

Der Stellenwert der Lasertherapie in der Behandlung venöser  
vaskulärer Malformationen im Kopf-, Halsbereich.

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von Inga Karen Potthoff  
aus Hamm

2008

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Th. Appel
2. Gutachter : Prof. Dr. med. G. Haidl

Tag der Mündlichen Prüfung: 19. April 2008

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie  
des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. H. Reich

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert

gewidmet meiner Oma Lilli,  
die mich in bewundernswerter Art stets unterstützt hat.

„Wer Aphorismen noch nicht zu schätzen weiß, der sollte zunächst Dissertationen lesen“.

Gregor Brand (\*1957)

„Lerne anständig zu verlieren und in Bescheidenheit zu gewinnen.“

Hans Wilhelm Gäb (\*1936)



## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungssverzeichnis	09
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1	Vaskuläre Anomalien	10
1.1.1	Geschichte der vaskulären Anomalien	10
1.1.2	Differenzierung vaskulärer Malformationen und Hämangiome	17
1.1.2.1	Vaskuläre Malformationen	18
1.1.2.2	Hämangiome	18
1.1.2.3	Andere Tumoren	21
1.1.2.4	Vaskuläre Malformationen einfache Formen	24
1.1.2.4.1	Kapilläre Malformation ( <b>CM</b> )	24
1.1.2.4.1.1	Medianer Naevus flammeus	24
1.1.2.4.1.2	Lateraler Naevus flammeus	25
1.1.2.4.2	Venöse Malformation ( <b>VM</b> )	28
1.1.2.4.3	Lymphatische Malformation ( <b>LM</b> )	29
1.1.2.4.4	Arteriovenöse Malformation ( <b>AVM</b> )	31
1.1.2.5	Kombinierte Formen vaskulärer Malformationen	32
1.1.3	Therapieverfahren	36
1.2	Laser	38
1.2.1	Historische Entwicklung Laser	38
1.2.2	Lasergrundlagen	38
1.2.3	Eigenschaften der Laserstrahlung	39
1.2.4	Modalitäten der Laserstrahlung	40
1.2.5	Laserarten	41
1.2.6	Gewebewirkung	41
1.2.6.1	Optische Gewebeinteraktion	42
1.2.6.2	Thermische Gewebeinteraktion	42
1.2.7	Der Nd:YAG-Laser	44
1.2.8	KTP-Nd:YAG-Laser	45
1.2.9	Der Argon-Laser	45

1.2.10	Der blitzlampengepumpte gepulste Farbstofflaser	46
1.2.11	Applikationstechniken	46
1.2.12	Kühlverfahren	47
1.3	Problemstellung	49
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>50</b>
2.1	Patientendaten	50
2.2	Diagnostik	50
2.2.1	Klinische Diagnostik	50
2.2.2	Bildgebende Diagnostik	50
2.3	Lasertherapie	51
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>54</b>
3.1	Patienten	54
3.2	Geschlechtsverteilung	54
3.3	Lokalisation in der Kopf-, Halsregion	54
3.4	Lokalisation in der Horizontalen	55
3.5	Altersverteilung bei erstmaliger Auffälligkeit	56
3.6	Altersverteilung bei Behandlungsbeginn	57
3.7	Anzahl der Lasersitzungen	58
3.8	Laser- und Anästhesieart	59
3.9	Erfolg der Behandlung unter Einbezug der Größe der VM	59
3.10	Erfolg der Behandlung unter Einbezug der Sitzungsanzahl.	61
3.10.1	Behandlungserfolg insgesamt	61
3.11	Nebenwirkungen	62
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>64</b>
4.1	Klassifikation	64
4.1.1	Klassifikation nach Waner und Suen (1999)	64
4.1.2	Klassifikation venöse Malformationen nach Puig et al. (2003 und 2005)	65
4.1.3	Zusammenfassung	66
4.2	Venöse Malformationen	68

4.2.1	Ätiologie und Pathogenese	68
4.2.2	Prävalenz und Inzidenz	68
4.2.3	Diagnostik	69
4.2.4	Bildgebung	70
4.2.4.1	Nichtinvasive Verfahren	70
4.2.4.2	Invasive Verfahren	72
4.2.5	Geschlechtsverteilung:	72
4.2.6	Lokalisation am Körper	73
4.2.7	Organbeteiligung	75
4.2.8	Lokalisation in der Kopf-, Halsregion	76
4.2.9	Lokalisation in der Horizontalen	77
4.2.10	Alter bei erster Auffälligkeit	78
4.2.11	Symptome/ Beschwerden	78
4.2.12	Alter bei Behandlungsbeginn	79
4.2.13	Therapieverfahren der venösen Malformationen	81
4.2.14	Modalitäten der Nd:YAG-Laserbehandlung	81
4.2.15	Anästhesieart	84
4.2.16	Behandlungsanzahl / Behandlungsziel	85
4.2.17	Erfolg der Nd:YAG-Laserbehandlung	86
4.2.18	Nebenwirkungen / Komplikationen	89
4.2.19	Andere Laser	90
4.2.20	Chirurgische Therapie	91
4.2.21	Sklerosierungs-, Embolisationstherapie	92
4.2.22	Konservative Therapie	94
4.2.23	Andere Therapieverfahren	95
4.2.24	Therapiezusammenfassung	96
4.2.25	Psychosoziale Komplikationen und Behandlungszeitpunkt	97
4.2.26	Aussichten, Forschung	98
<b>5</b>	<b>Schlußfolgerung</b>	<b>99</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>102</b>

7	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>104</b>
	Danksagung	124



**Abkürzungsverzeichnis**

AV	arteriovenös
AVM	arteriovenöse Malformation
CAVM	kapillär-arteriovenöse Malformation
CLAVM	kapillär-lymphatisch-arteriovenöse Malformation
CM	kapilläre Malformation
CVLM	kapillär-venös-lymphatische Malformation
CVM	kapillär-venöse Malformation
cw-Laser	continous wave-Laser
DVA	developmental venous anomalie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FPDL	flashlamp pumped pulsed dyelaser
GLUT 1	Glucose transporter isoform 1
HOI	Hemangiomas of infancy
IPL	intensed pulsed light
ISSVA	International Society for the Studies of Vascular Anomalies
KTP-Laser	Kalium-Titanyl-Phosphat-Kristalls-Laser
LM	lymphatische Malformation
LVM	lymphatisch-venöse Malformation
Nd:YAG-Laser	Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall-Laser
NF	Naevus flammeus
NICH	noninvoluting congenital hemangioma
RICH	rapidly involuting congenital hemangioma
VM	venöse Malformation

# 1 Einleitung

Angeborene Gefäßanomalien bilden die häufigsten Fehlbildungen im Kindesalter.

Im Sprachgebrauch sind sie als Blutschwamm, Storchenbiss, Feuermal oder Hämangion bei Neugeborenen weitestgehend bekannt. Ein Teil der angeborenen Gefäßanomalien ist bei Geburt zwar angelegt, aber noch nicht evident. Diese können in jedem Alter für den Patienten auffällig werden oder lebenslang unbemerkt bleiben.

Der medizinische Fortschritt und die Entwicklung auf dem Gebiet der Gefäßanomalien ist ein multidisziplinärer Verdienst. Doch trotz zahlreicher Veröffentlichungen aus den verschiedensten Fachbereichen herrscht selbst in der Medizin häufig noch Unklarheit über diese Art der Gefäßerkrankungen. Die Hauptursache hierfür ist in der verwirrenden Terminologie zu sehen; noch immer wird für die Gefäßanomalien keine einheitliche Nomenklatur verwendet.

Mulliken und Glowacki konnten bereits 1982 belegen, dass zwei Arten der Gefäßanomalien wesentlich unterschieden werden müssen: Die vaskulären Malformationen und die Hämangiome. Nicht nur in einem Großteil der Lehrbücher werden die Gefäßanomalien unzureichend dargestellt und vaskuläre Malformationen als Hämangiome bezeichnet, sondern auch in Teilen der aktuellen Literatur. Der konsequente Einsatz einer Nomenklatur ist nicht nur von rein akademischem Interesse. So verschieden wie der Gebrauch der Termini, so verschieden sind auch die Auffassungen über Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Speziell das Krankheitsbild der vaskulären Malformationen bedarf weiterer Aufklärung und Erforschung.

## 1.1 Vaskuläre Anomalien

### 1.1.1 Geschichte der vaskulären Anomalien

Da die verschiedenen Formen der Gefäßerkrankungen, besonders die mit kutaner Lokalisation, ein sehr ähnliches Erscheinungsbild haben können, wurden sie lange nicht subklassifiziert. Früher als Schicksalsschlag oder Bestrafung der Mutter angesehen, unterstützten lange Zeit Aberglaube und Phantasie die verschiedensten Entstehungstheorien.

Der ursprüngliche Begriff „naevus maternus“ (lat. für „mütterliches Mal“) rührt aus dem Glauben, das Verhalten der Mutter während der Schwangerschaft sei ursächlich für das Mal des

Kindes. Sie habe beispielsweise ein großes Verlangen nach Rotwein, Erdbeeren oder sonstigen roten Speisen gehabt. Zum Teil finden solche Theorien heute noch Raum.

1815 entdeckte der Chirurg Bell einen Unterschied zwischen dem „naevus maternus“ und einer Anomalie, die er „Aneurysma durch Anastomose“ nannte, welche den heutigen arteriovenösen Malformationen entspricht (Bell, 1815).

1818 erkannte Wardrop, dass ein „naevus maternus“ kutan oder subkutan lokalisiert sei und in der Größe abnehmen könne, welches nicht dem „Aneurysma durch Anastomose“ entspreche (Wardrop, 1818).

1863 unterteilt Virchow vaskuläre Läsionen aufgrund mikroskopischer Kriterien in „angioma simplex“, „angioma cavernosum“ und „angioma racemosum“. Die Gefäßarchitektur der seiner Ansicht nach vaskulären Tumoren bildet die Grundlage dieser Klassifikation. Nach Überzeugung des Autors kann sich jedes Angiom durch Zellproliferation oder Dilatation in einen anderen der drei Typen verwandeln (Virchow, 1863).

1877 Wegner, ein Student Virchows, beschreibt die Lymphangiome und subklassifiziert sie in „lymphangioma simplex“, „lymphangioma cavernosum“, „lymphangioma cystoides“. Diese Unterteilung basiert wie bei Virchow auf histomorphologischen Kriterien. Die Ursache der Lymphangiome sieht Wegner in lymphatischer Entzündung mit Dilatation, Malformation oder endothelialer Proliferation (Wegner, 1877).

1900 Klippel und Trenaunay sehen einen Zusammenhang zwischen kutanem Naevus (kapillärer Malformation), varikösen Venen (venöse Malformation) und Knochen- wie Weichgewebshypertrophie (Klippel und Trenaunay, 1900).

1907 beschreibt Parkes-Weber ähnliche Symptom-Trias (Parkes-Weber, 1907a und 1907b). Er spricht vom „tumor like hemangiomatic overgrowth“. Die von den Autoren beschriebenen kombinierten vaskulären Malformationen werden heute noch als Klippel-Trenaunay-Syndrom und Parkes-Weber-Syndrom bezeichnet (siehe Kapitel 1.1.2.5.).

Im 20. Jahrhundert wurde das „angioma simplex“ auch „kapilläres Hämangiom“, oder „strawberry-hemangioma“ genannt (Mulliken, 1993). Diese Begriffe bezeichneten sowohl Hämangiome der Kindheit, als auch kapilläre Malformationen.

Das „angioma cavernosum“ wurde auch „kavernöses Hämangiom“ oder „subkutanes infantiles Hämangiom“ genannt. Als Synonyme für das „angioma racemosum“ kamen „arteriovenöses Hämangiom“ oder „hämangioma racemosum“ und „aneurysma racemosum“ hinzu (Pschyrembel, 2002). Die häufigste Fehlbezeichnung erfolgte durch den Begriff des Hämangioms. Durch verschiedene Adjektive wie kapillär, kavernös usw. ergänzt, wurde es zur Beschreibung der meisten vaskulären Fehlbildungen benutzt. Dabei wurde keine Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen vaskulären Läsionen vorgenommen.

1967 Stout und Lattes fassen unter dem Oberbegriff „angiomatoses“ angeborene und erworbene vaskuläre Läsionen zusammen. Sie nennen die proliferativen Läsionen des Kindesalters „benignes hemangioendotheliom“, Malignen vaskuläre Neubildungen wird der Überbegriff „hemangioendotheliom“ gegeben (Stout und Lattes, 1967).

1974 Malan verwendet den Begriff des „angeborenen Gefäßfehlers“ und fordert eine Unterteilung nach morphologischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten. Er differenziert bei den peripheren vaskulären Malformationen arterielle, venöse, arteriovenöse und kombinierte Gefäßfehlbildungen (Malan, 1974). Durch Mulliken (1988a) wird später bemängelt, dass Malans Einteilung zwar logisch, aber klinisch von geringem Nutzen ist. Sein Hauptkritikpunkt bildet die nicht vorhandene Differenzierung zwischen involutiven und nicht involutiven Läsionen.

1982 Mulliken und Glowacki setzen einen bedeutenden Meilenstein auf dem Weg zum Verständnis der vaskulären Anomalien. Durch ihre Erkenntnisse, basierend auf histopathologischen Untersuchungen von 49 Proben, trennten sie die vaskulären Läsionen erstmalig in die zwei Hauptgruppen: Hämangiome und vaskuläre Malformationen (Tab. 1).

Zusätzlich stützt sich diese Einteilung auf klinische Kriterien und Pathogenese der jeweiligen Anomalie (Mulliken und Glowacki, 1982).

Eine weitere Legitimation erfuhren die Aussagen von Mulliken und Glowacki durch Burrows et al. (1983). Nach angiographischen Untersuchungen verschiedener Gefäßanomalien befürworteten die Autoren die Einteilung in Hämangiome und vaskuläre Malformationen.

	<b>Hämangiome</b>	<b>Vaskuläre Malformation</b>
<b>Einteilung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- proliferierende Phase</li> <li>- involutionäre Phase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kapillär</li> <li>- Venös</li> <li>- Arteriell</li> <li>- Lymphatisch</li> <li>- Fistel</li> </ul>
<b>Histopathologische Untersuchung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proliferation der endothelialen Zellen (tumoröses Wachstum)</li> <li>- Erhöhte Tymidinaufnahme</li> <li>- Fibrose während der Involution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normaler Erneuerungszyklus der endothelialen Zellen</li> <li>- Keine Involution</li> </ul>
<b>Pathogenese, Klinik</b>	40% bei Geburt vorhanden, nur als kleine rötliche Veränderung	90% bei Geburt vorhanden
	Schnelles postnatales Wachstum und langsame Involution	Wachstum proportional zum Körperwachstum

Tabelle 1: Nomenklatur nach Mulliken und Glowacki (1982)

Eine weitere Klassifikation wurde 1988 beim 7. Treffen des Internationalen Workshops für vaskuläre Malformationen in Hamburg vorgeschlagen (siehe Tabelle 2) und von der ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) anerkannt (Belov, 1990; Belov, 1993).

Sie basiert auf der Einteilung von Malan und umfasst nur die vaskulären Malformationen (Malan, 1974). Hyperplastische Gefäßanomalien wie die Hämangiome werden in dieser Klassifikation nicht beschrieben. In der ursprünglichen Version hatte Belov die lymphatischen Malformationen ebenfalls nicht einbezogen. In neueren Studien werden sie allerdings eingeschlossen (Lee, 2004). Die Klassifikation eignet sich gemäß Belov (1990) für alle Arten der angeborenen Gefäßmalformationen (zentral, peripher und viszeral). Da nach Belov (1990) Untersuchungen an 766 Patienten über 28 Jahre gezeigt haben, dass die vaskulären Malformationen selten eine einzelne Gefäßart betreffen, wird nach dem überwiegenden Gefäßtyp in arterielle, venöse, arteriovenöse oder kombinierte Formen (Kategorie der Syndrome wie z.B. Klippel-Trenaunay) eingeteilt. In Abhängigkeit zum Entstehungszeitpunkt während des embryonalen Wachstums, erfolgt eine weitere Einteilung der vaskulären Malformationen in zwei Gruppen: Trunkulär und

extratrunkulär. Beruht die Fehlbildung auf einer Dysembryoplasie des differenzierten vaskulären Trunkus, also bereits destiniertes Gefäße, so zählt sie zu den trunkulären Formen. Hat die Fehlbildung ihren Ursprung in Überbleibseln des extratrunkulären primitiven Kapillarnetzwerkes, so zählt sie folglich zu den extratrunkulären Formen. Belov (1990) sieht das Verhältnis von trunkulären zu extratrunkulären Malformationen mit 70% zu 30%.

<b>Typ</b>	<b>Trunkuläre Formen</b>	<b>Extratrunkuläre Formen</b>
Überwiegend arterieller Defekt	1. Aplasie, Obstruktion 2. Dilatation	1. infiltrierend oder 2. limitiert
Überwiegend venöser Defekt	1. Aplasie, Obstruktion 2. Dilatation	1. infiltrierend oder 2. limitiert
Überwiegend arteriovenöser Shunt-Defekt	1. tiefe AV-Fistel 2. superfizielle AV-Fistel	1. infiltrierend oder 2. limitiert
Kombinierter vaskulärer Defekt	1. arteriell und venös 2. hämolympatisch	1. infiltrierend hämolympatisch 2. limitiert hämolympatisch
Überwiegend lymphatischer Defekt	1. Aplasie, Obstruktion 2. Dilatation	1. infiltrierend oder 2. limitiert

Tabelle 2: Hamburger Klassifikation von 1988 (Belov, 1990; Belov, 1993)

Im Folgenden werden verschiedene Gefäßmalformationen vorgestellt. Die Prozentzahlen beziehen sich auf Untersuchungen von Belov (1990). Für lymphatische Malformationen werden von dem Autor keine Angaben gemacht.

Bei den trunkulären Formen des venösen und arteriellen Gefäßtyps (42%) sind ursächlich:

1. Aplasie oder Obstruktion (auch Hypoplasie, Stenose, membranöse Obstruktion)  
Dilatation

2. diffus als Phlebektasie oder  
lokalisiert als Aneurysma

Die trunkulären Formen des arteriovenösen Shunt-Typs (28%) sind:

1. Tiefe arteriovenöse Fisteln oder Aneurysmen  
(direkte Verbindung der arteriellen und venösen Stämme)
2. Oberflächliche Fisteln oder Aneurysmen  
(Verbindung arterielle Äste mit superfiziellen Venenstämmen)

Für jede Gefäßart gibt es zwei Arten der extratrunkulären Form:

1. Infiltrierend (7%):  
meist vorzufinden bei den arteriovenösen Shunt-Defekten, selten bei den überwiegend venösen Malformationen
2. Limitiert (23%):  
stark geschlängelte und ektatische Gefäße, kavernöse Hohlräume, mit oder ohne AV-Shunts, häufig vorzufinden in Kombination mit trunkulären Formen.

Die lymphatischen Malformationen werden in späteren Studien entsprechend den arteriellen und venösen Malformationen eingeteilt (Lee, 2004).

Nach Belov (1990) sind in der Gruppe der kombinierten vaskulären Defekte alle möglichen Kombinationen vertreten: Arterielle und venöse Malformationen, mit oder ohne Shunts, Lymph- und Blutgefäße. Der Autor betont die allgemeine Akzeptanz, den Begriff des Angioms und des Hämangioms, nicht mehr für vaskuläre Malformationen zu verwenden. Des Weiteren hält er Begriffe wie Klippel-Trenaunay-Syndrom, F. P. Weber-Syndrom, usw. für inadäquat, weil diese Begriffe Ansichten über die Erkrankungen entstammen, die mittlerweile als inkorrekt gelten.

Als offizielle Klassifikation der ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) wurde die Hamburger Einteilung 1996 bei einem Treffen der Vereinigung in Rom durch eine neue Klassifikation abgelöst. Diese ist angelehnt an die ursprüngliche Unterteilung durch Mulliken und Glowacki von 1982 (Hand und Frieden, 2002). Enjolras (1997) stellte die offizielle Nomenklatur im Journal of Dermatology vor. Sie gilt bis heute als die Klassifikation der ISSVA und bildet die geläufigste Einteilung in der Literatur.

In der Klassifikation der ISSVA werden die komplexen, kombinierten Formen nach Fließeigenschaften (schnell oder langsam fließend, bzw. „high-“ oder „slow-flow“) unterteilt. Ein weiteres Kriterium ist die Einordnung nach Gefäßtypen. Tabelle 3 zeigt die durch Chang (2003) im Bereich der Hämangiome erweiterte Klassifikation der ISSVA.

<b>Vaskuläre Anomalien</b>	
<b>Tumoren</b>	<b>Vaskuläre Malformationen</b>
<p><b><u>Hämangiome</u></b></p> <p>1. Hämangiome der Kindheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Superfizielles Hämangiom</li> <li>• Profundes Hämangiom</li> <li>• Gemischtes Hämangiom</li> </ul> <p>2. Bei Geburt vorhandene Hämangiome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RICH</b> (Rapidly involuting congenital hemangioma)</li> <li>• <b>NICH</b> (Noninvoluting congenital hemangioma)</li> </ul>	<p><b><u>Einfach</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>C</b> (Kapillär)</li> <li>• <b>V</b> (Venös)</li> <li>• <b>L</b> (Lymphatisch, ehem. Lymphangiom, Hygroma cysticum)</li> </ul> <p>1. mikrozystisch</p> <p>2. makrozystisch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AVM</b> (arteriovenöse Malformation)</li> </ul>
<p><b><u>Andere Tumoren</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaposiformes Hämangioendotheliom</li> <li>• Hemangiopericytom</li> <li>• Tufted Angiom</li> <li>• Pyogenes Granulom (siehe Kapitel 1.1.2.3.)</li> </ul>	<p><b><u>Kombiniert</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CVLM</b> (beinhaltet die meisten Fälle des Klippel- Trenaunay-Syndroms)</li> <li>• <b>CVM</b> (beinhaltet mildere Fälle des Klippel- Trenaunay-Syndroms)</li> <li>• <b>LVM</b></li> <li>• <b>CAVM</b></li> <li>• <b>CLAVM</b></li> </ul>

Tabelle 3: Klassifikation der ISSVA von 1996 (Enjolras, 1997; Chang, 2003)



Konsens herrscht laut Enjolras (1997) über die Bezeichnung Anomalie für alle abnormalen Gefäßbedingungen (also mit oder ohne tumorösen Wachstum) und über den Gebrauch des Suffixes „-oma“ nur für die vaskulären Anomalien, welche eine echte Zellhyperplasie aufweisen. Die ISSVA zieht bei den gemischten Malformationen diese Nomenklatur auch den Eponymen wie Parkes-Weber-Syndrom, Klippel-Trenaunay-Syndrom, usw. vor. Nach ihrer Meinung sollten diese nicht mehr verwendet werden, da sie mehr verwirren, als Informationen zur Erkrankung bereitstellen (Enjolras, 1997).

Unterteilung der komplexen, kombinierten Formen nach Fließeigenschaften:

- Slow-flow mit Osteohypertrophie : CVM, CVLM (Klippel-Trenaunay-Syndrom)
- Slow-flow mit Osteohypotrophie: CVM, Servelle-Matorelle-Syndrom, Begriff wurde aber auch für rein venöse Fehlbildungen verwendet
- High-flow: CAVM, CLAVM (früher Parkes-Weber-Syndrom)

Weitere, weniger geläufige Subklassifikationen und Einteilungen der vaskulären Malformationen werden im Diskussionsteil besprochen (siehe Kapitel 4.1.).

### **1.1.2 Differenzierung vaskulärer Malformationen und Hämangiome**

Die vaskulären Anomalien oder Läsionen können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. So unterscheidet man die angeborenen von den erworbenen Anomalien. Durch die wegbereitende Studie von Mulliken und Glowacki (1982) konnten die Gefäßanomalien aufgrund histopathologischer Verschiedenheit in zwei Untergruppen eingeteilt werden:

1. Hämangiome, Tumoren (Läsionen mit Endothelproliferation) und
2. die vaskulären Malformationen (keine Endothelproliferation).

Die damaligen Erkenntnisse der Autoren werden mittlerweile durch zahlreiche Studien gestützt. Aufgrund des ähnlichen Erscheinungsbildes der vaskulären Malformationen und der Hämangiome sind Verwechslungen jedoch noch immer häufig. Der wichtigste Schritt der Diagnostik sollte also die Zuordnung der Gefäßanomalie sein. Um die zwei Gruppen der

angeborenen Gefäßanomalien zu differenzieren, können klinische und pathogenetische Beobachtungen bereits suffizient sein.

### **1.1.2.1 Vaskuläre Malformationen**

Vaskuläre Malformationen zeigen kein aktives zelluläres Wachstum in Form einer Hyperplasie. Durch eine Störung des Gefäßaufbaus kommt es zu veränderten Perfusionsverhältnissen mit folgender vaskulärer Ektasie. Traumata, infektiöse Prozesse, hormonelle Veränderungen, Druckänderungen der Lymphe oder des Blutes etc. können in jedem Lebensalter diese Ektasie auslösen, bzw. die bereits bestehende Gefäßanomalie verändern. Vaskuläre Malformationen zeigen histologisch ein flaches Endothel, normale Mastzellanzahl und eine dünne Basalmembran (Ulrich et al., 2005). Das Endothel läßt keine anormale Proliferation erkennen (siehe Abbildung 3). Eine Regression findet nicht statt (Burrows et al., 1998; Kohout et al., 1998). Obwohl sie bei Geburt bereits als dysmorphe Gefäßkanäle angelegt sind, ist eine klinische Manifestation zu diesem Zeitpunkt häufig nicht gegeben (Enjolras, 1997).

### **1.1.2.2 Hämangiome**

Hämangiome sind die häufigsten Tumoren der Kindheit. Ihre Prävalenz wird in der Literatur mit 10% (Metry, 2004), bzw. 7-10% (Blei, 2005) angegeben. Dabei sind Kinder weiblichen Geschlechts mit einer Rate von 5:1 häufiger betroffen als männliche Kinder (Marler und Mulliken, 2005). Nach Redondo (2004) liegt die Inzidenz bei Kindern mit einem Geburtsgewicht geringer als 1.200g sogar bei 25%. Der Kopf ist mit 80% die häufigste Lokalisation. Abbildung 2 zeigt zwei Kleinkinder mit facialem Hämangiom. Im anglistischen Sprachgebrauch wird derzeit von vielen Autoren der Begriff „Hemangiomas of infancy“, kurz „HOI“ benutzt (Chang, 2003; Metry, 2004). Er steht für konnatale Hämangiome, die allerdings bei der Geburt noch nicht sichtbar sind oder sich nur als ein etwas helleres Hautareal darstellen. Ihr Wachstum beginnt innerhalb der ersten Lebenswochen. Sie durchlaufen einen bestimmten Wachstumszyklus, der sich in typische Phasen unterteilen lässt. Schnelles postnatales Wachstum ca. vom 3. bis 9. Lebensmonat wird gefolgt von einer Involutionsphase für 2 bis 10 Jahre (siehe Abbildung 1). Nach der Regression können normale Haut, oder sogenanntes „fibrofatty-tissue“, Teleangieektasien und Narben an die betroffene Stelle treten. Finn et al. (1983) beschreiben in

ihrer Studie eine Abhängigkeit der Residuen von dem Ende der Involutionsphase. Bei Rückbildung bis zum 6. Lebensjahr zeigen 38% der Hämangiome Narben usw., danach erfolgt eine unvollständige Involution in 80% der Fälle. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung in vielen Fällen wird durch die Studie von Waner und Suen (1999) deutlich. Sie beschreiben eine Rückbildung bis zum 6. Lebensjahr in nur 50% aller Fälle, wobei aber nur bei 40% die Involution kosmetisch akzeptabel endet. In nahezu 60% aller Hämangiome bedarf es demnach weiterer Therapie. Neben der häufigsten Lokalisation, kutan oder subkutan, werden auch viszerale Lokalisation wie z.B. Larynx, Leber, Darm beschrieben. Erhöhte Prävalenz findet sich unter Kindern mit geringem Geburtsgewicht, Frühgeborenen, Kindern nach multiplen Gestationen und Zugehörigen der weißen Bevölkerungsgruppe.

Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale von Hämangiomen und vaskulären Malformationen werden in Tabelle 4 aufgeführt.

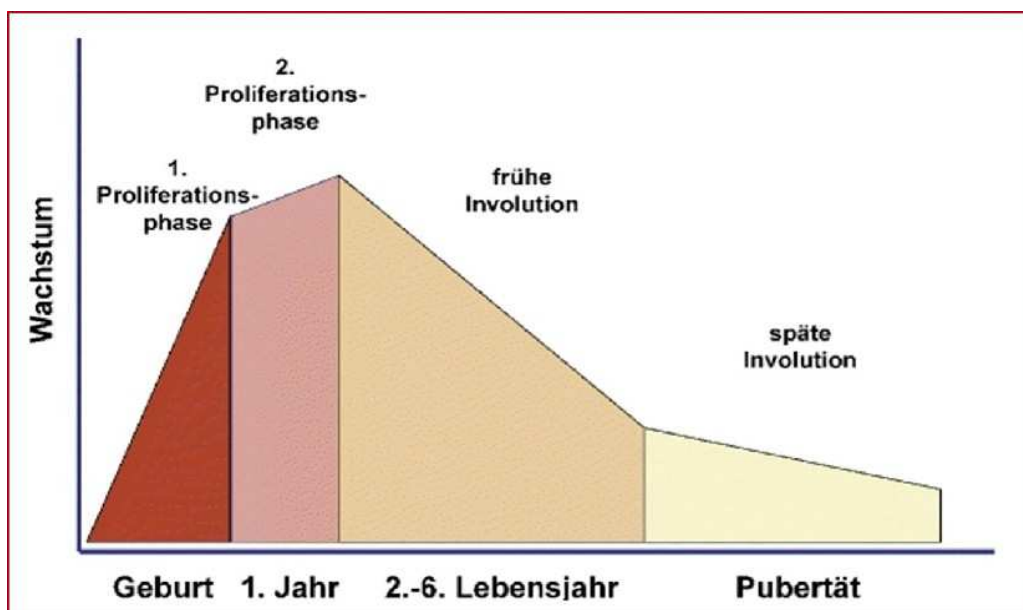


Abbildung 1: Wachstumsphasen eines Hämangioms im Kindesalter mit Darstellung seiner Wachstumsaktivität und der zeitlichen Dauer

	<b>Hämangiome</b>	<b>Vaskuläre Malformationen</b>
<b>Beschreibung</b>	Gutartige Tumoren	Dysplastische Gefäße, beruhen auf einer Entwicklungsstörung des embryonalen Gefäßsystems zwischen der 4. und 10. Schwangerschaftswoche (Dubois und Garel, 1999).
<b>Auftreten</b>	Bei Geburt meistens nicht vorhanden (Ausnahme NICH)	Bei Geburt vorhanden, kann aber unbemerkt bleiben
<b>Verlauf</b>	Häufig rasches Wachstum innerhalb des ersten Lebensjahres, danach langsame Involution	Kein aktives Wachstum, Größenzunahme proportional zu Körperwachstum, keine Regression
<b>Zellulär</b>	Endotheliale Hyperplasie	Flaches Endothel
<b>Prävalenz</b>	7-10% (Blei, 2005)	1,2-1,5% (Puig et al., 2005)
<b>w:m</b>	5:1 (Marler und Mulliken, 2005)	1:1 (Cohen, 2002a)

Tabelle 4: Wichtige Unterscheidungsmerkmale Hämangiome - vaskuläre Malformationen

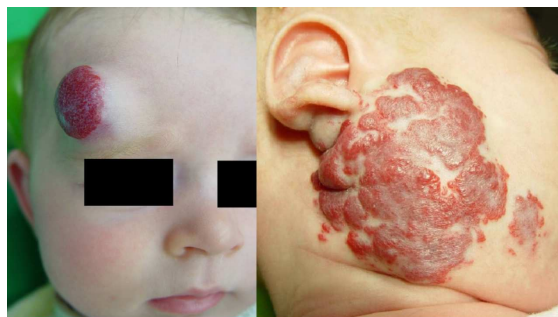


Abbildung 2: Zwei Kleinkinder mit deutlich tumorösem Erscheinungsbild eines fazialen Hämangioms

Abbildung 3 zeigt die Histologie eines proliferierenden Hämangioms. Zu erkennen sind plumpe, unorganisierte und proliferierende Endothelzellen sowie kleinere vaskuläre Lumina (Waner und Suen, 1999).

Abbildung 4 zeigt die Histologie einer venösen Malformation. Diese entstammt periorbitalem Weichgewebe eines 14jährigen Mädchens. Sie zeigt im Gegenteil zum Hämangiom flaches, nicht proliferierendes Endothel, das dünnwandige Venen auskleidet (Waner und Suen, 1999).

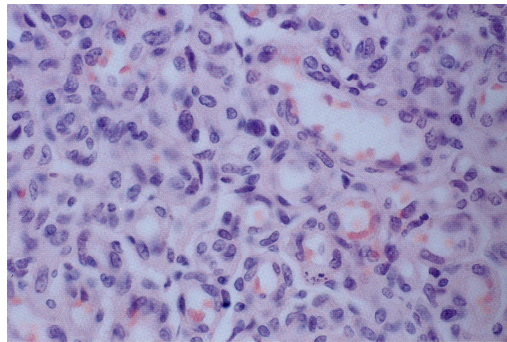


Abbildung 3: Histologie eines Hämangioms mit kleinlumigen Gefäßen und deutlich proliferierenden Endothelzellen (Waner und Suen, 1999)

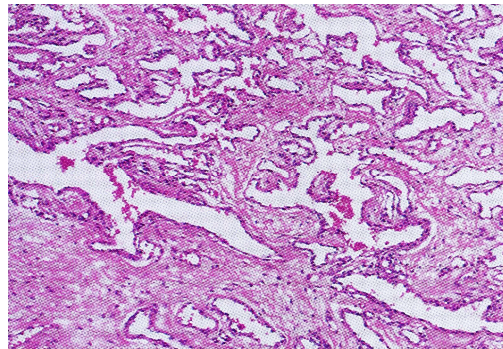


Abbildung 4: Histologie einer venösen Malformation mit vielen großlumigen Gefäßen, deren Endothelzellen keine erhöhte Proliferationsrate zeigen (Waner und Suen, 1999)

### 1.1.2.3 Andere Tumoren

In der Klassifikation der ISSVA von 1996 werden in der Gruppe der tumorösen vaskulären Anomalien nicht nur die Hämangiome genannt. Die im Folgenden aufgeführten Tumoren finden in der Literatur häufige Erwähnung. Sie werden wie die Hämangiome als gutartige vaskuläre Tumoren eingestuft, da keine Metastasierung erfolgt. Die lokale Destruktivität einiger dieser

Tumoren kann jedoch letale Folgen haben. Im Gegensatz zu den Hämangiomen gelten sie teilweise als erworbene Anomalie.

### **Infantiles kaposiformes Hämangioendotheliom:**

Zusammen mit dem tufted Angiom und dem infantilen Hemangiopericytom, wird das infantile kaposiforme Hämangioendotheliom mit dem Kasabach-Merritt-Syndrom assoziiert. Alle drei Anomalien treten sehr selten auf. Mikroskopisch ähnelt das infantile kaposiforme Hämangioendotheliom in Teilen dem Kaposi-Sarkom (Tsang und Chan, 1991). Meist sind Kinder unter zwei Jahren betroffen. Der Tumor ist häufig schon bei Geburt vorhanden und eher an Rumpf, Extremitäten oder retroperitoneal lokalisiert. Aufgrund einer hohen lokalen Aggressivität muss unbedingt eine Behandlung erfolgen (Spring und Bentz, 2005).

### **Tufted Angiom:**

Als weitere Bezeichnungen für diese Anomalie existieren: tufted Hämangiom, progressives kapilläres Hämangiom oder erworbenes tufted Angiom (North und Mihm, 1999). Die Anomalie ähnelt dem klinischen Bild eines Feuermals und kann nur durch histologische Untersuchung sicher diagnostiziert werden. Sie ist gekennzeichnet durch ein eher langsames Wachstum und ihre Prädilektion für den Rumpf. Meist entwickeln sich zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr vereinzelt kleine oder aber auch große Läsionen. Der Begriff Hämangiom ist für diese Anomalie irreführend, da sie sich histologisch von den tatsächlichen Hämangiomen der Kindheit (HOI) völlig unterscheidet.

### **Infantiles Hemangiopericytom**

Diese tumoröse Anomalie ist bei Geburt vorhanden, oder tritt kurz danach auf. Sie wird unterschieden von dem adulten Hemangiopericytom. Histologisch zeigt der infantile Tumor ein bestimmtes Gefäßmuster, multilobuläres Wachstum mit mitotischer Aktivität in verschiedenen Stadien und fokalen Nekrosen. Als Komplikation können Blutungen auftreten, oder die Beteiligung umgebender Strukturen. Therapeutisch wird der Chirurgie Vorrang gegeben. In lebensbedrohlichen Fällen, die aufgrund des schnellen Wachstums auftreten können, werden Chemo- und Radiotherapie eingesetzt (Ferrari et al., 2001).

**Pyogenes Granulom:**

Das pyogene Granulom wird auch lobuläres kapilläres Hämangiom genannt. Es tritt häufig in den ersten fünf Lebensjahren kutan oder mukosal lokalisiert auf und gilt als erworbene Anomalie (Patrice et al., 1991). Klinisch stellt es sich als rötliche Papel mit einem Durchmesser von bis zu 2cm dar. Als Entstehungsursache werden Traumata oder virale Infektionen vermutet. Die Therapie erfolgt durch chirurgische Exzision, Elektrokauterisation, Sklerosierung oder die Laserbehandlung (Raulin et al., 2002; Matsumoto et al., 2001).

Hämangiome verhalten sich in Form und Progression ähnlich wie maligne Tumoren. Bei beiden besitzt der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor prognostische Aussagekraft. Im Gegensatz dazu zeigt eine Studie von Zhang et al. (2005), dass vaskuläre Malformationen nicht aus aktiv proliferierenden Gefäßen bestehen. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor ist bei den Malformationen im Vergleich zu gesunden Patientenblutproben nicht signifikant erhöht. Die Autorin sieht in der Bestimmung des Maßes an vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor im Blut eine nichtinvasive diagnostische Möglichkeit um Hämangiome von vaskulären Malformationen zu unterscheiden. Dies ist jedoch bei Hämangiomen in der Regressionsphase nicht möglich, so dass diese Art der Diagnostik nur für die ersten Lebensjahre relevant ist.

Laut Chang (2003) bildet GLUT1, der Glucose transporter isoform 1, auf dem Gebiet der vaskulären Anomalien eine neue Art der Diagnosesicherung. Es handelt sich um einen immunohistochemischen Marker, der normalerweise nur in Endothelzellen zu finden ist, die eine Blut-Gewebe-Sperre aufweisen müssen (Plazenta, Gehirn).

Dieser Marker kann zur Diagnosesicherung herangezogen werden, da sich bei den häufigsten Hämangiomen, den „Hämangiomen des Kindesalters“ (hemangiomas of infancy oder HOI), GLUT1 sicher nachweisen lässt (North et al., 2000). Die bei Geburt bereits ausgebildeten Hämangiome, andere gutartige tumoröse vaskuläre Veränderungen und vaskuläre Malformationen sind GLUT1-negativ (siehe Tabelle 5).

GLUT1 +	GLUT1 -
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemangiomas of infancy (HOI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congenital hemangiomas (RICH, NICH)</li> <li>• Granuloma pyogenicum</li> <li>• Tufted angioma</li> <li>• Kaposiformes Hemangioendotheliom</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskuläre Malformationen</li> </ul>

Tabelle 5: Immunhistochemische Diagnostik mittels GLUT1

#### 1.1.2.4 Vaskuläre Malformationen einfache Formen

##### 1.1.2.4.1 Kapilläre Malformation **CM**

Im deutschen Sprachgebrauch als Naevus flammeus, Naevus vinosus oder umgangssprachlich als Feuermal oder Weinleck bekannt, im Englischen auch als „port-wine-stain“ oder „angiome plan“ bezeichnet, handelt es sich um eine kapilläre Gefäßektasie der Kutis. Die bei Geburt vorhandenen, zunächst meist rosa oder hellroten Veränderungen werden unterteilt in die lateralen oder asymmetrischen und die medianen, symmetrischen Formen (Poetke, 1999; Cremer, 2005b).

##### 1.1.2.4.1.1 Medianer Naevus flammeus

Die medianen Naevi flammei sind vorwiegend im Bereich des Nackens, aber auch der Stirn oder Augenlider lokalisiert (Sidoroff, 2002). Differentialdiagnostisch ist er vom „echten“ Naevus flammeus zu unterscheiden. Der Naevus Unna (Storchenbiss) ist meist heller und verblasst in den ersten Lebensjahren.

Nach Cremer (2005b) handelt es sich nicht um eine „echte“ Malformation, sondern um eine funktionelle Weitstellung der Kapillaren.

Terminologie:

Sie sind allgemein hin als „Storchenbiss“, Naevus Unna oder im englischsprachigen Raum als stork bite, salmon patch oder angel's kiss (Vikkula, 2002) bekannt.



#### Inzidenz:

Ihre Inzidenz liegt je nach Studie bei 30-40% der Neugeborenen (Pratt, 1967; Jacobs und Walton, 1976).

#### Pathogenese:

Ein Großteil dieser Läsionen bildet sich in den ersten Lebensjahren zurück (Landthaler et al., 2002; Sidoroff, 2002).

#### *1.1.2.4.1.2 Lateraler Naevus flammeus*

Im Unterschied zur medianen, meist helleren Variante, zeigen die lateralen Naevi flammei, oder „Naevi flammei im engeren Sinne“, keinerlei Rückbildungstendenz. Sie werden als echte angeborene vaskuläre Malformation anerkannt und sollten einheitlich als kapilläre Malformation bezeichnet werden (Marler und Mulliken, 2005).



Abbildung 5: Naevus flammeus im Kopf-, Halsbereich, beispielhaft für eine rein linksseitige Lokalisation der Malformation

#### Inzidenz:

Nach Sidoroff (2002) variieren in der Literatur die Angaben zur Inzidenz von 0,1% bis 2,8% der Neugeborenen. Poetke (1999), sowie Marler und Mulliken (2005) geben eine Inzidenz von 0,3% an. Nach Orten et al. (1996) ist die Kopf-, Halsregion mit 83% die häufigste Lokalisation. Barsky et al. (1980) beschreiben das Verhältnis von rechts- zu linksseitiger Lokalisation in den Gesichtshälften mit 2:1. Frauen sind mit größerer Häufigkeit betroffen (Senthilkumar und

Thappa, 2006; Poetke, 1999). Das Verhältnis entspricht mit 3:1 der Geschlechtsverteilung bei den Hämangiomen.

#### Ätiologie:

Die Ursache der Dilatation wird in mangelnder nervaler Innervation der Gefäße gesehen. Je nach Grad der Fehlinnervation richtet sich die Progredienz der Gefäßerweiterung (Redondo, 2004). Waner und Suen (1999) zitieren die Studien von Smoller und Rosen (1986), Rydh et al. (1990), Nillson et al. (1985) und Haegerstrand et al. (1990), um ihre Theorie des „erkrankten Dermatoms“ zu untermauern. Ein absoluter oder relativer Defekt der autonomen und sensorischen Innervation ist nach ihrer Ansicht der Grund für die Gefäßektasie. Je geringer die vorhandene Innervation, so glauben Waner und Suen (1999), desto schneller die Progression des Naevus flammeus im Sinne von Farb- und Oberflächenänderung.

#### Pathogenese:

Die in jungen Jahren makulösen Läsionen zeigen im eigentlichen Sinne keine Proliferation, wachsen aber proportional mit dem betroffenen Körperareal. Pathohistologisch nimmt die Gefäßanzahl innerhalb des Naevus flammeus mit steigendem Alter nicht zu.

Mit fortschreitendem Alter kommt es oft zu einer zunehmend dunkleren Rot- bis Lividfärbung. Hierbei tritt häufig eine tuberöse Umwandlung mit blau-roten Knötchen an der Läsionsoberfläche auf. Diese Veränderung ist pathogenetisch durch eine zunehmende Gefäßektasie bedingt (Landthaler et al., 2002). Ursächlich hierfür ist eine Erythrostase.

#### Morphologie:

Histopathologisch liegt der Naevus flammeus als eine Schicht in der oberen Dermis unter einer physiologischen Epidermis. Er wird aus einem Plexus abnormal dilatierter Blutgefäße gebildet (Kelly et al., 2005).

Drei Arten kapillärer Ektasie konnten videomikroskopisch festgestellt werden. Erweiterung im papillären Plexus der:

- vertikalen Schlaufen
- horizontalen Gefäße
- vertikalen und horizontalen Gefäße

Die Tiefe variiert von 100 bis 1000  $\mu\text{m}$  und der Gefäßdurchmesser variiert von 10 bis 300 $\mu\text{m}$  (Kelly et al., 2005). Die meisten Gefäße besitzen jedoch einen Durchmesser zwischen 10-60 $\mu\text{m}$ . Die durchschnittliche Gefäßwandstärke liegt bei ca. 0,1 $\mu\text{m}$  (Kimel et al., 2003). Physiologische Kapillaren weisen einen inneren Durchmesser von 4-6 $\mu\text{m}$  auf. Bei gesunden postkapillären Venulen werden 8-26 $\mu\text{m}$  angegeben (Heger et al., 2005).

#### Lokalisation:

Zu 83% sind die kapillären Malformationen im Kopf-, Halsbereich lokalisiert (Orten et al., 1996). Davon sind 45% auf eines der trigeminalen Dermatome beschränkt. 55% überschreiten die trigeminalen Dermatombegrenzungen, die Gesichtsmittellinie, oder treten bilateral auf (Enjolras et al., 1985). Das Innervationsgebiet des Nervus maxillaris (V2) ist mit 27% am häufigsten betroffen, gefolgt von V3 mit 4% und V1 mit 3% (Poetke, 1999). Orten et al. (1996) geben allein für das Dermatom des Nervus maxillaris ein Auftreten von 57% aller ihrer befundeten kapillären Malformationen an. Werden die Läsionen dazugezählt, die sich nicht auf ein einzelnes Dermatom beschränken, so geben die Autoren eine Beteiligung des V2-Bereichs in 90% aller Fälle an. Poetke (1999) konnte ebenfalls nur in 7% von 420 Naevi flammei eine Lokalisation im mandibulären Innervationsgebiet ausschließen (Abb. 5).

#### Psychosozialer Einfluss:

Mehrere Studien belegen, dass sich betroffene Patienten, verglichen mit der gesunden Normalbevölkerung, deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlen (Lanigan und Cotterill, 1989; Malm und Carlberg, 1988; Miller et al., 1999; Schiffner et al., 2002; Van der Horst et al., 1997; Wengle und Clodius, 1983). Besonders bei Lokalisationen im Gesichtsbereich verursacht die kapilläre Malformation häufig Probleme psychosozialer Art. Den Einfluss auf die Lebensqualität der mit Lasertherapie behandelten Patienten wurde vielfach untersucht (Augustin et al., 1998a und 1998b; Shakespeare et al., 1998) speziell im Kopf-, Halsbereich von Tan und Vinciullo (1996) und Troilius et al. (1998). 93% der von Tan und Vinciullo (1996) befragten Patienten wollten die Behandlung mit dem Farbstofflaser weiter empfehlen. Schiffner (2002) vergleicht eine eigene Untersuchung der Lebensqualität nach der Behandlung mit den Ergebnissen einer prospektiven Studie von Shakespeare et al., (1998). In letzterer wurde die Patientenbefragung sowohl prä-, als auch posttherapeutisch durchgeführt. In beiden Studien benutzen die Autoren einen standardisierten Lebensqualitätsfragebogen (SF-36). Mittels diesem

werden physische, psychische sowie soziale Komponenten erfragt, um sie so direkt miteinander vergleichen zu können. Zusammenfassend zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Behandlung. Dennoch erwähnt Schiffner (2002), dass in keiner Studie eine vollständige Normalisierung der Lebensqualität erreicht werden konnte.

#### 1.1.2.4.2 Venöse Malformation *VM*

Venöse Malformationen können das tiefe oder oberflächliche venöse System betreffen und sind durch eine bläuliche bis livide Färbung, abhängig von Tiefe und Größe der Läsion, gekennzeichnet (Abb. 6). Die weichen Erhebungen sind kompressibel und schwammartig. Bei Vasalva-Manöver, venöser Kompression oder in abhängiger Position ist eine Größenzunahme zu beobachten. Sie können isoliert oder multifokal auftreten und gehören zu den sogenannten „low-flow“ Malformationen. Die mögliche Befundung von Phleboliten, klassifiziert eine Malformation eindeutig, da diese lamellierten Kalkablagerungen nur bei venösen Malformationen auftreten (Burrows et al., 1998; Ahuja et al., 2003; Yang et al., 1997). Mit 60% bilden sie die größte Gruppe der angeborenen vaskulären Malformationen. Sie können in jeder Gewebsart vorkommen, Organe, Knochen und intrakranielle Lokalisation eingeschlossen. Die Kopf-, Halsregion bildet die meist befallene Körperregion (Spring und Bentz, 2005).



Abbildung 6: Venöse Malformation periorbital (links) und an Wange (rechts) lokalisiert, mit dem typischen Erscheinungsbild einer bläulichen Erhebung

#### 1.1.2.4.3 Lymphatische Malformation **LM**

Seit Anfang des 19. Jahrhunderts bestehen die Begriffe Hygroma cysticum und Lymphangiom. Seit der Einteilung der vaskulären Malformationen durch Mulliken und Glowacki (1982) ist der Begriff lymphatische Malformation als genauere Bezeichnung zu sehen. Häufig wird jedoch noch von Lymphangiomen gesprochen. Allgemein wird akzeptiert, dass es sich um eine fehlerhafte embryologische Entwicklung der Lymphgefäße handelt, deren genauer Ablauf bisher unbekannt ist (Edwards et al., 2005).

Je nach befallener Gefäßgröße wurde früher von zwei verschiedenen Arten gesprochen:

- Hygroma cysticum, bzw. Lymphangioma cysticum (tiefere Gefäße, die multizystische, verbundene Hohlräume ausbilden) oder vom
- Lymphangioma circumscriptum, bzw. Lymphangioma simplex (lymphatische Kapillargefäße, die klinisch Bläschen zeigen und als froschlauchähnlich beschrieben werden)

Lymphangiome können bis in muskuläre Gewebe infiltrieren und massive Größe erreichen. Edwards et al. (2005) unterscheiden weiterhin makrozystische, mikrozystische und kombiniert makrozystisch-mikrozystisch lymphatische Malformationen. Ab einem Durchmesser von 5mm wird von makrozystischen Läsionen gesprochen. Auch in der Klassifikation der ISSVA werden die mikrozystischen von den makrozystischen lymphatischen Malformationen unterschieden (Abb. 7).



Abbildung 7: Lymphatische Malformation, deren erhebliche Weichteilschwellung das Erscheinungsbild im fortgeschrittenen Stadium besonders prägt (Aus: Mulliken und Young, 1988)

Erscheinungszeitpunkt, Entwicklung:

Die LM sind meist bei Geburt sichtbar oder werden bis zum 2. Lebensjahr auffällig (Astner und Anderson, 2005). Sie erscheinen als Weichteilschwellung oder als anfangs nur kleine Wölbung, die stetig an Größe zunimmt. Der primäre Defekt wird in den efferenten Gefäßen vermutet. Ein verminderter Abfluß in diesem Bereich führt konsekutiv zur Dilatation der proximalen Gefäße (Levine, 1989).

Lokalisation:

Die häufigsten Lokalisationen bilden Kopf, Hals und axilläre Regionen (Edwards et al., 2005). Ethundan und Mellor (2005) beziffern eine Lokalisation im Halsbereich mit über 75%. Im gesamten zervikofazialen Bereich sind der vordere Halsanteil, Pharynx und Larynx, Mundboden, Lippen und die Zunge besonders häufig betroffen. Vogel et al. (1986) sehen sogar in der lymphatischen Malformation die häufigste Ursache für Makroglossien. Nicht selten kommt es zur Beteiligung des oberen Mediastinums. Auch intraperitoneale und intraossäre Lokalisationen werden beschrieben.

Symptome:

Symptomatisch sind: Gesichtshypertrophie, Asymmetrie, offener Biss und Prognathie (durch Makroglossie), Behinderung von Sprache, Schluckakt und Atmung. Häufig werden Blutungen der Zunge durch die oberflächlichen Bläschen der lymphatischen Malformation (z.B. bei Infektion, Trauma) verursacht. Lymphatische Malformationen können erhebliche, teils lebensbedrohliche Komplikationen verursachen. Bei Anschwellung einer lymphatischen Malformation muss nicht zwingend eine Infektion vorliegen. Grund kann auch eine Sekretabflusshinderung sein, die ohne weitere Zeichen einer Entzündung verläuft und sich nach spontaner Entleerung zurückbildet. Durch Einschränkung der Atmung kann diese ebenso lebensbedrohlich werden, wie eine echte Infektion der Läsion mit hohem Fieber, schweren Druckdolenzen und Einbluten in die Zyste. In einer retrospektiven Studie von Edwards et al. (2005) erlitten 80% des Patientenguts von 141 Betroffenen mit zervikofazialer Lokalisation der Malformation eine Infektion. Padwa et al. (1995) beschreiben ähnliche Infektionsraten.

### Therapie:

Der chirurgischen Exzision sollte nicht in jedem Fall Priorität eingeräumt werden. Besonders im Bereich der Zungenbasis ist mit postoperativen Funktionseinschränkungen zu rechnen. Erschwerend kommt hinzu, dass nach subtotalen Exzisionen Rezidive durch Lymphangiogenese oder Dilatation der verbliebenen Gefäße auftreten (Edwards et al., 2005). Alternativ oder adjunktiv zur Chirurgie wird die Sklerotherapie mit verschiedenen Mitteln angewendet. Ethanol wird am häufigsten benutzt und wird sowohl für makrozystische Fehlbildungen, als auch für kleinere lymphatische Malformationen in Form von Bläschen der Schleimhaut verwendet. Aufgrund der neurotoxischen Eigenschaften der Sklerosierungsmittel ist bei Malformationen in Nervennähe erhöhte Vorsicht geboten. Die Sklerosierungsmittel werden in der Regel unter Ultraschallüberwachung eingebracht. Laser finden therapeutisch Anwendung zur Kogulation, Vaporisation oder Exzision von lymphatischen Malformationen. Für die Therapie der oberflächlichen, froschlauchartigen Bläschen (kapilläre lymphatische Malformation) an Zunge oder Mundschleimhaut haben sich der Nd:YAG Laser und der Carbon-Dioxid Laser bewährt. Tiefere Gefäßanomalien können mit Hilfe einer Quarzglasfaser dem Laser zugänglich gemacht werden. Benutzt werden der Potassium-Titanyl-Phosphat-Laser, der Argon-Laser und der Nd:YAG-Laser.

Je nach Lokalisation und Ausdehnung muß die Therapie individuell gewählt werden. Nach Möglichkeit sollten primär die weniger invasiven Verfahren verwendet werden.

#### 1.1.2.4.4 Arteriovenöse Malformation **AVM**

Rein arterielle Malformationen (AM) sind sehr selten. Meist handelt es sich um arteriovenöse Malformationen (AVM). Diese bestehen aus hypertrophen Arterien, welche über ein primitives Gefäßgeflecht, dem sogenannten Nidus (Nest), direkt mit mehreren dilatierten Venen verbunden sind. Der Nidus hat eine Shuntfunktion und verbindet Arterien und Venen ohne ein zwischengeschaltetes kapilläres Bett (Yakes, 2004).

Die arteriovenösen Malformationen sind sehr vielgestaltig. Sie können in geringer Ausprägung lebenslang asymptomatisch bleiben oder als angeborener kongestiver Herzfehler für den Patienten sogar lebensbedrohlich sein. Die Lokalisationen der arteriovenösen Malformationen sind ebenso variabel. Gehirn, Dura, und Rückenmark, sowie Knochen, Organe und alle Weichgewebe können

betroffen sein. Davon erreichen intrakranielle AVMs die höchste Prävalenz, gefolgt von der Kopf-, Halsregion und den Extremitäten (Marler und Mulliken, 2005).

Ulzeration, Schmerzen, Blutungen, Schwellung, Pulsation, ossäre Hypertrophie, Nervirritationen, wie z.B. Taubheitsgefühl, und Funktionseinschränkungen bilden neben anderen die Symptome. Bei AVMs mit größerem Shunt-Volumen kann es langfristig zu Myokardschäden kommen, wenn durch die Malformation ständig ein erhöhtes Auswurfvolumen des Herzens nötig ist (Yakes, 2004). Das Verhältnis der Anzahl männlicher zu weiblicher Patienten wird von Kohout et al. (1998) mit 1:1,5 beziffert. AVMs sind während der Geburt vorhanden, werden aber meist erst in späteren Lebensjahren bemerkt (Redondo, 2004). Eine hormonell bedingte Größenzunahme wird angenommen, da Pubertät und Schwangerschaft Einfluss auf die Progredienz gezeigt haben (Fordham et al., 2000). Nach Ansicht von Kohout et al. (1998) resultieren arteriovenöse Malformationen aus fehlerhafter vaskulärer Morphogenese zwischen der vierten und sechsten Schwangerschaftswoche.

Abgesehen von einigen theoretischen Vermutungen, bleibt die Pathogenese in der gegenwärtigen Literatur ungeklärt. Kohout et al. (1998) ziehen den Einfluss lokaler Ischämien in Betracht. So sehen sie eine therapeutisch proximale Ligation, sowie unvollständige Resektion der AVM als kontraindiziert an, da in Folge umgebende Gefäße in die Malformation einbezogen werden und zur residuellen Expansion führen, welche mitunter schwerwiegender für den Patienten sein kann, als der Ausgangsbefund.

Traumata haben die Fähigkeit „schlafende“ Malformationen symptomatisch werden zu lassen. Auch hier könnte die lokale Ischämie eine Erklärung bieten. Von einer zuvor „schlafenden angeborenen AVM“ sollte eine traumatisch erworbene arteriovenöse Fistel unterschieden werden. Die totale chirurgische Resektion nach eventueller Embolisation gilt als Therapie der Wahl. Die Embolisation vermindert das Ausmaß der Blutung während der Operation (Low, 2003).

#### **1.1.2.5 Kombinierte Formen vaskulärer Malformationen**

Nach Einteilung der ISSVA von 1996 sind folgende kombinierte vaskuläre Malformationen benannt:

- Lymphatisch-venös (LVM, lymphatico-venous-malformation)



- Kapillär-lymphatisch (CLM, capillary-lymphatic-malformation)
- Kapillär-venös (CVM, Capillary-venous-malformation)  
Diese Gruppe beinhaltet mildere Fälle des Klippel-Trenaunay-Syndroms.
- Kapillär-venös-lymphatisch (CVLM, Capillary-venous-lymphatic-malformation)  
Diese Gruppe beinhaltet die meisten Fälle des Klippel-Trenaunay-Syndroms)
- Kapillär-arteriovenös (CAVM, Capillary-arterio-venous-malformation)
- Kapillär-arteriovenös-lymphatisch (CAVLM, Capillary-arterio-venous-lymphatic-malformation)  
Die beiden letzten Arten der kombinierten Malformationen (5. und 6.) werden auch beim Parkes-Weber-Syndrom gesehen.

Vaskuläre Malformationen können Teil eines gesamten Symptomkomplexes sein oder isoliert auftreten. Die gemischten Malformationen sind häufig ein Anzeichen für ein zugrunde liegendes Klippel-Trenaunay-Syndrom oder Parkes-Weber-Syndrom. Im Folgenden werden Erkrankungen genannt, bei denen vaskuläre Malformationen auftreten.

Klippel-Trenaunay-Syndrom und Parkes-Weber-Syndrom:

Das Klippel-Trenaunay-Syndrom und das Parkes-Weber-Syndrom werden häufig für die gleiche Erkrankung gehalten und dann Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom genannt. (Pschyrembel, 2002). Hand und Frieden (2002) beschreiben den Unterschied darin, dass beim Parkes-Weber Syndrom arteriovenöse Fisteln vorliegen. Cohen (2002a) empfindet diese Differenzierung als zu simpel formuliert und zählt weitere Unterschiede der beiden Syndrome auf. Das Klippel-Trenaunay-Syndrom beschreibt eine Kombination aus kutanen kapillären Malformationen, venösen Malformationen und Hypertrophie der betroffenen Extremitäten. In schweren Fällen liegt auch eine lymphatische Beteiligung vor. Zu 95% ist die obere, zu 5% die untere Extremität betroffen. In 15% der Fälle liegt eine Beteiligung der oberen und unteren Extremität vor (Young,

1988). Die meisten Patienten leiden an einer halbseitigen Veränderung, selten ist der Rumpf betroffen. Der Längenunterschied der Extremitäten ist, anders als beim Parkes-Weber-Syndrom, eher gering. Die Hypertrophie bezieht sich meist auf den Umfang der betroffenen Region. Die assoziierten Fehlbildungen, über die im Zusammenhang mit dem Klippel-Trenaunay-Syndrom berichtet wird, sind vielfältig. Dazu zählen skelettale Anomalien (z.B. Syndaktylie, Polydaktylie, Gigantismus der Hände und Füße), vaskuläre Malformationen der Organe, Malformationen der Haut (z.B. Lipome, Hypertrichose) und zahlreiche andere Fehlbildungen (Young, 1988).

Das Parkes-Weber-Syndrom zeichnet ebenfalls eine kutane kapilläre Malformation aus, meist heller als die des Klippel-Trenaunay-Syndroms. Skelettale und Weichgewebs-Hypertrophie bedingen bei diesem Syndrom häufiger eine Längendifferenz der Arme oder Beine. Durch multiple arteriovenöse Fisteln ist die betroffene Extremität hyperthermisch. Häufig ist ein Schwirren palpabel. Alle weiteren Fehlbildungen, die zusammen mit dem Klippel-Trenaunay-Syndrom auftreten, sind auch beim Parkes-Weber-Syndrom möglich (Leu, 1989).

Vereinzelt wird von familiärer Häufung des Klippel-Trenaunay-Syndroms und des Parkes-Weber-Syndroms berichtet (Ceballos-Quintal et al., 1996; Courivaud et al., 2006). Die genaue Ätiologie bleibt ungeklärt, doch Boon et al. (2005) und Eerola et al. (2003) konnten bei Patienten mit familiär gehäuften kapillären und arteriovenösen Malformationen eine Genmutation feststellen. Die Veränderung des Gens RASA1 trat bei Patienten auf, die zusammen mit einer kapillären Malformation an einer arteriovenösen Malformation oder Fistel oder am Parkes-Weber-Syndrom litten. Dieser neue Phänotyp wird von den Autoren „kapilläre Malformation-arteriovenöse Malformation“ genannt (CM-AVM, für capillary malformation-arteriovenous malformation).

Während das Parkes-Weber-Syndrom zu den „high-flow“-Läsionen gehört, zählt das Klippel-Trenaunay-Syndrom zu den „slow-flow“-Läsionen (Enjolras, 1997). Zu letzterer Kategorie werden auch das Proteus und das Maffucci Syndrom gerechnet.

#### Proteus Syndrom:

Diese Erkrankung wurde erstmals von Wiedemann et al. (1983) beschrieben. Es handelt sich um sporadisch auftretende Dysplasien der Knochen, Gefäße und Weichgewebe. Symptomatisch sind partieller Riesenwuchs und subkutane Tumoren (Vaughn et al., 1993; Vaughn et al., 1994; Benichou et al., 1990). Zu den auftretenden Malformationen zählen: CM, LM, CVM, AVM und CLVM.

#### Maffucci Syndrom:

Enchondrome und vaskuläre Anomalien sind bei diesem Syndrom symptomatisch. In früheren Studien wurden die Gefäßveränderungen als venöse Malformationen beschrieben. Mittlerweile ist bekannt, dass es sich um Spindel-Zell-Hämangioendotheliome, also keine vaskulären Malformationen, handelt (Hand und Frieden, 2002; Enjolras et al., 1998).

#### Blue Rubber Bleb Nevus Syndrom:

Erstmals wurde diese Erkrankung von William Bean im Jahr 1958 beschrieben (Bean, 1958). Multiple venöse Malformationen kutaner und viszeraler Lokalisation, besonders des Gastrointestinaltraktes sind symptomatisch (Fernandes et al., 1999). Das Syndrom kann sporadisch auftreten oder familiär gehäuft (Carvalho et al., 2003; Gallione et al., 1995).

#### Hereditäre Hämorrhagische Teleangiiektasie:

Diese Erkrankung wird auch Osler-Rendu-Syndrom, Osler-Rendu-Weber Krankheit oder Morbus Osler genannt, entsprechend der Autoren, die sie erstmals beschrieben haben (Rendu, 1896; Osler, 1909; Parkes Weber, 1907a und 1907b). Multiple Teleangiiektasien mit typischer Lokalisation im Gesicht, an der Zunge, Lippen, nasalen und oralen Mukosa, Konjunktiven und den Händen. Mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl der vaskulären Fehlbildungen, besonders nach der Pubertät. Blutungen (z.B. Epistaxis, Hämaturie) und Ulzerationen sind ebenso symptomatisch, wie das Auftreten pulmonaler und intrakranieller arteriovenöser Malformationen (Burrows et al., 1998).

#### Sturge-Weber-Syndrom:

Auch unter den Bezeichnungen Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom oder enzephalo-trigeminale Angiomatose bekannt, wird eine Symptom-Trias beschrieben. Dazu gehören eine kapilläre Malformation im Innervationsgebiet des Nervus ophtalmicus zusammen mit ophtalmologischen und leptomeningealen vaskulären Malformationen (Sujansky und Conradi, 1995a). Diese können kapillärer oder venöser Art sein. Die meisten Patienten, die unter einem Glaukom leiden, weisen eine kapilläre Malformation im Innervationsgebiet V1 und V2 des Nervus trigeminus auf (Sujansky und Conradi, 1995b). Bei Patienten mit entsprechend lokalisierten, kapillären Malformationen muss das Sturge-Weber-Syndrom immer diagnostisch ausgeschlossen werden, da 1-2% dieser Gruppe an dem Syndrom leiden (Burrows et al., 1998).

Cutis marmorata teleangiectatica congenita:

Typisch ist eine netzartige, livide Zeichnung der Haut, für die eine kapilläre oder kombinierte Malformation ursächlich ist. Einige Patienten leiden zusätzlich unter Anomalien der tieferen Venen oder fehlerhaftem Knochenwachstum (Mulliken, 1988b; Amitai et al., 2000). Weitere Fehlbildungen wie Makrozephalie und neurologische Anomalien werden beschrieben. Auch können kutane Ulzerationen und Atrophien auftreten. Mit zunehmendem Alter der Patienten nimmt die Hautzeichnung häufig ab.

Louis-Bar Syndrom:

Dieses Syndrom wird auch Ataxia-teleangiectatica genannt.

Symptomatisch sind okulokutane kapilläre Malformationen, leptomeningeale venöse Anomalien und ein Immundefekt mit Immunglobulinmangel (Mulliken, 1988b).

Der progressive Verlauf der autosomal rezessiv vererbten Erkrankung endet meist in der zweiten Lebensdekade durch wiederkehrende Infektionen letal.

Servelle-Martorell-Syndrom:

Die vaskulären Anomalien entsprechen denen des Klippel-Trenaunay-Syndroms. Kennzeichnend für diese Erkrankung sind honigwabenartige vaskuläre Malformationen, die sowohl Knochen als auch Muskeln und Weichgewebe durchsetzen. Durch Substitution und Destruktion des Epiphysenknorpels ist häufig das Wachstum einer Extremität vermindert (Vollmar und Vogt, 1976).

### **1.1.3 Therapieverfahren**

In der Literatur werden verschiedene Therapieformen für vaskuläre Anomalien beschrieben (siehe Tabelle 6). Hämangiome und vaskuläre Malformationen können teilweise mit gleichen Therapiemitteln behandelt werden. Beide Erkrankungen werden durch Sklerosierung, Laser oder chirurgisch behandelt. Abwartendes Verhalten oder Kryotherapie werden seltener beschrieben. Besonders für die Behandlung vaskulärer Malformationen hat die Kryotherapie an Bedeutung verloren. Während sie früher hauptsächlich bei kapillären Malformationen eingesetzt wurde, ist sie mittlerweile von der Lasertherapie weitestgehend verdrängt worden. Der Laser gilt inzwischen als Therapeutikum der Wahl für kapilläre Malformationen (Yung und Sheehan-Dare, 2005;

Tomson et al., 2006). Die Radiatio ist für beide Arten der vaskulären Anomalien aufgrund erheblicher Nebenwirkungen und mangelnder Wirksamkeit obsolet (Colella et al., 2005). Hämangiome können im Gegensatz zu den vaskulären Malformationen auch pharmakologisch behandelt werden. Kortikosteroide können lokal bei kleinen, gut begrenzten Hämangiomen eingesetzt werden. Eine systemische Kortisontherapie erfolgt üblicherweise nur bei lebensbedrohlichen Hämangiomen. Für einen routinemäßigen Einsatz ist die Nebenwirkungsrate zu hoch. Die Magnesiumspickung wurde bereits früh von Payr (1900) zur Hämangiombehandlung eingesetzt. In der gegenwärtigen Literatur existieren allerdings nur sehr wenige Fallberichte über diese Art der Therapie (Thierfelder et al., 1996).

<b>Hämangiom</b>	<b>Vaskuläre Malformation</b>
<b>Abwarten</b> wird kontrovers diskutiert	<b>Abwarten</b> bei nicht symptomatischen CVMs
<b>Laser</b> Präventiv und als Korrektur nach Involution	<b>Laser</b> (VM, LM, CM, kombinierte Formen)
<b>Sklerosierung, Embolisation</b>	<b>Sklerosierung, Embolisation</b> (VM, LM, AVM, kombinierte Formen)
<b>Chirurgisch</b> bei bestimmten Lokalisationen als früher Eingriff, oder zur Korrektur nach Involution	<b>Chirurgisch</b> (VM, LM, AVM, kombinierte Formen)
<b>Kryotherapie</b> gut für kleine, aber Narbengefahr	<b>Kryotherapie</b>
<b>Kortison</b> bei bedrohlichen Hämangiomen 30% sprechen gut an 30% sprechen nicht an 30% neutral	
<b>Interferone alpha 2a und 2b</b> bei bedrohlichen Hämangiomen, wenn Kortikosteroide versagen	
<b>Zytostatika (Vincristine)</b>	
<b>Radiatio</b> Keine Verwendung mehr, maligne Nebenwirkungen	<b>Radiatio</b> Keine Verwendung mehr, maligne Nebenwirkungen
<b>Mg-Spickung</b>	

Tabelle 6: Therapiemodalitäten für Hämangiome und vaskuläre Malformationen

## 1.2 Laser

### 1.2.1 Historische Entwicklung Laser

Viele verschiedene Therapiearten gingen dem erstmaligen Einsatz des Lasers voran. Dazu gehörten beim Naevus flammeus die chirurgische Exzision, Elektrokaution, Kryochirurgie (Sharpe, 1979), Dermabrasion, Tätowierung und kosmetische Camouflage. Ihre Bedeutung wurde durch die Lasertherapie in den Hintergrund gedrängt, da Narbenbildung und unbefriedigende Ergebnisse bis dahin häufig waren. (Ho et al., 2002; Kelly et al., 2005). Der erste Laser wurde experimentell 1960 von T. Maiman realisiert. Es handelte sich um einen blitzlampengepumpten Rubin-Laser. In der Medizin wurde der Laser erstmals in den späten 60er und frühen 70er Jahren zur Therapie von Naevi flammei eingesetzt. Hierfür wurde ein Argon Laser, dessen Gewebewirkung von Goldman et al. (1963) untersucht wurde, verwendet. Im Sommer 1966 wurde der erste Farbstofflaser von Fritz P. Schäfer an der Universität Marburg gebaut. Stempel und Klein (1983) behandelten erstmals kapilläre Malformationen mit dem gepulsten Farbstofflaser. Die Beschreibung der „Selektiven Photothermolyse“ 1983 durch Anderson und Parrish erfolgte am Beispiel des Farbstofflasers (Anderson und Parrish, 1983). Sie war ein bedeutender Schritt für das Verständnis der Gewebeinteraktion und beeinflusste die Entwicklung weiterer Lasersysteme wie z.B. des Nd:YAG-Lasers. Zahlreiche Studien belegen mittlerweile den Nutzen der verschiedenen Lasertypen, so dass sie heute als Therapiemittel in vielen medizinischen Fachbereichen verwendet werden.

### 1.2.2 Lasergrundlagen

Das Akronym Laser steht für:

„Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“

(Lichtverstärkung durch angeregte Strahlenausendung).

Den unterschiedlichen Laserarten ist der Entstehungsprozess der Laserstrahlung gemein, die sogenannte stimulierte Emission. Drei Hauptbestandteile des Lasers sind dabei von Bedeutung:

- die Pumpquelle
- das Lasermedium
- der Resonator

Die Pumpquelle dient als Energiequelle zur Anregung des Lasermediums. Anwendung finden Blitzlampen, elektrische, chemische und nukleare Energiequellen oder sogar ein weiterer Laser. Sie versetzen das Lasermedium, auch als „aktives Medium“ bezeichnet, in einen angeregten Zustand. Die emittierten Photonen werden vom Resonator (zwei oder mehrere Spiegel) immer wieder durch das Lasermedium geschickt. Die durchtretenden Photonen stimulieren in den angeregten Molekülen des Mediums die Emission von weiteren Photonen. Im Gegensatz zur spontanen Emission, wo Zeitpunkt und Richtung der Lichtaussendung zufällig sind, stimmen bei der stimulierten Emission die Eigenschaften des entstehenden Lichtteilchens mit denen des stimulierenden Photons überein. Es resultiert eine Lichtverstärkung (gleiche Frequenz, Phase, Polarisation und Ausbreitungsrichtung).

### 1.2.3 Eigenschaften der Laserstrahlung

Zu den wichtigsten Eigenschaften der Laserstrahlung zählen laut Haina (1981):

- Kohärenz
 

Anders als beim Licht einer normalen Glühlampe, sind die Wellenzüge der Laserstrahlung einer gleichen zeitlichen und räumlichen Phase zugeordnet.
- Kollimation oder geringe Divergenz
 

Die Strahlung hat einen nahezu parallelen Charakter und lässt sich somit exzellent fokussieren. Dies ermöglicht präzise Applikation, auch intraläsional, weitergeleitet über einen schmalen Lichtleiter. Die Lichtintensität von Watt pro Fläche kann durch eine Fokussierung erheblich gesteigert werden.
- Monochromasie
 

Die Einfarbigkeit der Strahlung. Das Laserlicht hat einen schmalbandigen Wellenlängenbereich. Seine Wellenzüge haben die gleiche Länge, Frequenz und Energie. Der entsprechende Wellenlängenbereich wird durch das Medium bestimmt. Da je nach Wellenlänge auch die unterschiedlichen Gewebsmoleküle (Wasser, Hämoglobin, Melanin, Tätowierungspigmente) bearbeitet werden, findet jeder Lasertyp aufgrund der Monochromasie seine spezifischen Einsatzbereiche.
- Polarisation:
 

Eine im Idealfall lineare Polarisation wird durch polarisierende, optische Bauteile des Resonators erreicht.

Das Bündel der Laserlichtstrahlen besteht dann ausschließlich aus annähernd gleich ausgerichteten Wellen, also polarisiertem Licht.

#### 1.2.4 Modalitäten der Laserstrahlung

Dauerstrich-Laser und gepulste Laser:

Emittiert der Laser kontinuierlich Strahlung, so spricht man von einem Dauerstrich- oder continuous-wave-Laser (cw-Laser). Sendet er kurze Pulse aus, so handelt es sich um einen gepulsten Laser. Bei vielen Dauerstrich-Geräten, besonders im medizinischen Bereich, lässt sich die continuous-wave Applikation durch einen Schalter periodisch unterbrechen, so dass eine Art gepulster Modus möglich ist. Bei cw-Lasern ist die Gewebewirkung abhängig von Leistung, Strahlenquerschnitt und Bestrahlungsdauer (Expositionszeit).

Der Gesamtenergieeintrag in das Gewebe wird bestimmt durch die Gesamtbestrahlungszeit. Die Gewebewirkung ist bei gepulsten Lasern abhängig von Energiedichte und Energie pro Puls. Der Gesamtenergieeintrag in das Gewebe ergibt sich aus der Gesamtpulszahl.

Laserleistung:

Sie beschreibt die Anzahl der Photonen pro Zeiteinheit, gemessen in Joule pro Sekunde (Watt).

Leistungsdichte/Lichtintensität:

Hierbei handelt es sich um die Laserleistung pro Fläche, gemessen in Watt pro  $\text{cm}^2$ .

Energiedichte/Bestrahlungsdosis:

Die Energiedichte entspricht der auf den Strahlenquerschnitt bezogenen Energie. Sie wird gemessen in Joule pro  $\text{cm}^2$ .

Frequenz, Wellenlänge:

Wie bereits erwähnt, wird die Frequenz von Laserstrahlung durch das aktive Medium bestimmt. Je nach Material können auch mehrere Wellenlängen erzeugt werden, meist liegt das Optimum jedoch bei einer bestimmten Wellenlänge. Durch den Einsatz spezieller Kristalle kann die Wellenlänge eines Lasers halbiert oder gedrittelt, bzw. die Frequenz verdoppelt oder verdreifacht



werden. Dies ist z.B. beim Nd:YAG-Laser der Fall. Seine infrarote Wellenlänge von 1064nm wird durch Einsatz eines KTP-Kristalls in den grünen Strahlungsbereich mit 532nm Wellenlänge überführt.

### **1.2.5 Laserarten**

Die verschiedenen Laser können nach Art ihres Mediums eingeteilt werden:

Gaslaser:

Gas bildet bei dieser Laserart das aktive Medium. Als solches dient es zur Erzeugung hoher Strahlungsleistungen im ultravioletten bis infraroten Spektralbereich. Häufig verwendet werden z.B. der CO<sub>2</sub>-Laser und der Argon-Ionenlaser/Argonlaser.

Farbstofflaser/ Dye-Laser:

Das aktive Medium besteht aus einem organischen Farbstoff in alkoholischer Lösung. Der „Flashlamp pumped pulsed dye laser“ gilt als Therapie der Wahl zur Behandlung von Naevi flammei. Dabei wurden unterschiedliche Pulszeiten verwendet (z.B. 0,45ms von Wimmershoff et al., 2001 oder 1,5ms von Scherer et al., 2001).

Festkörperlaser/ Solid State Laser:

Bei diesen Lasern besteht das Medium aus einem kristallinen oder glasartigen Festkörper. Dieser ist mit den Ionen eines fremden Stoffes dotiert, welche das eigentliche aktive Medium bilden. Festkörperlaser werden optisch, also durch Strahlung gepumpt. Gängige Festkörperlaser sind beispielsweise der Rubinlaser, der Nd:YAG-Laser, der Erbium:YAG-Laser und der Titan:Saphir-Laser.

### **1.2.6 Gewebewirkung**

Bei einer Laserapplikation auf Gewebe werden sowohl optische, als auch thermische Interaktionen hervorgerufen.

### **1.2.6.1 Optische Gewebeinteraktion**

Die Eindringtiefe bei einer bestimmten Wellenlänge der Strahlung in das Gewebe hängt ab von Reflektion, Remission und Transmission, sowie Streuungs- und Absorptionsvorgängen. Die relative Distanz, die ein Laser im Gewebe zurücklegt, erfährt durch den Erlöschungskoeffizienten eine Charakterisierung. Noch vor Eintritt in das Gewebe kann ein Photon an der obersten Schicht reflektiert werden (direkte Reflektion). Geschieht dies in einer tiefer gelegenen Grenzschicht, so spricht man von indirekter Reflektion, oder Remission. Tritt Strahlung direkt durch das betroffene Körperteil ohne Effekt hindurch, wird dies als Transmission bezeichnet. Der Grad der Streuung wird von der Zusammensetzung des durchdrungenen Materials, also der Gewebeart beeinflusst. Teile des Gewebes absorbieren die Laserstrahlung. Dies sind hauptsächlich Wasser, Hämoglobin, Melanin und Myoglobin. Um das Streuungs- und Absorptionsverhalten charakterisieren zu können, bedient man sich des Streuungs- und Absorptionskoeffizienten. Diese können bei einem spezifischen Wert jedoch nur Aussage über ein bestimmtes Gewebe unter Einfluß einer bestimmten Laserart treffen. So haben der Streuungs- und auch der Absorptionskoeffizient z.B. für die Epidermis bei 460nm einen völlig anderen Wert als bei 650nm. Von besonderer Bedeutung für die Lasertherapie ist das „optische Fenster“. In diesem Wellenlängenbereich zwischen 600 und 1200nm sind Streuung und ungewünschte Absorption durch Wasser und körpereigene Chromophore besonders gering.

### **1.2.6.2 Thermische Gewebeinteraktion**

Durch Umwandlung von Lichtenergie in Wärmeenergie treten thermische Wirkungen im Gewebe auf. Im Wesentlichen bestimmen laserinduzierte Temperatur und Dauer das Ausmaß der thermischen Wirkung. Für die erreichbare Temperatur ist die Energiedichte des Lasers von großer Bedeutung. Aber auch Wärmeleitfähigkeit, Wärmespeicherung und Wärmeabfluss durch den Blutstrom bedingen die maximale Temperatur.

Die „thermale Relaxationszeit“ benennt die Zeit, die das Gewebe nach einer Laserung benötigt, um 50% der Ausgangstemperatur vor der Exposition zu erreichen.

Bei niedriger Leistung und Energiedichte werden hauptsächlich photochemische Effekte erreicht. Diese macht man sich in der photodynamischen Therapie zu Nutze.

Hohe Leistung und Energiedichte erwirken photothermische Effekte. In Abhängigkeit von der erreichten Gewebstemperatur kann die Laserexposition eine Koagulation, Karbonisation oder

Vaporisation auslösen. Bei allen Lasereinwirkungen ist der Zeitfaktor bedeutend. Eine kurzzeitige hohe Gewebserwärmung kann die gleiche Wirkung erzielen, wie eine geringere Temperatur von größerer Dauer.

Gewebereaktion bei steigender Temperatur:

45°C - 60°C

Es kommt zu einer Vaskulitis und Perivaskulitis mit konsekutiver Apoptose und regressivem Umbau. Ödembildung, Gewebsauflockerung und vermehrte Proteinsynthesen werden ausgelöst.

ab 60°C

Beginn der Koagulationsreaktion. Die Proteindenaturierung setzt in den verschiedenen Zelltypen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein. Endothelzellen beispielsweise zeigen relativ früh eine Eiweißfällung. Die Streuung wird erhöht.

ab 100°C

Wasserverdampfung, Austrocknung und Schrumpfung des Gewebes. Die Wärmeleitfähigkeit wird herabgesetzt.

ab 150°C

Karbonisation (Verkohlung) des Gewebes, welches sich schwarz färbt und stark mechanisch geschädigt ist. Die Absorption steigt an.

ab 300°C

Vaporisation (Verdampfung/Vergasung) des Gewebes. Dies ermöglicht eine Schneidwirkung des Lasers. Durch Wärmeleitung in benachbarte Regionen bilden sich um den Laserschnitt (Zone der Vaporisation) eine Zone der Karbonisation und eine der Koagulation.

Um bei intraläsionaler Anwendung über eine Quarzlichtleitfaser eine Karbonisation und Verklebung an der Faserspitze zu vermeiden, werden eher geringe Leistungen (5-7 Watt) verwendet (Werner et al., 1998).

### 1.2.7 Der Nd:YAG-Laser

Der Nd:YAG-Laser stellt heute einen der wichtigsten Festkörperlaser dar. Er wurde von Geusic et al. (1964) entwickelt. Die ersten Nd:YAG-Laser fanden Mitte der 70-iger Jahre mit hohen Energiedosen ihren Einsatz zur Hämostase gastrointestinaler Blutungen und zu verschiedenen chirurgischen Zwecken (Kiefhaber et al., 1977; Karduck und Richter, 1976; Groteluschen, 1976). Die Behandlung vaskulärer Läsionen mittels des Nd:YAG-Lasers wird erstmalig von Rosenfeld und Sherman (1986) beschrieben.

Sein aktives Medium bildet, wie ein Teil des Names (YAG) besagt, ein Wirtskristall aus Yttrium-Aluminium-Granat. Dieser wird mit der seltenen Erde Neodym (Nd) dotiert, so dass einige  $Y^3$ -Ionen durch  $Nd^{3+}$ -Ionen ersetzt werden. Mit einer Wellenlänge von 1064nm liegt seine Strahlung im nahen Infrarotbereich. Die Effizienz des Lasers liegt zwischen 2-5%. Im kontinuierlichen Modus kann er Ausgangsleistungen von 150 Watt erreichen. Der Kristall besitzt eine gute optische Qualität, hohe thermische Leitfähigkeit und ist mechanisch sehr stabil.

Hervorzuheben ist die vergleichsweise hohe Penetration des Nd:YAG-Lasers von 3-5mm. Die Absorptionsrate ist relativ gering. Da der Streueffekt umso ausgeprägter ist, wird der Laserstrahl im Gewebe so weit abgeschwächt, dass es zu einer ausgeprägten Koagulation kommt. Die Wärmewirkung ist durch die Streuung nicht so stark zentriert, dass sie direkt eine Karbonisation oder Vaporisation hervorruft. Letzteres könnte man erst nach längerer Bestrahlungsdauer mit erhöhter Leistungs- und Energiedichte erreichen. Die tiefe Koagulationswirkung ist mit einer unspezifischen Hitzeentwicklung verbunden. Da Blut Laserstrahlung vermehrt absorbiert, wird ein Großteil der Energie in den Gefäßen aufgenommen. Durch relativ frühe Koagulation der Endothelzellen werden die Gefäße verschlossen, bevor Umgebungsstrukturen stärker geschädigt werden.

Histologisch bedeutet dies eine unspezifische Koagulation mit epidermalen und dermalen Nekrosen, sowie zerstörte Gefäße mit agglutinierten Erythrozyten. Um den unerwünschten Effekt der Epidermisschädigung zu verhindern, wird in der Regel eine Oberflächenkühlung vorgenommen. Die besondere Wirkung im Dauerstrich-Modus des Lasers auf Gefäße beruht also nicht auf der Selektivität für Hämoglobin, Wasser oder Melanin, wie sie von Anderson und Parrish (1983) bei der „Selektiven Photothermolyse“ beschrieben werden. Letztere ist jedoch im gepulsten Modus des Nd:YAG-Lasers möglich (Laser gütegeschaltet, bzw. q-switched).

Primäre Zielstrukturen bilden Farb- u. Schmutzpartikel der Dermis (z.B. Tätowierungen) oder pigmenthaltige Zellen.

### **1.2.8 KTP-Nd:YAG-Laser**

Der KTP-Nd:YAG-Laser, auch nur KTP-Laser genannt, ist eigentlich ein Nd:YAG-Laser. Durch das Vorschalten eines Kalium-Titanyl-Phosphat-Kristalls kann die ursprüngliche Wellenlänge des Nd:YAG-Lasers von 1064nm auf 532nm halbiert werden (Frequenzverdopplung). Er wird auch als Green-Light-Laser bezeichnet, da seine grüne Strahlung im sichtbaren Teil des Wellenlängenspektrums liegt. Wie beim Nd:YAG-Laser sind eine gepulste und eine Art kontinuierliche Betriebsweise möglich. Die erzeugten Impulszeiten reichen von 1-50ms. Die Applikation kann per Handstück oder Scanner erfolgen. Letzterer ermöglicht eine Bestrahlung größerer Flächen, auch mit Geräten kleinerer Impulsdurchmesser. Die Spotgröße lässt sich je nach Gerätefirma mit Handstücken von 1mm bis maximal 6mm ausrüsten.

Der KTP-Laser eignet sich besonders zur Behandlung kleiner, im Korium gelegener Gefäße. Seine Eindringtiefe liegt bei 1-2mm. Die elektromagnetische Strahlung von 532nm wird insbesondere von oxygeniertem Hämoglobin absorbiert, welches eine Koagulation der Erythrozyten und Gefäßobliteration nach sich zieht. Zur Behandlung vaskulärer Läsionen wurde der KTP-Laser erstmals von Apfelberg et al. (1986) eingesetzt. Aber auch in jüngeren Studien wird er bei vaskulären Läsionen verwendet. Hamilton (2004) empfiehlt den KTP-Laser für Hämangiome und kapilläre Malformationen. Clark et al. (2004) setzten ihn erfolgreich zur Behandlung superfizieller Gefäßläsionen der Haut (kapilläre Malformationen, Teleangiectasien, usw.) ein.

### **1.2.9 Der Argon-Laser**

Der Argon-Laser wurde 1964 von William Bridges erfunden. Seine Einführung bedeutete in den frühen 70-iger Jahren einen großen Fortschritt für die Therapie kapillärer Malformationen (Apfelberg et al., 1978; Goldman und Dreffer, 1977). Der Argon-Laser gehört entsprechend seines aktiven Mediums (ionisiertes Argon) zu den Gaslasern. Die emittierte Laserstrahlung liegt im sichtbaren Spektralbereich zwischen 488nm (blau) und 514nm (grün). Sie wird hauptsächlich von Hautpigmenten und Hämoglobin absorbiert und eignet sich somit besonders zur Behandlung ektatischer dermaler Blutgefäße. Nachteilig dabei ist die dermale Erwärmung aufgrund der Absorption durch Melanin. Diese kann zu ungewünschter Narbenbildung und Depigmentierung führen. Bei 514nm ist die Absorption durch Melanin geringer und somit auch eine höhere Eindringtiefe erreichbar als bei 488nm. Sie liegt bei 1mm. Frühe Geräte hatten relativ lange

Pulszeiten von bis zu 0,5s. Diese überschritten die thermische Relaxationszeit der Gefäße und verursachten perivaskuläre Überhitzung und Kollagenschäden. Durch mechanische Shutter kann die Pulszeit auf 0,01s begrenzt werden. Dadurch sind aber nur kleinlumige Gefäße (bis zu 1mm) koagulierbar. Durch die Einführung des gepulsten Farbstofflasers wurde die Bedeutung des Argon-Lasers zur Therapie vaskulärer Malformationen vermindert (Kelly et al., 2005). Andere Schwerpunkte des Argon-Lasers liegen in der Augenheilkunde und Gefäßchirurgie (Takac et al., 1998).

### **1.2.10 Der blitzlampengepumpte gepulste Farbstofflaser**

Diese Laserart wird auch „flashlamp pumped pulsed dyelaser“ (FPDL) genannt. Der Farbstofflaser wurde im Sommer 1966 von Fritz Peter Schäfer erfunden. Sein aktives Medium bildet ein spezieller Fluoreszenzfarbstoff. Die grüne und gelbe Laserstrahlung liegt bei einer Wellenlänge von 510nm, bzw. 577nm oder 585nm. Die übliche Pulsdauer dieser Laser liegt zwischen 200µs und 500µs. Damit bleibt sie deutlich unter der thermischen Relaxationszeit der kleinen dermalen Gefäße. Diese lassen sich mit dem Farbstofflaser aufgrund seiner starken Absorption durch Hämoglobin gut behandeln. Die Strahlung erzeugt intravaskuläre Teilkoagulation und Thrombenbildung ohne dermalen Schaden. Seine Eindringtiefe beträgt 2mm die zu koagulierenden Gefäße können bis zu 1mm Durchmesser haben. Er gilt als Therapie der Wahl für kapilläre Malformationen (Tan und Vinciullo,1996).

### **1.2.11 Applikationstechniken**

Perkutan:

Durch ein Fokussierhandstück kann die Laserstrahlung punktförmig auf das Gewebe gerichtet werden. Die Applikation in tiefere Gewebsanteile erfolgt perkutan, mit oder ohne Hautkontakt und Kühlung.

Intraläsional:

Mittels einer Quarzglasfaser (bare fiber) kann die Laserapplikation auch direkt im Interstitium erfolgen. Dazu wird ein Teflonkatheter über Punktion des Gewebes mit einer Stahlkanüle eingebracht. Dieser ermöglicht der bare fiber direkten Zugang in die Läsion.

Eine ultrasonographische Überwachung bietet den Vorteil, die erhoffte Blut- und Gewebekoagulation, durch eine Zunahme der Echogenität überwachen zu können. Palpatorisch ist dies jedoch auch möglich, da durch Koagulation die Konsistenz der Läsion zunimmt.

Beachtet werden sollte unbedingt ein Mindestabstand zur Hautoberfläche, da es anderweitig zur Narbenbildung käme. Dieser wird in der Literatur zwischen 0,5-1cm angegeben (Chang et al., 1999; Werner et al., 1998). Poetke (1999) empfiehlt die dermale Erwärmung während der intraläsionalen Laserapplikation durch gleichzeitiges Auflegen der Fingerbeeren zu kontrollieren. Bei korrekter Anwendung bietet die intraläsionale Methode einen großen Vorteil. Die Strahlung kann bei geringem Risiko für die Dermis lokal appliziert werden. Nachteilig ist eine eventuell verbleibende Punktionsnarbe.

### **1.2.12 Kühlverfahren**

Unterschiedliche Materialien werden im Kontakt- oder Nonkontaktverfahren bei der Lasertherapie als Kühlmittel eingesetzt. Diese erfüllen den Zweck der Analgesie und Epidermisprotektion. Verschiedene Kältesprays (meist halogenierte Wasserstoffe wie z.B. Chlorethan und Dichlor-Difluor-Methan) gelten als Kombination aus Kontakt- und Nonkontaktphase, da bei ihrer Anwendung beide Phasen auftreten.

Für das Nonkontaktverfahren werden flüssiger Stickstoff oder Kaltluft verwendet. Ein Vorteil ist in der guten Einsicht des Behandlungsareals und der möglichen Kühlung schlecht zugänglicher Regionen (Gelenke, Ohren, Nase) zu sehen. Ein Nachteil besteht darin, dass keine Läsionskompression während der Laserung erfolgen kann. Besonders bei voluminösen Anomalien ist die Kontaktkühlung dadurch vorteilhafter. Bei diesem Verfahren werden gekühlte Gele, Eiswasser, Kühlelemente oder Kälteleiter des Lasergerätes verwendet. Um den unerwünschten Effekt der Epidermisschädigung zu verhindern, wird beim Nd:YAG-Laser häufig eine Oberflächenkühlung durch möglichst luftblasenfreie Eiswürfel vorgenommen (Poetke et al., 1998; Kopner, 2000). Lufteinschlüsse in den bis zu 5mm dicken Eisstücken würden zu Streuung und Reflektion führen. Nur ein ständiger Hautkontakt zwischen Eisstück und gelasertem Gewebe gewährleistet eine suffiziente Kühlung. Dabei muss das Eis fortwährend bewegt werden. Anderweitig würde sich der Flüssigkeitsfilm zwischen Haut und Eisstück zu stark erwärmen. Zusätzliche Kompression des Zielgewebes durch Druck auf das Eis birgt Vorteile. Zum einen wird die Penetrationstiefe der Photonen in das Gewebe erhöht, zum anderen entsteht eine vorübergehende Drückanämie in der

Haut, so dass die Absorption durch Blut an dieser Stelle gering gehalten wird. Eine verminderte Absorption in der Haut bedeutet folglich ein vermindertes Risiko thermischer Schäden.



### **1.3 Problemstellung**

Die schnellen Fortschritte der Lasertechnologie führten zu einem immer breiteren Einsatzgebiet in der Medizin, auch im Bereich der vaskulären Malformationen. An der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn wird dieses Therapieverfahren seit 1998 bei Patienten mit Gefäßanomalien angewandt.

In dieser Arbeit soll die Laser-Behandlung (Nd:YAG-Laser und KTP-Laser) von venösen Malformationen betrachtet werden.

Im Vordergrund stehen folgende Fragen:

Hatte die Lasertherapie bei den behandelten vaskulären Malformationen Erfolg?

Wie ist der Einsatz der Laserbehandlung im Vergleich mit anderen Therapiemöglichkeiten und im Hinblick auf den derzeitigen Kenntnisstand der vaskulären Malformationen zu bewerten?

Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse des Patientenkollektivs werden dargestellt und mit allgemeinen Ergebnissen und Therapiekonzepten der Gefäßanomalien verglichen.

Die Literatur wird bezüglich fehlenden Konsens auf dem Gebiet der vaskulären Malformationen ausführlich diskutiert.

## **2 Material und Methoden**

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden Patienten nachuntersucht, bei denen aufgrund einer venösen vaskulären Malformation im Kopf-, Halsbereich in der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn (Direktor: Prof. Dr. Dr. R. H. Reich) eine Lasertherapie erfolgte.

### **2.1 Patientendaten**

In die Studie aufgenommen wurden 49 Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 1998 bis 2005 bei Vorliegen einer venösen vaskulären Malformation eine Lasertherapie Anwendung fand. Die Erhebung der Daten erfolgte durch retrospektive Auswertung der ambulanten und stationären Krankenakten und Analyse von Fotodokumenten.

### **2.2 Diagnostik**

#### **2.2.1 Klinische Diagnostik**

Alle Patienten wurden einer gründlichen allgemeinen und speziellen Anamnese unterzogen. Zeitpunkt der erstmaligen Auffälligkeit, Größenzunahme, Symptome wie z. B. Schmerzen und Pulsation in Ruhe oder bei Anstrengung und eventuelle Vorbehandlungen wurden erfragt. Die Untersuchung der Malformationen erfolgte durch Inspektion und Palpation.

Nach der klinischen Befundung wurde individuell entschieden, ob zusätzlich bildgebende diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Läsion herangezogen werden sollten.

#### **2.2.2 Bildgebende Diagnostik**

Je nach Größe und Lokalisation der vaskulären Malformation fanden zusätzlich Sonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Angiographie diagnostische Anwendung. Diese wurden in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt, es sei denn, die Patienten waren bereits andernorts vordiagnostiziert worden.

Eine farbkodierte Duplex-Sonographie wurde durchgeführt, um das volle Ausmaß, Perfusionsgrad, sowie Begrenzung der vaskulären Malformation festzustellen.

Bei tiefer liegenden Malformationen oder intraossärer Beteiligung kamen die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz.

Eine Angiographie fand nur Anwendung, wenn die übrigen bildgebenden Verfahren keine aussagekräftigen Ergebnisse lieferten.

### **2.3 Lasertherapie**

Die Patienten wurden abhängig von ihrem Alter und je nach Ausdehnung und Lokalisation der vaskulären Malformation ambulant oder nach stationärer Aufnahme behandelt.

Die Lasertherapie erfolgte ohne Anästhesie, unter Lokalanästhesie mit Ultracain<sup>®</sup>D-S (1:200.000) (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden) oder in Vollnarkose. Die Lokalanästhesie wurde in Form einer Leitungsanästhesie oder periphere Infiltrationsanästhesie durchgeführt, um möglichst eine Anämie im Laser-Zielbereich zu vermeiden.

Das verwendete Lasergerät des Typs „Orion“ (Firma Laserscope, San Jose, CA, USA) stellt Laserstrahlung in zwei Wellenlängen bereit. Es verfügt sowohl über den KTP/532 Laser mit einer Wellenlänge von 532 nm, als auch über den Nd:YAG/1064 Laser mit einer Wellenlänge von 1064 nm. Die Strahlung kann kontinuierlich oder getaktet abgegeben werden. Die Einzelpulsdauer ist zwischen 1 - 500ms wählbar, die Pulsrate zwischen 1 - 50 Pulsen pro Sekunde. Die Applikation der Laserenergie erfolgte transkutan oder intraläsional mittels Fokussierhandstück, Scanner oder Quarzglasfaser (Bare fiber).

KTP-Laser transkutan:

Die Applikation der KTP-Laserstrahlung erfolgte transkutan über einen Scanner Typ Hexascan (Firma Laserscope). Die Feldgröße betrug H5, welches einem Hexagon mit 5mm Kantenlänge entspricht. Die Verwendung des Scanners ermöglichte einen einheitlichen Energieübertrag. Die einzelnen Laserpunkte werden in kontrollierten Abständen innerhalb des Hexagons gesetzt, auch mit Rücksicht auf das Schmerzempfinden des Patienten. Weiterhin wird so eine Überlappung der Laserpunkte vermieden und die dazwischen liegende, unberührte Haut fördert eine bessere Heilung.

Nd:YAG-Laser transkutan:

Das Laserlicht wurde mit einem Handstück Typ MicronSpot Dermastats<sup>®</sup> (Firma Laserscope) appliziert. Der Fleckdurchmesser betrug 1mm. Die individuell gewählte Leistung betrug zwischen 25-34 Watt. Die Applikation erfolgte im kontinuierlichen Modus unter gleichzeitiger Kontaktkühlung der Haut mittels der Eiswürfeltechnik. Das verwendete Eisstück musste gleichmäßig der Haut aufliegen und durfte keinerlei Einschlüsse wie z. B. Luft enthalten, um eine Streuung des Laserstrahls gering zu halten. Das medizinische Eis wurde durch eine Eiswürfelmaschine des Typs IM 21 CLE (Firma Hoshizaki Deutschland, Willich) bereitgestellt. Auf einer Heizplatte (Typ 486790, Firma Maquet, Rastatt) wurden die Eiswürfel bis auf eine Schichtdicke von 5mm geschmolzen. So wird bei ausreichender Stabilität des Eisstücks ein zu hoher Energieverlust durch Streuung im Eis vermieden.

Nd:YAG-Laser intraläsional:

Der intraläsionale Eingriff erfolgte unter sterilen Bedingungen, nach Desinfektion der Haut mit Octenisept<sup>®</sup> (Firma Schuelke & Mayr, Norderstedt) und Abdeckung mit sterilen Tüchern.

Über eine Venenverweilkanüle Abbocath<sup>®</sup>-T, 16G (Firma Abbott Deutschland, Wiesbaden) wurde eine 600µm Quarzglasfaser (Bare fiber) Typ „Disposable Endostat Fibers“ (Firma Laserscope) in die Läsion eingeführt. Mit einer Laserleistung zwischen 5 und 8 Watt im kontinuierlichen Betriebsmodus erfolgte der Energieeintrag in das Gewebe. Die Hitzeentwicklung an der Haut wurde durch den tastenden Finger geprüft. Durch Palpation konnte die Konsistenzvermehrung (Koagulation) innerhalb der vaskulären Malformation beurteilt werden. Flussgeschwindigkeit und Gefäßkaliber bestimmen die nötige Applikationsdauer und Energiedosis, um den gewünschten Koagulations- und Verhärtungsprozeß zu erreichen. Hiernach richtete sich die individuell gewählte Applikationsdauer.

Bei intraläsionaler Lasertherapie wurde das behandelte Areal postoperativ mit einem sterilen Verband als Infektionsschutz versorgt. Dieser diente zusätzlich zum Auffang seröser Flüssigkeit, die generell bis zu 48 Stunden postoperativ der Einstichstelle entweichen kann. Um dies zu ermöglichen, wurde die Einstichstelle nicht mit einer Naht versehen.

Die gelaserten Areale wurden postoperativ nicht mit Salbe behandelt. Das Prinzip der trockenen Nachbehandlung sollte Schorfbildung und konsekutiv eine Wundflächenverkleinerung bewirken. Eine medikamentöse Behandlung der postoperativen Schwellung (z. B. mittels Glukokortikoiden)

erfolgte nicht. Die Schwellung wurde toleriert mit der Intention, eine frühe Reperfusion der vaskulären Malformation zu verhindern.

Im Rahmen regelmäßiger Nachkontrollen der Patienten wurden Wundheilung und die Langzeitwirkung des Lasers beobachtet. Falls eine erneute Laserbehandlung nötig war, so erfolgte diese erst nach einer Karenzzeit von 3 Monaten.

## **2.4 Untersuchungsmethoden**

Die objektive Beurteilung des Behandlungserfolges, d. h. der prozentualen Verkleinerung einer vaskulären Malformation weist systembedingt Schwächen auf. Eine korrekte dreidimensionale Bewertung der Volumenregression würde eine entsprechende Bildgebung mit Schnittbilduntersuchung und 3D-Rekonstruktion vor und nach der Lasertherapie voraussetzen. Eine solche Untersuchung erfolgte jedoch im vorliegenden Patientengut nur bei besonders tief reichenden vaskulären Malformationen und auch nur präoperativ.

Die Bewertung der Verkleinerung oder vollständigen Rückbildung erfolgte deshalb in Abhängigkeit von der Lokalisation und der klinisch sichtbaren Größe.

Dazu wurde eine Größeneinteilung in drei Gruppen vorgenommen: Gruppe A (n = 26) umfasste alle Befunde bis 2 x 2cm, Gruppe B (n = 12) Befunde, welche größer als 2 x 2cm aber kleiner oder gleich 5 x 5cm waren, Gruppe C (n = 11) umfasste schließlich alle vaskulären Malformationen über 5 x 5cm. Die Verkleinerung schließlich wurde für jede Gruppe in 4 Stufen quantifiziert: vollständige Rückbildung - Rückbildung um mehr als 75% - Rückbildung um mehr als 50% - Verkleinerung der vaskulären Malformation ohne genaue Quantifizierungsmöglichkeit.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten

In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn wurden in einem Zeitraum von sieben Jahren (1998 bis 2005) 49 Patienten aufgrund einer venösen vaskulären Malformation im Kopf-, Halsbereich mittels Lasertherapie behandelt. Der Altersdurchschnitt bei Therapiebeginn betrug 30 Jahre, der Altersmedian 26 Jahre. Der jüngste Patient war ein halbes Jahr alt, der älteste 82 Jahre.

#### 3.2 Geschlechtsverteilung

Bei 65,3% weiblichen (n = 32), und 34,7% männlichen Patienten (n = 17), entspricht dies einem Verhältnis von nahezu 2:1 zu Gunsten des weiblichen Geschlechts (Abb. 8).

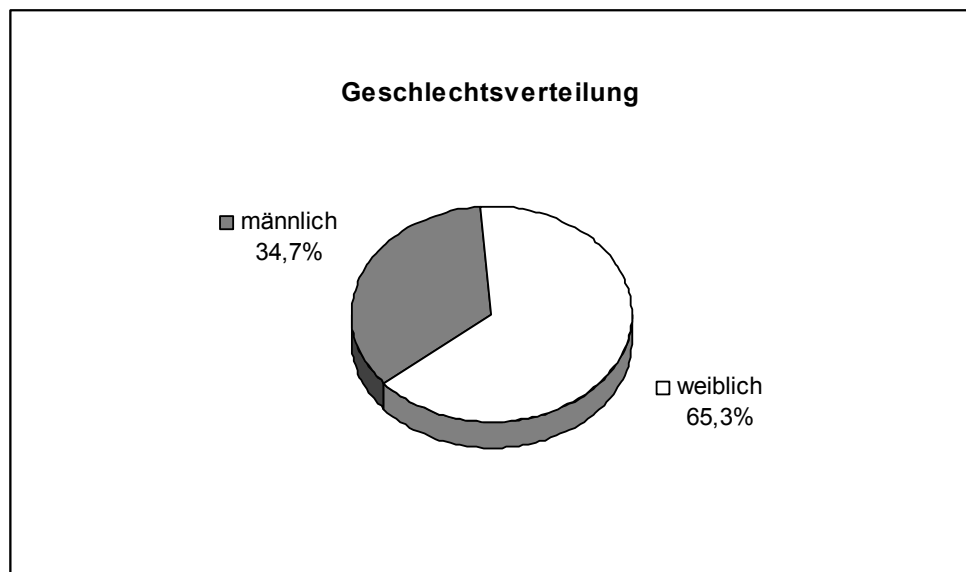


Abbildung 8: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv (n = 49) anteilig in Prozenten

#### 3.3 Lokalisation in der Kopf-, Halsregion

Aufgrund unterschiedlicher Ausdehnung der venösen Malformationen wurden diese teilweise mehreren Lokalisationen zugeordnet. Dies erklärt die den Patienten (n = 49) gegenüber erhöhte Anzahl von vaskulären Malformationen (n = 72). Die häufigste Lokalisation stellte mit 22%

(n = 16) die intraorale Region dar. Das Kinn war mit 3% die seltenste Region (n = 2). Insgesamt wurde der Kopf-, Halsbereich in 10 Lokalisationen unterteilt (Abb. 9).

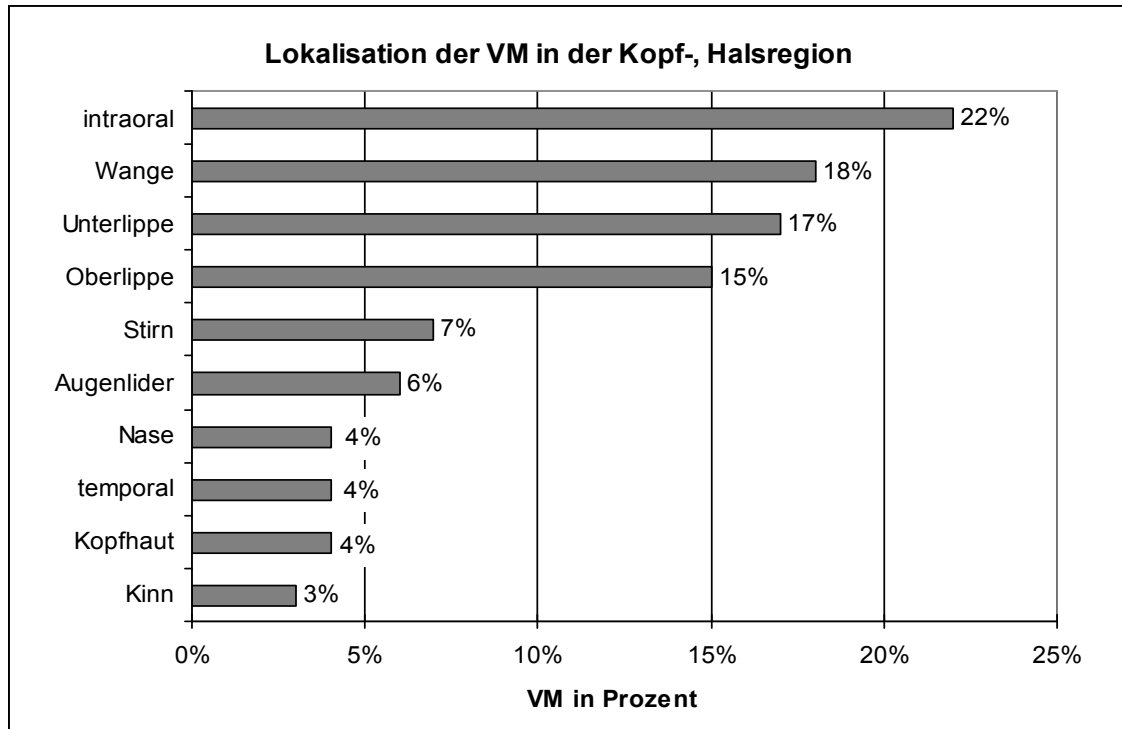


Abbildung 9: Genaue Lokalisation der venösen vaskulären Malformationen (VM) im Kopf-, Halsbereich anteilig in Prozenten

### 3.4 Lokalisation der vaskulären Malformation in der Horizontalen

Zusammengefasst war bei unserem Patientengut die rechte Körperhälfte etwas häufiger betroffen (44%), als die linke (39%). Selten konnte bei beiden Geschlechtern ein beidseitiges Vorkommen festgestellt werden (17%).

Bei den weiblichen Patienten befanden sich 45% der befundeten Lokalisationen auf der rechten Seite und 37% auf der linken Seite. Eine beidseitige Lokalisation lag in 18% vor.

Mit 43,5% gleichermaßen betroffen waren die rechte und die linke Seite bei den Männern. Dem gegenüber steht eine beidseitige Lokalisation mit 13%.

Bei den Frauen konnten 49, bei den Männern 23 Lokalisationen gezählt werden, somit insgesamt 72 (Abb. 10).

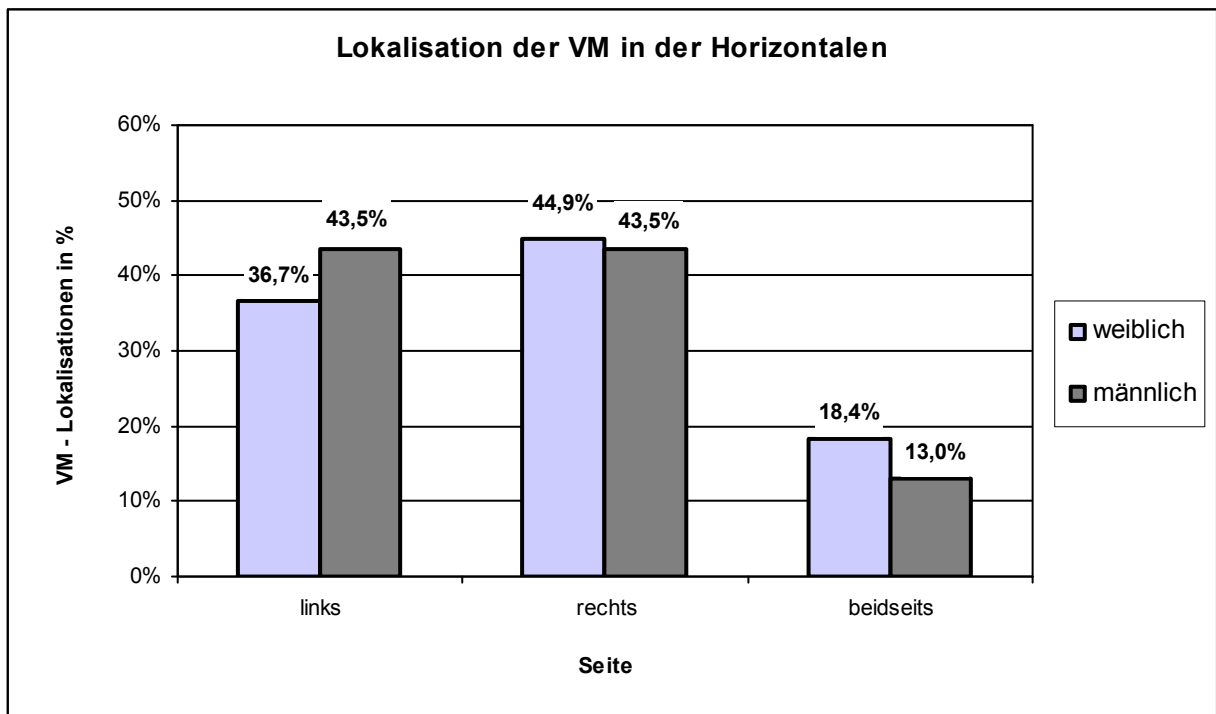


Abbildung 10: Lokalisation der venösen vaskulären Malformationen aufgeschlüsselt nach betroffener Körperseite und jeweils prozentualem Anteil am weiblichen oder männlichen Gesamtkollektiv

### 3.5 Altersverteilung bei erstmaliger Auffälligkeit

Der Erstauftritt der venösen vaskulären Malformation konnte retrospektiv bei 30 von 49 Patienten ermittelt werden. Die größte Gruppe bildeten diejenigen Patienten, deren Malformation schon bei Geburt vorhanden war. 8 Patienten (27%) konnten zu dieser Gruppe gezählt werden.

Bis zum 1. Lebensjahr trat die Gefäßveränderung bei 17% (n = 5), bis zum 10. Lebensjahr bei 20% (n = 6) auf. Bei 3 Patienten (10%) war sie erstmalig zwischen dem Alter von 11 – 20 Jahren, bei 4 Patienten (13%) zwischen dem 21. und 40. Lebensjahr aufgefallen. Nur 7% (n = 2) gaben den Erstauftritt im Alter zwischen 41 und 60 Jahren, bzw. 6% ab dem 60. Lebensjahr an (Abb. 11).

Vier Patienten gaben an, dass ihre vaskuläre Malformation posttraumatisch evident geworden sei (im Alter von 24, 38, 41 und 81 Jahren).



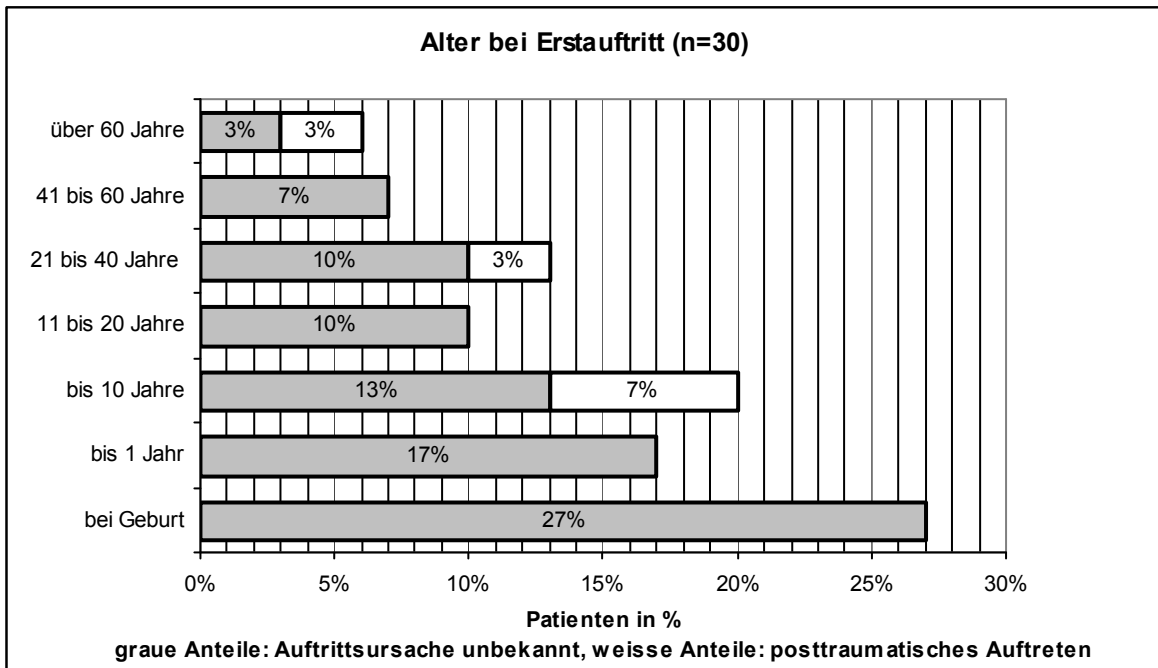


Abbildung 11: Altersverteilung bei erstmaliger Auffälligkeit der venösen Malformation

### 3.6 Altersverteilung bei Behandlungsbeginn

Zu Behandlungsbeginn lag das Patientenalter zwischen 0,5 und 82 Jahren, im Durchschnitt bei 30 Jahren. Der Altersmedian betrug 26 Jahre.

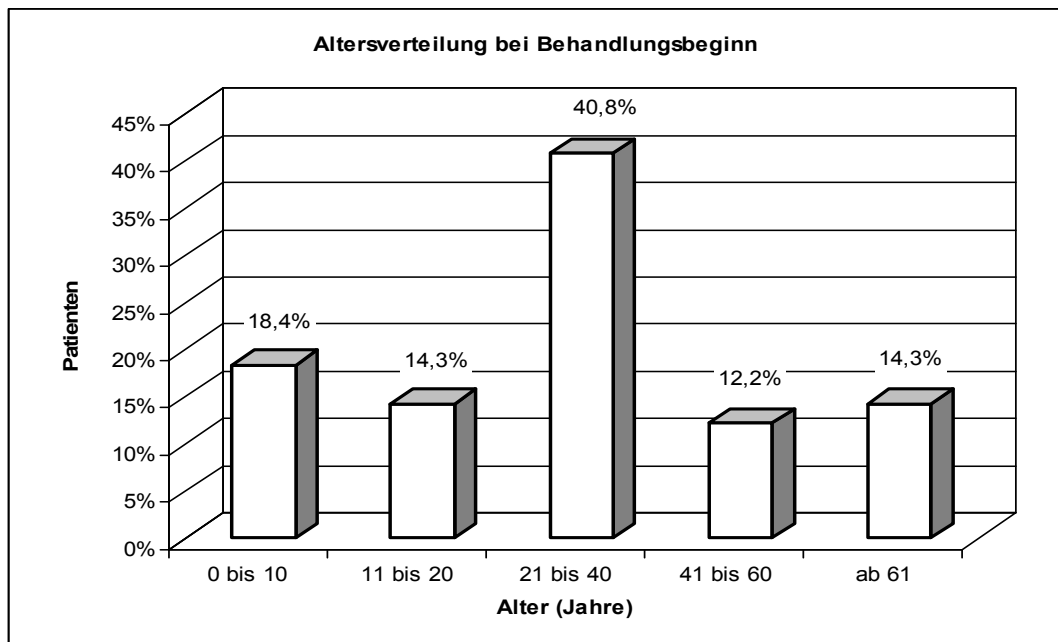


Abbildung 12: Altersverteilung im Patientenkollektiv bei Behandlungsbeginn der venösen Malformation

Das Patientenalter war auf alle Altersklassen gleichmäßig verteilt, mit Ausnahme der Kleinkinder. Hier lag eine deutlich höhere Patientenzahl vor. Die unter 10-jährigen Patienten waren alle jünger als 3 Jahre und bildeten 20% des Patientenguts. 12% waren 11 - 20 Jahre alt, 41% entfielen auf die 21 bis 40-jährigen. 12% der Patienten gaben zu Behandlungsbeginn ein Alter zwischen 41 bis 60 Jahren an, 14,4% waren älter als 61 Jahre (Abb.12).

### 3.7 Anzahl der Lasersitzungen

Insgesamt erfolgten 92 Lasersitzungen bei 49 Patienten.

Bei der Mehrzahl des Patientenguts wurde eine Lasersitzung durchgeführt. Dies betraf mit 32 Personen 65,3% aller Patienten. Sieben Mal (14,3%) waren 2 Laserungen nötig, in vier Fällen (8,2%) wurden die Patienten dreimalig gelasert. Jeweils 2 Patienten (4,1%) wurden in 4, bzw. 5 Sitzungen therapiert. Die zweithöchste und höchste Therapieanzahl lagen für jeweils einen Patienten (2%) bei 6 bzw. bei 10 Sitzungen (Abb. 13).

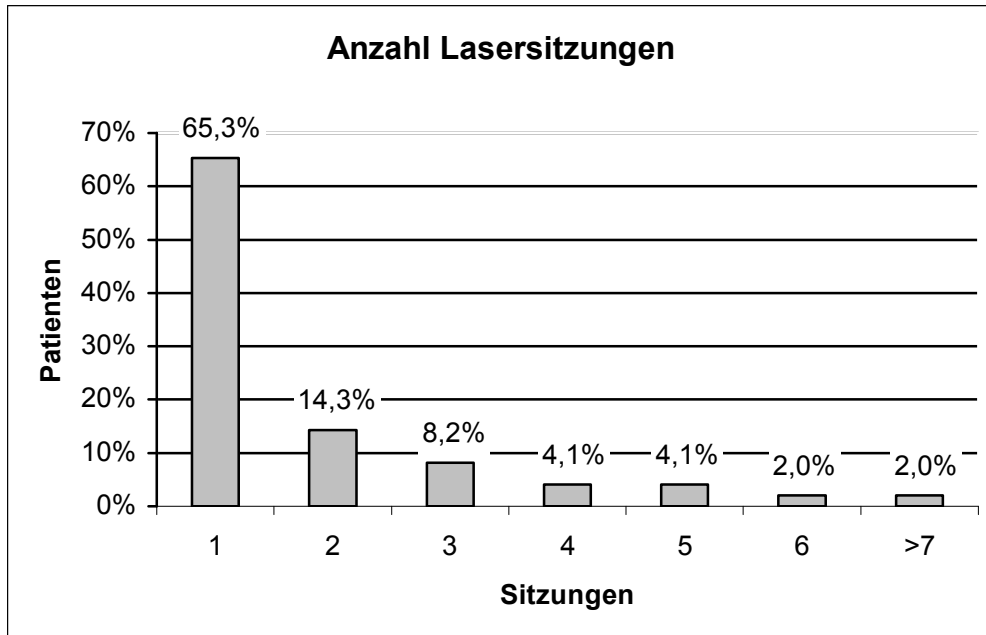


Abbildung 13: Anzahl der benötigten Lasersitzungen pro Patient für die Therapie venöser vaskulärer Malformationen

### 3.8 Laser- und Anästhesieart

Von den insgesamt 92 Lasersitzungen bei 49 Patienten erfolgten allein 71 mit dem Nd:YAG-Laser in perkutaner Applikationsart. Diese verteilten sich auf den Hauptteil des Patientenguts, nämlich 43 Personen. Die intraläsionale Applikationweise des Nd:YAG-Lasers wurde 13 Mal bei 8 Patienten angewendet. Fünf Mal kam der KTP-Laser zum Einsatz. Seine Applikation erfolgte bei 3 Patienten ausschließlich mittels des Scanners. 3 Patienten wurden in jeweils einer Sitzung mit mehr als einer Applikationsart behandelt.

Die Intubationsnarkose war die häufigst angewendete Anästhesieart, gefolgt von der Lokalanästhesie. Die Narkose mittels Larynxmaske fand 6 Mal statt. Lediglich bei 4 Behandlungssitzungen mit dem KTP-Scanner konnte auf eine Anästhesie verzichtet werden.

Alle anderen Applikations- bzw. Laserarten wurden nicht ohne Anästhetikum toleriert (Abb. 14).

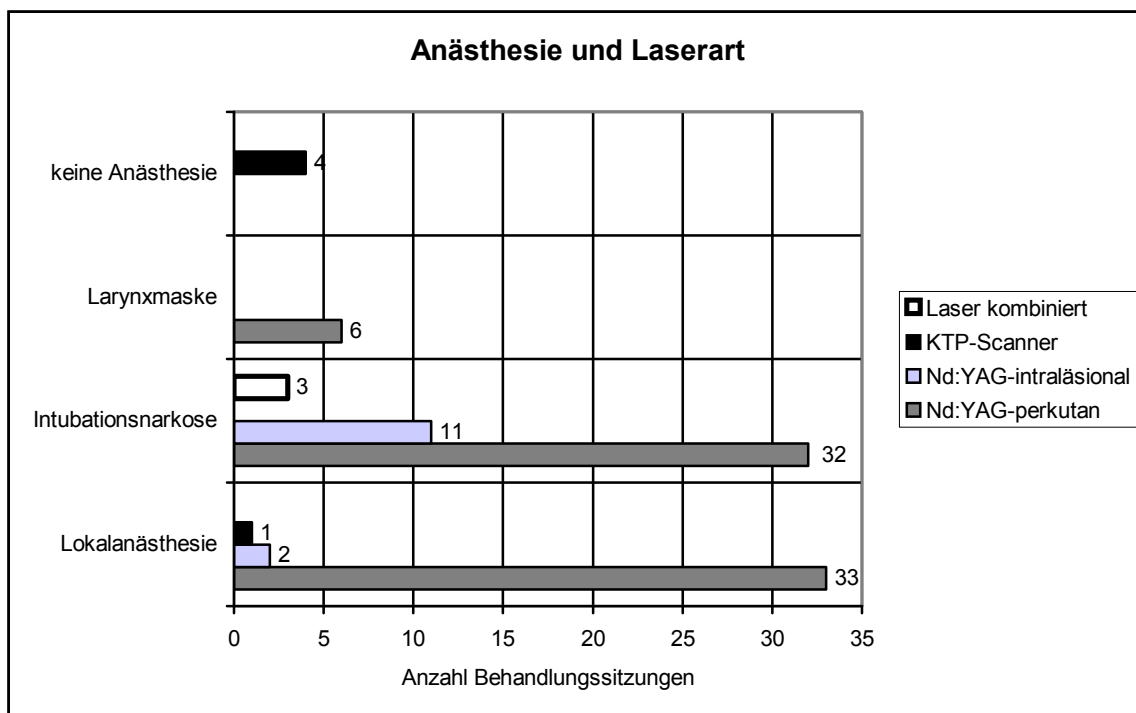


Abbildung 14: Art und Häufigkeit der Anästhesie bei den verschiedenen Laseranwendungen zur Therapie der venösen vaskulären Malformationen

### 3.9 Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der Größe der vaskulären Malformation

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde eine Größeneinteilung der venösen Malformationen in drei Gruppen vorgenommen.

Gruppe A (n = 26) umfasst alle Befunde kleiner oder gleich 2 x 2cm, Gruppe B (n = 12) diejenigen, welche größer als 2 x 2cm sind, aber kleiner oder gleich 5 x 5cm. Gruppe C (n = 11) schließlich beinhaltet alle vaskulären Malformationen über 5 x 5cm.

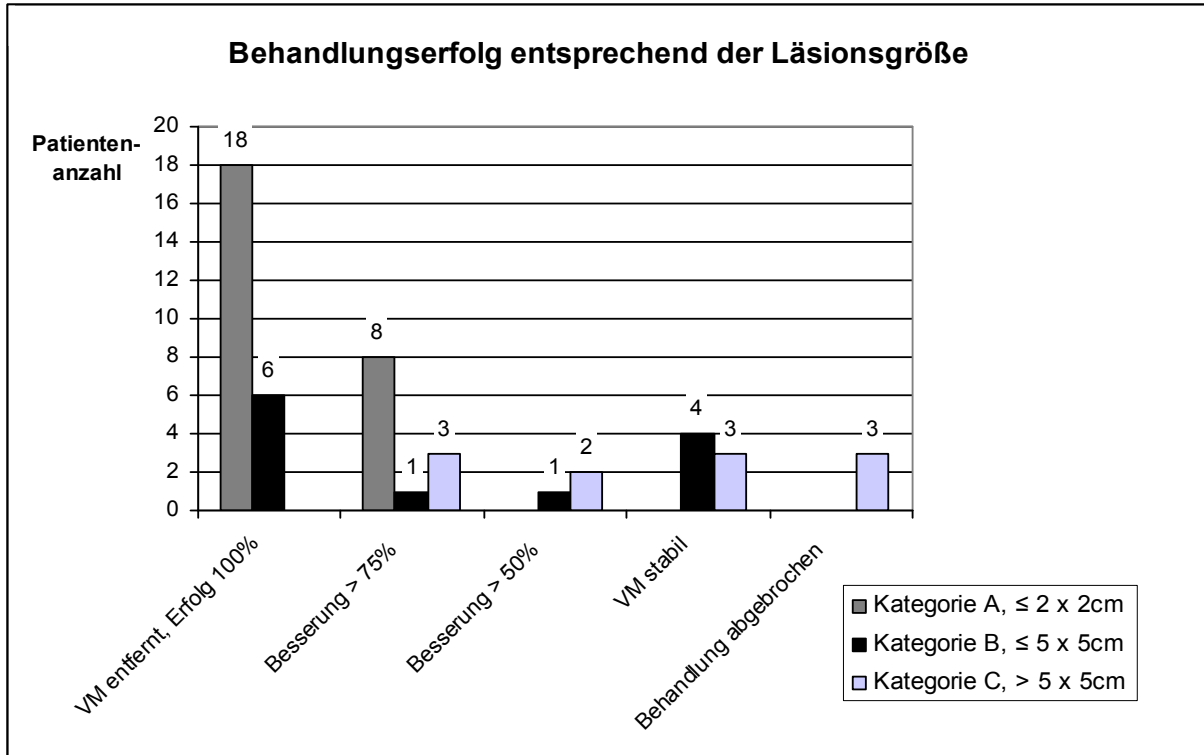


Abbildung 15: Behandlungserfolg der Lasertherapie venöser vaskulärer Malformationen in Abhängigkeit von der Läsionsgröße

In Gruppe A konnten von 26 vaskulären Malformationen 18 komplett entfernt werden. Die restlichen 8 erfuhren eine Besserung von über 75%. 6 der insgesamt 12 venösen Malformationen in Gruppe B konnten vollständig entfernt werden. Ein Befund in dieser Gruppe erfuhr mehr als 75% Besserung und ein weiterer mehr als 50%. Von 11 Patienten der Gruppe C war in keinem Fall eine gänzliche Entfernung der vaskulären Malformation möglich. In 3 Fällen der Gruppe C konnte der Ausgangsbefund um mehr als 75% und in 2 Fällen um mehr als 50% verbessert werden. Bei 7 Patienten konnte die Verbesserung des Befundes aufgrund von Ausdehnung und Lokalisation nicht in Prozentzahlen erfasst werden. Eine deutliche Besserung der Symptomatik war jedoch gegeben, so dass die venöse Malformation von 4 Patienten der Gruppe B und 3 Patienten der Gruppe C als stabil eingestuft werden kann. Diese Patienten befinden sich weiterhin unter Beobachtung, um bei einer potentiellen Verschlechterung der Symptomatik erneut

lasertherapeutisch einzugreifen. Zwei Patienten der Gruppe C erschienen nach zwei Lasersitzungen mit über 50%, bzw. nach drei Lasersitzungen mit über 75% Besserung nicht zur Weiterbehandlung. Eine Patientin der Gruppe C lehnte trotz eines verbesserungsfähigen Restbefundes eine Weiterbehandlung ab. Die zu Beginn der Behandlung bei ihr vorhandene Kopfschmerz-Symptomatik konnte mit einer Lasersitzung beseitigt werden (Abb. 15).

### 3.10 Erfolg der Behandlung unter Einbezug der Sitzungsanzahl.

Insgesamt 39 Patienten erfuhren eine Besserung ihrer vaskulären Malformation um 100%, mehr als 75%, oder mehr als 50% in bis zu fünf Lasersitzungen.

Der deutlichste Behandlungserfolg konnte bei 30 Patienten bereits nach einer Lasersitzung erzielt werden. 5 Personen benötigten 2 Lasersitzungen, um 50-100% Besserung zu erfahren. Dies gelang bei jeweils einem Patienten in 3 bzw. 4 Sitzungen. Über 75% und über 50% Besserung des Ausgangsbefundes konnte in zwei Fällen nach fünfmaliger Laserung erreicht werden (Tab. 7).

<b>Sitzungen</b>	<b>100%</b>	<b>&gt;75%</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
<b>1</b>	19	10	1	30
<b>2</b>	3	1	1	5
<b>3</b>	1	0	0	1
<b>4</b>	1	0	0	1
<b>5</b>	0	1	1	2
	<b>24</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>39</b>

Tabelle 7: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der Sitzungsanzahl (n = 39)

#### 3.10.1 Behandlungserfolg insgesamt

Die Abbildung 16 zeigt den insgesamten Behandlungserfolg verteilt auf die Patientenzahl bzw. den prozentualen Patientenanteil. Nahezu drei Viertel aller Patienten (73,5%) erzielten einen Behandlungserfolg von über 75% Besserung gegenüber dem Ausgangsbefund. Bei fast der Hälfte der Patienten (49%) konnte die venöse Malformation völlig entfernt werden. In 6,1% der Fälle

war lediglich eine Besserung unter 50% möglich. Meist Patienten mit größeren Läsionen wiesen Befunde auf, die durch die Lasertherapie symptomarm gehalten wurden, da eine komplette Entfernung nicht möglich war. Diese Gruppe machte 14,3% des Kollektivs aus. Drei Patienten brachen die Therapie ab, so dass keine Aussage über den Erfolg der Laserbehandlung getroffen werden konnte.

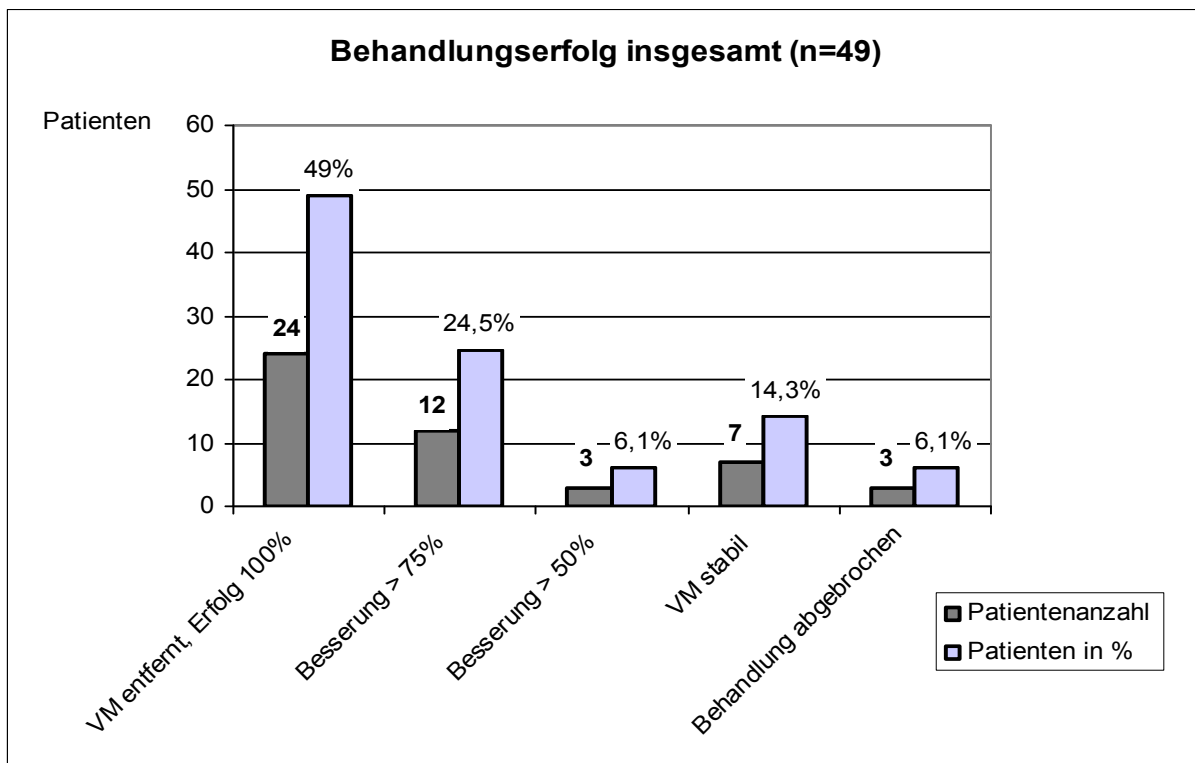


Abbildung 16: Behandlungserfolg der Lasertherapie venöser vaskulärer Malformationen verteilt auf die Patientenanzahl bzw. den prozentualen Patientenanteil

### 3.11 Nebenwirkungen

Das Patientengut wies 19 Fälle auf, bei denen insgesamt 25 Mal Nebenwirkungen auftraten. Zu diesen zählten eine leichte Narbenbildung (n = 6), temporäre Pigmentierung (n = 4), eine temporäre Facialisparesie (n = 4), Epilation (n = 3), temporäre Ulkusbildung, bzw. leichte Nekrose (n = 4) und eine Hautatrophie (n = 2). In einem Fall kam es bedingt durch die VM und ihre Schwellung schon vor der Behandlung zu einer Druckatrophie des M. temporalis. Bei einem anderen Patienten zeigte sich eine leichte Nekrose des gelaserten Areal.

Bei einer Patientin folgten einer interstitiellen Lasersitzung eine Abszessbildung der Wange und die Ausbildung einer Speichelfistel. Diese Komplikationen konnten jedoch erfolgreich therapiert werden. Hypertrophe Narben oder Narbenkeloide wurden nicht gesehen. Bei allen Patienten mit posttherapeutischer Einschränkung der Funktion des N. facialis war dies eine temporäre Erscheinung (Tab. 8).

<b>Nebenwirkung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Druckatrophie auf Muskel	1	4%
Nekrose	1	4%
Speichelfistel/ Abszess	1	4%
Hautatrophie	2	8%
Ulkus	3	12%
Epilation	3	12%
Pigmentierung	4	16%
Facialisparese temporär	4	16%
Narben	6	24%
<b>gesamt</b>	<b>25</b>	<b>100%</b>

Tabelle 8: Nebenwirkungen der Laserbehandlung

## **4 Diskussion**

### **4.1 Klassifikation**

Die Nomenklatur und Einteilung der vaskulären Malformationen wird in der Literatur nicht einheitlich verwendet. Selbst der Begriff vaskuläre Malformation wird nicht konsequent benutzt. Die Vielfalt und Widersprüchlichkeit in Namensgebung und Klassifikation erschweren das Verständnis und den Fortschritt auf dem Gebiet der vaskulären Anomalien. Im Folgenden werden zwei jüngere Klassifikationen vorgestellt. Obwohl diese nach der Klassifikation der ISSVA von 1996 veröffentlicht wurden, haben sie sich bislang nicht durchgesetzt.

#### **4.1.1 Klassifikation nach Waner und Suen (1999)**

Verglichen mit der Einteilung von Mulliken und Glowacki (1982) nehmen Waner und Suen zwei Veränderungen vor (siehe Tabelle 9). Sie halten den ursprünglichen Begriff „arteriovenöse Malformation“ für inkorrekt und fordern an seiner Stelle die Bezeichnung „kapilläre Malformation“ zu verwenden. Dies begründen die Autoren darin, dass es sich eigentlich um eine Gefäßveränderung handelt, die aus dem Kapillarbett entstanden ist. Die arterielle Hypertrophie und auch die Dilatation der efferenten Vene werden von den Autoren als Sekundäreffekt von vorangegangenen, winzigen arteriovenösen Vereinigungen im Kapillarbett gesehen (Waner und Suen, 1999).

Des Weiteren ersetzen Waner und Suen den ursprünglichen Begriff der „kapillären Malformation“ (oder Naevus flammeus) durch die Bezeichnung „venuläre Malformation“. Dies begründen sie mittels histologischer Erkenntnisse. Die tatsächliche Gefäßerweiterung und Veränderung sehen sie in den postkapillären Venulen gelegen.



<b>1. Hämangiome</b>
<b>2. Vaskuläre Malformationen</b>
- Venulär 1. - 4. (ehem. kapillär) Mediale venuläre Malformationen (ehem. Storchenbiss) Venuläre Malformationen
- Venös
- Lymphatisch (makrozystische und mikrozystische)
- Kapillär (bzw. arteriovenös)
- Gemischt Venös-Lymphatisch Venös-Venulär

Tabelle 9: Klassifikation durch Waner und Suen (1999)

Weiterhin unterteilen Waner und Suen (1999) die „venulären Malformationen“ nach Gefäßdurchmesser und Färbung der Läsion in vier Subtypen (siehe Tabelle 10). Mit dem Alter des Patienten vergrößert sich die Gefäßdicke bei kapillären Malformationen. Die Zunahme des in der Malformation geführten Blutvolumens beeinflusst die Färbung der Malformation.

	<b>1.</b>	<b>2.</b>	<b>3.</b>	<b>4.</b>
<b>Gefäßdurchmesser</b>	50-80µm	80-120µm	120-150µm	> 150µm
<b>Färbung</b>	rosa	rötlich	rötlich-livide	livide tuberös-/ nodöse Formen sind palpabel

Tabelle 10: Subklassifikation der venulären Malformationen

#### 4.1.2 Klassifikation der venösen Malformationen nach Puig et al. (2003 und 2005)

Puig et al. (2003) stellten eine Subklassifikation der venösen Malformationen vor. Sie basiert auf anatomischen, hämodynamischen Gegebenheiten und auf der Art der venösen Drainage. Um eine venöse Anomalie dieser Klassifikation unterzuordnen, muss ihre genaue Gefäßarchitektur

bekannt sein. Dies ist nur durch bildgebende Diagnostik möglich. Den besonderen Nutzen sehen die Autoren in einer Abschätzung möglicher Risiken bei einer Sklerotherapie der Malformation. Die Morphologie der Malformation ist entscheidend für das Nebenwirkungsrisiko. Beispielsweise wenn aufgrund großer abführender Gefäße erhöhte Mengen des Sklerosierungsmittels nicht in der Malformation verbleiben (Tab. 11).

<b>Typ</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>I</b>	Nahezu isolierte Malformation, <i>ohne periphere Drainage</i>
<b>II</b>	Malformation drainiert durch <i>normale Venen</i>
<b>III</b>	Malformation drainiert durch <i>dysplastische Venen</i>
<b>IV</b>	<i>Venöse Ektasie</i>

Tabelle 11: Klassifikation venöse Malformationen nach Puig et al. (2003)

#### 4.1.3 Zusammenfassung

Rückblickend erscheint die Klassifikation der ISSVA von 1996 die Praktikabelste zu sein. Sie erfordert, im Gegensatz zur Hamburger Klassifikation und zur Einteilung nach Puig et al. (2003), keinen Einsatz bildgebender Diagnostik. Bei der Klassifikation der „International Society for the Studies of Vascular Anomalies“ (ISSVA) von 1996 läßt sich ein Großteil der Läsionen durch klinische Aspekte zuordnen. Die bildgebende Diagnostik ist nach unserer Erfahrung bei kleineren Läsionen nicht immer nötig, um die Läsionen einer erfolgreichen Laserbehandlung zu unterziehen. Bei größeren Malformationen, besonders wenn chirurgische oder sklerosierende Therapien eingesetzt werden sollen, ist weiterführende Diagnostik unbedingt indiziert. Dennoch ist fraglich, ob eine Klassifikation sinnvoll ist, wenn sie nur nach einer bildgebenden Diagnostik angewandt werden kann, letztere aber zu Therapiezwecken nicht immer benötigt wird. Weiterhin ist die Hamburger Klassifikation für Laien komplizierter, und die Begriffe trunkulär und

extratrunkulär werden fehlgedeutet. Das Gleiche gilt für die Einteilung nach Waner und Suen (1999). Aufgrund der Fakten für vaskuläre Malformationen ist diese zwar korrekt, könnte aber nach eigener Aussage der Autoren zu weiteren Verwirrungen führen. Von großer Bedeutung wäre ein einheitlicher Gebrauch einer Klassifikation in der Literatur. Die vielfältige Namensgebung stellt das größte Hindernis für den Wissensfortschritt auf dem Gebiet der Gefäßanomalien dar. Beispielsweise wird die Abkürzung CVM sowohl für congenital vascular malformation“ als auch für „capillary vascular malformation“ verwendet (Puig, 2005; Enjolras, 1997). Alte Bezeichnungen wie Lymphangiom, kavernoöses oder kapilläres Hämangiom oder Angiom sind häufig noch fester Bestandteil des medizinischen Sprachgebrauchs und führen zu Verwechslungen. Gegenstand andauernder Diskussionen ist die Frage, ob Erkrankungen, die mit vaskulären Anomalien assoziiert werden, auch nach Gefäßarten einer der Klassifikationen zugeordnet werden sollten, und die alten Termini wie z.B. Klippel-Trenaunay-Syndrom, Sturge-Weber-Syndrom usw. nicht mehr verwendet werden sollten. Diese sind allerdings besonders in der Pädiatrie fest verankerte Begriffe. Die Vertreter der Hamburger Klassifikation, der ISSVA und weitere Autoren sprechen sich gegen die Syndrombezeichnungen aus (Enjolras, 1997; Malan, 1974; Vollmar, 1976; Belov, 1989). Alle Klassifikationen, die der Studie von Mulliken und Glowacki (1982) folgten, berücksichtigen die Trennung zwischen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. Dennoch wird diese grundlegende Differenzierung in der Literatur nicht eingehalten. Nach einer Literaturübersicht durch Hand und Frieden (2002) wurde der Begriff „Hämangiom“ nur zu 23% entsprechend der ISSVA Klassifikation verwendet. Hand und Frieden (2002) befürworteten neben weiteren Autoren die Verwendung der aktuellen ISSVA Klassifikation (Al-Adnani et al., 2006; Wassef et al., 2006; Marler und Mulliken, 2005). Die Klassifikation der ISSVA von 1996 ist die derzeit meist verwendete (Hand und Frieden, 2002). Die vaskulären Läsionen der Patienten an der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn wurden nach dieser eingeteilt. Eine weitere Subklassifikation der venösen Malformationen nach Puig et al. (2003) erfolgte nicht.

## **4.2 Venöse Malformationen**

Venöse Malformationen werden heute noch häufig als „kavernöses Hämangiom“ oder „Phlebangiom“ bezeichnet (Dubois und Garel, 1999).

Die Literatursuche gestaltet sich aufgrund der uneinheitlichen Nomenklatur schwierig. Viele Veröffentlichungen befassen sich mit vaskulären Malformationen, teilen diese aber nicht näher ein.

### **4.2.1 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie der venösen Malformationen ist derzeit noch ungeklärt. Vereinzelt wird von familiär gehäuften Auftreten berichtet. So gelang es Boon et al. (1994) eine Gen-Lokalisation auf dem Chromosom 9p21 zu identifizieren. Mutationen des Gens TIE2 verursachen multiple venöse Malformationen der Haut und Schleimhaut (Vikkula et al., 1996).

Venöse Malformationen bestehen aus dünnwandigen, schwammartigen, dilatierten Kanälen verschiedenener Größe (Marler und Mulliken, 2005). Ein aktives Wachstum findet nicht statt. Vielmehr handelt es sich um eine Größenzunahme proportional zum Körperwachstum (Johnson et al., 2002; Yamaki et al., 2000). Traumata, hormonelle Veränderungen oder unvollständige chirurgische Resektion gelten als Auslöser für eine Größenzunahme (Belov, 1990). Poetke et al. (1998) geben ein Trauma als auslösenden Reiz bei 5% der venösen Malformationen an. In unserem Patientenkollektiv war dies bei 4 Patienten (8%) der Fall.

Phleboliten gelten als pathognomisch für venöse Malformationen. Wenn vorhanden, können sie schon im frühen Stadium radiologisch befundet werden (Redondo, 2004).

### **4.2.2 Prävalenz und Inzidenz**

Nahezu zwei Drittel aller vaskulären Malformationen sind überwiegend dem venösen Gefäßtyp zuzuordnen (Puig et al., 2005). Bei einer Prävalenz aller Malformationen von 1,2-1,5% (Eifert et al., 2000; Tasnadi, 1993) entspricht dies einer Prävalenz der venösen Malformationen von 0,8-1%. Pascarella et al. (2005) vermerkten in einem Zeitraum von 30 Monaten eine Inzidenz von 1%. Diese Aussage ist allerdings kritisch zu bewerten, da es sich um Patienten an einer Venenklinik handelte und somit bereits eine Selektion gegeben war. Nach Breugem et al. (2004) liegt die Inzidenz vaskulärer Malformationen bei 0,5-2,1%.

In unseren eigenen Untersuchungen konnten wir eine stark erhöhte Prävalenz für venöse Malformationen (Abb. 17) gegenüber Anomalien anderer Gefäßtypen feststellen. Eine differenzierte Aussage über Inzidenz und Prävalenz für vaskuläre Malformationen an der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn kann nicht getroffen werden, da nicht alle Patienten mit vaskulären Anomalien Gegenstand dieser Untersuchung waren. Patienten, die eine Behandlung ablehnten, wurden nicht einbezogen.



Abbildung 17: Venöse Malformation der Unterlippe - auch bei intraoraler Lokalisation ist meist eine bläuliche Erhebung zu sehen

#### 4.2.3 Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik ist bei kutanen vaskulären Anomalien nicht immer notwendig, um sie von Hämangiomen zu differenzieren.

Nach Finn et al. (1983) ist in 96% aller Fälle eine Unterscheidung aufgrund des klinischen Bildes, Zeitpunkt des Erstauftretens und der Pathogenese möglich. Diese Auffassung wird von weiteren Autoren geteilt (Mulliken, 1993; Hand und Frieden, 2002; Marler und Mulliken, 2005). So wurde bei unseren Patienten in keinem Fall eine histologische Probe entnommen. Die bildgebenden Verfahren wurden für nähere Informationen zur Morphologie der Malformationen eingesetzt, also eher vorbereitend auf die Therapie und weniger zu diagnostischen Zwecken. Neben der Abgrenzung zu einem Hämangiom muß ein malignes Geschehen ausgeschlossen sein. Bei geringsten Zweifeln ist eine histologische Untersuchung angezeigt (Lee, 2005). Laut Cremer (2005a) ist es bei mehr als 90% aller Hämangiome unnötig, einen histologischen Befund vorzunehmen.

#### **4.2.4 Bildgebung**

Die bildgebenden Verfahren finden zu diagnostischen Zwecken, teils aber auch zu therapeutischen Zwecken Anwendung.

In unserem Patientengut wurden sie nur bei Bedarf zu diagnostischen Zwecken eingesetzt.

##### **4.2.4.1 Nichtinvasive Verfahren**

###### **Ultraschall / Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS):**

Die FKDS wird allgemein als primär einzusetzendes Mittel der bildgebenden Diagnostik vaskulärer Anomalien gesehen (Weber, 2005). Ihre nebenwirkungsfreie, kostengünstige und unproblematische Anwendung wird von verschiedenen Autoren hervorgehoben (Gold et al., 2003). Ein proliferatives Hämangiom stellt sich als gefäßreiche Masse mit hohem Blutfluss dar. Als solche ist es von kleinen arteriovenösen high-flow Malformationen schwer zu unterscheiden. Aber für eine Abgrenzung zwischen „high flow“ und „low-flow“ Malformationen hat sich die FKDS bewährt (Martinez de la Cuesta, 2004). Phleboliten können in bis zu 80% aller venösen Malformationen befundet werden (Ahuja et al., 2003). Besonders die Ausdehnung oberflächlicher Läsionen lässt sich zuverlässig darstellen. Weiterhin kann der Ultraschall oder die farbkodierte Duplexsonographie zur Überwachung während und nach der intraläsionalen Laserbehandlung und der Sklerosierungstherapie dienen (Wheeler et al., 2004; Werner et al., 1998; Yamaki et al., 2000). Bei pränataler Diagnostik können bisweilen vaskuläre Anomalien des Fetus sonographisch erkannt werden (Kashima et al., 2005). Obwohl die Diagnostik mittels Ultraschall bzw. farbkodierter Duplexsonographie in der Literatur sehr positiv bewertet wird, liefert sie nicht in allen Fällen ausreichende Informationen. Nachteilig ist das Unvermögen der Ultraschalluntersuchung Knochen- oder Muskelbeteiligung sowie tiefere Ausdehnungen darzustellen (Flis und Connor, 2005; Ahuja et al., 2003).

###### **Magnetresonanztomographie (MRT):**

Einige Autoren sehen in der MRT das bildgebende Mittel der Wahl für venöse und lymphatische Malformationen (Ernemann et al., 2002; Redondo und Fernández, 2004). Sie ermöglicht eine Beurteilung der lokalen Extension und Infiltration durch die Malformation in tiefere Gewebsschichten. Weiterhin liefert sie Informationen, die einer differentialdiagnostischen

Abgrenzung zu Weichgewebstumoren dienen können. Auch lässt sich beurteilen, ob es sich um ein fokales oder multifokales Geschehen handelt. Kern et al. (2000) sehen jedoch in der MRT keine zuverlässige Methode, um Hämangiome von lymphatischen oder venösen Malformationen zu unterscheiden. Kontrastmittel erweisen sich hier als nützlich, da die lymphatischen Malformationen keine Kontrastanreicherung zeigen. Eine Untersuchung ohne Kontrastmittelgabe stellt die weniger invasive Methode dar. Ultraschalluntersuchungen zusätzlich zur MRT liefern nach Gold et al. (2003) bessere Gesamtinformationen, als ein Kontrastmittel-gestütztes MRT allein. Zu therapeutischen Zwecken wird das MRT ebenfalls eingesetzt. Boll et al. (2004) berichten über die MRT geführte Sklerotherapie von 76 vaskulären Malformationen mit guten Ergebnissen.

In unserer Studie wurde die MRT bei 31% aller Patienten zu diagnostischen Zwecken eingesetzt. Wie zu erwarten, wurde sie bei den größeren Läsionen häufiger benötigt. In der Gruppe A ( $\leq 2 \times 2$  cm) wurde bei 15%, in Gruppe B ( $>2 \times 2$  cm und  $\leq 5 \times 5$  cm) bei 50% und in Gruppe C ( $>5 \times 5$  cm) bei 45% der Patienten ein MRT durchgeführt.

### **Computertomographie (CT):**

Die Computertomographie (CT) hat in der Diagnostik vaskulärer Malformationen eine eher geringe Bedeutung und wird durch die MRT und Ultraschalluntersuchung weitestgehend ersetzt. Der hauptsächliche Nutzen liegt in der Darstellung intraossärer Läsionen und sekundärer Knochenveränderungen (Cohen, 2002b; Enjolras und Mulliken, 1997; Mulliken, 1993 und 1997). Diese können besonders durch Kontrastmittelgabe dargestellt werden. Ebenso kann auf diese Art zwischen lymphatischen und venösen Malformationen unterschieden werden (Redondo und Fernandez, 2004). Ossäre Anomalien können auch im Zusammenhang mit arteriovenösen Malformationen dargestellt werden (Remonda et al., 1995; Fan et al., 2002). Eine detaillierte Darstellung der beteiligten Gewebe und vaskulären Strukturen ist laut Martínez de la Cuesta (2004) jedoch nicht möglich. Wie mittels der übrigen Röntgendiagnostik ist die Darstellung von Kalzifikationen, also Phleboliten, möglich.

#### 4.2.4.2 Invasive Verfahren

##### **Angiographie, Phlebographie/Venographie:**

Der Nutzen einer Phlebographie zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken bei venösen Malformationen ist mehrfach bestätigt (Poetke et al., 1998; Lee et al., 2003; Lee et al., 2001). Von einigen Autoren wird sie routinemäßig zu Untersuchungszwecken eingesetzt, andere befürworten ihren Ersatz durch weniger invasive Verfahren wie z.B. das MRT (Lee und Chen, 2005). Enjolras (1997) schließt eine Arteriographie zu diagnostischen Zwecken völlig aus. Puig et al. (2003) behandelten 43 Patienten mit venösen Malformationen. Bei allen wurde zur Diagnostik eine Phlebographie durchgeführt. Dadurch konnten die Läsionen gemäß der von den Autoren vorgeschlagenen Klassifikation eingeteilt werden (siehe Kapitel 4.1.2.). Dubois et al. (2001) empfehlen eine Phlebographie in Fällen atypischer klinischer oder atypischer bildgebender Befunde. Grundsätzlich wird die Phlebographie eher bei größeren venösen Malformationen, z.B. der Beine, eingesetzt. Weber (2005) sieht in diesen Fällen keinen ausreichenden Ersatz durch das MRT oder die Computertomographie (CT). Auch Poetke (1999) hält bei Verdacht auf ein angio-osteohypo- oder hypertrophes Syndrom die Phlebographie für erforderlich. Ein Routineeinsatz fand in ihrem Patientenkollektiv nicht statt. Bei lokalisierten Befunden in günstiger Lage kann die Doppler-Duplex-Diagnostik vollkommen ausreichen (Weber, 2005). Bei unseren Patienten war in keinem Fall eine Phlebographie nötig.

##### **4.2.5 Geschlechtsverteilung:**

Nach allgemeiner Auffassung in der Literatur ist die Prävalenz für beide Geschlechter in etwa gleich. Die Geschlechtsangaben in den verschiedenen Fallstudien bestätigen dies mit einer geringen Tendenz für eine höhere weibliche Anzahl. Bei unserer eigenen Analyse ist das weibliche Geschlecht im Vergleich etwas häufiger vertreten. In der Literatur wird nicht in allen Studien die Geschlechtsverteilung thematisiert. In Tabelle 12 werden Studien aufgeführt, die dazu eine Aussage treffen. In diesen liegt das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten bei 1 : 1-1,9. Ausnahme bildet die Studie von Nakamura et al. (2005) und Ahuja et al. (2003). Aufgrund der eher kleinen Patientenkollektive von vier, bzw. 30 Personen sind diese Werte nur bedingt aussagekräftig. Deutlicher sind die Ergebnisse der Studien mit größeren Patientenkollektiven (Lee, 2005; Zhao et al., 2004; Poetke et al., 1998).



<b>Autor</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Geschlechtsverteilung m : w</b>
eigene Untersuchung	49	1:1,9
Lee (2005)	294	1:1,1
Zhao et al. (2004)	260	1:1,2
Poetke et al. (1998)	223	1:1,1
Ahuja et al. (2003)	30	1:3,3
Lapidoth et al. (2005)	14	1:1,3
Pascarella et al. (2005)	6	1:1
Nakamura et al. (2005)	4	0:4

Tabelle 12: Geschlechtsverteilung der venösen Malformationen

#### **4.2.6 Lokalisation am Körper**

Dubois und Garel (1999) geben mit 40% für die Kopf-, Halsregion eine gleiche Häufigkeit an, wie für die Extremitäten. Für den Rumpf nennen die Autoren ein Auftreten von 20%. In einer Studie von Poetke et al. (1998) waren 52% der venösen Malformationen im Kopfbereich lokalisiert. 39% der insgesamt 223 venösen Malformationen wurden an den Extremitäten und 7% am Stamm ausgemacht. Allgemein herrscht in der Literatur Konsens darüber, dass die venösen Malformationen am häufigsten im Kopf-, Halsbereich lokalisiert sind (Abb. 18). Der Wert für den Befall der Extremitäten in einer Studie von Lee (2005) liegt bei ca. 43%. Der Rumpf stellt die seltenste Lokalisation dar (siehe Tabelle 13). Sarig et al. (2006) behandelten 56 Patienten mit venösen Malformationen. In ihrer Untersuchung waren 83,6% der Läsionen zervikofazial lokalisiert (Tab. 13).

	<b>Patienten-, Läsions- anzahl</b>	<b>Kopf/ Hals</b>	<b>Extremitäten</b>	<b>Rumpf</b>	<b>sonstige</b>
Poetke et al. (1998)	223	52%	39%	7%	2% Organbe- teiligung
Lee (2005)	294	-	43% (23% Arme, 77% Beine)	-	-
Sarig et al. (2006)	56	83,6%	5,4%	5,4%	3,6% genital
Sidhu et al. (2005)	8	25%	25%	50%	-
Ulrich et al. (2005)	5	80%	12%		8% perianal

Tabelle 13: Lokalisation der venösen Malformationen am Körper



Abbildung 18: Zwei venöse vaskuläre Malformationen von Patienten des eigenen Kollektivs als Beispiel für das Erscheinungsbild in verschiedenen Lokalisationen (links Lippe und rechts Zunge)

#### 4.2.7 Organbeteiligung

Poetke et al. (1998) fanden bei 2% ihrer Patienten eine Organbeteiligung (n = 214). Eifert et al. (2000) fanden bei 47% von insgesamt 392 Patienten mit venösen Malformationen zumindest eine Anomalie des tiefen venösen Systems. In ca. 20% der Fälle sind nach Boukobza et al. (1996) zervikofaziale venöse Malformationen mit intrakraniellen venösen Dysplasien assoziiert. In ihrer Studie bewerteten sie die angiographischen Ergebnisse von Patienten mit zervikofazialen venösen Malformationen. Keine der intrakraniellen venösen Dysplasien war von klinischer Relevanz. Zu diesem Ergebnis kamen auch Topper et al. (1999). Die Autoren beschreiben in ihrer Studie 67 Patientenfälle mit intrakraniellen venösen Dysplasien, die sich alle als klinisch irrelevant herausstellten. Die intrakranielle venöse Dysplasie, auch als „developmental venous anomaly“ (DVA) bekannt, ist von dem intrakraniellen Kavernom zu unterscheiden. DVAs werden als angeborene Anomalie des intrakraniellen venösen Systems gesehen. Sie bleiben symptomlos und scheinen bei Patienten mit zervikofazialen venösen Malformationen häufiger aufzutreten (Enjolras et al., 1996). In unserer Studie konnten wir dies nicht ausmachen. Aufgrund der fehlenden Indikation wurde eine bildgebende Diagnostik, die eine Bewertung intrakranieller Strukturen ermöglicht, nicht in allen Fällen durchgeführt.

Nach Boyd et al. (1984) sind bis zu 34% der vaskulären Malformationen, aber nur 1% der Hämangiome für skelettale Veränderungen verantwortlich. Vereinzelt werden in der Literatur von venösen Malformationen der Glandula parotis berichtet (Coulet et al., 2002). Sarig et al. (2006) und Ramos et al. (1999) berichten von zwei, bzw. drei Patienten mit einer venösen Malformation des Penis. In unserem Patientenkollektiv konnte keine Organbeteiligung diagnostiziert werden.

#### 4.2.8 Lokalisation in der Kopf-, Halsregion

Poetke et al. (1998) sehen ein vermehrtes Auftreten im zentrofazialen Bereich, besonders im Innervationsgebiet des N. maxillaris (V2). Als Prädilektionsstellen werden von den Autoren dieser Studie Lippen, Zunge, Pharynx, Musculus masseter, weicher Gaumen und das Unterlid genannt. Boyd et al. (1984) untersuchten in ihrer Studie die Inzidenz der skelettalen Veränderungen durch vaskuläre Anomalien. Von 20 „low-flow“ Malformationen im Kopf-, Halsbereich betrafen 64% die Mandibula und 18% die Maxilla.

	<b>Eigene Studie</b>	<b>Lapidoth et al. (2005)</b>	<b>Zhao et al. (2005)</b>	<b>Sarig et al. (2006)</b>	<b>Ernemann et al. (2002)</b>
Patientenanzahl	n = 49	n = 14	n = 260	n = 56	n = 7
Lokalisation	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent	Prozent
<b>Kinn</b>	3	-	4	-	-
<b>Kopfhaut</b>	4	-	-	-	-
<b>temporal</b>	4	-	9	-	-
<b>Nase</b>	4	-	-	3,6	-
<b>Augenlider</b>	6	-	-	1,8	-
<b>Stirn</b>	7	4	2	-	-
<b>Oberlippe</b>	15	18	13	64,2	-
<b>Unterlippe</b>	17	32			-
<b>Wange</b>	18	14	13	10,6	64
<b>intraoral</b>	22	32	34	1,8	-
<b>Masseter</b>	-	-	8	-	-
<b>Parotis</b>	-	-	7	-	-
<b>Infraorbital</b>	-	-	3	-	-
<b>submandibulär</b>	-	-	6	-	-
<b>Hals und Wange</b>	-	-	7	3,6	36

Tabelle 14: Lokalisation der venösen Malformationen im Kopf-, Halsbereich

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeit der Lokalisationen unserer eigenen Studie im Vergleich mit anderen Veröffentlichungen. Bei unseren Patienten waren die Lippen mit 32% am häufigsten betroffen. Bei Sarig et al. (2006) entfielen auf diese Lokalisation sogar 64% von insgesamt 56 Patienten. Sarig et al. (2006) bezogen alle „relevanten Patienten“ mit venösen Malformationen in die Studie mit ein, ohne jedoch Angaben über den Zeitraum zu machen. An ihrer Klinik wurden venöse Malformationen jeder Körperlokalisierung behandelt. Anders in der Studie von Lapidoth et al. (2005): Hier scheint das Patientenkollektiv von den Autoren selektiert worden zu sein, um den Behandlungserfolg des Diodenlasers zu untersuchen. Es wurden 14 Patienten mit zervikofazialen venösen Malformationen behandelt. Nähere Angaben wie das Patientenkollektiv entstanden ist bestehen nicht. In diesem waren die Lippen (50%), gefolgt von der intraoralen Lokalisation (32%), die häufigst betroffene Stelle. In unserer Studie bildete die intraorale Region mit 22% die zweithäufigste Lokalisation. Bei Zhao et al. (2005) war sie mit 34% die meist vermerkte. Letztere Studie wurde wie unsere Untersuchungen an einer Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgeführt. Ähnlich unserer Studie berücksichtigten Zhao et al. (2005) alle behandelten Patienten eines bestimmten Zeitraums. Dieser betrug bei uns 7 Jahre, bei Zhao et al. (2005) 5 Jahre.

In allen verglichenen Studien der Tabelle 14 war der Wangenbereich mindestens die dritthäufigste Stelle einer venösen Malformation. Bei Ernemann et al. (2002) war dieser bei allen 7 Patienten betroffen. Bei diesen Personen handelte es sich um den Teil eines Patientenkollektivs mit zervikofazialen vaskulären Anomalien.

Auffällig ist, dass in allen Untersuchungen, unabhängig von der Patientenzahl, auf Lippen, Wangen oder den intraoralen Bereich die höchsten Prozentzahlen entfallen.

#### **4.2.9 Lokalisation in der Horizontalen**

Unsere eigenen Untersuchungen ergaben eine leicht erhöhte Anzahl an venösen Malformationen im rechten Kopfbereich (44%) gegenüber dem linken (39%). Deutlich seltener (17%) lag eine beidseitige Lokalisation vor. Ein signifikanter Größenunterschied zwischen rechts- und linksseitigen Malformationen wurde in dieser Studie nicht festgestellt. In der Literatur konnten, bis auf eine Ausnahme, keine Angaben über Rechts-Links-Lokalisationen gefunden werden. Coulet et al. (2002) ermittelten anhand einer Literaturübersicht die Lokalisation vaskulärer Malformationen der Glandula Parotis. Von 14 Fällen waren 9 Läsionen linksseitig gelegen. Von

Marler und Mulliken (2005) wird bestätigt, dass venöse Malformationen im zervikofazialen Bereich meist einseitig lokalisiert sind, aber nicht dass eine bestimmte Seite bevorzugt auftritt.

#### **4.2.10 Alter bei erster Auffälligkeit**

Bei allen 14 Patienten mit venösen Fehlbildungen, die von Lapidoth et al. (2005) behandelt wurden, war die Malformation des Gesichts bereits bei Geburt zu erkennen. Diesen Zeitpunkt der erstmaligen Auffälligkeit gaben auch 95% der Patienten einer Studie von Poetke et al. (1998) an. In den übrigen 5% der Fälle wurde ein Trauma als Auslöser gesehen. In unserem Patientenkollektiv gaben 26% an, dass die Veränderung seit der Geburt vorhanden war. Bei 16% wurde die Malformation nach der Geburt, aber vor dem 1. Lebensjahr bemerkt. Bis Vollendung des 10. Lebensjahres hatten bereits 62%, bis Vollendung des 20. Lebensjahres 72% aller Patienten ihre Gefäßanomalie erkannt. Diese Zahlen bieten eine Erklärung für die Tatsache, dass in den meisten Studien mehr junge Patienten als ältere zur Erstbehandlung erscheinen (siehe Kapitel 4.2.12). Dies wird bestärkt durch die Tatsache, dass grundsätzlich an der Klinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Bonn Patienten jeden Alters behandelt werden.

Entscheidend ist natürlich auch der Schweregrad der Symptomatik, der den Patienten vielleicht zum Arztbesuch veranlasst (siehe Kapitel 4.2.11). Angaben über den durchschnittlichen Zeitraum zwischen Erstauftreten und Erstuntersuchung liegen in der Literatur nicht vor. Ebenso wenig wird der durchschnittliche Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und Erstbehandlung beschrieben. Die Entscheidung für einen Behandlungsbeginn wird vielfältig beeinflusst (siehe Kapitel 4.2.25).

#### **4.2.11 Symptome und Beschwerden**

Häufig empfinden die Patienten eine ästhetische Einschränkung. Venöse Malformationen treten in verschiedenen Formen in Erscheinung. Veränderungen der Ästhetik reichen von leichten Schwellungen bis hin zu massiven Asymmetrien. Je nach Läsionstiefe ist eine bläuliche Färbung sichtbar oder nicht. Weitere Beschwerden sind Schmerzen, besonders im Zusammenhang mit rezidivierenden Thrombophlebitiden, Larynxobstruktionen, Spracheinschränkungen, Schluckbeschwerden, Makroglossien, Ulzerationen, Blutungen (Rautio et al., 2004). Größere venöse Malformationen können zu Verbrauchskoagulopathien führen. Ein Trauma einer

Anomalie zieht möglicherweise Blutungen, Infektionen und Thrombose nach sich (Spring und Bentz, 2005). Venöse Malformationen werden in Zusammenhang gebracht mit ossären Anomalien wie Hyperplasie und Hypoplasie, Demineralisation und als Teil verschiedener Syndrome, wie z.B. das Blue rubber bleb nevus Syndrom, das Gorham-Stout's Syndrom (Dubois und Garel, 1999; siehe auch Kapitel 1.1.2.5). Bei 20% aller ihrer Patienten mit vaskulären Malformationen der Beine fanden Breugem et al. (2004) eine Knochenbeteiligung, bei nahezu 90% eine muskuläre Beteiligung. Phlebolithen sind Kalzifikationen, die als pathognomisch für venöse Malformationen gelten (Scolozzi et al., 2003). Nach Ribbert (1917) beginnt ihre Bildung durch einen Thrombus innerhalb der Malformation. Gefolgt von lamellärer Fibrose und zentraler Ablagerung von Calciumphosphat sowie Calciumcarbonat, wird eine Mineralisation bis in die Peripherie erreicht.

Phlebolithen im Kopf-, Halsbereich werden von Ahuja et al. (2003) bei 80% der venösen Malformationen beschrieben. In der Röntgendiagnostik dürfen sie nicht mit Speichelsteinen verwechselt werden (O'Riordan, 1974).

#### **4.2.12 Alter bei Behandlungsbeginn**

Das Durchschnittsalter bei Behandlungsbeginn variiert leicht (siehe Tabelle 15).

Lee (2005) fand bei 294 Patienten mit venösen Malformationen ein Durchschnittsalter von 19 Jahren. Lapidoth et al. (2005) geben bei 14 Patienten 34 Jahre an. Pascarella et al. (2005) ermittelte bei sechs Patienten einen Altersdurchschnitt von 27 Jahren, vier Patienten bei Nakamura et al. (2005) waren durchschnittlich 50 Jahre alt. Sarig et al. (2006) sprechen von einem Altersdurchschnitt von 37,5 Jahren. Poetke et al. (1998) machen keine direkten Angaben zum Durchschnittsalter. Von 214 Patienten mit venösen Malformationen waren in ihrer Studie 87 jünger als 14 Jahre. In unserem Patientengut konnten wir ein Durchschnittsalter von 30 Jahren ermitteln. Der Median lag bei 27 Jahren. Verglichen mit den anderen Studien, ist das Patientendurchschnittsalter in der Studie von Lee (2005) eher gering. Dies kann daran liegen, dass die Studie an einer Fachklinik für vaskuläre Malformationen durchgeführt wurde. Die beschriebenen Patienten litten unter ausgeprägten vaskulären Anomalien, welche sie zu einer frühen Konsultation bewegt haben dürften. Der Zeitpunkt erstmaliger Auffälligkeit unterscheidet sich häufig von dem der erstmaligen Konsultation und des Behandlungsbeginns. Es erscheint,

dass sich die Patienten meist erst dann in Behandlung begeben, wenn sie die Symptomatik ihrer vaskulären Malformation nicht mehr tolerieren können (Kapitel 4.2.11).

<b>Autoren</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Altersdurchschnitt (Jahre)</b>	<b>Altersmedian (Jahre)</b>
<b>Eigene Studie</b>	49	30	26
<b>Nakamura et al. (2005)</b>	4	50	41
<b>Lee (2005)</b>	294	19	-
<b>Pascarella et al. (2005)</b>	6	27	25
<b>Lapidoth et al. (2005)</b>	14	34	25
<b>Sarig et al. (2006)</b>	56	37,5	-

Tabelle 15: Alter bei Behandlungsbeginn

Der Vergleich bestätigt, dass grundsätzlich Patienten jeden Alters zur Behandlung erscheinen. Die Tendenz geht jedoch zu den jüngeren Patienten. Eine Begründung könnte der Fortschritt und Kompetenzzuwachs auf dem Gebiet der vaskulären Malformationen sein. Mehrfach bestätigt ist eine Symptomzunahme mit dem Kindeswachstum (Dubois et al., 2001; Goyal et al., 2002; Johnson et al., 2002; Gelbert et al., 2000). Von großer Bedeutung ist der Einfluss der Erkrankung auf die Entwicklung des Kindes. So können Makroglossien fehlerhafte Sprachentwicklung, Zahn- oder Kieferfehlstellungen, Schluckprobleme usw. bewirken (Marler und Mulliken, 2005). Weber (1993) befürwortet eine frühe Diagnostik bei Kindern. Sobald Zeichen einer Dekompensation, z.B. durch unterschiedliches Längenwachstum der Knochen auftreten, sollte therapeutisch eingegriffen werden. Neben der physischen ist die psychosoziale Entwicklung ebenfalls zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4.2.25). All dies sind Gründe, die den Behandler zu einer frühen Therapie tendieren lassen. Gegen eine frühe Therapie spricht bei Kleinkindern die meist notwendige Vollnarkose. Bei jedem Patienten muß also individuell, je nach Ausgangsbefund und Alter, die Therapienotwendigkeit und der richtige Behandlungszeitpunkt bestimmt werden.



#### **4.2.13 Therapieverfahren der venösen Malformationen**

Verschiedene Therapieverfahren werden gegenwärtig für die Behandlung venöser Malformationen eingesetzt. Zu den wesentlichen zählen die Sklerotherapie, die chirurgische Exzision und die Lasertherapie (Redondo und Fernández, 2004). Jede dieser Behandlungsmöglichkeiten birgt Vor- und Nachteile. Eine Therapie der Wahl wird in der Literatur nicht beschrieben (Lee et al., 2005). Welches Verfahren verwendet wird, hängt häufig von der Erfahrung des Behandlers und den Möglichkeiten an der behandelnden Klinik ab. Weiterhin bestimmen Lokalisation, Tiefe und Ausdehnung der venösen Malformation die Vorgehensweise. Kombinationen der Behandlungsverfahren werden befürwortet. So können voluminöse Malformationen zunächst durch Sklero- oder Lasertherapie reduziert werden, um dann unter geringeren Risiken exzidiert zu werden (Astner und Anderson, 2005; Marler und Mulliken, 2005). In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Therapiemöglichkeiten näher diskutiert.

#### **4.2.14 Modalitäten der Nd:YAG-Laserbehandlung**

Zur Behandlung venöser Malformationen liegen mehr Erfahrungen über die perkutane Applikationsart des Nd:YAG-Lasers als über die intraläsionale Variante vor.

##### **Perkutane Nd:YAG-Laserung:**

Don Groot et al. (2003) formulieren in ihrer Veröffentlichung Empfehlungen bezüglich Pulsdauer und Durchmesser des Laserleiters für die perkutane Applikationsart. Je größer der Gefäßdurchmesser und das gesamte Gefäßvolumen, desto länger sollte nach Ansicht der Autoren die gewählte Laserpulsdauer sein. Größere Laserleiter empfehlen sie mit zunehmendem Gefäßdurchmesser und Gefäßtiefe. Diesen Algorithmus beschreiben Don Groot et al. (2003) für vaskuläre Läsionen allgemein, ohne diese näher zu klassifizieren. Dennoch ähnelt das Therapiekonzept der Behandlung unserer Patienten. Venöse Malformationen zählen zu den vaskulären Läsionen mit größerem Gefäßdurchmesser und sie sind meist tiefer gelegen als beispielsweise kapilläre Malformationen. Die perkutane Laserung erfolgte bei unseren Patienten im Dauerstrichbetrieb über einen Laserleiter von 1mm Durchmesser. In der Literatur bewegen sich die Laserleiter in einer Größenordnung zwischen 400µm (z.B. Ramos et al., 1999) und 3mm (z.B. Sarig et al., 2006).

Konsens herrscht in der Literatur über den Sinn von Kühlverfahren. Diese werden übereinstimmend als sinnvoll betrachtet (Rothfleisch et al., 2002; Pikkula et al., 2005; Hammes und Raulin, 2005; Berlien et al., 1990; Berlien et al., 1993; Philipp, 1994; Sokoll et al., 1995; Welch, 1984). Sie schützen die Geweboberfläche vor thermischen Schäden und erhöhen die Tiefenwirkung des Lasers (Poetke, 1999). Berlien et al. (1986) empfehlen die Methode der Eiswürfelkühlung. Diese hat sich als effektivste Form der Oberflächenkühlung erwiesen (Poetke, 1999). Bei der Laserbehandlung vaskulärer Anomalien wurde bei unseren Patienten, wie auch im Patientenkollektiv von Poetke et al. (1998), Werner et al. (1998), Offergeld et al. (2003) und Kopner (2000) die Kühlung durch einen Eiswürfel angewendet. Ulrich et al. (2005) und Wimmershoff et al. (1999) verwendeten hingegen die Kühlung mittels Eiswasser.

Zur Behandlung unseres Patientenkollektivs mit dem Nd:YAG-Laser wurde eine Leistung zwischen 25 und 34 Watt gewählt. Poetke et al. (1998), Sarig et al. (2006), Wimmershoff et al. (1999) und Ramos et al. (1999) behandelten venöse Malformationen mit Nd:YAG-Laserleistungen, die zwischen 15 und 40 Watt lagen. Andere Autoren beschreiben die Behandlung vaskulärer Anomalien, mit Laserleistungen zwischen 15-35 Watt (Werner et al., 1998; Apfelberg, 1995) oder sogar zwischen 20-70 Watt (Rosenfeld und Sherman, 1986). In letzterer Studie traten jedoch als unerwünschte Nebenwirkung Verbrennungen auf, welche in der hohen Laserleistung begründet sein könnten.

Die Autoren der gegenwärtigen Behandlungsreihen mit dem Nd:YAG-Laser benutzten verschiedene Pulszeiten. Diese lagen zwischen 0,2-5 Sekunden (Poetke et al., 1998; Sarig et al., 2006; Ulrich et al., 2005; Wimmershoff et al., 1999; Ramos et al., 1999; Werner et al., 1998; Offergeld et al., 2003; Apfelberg, 1995; Rosenfeld und Sherman, 1986). Entweder wurden hohe Wattzahlen mit kurzen Pulszeiten verwendet (z.B. Vesnaver und Dovsak, 2006) oder bei geringer Laserleistung eine längere Pulsdauer gewählt (z.B. Offergeld et al., 2002). Zur Therapie des Patientenkollektivs von Poetke et al. (1998) wurde, ebenso wie in unserer Studie, der Nd:YAG-Laser im Dauerstrichmodus betrieben.

### **Intraläsionale Nd:YAG-Laserung:**

Die intraläsionale Nd:YAG-Laserung venöser Malformationen wird von Poetke et al. (1998), Ulrich et al. (2005), Chang et al. (1999), Sarig et al. (2006), Wimmershoff et al. (1999), und Clymer et al. (1998) beschrieben. Alle Autoren, bis auf Clymer et al. (1998) und Chang et al. (1999), verwendeten zusätzlich die perkutane Applikationsart. Ein direkter Vergleich der beiden

Techniken ist nicht möglich, da ihre Indikationsstellung unterschiedlich ist. So ist die perkutane Behandlungsart mit dem Nd:YAG-Laser durch ihre maximale Einwirktiefe von bis zu 10mm auf eine bestimmte Läsionsgröße beschränkt. Berlien (1986) empfiehlt die intraläsionale Applikationsart ab einer Läsionsgröße von 1-1,5cm. In den Studien wurden Quarzglasfasern zwischen 400µm und 800µm als Laserleiter verwendet. Den häufigsten Gebrauch fand der Durchmesser von 600µm (Ulrich et al., 2005; Chang et al., 1999; Clymer et al., 1998). Diese Fasergröße wurde auch zur Behandlung unserer Patienten verwendet. Die verwendeten Wattzahlen variieren zwischen 5-30 Watt. Poetke et al. (1998) erwähnen die Möglichkeit, die Quarzglasfaserspitze zu spülen und dabei höhere Wattzahlen anwenden zu können, nennen aber keinen Vergleich des Behandlungserfolgs mit einer Behandlung ohne Spülung. Die Intention der Spülung ist, dass eine Verklebung der Faserspitze durch koaguliertes Blut verhindert werden soll. Bei unseren Patienten wurde, wie auch bei den Patienten von Poetke et al. (1998), zur intraläsionalen Laserbehandlung der Dauerstrichbetrieb gewählt. Andere Studien berichten über intraläsionale Applikation im gepulsten Betriebsmodus mit Pulszeiten zwischen 0,2 und 10 Sekunden (Sarig et al., 2006; Ulrich et al., 2005; Chang et al., 1999; Wimmershoff et al., 1999; Clymer et al., 1998). Angaben zur Frequenz der Laserpulse werden in diesen Studien nicht gemacht. Chang et al. (1999) bevorzugen den gepulsten Betriebsmodus, da sie die Energieapplikation so für besser kontrollierbar halten. In ihrer Studie verwendeten sie jedoch sehr lange Einzelpulszeiten von 10 Sekunden. Bei Anwendung des Lasers im Dauerstrichbetrieb kann die Energieeinwirkung problemlos jederzeit unterbrochen werden, um die Faser neu zu positionieren und Überhitzung bestimmter Areale zu vermeiden. Die verwendeten Wattzahlen zur intraläsionalen Laserbehandlung werden von den meisten Autoren zwischen 4-10 Watt angegeben (Poetke et al., 1998; Chang et al., 1999; Werner et al., 1998; Offergeld et al., 2003; Apfelberg, 1995). Bei unseren Patienten wurden bei dieser Applikationsart Einstellungen zwischen 5-8 Watt gewählt. Eine Ausnahme bilden Clymer et al. (1998). Sie verwendeten Leistungseinstellungen zwischen 15 und 25 Watt, bei aber vergleichsweise sehr kurzen Pulszeiten von 0,3-1s. Ein direkter Vergleich ist nicht möglich, da die Autoren keine Angaben zur Pulsfrequenz machen. Chang et al. (1999) beschreiben als einzige Autoren eine postoperative Versorgung der Fasereintrittsstelle mittels Naht. Bei unseren Behandlungen wurde darauf verzichtet, um den Abfluss von seröser Flüssigkeit zu ermöglichen.

Wie bereits erwähnt verwendeten Werner et al. (1998), Offergeld et al. (2003) und Apfelberg (1995) zur Behandlung ihrer Patienten ebenfalls die intraläsionale Nd:YAG-Lasertherapie. Leider

ist ein Vergleich mit letzteren drei Studien erschwert, da die Autoren zwar von vaskulären Malformationen sprechen, diese aber nicht näher unterteilen.

Welche exakten Lasermodalitäten bei intraläsionaler oder perkutaner Applikationsart zu bevorzugen sind, lässt sich anhand der gegenwärtigen Literatur nicht beurteilen. Neben unterschiedlicher Art, Größe und Lokalisation der Malformationen beeinflusst auch die Hautfarbe das Laserergebnis. Dass allerdings zu hoher Energieeintrag in das Gewebe, sei es wegen mangelnder Kühlung, zu hoher Wattzahl, zu langer Applikationsdauer oder zu geringem Spotdurchmesser, zu Verbrennungen und Narben führt, steht außer Frage. Bei jeder Behandlung müssen alle Parameter sorgfältig aufeinander abgestimmt werden, um somit das Maß zwischen wirksamer Therapie und geringen Nebenwirkungen halten zu können.

#### **4.2.15 Anästhesieart**

Nicht alle Autoren patientenbezogener Studien geben die verwendete Anästhesieart während der Laserbehandlung an. Trotzdem wird deutlich, dass die Applikationsart des Lasers, sowie Lokalisation und Größe der Malformationen, die Art der Schmerzausschaltung beeinflussen. Bei der intraläsionalen Therapie ist in der Regel eine Allgemeinanästhesie gefragt (Chang et al., 1999; Offergeld et al., 2003; Werner et al., 1998). Bei unseren Patienten mußten 11 von 13 Personen in Intubationsnarkose intraläsional gelasert werden. Unter Lokalanästhesie war dies bei nur zwei Patienten möglich.

Die perkutane Lasertherapie wird von den meisten Autoren optional unter Lokalanästhesie oder Allgemeinanästhesie durchgeführt (Sarig et al., 2006; Ulrich et al., 2005; Rosenfeld und Sherman, 1986). In unserem Patientenkollektiv wurden 33 Patienten unter Lokalanästhesie und 38 Patienten in Allgemeinanästhesie perkutan gelasert. In insgesamt 84 Nd:YAG-Laserbehandlungen, unabhängig von der Applikationsart, war in unserer Studie die Allgemeinanästhesie die häufigste Schmerzausschaltung. Sie wurde in 58% der Sitzungen verwendet. Eine Nd:YAG-Laserbehandlung gänzlich ohne Anästhetikum wurde nicht durchgeführt, da sie erfahrungsgemäß nicht toleriert wird. Auch in der Literatur wird für diesen Laser eine Behandlung ohne Anästhetikum nicht beschrieben. Detaillierte Angaben, welche Anästhesieart zahlenmäßig den häufigsten Einsatz findet, werden in den gegenwärtigen Studien nicht gemacht.

Ein Teil der Autoren verwendet zur Schmerzausschaltung ein Oberflächenanästhetikum (Sarig et al., 2006; Greve und Raulin, 2003; Rosenfeld und Sherman, 1986). Dieses wurde bei unseren

Patienten nicht verwendet, um eine lokale Anämie durch das enthaltene Vasokonstringenz und damit Abnahme des Lasertargets zu vermeiden. Mit der gleichen Intention wurden die lokalen Injektionsanästhesien als Leitungsanästhesie oder periphere Infiltrationsanästhesie appliziert.

#### 4.2.16 Behandlungsanzahl / Behandlungsziel

Da es sich bei vaskulären Malformationen um angeborene Gefäßdysplasien, also eine chronische Erkrankung handelt, muß das Behandlungsziel für die Patienten individuell festgelegt werden. Je nach Größe, Ausdehnung und Lokalisation kann eine vollständige Beseitigung der vaskulären Malformation bereits vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden. Eine Beschwerdelinderung oder im Idealfall völlige Symptomfreiheit ist je nach Ausgangsbefund als Behandlungserfolg zu bewerten. Dies gilt gleichermaßen für die Laser- und Sklerotherapie sowie für die chirurgische Behandlung. Bei der Wahl der Therapieart sollten mögliche Komplikationen, Nebenwirkungen, Belastung und Invasivität, sowie der zu erwartende Behandlungserfolg gegeneinander abgewogen werden. Auch muß bedacht werden, dass die Behandlung eventuell wiederholt werden muß. In unserer Studie konnte das bestmögliche Behandlungsziel bei 65% der Patienten in einer und bei 11% in zwei Lasersitzungen erreicht werden. Drei bzw. vier Sitzungen waren bei jeweils einem Patienten (2,5%) notwendig. In zwei Fällen (4%) wurden fünf Lasersitzungen durchgeführt. Sieben Patienten standen unter Beobachtung, um bei einer eventuellen Symptomzunahme erneut therapeutisch tätig zu werden (siehe Tabelle 16).

<b>Sitzungen</b>	<b>Patientenanzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>1</b>	<b>30</b>	<b>65</b>
<b>2</b>	<b>5</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2,5</b>
<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2,5</b>
<b>5</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>Weiter in Behandlung</b>	<b>7</b>	<b>15</b>

Tabelle 16: Anzahl Lasersitzungen bis zum individuellen Behandlungsziel

Poetke et al. (1998) behandelten ihre Patienten mit venösen Malformationen in durchschnittlich 3,2 Sitzungen, andere Autoren geben eine bis vier notwendige Sitzungen an (Wimmershoff et al., 1999; Clymer et al., 1998).

Weitere Studien berichten über die Behandlungsanzahl vaskulärer Anomalien, unterscheiden aber höchstens zwischen Hämangiomen und vaskulären Malformationen:

55% der von Werner et al. (1998) intraläsional gelaserten Patienten mit ausgedehnten Gefäßanomalien (>3 x 3cm) bedurften drei oder mehr Sitzungen. 44,5% dieses Patientenkollektivs waren nach maximal zwei Sitzungen austherapiert. Offergeld et al. (2003) behandelten 54% ihrer Patienten in maximal zwei Sitzungen. 46% wurden drei Mal oder häufiger gelasert. Rosenfeld und Sherman (1986), Vesnaver und Dovsak (2006) und Apfelberg (1995) geben in ihren Untersuchungen eine bis vier nötige Nd:YAG-Laserbehandlungen an. In einer Studie von Don Groot et al. (2003) untersuchten die Autoren den erreichten Behandlungserfolg nach einer einmaligen Lasersitzung. 19% der insgesamt 162 vaskulären Anomalien zeigten bereits nach einer einzigen Laserung einen Behandlungserfolg von 100%. Bei 61% der Läsionen wurde der Behandlungserfolg zwischen 50-99% eingestuft, 20% der Anomalien zeigten nach einmaliger Laserung weniger als 49% Besserung. Für eine tatsächliche Vergleichbarkeit müssten Läsionsgröße und die verwendeten Laserparameter berücksichtigt werden.

Eine chirurgische Therapie vaskulärer Malformationen hat im Kopf-, Halsbereich häufig eine Symptomverbesserung und nicht eine komplette Resektion als Behandlungsziel. Vazquez et al. (2002) beschreiben dies für die Behandlung venöser Malformationen der Lippen. Sie bestätigen, dass meist mehrere Eingriffe durchgeführt werden müssen. Begonnen im Kindesalter sind aufgrund von Körperwachstum und Rezidivierung der Malformation erneute Operationen notwendig. Ebenso sind auch bei der Sklerotherapie häufig mehr Behandlungen nötig.

#### **4.2.17 Erfolg der Nd:YAG-Laserbehandlung**

Insgesamt wird der Einsatz der Nd:YAG-Laserbehandlung in allen Patientenstudien als positiv bewertet. Die höchste Patientenzahl mit Nd:YAG-behandelten venösen Malformationen wurde mit 314 Fällen von Poetke (1999) untersucht. Die Patienten wurden mit perkutaner Technik, intraläsionaler Technik oder einer Kombination beider behandelt. Die Autorin berichtet von guten bis sehr guten Ergebnissen in 43% der Fälle und Symptomverbesserung in 52% der Fälle. In einer weiteren Veröffentlichung nennen Poetke et al. (1998) das Ergebnis der Behandlung von

insgesamt 214 Patienten mit insgesamt 223 venösen Malformationen. In 51% konnte ein sehr gutes bis gutes Behandlungsergebnis erreicht werden, bei 47% sehen die Autoren einen mäßigen Behandlungserfolg. Für 2% der Patienten musste das Ergebnis als schlecht bewertet werden. Nach einer Behandlung von 56 Patienten durch Sarig et al. (2006) bezeichnen die Autoren in 71,4% die Ergebnisse der Nd:YAG-Lasertherapie als exzellent, in 21,4% als gut und in 7,2% als schlecht. Ulrich et al. (2005) behandelten Hämangiome und venöse Malformationen. Der Behandlungserfolg war in zwei Fällen (40%) exzellent, in einem Fall (20%) gut und in zwei Fällen schlecht (40%). Zur Therapie vaskulärer Malformationen der Zunge verwendeten Chang et al. (1999) die intraläsionale Lasertherapie mit gutem Erfolg. Sieben Malformationen konnten in dieser Studie zu 90-100% reduziert werden, drei weitere Fälle um 85, 75 und 60 Prozent. Weitere Studien nennen zwar keine Prozentzahlen im Zusammenhang mit den erreichten Behandlungsergebnissen, doch bewerten diese Autoren die Nd:YAG-Lasertherapie als erfolgreich (Greve und Raulin, 2003; Wimmershoff et al., 1999; Ramos et al., 1999; Clymer et al., 1998).

Nicht alle Autoren beschreiben die Größe der behandelten Malformationen, jedoch zeigen vereinzelte Angaben und Abbildungen, dass Läsionen verschiedenen Ausmaßes behandelt wurden. Ramos et al. (1999) berichten von Malformationen mit 1cm Durchmesser und größer, wohingegen beispielsweise die Abbildungen bei Wimmershoff et al. (1999) venöse Anomalien des Gesichtes zeigen, die größer als 5 x 5cm erscheinen. Mit Zunahme des Durchmessers der Malformation steigt auch die Anzahl der Lasersitzungen, die nötig sind, um das bestmögliche Behandlungsergebnis zu erzielen. Die Therapie der venösen Malformationen kleiner oder gleich 2 x 2cm erforderte in unserer Studie durchschnittlich 1,3 Sitzungen. Bei Läsionen größer als 2 x 2cm und kleiner oder gleich 5 x 5cm betrug die durchschnittliche Sitzungsanzahl 1,4 und bei Läsionen über 5 x 5cm 2,2 Sitzungen. Offergeld et al. (2003) behandelten Hämangiome und vaskuläre Malformationen. Bei 18% ihrer Patienten gelang eine vollständige Regredienz der vaskulären Anomalie nach einer Lasersitzung, bei 44% nach zwei Sitzungen. Bei den ausgedehnteren Läsionen verhalfen durchschnittlich drei Sitzungen zu einer Reduktion und funktionellen Verbesserung. Dies zeigt, dass bei größeren vaskulären Anomalien mehr Lasersitzungen nötig sind und dennoch seltener zur vollständigen Regredienz führen, als bei kleineren Läsionen. Hingegen konnten Werner et al. (1998) bei voluminösen vaskulären Anomalien (>3 x 3cm) in 59,8% mittels Lasertherapie eine vollständige Regredienz erreichen. Dies war allerdings in nur 5,4% in einer Behandlungssitzung möglich. Die meisten dieser größeren Malformationen (55,5%) benötigten drei oder mehr Behandlungssitzungen.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Läsionsgröße. Die venösen Anomalien kleiner als 2 x 2cm konnten in 69,2% vollständig therapiert werden, bei den übrigen venösen Malformationen dieser Größe betrug die Reduktion 75% und mehr. Von den Befunden >2 x 2cm und <5 x 5cm konnten 50% vollständig entfernt werden. Keine der insgesamt 8 Läsionen über 5 x 5cm erreichte eine 100% Reduktion durch die Lasertherapie, allerdings konnte aufgrund der guten Symptomverbesserung in allen Fällen eine invasivere Therapie (Sklerotherapie, Chirurgie) verhindert werden. Die Möglichkeit zu einer solchen Therapieform hätte in der hiesigen Klinik bestanden. Weitere Studien berichten über die Nd:YAG Laserbehandlung vaskulärer Anomalien, unter denen sich auch venöse Malformationen befinden, die aber nicht getrennt von den anderen Anomalien bewertet werden. Die größten Patientenkollektive dieser Art werden von Don Groot et al. (2003, 162 Patienten), Vesnaver und Dovsak (2006, 111 Patienten), Werner et al. (1998, 92 Patienten), Offergeld et al. (2003, 55 Patienten) sowie Rosenfeld und Sherman (1986, 38 Patienten) beschrieben. Geringere Patientenzahlen wurden von Chiummariello et al. (2006, 14 Patienten) und Thurnherr und Tschopp (2000, 9 Patienten) untersucht. Alle Autoren dieser Studien bewerten die Nd:YAG-Therapie vaskulärer Anomalien positiv. Rosenfeld und Sherman (1986) erreichten bei fast 50% ihrer Patienten sehr gute, bei 25% gute und zufriedenstellende Ergebnisse. In einem Fall bewerteten sie den Erfolg der Nd:YAG-Lasertherapie als schlecht. Nach Werner et al. (1998) ist auch bei voluminösen vaskulären Malformationen zu 50% eine vollständige Regredienz mittels Lasertherapie erreichbar.

Nd:YAG-Laser zur Therapie kapillärer Malformationen:

Dummer et al. (1998) berichten über gute Erfahrungen bei der Verwendung des frequenzverdoppeltem Nd:YAG-Lasers (532nm) zur Therapie von Naevi flammei. Ebenso erreichten Clark et al. (2004) gute Therapieergebnisse. Sie behandelten insgesamt 204 Patienten mit verschiedenen superfiziellen vaskulären Läsionen (Teleangieektasien, Spider-Naevi, Naevi flammei, etc.). Lorenz et al. (2003) vergleichen in einer Studie den frequenzverdoppeltem Nd:YAG-Laser mit dem blitzlampengepumpten gepulsten Farbstofflaser. In letzterem sehen sie das bessere Therapiemittel zur Behandlung von kapillären Malformationen. In unserem Kollektiv wurde der Einsatz der Laserart vom geschätzten Kaliberdurchmesser der Gefäße abhängig gemacht. Probelaserungen sind angebracht.



#### **4.2.18 Nebenwirkungen / Komplikationen**

Zu den typischen Nebenwirkungen der Lasertherapie gehören thermische Gewebeschäden, die zu Ulzerationen, Nekrosen, Verbrennungen und Narben führen können (Sarig et al., 2006; Vesnaver und Dovsak, 2006; Rosenfeld und Sherman, 1986; Apfelberg, 1995). Durch effektive Kühlverfahren und adäquate Wahl der Laserparameter individuell für jede vaskuläre Malformation läßt sich das Nebenwirkungsrisiko erheblich senken. Geringfügige Narben und Hautatrophien verblieben bei 8 unserer Patienten (16%). Lokalisationsbedingt trat bei 3 Patienten eine permanente Epilation auf, die in einem Fall durch spätere Wimperntransplantation korrigiert werden mußte. Wundheilungsstörungen wurden viermal verzeichnet, konnten aber erfolgreich behandelt werden. Vier Patienten zeigten postoperativ temporäre Pigmentveränderungen. Insgesamt traten bei 11 Patienten unserer Studie (22,4%) dauerhafte Nebenwirkungen auf (geringfügige Narben, Hautatrophie und Epilation). Sarig et al. (2006) verzeichneten bei 3,6% ihrer Patienten meist nicht dauerhafte Nebenwirkungen der Nd:YAG-Therapie. Werner et al. (1998) machten bei 9,8% von insgesamt 92 behandelten Patienten funktionelle oder ästhetische Komplikationen aus. Dazu gehörten geringfügige Narben, Einschränkung der Ästhetik durch deutlichere Narbenbildung in zwei Fällen und Hypästhesien, ebenfalls bei zwei Patienten. Durch das postoperative Ödem war in einem Fall eine Tracheotomie nötig. Zu dieser Komplikation kann es besonders bei größeren, intraoralen Malformationen der Zunge und des Pharynx kommen. Chang et al. (1999) ließen Patienten mit derartigen Läsionen nasotracheal intubiert, um eine schwellungsbedingte Verlegung der Atemwege zu verhindern. Ein Ödem bildet sich nach jeder Laserbehandlung. Unterschiedlich sind die Meinungen bezüglich einer Behandlung dieser Schwellung. Einige Autoren versuchen die Ödembildung durch Steroidgabe einzuschränken (Ramos et al., 1999; Werner et al., 1998; Apfelberg, 1995). Eine derartige routinemäßige Medikamentenbehandlung erfolgte bei unseren Patienten gezielt nicht. Vielmehr wird die posttherapeutische Schwellung bis zu bestimmten Grenzen toleriert, da sie eine frühe Reperfusion der vaskulären Malformation einschränkt. In keinem Fall ergaben sich dadurch Komplikationen, welches aber auch von Größe und Lokalisation der Läsionen abhängt. Eine Antibiotikagabe war bei einer Patientin nötig, da sich nach intraläsionaler Laserung der Parotisregion eine Speichelfistel und anschließend eine Abszedierung in der Wange ausbildeten. Diese Komplikation konnte nach intraoraler Inzision der Wange therapiert werden. Poetke et al. (1998) berichten von passageren Parästhesien und Dysästhesien in 7% der Fälle. In unserem Patientenkollektiv traten in 4 Fällen (8%) temporäre Facialisparesen auf. Alle dieser 4 Patienten

wiesen große vaskuläre Malformationen der Wange auf. Werner et al. (1998) und Offergeld et al. (2003) führten die intraläsionale Behandlung der Parotisgegend unter Monitoring des Nervus facialis durch. Dazu verwendeten sie einen Nervstimulator. In der Behandlungsreihe von Offergeld et al. (2003) traten keine Nervschädigungen auf. Bei Werner et al. (1998) erlitt ein Patient eine temporäre Schwäche des N. facialis. Laut der Autoren entspricht das Risiko der laserbedingten Nervschädigung dem Risiko bei einem chirurgischen Eingriff.

#### **4.2.19 Andere Laser**

Derby und Low (1997) behandelten faziale venöse Malformationen mit verschiedenen Lasertypen (Argon-, Farbstoff-, YAG/KTP-Laser) und konnten dadurch in allen Fällen eine teilweise oder vollständige Regression erreichen. Komplikationen traten bei 5% ihrer Patienten auf.

Lapidoth et al. (2005) behandelten 14 Patienten mit fazialen venösen Gefäßanomalien durch ein neuartiges System, welches radiofrequente ( $60-80\text{J}/\text{cm}^2$ ) und optische Energie ( $80-100\text{J}/\text{cm}^2$ ) kombiniert. Die Radiofrequenz wird der Gefäßanomalie über Elektroden zugeführt und die optische Energie mittels eines Dioden-Lasers (Wellenlänge =  $900\text{nm}$ ). Alle behandelten venösen Läsionen waren kleiner als  $100\text{cm}^2$ . Die Autoren erzielten mit dieser neuen Therapieart gute Ergebnisse bei geringen Nebenwirkungen. Nach Low (2003) ist eine Behandlung venöser Malformationen mit dem gepulsten Farbstofflaser (Wellenlänge:  $585\text{nm}$ ) nicht erfolgreich. Die Eindringtiefe dieses Lasers ist zu gering, und die Pulsdauer von  $450\mu\text{s}$  stellt nicht ausreichend Energie zur Verfügung. Für kleinere venöse Malformationen zieht der Autor den Dye-Laser (Wellenlänge:  $595\text{nm}$ , Pulsdauer: bis zu  $1500\mu\text{s}$ ) und den Dioden-Laser (Wellenlänge:  $800\text{nm}$ , Pulsdauer: bis zu  $100\text{ms}$ ) in Betracht. Auch erwähnt er in diesem Zusammenhang den KTP-Laser. Da die Neigung zur Narbenbildung unter längerer Expositionsdauer bei den Schleimhäuten geringer ist als bei der üblichen Haut, ist nach Ansicht von Low (2003) eine Behandlung größerer submuköser Malformationen mit dem KTP-Laser möglich. Als Alternative hierzu nennt der Autor die Möglichkeit der intraläsionalen Technik (siehe Kapitel 4.2.14).

Mit dieser Applikationsart und einem Dioden-Laser wurden sechs Patienten mit venösen Malformationen in einer Studie von Sidhu et al. (2005) behandelt. Sie geben eine Erfolgsquote von 63% für die Behandlung kosmetischer Beschwerden und 100% für die Beseitigung der Schmerz-symptomatik an. Geringfügige Nebenwirkungen traten nach 11,8% der Sitzungen auf. Andere Autoren beschreiben die Verwendung von polychromatischem Licht (IPL-Technologie

für „intensed pulsed light“) zur Behandlung venöser Malformationen (Raulin und Werner, 1999; Raulin et al., 2003). In einer Studie mit zehn Patienten konnten so gute bis sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Die durchschnittliche Behandlungsanzahl betrug zehn Sitzungen (Raulin und Werner, 1999). Vorteile sehen die Autoren im geringen Auftreten von Nebenwirkungen und der möglichen Behandlung in Lokalanästhesie. Allerdings geben sie an, dass bei venösen Malformationen, größer als 1cm<sup>2</sup>, bis zu 18 Sitzungen nötig waren, um ein gutes Behandlungsergebnis zu erreichen.

#### **4.2.20 Chirurgische Therapie**

Verschiedene Gründe können für die Wahl der chirurgischen Therapie bei vaskulären Malformationen verantwortlich sein. Belov und Loose (1990) unterscheiden vier Kategorien:

1. Ablative Chirurgie, die Exstirpation vaskulärer Malformationen (Belov und Loose, 1990)
2. Rekonstruktive Chirurgie (Ritter et al., 1993; Ritter und Loose, 1989)
3. Chirurgische Reduktion der hämodynamischen Aktivität (Loose, 1989)
4. nichthämodynamische Eingriffe, wie z.B. plastische Rekonstruktionen

Der chirurgische Eingriff ist nach dem Stand der derzeitigen Literatur als initiale oder ausschließliche Therapie von geringer Bedeutung (Wolff et al., 2002). Ausnahmen bilden nach Meinung der Autoren progrediente vaskuläre Anomalien, die unter Lasertherapie keine Besserung zeigen. Nakamura et al. (2005) berichten unter dem Begriff kavernoöses Hämangiom über die Exzision von Gefäßanomalien der Lippe. Das Alter der vier Patienten (16J.-60J.), die dargestellten Fotos und die Aussage der Autoren, dass kein Wachstum der Anomalien vorlag, lassen darauf schließen, dass es sich um venöse Malformationen handelt. Diese konnten chirurgisch mit guten ästhetischen Ergebnissen behandelt werden. Allerdings berichten die Autoren auch über mögliche Komplikationen, die ein chirurgischer Eingriff im Lippenbereich verursachen kann und unterstreichen die Schwierigkeiten bei der Rekonstruktion. Sie nennen die Gefahr der Narbenbildung und der möglichen Asymetrie oder Inversion der Lippe. Anhand von Größenangaben der Gefäßanomalien (alle vier Fälle kleiner als 5 x 2,5cm) und der Fotos lässt sich vermuten, dass bei diesen Patienten die Lasertherapie mindestens eine ebenbürtige Alternative geboten hätte. Die zu erwartende Schwellung nach einer Lasertherapie ist nach

Nakamura et al. (2005) auch postchirurgisch gegeben. Darüber hinaus berichten die Autoren von einer Hypästhesie in 50% der Fälle, die für 6 Monate anhielt. Auch traten Textur- und Strukturveränderungen der rekonstruierten Areale auf. Die chirurgische Therapie erfolgt unter Allgemeinanästhesie. Eine komplette Exzision venöser Malformationen kann sich schwierig gestalten. Besonders wenn bedeutende Strukturen, wie z.B. Nerven, Muskeln und Blutgefäße involviert sind. Postchirurgische Rezidive und kosmetische Einschränkungen sind daher häufig (Werner et al., 2001; Johnson et al., 2002; Gelbert et al., 2000). Lee und Chen (2005) heißen die chirurgische Therapie im Gesichtsbereich nur für lokale und limitierte Malformationen gut. Sie sehen einen Vorteil in der Sklerotherapie, da sie keine externen Narben hinterlässt.

Lee (2005) hält durch die Kombination von chirurgischer Behandlung mit Embolisations- und Sklerotherapie eine größere Anzahl vaskulärer Malformationen für operabel. Eine derartige Vorbehandlung erhöht seiner Meinung nach Effizienz und Sicherheit des chirurgischen Eingriffs. Größere vaskuläre Malformationen mit Beteiligung funktioneller Strukturen können nicht vollständig rezidiert werden. In extremen Fällen befindet Lee (2005) eine frühe Amputation für sinnvoller. Hohe Blutverluste während der Operation bergen ein großes Risiko. Lee (2005) beschreibt neben der ablativen chirurgischen Therapie auch Fälle, in denen rekonstruktive Chirurgie nötig ist. Letztere kann beispielsweise mittels eines venösen Bypasses, meistens der Beinvenen, eine suffiziente Hämodynamik wieder herstellen (Loose, 1992).

#### **4.2.21 Sklerosierung-, Embolisationstherapie**

Durch Injektion eines Sklerosierungsagens in die vaskuläre Malformation wird eine Proteinkoagulation des Blutes oder der Lymphe hervorgerufen. Das Endothel wird zerstört, und ein narbiger Umbau mit Schrumpfung der Läsion folgt (Deveikis, 2005). Zur Sklerosierung finden verschiedene Mittel Anwendung. Das häufigst verwendete ist Ethanol (Deveikis, 2005). Des Weiteren werden Natrium Morrhuate (fünfprozentige Lösung in Alkohol), Natrium-Tetradecylsulfat, Polidocanol, Ethibloc (Mischung aus dem Weizeneiweiß Zein und Ethanol), Bleomycin, Tetracycline, Dextrose oder OK-432 (Picibanil, ein abgetöteter Streptokokken-A-Stamm, dessen Exotoxin ist spezifisch für lymphatische Malformationen) benutzt (Deveikis, 2005; Cabrera und Redondo, 2004). In Abhängigkeit von Größe und Lokalisation der Malformation, sollte die Injektion des sklerosierenden Agens radiographisch überwacht werden (Berenguer-Fröhner et al., 2002). Der Indikationsbereich der Sklerotherapie wird in der Literatur

nicht einheitlich begrenzt. Cabrera und Redondo (2004) sehen die Indikation auf die so genannten „low-flow“ Malformationen beschränkt, da eine intraarterielle Injektion, weitreichende Nekrosen verursachen kann. Sie empfehlen die Behandlung von arteriovenösen Malformationen und die Sklerotherapie im Gesichtsbereich zu vermeiden. Da die Venen der oberen beiden Drittel des Gesichts über die Vena ophtalmica superior und inferior direkt mit dem Sinus cavernosus kommunizieren, könnte das Sklerosierungsmittel akzidentiell nach intrakranial gelangen. Dieses Risiko raten Lee und Chen (2005) durch das Anlegen von elastischen Gummibandagen an Stirn und Kinn zu vermeiden. Nach Low (2003) ist eine komplette Resektion ausgedehnter venöser Malformationen des Kopfes kontraindiziert oder sogar unmöglich. In diesen Fällen kann nach seiner Auffassung die Sklerotherapie palliativ und teilweise sogar kurativ eingesetzt werden. Lee (2005) behandelte sowohl arteriovenöse, als auch venöse Malformationen durch Sklerosierung mit Ethanol, durch Embolisation mit N-butyl cyanocrylat oder durch Kombination dieser beiden. Ein Teil der Patienten wurde zusätzlich chirurgisch behandelt. Der Autor nennt in 98,8% sehr gute Ergebnisse für die Sklerotherapie seiner 99 Patienten mit venösen Malformationen. Die Läsionen waren meist an den Extremitäten lokalisiert. Ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen kann nicht gezogen werden, da keine genauen Angaben zur Größe und Lokalisation der Läsionen gemacht werden. Einigen Beispielfällen zur Folge behandelte der Autor jedoch sehr voluminöse Malformationen. Lee (2005) beschreibt bei 99 Patienten mit venösen Malformationen folgende therapiebedingte Nebenwirkungen: Acht Fälle mit einer tiefen Venenthrombose, die in drei Fällen zu einer pulmonalen Embolie führte, sieben Fälle mit Muskelfibrose und konsekutiver Muskelkontraktion, Schädigung peripherer Nerven in 9 Fällen, zwei davon irreversibel. In 87 Fällen kam es zu Haut und subkutanen Gewebeschäden. In den meisten Fällen waren diese laut Autor vorhersehbar. Bei neun Patienten war eine chirurgische Rekonstruktion nötig. Eine weitere Problematik stellt die toxische Wirkung von Ethanol auf die pulmonale Vaskularisation dar. Lee (2005) fand in zwei Drittel aller Sklerotherapiesitzungen bei seinen Patienten vorübergehende pulmonale Hypertension und Hämaturie. Ähnliche Nebenwirkungen werden von Berenguer et al. (1999) beschrieben. Auch sind Fälle von permanentem halbseitigen Visusverlust infolge von Sklerotherapie bekannt (Berenguer et al., 1999; Phadke et al., 2002).

Problematisch gestaltet sich die Sklerotherapie bei venösen Malformationen mit großem Lumen. Hier ist das Risiko einer zentralen Embolisation sehr viel größer. Nach Puig et al. (2003) ist eine Sklerotherapie dennoch bei diesen Läsionen nicht völlig kontraindiziert. Mit Hilfe ihrer Einteilung der venösen Läsionen kann eine Risikobeurteilung der Therapie vorgenommen werden

(siehe Kapitel 4.1.2). Allerdings zeigten sich auch Fälle, bei denen erfahrene Behandler die Komplikationsgefahr besser einschätzen konnten, als es diese Einteilung ermöglichte. Besonders bei intraoralen oder pharyngealen Malformationen ist die posttherapeutische Schwellung zu beachten. Gegebenenfalls sind die Atemwege vorsorglich durch Intubation oder Tracheotomie frei zu halten (Yildirim et al., 2005). Trotz der erheblichen Nebenwirkungen gilt Ethanol für das wichtigste Sklerosierungsmittel, da posttherapeutische Rezidive selten sind (Lee, 2005). Lee (2005) betont die potentiellen Risiken, besonders bei arteriovenösen Malformationen und fordert eine Optimierung der Sklerotherapie. Diese sollte nur durch erfahrene Teams erfolgen. In einer weiteren Studie mit 333 Patienten beschreibt Lee (2004) für Kombinationen aus chirurgischer, embolisierender und sklerosierender Therapie eine Erfolgsquote von 96,2%. Nebenwirkungen verschiedenen Ausmaßes wurden bei 34% der Patienten festgestellt (Lee, 2004). Nach einer Literaturübersicht durch O'Donovan et al. (1997) liegt für die Sklerosierungstherapie mittels Ethanol die Inzidenz der Nebenwirkungen zwischen 7,5%- 23%. Den Einsatz von Ethanol im Gesichtsbereich oder bei oberflächlichen Läsionen der Dermis sehen Lee (2005), wie auch Cabrera und Redondo (2004), besonders kritisch und risikoreich. Zhao et al. (2004) behandelten 260 Patienten mit venösen Malformationen oraler oderfazialer Lokalisation. Die Sklerotherapie erfolgte entweder mittels Pyngiyangmycin, Natrium Morrhuate oder abwechselnder Verwendung dieser beiden Mittel. Für die mit Pyngiyangmycin behandelte Gruppe konnte ein exzellentes Ergebnis in 71% erzielt werden. Mittels Natrium Morrhuate war dies bei 61% der Patienten möglich. Die größte Erfolgsquote zeigte die alternierende Behandlung mit beiden Mitteln. Für diese Patientengruppe geben Zhao et al. (2004) in 82% ein exzellentes Ergebnis an. Durch Ethanol-Sklerosierung und Resektion beschreiben Svendsen et al. (1994) bei 84% ihrer Patienten mit venösen Malformationen gute Ergebnisse und Berenguer et al. (1999) bei 75%. Siniluoto et al. (1997) verwendeten Natrium-Tetradecylsulfat mit gutem oder exzellentem Ergebnis in 68% der Fälle.

#### **4.2.22 Konservative Therapie**

Der Einsatz von Kompressionswäsche, Physiotherapie, Lymphdrainage und Hautpflege ist besonders wichtig bei ausgedehnten venösen, lymphatischen oder kombinierten Malformationen. Die konservative Therapie hat für die Gesamtversorgung des Patienten ergänzende und prophylaktische Bedeutung (Rössler et al., 2005).

Der konservativen Therapie allein den Vorrang zu geben, lehnte Loose bereits 1993 ab. Er plädiert für eine Behandlung durch moderne Mittel der Angiologie und Gefäßchirurgie (Loose, 1993).

#### **4.2.23 Andere Therapieverfahren**

Zur Behandlung vaskulärer Anomalien wurden viele Therapieverfahren angewendet. Einige sind jedoch für vaskuläre Malformationen wirkungslos. Im Gegensatz zu Hämangiomen sind sie radioresistent und reagieren nicht auf Zytostatika oder Interferone (Mulliken und Glowacki, 1982; Folkman und D'Amore, 1996). Eine systemische oder lokale Kortisonanwendung ist nur für Hämangiome indiziert. Für vaskuläre Malformationen gilt sie als wirkungslos (Poetke, 1999; Clymer et al., 1998). Dennoch berichten Van Doorne et al. (2002) über die intraläsionale Kortisonbehandlung einer arteriovenösen Malformation. Ungeklärt bleibt, ob es sich vielleicht um ein Hämangiom handelte, oder ob das gute Behandlungsergebnis Resultat der anschließenden Embolisation und Exzision gewesen ist. Auch Apfelberg (1995) berichtet von systemischer und intraläsionaler Steroidgabe, zusätzlich zur Lasertherapie, bei seinen Patienten mit vaskulären Malformationen und Hämangiomen. Leider macht der Autor keine gesonderten Angaben zur Effektivität der Steroidgabe. Man kann vermuten, dass die guten Behandlungsergebnisse der vaskulären Malformationen aus der Lasertherapie allein rühren. In der Literatur gibt es auch Berichte über die postoperative Verabreichung von Kortison und Antibiotika, um die Infektionsgefahr und Schwellungsneigung des gelaserten Areals zu mindern (Werner et al., 1998). Die Kryotherapie wird von den meisten Autoren nur zur Hämangiombehandlung beschrieben (Werner et al., 2003; Ulrich et al., 2005). Für venöse Malformationen ist sie nach Cabrera und Redondo (2004) selten von Nutzen und führte laut Poetke et al. (1998) in der Vergangenheit zu frustrierten Ergebnissen. Ursächlich ist die häufige Verwechslung von venösen Malformationen mit Hämangiomen. Inadäquate Therapieverfahren sind somit bereits vorab zum Scheitern verurteilt. Besonders über die Radiotherapie wird nicht nur von mangelndem Erfolg, sondern auch erheblichen Folgeschäden berichtet (Colella et al., 2005).

#### 4.2.24 Therapiezusammenfassung

Die Laserbehandlung ist als Initialtherapie für Hämangiome und vaskuläre Malformationen in den Mittelpunkt gerückt (Wolff et al., 2002). Nach Werner et al. (1998) ist bei voluminösen vaskulären Malformationen in 50% mittels Lasertherapie eine vollständige Regredienz erreichbar. Diese Erfolgsrate ist laut der Autoren ansonsten nur durch chirurgische Resektion zu erreichen, welche nicht immer durchgeführt werden kann. Intraoperative Bluttransfusionen sind auch nach vorangegangener Embolisation häufig, nicht so bei der Lasertherapie (Werner et al., 1998). Weiterhin sehen Werner et al. (1998) bei chirurgischer Behandlung eine erhöhte Komplikationsrate, Stress und längere Krankenhausaufenthalte als bei der Lasertherapie.

Wie Lapidoth et al. (2005) üben einige Autoren Kritik an der Behandlung venöser Malformationen mittels verschiedener Laserarten, wie dem Nd:YAG-, KTP- oder blitzlampengepumpten Farbstofflaser. Sie sehen die Eindringtiefe und somit die Absorptionsrate als zu gering an. Dabei beziehen sie sich jedoch nur auf die perkutane Applikationsart, deren Wirkung beispielsweise für den Nd:YAG-Laser auf etwa 10mm begrenzt ist. Zur Behandlung von Fehlbildungen ab einer bestimmten Größe und Tiefe wurde bei unseren Patienten die intraläsionale Applikationsart gewählt. Berlien et al. (1986) und auch Werner et al. (2002) empfehlen diese ab einer Fehlbildungsgröße von 1-1,5cm. Werner et al. (2002) sehen in der intraläsionalen Laserbehandlung eine erfolgreiche und wenig invasive Therapie mit kosmetisch zufriedenstellenden Ergebnissen. Sie fordern jedoch auch eine überlegte Indikationsstellung und Abwägung der Vor- und Nachteile gegenüber beispielsweise chirurgischem Vorgehen. Oberflächliche, kutane vaskuläre Malformationen sollten nach Meinung von Werner et al. (2002) nicht intraläsional, sondern perkutan laserbehandelt werden. Der Lasereinsatz bei „high-flow“ und lymphatischen Malformationen wird von den Autoren abgelehnt. Hier bevorzugen sie die Embolisation, bzw. chirurgische Exzision. Letztere Kombination wird häufig bei größeren und tiefer liegenden Malformationen empfohlen. Die Effizienz eines Vergleichs der verschiedenen Studien über die Behandlung vaskulärer Anomalien könnte erheblich gesteigert werden. Dazu wäre zunächst eine nähere Einteilung der vaskulären Anomalien gemäß der derzeit geläufigsten Klassifikation der ISSVA von 1996 nötig. Des Weiteren sollten Größenangaben zu den Läsionen gemacht werden, da der Ausgangsbefund den Behandlungserfolg jeder derzeit üblichen Therapie beeinflusst. Bei Angaben der Sitzungsanzahl und Lasermodalitäten könnten diese direkter miteinander verglichen werden. Allerdings sind in der Lasertherapie einige Faktoren schwer



standardisierbar. So beeinflusst die Applikationsdauer, die individuelle Hautbeschaffenheit und Morphologie der vaskulären Anomalie das Behandlungsergebnis.

#### **4.2.25 Psychosoziale Komplikationen und Behandlungszeitpunkt**

Durch die häufige Lokalisation der vaskulären Malformationen im Kopf-, Halsbereich leiden die Patienten unter der ästhetischen Beeinträchtigung (Ernemann et al., 2002). Besonders bei Kindern führen sie zu Hänselei, Ausschluss und geringer sozialer Integration. Mögliche Reaktionen darauf sind Aggression, Depression, Ängstlichkeit und Konzentrationsprobleme (Grantzow et al., 1990). Sehr belastend ist für viele Betroffene die Angst vor schweren Blutungen durch eventuelle Verletzungen (Ernemann et al., 2002). Die ästhetische Einschränkung wurde auch von unseren Patienten als störend empfunden. Eine statistische Evaluation der psychosozialen Komplikationen fand allerdings nicht statt. Breugem et al. (2004) ermittelten die subjektive Lebensqualität von 81 Patienten mit vaskulären Malformationen der Beine. Die Befragung ergab die deutlichste negative Beeinflussung in den Punkten Vitalität und empfundene physische Schmerzen. Die Patienten litten unter größeren venösen oder lymphatischen Malformationen oder dem Klippel-Trenaunay-Syndrom.

Die größte Aufmerksamkeit wird in der Literatur der psychologischen Bedeutung von kapillären Malformationen gewidmet. Dass viele Patienten psychisch unter ihrem Naevus flammeus leiden, wird von mehreren Autoren bestätigt (Augustin et al., 1998a; Augustin et al., 1998b; Schiffner et al., 2002; Troilius et al., 1998). Die Problematik scheint bei Erwachsenen ausgeprägter zu sein, als bei Kindern (Van der Horst et al., 1997). In einer Studie von Troilius et al. (1998) wurden insgesamt 231 Personen befragt. Bei den unter 10jährigen fühlten sich nur 18% durch ihr Feuermal im Gesicht „sehr gestört“. Bei den 10-20jährigen hatte sich diese Angabe mit 73% mehr als vervierfacht. Besonders in sozialen Kontakten fühlen sich Betroffene mit zunehmendem Alter eingeschränkt (Miller et al., 1999). Um einer psychischen Belastung und Stigmatisierung vorzugreifen, empfehlen Miller et al. (1999), Strauss und Resnick (1993) sowie Wagner und Wagner (1990) die Behandlung von fazialen Naevi flammei bereits im Kindesalter. Nach einer Studie von Wimmershoff et al. (2001) resultieren aus Behandlungen, die in den ersten Lebensjahren begonnen wurden, nicht nur bessere Ergebnisse, sondern es waren auch weniger Behandlungssitzungen erforderlich. Konträr dazu sehen van der Horst et al. (1998) keinen Vorteil für das Behandlungsergebnis durch einen frühen Therapiebeginn. Bei unseren Patienten wurde

der Behandlungszeitpunkt so früh wie möglich gewählt, um einer potentiellen Symptomzunahme vorzubeugen. Wenige Ausnahmen bildeten Patienten, die eine Behandlung ablehnten. Posttherapeutisch erfassten Rautio et al. (2004) bei 20 Patienten mit venösen Malformationen die subjektive Lebensqualität. Die Autoren fanden heraus, dass Patienten unter 16 Jahren eine bessere Lebensqualität empfanden, als ältere Patienten. Aufgrund dessen ziehen Rautio et al. (2004) eine präpubertäre Therapie schon bei leichteren Symptomen in Betracht. Sie soll der Symptomprophylaxe dienen. Weiterhin unterstreichen die Autoren die Wichtigkeit regelmäßiger klinischer Kontrollen nach der Therapie. In ihren Untersuchungen wurde dadurch die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflusst.

Hanus et al. (1981) beschreiben die psychosoziale Entwicklung von Patienten mit kraniofazialen Deformationen. Die Autoren betonen das Problem der Stigmatisierung und Hänsehung.

Dass besonders vaskuläre Malformationen im Kopf-, Halsbereich von den Patienten als störend empfunden werden können, liegt auf der Hand. Nach Ernemann et al. (2002) spielt die psychologische Betreuung eine wichtige Rolle im interdisziplinären Therapiekonzept für vaskuläre Fehlbildungen.

Die Existenz mehrerer Betroffenen-Vereine belegt das allgemeine Verlangen nach weiterer Unterstützung und Information. Als Portal dienen zahlreiche angloamerikanische und teilweise auch deutsche Internetseiten. Zusätzlich bieten sie den Betroffenen und Familienangehörigen die Möglichkeit des gegenseitigen Austauschs.

#### **4.2.26 Aussichten, Forschung**

Aktuelle Bestrebungen sind auf die Erforschung der Ätiologie der vaskulären Malformationen gerichtet. Neue Erkenntnisse über Formation und Wachstumsregulation der Blutgefäße sollen ebenso zum Verständnis beitragen, wie molekulargenetische Fortschritte. Timur et al. (2005) berichten in ihrer Veröffentlichung von neuen Erkenntnissen über das Klippel-Trenaunay-Syndrom, zerebrale kapilläre Malformationen, multifokale venöse Malformationen, das Proteus-Syndrom und weitere Gefäßanomalien. Die Autoren versprechen sich durch die Genforschung weitere Informationen zur vaskulären Morphogenese. Dadurch erwarten sie bessere therapeutische Möglichkeiten für vaskuläre Anomalien und andere Gefäßerkrankungen.

## 5 **Schlußfolgerung**

Die vorliegende Untersuchung hat bestätigt, dass die derzeitigen Ansichten über vaskuläre Anomalien in vielen Bereichen divergieren. Der Vergleich verschiedener Studien ist besonders durch uneinheitliche Namensgebung und die große Variationsbreite der vaskulären Anomalien erschwert. Neben der Art der Veränderung sind die Lokalisation, die Größe und Morphologie bedeutende Parameter für die Therapiewahl und ihren Erfolg. Es ist nur annäherungsweise möglich, venöse Malformationen direkt miteinander zu vergleichen. Die Patientenzahlen mit venösen Malformationen sind eher gering, so dass die Summe der Studien über Läsionen ähnlicher Morphologie begrenzt ist. Häufig gehen aus den Studien zu wenige Informationen hervor, um konkrete Vergleiche ziehen zu können. Die derzeitigen Therapiestrategien dienen alle der Symptomverbesserung. Die Läsionsbeseitigung ist mit den gegenwärtigen Verfahren nicht immer möglich. Durch Fortschritte in der Genforschung erhofft man sich neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der vaskulären Anomalien zu gewinnen. Besonders hinsichtlich der Ätiologie sind noch viele Fragen ungeklärt. Ein Wissenszuwachs in diesem Bereich könnte neue Therapiemöglichkeiten erschließen.

Rückblickend ist das Problem der uneinheitlichen Klassifikation als wesentlich zu beurteilen. Literaturrecherchen erweisen sich dadurch als unnötig kompliziert. Der eigentliche Sinn einer Veröffentlichung, der Forschung und Wissenschaft zuträglich zu sein, ist auf dem Gebiet der vaskulären Malformationen aus reinen Kommunikationsgründen erheblich beeinträchtigt. Dies erklärt den stark variierenden Wissensstand und die teilweise frustrierten Therapieergebnisse. Poetke et al. berichten 1998, dass 95% ihrer 223 Patienten mit der Diagnose eines kavernen Hämangioms überwiesen wurden, obwohl es sich um venöse Malformationen handelte. Nach einem Vergleich der verschiedenen Nomenklaturen erscheint die Klassifikation der ISSVA von 1996 als die sinnvollste Einteilung. Sie ist verständlich und benötigt nicht in allen Fällen weiterreichende Diagnostik für eine adäquate Zuordnung. Der konsequente Gebrauch dieser Nomenklatur ist ein wichtiger Schritt zu einem breiteren Verständnis vaskulärer Anomalien. Weitere Subklassifikationen erscheinen bei komplexen und voluminösen Malformationen sinnvoll. Schwierig gestaltet sich die Frage, ob alte Bezeichnungen wie z.B. „Klippel-Trenaunay-Syndrom“ nicht mehr verwendet werden sollten. Von einigen Autoren wird dies gefordert, während andere bestätigen, dass sich nicht alle assoziierten Erkrankungen der ISSVA Klassifikation zuordnen lassen. Um weitere Verwirrung zu vermeiden, sollten die Bezeichnungen

parallel verwendet werden. Besonders da diese Eponyme fest etabliert sind und einen bestimmten Symptomkomplex beschreiben. Die Diagnostik der venösen Malformationen erfordert nicht in jedem Fall invasive bildgebende Mittel. Die farbkodierte Duplexsonographie sollte primär eingesetzt werden, falls notwendig gefolgt von der Magnetresonanztomographie. Von einem routinemäßigen Gebrauch der Angio-graphie sollte abgesehen werden.

Zur Behandlung venöser Malformationen im Kopf-, Halsbereich hat sich der Nd:YAG-Laser bewährt. Das Behandlungsergebnis wird beeinflusst von Lokalisation und Größe der Malformation, sowie Anzahl der Lasersitzungen. Besonders kleinere Veränderungen lassen sich residuenfrei behandeln. Mit steigender Anzahl der Lasersitzungen und zunehmender Größe ist ein hundertprozentiger Behandlungserfolg seltener erreichbar. Diese Tatsache unterstreicht den Sinn einer möglichst frühen Therapie. Zwar verläuft die Größenzunahme der venösen Malformationen meist eher langsam, jedoch sprechen mittlerweile weniger Argumente für ein abwartendes Verhalten. Im Gegensatz zur chirurgischen Therapie kann eine Laserbehandlung häufig in Lokalanästhesie erfolgen. Ein direkter Vergleich der Erfolgsquote mit anderen Therapieverfahren ist nicht möglich. Das Behandlungsergebnis ist wesentlich von der Läsions-Größe und Morphologie abhängig, die stark variieren. Ebenso unterschiedlich ist die Beurteilung des Behandlungserfolges. Dieser ist für jeden Patienten individuell zu bewerten, da je nach Ausbreitung in umgebendes Gewebe eine komplette Entfernung unmöglich ist. Als Hauptargument gegen eine Lasertherapie wird die Gefahr der Narbenbildung genannt. Diese ist mittlerweile jedoch eine seltenere Komplikation, aufgrund der Verwendung von Kühlverfahren und intraläsionaler Applikationstechnik. Bei einem chirurgischen Eingriff verbleibt in jedem Fall eine Narbe. Die Sklerotherapie ist besonders im Kopf-, Halsbereich risikobehaftet. Dennoch ist die Laserbehandlung für venöse Malformationen nicht immer die Therapie der Wahl. Insbesondere große Läsionen der Extremitäten können durch den Laser allein nicht behandelt werden. Vielmehr ist die Lasertherapie als Bereicherung zu sehen. Individuell sollte für jeden Patienten die Art der Behandlung gewählt werden. Durch eine Kombination der Verfahren ist es möglich das Behandlungsergebnis für den Patienten zu optimieren. Die Erfahrung des Behandlers spielt eine wichtige Rolle. Wünschenswert sind eindeutige, nachvollziehbare Behandlungsstrategien. Aufgrund der großen Variationsbreite venöser Malformationen ist dies nur bedingt möglich. Ein wichtiges Ziel sollte das breitere Verständnis dieser Erkrankung sein, um die Zahl der Fehldiagnosen zu verringern und inadäquate Behandlungen zu vermeiden.

Die Frage, warum die Hauptlokalisation im Kopf-, Halsbereich bei den Lippen, Wangen und intraoral liegt, bleibt ungeklärt. Weiterhin ist zu untersuchen, durch welche Mechanismen Traumata und hormonelle Einflüsse eine Größenzunahme venöser Malformationen fördern. Auch wenn die Lasertherapie einen bedeutenden Platz bei der Behandlung venöser Malformationen eingenommen hat und durchaus neben der Sklerotherapie und Chirurgie Berechtigung findet, so bleibt sie doch wie die anderen Therapien eine Behandlung der Symptome, aber nicht der Krankheitsursache. Für kleine und begrenzte venöse Läsionen im kraniofazialen Bereich erbringt die Lasertherapie sehr gute Behandlungsergebnisse. Sie birgt bei adäquater Anwendung ein sehr geringes Risiko und wenig Nebenwirkungen. Gegenüber einem chirurgischer Eingriff oder der Sklerotherapie ist ihre Invasivität vermindert.

## 6 Zusammenfassung

Vaskuläre Malformationen stellen die zweithäufigsten angeborenen Gefäßanomalien dar. Mit einer Prävalenz von bis zu 1,5% und einer enormen Variationsbreite bilden die vaskulären Malformationen eine interdisziplinäre Herausforderung. Obwohl sie diagnostisch der zugrunde liegenden Gefäßart zugeordnet werden sollten, wurde in der Vergangenheit häufig selbst auf eine Trennung zwischen vaskulären Malformationen und Hämangiomen verzichtet. In der Literatur sind verschiedene Klassifikationen vaskulärer Anomalien vertreten. Ein Vergleich zeigt ihre unterschiedliche Legitimation und klinische Anwendbarkeit. Die aktuelle Einteilung der ISSVA (International Society for the Studies of Vascular Anomalies) erscheint als die Sinnvollste, wird aber von einigen Autoren (noch) nicht verwendet.

Das sich ständig bessernde Verständnis der vaskulären Malformationen führt zu einem multidisziplinären Fortschritt. In der Literatur existieren Studien aus den verschiedensten Fachbereichen. Allgemein werden sehr unterschiedliche Behandlungsstrategien beschrieben.

Für die vorliegende Arbeit wurden im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung 49 Patienten, bei denen aufgrund einer vaskulären Malformation im Kopf-, Halsbereich eine Lasertherapie erfolgte, klinisch nachuntersucht. Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurde eine Größeneinteilung in drei Gruppen vorgenommen: Gruppe A (n = 26) umfasste alle Befunde bis 2 x 2cm, Gruppe B (n = 12) Befunde, welche größer als 2 x 2cm aber kleiner oder gleich 5 x 5cm waren, Gruppe C (n = 11) umfasste schließlich alle vaskulären Malformationen über 5 x 5cm.

In Gruppe A konnten von den 26 vaskulären Malformationen 18 komplett entfernt werden, 8 erfuhren eine Besserung von über 75%. In Gruppe B konnten 6 der insgesamt 12 vaskulären Malformationen vollständig entfernt werden, eine erfuhr eine Besserung von über 75% und eine weitere über 50%. Von 11 Patienten der Gruppe C war in keinem Fall eine komplette Entfernung der vaskulären Malformation möglich. In 3 Fällen konnte der Ausgangsbefund um mehr als 75% und in 2 Fällen um mehr als 50% verbessert werden. Bei 7 Patienten konnte die Verbesserung des Befundes aufgrund von Ausdehnung und Lokalisation nicht in Prozentzahlen erfasst werden, in allen Fällen war jedoch eine deutliche Besserung der Symptomatik gegeben. Zwei Patienten der Gruppe C erschienen nach zwei Lasersitzungen mit über 50% bzw. nach drei Lasersitzungen mit über 75% Besserung nicht zur Weiterbehandlung.

Als Nebenwirkungen wurden eine geringfügige Narbenbildung (n = 6), eine temporäre Pigmentierung (n = 4), eine temporäre Facialisparesie (n = 4), Epilation (n = 3), eine temporäre

Ulkusbildung bzw. leichte Nekrose (n = 4) und eine Hautatrophie (n = 2) beobachtet. Bei einer Patientin trat nach einer interstitiellen Lasersitzung von intraoral eine Abszessbildung der Wange und die Ausbildung einer Speichelfistel auf, welche jedoch erfolgreich therapiert werden konnten. Hypertrophe Narben oder Narbenkeloide wurden nicht gesehen.

Die eigenen Therapiemodalitäten und Behandlungsergebnisse wurden mit denen anderer Studien verglichen. Dabei wird deutlich, dass dem Nd:YAG-Laser ein fester Platz unter den Behandlungsmöglichkeiten vaskulärer Malformationen eingeräumt werden sollte. Das Verständnis der Behandlungsmethoden erklärt gleichzeitig die Bedeutung des konsequenten Gebrauchs einer Nomenklatur. Während bei Hämangiomen fazialer Lokalisation eine abwartende Haltung mittlerweile überholt ist, muß bei einer symptomlosen vaskulären Malformation keinesfalls direkt eine Behandlung erfolgen. Bei ästhetischer und funktioneller Beeinträchtigung sollte jedoch frühzeitig eine Behandlung vollzogen werden, auch wenn kein rapides tumoröses Wachstum wie bei einem Hämangiom zu erwarten ist. Der Grund für ein frühes Einschreiten liegt in der zwar meist moderaten, aber doch stattfindenden Vergrößerung (proportional zum Körperwachstum). Besonders im Kopf-, Halsbereich ist dabei die frühzeitige Behandlung venöser vaskulärer Malformationen sinnvoll. Frühere Einwände gegen eine Laserbehandlung haben in vielen Fällen an Gültigkeit verloren. Aufgrund der intraläsionalen Applikationstechnik mittels einer Quarzglasfaser ist das Einsatzspektrum nicht mehr durch die perkutane Eindringtiefe des Nd:YAG-Lasers begrenzt. Eine Narbenbildung wegen zu langer Expositionsdauer kann weitestgehend vermieden werden. Der Zuwachs an Erfahrungen und die Verbesserung der Lasermodalitäten, wie z. B. der zusätzliche Einsatz von Kühlverfahren und Scannern, führen mittlerweile zu sehr guten Behandlungsergebnissen. Besonders bei kapillären und kleineren venösen oder lymphatischen Malformationen kann der Laser andere Therapieverfahren vollständig ersetzen. Dennoch lassen sich nicht alle vaskuläre Malformationen auf diese Art behandeln. Bei sehr voluminösen, gemischten Gefäßfehlbildungen kann er in vielen Fällen nur als adjuvante Therapie dienen. Bei trunkulären Malformation großkalibriger Gefäße kann der Laser die Sklerotherapie und Chirurgie nicht ersetzen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Ahuja AT, Richards P, Wong KT, Yuen EH, King AD. Accuracy of high-resolution sonography compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of head and neck venous vascular malformations. *Clin Radiol* 2003; 58: 869-875
2. Al-Adnani M, Williams S, Rampling D, Ashworth M, Malone M, Sebire NJ. Histopathological reporting of paediatric cutaneous vascular anomalies in relation to proposed multidisciplinary classification system. *J Clin Pathol* 2006; 59: 1278-1282
3. Amitai DB, Fichman S, Merlob P, Morad Y, Lapidot M, Metzker A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical findings in 85 patients. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 100-104
4. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524-527
5. Apfelberg DB. Intralesional laser photocoagulation-steroids as an adjunct to surgery for massive hemangiomas and vascular malformations. *Ann Plast Surg* 1995; 35: 144-148
6. Apfelberg DB, Bailin P, Rosenberg H. Preliminary investigation of KTP/532 laser light in the treatment of hemangiomas and tattoos. *Lasers Surg Med* 1986; 6: 38-42
7. Astner S, Anderson RR. Treating vascular lesions. *Dermatol Ther* 2005; 18: 267-281
8. Augustin M, Zschocke I, Wiek K, Bergmann A, Peschen M, Schopf E, Vanscheidt W. Coping with illness and quality of life of patients with port-wine stains treated with laser therapy. *Hautarzt* 1998a; 49: 714-718
9. Augustin M, Zschocke I, Wiek K, Peschen M, Vanscheidt W. Psychosocial stress of patients with port wine stains and expectations of dye laser treatment. *Dermatology* 1998b; 197: 353-360
10. Barsky SH, Rosen S, Geer DE, Noe JM. The nature and evolution of port wine stains: a computer-assisted study. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 154-157
11. Bean WB. *Vascular Spiders and related lesions of the skin*. Oxford: Blackwell, 1958
12. Bell J. *The principles of surgery*. London: Longman, Hurst, Rees, 1815: 456-489



13. Belov S, Loose DA. Surgical treatment of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990; 9: 175-182
14. Belov S. Anatomopathological classification of congenital vascular defects. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 219-224
15. Belov S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990; 9: 141-146
16. Belov S. Classification, Terminology and Nosology of Congenital Vascular Defects. In: Belov S, Loose DA, Weber J, Hrsg. *Vascular Malformations*. Reinbeck: Einhorn-Press Verlag, 1989: 25-28
17. Benichou JJ, Labrune B, Formanek A, Denoix C, Oger P. Proteus syndrome. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 441-444
18. Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1-11
19. Berenguer Fröhner B, Enriquez De Salamanca Celada J, Gonzalez Meli B, Rodriguez Urcelay P. Not all vascular birthmarks are angiomas. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 127-138
20. Berlien HP, Müller G, Waldschmidt J. Correct selection of different types of laser treatment of surface and deep located vessel anomalies. *Lasers in Medical Science* 1986; 1: 273-315
21. Berlien HP, Philipp C, Böhm M. Behandlung tief gelegener Anteile von Hämangiomen mit dem Nd:Yag-Laser (1064nm). *Verhandlungsbericht der deutschen Gesellschaft für Lasermedizin e.V.* 1988. München: Erdmann-Brenger GmbH Med. Verlag, 1990
22. Berlien HP, Philipp C, Engel-Murke F, Fuchs B. Laseranwendungen in der Gefäßchirurgie. *Zentralblatt für Chirurgie* 1993; 118: 383-389
23. Blei F. Basic science and clinical aspects of vascular anomalies. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 17: 501-509
24. Boll DT, Merkle EM, Lewin JS. Low-flow vascular malformations: MR-guided percutaneous sclerotherapy in qualitative and quantitative assessment of therapy and outcome. *Radiology* 2004; 233: 376-384
25. Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1: Variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 265-269

26. Boon LM, Mulliken JB, Vakkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Warman ML. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1583-1587
27. Boukobza M, Enjolras O, Guichard JP, Gelbert F, Herbreteau D, Reizine D, Merland JJ. Cerebral developmental venous anomalies associated with head and neck venous malformations. *Neuroradiol* 1996; 17: 987-994
28. Boyd JB, Mulliken JB, Kaban LB, Upton J 3rd, Murray JE. Skeletal changes associated with vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 789-797
29. Breugem CC, Merkus MP, Smitt JH, Legemate DA, van der Horst CM. Quality of life in patients with vascular malformations of the lower extremity. *British journal of plastic surgery* 2004; 57: 754-763
30. Burrows PE. Childhood hemangiomas and vascular malformations: angiographic differentiation. *AJR AM J Roentgenol* 1983; 141: 483-488
31. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin.* 1998; 16: 455-488
32. Cabrera J, Redondo P. Tratamiento esclerosante de las malformaciones vasculares. Sclerosing treatment of vascular malformations. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2004; 27: 117-126
33. Carvalho S, Barbosa V, Santos N, Machado E. Blue rubber-bleb nevus syndrome: report of a familial case with a dural arteriovenous fistula. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1916-1918
34. Ceballos-Quintal JM, Pinto-Escalante D, Castillo-Zapata I. A new case of Klippel-Trenaunay-Weber (KTW) syndrome: evidence of autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1996; 63: 426-427
35. Chang CJ, Fisher DM, Chen YR. Intralesional photocoagulation of vascular anomalies of the tongue. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 178-181
36. Chang MW. Updated classification of hemangiomas and other vascular anomalies. *Lymphat Res Biol* 2003; 1: 259-265

37. Chiummariello S, Mezzana P, Fioramonti P, Onesti MG, Alfano C, Scuderi N. The use of laser and Varioscope in the management of hemangiomas and vascular malformations. *Acta Chir Plast* 2006; 48: 20-25
38. Clark C, Cameron H, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Treatment of superficial cutaneous vascular lesions: experience with the KTP 532 nm laser. *Lasers in medical science* 2004; 19: 1-5
39. Clymer MA, Fortune DS, Reinisch L, Toriumi DM, Werkhaven JA, Ries WR. Interstitial Nd:YAG photocoagulation for vascular malformations and hemangiomas in childhood. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 431-436
40. Cohen MM Jr. Perspectives on craniofacial anomalies, syndromes and other disorders. In: Lin KY, Ogle RC, Jane JA, Hrsg. *Craniofacial surgery: science and surgical technique*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002: 1-38
41. Cohen MM Jr. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas, and vascular malformations. *Am J Med Genet* 2002; 108: 265-274
42. Colella G, Vuolo G, Siniscalchi G, Moscariello A, Itró A. Radiotherapy for maxillo-facial hemangiomas in children. Dental and periodontal long term effects. *Minerva Stomatol.* 2005; 54: 509-516
43. Coulet O, Tomasi M, Gal M, De Bruyne S, Drouet Y, Salgas P, Zanaret M. Venous malformations of the parotid in adults. Report of two cases and review of the literature. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002; 119: 356-362
44. Courivaud D, Delerue A, Delerue C, Boon L, Piette F, Modiano P. Familial case of Parkes Weber syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 445-447
45. Cremer, H. Hämangiome bzw. vaskuläre Tumoren im Kindesalter. *Phlebologie* 2005a; 34: 112-121
46. Cremer, H. Vaskuläre Malformationen mit Ähnlichkeit zu vaskulären Tumoren. *Phlebologie* 2005b; 34: 262
47. Derby LD, Low DW. Laser treatment of facial venous vascular malformations. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 371-378

48. Deveikis JP. Percutaneous ethanol sclerotherapy for vascular malformations in the head and neck. *Archives of facial plastic surgery* 2005; 7: 322-325
49. Dubois J, Garel I. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 879-893
50. Dubois J, Soulez G, Oliva VL, Berthiaume MJ, Lapierre C, Therasse E. Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *Radiographics* 2001; 21: 1519-1531
51. Dummer R, Graf P, Greif C, Burg G. Treatment of vascular lesions using the VersaPulse variable pulse width frequency doubled neodymium:YAG laser. *Dermatology* 1998; 197: 158-161
52. Edwards PD, Rahbar R, Ferraro NF, Burrows PE, Mulliken JB. Lymphatic Malformation of the Lingual Base and Oral Floor. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 115: 1906-1915
53. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1240-1249
54. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, Taute BM, Rich NM. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg* 2000; 31: 462-471
55. Enjolras O, Boukobza M, Guichard JP, Gelbert F, Merland JJ. Cervicofacial superficial venous malformations and developmental abnormalities of the cerebral venous system. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 235-239
56. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-423
57. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Facial port-wine stains and Sturge-Weber syndrome. *Pediatrics* 1985; 76: 48-51
58. Enjolras O, Wassef M, Merland JJ. Maffucci syndrome: a false venous malformation? A case with hemangioendothelioma with fusiform cells. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 512-515

59. Enjolras O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997; 24: 701-710
60. Ernemann U, Hoffmann J, Breuninger H, Reinert S, Skalej M. Interdisziplinäres Konzept zur Diagnostik und Therapie gefässreicher Fehlbildungen im Gesichts- und Halsbereich. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 2002; 6: 402-409
61. Ethunandan M, Mellor TK. Haemangiomas and vascular malformations of the maxillofacial region. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006; 44: 263-272
62. Fan X, Qiu W, Zhang Z, Mao Q. Comparative study of clinical manifestation, plain-film radiography, and computed tomographic scan in arteriovenous malformations of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 503-509
63. Fernandes C, Silva A, Coelho A, Campos M, Pontes F. Blue rubber bleb naevus: case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 455-457
64. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 894-900
65. Flis CM, Connor SE. Imaging of head and neck venous malformations. *European Radiology* 2005; 15: 2185-2193
66. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: What's its molecular basis? *Cell* 1996; 87: 1153-1155
67. Fordham LA, Chung CJ, Donnelly LF. Imaging of congenital vascular and lymphatic anomalies of the head and neck. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 117-136
68. Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM, Lennon F, Johnson DW, Helmbold EA, Markel DS, Vikkula M, Mulliken JB, Warman ML. A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet* 1995; 32: 197-199
69. Gelbert F, Enjolras O, Deffrenne D, Aymard A, Merland JJ. Percutaneous sclerotherapy for venous malformation of the lips: a retrospective study of 23 patients. *Neuroradiology* 2000; 42: 692-696
70. Geusic JE, Marcos HW, Van Uitert LG. Laser oscillations in Nd-doped yttrium aluminum, yttrium gallium, and gadolinium garnets. *Appl Phys Lett* 1964; 4: 182-201

71. Gold L, Nazarian LN, Johar AS, Rao VM. Characterization of maxillofacial soft tissue vascular anomalies by ultrasound and color Doppler imaging: an adjuvant to computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 19-31
72. Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ Jr, Franke EK. Effect of the laser beam on the skin. Preliminary report. *J Invest Dermatol* 1963; 40: 121-122
73. Goyal M, Causer PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. *Radiology* 2002; 223: 639-644
74. Grantzow R, Schmittenebecher P, Klima-Lange D, Spreng G. Problematik der Therapie von Riesenhämangiomen. *Pädiatr Prax* 1990; 41: 311-320
75. Greve B, Raulin C. Lasertherapie vaskulärer Hautveränderungen-Aktueller Stand. *Akt Dermatol* 2003; 29: 12-20
76. Groot D, Rao J, Johnston P, et al. Algorithm for using a long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of deep cutaneous vascular lesions. *Dermatol Surg* 2003; 29: 35-42
77. Groteluschen B. Surgical use of the laser. *Fortschr Med* 1976; 94: 33-36
78. Haegerstrand A, Dalsgaard CJ, Jonzon B, Larsson O, Nilsson J. Calcitonin gene-related peptide stimulates proliferation of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3299-3303
79. Haina D, Landthaler M, Waidlich W. Physikalische und biologische Grundlagen der Laseranwendung in der Dermatologie. *Hautarzt* 1981; 32: 397-401
80. Hamilton MM. Laser treatment of pigmented and vascular lesions in the office. *Facial Plast Surg* 2004; 20: 63-69
81. Hammes S, Raulin C. Evaluation of different temperatures in cold air cooling with pulsed-dye laser treatment of facial telangiectasia. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 136-140
82. Hand JL, Frieden IJ. Vascular Birthmarks of Infancy: Resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002; 108: 257-264
83. Hanus SH, Bernstein NR, Kapp KA. Immigrants into society. Children with craniofacial anomalies. *Clin Pediatr (Phila)* 1981; 20: 37-41

84. Heger M, Beek JF, Moldovan NI, van der Horst CM, van Gemert MJ. Towards optimization of selective photothermolysis: prothrombotic pharmaceutical agents as potential adjuvants in laser treatment of port wine stains. A theoretical study. *Thromb Haemost* 2005; 93: 242-256
85. Ho WS, Chan HH, Ying SY, Chan PC. Laser treatment of congenital facial port-wine stains: long-term efficacy and complication in Chinese patients. *Lasers Surg Med* 2002; 30: 44-47
86. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58: 218-222
87. Johnson PL, Eckard DA, Brecheisen MA, Girod DA, Tsue TT. Percutaneous ethanol sclerotherapy of venous malformations of the tongue. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 779-782
88. Karduck A, Richter HG. Laser surgery of the vocal cord. An experimental study. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1976; 55: 144-151
89. Kashima H, Unno N, Hyodo H, Hyodo HM, Takagi K, Nakamura Kondoh Y, Noguchi M, Konishi I. Antenatal sonographic and magnetic resonance images of a giant hemangioma of the fetal skull. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2005; 25: 522-523
90. Kelly KM, Choi B, McFarlane S, Motosue A, Jung B, Khan MH, Ramirez-San-Juan JC, Nelson JS. Description and analysis of treatments for port-wine stain birthmarks. *Archives of facial plastic surgery* 2005; 7: 287-294
91. Kern S, Niemeyer C, Darge K, Merz C, Laubenberger J, Uhl M. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. An investigation of hemangiomas, venous and lymphatic malformations. *Acta Radiol* 2000; 41: 453-457
92. Kiefhaber P, Nath G, Moritz K. Endoscopic control of massiv gastrointestinal hemorrhage by irradiation with high power neodymium:YAG laser. *Prog Surg* 1977; 5: 140-145
93. Kimel S, Svaasand LO, Hammer-Wilson MJ, Nelson JS. Influence of wavelength on response to laser photothermolysis of blood vessels: implications for port wine stain laser therapy. *Lasers in surgery and medicine* 2003; 33: 288-295

94. Klippel M, Trénaunay P. Naevus variqueux osteohypertrophique. Archives Generales de Medicine 1900; 77: 641-672
95. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. Plastic and reconstructive surgery 1998; 102: 643-654
96. Kopner R. Nd:YAG-Lasertherapie bei Hämangiomen im Kindesalter. Promotionschrift der Universität Köln, 2000
97. Landthaler M, Vogt T, Hohenleutner U. Klinische und histologische Klassifikation benigner vaskulärer Fehl- und Neubildungen der Haut. In: Landthaler M, Vogt T, Hohenleutner U, Hrsg. Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Berlin: Blackwell, 2002: 31-43
98. Lanigan SW, Cotterill JA. Psychological disabilities amongst patients with port wine stains. Br J Dermatol. 1989; 121: 209-215
99. Lapidoth M, Yaniv E, Ben Amitai D, Raveh E, Kalish E, Waner M, David M. Treatment of facial venous malformations with combined radiofrequency current and 900 nm diode laser. Dermatol Surg 2005; 31: 1308-1312
100. Lee BB, Mattassi R, Loose D, Yakes W, Tasnadi G, Kim H. Consensus on controversial issues in contemporary diagnosis and management of congenital vascular malformation: Seoul Communication. International Journal of Angiology 2004; 13: 182-192
101. Lee BB, Do YS, Byun HS, Choo IW, Kim DI, Huh SH. Advanced management of venous malformation with ethanol sclerotherapy: mid-term results. J Vasc Surg 2003; 37: 533-538
102. Lee BB, Kim DI, Huh S, Kim HH, Choo IW, Byun HS, Do YS. New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation. J Vasc Surg 2001; 33: 764-772
103. Lee BB. Critical issues in management of congenital vascular malformation. Ann Vasc Surg 2005; 18: 380-392
104. Lee BB. New approaches to the treatment of Congenital Vascular Malformations (CVMs) - a single centre experience. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 184-197



105. Lee CH, Chen SG. Direct percutaneous ethanol instillation for treatment of venous malformation in the face and neck. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 1073-1078
106. Leu HJ. Pathoanatomy of Congenital Vascular Malformations. In: Belov S, Loose DA, Weber J, Hrsg. *Vascular Malformations*. Reinbeck: Einhorn-Press Verlag, 1989: 37-45
107. Levine C. Primary disorders of the lymphatic vessels-a unified concept. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 233-240
108. Loose DA. Long follow-up changes of the saphenous vein transplant. *Minerva Chir* 1992; 47: 203-207
109. Loose DA. Surgical strategy in congenital venous defects. In: Belov S, Loose DA, Weber J, Hrsg. *Vascular Malformations*. Reinbeck: Einhorn-Press Verlag, 1989: 163-178
110. Loose DA. Surgical treatment of predominantly venous defects. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 252-259
111. Lorenz S, Scherer K, Wimmershoff MB, Landthaler M, Hohenleutner U. Variable pulse frequency-doubled Nd:YAG laser versus flashlamp-pumped pulsed dye laser in the treatment of port wine stains. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 210-213
112. Low DW. Management of adult facial vascular anomalies. *Facial Plast Surg* 2003; 19: 113-130
113. Malan E. *Vascular malformations (Angiodysplasias)*. Milan: Carlo Erba Foundation, 1974
114. Malm M, Carlberg M. Port-wine stain - a surgical and psychological problem. *Ann Plast Surg* 1988; 20: 512-516
115. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005; 32: 99-116
116. Martínez de la Cuesta A. Estudios de imagen en el diagnóstico de los hemangiomas y malformaciones vasculares. Imaging studies in the diagnosis of haemangiomas and vascular malformations. *Anales del sistema sanitario de Navarra* 2004; 27: 71-80
117. Matsumoto K, Nakanishi H, Seike T, Koizumi Y, Mihara K, Kubo Y. Treatment of pyogenic granuloma with a sclerosing agent. *Dermatol Surg* 2001; 27: 521-523
118. Metry D. Update on hemangiomas of infancy. *Current opinion in pediatrics* 2004; 16: 373-377

119. Miller AC, Pit-Ten Cate IM, Watson HS, Geronemus RG. Stress and family satisfaction in parents of children with facial port-wine stains. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 190-197
120. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-422
121. Mulliken JB. Cutaneous vascular anomalies. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 204-218
122. Mulliken JB. Vascular anomalies. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, Hrsg. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 191-203
123. Mulliken JB. Vascular birthmarks: Hemangiomas and vascular malformations. Mulliken JB, Young AE, Hrsg. *Vascular malformations of the head and neck*. Philadelphia: WB Saunders, 1988a: 3-4
124. Mulliken JB. Capillary (Port-Wine) and other Teleangiectatic Stains. Mulliken JB, Young AE Hrsg. *Vascular malformations of the head and neck*. Philadelphia WB Saunders, 1988b: 170-195
125. Nakamura N, Kawano S, Tateishi, Ohishi M. An alternative Method for Vermillion Reconstruction after Resection of hemangiomas of the lip. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1239-1243
126. Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard CJ. Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature* 1985; 315: 61-63
127. North PE, Mihm MC. The surgical Pathology Approach to Pediatric Vascular Tumors and Anomalies. In: Waner M, Suen JY, Hrsg. *Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. New York: Wiley-Liss, 1999: 93-170
128. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11-22
129. O'Riordan. Phleboliths and salivary calculi. *Br J Oral Surg* 1974; 12: 119-131
130. O'Donovan JC, Donaldson JS, Morello FP. Symptomatic hemangiomas and venous malformations in infants, children and young adults: treatment with percutaneous injection of sodium tetradecyl sulfate. *AJR* 1997, 169: 723-729

131. Offergeld C, Schellong S, Hackert I, Schmidt A, Huttenbrink KB. Interstitial Nd:YAG laser therapy. Color-Doppler imaging (CDI)-guided laser therapy of hemangiomas and vascular malformations. *HNO* 2003; 51: 46-51
132. Orten SS, Waner M, Flock S, Roberson PK, Kincannon J. Port-wine stains. An assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1174-1179
133. Osler W. On a family form of recurring epistaxis associated with multiple teleangiectases of skin and mucous membrane. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 1909; 12: 333
134. Padwa BL, Hayward PG, Ferraro NF, Mulliken JB. Cervicofacial lymphatic malformation: clinical course, surgical intervention, and pathogenesis of skeletal hypertrophy. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 951-960
135. Parkes-Weber F. Angioma formation in connection with hypertrophy of limbs and hemihypertrophy. *Br J Dermatol* 1907; 19: 231
136. Parkes-Weber F. Multiple hereditary developmental angiomas of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* 1907; 2: 160
137. Pascarella L, Bergan JJ, Yamada C, Mekenas L. Venous angiomas: treatment with sclerosant foam. *Ann Vasc Surg* 2005; 19: 457-464
138. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatr Dermatol* 1991 Dec; 8: 267-276
139. Payr E. Beiträge zur Technik der Blutgefäß- und Nerven-naht nebst Mitteilung über die Verwendung des resorbierbaren Metalls in der Chirurgie. *Arch Klein Chir* 1900; 62: 67-72
140. Phadke RV, Venkatesh SK, Kumar S, Tandon V, Pandey R, Tyagi I, Jain VK, Chhabra DK. Embolization of cranial/spinal tumours and vascular malformations with hydrogel microspheres. An experience of 69 cases. *Acta radiologica* 2002; 43: 15-20
141. Philipp C. Untersuchungen zum Einfluss einer kontinuierlichen Eiskühlung auf die Temperaturentwicklung während Nd:Yag-Laserbestrahlung anhand eines Hämangiommodells. Promotionsschrift der freien Universität Berlin, 1994
142. Pikkula BM, Chang DW, Dai T, Anvari B. Epidermal and vascular damage analysis of in vivo human skin in response to 595 nm pulsed laser irradiation. *Lasers in surgery and medicine* 2005; 37: 19-28

143. Poetke M. Der Einfluß der Lasertherapie auf die Behandlungsstrategien bei Hämangiomen und vaskulären Malformationen. Promotionsschrift der freien Universität Berlin, 1999
144. Poetke M., Bültmann O., Urban P., Berlien H.-P. Vaskuläre Malformationen im Kindes- und Erwachsenenalter: Therapie mit dem Nd:Yag-Laser. *Vasomed* 1998; 10: 338-347
145. Pratt AG. Birthmarks in infants. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953; 67: 302-305
146. Pschyrembel W, Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin-New York: Walter de Gruyter, 2002
147. Puig S, Aref H, Chigot V. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 99-103
148. Puig S, Casati B, Staudenherz A, Paya K. Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy. *Eur J Radiol* 2005; 53: 35-45
149. Ramos LM, Pavon EM, Barrilero AE. Venous malformation of the glans penis: efficacy of treatment with neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Urology* 1999; 53: 779-783
150. Raulin C, Werner S. Treatment of venous malformations with an intense pulsed light source (IPLS) technology: A retrospective study. *Lasers Surg Med* 1999; 25: 170-177
151. Raulin C, Greve B, Hammes S. The combined continuous-wave/pulsed carbon dioxide laser for treatment of pyogenic granuloma. *Arch Dermatol* 2002 Jan; 138: 33-37
152. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: a review. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 78-87
153. Rautio R, Laranne J, Kahara V, Saarinen J, Keski-Nisula L. Long-term results and quality of life after endovascular treatment of venous malformations in the face and neck. *Acta Radiol* 2004; 45: 738-745
154. Redondo P. Classification of vascular anomalies (tumours and malformations). Clinical characteristics and natural history. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 9-25
155. Redondo P, Fernández M. Protocol for the treatment of haemangiomas and/or vascular malformations. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 133-140
156. Remonda L, Schroth G, Ozdoba C, Lovblad K, Ladrach K, Huber PJ. Facial intraosseous arteriovenous malformations: CT and MR features. *Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 277-281

157. Rendu M. Epistaxis répétée chez un sujet porteur de petits angiomes cutanes et muqueux. *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 1896; 13: 731
158. Ribbert H. Die Phlebolithen. *Virchows Arch* 1917; 223: 339-350
159. Ritter H, Loose DA. Venous Aneurysms and surgical therapy. In: Belov S, Loose DA, Weber J, Hrsg. *Vascular Malformations*. Reinbeck: Einhorn-Press Verlag, 1989: 149-157
160. Ritter H, Weber J, Loose DA. Venöse Aneurysmen. *Vasa* 1993; 22: 105-112
161. Rosenfeld H, Sherman R. Treatment of cutaneous and deep vascular lesions with the Nd:YAG laser. *Lasers Surg Med* 1986; 6: 20-23
162. Rössler J, Salfeld P, Niemeier CM. Diagnostik und Therapie von Gefäßfehlbildungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2005; 153: 364-372
163. Rothfleisch JE, Kosann MK, Levine VJ, Ashinoff R. Laser treatment of congenital and acquired vascular lesions. *Dermatol Clin* 2002; 20: 1-18
164. Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 419-422
165. Sarig O, Kimel S, Orenstein A. Laser treatment of venous malformations. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 20-24
166. Scherer K, Lorenz S, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U. Both the flash-lamp-pumped dye laser and the long-pulsed tunable dye laser can improve results in port-wine stain therapy. *Br J Dermatol* 2001; 145: 79-84
167. Schiffner R, Brunnberg S, Hohenleutner U, Stolz W, Landthaler M. Willingness to pay and time trade off: useful utility indicators for the assessment of quality of life and patient satisfaction in patients with port wine stains. *Br J Dermatol* 2002; 146: 440-447
168. Schiffner R. Lebensqualität und Krankheitsbewältigung bei Patienten mit Naevi flammei. In: Landthaler M, Vogt T, Hohenleutner U, Hrsg. *Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Berlin: Blackwell, 2002: 143-150
169. Scolozzi P, Laurent F, Lombardi T, Richter M. Intraoral venous malformation presenting with multiple phleboliths. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 197-200

170. Senthilkumar M, Thappa DM. Vascular nevi in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 19-23
171. Shakespeare V, Shakespeare C, Cole RP. Measuring patient satisfaction with pulsed dye laser treatment of vascular lesions. *Lasers Med Sci* 1998; 13: 253-259
172. Sharpe DT. Treatment of port wine stains by cryosurgery: a preliminary report. *Br J Plast Surg* 1979; 32: 321-324
173. Sidhu MK, Perkins JA, Shaw DW, Bittles MA, Andrews RT. Ultrasound-guided endovenous diode laser in the treatment of congenital venous malformations: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 879-884
174. Sidoroff A. Selten oder häufig? Daten zur Epidemiologie gefäßbedingter Neu- und Fehlbildungen. In: Landthaler M, Vogt T, Hohenleutner U, Hrsg. *Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Berlin: Blackwell, 2002: 25-30
175. Siniluoto TM, Svendsen PA, Wikholm GM, Fogdestam I, Edstrom S. Percutaneous sclerotherapy of venous malformations of the head and neck using sodium tetradecyl sulphate (sotradecol). *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1997; 31: 145-150
176. Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 1986; 122: 177-179
177. Sokoll C, Philipp C, Berlien HP. Behandlung von Besenreisern mit einer neuen Kühlküvette. *Lasermedizin* 1995; 11: 131-138
178. Spring MA, Bentz ML. Cutaneous vascular lesions. *Clin Plast Surg* 2005; 32: 171-186
179. Stout AP, Lattes RS. *Tumors of the soft tissues*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1967
180. Strauss RP, Resnick SD. Pulsed dye laser therapy for port-wine stains in children: psychosocial and ethical issues. *J Pediatr* 1993; 122: 505-510
181. Stempel H, Klein G. New approach in the laser therapy of nevus flammeus. *Z Hautkr* 1983; 58: 967-974
182. Sujansky E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995a; 10: 49-58

183. Sujansky E, Conradi S. Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet* 1995b; 57: 35-45
184. Svendsen P, Wikholm G, Fogdestam I, Naredi S, Eden E. Instillation of alcohol into venous malformations of the head and neck. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1994; 28: 279-284
185. Takac S, Stojanovic S, Muhi B. Types of medical lasers. *Med Pregl* 1998; 51: 146-150
186. Tan E, Vinciullo C. Pulsed dye laser treatment of port-wine stains. A patient questionnaire. *Dermatol Surg* 1996; 22: 119-122
187. Tasnadi G. Epidemiology and Etiology of congenital vascular malformations. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 200-203
188. Thierfelder S, Hagen R, Sold-Darseff JE, Uhlmann A. Magnesium seeding in therapy of pediatric hemangioma of the temporal region, lower eyelid and orbit. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; 208: 243-245
189. Thurnherr S, Tschopp K. Experiences with the treatment of vascular malformations using the Nd-YAG laser. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 125: 106-108
190. Timur AA, Driscoll DJ, Wang Q. Biomedicine and diseases: the Klippel-Trenaunay syndrome, vascular anomalies and vascular morphogenesis. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2005; 62: 1434-1447
191. Tomson N, Lim SP, Abdullah A, Lanigan SW. The treatment of port-wine stains with the pulsed-dye laser at 2-week and 6-week intervals: a comparative study. *Br J Dermatol* 2006; 154: 676-679
192. Topper R, Jurgens E, Reul J, Thron A. Clinical significance of intracranial developmental venous anomalies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 234-238
193. Troilius A, Wrangsjö B, Ljunggren B. Potential psychological benefits from early treatment of port-wine stains in children. *Br J Dermatol* 1998; 139: 59-65
194. Troilius A, Wrangsjö B, Ljunggren B. Potential psychological benefits from early treatment of port-wine stains in children. *Br J Dermatol* 1998; 139: 59-65
195. Tsang WY, Chan JK. Kaposi-like infantile hemangioendothelioma. A distinctive vascular neoplasm of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 982-989

196. Ulrich H, Bäuml W, Hohenleutner U, Landthaler M. Neodymium-YAG Laser for hemangiomas and vascular malformations long term results. *Journal of the German Society of Dermatology* 2005; 3: 436-440
197. van der Horst CM, de Borgie CA, Knopper JL, Bossuyt PM. Psychosocial adjustment of children and adults with port wine stains. *Br J Plast Surg* 1997; 50: 463-467
198. van der Horst CM, Koster PH, de Borgie CA, Bossuyt PM, van Gemert MJ. Effect of the timing of treatment of port-wine stains with the flash-lamp-pumped pulsed-dye laser. *N Engl J Med* 1998; 338: 1028-1033
199. van Doorne L, De Maeseneer M, Stricker C, Vanrensbergen R, Stricker M. Diagnosis and treatment of vascular lesions of the lip. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 497-503
200. Vaughn RY, Leshner JL Jr, Chandler FW, O'Quinn JL, Hobbs JL, Howell CG, Edgerton MT. Histogenesis of vascular tumors in the Proteus syndrome. *South Med J* 1994; 87: 228-232
201. Vaughn RY, Selinger AD, Howell CG, Parrish RA, Edgerton MT. Proteus syndrome: diagnosis and surgical management. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 5-10
202. Vazquez MP, Diner PA, Picard A, Soupre V, Enjolras O. Angiomatous lips. *Ann Chir Plast Esthet* 2002; 47: 561-579
203. Vesnaver A, Dovsak DA. Treatment of vascular lesions in the head and neck using Nd:YAG laser. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34: 17-24
204. Vikkula M. An Update on the Molecular Basis of Vascular Malformations. In: Landthaler M, Vogt T, Hohenleutner U, Hrsg. *Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie*. Berlin: Blackwell, 2002: 15-24
205. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, Pasyk KA, Marchuk DA, Warman ML, Cantley LC, Mulliken JB, Olsen BR. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996; 87: 1181-1190
206. Virchow R. *Angiome, die krankhaften Geschwülste*. Berlin: Hirschwald, 1863; 306-425
207. Vogel JE, Mulliken JB, Kaban LB. Macroglossia: A Review of the condition and classification. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 715



208. Vollmar JF. Zur Geschichte und Terminologie der Syndrome nach F.P. Weber und Klippel-Trenaunay. In: Vollmar JF, Nobbe FP, Hrsg. Arteriovenöse Fisteln- Dilatierende Arteriopathien (Aneurysmen). Stuttgart: Thieme, 1976: 38-49
209. Vollmar J, Vogt K. Angiodysplasia and the skeletal system. *Chirurg* 1976; 47: 205-213
210. Wagner KD, Wagner RF Jr. The necessity for treatment of childhood port-wine stains. *Cutis* 1990; 45: 317-318
211. Waner M, Suen JY. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. New York: Wiley-Liss, 1999
212. Wardrop J. Some observations on one species of naevus maternus with the case of an infant where carotid artery was tied. *Med Chir Trans* 1818; 9: 199-219
213. Wassef M, Vanwijck R, Clapuyt P, Boon L, Magalon G. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51: 263-281
214. Weber J. Diagnostik angeborener Gefäßmalformationen. *Gefässchirurgie* 2005; 10: 390-398
215. Weber JH. Vaso-occlusive Angiotherapy (VAT) in Congenital Vascular Malformations. *Seminars in Vascular Surgery* 1993; 6: 279-296
216. Wegner G. Ueber Lymphangiome. *Arch Klin Chir* 1877; 20: 641-707
217. Welch AJ. The thermal response of laser irradiated tissue. *IEEE J Quant Elec* 1984; 20: 1471-1481
218. Wengle HP, Clodius L. Psychosocial problems and their management in patients with port-wine stain of the face. *Schweiz Med Wochenschr* 1983; 113: 290-294
219. Werner JA, Dünne AA, Bien S. Spezielle therapeutische Probleme bei der intraläsionalen Nd-Yag-Lasertherapie. In: Landthaler M, Vogt T, Hohenleutner U, Hrsg. Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Berlin: Blackwell, 2002: 143-150
220. Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, Rochels R, Bien S, Ramaswamy A. Current concepts in the classification diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 141-149

221. Werner JA, Dunne AA, Lippert BM, Folz BJ. Optimal treatment of vascular birthmarks. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 745-756
222. Werner JA, Lippert BM, Gottschlich S, Folz BJ, Fleiner B, Hoeft S, Rudert H. Ultrasound-guided interstitial Nd: YAG laser treatment of voluminous hemangiomas and vascular malformations in 92 patients. *Laryngoscope* 1998; 108: 463-470
223. Wheeler JS, Morreau P, Mahadevan M, Pease P. OK-432 and lymphatic malformations in children: the Starship Children's Hospital experience. *ANZ journal of surgery* 2004; 74: 855-858
224. Wiedemann HR, Burgio GR, Aldenhoff P, Kunze J, Kaufmann HJ, Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 5-12
225. Wimmershoff MB, Landthaler M, Hohenleutner U. Percutaneous and combined percutaneous and intralesional Nd:YAG-laser therapy for vascular malformations. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 71-73
226. Wimmershoff MB, Wenig M, Hohenleutner U, Landthaler M. Treatment of port-wine stains with the flash lamp pumped dye laser. 5 years of clinical experience. *Hautarzt* 2001; 52: 1011-1015
227. Wolff KD, Hölzle F, Eufinger H. Indikationen zur primären operativen Therapie von Gefäßanomalien im Säuglingsalter. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002; 6: 303-308
228. Yakes WF. Endovascular management of high-flow arteriovenous malformations. *Semin intervent Radiol* 2004; 21: 49-58
229. Yamaki T, Nozaki M, Sasaki K. Color duplex-guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *Dermatol Surg* 2000; 26: 323-328
230. Yang WT, Ahuja AT, Metreweli C. Sonographic features of head and neck hemangiomas and vascular malformations. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 39-44
231. Yildirim I, Cinar C, Aydin Yagmur, Cayci Cenk. Sclerotherapy to a large craniofacial vascular malformation: a case report with 24 years' follow-up. *Head and Neck* 2005; 27: 639-664

232. Young AE. Combined vascular malformations. In: Mulliken JB, Young AE, Hrsg. Vascular malformations of the head and neck. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 246-274
233. Yung A, Sheehan-Dare R. A comparative study of a 595-nm with a 585-nm pulsed dye laser in refractory port wine stains. *Br J Dermatol* 2005; 153: 601-606
234. Zhang L, Lin X, Wang W, Zhuang X, Dong J, Qi Z; Hu Q. Circulating level of vascular endothelial growth factor in differentiating hemangioma from vascular malformation patients. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 200-204
235. Zhao JH; Zhang WF; Zhao YF. Sclerotherapy of oral and facial venous malformations with use of pingyangmycin and/or sodium morrhuate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 463-466

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, ohne deren Geduld und Verständnis diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Ebenso bedeutend für das Gelingen war die engagierte Betreuung durch Herrn Dr. Dr. T. Erdsach und Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Th. Appel. Ihnen möchte ich herzlichst für die umfassende und zeitintensive Unterstützung danken. Wie im Sport, ist bei einer Dissertation der Erfolg eben auch von den Trainerqualitäten abhängig.

Bei allen Mitarbeitern der Zahnklinik, die mir bei der Recherche behilflich waren, möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Großer Dank gilt meiner weiteren Familie und all meinen Freunden. Sie haben es verstanden, mich immer wieder von neuem zu motivieren und während aller Höhen und Tiefen zu begleiten.