Ulzeration erwähnt, daher werden pyogene Granulome in der Regel operativ entfernt [27].



Abbildung 17: Darstellung eines pyogenen Granuloms

1.8 Mit Hämangiomen assoziierte Anomalien

Es gibt zwei syndromartige Manifestationen, welche mit Hämangiomen assoziiert sind. Dazu gehört das PHACES-Syndrom, welches neben anderen Fehlbildungen, auch durch ein großes, segmentales Hämangiom des Gesichtes charakterisiert ist und das PELVIS- oder SAKRAL-Syndrom, welches unter anderem durch Hämangiome am Perineum und urogenitalen Anomalien gekennzeichnet ist [29].

PHACE(S) ist ein Akronym, das im Jahr 1996 von Frieden et al. [30] eingeführt wurde und es beinhaltet folgende Anomalien (Abb. 18):

- **P**osterior Fossa anomalies (Hirnfehlbildungen der hinteren Schädelgrube):
Dandy-Walker Komplex und/oder Hypoplasie oder Dysgenese des Kleinhirns
- **H**emangioma segmentalis of the face (segmentale infantile Hämangiome des Gesichtes)
- **A**rterial anomalies (Anomalien der Arterien intra- und extrakraniell)
- **C**ardiac abnormalities/aortic coarctation (Coarctatio aortae und andere Herzfehler)
- **E**ye anomalies (Augenanomalien)
- **S**ternal agenesis or supra-umbilical raphe (Anomalien des Sternums)

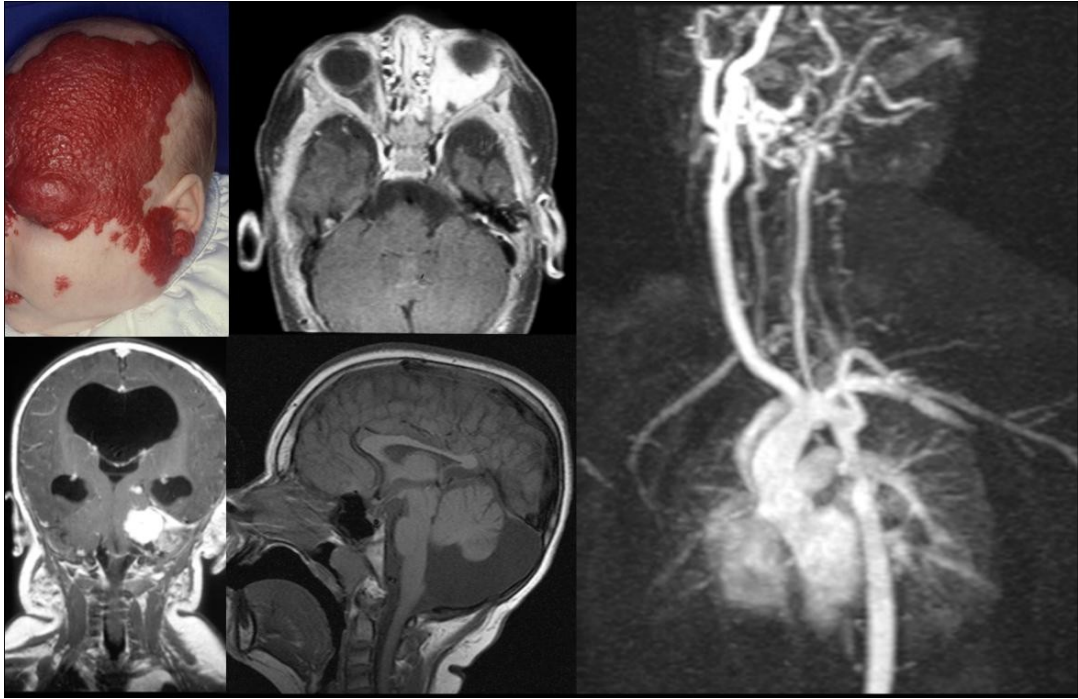


Abbildung 18: Patient mit PHACE-Syndrom

a) Segmentales, infantiles Gesichtshämangiom, b) Intraorbitales Hämangiom links, c) Intrakranielles Hämangiom mit Hydrozephalus internus, d) Hirnfehlbildung der hinteren Schädelgrube, e) Coarctatio aortae

Eine prospektive Studie von 1.096 Patienten mit Hämangiomen zeigte, dass aus der gesamten Patientenanzahl 127 ein segmentales Hämangiom des Gesichtes hatten. Von diesen 127 Patienten waren 25 Fälle mit PHACES-Syndrom assoziiert. Dies entspricht einem 2,3 %igen Befall aus der gesamten Patientenanzahl [31]. Die Literatur berichtet, dass Mädchen weitaus häufiger betroffen sind als Buben, mit einem Verhältnis von 9:1 [31, 32].

Eine weitere prospektive Studie von Haggstrom et al. [33] untersuchte 108 Patienten mit einem großen Hämangiom des Gesichtes. In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen einem Gesichtshämangiom und der Manifestation eines PHACES-Syndroms analysiert. Von diesem Patientengut hatten 31 % (n=33) eine PHACES-Assoziation. Weiters zeigten 30 von diesen 33 Patienten mehr als eine extrakutane Anomalie. 61 % hatten sowohl eine ZNS- als auch eine Herzanomalie.

Große Hämangiome des Perineums können mit weiteren kongenitalen Anomalien des Harntrakts, des Rückenmarks sowie der Genitalien assoziiert sein.

Das Akronym PELVIS wurde das erste Mal im Jahre 2006 beschrieben und fasst folgende Fehlbildungen zusammen [40]:

- Perineal hemangioma (Hämangiome des Perineums)
- External genitalia malformations (Fehlbildungen der äußeren Genitale)
- Lipomyelomeningozele
- Vesicorenal abnormalities (Fehlbildungen des Harntraktes)
- Imperforate anus (Analatresie)
- Skin tag (Hautanhängsel)

Der Begriff SAKRAL (SACRAL) wurde im Jahre 2007 vorgeschlagen und entspricht dem PELVIS-Syndrom. Es beschreibt folgende Anomalien [29]:

- Spinal Dysraphism (spinale Dysraphie)
- Anogenital anomalies (anogenitale Anomalien)
- Cutaneous abnormalities (Hautbefall)
- Renal and urogenital anomalies (renale und urogenitale Fehlbildungen)
- Angioma lumbosacralis (Angiome im lumbosakralen Bereich)

Die Studie von Jacobas et al. [34] führt den Begriff LUMBAR ein, um den Zusammenhang zwischen den infantilen Hämangiomen der unteren Körperhälfte (Lower body hemangioma) mit den kongenitalen Anomalien dieser Region zu beschreiben.

Dazu zählen:

- Urogenital anomalies (urogenitale Fehlbildungen)
- Ulceration (Ulzeration)
- Myelopathy (Myelopathie)
- Bone deformities (Knochendeformitäten)
- Anorectal malformations (anorektale Fehlbildungen)
- Arterial anomalies (Fehlbildungen der Arterien)
- Renal anomalies (Fehlbildungen der Niere)

Weiters zeigt diese Studie, dass bei 20 von 24 Patienten (83 %) im MR eine Myelopathie zu sehen war und stellt somit die häufigste extrakutane Manifestation dar. Das LUMBAR-Syndrom wird als Analogon zum PHACE-Syndrom, mit einem Befall der unteren Körperhälfte dargestellt. Folgende Gemeinsamkeiten bestehen: die Assoziation mit einem segmentalen Hämangiom, weibliche Dominanz, Auftreten von kutanen Hämangiomen und darunterliegende Anomalien mit einer Tendenz zu vaskulären (meistens arteriellen) Fehlbildungen.

1.9 Vaskuläre Malformationen

Lange Zeit wurden die vaskulären Malformationen (Gefäßfehlbildungen) unter dem Begriff Hämangiome beschrieben. Während sich Hämangiome durch eine proliferierende Neubildung der Endothelzellen auszeichnen, entstehen die vaskulären Malformationen durch eine anlagebedingte Fehlbildung der Gefäße [14]. Diese sind bei der Geburt angelegt, möglicherweise aber aufgrund der Lage zu diesem Zeitpunkt noch nicht klinisch sichtbar. Im Gegensatz zu den Hämangiomen entwickeln sich bei vaskulären

Malformationen dysmorphe Gefäßkanäle ohne zelluläre Proliferation und es kommt zu keiner spontanen Regression [15].

Gefäßfehlbildungen werden in langsam (slow-flow) und schnell durchflossene (high-flow) Malformationen eingeteilt (Tab. 5). Die slow-flow Malformationen können entweder kapillär, lymphogen oder venös sein. Diese sind bei der Geburt angelegt und entwickeln sich proportional zum Gesamtwachstum. Die rasch durchflossenen Malformationen können arteriell oder arteriovenös sein [16]. Diese bilden arteriovenöse Shunts, wobei abnorme Gefäßkanäle die Verbindungsstelle bilden. Ihr Wachstum erfolgt meistens im Jugendalter und wird durch hormonelle Umstellungen oder Mikrotraumen ausgelöst [15].

Slow-flow Malformationen	High-flow Malformationen	Komplex-kombinierte Vaskuläre Malformationen
<u>Kapilläre M. (CM)</u> -N. flammeus (Port-wine stain) -Teleangiiektasie -Angikeratom <u>Venöse Malformationen (VM)</u> -Bean Syndrom -Glomuvenöse Malformationen -Maffucci Syndrom <u>Lymphatische Malformationen (LM)</u> -mikrozystisch -makrozystisch -kombiniert	-Arterielle Malformationen (AM) -Arteriovenöse Fistel (AVF) -Arteriovenöse Malformationen (AVM)	-Kapillär-venös (CVM, capillary-venous malformation) - Kapillär-lymphatisch (CLM, capillary-lymphatic malformation) - Lymphatisch-venös (LVM, lymphatico-venous malformation) - Kapillär-lymphatisch-venös (CLVM, capillary-lymphatic-venous malformation) -Arteriovenös-lymphatisch (AVM-LM, arteriovenous-lymphatic malformation) - Kapillär-arteriovenös (CM-AVM, capillary-arteriovenous malformation)

Tabelle 5: Angepasste Klassifikation der vaskulären Malformationen

Tabelle 6 stellt einen Überblick über die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen den infantilen Hämangiomen und den vaskulären Malformationen dar [38,39].

	Infantile Hämangiome	Vaskuläre Malformationen
Beschreibung	Benigner endothelialer Gefäßtumor Proliferierende Neubildung	Anlagebedingte Fehlbildung der Gefäße Dysplastische Gefäßkanäle ohne Proliferation
Ablauf	Proliferationsphase, Involutionphase	Proportionales Wachstum Keine spontane Rückbildung
Geschlechtsprävalenz	3:1 bis 5:1	1 :1
Manifestationsalter	Bei Geburt meist nicht sichtbar, Wachstum in den ersten Lebenswochen	Bei Geburt angelegt, häufig sichtbar, Manifestation je nach Lage und Größe in der Kindheit oder Jugend
Beeinflussungsfaktoren	Keine bekannt	Trauma Hormonelle Umstellungen

Tabelle 6: Infantile Hämangiome vs. Vaskuläre Malformationen

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden Daten von 200 Patienten, die zwischen dem Jahr 2000 und 2010 an der Grazer Kinder- und Jugendchirurgie wegen Hämangiomen stationär aufgenommen wurden, ausgewertet. Somit handelt es sich um ein selektioniertes Patientengut, welches aufgrund der Entwicklung der Hämangiome eine stationäre Aufnahme nach sich zog. Aus zeitlichen Gründen konnte ich nicht alle im Studienzeitraum stationär behandelten Patienten auswerten, sondern wählte aus dem Patientenpool von 600 Patienten ein Patientenkollektiv von 200 Kindern für diese Studie aus. Das Alter der Kinder reicht von 0 bis 10 Jahren und es wurden sowohl männliche als auch weibliche Kinder eingeschlossen.

2.2 Methoden

Anhand einer von der Klinik bereitgestellten Liste von stationär behandelten Kindern mit Hämangiomen konnte ich retrospektiv für den Zeitraum von 2000 bis 2010 alle Krankenakten dieser Kinder durchforschen. Aus den vorgegebenen Listen habe ich jeden dritten Patienten ausgewählt, um den 11-jährigen Zeitabschnitt abzudecken. Patientenname und/oder Geburtsdatum reichten aus, um die Gesamtunterlagen von einem Patientenfall zu bekommen. Dazu gehörten die Kinderchirurgische Ambulanzkarte, Operationsberichte, Aufnahmebögen, Arztbriefe, histologische Befunde sowie die stationären Dekurse. Bei der Erfassung der Daten wurden die Entlassungsdiagnosen, die Daten bezüglich der Anamnese und der klinischen Symptomatik sowie die Daten der operativen und konservativen Therapie während des Krankheitsverlaufes ausgewertet. Die Ergebnisse wurden tabellarisch nach festgelegten Parametern dokumentiert und mittels deskriptiver Statistik dargestellt.

3 Ergebnisse

Nach Analyse der eingeschlossenen 200 Patienten konnte folgende Gruppeneinteilung erstellt werden (Tab. 7):

- 1) 187 Kinder hatten ein infantiles Hämangiom
- 2) 10 Patienten hatten eine andere Hämangiomart
 - acht Patienten ein Granuloma pyogenicum
 - zwei Patienten ein kongenitales Hämangiom (NICH)
- 3) bei 3 Patienten zeigte die Histologie eine andere Diagnose als klinisch vermutet

Diagnose	Anzahl der Patienten
Infantiles Hämangiom	187 (94 %)
Pyogenes Granulom	8 (4 %)
NICH	2 (1 %)
Exulzerierter Spitznävus	1
Lymphatische Malformation	1
Venöse Malformation	1

Tabelle 7: Differenzierung der Patientendiagnosen

Bei drei Patienten zeigte die Histologie kein Hämangiom, sondern in je einem Fall einen exulzerierten Spitznävus, eine venöse Malformation und eine lymphatische Malformation.

Die weitere deskriptive Statistik dieser Studie bezieht sich auf die 187 Patienten mit infantilen Hämangiomen als größte Gruppe des Patientenkollektivs.

Geschlechtsverteilung

Von den 200 untersuchten Patienten waren 108 Kinder weiblichen Geschlechts und 92 männlichen Geschlechts.

Von 187 Patienten mit infantilen Hämangiomen waren 101 Mädchen (54 %) und 86 (46 %) Buben. Somit waren in dem untersuchten Patientengut Mädchen in einem Verhältnis von 10:8,6 stärker von einem Hämangiom betroffen als Buben.

Patientenzuweisung

Die Hauptgründe der Zuweisung der Patienten an die Klinik lassen sich in zwei Gruppen zusammenfassen:

- 1) das schnelle Wachstum,
- 2) die aufgetretenen Komplikationen wie Blutungen, Ulzerationen oder Schmerzen.

Zeitpunkt der ersten Vorstellung

Das Alter bei der ersten Vorstellung reichte von Geburt an bis zum 10. Lebensjahr. Rund 90 % der Kinder von unserem Patientengut wurden innerhalb des ersten Lebensjahres an unserer Klinik vorstellig. Tabelle 8 zeigt die genaue Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Alter	Anzahl der Patienten		
	Infantile Hämangiome (n=187)	Pyogenes Granulom (n=10)	NICH (n=2)
0-2 Monat	97 (51,8 %)	1	
3-4 Monate	45 (24,1 %)		
5-6 Monate	11 (5,8 %)		
7-8 Monate	8 (4,3 %)		1
9-10 Monate	6 (3,2 %)	1	
11-12 Monate	9 (4,8 %)		
Vor dem 1. Lj	176 (94,11 %)	2	1
Nach dem 1. Lj	11 (5,8 %)	6	1

Tabelle 8: Altersverteilung bei der ersten Vorstellung

Diese Aufstellung betrifft die Gruppe der infantilen Hämangiome (187 Patienten) sowie weitere 10 Patienten mit anderen Hämangiomarten (pyogenes Granulom und NICH)

Eine deutlich höhere Anzahl der Kinder mit infantilen Hämangiomen (n=176) wurde vor dem ersten Lebensjahr behandelt. Im Gegensatz dazu wurden 11 Kinder nach ihrem ersten Lebensjahr vorstellig. Aus Tabelle 9 geht weiters hervor, dass 142 Kinder (76 %) mit infantilen Hämangiomen vor dem 5. Lebensmonat vorstellig wurden (Proliferationsphase) und die Zahl der Erstvorstellungen mit zunehmendem Alter sinkt.

Lokalisation der infantilen Hämangiome

Insgesamt ergaben sich 225 Tumorlokalisationen bei 187 Patienten. Eingeschlossen in die Berechnung der Prozente sind auch Patienten mit multiplen Hämangiomen. Die Mehrzahl der infantilen Hämangiome befand sich im Kopf-/Halsbereich (Diag. 1). Am wenigsten betroffen war die anogenitale Region mit 6,5 %. Die restlichen Läsionen verteilten sich zwischen Stamm (19,5 %) und Extremitäten (13 %).

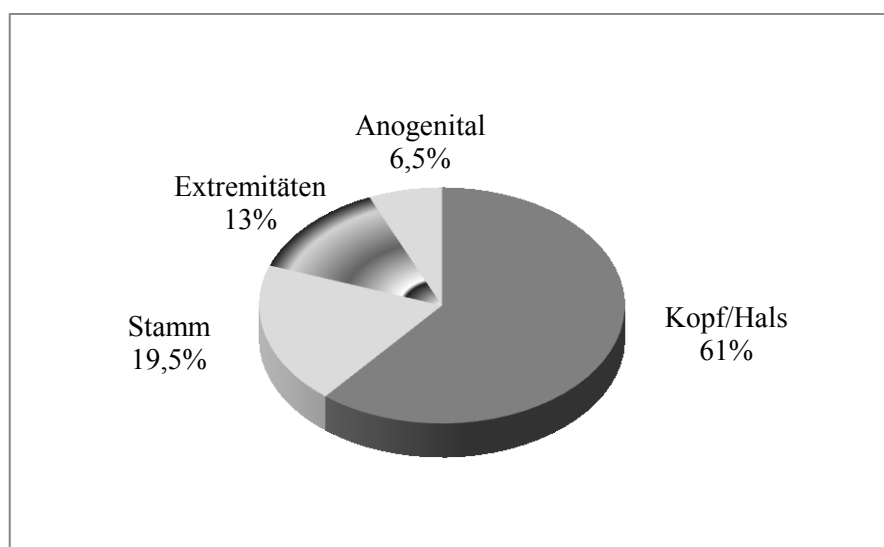


Diagramm 1: Lokalisation der 225 infantilen Hämangiome bei 187 Patienten

Hämangiomlokalisierung im Gesicht

Die infantilen Hämangiome sind am häufigsten im Gesicht zu finden und verursachen dadurch eine besonders hohe kosmetische Beeinträchtigung. Von 111 Tumorlokalisationen im Gesicht befanden sich die periorbitalen Hämangiome mit 29 % an erster Stelle, gefolgt von den perinasalen Hämangiomen mit 18 %. Die Lippen waren mit 17,1 % und die Wangen mit 13,5 % betroffen. 12,6 % der Hämangiome waren an der Stirne lokalisiert. Am seltensten waren die periaurikuläre (6,4 %) und die Parotisregion (3,6 %) vom Hämangiom befallen (Diag. 2).

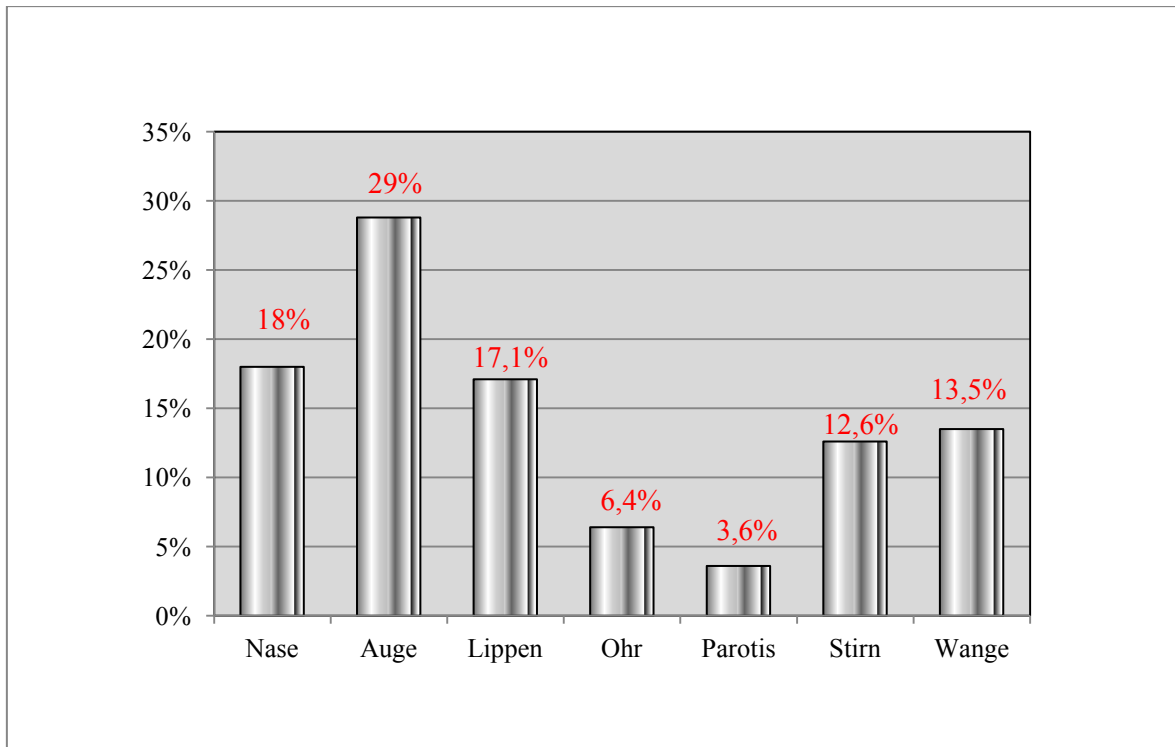


Diagramm 2: Differenzierung der infantilen Hämangiome am Gesicht

Übrige Lokalisationen der infantilen Hämangiome

Bei 88 (39 %) von 225 Tumorlokalisationen befanden sich die Hämangiome im Bereich des Körperstamms, der Extremitäten und im anogenitalen Bereich. Zwei Kinder hatten einen viszeralen Befall (Leber, Epiglottis).

Ausdehnung der infantilen Hämangiome

Von 187 Kindern mit insgesamt 225 infantilen Hämangiomen hatten 120 (64 %) Kinder einen rein kutanen Befall. Bei 43 Patienten (23 %) hatte das Hämangiom zusätzlich eine subkutane Komponente. Eine ausschließlich subkutane Ausdehnung kam bei 16 Patienten (8,5 %) vor. Weitere 6 Patienten (3,7 %) hatten zusätzlich eine Beteiligung der Mukosa. Ein Kind war von einem Hämangiom in der Epiglottis betroffen und ein weiterer Patient hatte zahlreiche hepatische Herde. Der viszerale Befall betraf somit 2 Patienten (1 %) (Diag. 3).

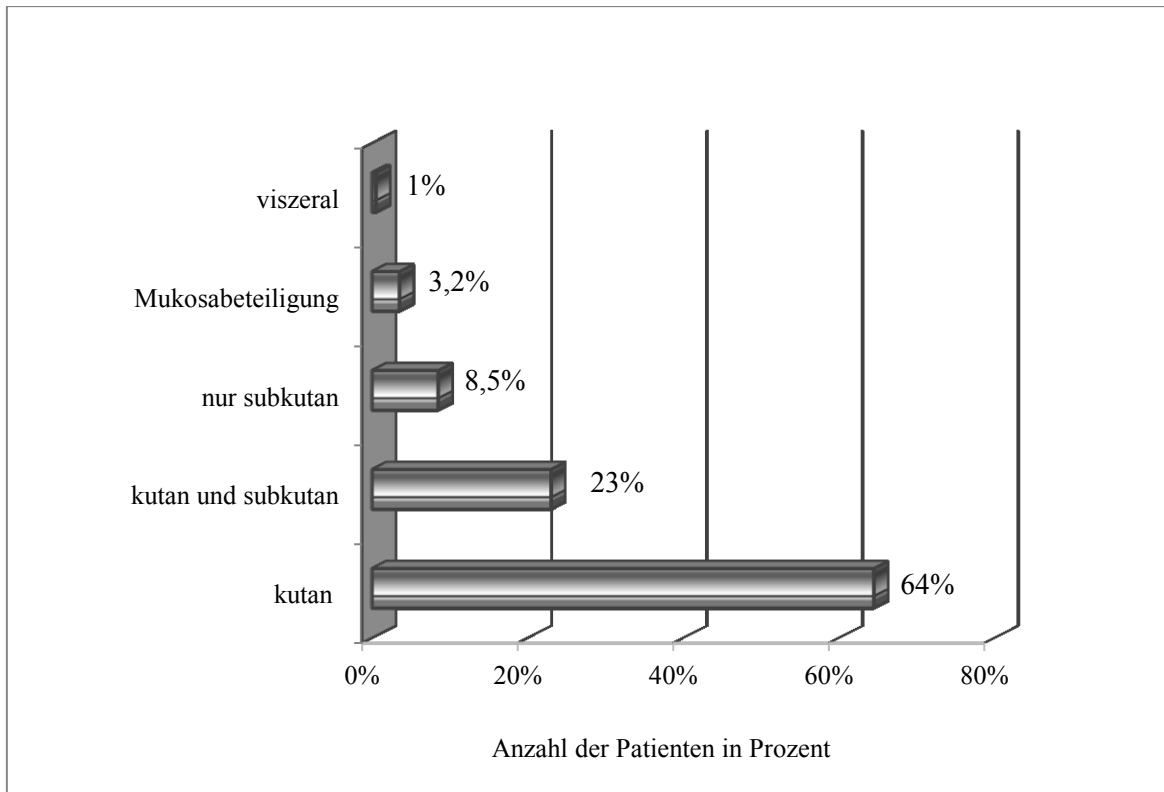


Diagramm 3: Ausdehnung der infantilen Hämangiome

Kombiniertes Auftreten von infantilen Hämangiomen an unterschiedlichen Lokalisationen

Während die Mehrzahl der Patienten solitäre infantile Hämangiome hatten, wurde bei 37 Kindern (19,8 %) mehr als ein Hämangiom beobachtet. Eines der Kinder hatte vier Hämangiome an unterschiedlichen Lokalisationen und war somit der Patient mit der höchsten Anzahl von Läsionen in unserem Patientengut. Die anatomische Verteilung der Hämangiome war unterschiedlich. Da keines der Kinder mehr als fünf Hämangiome hatte, mussten weitere Untersuchungen zum Ausschluss von viszeralem Hämangiomen nicht durchgeführt werden.

Sichtbare Hämangiome zum Zeitpunkt der Geburt

Bei 77 (39 %) von 197 Hämangiompatienten war der Tumor anamnestisch schon bei der Geburt sichtbar. Im Gegensatz dazu entwickelten 75 Kinder (38 %) die Läsion erst in den

ersten Lebenswochen nach der Geburt. Bei 45 Kindern (23 %) waren diesbezüglich keine Daten vorhanden.

Komplikationen der infantilen Hämangiome

Bei 37 Patienten (20 %) kam es durch die infantilen Hämangiome zu Komplikationen. Das Diag. 4 zeigt die häufigsten Komplikationen in unserem Patientengut. Mehr als die Hälfte der Kinder mit Komplikationen wurde aufgrund einer Blutung aus dem Hämangiom stationär aufgenommen. Eine Ulzeration trat bei 10 Patienten (27 %) auf. Ein Patient (3 %) entwickelte eine Wundinfektion.

Pyogene Granulome sind oft durch eine Blutung charakterisiert, die bei sechs von acht Kindern aufgetreten ist.

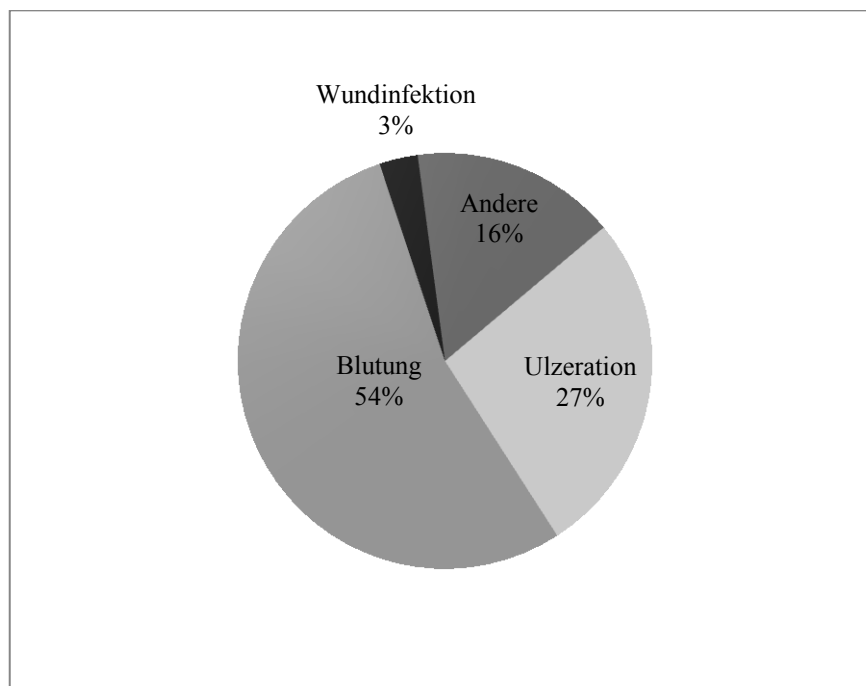


Diagramm 4: Die häufigsten Komplikationen von infantilen Hämangiomen

Die Tabelle 9 zeigt die Auflistung von sechs weiteren Patienten, die unterschiedliche Komplikationen hatten.

Weitere Komplikationen
Einengung des äußeren Gehörganges bei präaurikulärer Lokalisation
Hochgradige Myopie bei periorbitalem Hämangiom
Zentrale Nekrose
Unvollständiger Kieferschluss bei Hämangiomlokalisierung im Bereich des Mundwinkels und der Wange mit Beteiligung der Mundschleimhaut
Stridor bei Hämangiomlokalisierung in der Epiglottis
Kardiale Dekompensation (zahlreiche Hämangiome in der Leber)

Tabelle 9: Selten aufgetretene Komplikationen: Jeweils eines der Kinder war davon betroffen

Angewandte Therapien

127 (56,4 %) von insgesamt 225 Hämangiomen bei 187 Patienten wurden mit einer Lasertherapie behandelt (Diag. 5). Betrachtet man die Frequenz dieser Therapieart bezogen auf das Behandlungsjahr gelangt man zu folgenden Ergebnissen:

- von 2000 bis 2005 wurden 89 infantile Hämangiome mit Laser therapiert,
- von 2005 bis 2010 wurde die Lasertherapie bei 38 infantilen Hämangiomen durchgeführt.

Als zweithäufigste Behandlungsart findet sich die chirurgische Exzision, welche bei 68 infantilen Hämangiomen (30,2 %) angewandt wurde.

Bei 23 (10,2 %) von 225 behandelten infantilen Hämangiomen erfolgte eine systemische medikamentöse Therapie. Die Kortikosteroide wurden bei acht Kindern (3,5 %) eingesetzt. Im Gegensatz dazu wurden 15 Kinder (6,7 %) mit Propranolol behandelt. Die Anwendung von Propranolol zur Behandlung von Kindern mit schwerwiegenden Hämangiomen

begann im Jahre 2009. Das Management der infantilen Hämangiome nach dem „see and wait“ Prinzip erfolgte bei sechs Patienten (2,6 %).

Bei einem Kind mit zahlreichen Rundherden in der Leber wurde zur Diagnosesicherung eine Laparotomie und Leberbiopsie durchgeführt.

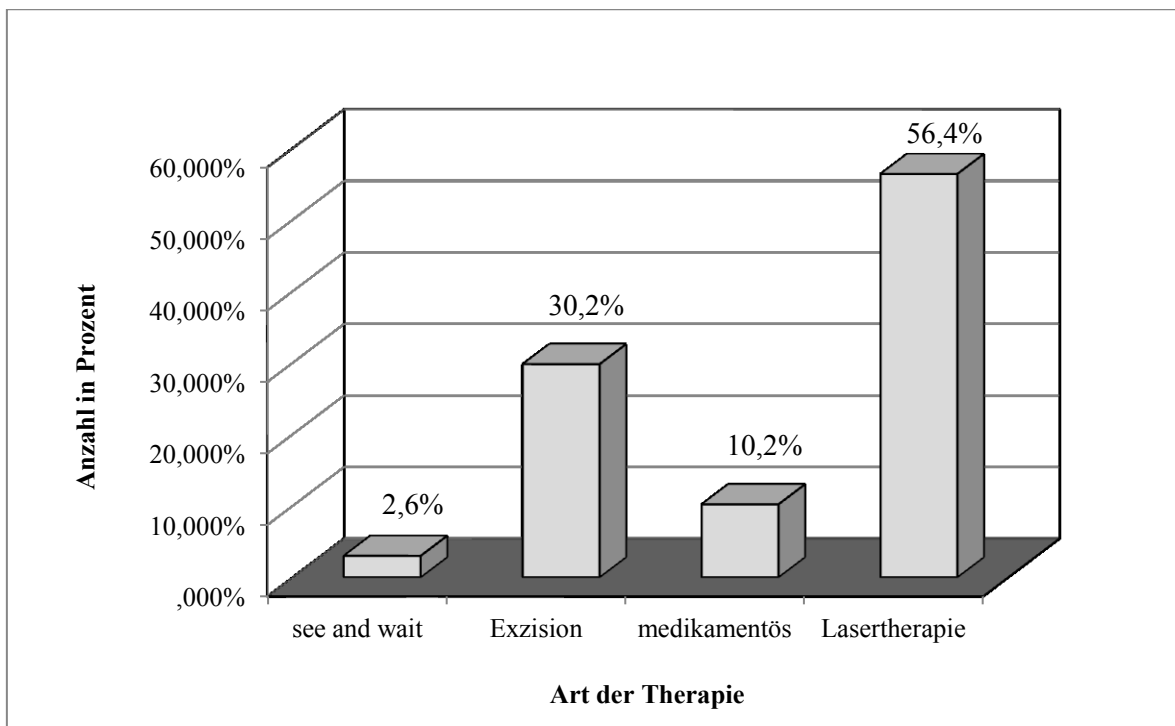


Diagramm 5: Angewandte Therapiearten

Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

170 Kinder (90 %) wurden innerhalb ihres ersten Lebensjahres behandelt, mit der Spitze der Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns von rund drei Monaten (75 Kinder oder 44,1 %). Nur 14 Kinder (7,5 %) mit infantilen Hämangiomen waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns älter als ein Jahr (Diag. 6).

Bei 53 der aufgenommenen Kinder (28,3 %) erfolgte die Therapie innerhalb der ersten drei Tage nach Diagnosestellung.

Die pyogenen Granulome sowie die kongenitalen Hämangiome sind in die Berechnung nicht eingeschlossen. Bei sechs von acht Patienten mit einem pyogenen Granulom erfolgte die Therapie nach dem ersten Lebensjahr. Bei weiteren zwei Kindern war der Zeitpunkt der Therapie bei zwei und zehn Lebensmonaten, wobei beide Kinder eine Blutung als Komplikation hatten. Zwei Patienten mit einem NICH wurden im Alter von 2,5 und 6 Jahren operiert.

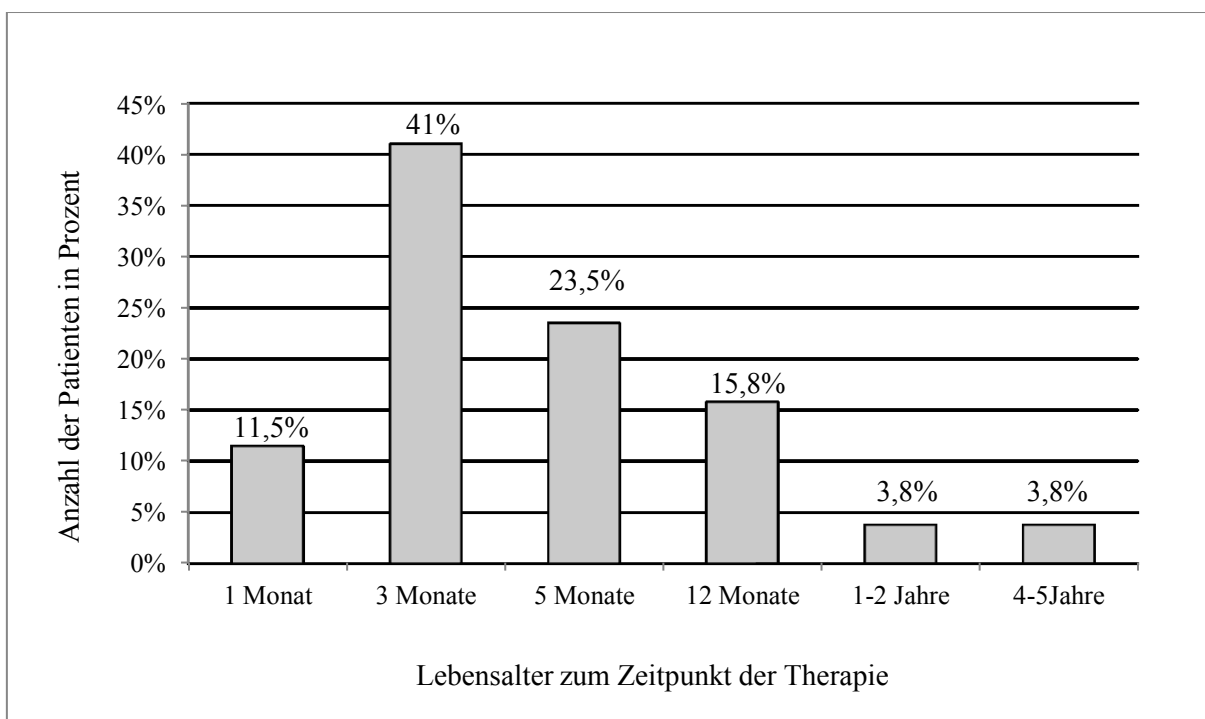


Diagramm 6: Altersverteilung bei Beginn der Hämangiomtherapie

Nebendiagnosen

Aus der gesamten Anzahl der Patienten mit infantilen Hämangiomen hatten 30 Kinder (16 %) weitere relevante pathologische Befunde. In Tabelle 10 folgt eine Auflistung der Nebendiagnosen sowie der Lokalisation der entsprechenden infantilen Hämangiome bei betroffenen Kindern.

Nebendiagnosen	Hämangiomlokalisierung
Kongenitale Trachealstenose	Halsvorderseite-Epiglottis
VSD	Finger
Analatresie	Penisschaft
Ösophagusatresie, Pankreas anulare, Volvulus, D. art. Botalli persistens	Schläfe
Glanduläre Hypospadie	Thorax
Frühgeborenenretinopathie	Ohr, Daumen
Frühgeborenenretinopathie	Ellbogen, Rücken
Turner-Syndrom, Aortenisthmusstenose	Unterarm, Ohr
Lumbosakrale Lipomeningozele, neurogene Blase, fehlender Bogenschluss S3-5 (LUMBAR-Assoziation)	Steiß
Intrakranielle Veränderungen, intraspinaler Tumor (PHACE)	Kopf, perianal, sakral
Spastische Diplegie, Bns-Epilepsie, Strabismus	Oberlippe
Infantiler Larynx	Ellenbeuge
Storchenbiss Nacken	Augenwinkel
Feuermal Oberschenkel	Kinn
Feuermal Gesäß	Unterlippe
Neurodermitis	Nase
ASD II	Zahlreiche Herde Leber
Neuroblastom III	Unterlippe, Wange
Trisomie 13, Teratom	Stirn, Thorax
Angeborene Analstenose, Hydrozele testis	Gesäß
Phimose	Unterarm
Phimose	Thorax
Trichterbrust	Oberlippe
Hernia ing.	Scrotal
Ikterus	occipital
Hypospadie	Schulter
Pendelhoden	Kniekehle
Phimose	Unterlid
Aortenstenose Grad I	Rücken, Nacken
Makrozephalus	nuchal

Tabelle 10: Erhobene Nebendiagnosen bei verschiedenen Kindern mit Hämangiomen

Medikamentöse Therapie der infantilen Hämangiome

Insgesamt 23 Patienten (10,2 %) wurden medikamentös behandelt. Von diesen Kindern erhielten 18 ausschließlich Medikamente zur Hämangiombehandlung, während fünf Kinder zuerst mittels Lasertherapie und im weiteren Verlauf medikamentös therapiert wurden.

In unserem Patientengut wurden Steroide und Propranolol systemisch eingesetzt (Diag. 7). 15 Kinder (65,2 %) wurden mit Propranolol behandelt. Dabei erhielten zwei Kinder das Medikament im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Laser. Steroide wurden bei acht Kindern (34,8 %) eingesetzt, wobei drei dieser Patienten das Medikament erst nach einer Vorbehandlung mit Laser erhielten.

Die Einnahme von Propranolol erfolgte bei zehn Patienten durchschnittlich 9,4 Monate lang. Vier weitere Patienten nahmen noch die Therapie während der Datenerfassung ein. Bei einem Kind wurde das Medikament wegen wiederholten Herzfrequenzabfällen zum Zeitpunkt der stationären Einleitung der Therapie abgesetzt.

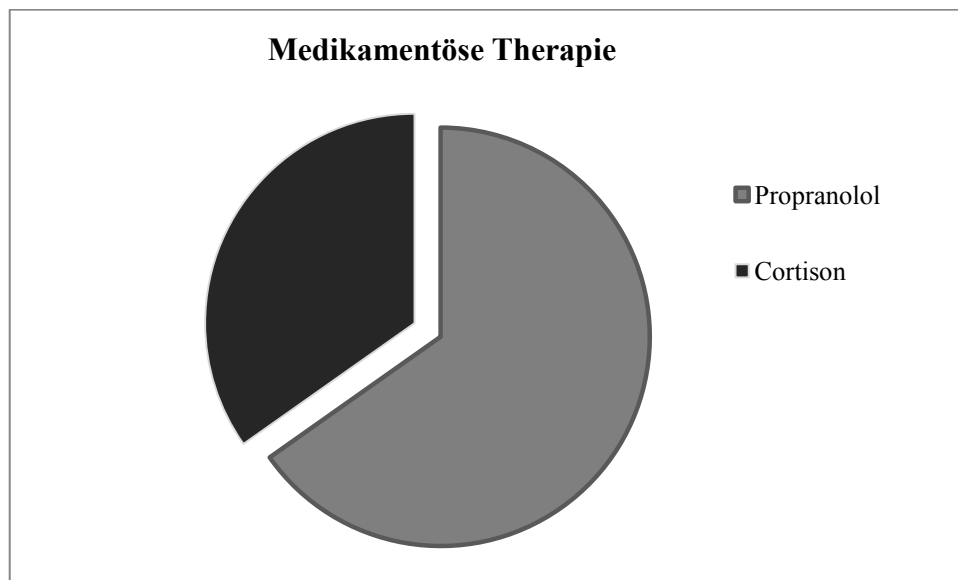


Diagramm 7: Überblick über die angewandte medikamentöse Therapie

Die Steroidgabe erfolgte bei acht Patienten (Tab. 11). Die dokumentierte Einnahmedauer betrug bei sechs Patienten durchschnittlich 4,3 Wochen. Vier Kinder bekamen die Medikamente nach einer Lasertherapie, wobei bei einem dieser Patienten die Lasertherapie während der Steroidgabe durchgeführt wurde. Die Steroidtherapie wurde seit Beginn der Propranololbehandlung nicht mehr angewendet.

Steroidtherapie bei St.p. Laser	Steroidtherapie = Primärtherapie
1. Oberlid	1. Parotisregion
2. Epiglottis (Stridor und Nekrose als Komplikation)	2. Parotisregion
3. Oberlippe subkutan, buccal (St.p. Laser + Resektion)	3. Unterarm: Exulzeration, Blutung (Steroide + Laser + Exzision)
4. Augwinkel: Entwicklung eines subkutanen Anteiles, Steroide und Laser gleichzeitig	4. Oberlid: subkutaner Anteil

Tabelle 11: Behandlung mit Steroidtherapie

Lasertherapie

Die meisten infantilen Hämangiome des untersuchten Patientenkollektivs, i.e. 127 infantile Hämangiome (56,4 %) bei 102 Patienten wurden mittels einer Lasertherapie behandelt. Zu den eingesetzten Laserarten gehören: Nd:YAG-Laser oberflächlich oder intraläsional, FPDL und der KTP-Laser.

Operative Therapie

Die primär operative Therapie fand bei 68 Läsionen (30,2 %) von 58 Patienten statt. Die angewandte Therapie ließ sich in eine Totalexstirpation und in eine Teilresektion untergliedern. Hämangiome an folgenden Lokalisationen wurden operativ entfernt:

- Kopf/Hals: 34
- Stamm: 23
- Extremitäten: 9
- Anogenital: 2

Bei 15 Patienten wurde die chirurgische Intervention als sekundäre Therapie durchgeführt. Zehn von diesen Patienten wurden primär mit Nd:YAG-Laser behandelt. Bei vier Kindern wurde nach primärer chirurgischer Entfernung in der Primärtherapie auch sekundär eine chirurgische Intervention aufgrund einer Narbenkorrektur nötig. Ein Patient wurde primär mit Cortison und sekundär mit einer Exzision behandelt.

See and wait

Aus unserem Patientenkollektiv wurden sechs Patienten zum Teil mittels Beobachtung gemanagt.

Bei drei Patienten handelte es sich um Kinder mit multiplen Hämangiomen, wobei jeweils bei einem Hämangiom keine Therapie durchgeführt wurde, während das Hämangiom stationär behandelt wurde. Zwei dieser Patienten hatten je ein großes Hämangiom (>5 cm), welche mittels Exzision behandelt wurden und je ein kleineres Hämangiom (<1 cm), welche durch Beobachtung gemanagt wurden. Die kleinen infantilen Hämangiome waren am Nacken bzw. parietal lokalisiert und zeigten Rückbildungstendenzen. Der dritte Patient hatte auch zwei Hämangiome, je eines am Rücken und gluteal. Das Hämangiom am Rücken wurde durch Exzision entfernt, während die gluteale Läsion aufgrund von schneller Involution nicht behandlungsbedürftig war.

Bei einem Patienten erfolgte nur eine Schädel-MR Untersuchung bei einer Lokalisation des Tumors an der Stirn-Haargrenze. Die Läsion hinterließ eine optisch unsichtbare Narbe, aufgrund der günstigen Lokalisation.

Ein weiterer Patient wurde nach auswärtig erfolgter Kryotherapie zur Lasertherapie stationär aufgenommen, wurde aber schlussendlich nur durch Beobachtung gemanagt.

Ein weiteres Kind hatte ein kleines infantiles Hämangiom (<1 cm) an der Schläfe und brauchte aufgrund der Größe und der vorhandenen guten Rückbildungstendenz keine Therapie. Dieses Kind wurde aufgrund der Ösophagusatresie stationär behandelt.

Kombination der einzelnen Therapieformen

Diagramm 8 zeigt die prozentuelle Anzahl der angewendeten Monotherapien und kombinierten Therapieformen.

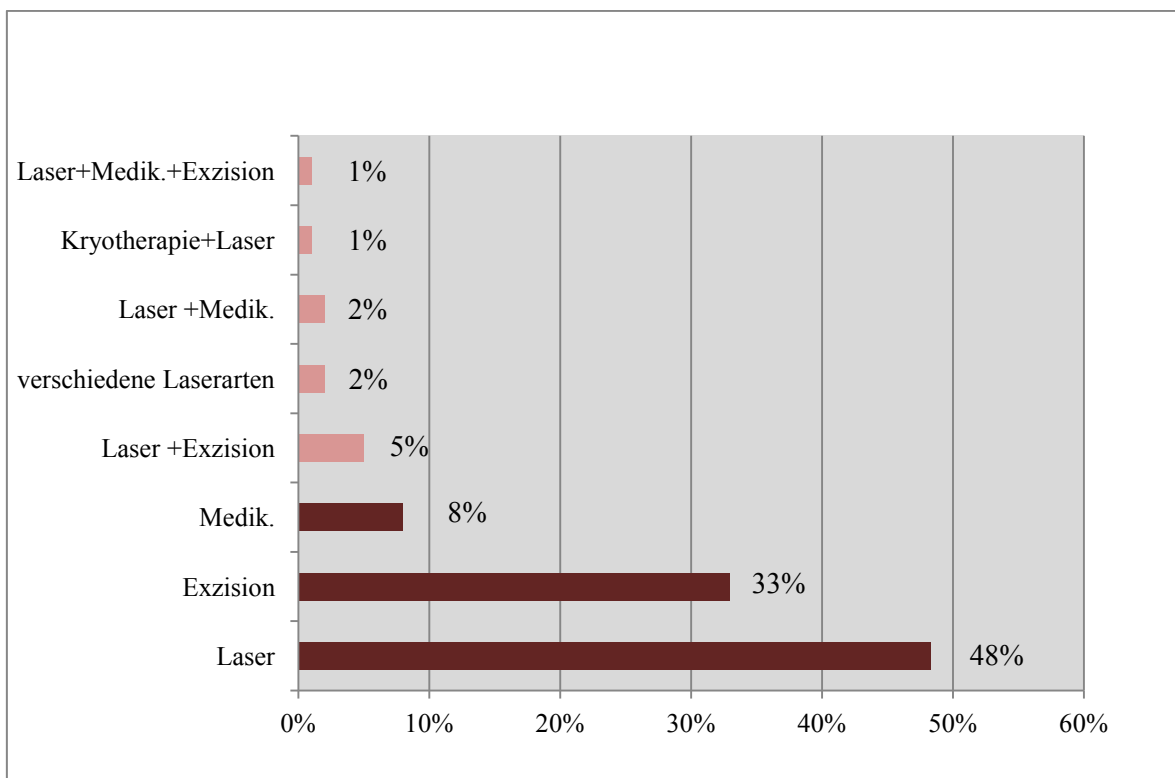


Diagramm 8: Darstellung der Mono- und Kombinationstherapien

Diagramm 9 zeigt die Verteilung der angewandten Therapien für Patienten mit infantilen Hämangiomen im Zeitraum von 11 Jahren. Weiters zeigt das Diagramm, dass über das letzte Jahrzehnt, die Häufigkeit der chirurgischen Exzision relativ stabil geblieben ist, die Häufigkeit der Lasertherapie jedoch in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat und die Häufigkeit der medikamentösen Therapie, nicht zuletzt aufgrund der Anwendung von Propranolol, stark zugenommen hat.

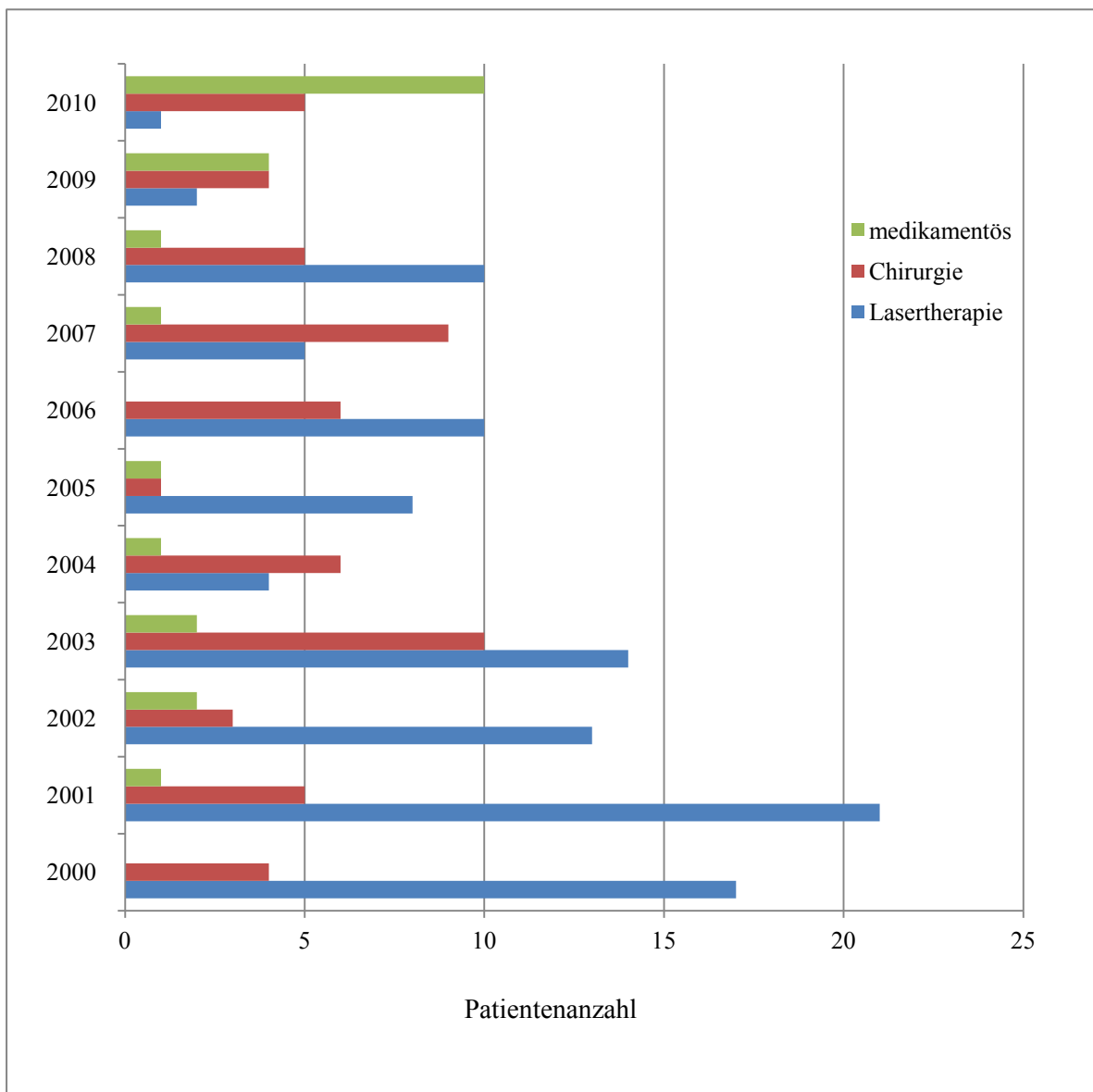


Diagramm 9: Häufigkeit der angewandten Therapieart zwischen 2000 und 2010

Das kosmetische Ergebnis

Die von mir anfangs geplante Nachuntersuchung der Patienten, um das kosmetische Outcome zu evaluieren, konnte ich aus zeitlichen Gründen nicht durchführen. Bei den meisten Patienten dieser Studie wird das endgültige kosmetische Ergebnis aufgrund ihres Alters erst in einigen Jahren feststehen.

4 Diskussion

Diese Studie analysierte Daten von 200 Patienten, welche unter der Diagnose Hämangiom an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz erfasst wurden. Es zeigte sich, dass bei drei Patienten, diese Diagnose fälschlicherweise kodiert wurde, sodass diese Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. In 8 Fällen wurde ein pyogenes Granulom und in zwei Fällen ein NICH festgestellt, sodass insgesamt 187 Patienten infantile Hämangiome hatten und das Patientengut dieser Studie darstellen.

Die Geschlechtsverteilung bei infantilen Hämangiomen wird in der Literatur mit einem Verhältnis von 3:1 bis 5:1 angegeben, wobei Mädchen häufiger betroffen sind. Die Ursache dafür ist noch nicht bekannt [55, 39]. Die Datenanalyse der 187 Patienten mit einem infantilen Hämangiom aus dieser Studie ergibt eine Häufigkeitsverteilung des weiblichen Geschlechts von 10:8,6. Dieses Verhältnis der Geschlechtsverteilung korreliert nicht mit der Literatur und könnte seine Ursache im unseren selektionierten Patientengut haben.

Diese Studie zeigt weiters, dass 90 % der Kinder aus dem Patientenkollektiv die erste Vorstellung beim Spezialisten für Gefäßanomalien vor dem ersten Lebensjahr hatten, mit der häufigsten Vorstellung im Alter zwischen dem ersten und fünften Lebensmonat. Dieses Alter stimmt mit dem Zeitpunkt der stärksten Proliferationsphase des Hämangioms überein. Smolinski und Yan [17] beschreiben die typische Wachstumsdynamik mit der höchsten Proliferationsrate zwischen dem dritten und sechsten Monat, gefolgt von einer Stagnationsphase zwischen dem sechsten und neunten Lebensmonat. Die maximale Größe des Hämangioms wird anhand dieser Studie mit 12 Monaten erreicht.

Aus der Gruppe der pyogenen Granulome, die bei acht von 200 Kindern festgestellt wurden, erfolgte die erste Vorstellung bei sechs Patienten erst nach dem ersten Lebensjahr. Laut einer retrospektiven Studie von 178 Patienten treten pyogene Granulome gehäuft in den ersten fünf Jahren auf. Nur 12 % der untersuchten Kinder in dieser Studie hatten ein pyogenes Granulom vor dem ersten Lebensjahr [28].

Lokalisation der Hämangiome

Hämangiome können an jeder Lokalisation des Körpers auftreten. Ernemann et al. [15] beschreibt eine deutliche Prädominanz für das Auftreten der Hämangiome im Kopf/Halsbereich. Zu gleichen Ergebnissen kommt Achauer et.al. [61] in einer retrospektiven Studie von 245 Patienten, von denen 71,5 % die Hämangiomlokalisierung im Kopf/Halsbereich erwiesen. Haggstrom et al. [38] beschreiben in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2006, mit 1058 Patienten eingeschlossen wurden, dass die Hämangiomlokalisierung bei 63 % der Kinder den Kopf-Halsbereich betraf. Als zweithäufigste Lokalisation wurden Körperstamm und Extremitäten angegeben, gefolgt von anogenitalen Hämangiomen. Diese Verteilung wird auch von anderen Studien beschrieben [15, 61, 37].

In unserem Patientengut fanden sich die Hämangiome bei 61 % der Kinder im Kopf/Halsbereich. Die übrigen Hämangiome wurden, ähnlich der geläufigen Literatur, auf den Stamm (19,5 %), Extremitäten (13 %) und im anogenitalen Bereich (6,5 %) verteilt.

Alle epidemiologische Studien sind durch Spezialisierung der Abteilungen eingeschränkt zu werten, d.h. die richtige Inzidenz ist nicht wirklich klar eruiert, weil tertiäre Zentren in der Regel nur die komplizierten Fälle bekommen, wodurch die wahre Inzidenz (inklusive der einfachen Fälle, welche die Zuweiser beobachten) nicht erfasst wird.

Komplikationen

In der Literatur wird die Ulzeration als häufigste Komplikation beschrieben [98, 14, 17, 99]. Der periorale Bereich sowie die anogenitale Region sind aufgrund traumatischer Irritationen Prädilektionsstellen von Ulzerationen. Bei der retrospektiven Studie von Achauer [61] wird die Ulzeration mit 16,3 % als zweithäufigste Komplikation nach der Obstruktion von Orifizien dargestellt. Als weitere Komplikation wird die Blutung mit 14,7 % erwähnt, wobei 58 % der Blutungen durch vorausgegangene Ulzeration oder Trauma entstanden sind. Laut Literatur entstehen die Ulzerationen vor allem während der Wachstumsphase [17]. Die Beschwerden der Kinder sind von der anatomischen Lokalisation der Läsion abhängig. Ein wichtiger Faktor in der Entstehung der

Komplikationen ist auch die Wachstumsdynamik der Hämangiome. Während der Proliferationsphase kommt es zu einem raschen Wachstum des Tumors, welcher unbehandelt z.B. im Falle einer periorbitalen Lokalisation bald zum Verschluss des Auges führen und somit eine irreversible Amblyopie verursachen kann.

In unserem Patientengut wurde die Blutung als häufigste Komplikation erhoben. Sie wurde bei 54 % von 37 Kindern mit Komplikationen beschrieben. Die Ulzeration begleitete 27 % und die Wundinfektion 4 % der Patienten. Im Vergleich zur Literatur zeigte sich in unserem Patientengut die Hämangiomblutung als häufigste Komplikation. Der Grund dafür kann darin liegen, dass die Gruppe der blutenden Hämangiome auch Patienten einschließt, welche die Blutung als sekundäre Folge nach vorausgegangenem Trauma oder nach Aufkratzen haben, falls diese anamnestisch erinnerlich sind. Eine Blutung ist in vielen Fällen laut Literatur die sekundäre Folge einer Ulzeration [17]. Somit kann auch die Dokumentationsart zur erhöhten Anzahl der blutenden Hämangiome in unserer Studie führen. Die Blutung wurde möglicherweise als Hauptsymptom dokumentiert, obwohl eine Ulzeration zugrunde liegen hätte können, jedoch nicht dokumentiert wurde. Eine Verfälschung durch blutendes Granuloma Pyogenicum kann nicht vorliegen, da diese Patienten separat von den infantilen Hämangiomen berechnet wurden.

Andere Komplikationen kamen in unserer Studie vereinzelt vor. Darin eingeschlossen sind Komplikationen der infantilen Hämangiome im Kopf/Halsbereich, wie Stridor bei subglottischer Lokalisation, Amblyopie bei periorbitalen Hämangiomen, oder Verschluss des Gehörkanals, welche durch medikamentöse Behandlung zusätzlich zur sofortigen Laser- oder operativen Therapie behandelt wurden.

Therapieoptionen

In der Behandlung von Hämangiomen gibt es verschiedene therapeutische Optionen. Neben einer konservativen, abwartenden Behandlung („see and wait“), gibt es auch die medikamentöse, chirurgische und die Lasertherapie. Andere nicht so häufig angewandte Therapiealternativen sind Kryotherapie, Embolisation und Magnesiumdrahtspickung.

Laut Literatur bilden sich rund 60 % der Hämangiome spontan zurück und brauchen keine Intervention [37]. Andere Studien geben an, dass 90 % der Hämangiome mittels Beobachtung gemanagt werden können [63, 64, 27].

Da unser Patientenkollektiv aus stationär behandelten Kindern besteht, kann man keine Aussage über die Anzahl der Patienten, welche durch reine Beobachtung gemanagt wurden, treffen, da diese Kinder im ambulanten Bereich kontrolliert werden.

Der Zeitpunkt der Behandlung bei unserer Datenanalyse erstreckt sich auf einen Zeitabschnitt von 11 Jahren. Dies bedeutet auch eine Veränderung der Therapieoptionen innerhalb dieser Zeit aufgrund neuer Entdeckungen. Die Wahl der passenden Therapie hängt jedoch auch stark vom Zeitpunkt der Erstvorstellung und der Tumorlokalisation ab, da Hämangiome eine charakteristische Wachstumsdynamik von schneller Proliferation und Spontanregression durchlaufen. In vielen Studien erfolgt eine Einteilung der Therapieoptionen in die während der Proliferation und die während der Involution [65, 37].

Es gibt weitere Faktoren, welche eine wichtige Rolle in der Wahl der passenden Therapieoption spielen, wie das kosmetische Ergebnis, die Besorgnis der Eltern, die soziale Integration des Kindes, die Entwicklung des Langzeitgedächtnisses sowie der persönlichen Identität nach dem 3. Lebensjahr [27]. Glukokortikoide wurden bis vor kurzem als medikamentöse Therapie der ersten Wahl gehandelt. Nachdem der Effekt von Propranolol auf Hämangiome zufällig entdeckt und im Jahr 2008 berichtet wurde, wird dieses Medikament weltweit immer mehr zur Behandlung der Hämangiome eingesetzt, einerseits weil die Nebenwirkungen des Medikaments selten sind und andererseits weil die Wirkung des Medikaments der Steroidwirkung sich überlegen zeigt. Andere medikamentöse Therapien wie Vincristin und Interferon α -2a gelten als ultima ratio, wenn andere Behandlungsverfahren keinen Erfolg zeigen.

Das Patientenkollektiv in vorliegender Studie stellt nur einen Teil der insgesamt an der Grazer Kinder- und Jugendchirurgie wegen infantilen Hämangiomen im Studienzeitraum behandelten Kinder dar. Es zeigt sich gegen Ende des Studienzeitraumes ein Abfall der mit Lasertherapie behandelten Kinder und ein Anstieg der Anzahl der Patienten, welche medikamentös therapiert wurden. Diesen Anstieg erkennt man vor allem im Jahre 2009 und 2010 was mit der Einführung der Propranololtherapie für Hämangiome Ende 2008 zusammenhängt. Die Grundlage der medikamentösen Therapie vor 2008 bildeten die

Steroide, welche mit zahlreichen Nebenwirkungen, wie das Cushing-Gesicht, Persönlichkeitsveränderungen, Magenirritation, Pilzinfektion und reversible Myopathie vergesellschaftet war. Die Lasertherapie wurde bei 127 von 225 infantilen Hämangiomen durchgeführt und ist die am häufigsten angewandte Therapieart in unserer Studie. Der Abfall der Anzahl der mit Laser behandelten Patienten in den letzten Jahren hängt in erster Linie mit der Einführung der Propranololtherapie zusammen. Mit Propranololtherapie ist es möglich geworden - durch ein geringeres Narbenrisiko - eine erfolgreiche Therapie durchzuführen.

Die Frequenz der chirurgischen Exzision der infantilen Hämangioms als Therapieoption blieb während des gesamten Zeitintervalls in einer ähnlichen Höhe. Der Grund liegt wahrscheinlich darin, dass 50 % der Hämangiome nach der Involution Narben hinterlassen [27]. Mulliken et al. [78] erwähnt weitere Gründe für eine chirurgische Intervention, wie Konturdeformitäten, überschüssige Haut und Restgewebe. Somit übernimmt der chirurgische Eingriff auch als zweiter Therapieansatz im Rahmen einer kosmetischen Korrektur eine wichtige Rolle. In unserer Studie wurde die Exzision als zweite Therapieart bei 15 Patienten im Rahmen einer Narbenkorrektur oder bei fehlendem Ansprechen auf Laser- oder medikamentöser Therapie durchgeführt.

Kosmetische Bewertung

Das kosmetische Outcome ist ein wichtiger Anhaltspunkt in der Behandlung der Patienten mit infantilen Hämangiomen. Wie aus der Literatur bekannt ist, sind die infantilen Hämangiome bei 60 % der Patienten im Kopf/Halsbereich lokalisiert. Unsere Studie ergab bei 61 % der Patienten den Kopf- Halsbereich als betroffenes Areal.

Einer der Parameter für die Datenerfassung war auch das kosmetische Endergebnis. In diesem Bereich konnte ich sehr wenige Daten erheben, weil diesbezüglich in der Dokumentation keine klare Angaben gemacht wurden bzw. das Ergebnis der Patienten erst in der Pubertät klar wird und hierfür eine gesonderte Studie benötigt wird.

Um den subjektiven Aspekt der Eltern zu erfassen, müssten Protokolle oder Umfragen durchgeführt werden. Eine Nachuntersuchung der Patienten zur Erhebung ihres Outcomes war Plan meiner Diplomarbeit, konnte aber leider nicht umgesetzt werden. Zur

Durchführung einer objektiven, ästhetischen Bewertung ist die Entwicklung eines kosmetischen Scores nötig. Gerade bei infantilen Hämangiomen, die vor allem das Gesicht der Kinder betreffen, würde diese Bewertungsmethode neben der Photodokumentation ein wichtiges Hilfsmittel darstellen.

Klassifikation der Hämangiome

Trotz zahlreicher Veröffentlichungen und dem medizinischen Fortschritt, wird die genaue Diagnosestellung häufig nicht entsprechend dokumentiert. Dies zeigt uns die Studie von Hassanein et al. [100]. Sie berichteten, dass in 71,3 % der im Pubmed im Jahre 2009 veröffentlichten Publikationen das Wort „Hämangiom“ falsch verwendet wurde und zwar in der Hinsicht, dass dieses Wort noch immer zur Beschreibung jeder Art der Anomalie verwendet wird. Es besteht eine Neigung die falsch beschriebenen Läsionen auch falsch zu therapieren (20,6 %) im Vergleich zu den Patienten, bei denen die standardisierte ISSVA Terminologie zur Einteilung der Anomalie verwendet wurde.

Das Gebiet der vaskulären Anomalien erlebte in den letzten Jahrzehnten wesentliche Veränderungen, welche sowohl die Diagnosestellung als auch die Therapieform betreffen. Durch die Anwendung der derzeitigen Nomenklatur wird eine optimale Therapie für Kinder mit vaskulären Fehlbildungen möglich. Eine bessere Enddokumentation bezüglich des endgültigen kosmetischen Ergebnisses sollte gefordert werden.

5 Schlusswort

Seit der Einführung der systemischen Therapie mit Propranolol für Kinder mit gefährlichen, bzw. kosmetisch störenden Hämangiomen, spielen das endgültige kosmetische Ergebnis und die Bewertung etwaiger Restnarben nach Hämangiominvolution eine immer wichtigere Rolle. Die Notwendigkeit einer Narkose zur Behandlung dieser Kinder ist praktisch obsolet geworden, da die zuvor häufig durchgeführten Lasertherapien ausgesprochen selten Anwendung finden und die chirurgische Hämangiomentfernung nur mehr noch gelegentlich indiziert ist. Es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren neue Studien über die Langzeitergebnisse der Hämangiomtherapie mit Propranolol endgültig über das optimale therapeutische Vorgehen bei Kindern mit infantilen Hämangiomen Aufschluss geben werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997 Apr 17;386(6626):671-4.
- [2] Flamme I., Frölich T., Risau W. Molecular Mechanisms of Vasculogenesis and Embryonic Angiogenesis. *J Cell Physiol*. 1997 Nov;173(2):206-10.
- [3] Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*. 2000 März;6(3):389-95.
- [4] Agliano A. Angiogenesis. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, editor. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An atlas of diagnosis and treatment*. Italien: Springer Verlag; 2009.
- [5] Breugem CC, van Der Horst CM, Hannekam RC. Progress toward understanding vascular malformations. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Mai;107(6):1509-23.
- [6] Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int*. 1999 Sep;56(3):794-814.
- [7] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995 Jänn;1(1):27-31.
- [8] Beck L, D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation. *FASEB J*. 1997 Apr;11(5):365-73.
- [9] Flamme I., Risau W. Induction of Vasculogenesis and hematopoiesis in vitro. *Development*. 1992 Okt;116(2):435-9.
- [10] Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood*. 1998 Mai 15;91(10):3527-61.
- [11] Enjolras O., Wassef M., Chapot R. *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*. New York: Cambridge University Press; 2007.
- [12] Potthof KI. *Der Stellenwert der Lasertherapie in der Behandlung venöser vaskulärer Malformationen im Kopf-, Halsbereich*. Doktorgrad. Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität. 2008.

- [13] Greene AK. Vascular Anomalies: Current Overview of the Field. In: Greene AK, Perlyn CA, guest editors. Adams DM, Alomari AI, Arnold R, Ballieux F, Boon LM, Burke RM, et al. Clinics in Plastic Surgery: Vascular Anomalies. Elsevier Inc. 2011 Jän;38(1):1-5.
- [14] Cordisco MR. Hemangiomas of Infancy: Epidemiology. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, editor. Hemangiomas and Vascular Malformations: An atlas of diagnosis and treatment. Italien: Springer Verlag; 2009.
- [15] Ernemann U., Hoffmann J., Grönewäller E., Breuninger H., Rebmann H., Adam C., Reinert S. Hämangiome und vaskuläre Malformationen im Kopf- und Halsbereich: Differenzialdiagnostik, Klassifikation und Therapie. Radiologe. 2003 Nov;11(43):958-966.
- [16] Konez O., Burrows PE. An appropriate diagnostic workup for suspected vascular birthmarks. Cleve Clin J Med. 2004 Juni;71(6):505-10.
- [17] Smolinski KN, Yan AC. Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. Clin Pediatr (Phila). 2005 Nov-Dez;44(9):747-66.
- [18] Richard F., Garel C., Cynober E., Soupre V., Benifla J.L., Jouannic J.M. Prenatal diagnosis of a rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) of the skull. Prenat Diagn. 2009 Mai;29(5):533-5.
- [19] Mulliken JB., Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. J Am Acad Dermatol. 2004 Jun;50(6):875-82.
- Mit freundlicher Genehmigung für die Abbildung 5.
- [20] Fadell MF 2nd, Jones BV, Adams DM. Prenatal diagnosis and postnatal follow-up of rapidly involuting congenital hemangioma (RICH). Pediatr Radiol. 2011 Aug;41(8):1057-60.
- [21] Elia D., Garel C., Enjolras O., Vermouneix L., Soupre V., Oury JF., et al. Prenatal imaging findings in rapidly involuting congenital hemangioma of the skull. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Mai;31(5):572-5.
- [22] Mentzel T., Wollina U., Castelli E., Kutzner H. Büschelartiges Hämangiom („tufted angioma“): Klinisch-pathologische und immunhistologische Analyse von fünf

- Fällen einer distinkten Entität im Spektrum der kapillären Hämangiome. *Hautarzt*. 1996 Mai;47(5):369-375.
- [23] Fortna RR., Junkins-Hopkins JM. A Case of Lobular Capillary Hemangioma (Pyogenic Granuloma), Localized to the Subcutaneous Tissue, and a Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2007 Aug;29(4):408-11.
- [24] North PE., Waner M., James CA., Mizeracki A., Frieden IJ., Mihm MC Jr. Congenital Nonprogressive Hemangioma: A Distinct Clinicopathologic Entity Unlike Infantile Hemangioma. *Arch Dermatol*. 2001 Dez;137(12):1607-20.
- [25] Boon LM., Enjolras O., Mulliken JB. Congenital hemangioma: Evidence of accelerated involution. *J Pediatr*. 1996 März;128(3):329-35.
- [26] Lee J., Sinno H., Tahiri Y., Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: A review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Sep;64(9):1216-20.
- [27] Greene AK. Management of Hemangiomas and Other Vascular Tumors. In: Greene AK, Perlyn CA, guest editors. Adams DM, Alomari AI, Arnold R, Ballieux F, Boon LM, Burke RM, et al. *Clinics in Plastic Surgery: Vascular Anomalies*. Elsevier Inc. 2011 Jän;38(1):45-63.
- [28] Patrice SJ., Wiss K., Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. Abstract. *Pediatr Dermatol*. 1991 Dez;8(4):267-76.
- [29] Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Nov;25(11):1245-53.
- [30] Frieden IJ., Reese V., Cohen D. PHACE Syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. Abstract. *Arch Dermatol*. 1996 März;132(3):307-11.
- [31] Metry DW., Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin S., Garzon M., et al. A Prospective Study of PHACE Syndrome in Infantile Hemangiomas:

- Demographic Features, Clinical Findings and Complications. *Am J Med Genet A*. 2006 Mai 1;140(9):975-86.
- [32] Metry DW., Dowd CF., Barkovich AJ., Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr*. 2001 Juli;139(1):117-23.
- [33] Haggstrom AN., Garzon MC., Baselga E., Chamlin SL., Frieden IJ., Holland K., et al. Risk for PHACE Syndrome in Infants With Large Facial Hemangiomas. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):e418-26.
- [34] Iacobas I., Burrows PE., Frieden IJ., Liang MG., Mulliken JB., Mancini AJ., et al. LUMBAR: Association between Cutaneous Infantile Hemangiomas of the Lower Body and Regional Congenital Anomalies. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):795-801.
- [35] Frieden IJ. Infantile Hemangiomas: Clinical characteristics, implications for pathogenesis. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. *Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA.* *Pediatr Dermatol*. 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [36] Kilcline C., Frieden IJ. Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature. *Pediatr Dermatol*. 2008 März-Apr; 25(2):168-173.
- [37] Hochman M., Adams DM., Reeves TD. Current Knowledge and Management of Vascular Anomalies: I. Hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg*. 2011 Mai-Juni;13(3):145-51.
- [38] Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga W., Chamlin SL., Garzon MC., Horii KA., et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):882-7.
- [39] Drolet BA., Swanson EA., Frieden IJ., Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008 Nov;153(5):712-5.
- [40] Girard C., Bigorre M., Guillot B., Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*. 2006 Juli;147(2):884-8.

- [41] Waner M. Airway Hemangiomas. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol*. 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [42] North PE. Hemangiomas: Histopathology and Molecular Phenotype. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol*. 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [43] Takahashi K., Mulliken JB., Kozakewich HP., Rogers RA., Folkman J., Ezekowitz RA. Cellular Markers That Distinguish the Phases of Hemangioma during Infancy and Childhood. *J Clin Invest*. 1994 Jun;93(6):2357-64.
- [44] Tan ST., Velickovic M., Ruger BM., Davis PF. Cellular and Extra Cellular Markers of Hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Sep;106(3):529-38.
- [45] Razon MJ., Kräling BM., Mulliken JB., Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. Abstract. *Microcirculation*. 1998;5(2-3):189-95.
- [46] Herbert A., Ng H., Jessup W., Kockx M., Cartland S., Thomas S.R., et al. Hypoxia regulates the production and activity of glucose transporter-1 and indoleamine 2,3-dioxygenase in monocyte-derived endothelial-like cells: possible relevance to infantile haemangioma pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):308-15.
- [47] Drolet BA., Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol*. 2010 Nov;246(11):1295-9.
- [48] Boye E., Yu Y., Paranaya G., Mulliken JB., Olsen B.R., Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest*. 2001 März;107(6): 745-52.

- [49] Khan ZA., Boscolo E, Picard A., Psutka S., Melero-Martin JM., Barch TC., et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest.* 2008 Juli;118(7):2592-9.
- [50] Rehman J., Li J., Orschell CM., March KL. Peripheral Blood „Endothelial Progenitor Cells“ Are Derived From Monocyte/Macrophages and Secrete Angiogenic Growth Factors. *Circulation.* 2003 März 4;107(8):1164-9.
- [51] Chang LC., Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin SL., Garzon MC et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2): 360-7.
- [52] Berg JN., Walter JW., Thisanagayam U., Evans M., Blei F., Waner M., et al. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Pathol.* 2001 März;54(3):249-52.
- [53] North PE., Waner M., Mizeracki A., Mrak RE., Nicholas R., Kincannon J., Suen JY., Mihm MC. A Unique Microvascular Phenotype Shared by Juvenile Hemangiomas and Human Placenta. *Arch Dermatol.* 2001 Mai;137(5):559-70.
- [54] Bree AF., Siegfried E., Sotelo-Avila C., Nahass G.. Infantile hemangiomas: speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol.* 2001 Mai;137(5):573-7.
- [55] Haggstrom AN., Drolet BA., Baselga E., Chamlin SL., Garzon MC., Horii KA., et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Demographic, Prenatal, and Perinatal Characteristics. *J Pediatr.* 2007 März;150(3):291-4.
- [56] Marchuk D. Genetics of Hemangiomas. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [57] Lopez Gutierrez JC., Avila LF., Sosa G., Patron M. Placental Anomalies in Children with Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(4):353-5.

- [60] Demiri EC., Pelissier P., Genin-Etcheberry T., Tsakoniatis N., Martin D., Baudet J. Treatment of facial haemangiomas: the present status of surgery. *Br J Plast Surg.* 2001 Dez;54(8):665-74.
- [61] Achauer B., Chang CJ., Vander Kam V. Management of Hemangioma of Infancy: review of 245 Patients. *Plast Reconstr Surg.* 1997 April;99(5): 1301-8.
- [62] Astner S., Anderson RR. Treating vascular lesions. *Dermatol Ther.* 2005;18(3): 267-81.
- [63] Dinehart SM., Kincannon J., Geronemus R.. Hemangiomas: Evaluation and treatment. *Dermatol Surg.* 2001 Mai;27(5): 475-85.
- [64] Enjolras O., Riche MC., Merland JJ., Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics.* 1990 Apr;85(4):491-8.
- [65] Leaute-Labreze C., Prey S., Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Nov;25(11):1254-60.
- [66] Cremer, Rössler, Bause. Hämangiome im Säuglingsalter – richtig klassifizieren und behandeln. *Pädiatrie Hautnah.* 2006 Juni. http://www.hautnet.de/icms-externe-dateien/DG/250_ph0606_320.pdf
- [67] Anderson RR., Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers:a basic theory and experimental evidence in human skin. *Abstract. Lasers Surg Med.* 1981;1(3):263-76.
- [68] Krause H., Haß H.-J., Kroker S., Meyer F., Halloul Z., Wagemann W. Überblick der Therapiemöglichkeiten im Management von Säuglingshämangiomen. *Zentralbl Chir.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York.
- [69] Berlien HP. Laser therapy of infantile hemangiomas and other congenital vascular tumors of newborns and infants. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M. editor. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An atlas of diagnosis and treatment.* Italien: Springer Verlag; 2009.

- [70] Vlachakis I., Gardikis S., Michailoudi E., Charissis G. Treatment of hemangiomas in children using a Nd:YAG laser in conjunction with ice cooling of the epidermis: techniques and results. *BMC Pediatr.* 2003 Apr 12;3(2):1-6.
- [71] Poetke M., Philipp C., Berlien HP. Flashlamp-Pumped Pulsed Dye Laser for Hemangiomas in Infancy: Treatment of Superficial vs. Mixed Hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2000 Mai;136(5):628-32.
- [72] Eichenfield L. Laser and other destructive modalities of treatment. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. *Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas.* April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [73] Drolet BA., Esterly NB., Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med.* 1999 Juli 15;341(3):173-81.
- [74] Bennett ML., Fleischer AB Jr., Chamlin SL., Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001 Sep.;137(9):1208-13.
- [75] Batta K., Goodyear HM., Moss C., Williams HC., Hiller L., Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhoods haemangiomas: results of a 1-year analysis. *The Lancet.* 2002 Aug 17; 360(9332): 521-7.
- [76] Clymer MA., Fortune DS., Reinsich L., Toriumi DM., Werkhaven JA., Ries WR. Interstitial Nd:YAG photocoagulation for vascular malformations and hemangiomas in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 April;124(4): 431-6.
- [77] Vercellio G., Baraldini V. Surgery of Hemangiomas. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, editor. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An atlas of diagnosis and treatment.* Italien: Springer Verlag; 2009.
- [78] Mulliken JB. Surgical Management of hemangiomas. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. *Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research*

- workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [79] George ME., Sharma V., Jacobson J., Simon S., Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2004 Aug;140(8): 963-9.
- [80] Nopper AJ. Corticosteroid Therapy of Infantile Hemangiomas. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. *Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. Pediatr Dermatol.* 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [81] Rössler J., Niemeyer CM. Medical treatment of hemangiomas. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M, editor. *Hemangiomas and Vascular Malformations: An atlas of diagnosis and treatment. Italien: Springer Verlag; 2009.*
- [83] Boon L., MacDonald D., Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 1999 Nov;104(6): 1616-23.
- [84] Adams D. Pharmacologic Treatment Options for Vascular Anomalies: Medical Therapies Other Than Corticosteroids. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. *Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. Pediatr Dermatol.* 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [85] Ezekowitz RA., Mulliken JB., Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *New Engl J Med.* 1992 Mai;326(22):1456-63.
- [86] Michaud AP., Bauman NM., Burke DK., Manaligod JM., Smith RJ. Spastic Diplegia and Other Motor Disturbances in Infants Receiving Interferon-Alpha. *Laryngoscope.* 2004 Juli;114(7): 1231-6.
- [87] Enjolras O., Breviere GM., Roger G., Tovi M., Pellegrino B., Varotti E., et al. Vincristine treatment for function- and life-threatening infantile hemangioma. Abstract. *Arch Pediatr.* 2005 Feb;11(2):99-107.

- [88] Larcher VF., Howard ER., Mowat AP. Hepatic haemangiomas: diagnosis and management. *Arch Dis Child*. 1981 Jänner;56(1):7-14.
- [89] Pope E., Chakktakandiyil A., Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Arch Dermatol*. 2010 Mai;146(5):564-5.
- [90] Holmes W.J.M., Mishra A., Gorst C., Liew S.H. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating Infantile Hemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Apr;64(4): 445-51.
- [91] Sans V., de la Roque ED., Berge J., Grenier N., Boralevi F., Mazeereuw-Hautier J., et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e423-31.
- [92] Zaher H., Rasheed H., Hegazy RA., Hegazy RA., Abdelhalim DM., Gawdat HI. Oral propranolol: an effective, safe treatment for infantile hemangiomas. *Eur J Dermatol*. 2011 Jul-Aug;21(4):558-63.
- [93] Peridis S., Pilgrim G., Athanasopoulos I., Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Apr;75(4):455-60.
- [94] Denoyelle F., Leboulanger N, Enjolras O., Harris R, Roger G., Garabedian EN. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Aug;73(8):1168-72.
- [95] Zvulunov A., McCuaig C., Frieden IJ, Mancini AJ., Puttgen KB., Dohil M., et al. Oral Propranolol Therapy for Infantile Hemangiomas Beyond the Proliferation Phase: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatr Dermatol*. 2011 März-April;28(2): 94-8.
- [96] Storch CH., Hoeger PH. Propranolol for infantile hemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2010 Aug;163(2):269-74.
- [97] Siegfried EC., Keenan WJ., Al-Jureidini S. More on Propranolol for Hemangiomas of Infancy. *N Engl J Med*. 2008 Dez 25;359(26):2846;author reply 2846-7.
- [98] Metry D. Update on hemangiomas of infancy. *Curr Opin Pediatr*. 2004 Aug;16(4):373-7.

- [99] Garzon M. Infantile Hemangiomas: Ulceration. In: Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile Hemangiomas: Current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. *Pediatr Dermatol.* 2005 Sept-Okt;22(5):383-406.
- [100] Hassanein AH., Mulliken JB., Fishman SJ., Greene AK. Evaluation of terminology for vascular anomalies in current literature. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jän;127(1):347-51.
- [101] Landthaler M., Hohenleutner U., el-Raheem TA. Laser therapy of childhood haemangiomas. *Br J Dermatol.* 1995 Aug;133(2):275-81.
- [103] Burton BK., Schulz CJ., Angle B., Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn.* 1995 März;15(3):209-14.
- [105] Blatt J., Stavas J., Moats-Staats B., Woosley J., S. Morrel D. Treatment of Childhood Kaposiform Hemangioendothelioma With Sirolimus. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dez 15;55(7):1396-8.
- [106] Waner M., North PE., Scherer KA., Frieden IJ., Waner A., Mihm MC Jr. The Nonrandom Distribution of Facial Hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2003 Jul;139(7):869-75.
- [107] Magee WP., Ajkay N., Rosenblum RS. Surgical Treatment of Lip Hemangiomas. *International Pediatrics.* 2003;18(1):49-54.