

Infantile Hämangiome

Therapieoptionen, Outcome und Vergleiche mit der Literatur

SUSANNE ZAHRT



INAUGURALDISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2012

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2012

© 2012 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Infantile Hämangiome

Therapieoptionen, Outcome und Vergleiche mit der Literatur

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Susanne Zahrt

aus Gießen

Gießen 2012

Aus der Abteilung für Kinderradiologie
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard F. P. Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard F. P. Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Gieler

Tag der Disputation: 3. September 2012

Meinen lieben Eltern Ulrike und Manfred
und
meinem Lebensgefährten Peter

„Freude am Schauen und Begreifen ist die schönste Gabe der Natur.“

Albert Einstein

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	HÄMANGIOME (ARTEN, HISTORIE)	1
1.1.1	<i>Historie</i>	1
1.1.2	<i>Pathogenese der Hämangiome</i>	3
1.1.3	<i>Klassifikation</i>	6
1.1.4	<i>Wachstumsphasen und ihre Komplikationen</i>	11
1.1.4.1	<i>Die Proliferationsphase</i>	11
1.1.4.2	<i>Die Involutionsphase</i>	12
1.1.5	<i>Superfiziell vs. tiefer gelegene Hämangiome</i>	15
1.1.6	<i>Risiken</i>	16
1.1.7	<i>Mögliche Komplikationen und assoziierte Anomalien</i>	18
1.1.8	<i>Mit Hämangiomen assoziierte Syndrome</i>	20
1.1.9	<i>Zeitpunkt der Manifestation</i>	22
1.1.10	<i>Psychosoziale Problematik</i>	22
1.2	DARSTELLUNG MIT RADIOLOGISCHEN METHODEN	24
1.2.1	<i>Konventionelles Röntgenbild</i>	24
1.2.2	<i>Sonographie</i>	25
1.2.3	<i>Magnetresonanztomographie</i>	27
1.2.4	<i>Computertomographie</i>	28
1.2.5	<i>Angiographie</i>	29
1.3	THERAPIEMÖGLICHKEITEN	32
1.3.1	<i>Abwartende Haltung</i>	32
1.3.2	<i>Lasertherapie</i>	33
1.3.3	<i>Sklerosierung / Embolisierung</i>	36
1.3.4	<i>Kryotherapie</i>	39
1.3.5	<i>Operation</i>	39
1.3.6	<i>Glukokortikoidtherapie</i>	40
1.3.7	<i>Interferontherapie</i>	42
1.3.8	<i>Betablocker</i>	44
1.3.9	<i>Indikation zur Intervention</i>	45
2	DIE PATIENTEN.....	47
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	47
2.2	EINSCHLUSSKRITERIEN	47
2.3	SELEKTION DER PATIENTEN	47
2.4	ANGEWANDTE THERAPIEN.....	49
3	ZIEL DER STUDIE.....	50

4	ERGEBNISSE	51
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	51
4.2	PATIENTEN MIT SOLITÄREN BEFUNDEN.....	69
4.3	PATIENTEN MIT MULTIPLLEN BEFUNDEN	84
5	DISKUSSION	102
5.1	DISKUSSION DER METHODIK UND PROBLEMATIK DER STUDIE	102
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE, VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN.....	104
5.2.1	<i>Geschlechterverhältnis</i>	104
5.2.2	<i>Frühgeburtlichkeit</i>	104
5.2.3	<i>Lokalisationen</i>	105
5.2.4	<i>Alter bei Manifestation</i>	107
5.2.5	<i>Multilokuläres versus singuläres Auftreten</i>	108
5.2.6	<i>Leberhämangiome</i>	109
5.2.7	<i>Outcome Therapie versus abwartende Haltung</i>	109
5.2.8	<i>Therapieentscheidung</i>	113
6	ZUSAMMENFASSUNG	116
7	ABSTRACT	118
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	119
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	122
10	TABELLENVERZEICHNIS	125
11	LITERATURVERZEICHNIS	126
12	ANHANG	132
13	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	133
14	DANKSAGUNG	134

1 EINLEITUNG

1.1 HÄMANGIOME (ARTEN, HISTORIE)

Der Begriff „Hämangiom“ beschreibt einen benignen Gefäßtumor. Diese Tumore treten bei etwa 10 % aller Kinder auf [1]. Das Geschlechterverhältnis ist zuungunsten der Mädchen verschoben [2]. Die kutanen Hämangiome stellen hierunter die am meisten vorkommenden gutartigen Tumore bei Kindern dar. Synonyme, die umgangssprachlich Verwendung finden, sind z. B. Blutschwamm oder Erdbeerfleck. Kutane Hämangiome finden sich bei etwa 5-10 % aller Kinder kaukasischer Abstammung [3].

Die griechische Nachsilbe „-oma“, die der Begriff Hämangiom beinhaltet, beschreibt eine Schwellung oder einen Tumor. Im modernen Sprachgebrauch steht dieses Suffix gleichsam für einen Tumor, der durch Hyperplasie gekennzeichnet ist. Daher sei bereits zu Beginn angemerkt, dass das Größenwachstum eines Hämangioms in seiner Proliferationsphase durch eine schnelle Zellproliferation verursacht wird, weshalb es eben nicht mit der zweiten großen Gruppe, den vaskulären Malformationen, gleichgesetzt werden darf. Tatsächlich sind die kindlichen Hämangiome aus biologischer Sicht vielmehr dem Neoplasma ähnlich [4¹]. Die Grundlage für eine geeignete und somit erfolgreiche Therapie eines Hämangioms ist vor allem die richtige Diagnosestellung, für die die Kenntnis der Definition eines Hämangioms sowie dessen klinisches Erscheinungsbild grundlegend sind.

1.1.1 Historie

In der Geschichte spielten Fehlbildungen oder Läsionen wie beispielsweise die Hämangiome von jeher eine besondere Rolle, da solche Anomalien in früheren Zeiten nicht nur als eine bloße Laune der Natur angesehen wurden. Vielmehr galt ein solcher Makel, mit dem ein Kind zur Welt kam, als ein Hinweis für inadäquates Verhalten zum Zeitpunkt der Empfängnis oder während der Schwangerschaft. Der Begriff „Muttermal“ beschrieb die Vorstellung, dass Einflüsse auf die Gefühlswelt der Mutter in dieser Weise auf den Phenotyp ihres Kindes übertragen würden. Im alten Griechenland waren die Menschen gar der Auffassung, dass Frauen Kinder zur Welt brächten, die den Statuen ähnelten, die sie während der Schwangerschaft bewundert hatten. Der Begriff

¹ S. 30 f.

der „maternal imagination“ oder „imaginatio gravidarum“ entstand. Dieser Glaube herrschte noch im 17. und 18. Jahrhundert vor und war in dieser Zeit eine einfache Erklärung für den Ursprung der Muttermale. Der Gedanke, welcher hinter dieser Vorstellung stand, war der Folgende: Wenn die Gefühle der werdenden Mutter genügend aufgewühlt oder erregt würden, übertrüge sich dieser Schreck auf das ungeborene Kind. Das Kind wiederum brächte diesen in Form eines Makels der Haut zum Ausdruck. So wurden schwangere Frauen eindrücklich davor gewarnt, Szenen eines Unfalls oder des Schlachtens von Tieren anzusehen [4²].

Das 18. Jahrhundert kündigte aber zugleich eine neue Epoche an: das Zeitalter der Aufklärung, in dem die Menschen begannen, Sachverhalte kritisch zu hinterfragen. J. A. Blondel formulierte hinsichtlich der „imaginatio gravidarum“ im Jahre 1727, wie man daran glauben könne, dass alleine die Frau es sei, die das Kind und somit das ebenmäßige Werk des Himmels verunstalte. Diese Aussage Blondels hatte Auswirkungen auf die medizinischen Ansichten in ganz Europa. Zur gleichen Zeit zweifelte auch William Smellie, der Vater der britischen Gynäkologie, an der Vorstellung, eine Mutter könne bei Ihrem Kind ein solches Mal durch bloße Vorstellung hervorrufen. Er begründete seine Zweifel in der Beobachtung, dass viele seiner Patientinnen sehr wohl während der Schwangerschaft durch unangenehme oder widerliche Dinge erschreckt worden waren, dennoch aber Kinder ohne Muttermal auf die Welt brachten. Die erste prospektive klinische Studie zu diesem Sachverhalt wurde schließlich durch William Hunter, einem Schüler Smellies, gemacht. Er befragte hierzu werdende Mütter in einem großen Londoner Krankenhaus zu psychischen Traumata vor der Niederkunft. Hunter konnte hierbei jedoch keinerlei Verbindung zwischen den Antworten der Frauen und kongenitalen Anomalien ihrer Kinder feststellen. Sein Bruder John Hunter konnte 1754 zeigen, dass keine direkte Verbindung zwischen dem Kreislaufsystem der Mutter und dem ihres ungeborenen Kindes bestand. Einige Ärzte begannen nun zu hinterfragen, ob die emotionalen Signale der Mutter tatsächlich über das Gefäßsystem auf den Fetus übertragen werden könnten [4³].

Dennoch schien die Lehre des mütterlichen Impressionismus im 19. Jahrhundert erneut aufzublühen. So wurden die vaskulären Muttermale einem heftigen Verlangen oder

² S. 3 ff.

³ S. 5 ff.

einer übermäßigen Gier nach Früchten von leuchtender Farbe, insbesondere Erdbeeren, Himbeeren und roten Johannisbeeren, zugeschrieben [4⁴].

Obwohl sich Mediziner jener Zeit mit der Thematik weiter beschäftigten und zu dem Schluss kamen, dass der Grund für Malformationen nicht im Verlangen der Mutter nach bestimmten Nahrungsmitteln zu sehen sei und auch der Glaube hieran in dieser Zeit abnahm, so war dieser Aberglaube jedoch nicht gänzlich verschwunden [4⁵].

1.1.2 Pathogenese der Hämangiome

Hämangiome sind auf eine Proliferation endothelialer Zellen zurückzuführen [5]. Sie bestehen aus kleinen Blutgefäßen mit Kapillarmorphologie. Im Gegensatz hierzu sind vaskuläre Malformationen aus abnormen Gefäßen aufgebaut, typischerweise finden sich auch AV-Shunts. Allerdings treten diese auch in unterschiedlicher Variabilität bei Hämangiomen auf [6].

Obwohl das Hämangiom der häufigste benigne Tumor bei Kindern ist, sind die Pathogenese dieses Tumors wie auch die Gründe seiner Regression noch immer nicht genau geklärt. Viele Studien haben sich daher damit befasst, welche Mechanismen und Faktoren in der Pathogenese der Hämangiome eine Rolle spielen.

Boye et al. konnten zeigen, dass die endothelialen Zellen, die sie von proliferierenden Hämangiomen gewonnen hatten, klonal waren. Zudem zeigten diese Zellen gegenüber normalen Hautzellen eine raschere Proliferation und Migration in vitro. Die Migration der Zellen wird hierbei - anders als bei normalen endothelialen Zellen - durch den Angiogeneseinhibitor Endostatin stimuliert. Boye et al. vermuteten daher, dass diese Tumoren durch eine somatische Mutation in einem oder mehreren Genen, die die endotheliale Zellproliferation regeln, hervorgerufen werden könnten [3].

Sarafian et al. wiesen 2006 in ihren Untersuchungen nach, dass sich mittels ABH Histo-Blutgruppenantigenen (HBGA) das Endothel reifer Kapillaren deutlich anfärben ließ, während unreife Kapillaren sich als immunnegativ darstellten. Somit ließen sich Hämangiome in der Proliferationsphase deutlicher anfärben als jene, die sich in der Involutionsphase befanden. Ein anderes Verhalten zeigte sich bei den sogenannten LAMPs (lysosome-associated membrane proteins): Diese wiesen eine hohe Expression

⁴ S. 7 f.

⁵ S. 8 f.

in Endothelzellen während der Involution der Blutgefäße auf, wodurch ein Zusammenhang mit erhöhter Autophagie - notwendig für das Remodelling des Gewebes - vermutet wird [7].

Ritter, Reinisch et al. markierten hämatopoetische Zellen mit einem Antikörper für CD45. Dieses Antigen, welches sich auf allen hämatopoetischen Zellen mit Ausnahme der Erythrozyten findet, zeigte ein vermehrtes Vorkommen myeloischer Zellen vor allem in der Proliferationsphase an, während die Zahl der myeloischen Zellen zum Zeitpunkt der Regression deutlich sank. Mittels des Antigens Ki67 konnten sie zudem zeigen, dass diese Zellen nicht proliferierten. Ritter et al. stellten daher die Hypothese auf, dass die myeloischen Zellen eine Rolle in der Proliferation des Hämangioms spielen, wahrscheinlich durch Expression von Zytokinen. Weiter beschrieben sie, dass die endothelialen Zellen des Hämangioms auch myeloische Zellmarker exprimieren. Unklar ist in diesem Zusammenhang, ob diese Co-Expression Ausdruck einer gemeinsamen Abstammungslinie ist oder ob es die Mitwirkung myeloischer Zellen in der Entwicklung Hämangiom assoziierter Endothelzellen widerspiegelt [8].

CD146, ein Adhäsionsmolekül, welches als endothelialer Zellmarker an der Zelloberfläche zu finden ist, lässt sich an den endothelialen Zellen von Hämangiomen nicht nachweisen. Vermutet wird als Ursache hierfür eine genetische Veränderung dieser Zellen [9].

Im Gegensatz zu vaskulären Malformationen findet sich in Endothelzellen von Hämangiomen eine hohe Expression von GLUT-1, einem Glukosetransportprotein, welches sich im Übrigen bei Erythrozyten und im ZNS nachweisen lässt [10, 11]. Der Nachweis dieses Proteins gelingt in allen Stadien juveniler Hämangiome, d. h. unabhängig von mitotischer Aktivität [11].

Um diese Art von Tumoren und ihre Pathomechanismen besser untersuchen zu können, entwickelten Peng et al. ein Tiermodell, welches die Verpflanzung humaner Hämangiomanteile auf eine Maus erlaubte. Die menschliche Probe wurde hierbei von einem schnell wachsenden Hämangiom eines sechs Jahre alten Mädchens entnommen und in zwei unterschiedlich behandelte Gruppen von Mäusen verpflanzt. Gruppe 1 erhielt kein, Gruppe 2 erhielt jede Woche 10^{-7} mg Östradiol intramuskulär appliziert. Während die Proben der Gruppe 1 kleiner wurden und teilweise ganz verschwanden, nahmen die Proben der mit Östradiol behandelten Mäuse an Größe zu. Der Grund hierfür könnte in der Tatsache zu finden sein, dass Mäuse nicht genügend

T-Lymphozyten besitzen, dafür aber Immunglobuline und Phagozyten, so dass sie eine partielle Immunität besitzen. Ist diese aktiviert, ist es schwer, das Transplantat am Leben zu erhalten, wenn nicht bestimmte Bedingungen - beispielsweise das Vorhandensein bestimmter Hormone - gegeben sind. Zudem könnte das Östrogen eine Rolle in der Angiogenese spielen und somit das Überleben des Transplantates fördern [12].

Razandi et al. konnten in diesem Zusammenhang demonstrieren, dass Östrogen die Eigenschaft besitzt, hypoxische Endothelzellen vor der Apoptose zu schützen [13].

Ein weiterer Ansatz zur Klärung der Pathogenese geht aus der Erkenntnis hervor, dass Hämangiome und fetale Mikrogefäße der humanen Plazenta eine gleiche Konstellation von vier funktionell unverwandten Markern für die Spezialisierung einer Zelle aufweisen. Hierzu gehören FcγRII, LeY, Merosin und GLUT-1. Andere vaskuläre Tumore, z. B. vaskuläre Malformationen, weisen diese Marker nicht auf [1]. North et al. formulierten daher zwei Hypothesen: Zum einen scheint es möglich, dass der Ursprung eines Hämangioms in eingewanderten Angioblasten liegt, die sich im Mesenchym von Haut und Subkutis irrtümlich zu Mikrogefäßen der Plazenta differenzieren oder aber, dass diese Zellen von embolisierten placentaren Zellen abstammen und daher die gleiche Markerkonstellation aufweisen [1].

Zudem gelingt auch bei placentaren Zellen der Nachweis des Glukosetransportproteins GLUT-1 [14].

Barnés et al. zeigten in ihrer Studie eine große Ähnlichkeit der Transkriptome zwischen Plazenta- und Hämangiomgewebe, wodurch die These der placentaren Herkunft weiter untermauert werden kann. Die Gleichheit der Transkription lag höher als bei anderen Geweben und war vergleichbar mit der Ähnlichkeit zwischen einem Gewebe und dem daraus abstammenden Tumorgewebe, z. B. normales Lungengewebe und Lungenkarzinom. Diese Tatsache könnte zudem eine Erklärung des Lebenszyklus eines Hämangioms mit Proliferationsphase und spontaner Regression bieten, der den Zyklus endothelialer Plazentazellen widerspiegeln könnte [15].

Auch eine familiäre Form, vererbt über einen autosomal dominanten Erbgang, wurde beschrieben [16]. Beck et al. vermuten, dass jedes 10. Hämangiom auf Vererbung zurückzuführen ist [17].

Eine weitere These befasst sich mit der Tatsache, dass Frühgeborene ein höheres Risiko für die Manifestation eines Hämangioms zeigen. Bei diesen Kindern ist die

Permeabilität der Haut im Gegensatz zu reifen Kindern deutlich erhöht. So kann ein Frühchen mit einem Gewicht von 800 g etwa die Hälfte seines Sauerstoffbedarfs durch die Aufnahme über seine Haut decken. Auch bei Frühgeborenen der 34.-37. SSW ist die Permeabilität noch erhöht, so dass hierdurch die Angiogenese unter Umständen begünstigt sein könnte [18].

1.1.3 Klassifikation

Viele Versuche wurden bisher unternommen, Hämangiome korrekt zu klassifizieren. In früherer Zeit wurden diese Läsionen zunächst gemäß der Größe ihrer Gefäßkanäle und der in ihnen enthaltenen Flüssigkeiten benannt: Blutgefüllt wurden sie als Hämangiome klassifiziert, welche weiter in die Untergruppen der kapillären, „strawberry“ und kavernösen Hämangiome je nach Größe ihrer Gefäße unterteilt wurden. Jene mit Lymphe gefüllten Läsionen wurden als Lymphangiom bzw. Hygroma cysticum bezeichnet [19]. Im Jahre 1982 wurde dieses System durch eine neuere Klassifikation von Mulliken und Glowacki ersetzt, welche den Grundstein zur Differenzierung zwischen den zwei großen Gruppen und gleichzeitig wichtiges Werkzeug zur korrekten Therapie bildete. In seinem Buch „Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations“ unterschied John B. Mulliken 1988 zunächst einmal die vaskulären Muttermale in zwei große Gruppen: Hämangiome und vaskuläre Malformationen. Diese werden noch heute zum Teil vermischt, was aber für die Wahl der richtigen Therapie Folgen hat, da sie sich sowohl auf klinischer, zellulärer als auch hämatologischer Ebene stark unterscheiden. Klinisch unterschied Mulliken darin, dass Hämangiome zum Zeitpunkt der Geburt normalerweise nicht oder in 30 % der Fälle lediglich als roter Fleck sichtbar seien. Selten seien ausgewachsene Hämangiome zum Zeitpunkt der Geburt. Vielmehr proliferieren sie stark in den ersten Wochen nach der Geburt. Das Verhältnis zwischen Mädchen und Jungen gab Mulliken mit 3:1 an. Die Malformationen hingegen beschrieb er als bereits bei Geburt vorhanden, wenn auch nicht zwangsläufig sichtbar [4⁶]. An die Phase der schnellen Proliferation postnatal schließt sich im Lebenszyklus des Hämangioms die sehr langsame Involutionsphase an. Vaskuläre Malformationen weisen hingegen diese beiden Phasen nicht auf. Ihr

⁶ S. 35.

Wachstum ist proportional zum Wachstum des Kindes, wobei es keine geschlechtsspezifische Prädisposition gibt [4⁷, 20].

Die auf Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes, des Verhaltens und der zellulären Eigenschaften von Mulliken und Glowacki entwickelte Klassifikation wurde von der ISSVA anerkannt.

Tabelle 1 Unterschiede vaskuläre Malformationen (VM) und Hämangiome (H) (angelehnt an [47])

Hämangiom	Vaskuläre Malformation
Wachstum erfolgt durch Zellproliferation	Dysplastische Gefäße
Zum Zeitpunkt der Geburt nicht oder als Precursorläsion vorhanden	Zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden
Zum Kind unproportionales Wachstum	Proportionales Wachstum
Proliferations- und Involutionsphase	Keine Regression
Durch Kompression lässt sich keine vollständige Entleerung des H erreichen	Durch Kompression ist eine vollständige Entleerung der VM möglich

Eine weitere Hilfestellung in der Diagnosefindung kann auch die Farbe der Läsion sein. Superfizielle Hämangiome haben zunächst einen hellen scharlachroten Farbton, der in den ersten Monaten nach der Geburt allmählich dunkler wird. Die Malformation hingegen bleibt in ihrem Farbton, der abhängig von arteriellen, venösen, kapillären und lymphatischen Anteilen ist, konstant [4⁸]. Aufgrund des eher fleischigen Charakters eines Hämangioms, lässt es sich im Gegensatz zu einer vaskulären Malformation durch Kompression nicht vollständig entleeren [21].

Unter dem Mikroskop erscheinen die Zellen eines Hämangioms dichtgepackt mit wenig Lumina, die Malformation imponiert hingegen schwammartig mit weiten Kanälen und

⁷ S. 35.

⁸ S. 45.

spärlichem Parenchym. Aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus dieser zwei Fehlbildungen gibt es auch Unterschiede in der Palpation: Während sich das Hämangiom gummiartig oder fest und somit eher derb tastet, imponiert die Malformation weich und lässt sich durch Palpieren leicht komprimieren [4⁹].

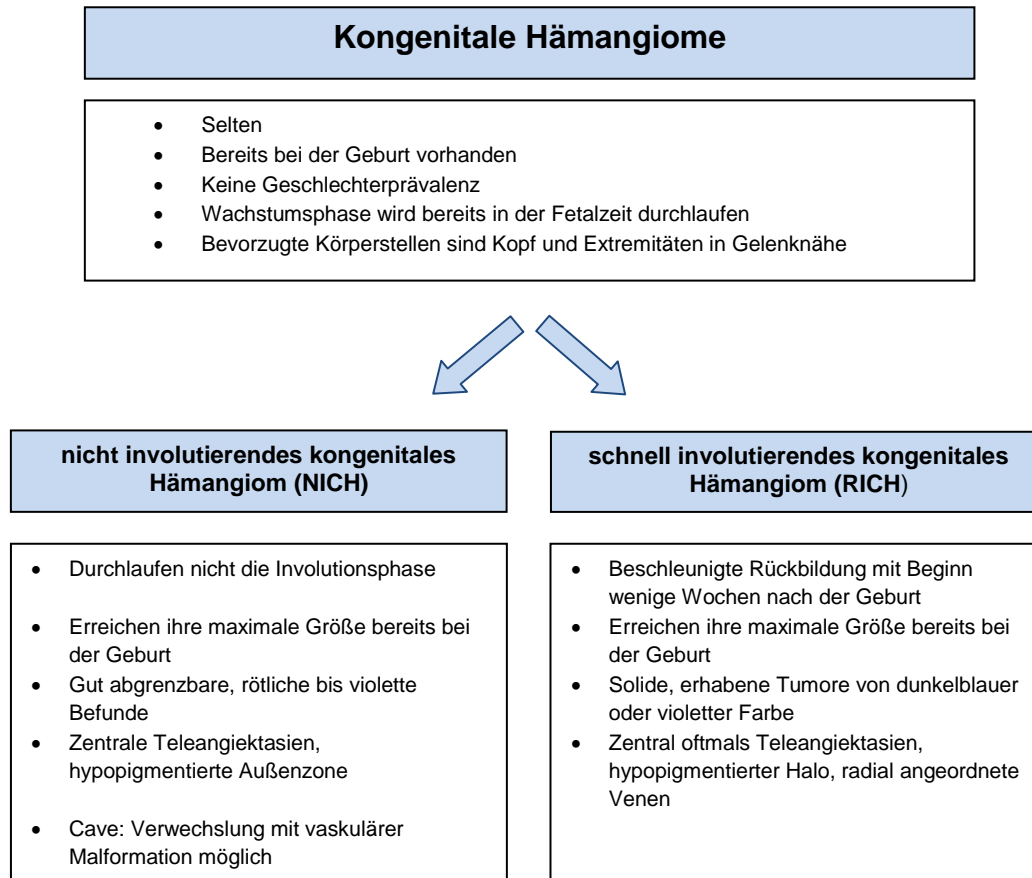
Oftmals wird in der Literatur eine Unterscheidung von kapillären und kavernösen Hämangiomen gemacht. Während die kapillären Hämangiome reich an meist parallel zueinander verlaufenden Gefäßen mit schmalen Lumina von etwa 10-100 Mikrometern Durchmesser und Gefäßwänden mit einer Stärke von etwa 1-3 Zellen erscheinen, besitzen die kavernösen Hämangiome Gefäße von größerem Lumen [22]. Feinstrukturell gibt es die vorwiegend kapillären bzw. kavernösen Formen. Histopathologisch zeigen sich eine Endothelhyperplasie und eine höhere Anzahl von Mastzellen. Die kapillären Hämangiome zeigen ein infiltratives Wachstum, da sie im Gegensatz zu den kavernösen Hämangiomen von keiner Kapsel umgeben sind [20]. Heute weiß man, dass viele dieser so unterschiedenen Hämangiome eigentliche vaskuläre Malformationen und keine typischen Hämangiome waren [23].

Eine weitere Gruppe der Hämangiome wird von den kongenitalen Befunden gebildet. Die kongenitalen Hämangiome sind selten und bereits bei Geburt vorhanden. Sie zeigen keine Geschlechterprävalenz. Sie durchlaufen ihre Wachstumsphase bereits in der Fetalzeit und erscheinen häufig am Kopf und an den Extremitäten in Gelenknähe. Je nach ihrem Verhalten nach der Geburt des Kindes lassen sie sich in zwei Untergruppen einteilen [18]:

Zu den NICH, also den nicht involutierenden kongenitalen Hämangiomen, gehören jene Befunde, die nicht die Phase der Involution durchlaufen. Sie erscheinen als gut abgrenzbare rötlich-pink bis violette Befunde mit zentralen Teleangiektasien und hypopigmentierter Außenzone. Bei der Geburt haben sie ihre maximale Größe erreicht. Es besteht die Gefahr, diese Hämangiome als vaskuläre Malformationen fehlzudeuten, da sie mit dem Kind zu wachsen scheinen [17].

⁹ S. 45 f.

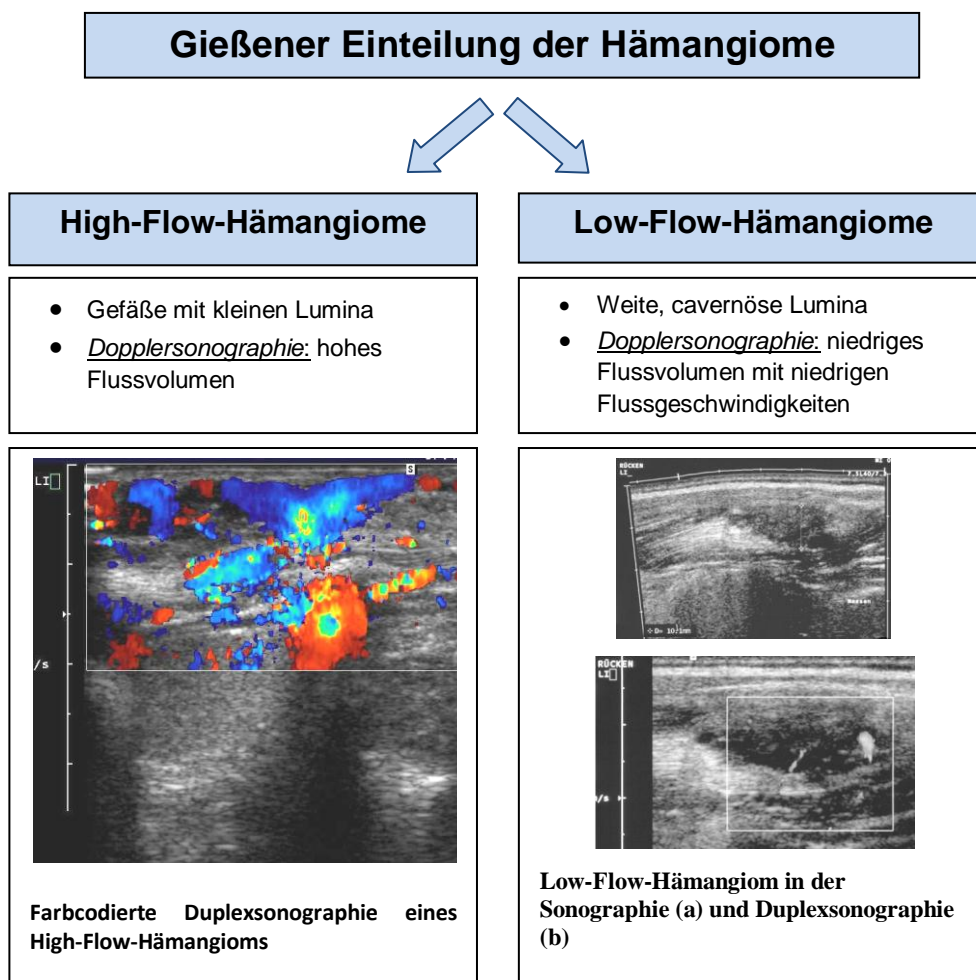
Abbildung 1 Einteilung der kongenitalen Hämangiome nach [14, 17, 18]



Im Gegensatz zu den nicht involutierenden kongenitalen Hämangiomen, zeigen die RICH, also die schnell involutierenden kongenitalen Hämangiome, eine beschleunigte Rückbildung, die typischerweise ein paar Wochen nach der Geburt beginnt und wesentlich schneller abläuft als jene der juvenilen Hämangiome [17, 18]. Auch die schnell involutierenden kongenitalen Hämangiome (RICH) erreichen ihre maximale Größe bereits zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes. Sie erscheinen als erhabene solitäre Tumore von dunkelblauer oder violetter Farbe mit einem hypopigmentierten Halo. Zentral zeigen sie oftmals Teleangiektasien sowie radial angeordnete Venen [17]. Beide Formen, das nicht involutierende kongenitale Hämangiom (NICH) und das schnell involutierende kongenitale Hämangiom (RICH), dürfen nicht mit den juvenilen Hämangiomen, die ihre maximale Größe erst nach der Geburt entwickeln, verwechselt werden. Anders als bei den juvenilen Hämangiomen kann bei diesen Hämangiomen das Glukose-Transportprotein GLUT-1 nicht nachgewiesen werden [24, 25].

Auch erscheint eine Unterscheidung der superfiziellen Hämangiome von den tiefer gelegenen Befunden aufgrund des unterschiedlichen Erscheinungsbildes sinnvoll. Während die superfiziell gelegenen Hämangiome als hellrote Maculae oder Papulae gut abzugrenzen sind, erscheinen die tiefergelegenen Befunde aufgrund der dazwischenliegenden Hautschichten als subkutane Tumormasse mit einem blauen oder auch farblosen darüber liegenden Hautareal. Eine Mischform bilden jene mit superfiziellen und tiefen Anteilen [21].

Tabelle 2 Einteilung der Hämangiome in High-Flow- und Low-Flow-Befunde der Kinderradiologie Gießen



In der Abteilung für Kinderradiologie der Universitätsklinik Gießen erfolgt die Unterscheidung der Hämangiome in zwei Hauptgruppen: High-Flow- und Low-Flow-

Hämangiome. Während die High-Flow-Befunde Gefäße mit kleinen Lumina und in der Dopplersonographie Kriterien eines hohen Flussvolumens aufweisen, erscheinen die Low-Flow-Hämangiome mit weiten Lumina eher kavernös und weisen ein niedriges Flussvolumen bzw. niedrige Fließgeschwindigkeiten in der Dopplersonographie auf (vgl. Tabelle 2).

1.1.4 Wachstumsphasen und ihre Komplikationen

In seinem Lebenszyklus durchläuft das Hämangiom verschiedene Phasen. Bei 30-40 % der Patienten ist das Hämangiom zum Zeitpunkt der Geburt bereits vorhanden [11, 26]. Meist zeigt es sich jedoch erst einige Wochen nach der Geburt. Während es sich in seiner Frühphase nach der Geburt oftmals lediglich als weißer oder rosafarbener Fleck oder in manchen Fällen auch ähnlich eines Feuermals oder als ein Areal mit feinen Teleangiektasien und umgebendem Halo bleicher Gefäße darstellt [23, 27, 28], beginnt es in der Proliferationsphase bis zu seiner maximalen Größe heranzureifen und vollzieht dann in seiner Involutionsphase eine teilweise bis vollständige Regression. Jede dieser einzelnen Phasen zeigt ein unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild mit entsprechenden möglichen Komplikationen und lässt sich immunhistochemisch durch verschiedene Marker kennzeichnen. Hierfür wird betroffenes Gewebe, z. B. Haut, entnommen, um dann nach verschiedenen Vorbereitungsschritten mit den entsprechenden Antikörpern zusammengebracht zu werden. Anschließend erfolgt die Zugabe eines Farbstoffs, der den Antigen-Antikörperkomplex farblich sichtbar werden lässt. Das Ergebnis ist von diversen Variablen z. B. Temperatur oder Fixierungsart und -dauer abhängig. Dies soll nur ein kurzer Abriss der Methode sein, eine ausführliche Darstellung der Methodik würde an dieser Stelle zu weit führen. In 1.1.4.1 (S. 11) und 1.1.4.2 (S. 12) wird auf die Unterschiede und die immunhistochemischen Marker der einzelnen Phasen noch genauer eingegangen werden.

1.1.4.1 Die Proliferationsphase

In der Proliferationsphase kommt es zu einer schnellen - im Vergleich zum Wachstum des Kindes - unproportionalen Größenzunahme bedingt durch einen proliferativen Zellzuwachs. Diese Phase dauert etwa 8 bis 10 Monate an [11, 27, 29]. Die schnellste Größenzunahme tritt zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat auf und erreicht mit etwa

9-12 Monaten ihre maximale Ausdehnung [28, 30]. Insgesamt ist das Wachstum der einzelnen Hämangiome unterschiedlich. Während manche Befunde ein sehr schnelles Wachstum zeigen, das zu entstellenden Läsionen führen kann, zeigen andere eine nur geringe Größenzunahme. Engmaschige Verlaufskontrollen können zur Differenzierung hilfreich sein [27].

Die Größenzunahme in dieser Zeit ist auf eine Proliferation endothelialer Zellen zurückzuführen [17]. Bereits in der Frühphase der Proliferation bestehen Hämangiome aus einer klar abzugrenzenden Ansammlung plumper endothelialer Zellen ohne eine begrenzende Kapsel, begleitende Perizyten formen kleine Lumina, die Erythrozyten enthalten. Bereits in dieser frühen Phase weisen die Endothelzellen immunphenotypische und ultrastrukturelle Merkmale reifer Endothelien auf [11]. Zudem gelingt in dieser Phase der Nachweis vermehrter Mastzellen innerhalb des Hämangioms anders als in gesunder Haut oder in vaskulären Malformationen [31]. Weitere Kennzeichen sind die multilaminare Basalmembran sowie eine vermehrte Aufnahme von 3H-Thymidin [26]. Immunhistochemisch lassen sich PCNA, ein nukleäres Antigen, welches vor allem in der S-Phase des Zellzyklus exprimiert wird, VEGF, ein spezifisches Mitogen endothelialer Zellen, Kollagenase TypIV sowie bFGF, ein angiogenetisches Polypeptid, nachweisen [32]. Diese Faktoren induzieren eine vermehrte Endothelproliferation und -migration [30]. Auch das in der Proliferationsphase u. a. von den glatten Muskelzellen produzierte MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1), ein chemotaktisches Glykoprotein, induziert die Einwanderung angiogener Makrophagen in das Hämangiomgebiet [33].

Eine starke Expressierung von IGF-2, ein Mitogen und Suppressor der Apoptose, wird in der Literatur beschrieben [34].

In der Proliferationsphase kann die Größenzunahme des Hämangioms zu verschiedensten Komplikationen führen, wobei das Risiko einer Komplikation in der frühen Phase der Proliferation besonders hoch ist [21]. Auf die Komplikationen im Einzelnen wird in den Abschnitten 1.1.6 und 1.1.7 ausführlich eingegangen.

1.1.4.2 Die Involutionsphase

Bereits vor Abschluss der Proliferationsphase beginnt bereits langsam die Involutionsphase. Diese Phase kann auf zweierlei Arten ablaufen: Entweder kommt es

zu einer schnellen und deutlich sichtbaren Größenreduktion zwischen dem 18. und 24. Lebensmonat (sog. „early involuters“) mit dem größten Ausmaß der Involution zwischen 4 und 5 Jahren, oder die Rückbildung vollzieht sich langsam und kaum wahrnehmbar (sog. „late involuters“) mit einem Maximum der Involution im Alter von 10 - 12 Jahren [27]. Der Beginn der Involutionsphase ist durch einen Stillstand und Rückgang des Wachstums des Hämangioms gekennzeichnet [21]. Als ein erstes Zeichen der beginnenden Regression wandelt sich die tiefrote Farbe des Hämangioms in ein grau fleckiges Bild, da die Gefäßräume durch fibroadipöses Gewebe ersetzt werden [17, 27]. Es kommt also zu einem Abblässen der Farbe, einer Volumenreduktion und das Hämangiom erscheint weicher, wenn man es palpiert [17]. Die Haut über der Läsion wird faltig als Zeichen der Volumenreduktion. In der Regressionsphase kann es zunächst den Anschein haben, dass das Hämangiom mit dem Kind, d. h. proportional zu dessen Wachstum, größer wird. Im weiteren Verlauf nimmt das Wachstum des Hämangioms im Vergleich zu dem des Kindes weiter ab. Das Hämangiom schrumpft. Mögliche Residuen sind Hautatrophie oder Teleangiektasien. Kam es während der Wachstumsphase zu Ulzerationen, sind auch Narbenbildungen möglich.

Histologisch zeigt sich eine Dilatation der vaskulären Lumina, die Abflachung der Endothelzellen, eine Reduktion der Mitoserate, die Basalmembran verdickt sich und wird multilaminar und die Zahl der intraläsionalen Kapillaren nimmt ab [11]. Es kommt zum stufenweisen Rückgang der Kapillaren, die durch fibroadipöses Gewebe ersetzt werden. Persistierende Kapillaren weisen die oben erwähnte verdickte Basalmembran und abgeflachte Endothelzellen ohne erkennbare mitotische Aktivität auf. Noch vorhandene größere Versorgungsgefäße können eine vaskuläre Malformation vortäuschen [11].

Immunhistochemische Marker der Involutionsphase sind TIMP-1, ein Inhibitor der Metalloproteinase, der vor allem in Perizyten und endothelialen Zellen nachgewiesen wird und dem eine Rolle in der Inhibition der Neovaskularisierung zugeschrieben wird, Clusterin/Apo J und Cytochrom b, Mastzellen, die ihre Wirkung indirekt über die Ausschüttung verschiedener antiangiogenetischer Faktoren wie TGF α/β und Interferon, die zur Downregulation der Angiogenese führen, entfalten, sowie bFGF (basic fibroblast growth factor), der zudem auch in der Proliferationsphase nachgewiesen werden kann [30, 32].

Hinsichtlich des Clusterin/Apo J erscheint nicht geklärt, ob dieses selber zur Regression führt oder, ob es durch die Prozesse der Apoptose induziert wird [35]. Eine Transkription des Gens des mitochondrialen Cytochrom b erfolgt vermehrt in der Phase der spontanen Regression, verglichen mit dem Zeitpunkt der Proliferationsphase oder mit Hämangiomen, die bereits die Involution durchlaufen haben. Auch bei einer Regression, die durch eine Steroidgabe induziert wurde, zeigt sich die vermehrte Transkription dieses Gens [36].

Mikroskopisch kennzeichnen Fibrose und Fetteinlagerungen die Involutionsphase. 3H-Thymidin lässt sich nur gering oder gar nicht mehr nachweisen. Das Endothel erscheint plump. Bei inkomplett abgelaufener Regression erscheinen Areale mit Nachweis endothelialer Proliferation in Koexistenz mit Arealen mit fibroadipöser Umwandlung [26].

Diese Phase im Lebenskreis des Hämangioms dauert länger als die Phase der Proliferation und kann mitunter 1-10 Jahre in Anspruch nehmen [23]. Obwohl alle Hämangiome der spontanen Involution unterliegen, so sind doch das Ausmaß der Regression und das kosmetische Endergebnis variabel [27]. So scheinen sich lokalisierte schneller als diffus infiltrativ wachsende Hämangiome [14] und jene Befunde der Lippe langsamer als an anderen Körperstellen zurückzubilden [17]. In etwa 20-40 % bleiben nach einer spontanen Regression des Hämangioms entstellende Hautveränderungen zurück [37, 38], vor allem dann, wenn es im Verlauf zu Ulzerationen gekommen war. Eine inkomplette Regression zeigen vor allem Hämangiome an den Lokalisationen Lippe, Oropharynx, Nase und Ohr, so dass hier oftmals eine chirurgische Intervention zur Korrektur entstellender Narben oder Deformitäten nötig wird [28]. Aber auch bei komplikationslos verlaufener Regression bleiben oftmals milde Veränderungen wie Teleangiektasien, atrophische Falten oder Farbveränderungen in diesem Bereich zurück [30]. Immerhin bilden sich etwa 60 % aller Befunde ohne kosmetische Deformierungen zurück [21]. Bis dato gibt es jedoch keine verlässlichen Faktoren z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Hämangiomgröße, Lokalisation, Vorhandensein bei Geburt, Proliferation oder klinisches Erscheinungsbild, die Rückschlüsse auf das kosmetische Outcome nach einer spontanen Regression zulassen [39].

1.1.5 Superfiziell vs. tiefer gelegene Hämangiome

Während die oberflächlich gelegenen Hämangiome aus einer Ansammlung teleangiektatischer Makulae oder Papulae in den oberflächlichen Schichten der Dermis bestehen, zeigen sich jene Hämangiome in den tieferen Hautschichten und der Subkutis mit erweiterten Gefäßkanälen und geringer Mitbeteiligung der darüber liegenden Hautschichten. Die tiefer gelegenen Hämangiome lassen sich komprimieren und haben einen gummiartigen Charakter. Bei der Inspektion erscheinen sie als schlecht abgrenzbare bläuliche Knoten, teilweise zeigen sie superfizielle sie drainierende Venen. Oberflächliche Hämangiome hingegen erscheinen erhaben, sind gut abzugrenzen und verändern ihre Farbe durch Palpation nicht. Während der Proliferationsphase kann das umgebende Areal blass erscheinen [28].

Wächst das Hämangiom in superfiziellen Hautschichten, verursacht die Proliferation der Zellen an dieser Lokalisation eine Erhabenheit der Haut, die eine purpurne Farbe annimmt. Beginnt das Wachstum hingegen in tieferen Schichten der Dermis oder auch subkutan, so erscheint das Hämangiom in einem bläulichen Farbton oder die darüber liegende Haut bleibt glatt und von normaler Farbe. Möglich ist auch, dass sie dilatierte Venen oder winzige Teleangiektasien aufweist [4¹⁰].

Unter 1 % aller Hämangiome liegen intramuskulär oder in tieferen Gewebeschichten [40]. Diese sind oftmals nur der Diagnostik mittels MRT zugänglich.

Von den viszeralen Hämangiomen ist die Mehrzahl in der Leber lokalisiert, aber auch Intestinum, Lunge oder ZNS können befallen sein [41]. Multiples oder fokales Vorkommen ist möglich. Fokale Läsionen bedürfen meist keiner Intervention, sollten aber, bis es zu einer Stabilisierung des Befundes kommt, monatlich sonographisch verlaufskontrolliert werden. Bis die Involution erfolgt ist, sind weitere Verlaufskontrollen in dreimonatigen Intervallen ausreichend [42].

Multifokale Hämangiome der Leber - meist betreffen sie Lobus dexter und sinister - bergen ein hohes Risiko für arteriovenöse Shunts, die durch die vermehrte Volumenbelastung zur Herzinsuffizienz führen können. In diesem Fall sollte zunächst eine medikamentöse Therapie der Hämangiome mit Steroiden erfolgen, andere interventionelle Therapieformen z. B. Embolisation oder chirurgische Resektion sollten erst bei einer Progression der Herzinsuffizienz in Betracht gezogen werden [42]. Die

¹⁰ S. 43.

Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz um mehr als das 20fache erhöht [43].

Kutane Hämangiome scheinen im Allgemeinen vor den hepatischen Manifestationen zu verschwinden, so dass die kutanen Läsionen ein guter Indikator für den Verlauf der hepatischen Hämangiome zu sein scheinen [42].

1.1.6 Risiken

Eine Komplikation, die im Lebenszyklus eines Hämangioms auftreten kann, ist die Ulzeration. Hierbei sind vor allem Lokalisationen mit starker mechanischer Belastung, z. B. anogenitale Region, Gesicht, Oberlippe, Bereiche mit hohem Knorpelanteil wie Ohr oder Nase, aber auch Hals und oberer Rücken betroffen [37, 44]. Auch scheint ein Zusammenhang zwischen der Größe des Hämangioms und der Gefahr einer Ulzeration zu bestehen. Kim, Colombo et al. fanden 2001 in einer Untersuchung heraus, dass 78 % der ulzerierenden Hämangiome größer als 6 cm² waren. Zudem hatten jene Hämangiome mit einer schnellen Proliferationsphase ein höheres Risiko zu ulzerieren [44].

Ulzerationen sind oftmals sehr schmerzhaft und erhöhen das Risiko einer Infektion oder Blutung. Eine mögliche Superinfektion des ulzerierten Hämangioms kann zu einer Osteomyelitis oder lebensbedrohlichen Sepsis führen [37]. Kommt es zu einer Ulzeration, sind die betroffenen Kinder meist sehr unruhig, es treten Probleme mit der Nahrungsaufnahme und Schlafprobleme auf [28]. Im Vordergrund steht die Wundversorgung z. B. mit einer Hautschutzcreme, antimikrobiellen Substanzen, Vaselinegaze und okklusiven Verbänden [44]. Bei einer Superinfektion kann zusätzlich mit lokalen oder oralen Antibiotika therapiert werden. Mikroorganismen, die sich in infizierten Hämangiomen nachweisen ließen, umfassen Staphylokokkus aureus, β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A sowie Enterobakterien aber auch Anaerobier und Mischinfektionen [45].

Ein weiterer wesentlicher Aspekt zur Behandlung ulzerierter Hämangiome ist die Schmerztherapie. Meist ist eine Bedarfsmedikation mit Paracetamol ggf. mit zusätzlicher Kodeingabe ausreichend. Lokal appliziertes Lidocain kann zudem schmerzlindernd wirken. Hier sollten die Eltern jedoch über die Maximaldosis von 3 mg/kg KG alle 3 Stunden unterrichtet werden [37].

Durch die Ulzeration kann es im weiteren Verlauf zu einer kosmetisch störenden Narbenbildung kommen. Werden Haarfollikel zerstört, kann dies mitunter im betroffenen Areal einen Haarausfall (Alopezie) zur Folge haben [30].

Eine Komplikation, die von Eltern oft gefürchtet wird, ist die Blutung. Diese tritt jedoch nur in seltenen Fällen auf. Vielmehr stellt die Blutung eher eine Komplikation von ulzerierten Hämangiomen oder jenen der Kopfhaut dar und kann gut mittels Kompression und gelegentlichem Einsatz blutstillender Produkte, wie z. B. Gelatineschwämmen (Gelfoam®, Pfizer AG), therapiert werden [28]. Nur selten kommt es zu schweren Blutungen, die einer notfallmäßigen Intervention bedürfen.

Eine weitere schwerwiegende Komplikation bei ausgedehnten Hämangiomen ist die kongestive Herzinsuffizienz, welche durch hohe Shuntvolumina bedingt ist und lebensbedrohlich für das Kind werden kann.

Eine weitere in früherer Literatur noch beschriebene Komplikation eines Hämangioms ist das Kasabach-Merritt-Syndrom (KMS). Dieses wurde erstmals im Jahre 1940 beschrieben. Es handelt sich hierbei um die Kombination aus Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie sowie einer lokalisierten Verbrauchskoagulopathie (disseminierte intravasale Gerinnung oder DIC). Essentielles Symptom ist bei diesem Syndrom die schwere Thrombozytopenie, die mit einem Verbrauch von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren einhergehen kann. Anders als bei der chronischen Verbrauchskoagulopathie, bei der es primär zu einem verminderten Fibrinogen und reduzierten Gerinnungsfaktoren im Plasma bei gleichzeitig erhöhten Fibrinolyseprodukten kommt. Mit Stillstand des Thrombozytenverbrauchs, kommt es zu einem schnellen Rückgang der Läsion und zur klinischen Besserung des Patienten [46]. Hinsichtlich der Pathogenese wird eine Aktivierung der Gerinnung innerhalb des Tumors mit anschließender Hyperfibrinolyse und dem sogenannten „Trapping“ der Thrombozyten in den pathologischen Gefäßen vermutet [47]. Seit der Beschreibung des ersten Falles im Jahre 1940 wurde jedes Kind mit einem vaskulären Tumor und gleichzeitig auftretender Thrombozytopenie unter diesen Begriff subsummiert und das Kasabach-Merritt-Syndrom wurde als mögliche mitunter lebensbedrohliche Komplikation eines Hämangioms aufgeführt. Heute besteht in der Literatur jedoch Konsens darüber, dass dieses Syndrom nicht mit den typischen infantilen Hämangiomen einhergeht. Vielmehr tritt das KMS im Zusammenhang mit dem kaposiformen

Hämangioendotheliom und dem „Tufted Angioma“ (Synonym: büschelartiges Hämangiom) auf [46, 48].

1.1.7 Mögliche Komplikationen und assoziierte Anomalien

Zwei Drittel aller Hämangiome befinden sich im Bereich des Kopfes und des Halses [2]. Je nach Lokalisation kann es zu verschiedenen Komplikationen in diesem Bereich kommen. Zudem sind verschiedenste Anomalien mit Hämangiomen in diesem Bereich assoziiert. Problematisch sind Lippe, Gesicht, Ohr und Nase, da Ulzerationen oder ein massives Wachstum des Hämangioms zu schwerwiegenden Deformitäten führen können. Werden im Bereich des behaarten Kopfes Haarfollikel durch Ulzerationen zerstört, kann dies zu einer Alopezie im betroffenen Areal führen [30]. Hämangiome im Bereich der Nase müssen regelmäßig verlaufskontrolliert werden, da Kinder in den ersten Monaten ihres Lebens durch die Nase atmen und die Nasenatmung durch ein großes Hämangiom beeinträchtigt werden kann [17]. Zudem besteht die Gefahr von Deformationen und damit verbundenen psychosozialen Problemen.

Intraorale Hämangiome können zu Sprachstörungen, Problemen bei der Nahrungsaufnahme, Atemwegsobstruktionen, Blutungskomplikationen, sowie Störung des knöchernen Wachstums mit folgender Kieferfehlstellung und Okklusionsstörung führen [49].

Tritt als mögliche Komplikation die Obstruktion des äußeren Gehörgangs, z. B. bei Hämangiomen der Parotisloge auf, kann dies wiederum zum Hörverlust führen, welcher sich aber nach Regression des Hämangioms verliert. Probleme entstehen erst dann, wenn die Obstruktion durch das Hämangiom über das erste Lebensjahr hinaus besteht und das Hörvermögen notwendig für das Erlangen des Sprachvermögens ist [4¹¹].

Hämangiome, die in der sog. Bartregion oder im oberen frontalen Bereich des Brustkörpers lokalisiert sind, gehen häufig mit einer Beteiligung der Trachea einher mit assoziierter subglottischer Beteiligung. Dies kann im Verlauf der Progressionsphase zu lebensbedrohlichen Atemproblemen führen. Erste Anzeichen hierfür können ein lautes Atemgeräusch, biphasischer Stridor, persistierende Hustensymptomatik, Heiserkeit, Zyanose oder Wachstumsprobleme sein [14, 28]. In diesen Fällen sollte zur weiteren Diagnostik eine Endoskopie erfolgen [14]. Meist treten Symptome, die durch ein

¹¹ S. 53.

subglottisches oder laryngeales Hämangiom hervorgerufen werden, in der 6. - 12. Lebenswoche auf [28].

Hämangiome, die periorbital wachsen, können zu Schwach- und Fehlsichtigkeit führen, da die optische Achse verlegt wird [4¹², 50]. Hier kann bei kleineren Kindern zunächst als therapeutische Maßnahme das Zukleben des gesunden Auges erfolgen. Bei älteren Kindern, bei denen diese Behandlungsform nicht mehr von Nutzen ist oder in Fällen, in denen die Schwachsichtigkeit nur mild ausgeprägt ist, können Atropintropfen, die ins gesunde Auge appliziert werden, eingesetzt werden [50]. Oftmals ist das sichtbare Areal eines periorbital wachsenden Hämangioms lediglich ein kleiner Anteil. Viele dieser Hämangiome wachsen tief in die Orbita hinein, was zu einer deutlich höheren Morbidität führt [50]. Intraorbital wachsende Hämangiome oder Hämangiomanteile können das Sehvermögen durch Kompression des Sehnervs selbst oder durch eine Kompression der ihn versorgenden Gefäße beeinträchtigen. [50]. Des Weiteren kann es zu einer Behinderung der Ausbildung des binokulären Sehens oder des Wachstums der Kornea mit Brechungsfehlern, Exophthalmus sowie Blepharoptosis (Herabhängen des Oberlides) oder gar einer Atrophie kommen - je nach Wachstum und Lokalisation des Hämangioms [4¹², 50, 51].

Beruhet die Fehlsichtigkeit auf einer durch das Hämangiom verursachten Anisometrie, so sollte eine Brille angepasst werden. Um Druckstellen am Hämangiom und damit verbundene Ulzerationen zu vermeiden, muss diese speziell an das Kind angepasst werden [50].

Zu bedenken ist bei periorbitalen Hämangiomen immer, dass bereits eine Beeinträchtigung des Sehens über eine Zeitdauer von zwei Wochen zu einem permanenten Defizit des Sehvermögens führen kann [28].

Hämangiome des Beckens oder in der perinealen Region können in seltenen Fällen mit urogenitalen oder anorektalen Anomalien assoziiert sein. Hierzu gehören Hypospadie, anteriorer oder vestibulärer Anus, imperforierter Anus und die Atrophie oder das Fehlen der Labia minora [52].

In der Lumbosakralregion gelegene Befunde können mit einer okkulten spinalen Dysraphie einhergehen, so dass bei Verdachtsfällen eine weitere Diagnostik mittels MRT erfolgen sollte [53].

¹² S. 51 f.

Hämangiome in der anogenitalen Region haben ein erhöhtes Risiko einer Ulzeration, einer Infektion sowie einer vermehrten Narbenbildung, ebenso neigen jene im Bereich der Lippe und des Oropharynx zu diesen Komplikationen, da diese Körperregionen erhöhter mechanischer und chemischer Belastung ausgesetzt sind, die zu Traumata führen können.

Zudem kann es bei den ulzerierten Läsionen zu vermehrten Schmerzen kommen, die den Einsatz von Analgetika und auch temporärer Lokalanästhetika - wie z. B. EMLA® (Wirkstoffe Lidocain und Prilocain, AstraZeneca GmbH, Wedel) - notwendig machen können. Die Heilung setzt hier langsamer ein als bei den nichtulzerierten Hämangiomen und eine Narbenbildung tritt in diesen Fällen häufiger auf [28].

Viszerale Hämangiome findet man vor allem in der Leber, aber auch im Intestinum, in der Lunge und im Gehirn [37, 41]. Sie führen zu einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Es kann zur Ausbildung einer Hepatomegalie kommen. Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die kardiale Insuffizienz aufgrund größerer arteriovenöser Shunts [28, 37]. Wie auch die kutanen Hämangiome unterliegen sie einer schnellen Proliferations- und spontaner Regressionsphase. Meist handelt es sich um multiple Befunde der Leber, wobei beide Leberlappen betroffen sind [37].

1.1.8 Mit Hämangiomen assoziierte Syndrome

Neben den Hämangiomen des Gesichtes, die in der sogenannten Bartregion lokalisiert sind und Hinweis auf ein laryngeales Hämangiom sein können, sollten auch andere große Gesichtshämangiome aufmerksam machen. Diese können mit dem sogenannten PHACE-Syndrom einhergehen. Das Akronym PHACE beschreibt eine Befundkonstellation aus Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube (**P**osterior fossa), dem typischen großen Gesichtshämangiom (**H**emangioma), arteriellen Fehlbildungen (**A**rterial anomalies), Aortenisthmusstenose (coarctatio der Aorta) und kardialen Fehlbildungen (**C**ardiac defects), Anomalien der Augen (**E**ye abnormalities) und selten auch Fehlbildungen des Sternums wie zum Beispiel ein gespaltenes Sternum oder eine supraumbilikale Raphe [18, 30]. Das PHACE-Syndrom tritt bevorzugt bei Mädchen auf [14, 30]. Daher wird ein möglicher x-chromosomal gebundener Erbgang mit Letalität des männlichen Geschlechts vermutet [14].

Bedingung zur Diagnosestellung ist zum einen das typische Hämangiom des Gesichtsbereiches sowie ein weiteres extrakutaner Merkmal dieses Syndroms, da die meisten Kinder mit PHACE-Syndrom nie alle der genannten Befunde aufweisen [54].

Bei etwa 75 % der betroffenen Kinder ist das Hämangiom frontobasal lokalisiert - mit oder auch ohne Beteiligung der maxillären und/oder mandibulären Region. Frontobasale Befunde scheinen hierbei mit einem höheren Risiko einer cerebralen oder cerebrovaskulären Anomalie einherzugehen [54].

Weitere Syndrome, die man in der Literatur im Zusammenhang mit Hämangiomen findet, sind Sturge-Weber-Syndrom, Klippel-Trenaunay-Syndrom und Kasabach-Merritt-Syndrom [46, 48]. Der letztgenannte Symptomkomplex wurde bereits in 1.1.6 behandelt und tritt nicht bei den typischen infantilen Hämangiomen auf.

Auch das Sturge-Weber-Syndrom und das Klippel-Trenaunay-Syndrom (KTS) gehen nicht typischerweise mit den klassischen infantilen Hämangiomen einher [55].

Beim Klippel-Trenaunay-Syndrom handelt es sich um eine kongenitale Fehlbildung mit Anomalien des kapillären, venösen und lymphatischen Gefäßsystems, einer Varikosis mit ungewöhnlichem Verteilungsmuster sowie einer Hemihypertrophie des Knochen- und Weichteilgewebes in Form von Extremitätenvergrößerungen. Die Varikosis breitet sich oftmals als Venenplexus beginnend vom lateralen und dorsalen Fuß in unterschiedlicher Distanz Richtung Oberschenkel und Gesäß aus („lateral venous anomaly“). Eine Geschlechterprädisposition gibt es nicht. Erstmanifestation ist im Säuglings- oder Kindesalter [55]. Zwar ist das Klippel-Trenaunay-Syndrom eine gutartige, dennoch jedoch progredient verlaufende Erkrankung, deren Behandlung vor allem auf die Therapie und Beherrschung ihrer Komplikationen, z. B. hämorrhagische und thrombotische Ereignisse, abzielt [56].

Das Sturge-Weber-Syndrom ist ein neurokutanes Syndrom und wird auch als meningiofaciale oder enzephalotrigeminale Angiomatose bezeichnet [57, 58]. Klinisch beschreibt dieses Syndrom einen im Innervationsgebiet des N. trigeminus lokalisierten Naevus flammeus, ein kongenitales Glaukom und bei 70 - 80 % der Fälle fokale, epileptische Anfälle oder fokale neurologische Symptome [57]. Etwa eine von 50.000 Lebendgeburten leidet unter einem Sturge-Weber-Syndrom, dessen kennzeichnende intrakranielle vaskuläre Anomalie die leptomenigeale Angiomatose ist. Weitere klinische Symptome dieser Erkrankung neben epileptischen Anfällen sind Glaukom, Kopfschmerzen, transiente schlaganfallähnliche Ausfälle, Verhaltensauffälligkeiten wie

Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivität sowie Entwicklungsverzögerung bis hin zu geistiger Retardierung. Hemiparese, Hemiatrophy und Hemianopsie können zudem kontralateral zur betroffenen Kortexseite auftreten [58].

1.1.9 Zeitpunkt der Manifestation

Bereits zum Zeitpunkt der Geburt kann ein Hämangiom sichtbar sein. In den meisten Fällen zeigt es sich erst einige Wochen nach der Geburt. Zuvor ist oftmals nur ein kleiner erythematöser Fleck vorhanden [27, 28]. Nach Literaturangaben scheinen 30 - 40 % aller Hämangiome bereits zum Zeitpunkt der Geburt vorhanden zu sein [11, 26]. Als Manifestationszeitpunkt von etwa 90 % aller Hämangiome gilt der erste Lebensmonat [2].

1.1.10 Psychosoziale Problematik

Vor allem solche Hämangiome, die gut sichtbar z. B. im Gesicht lokalisiert sind, können zu einer Reihe von psychosozialen Problemen führen. Das zum Zeitpunkt der Geburt meist lediglich als Precursorläsion zu erkennende Hämangiom beginnt nach der Geburt in die Proliferationsphase einzutreten, was bei den Eltern Ängste hervorrufen kann. Zum einen die Frage, um was es sich hierbei handelt, zum anderen die Angst, dass es nicht mehr aufhören wird zu wachsen. Oftmals beginnt ein Medizinmarathon. Hier liegt auch die Aufgabe der Ärzte, betroffenen Eltern Informationsmaterial an die Hand zu geben, das über das Wachstum dieser gutartigen Tumore aufklärt, über die damit verbundene spontane Regression, aber auch mögliche Komplikationen und Therapieoptionen, um Unsicherheiten und Ängsten zu begegnen.

Mitunter fühlen sich die Eltern schuldig am Aussehen des Kindes. Sie spekulieren darüber, ob bestimmte Nahrungsmittel, Alkoholika etc., die sie während der Schwangerschaft zu sich genommen hatten, oder gar verbotene Gedanken hierzu geführt haben könnten [59].

Ein Problem, dem betroffene Eltern ebenfalls gegenüberstehen, ist nicht nur die Sorge um das eigene Kind, sondern auch die Reaktionen des Umfeldes. Da Hämangiome das Erscheinungsbild eines Hämatoms imitieren können, führt dies unter Umständen zu falschen Verdächtigungen hinsichtlich von Kindesmisshandlungen [59, 60]. Die Eltern finden sich häufig starrenden Blicken oder unangenehmen Äußerungen durch Fremde,

teilweise jedoch auch durch die eigene Familie, ausgesetzt. Sie fühlen sich isoliert und mit ihrem Problem alleine gelassen. Dies kann u. U. dazu führen, dass Eltern vermeiden, ihr Kind in der Öffentlichkeit zu zeigen [59]. Dabei erscheint gerade die Unterstützung der Familie, aber auch der betreuenden Ärzte, von enormer Wichtigkeit. Auch der Kontakt zu anderen betroffenen Eltern kann hilfreich sein, da sich hieraus die Möglichkeit ergibt, Erfahrungen, Sorgen und Erlebtes auszutauschen und sich gegenseitig zu unterstützen [61].

In der Interaktion zwischen Eltern und Kind müssen die Eltern ihrem Sohn bzw. ihrer Tochter vermitteln, mit dem Anderssein in einer schönheitsbetonten Gesellschaft zurechtzukommen und auf kindgerechte Weise die Erkrankung erklären, ohne selbst in Gefahr zu geraten, sich aufgrund des Hämangioms und der damit verbundenen eigenen Ängste dem Kind gegenüber überprotektiv zu verhalten [62].

Aufgrund von Ängsten, das Kind könnte in der Schule gehänselt werden, möchten die meisten Eltern, dass das Hämangiom vor Eintritt in die Schule entfernt wird [59].

Interessanterweise zeigte eine Studie, in der man Eltern das Hämangiom ihres Kindes zeichnen ließ, dass diese die Größe des Befundes überschätzten [62]. Diese Tatsache spiegelt wider, für wie schwerwiegend Eltern einen solchen sichtbaren „Makel“ ihres Kindes wahrzunehmen scheinen.

1.2 DARSTELLUNG MIT RADIOLOGISCHEN METHODEN

Um die genaue Ausdehnung und Lokalisation eines Hämangioms, aber auch die Gefäßversorgung und Beziehungen zu relevanten Strukturen ausmachen zu können, muss sich der betreuende Arzt einer passenden bildgebenden Methode bedienen. Die primäre Bildgebung erfolgt zu Beginn oftmals mit Hilfe nichtinvasiver Methoden wie der B-Bild-Sonographie und kann durch die farbkodierte Dopplersonographie und ggf. die Magnetresonanztomographie erweitert werden. Aufgrund seiner Beschaffenheit ist das Hämangiom durch eine konventionell radiologische Darstellung nicht ausreichend zu beurteilen.

1.2.1 Konventionelles Röntgenbild

Im nativradiologischen Röntgenbild zeigt sich lediglich eine Tumormasse. Gelegentlich zeigen nativradiologische Bilder Erosionen benachbarter knöcherner Strukturen oder Regionen mit osteopenisch anmutender Herdsetzung bei sehr selten im Knochen lokalisierten Hämangiomen oder Vergrößerung der trabekulären Strukturen [63]. Typisch für Low-Flow-Hämangiome ist auf dem konventionellen Übersichtsfilm der Nachweis von Phlebolithen in den peripheren Weichteilen [63-65].

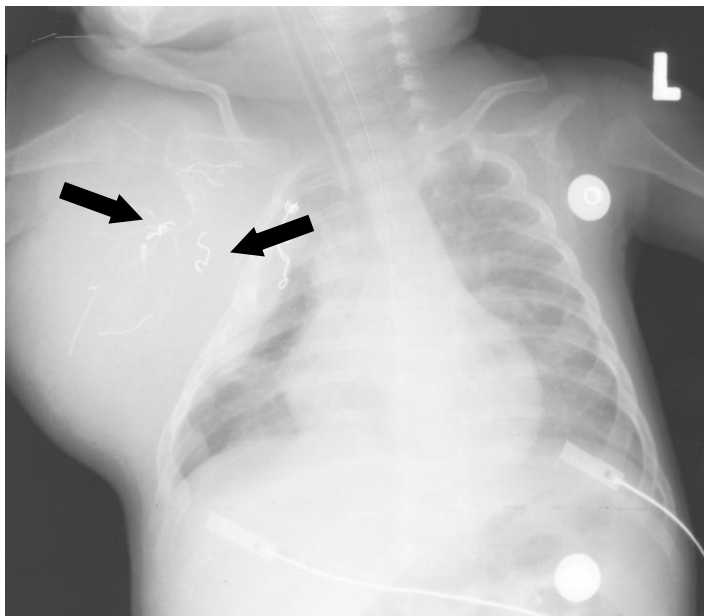


Abbildung 2 Röntgenaufnahme eines High-Flow-Hämangioms der rechten Axilla

Röntgenaufnahme eines High-Flow-Hämangioms der rechten Axilla mit hämodynamischer Relevanz. Bei Zustand nach Coilembolisation lässt sich das Embolisationsmaterial gut abgrenzen (schwarze Pfeile).

1.2.2 Sonographie

Der Ultraschall spielt in der bildgebenden Diagnostik für die Darstellung einer Raumforderung eine große Rolle. Er stellt ein beliebtes Untersuchungsverfahren dar, das zum einen nahezu überall zur Verfügung steht und zum anderen für den Patienten - anders als die Röntgenstrahlung - unschädlich ist. Die sonographische Bildgebung verschafft ohne größeren Aufwand eine erste Übersicht über die Ausdehnung und genaue Lokalisation des Hämangioms. Zudem lässt sich hiermit die nachbarschaftliche Beziehung zu anatomischen Strukturen in der Umgebung solcher Läsionen erfassen. Diese Darstellung kann zum einen als statisches Bild erfolgen, aber zum anderen auch als bewegtes Bild in Echtzeit. Die hochauflösende B-Scan-Sonographie eignet sich hierbei zur genaueren Bestimmung der Echotextur, der Größe und der Ausdehnung des Hämangioms, während die Farbduplexsonographie zudem Informationen zur Vaskularisation, zu Flussgeschwindigkeiten und Strömungsrichtungen liefert.

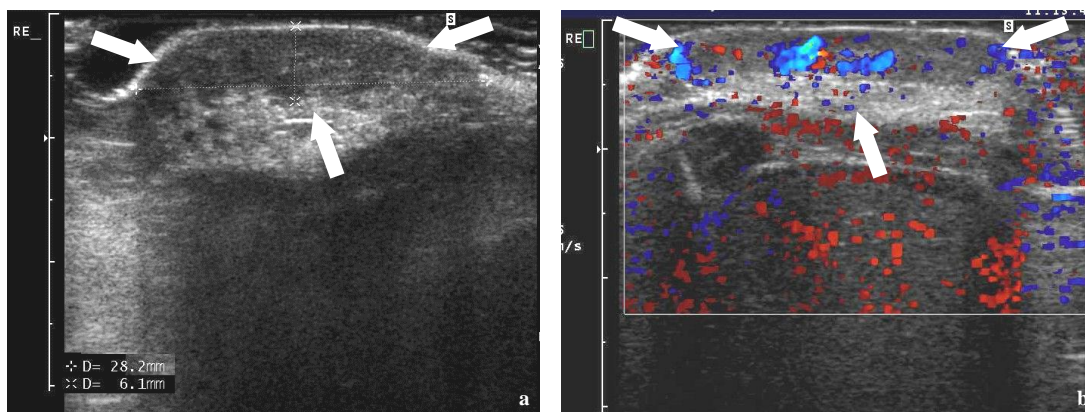


Abbildung 3 Kutan gelegenes High-Flow-Hämangiom am rechten Rippenbogen: Befund der B-Bild-Sonographie (a) und Dopplersonographie (b).

Ein Nachteil ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit bei erschwerten Schallbedingungen, z. B. Luft. Diese Tatsache spielt in der Beurteilung von Läsionen der Extremitäten eine untergeordnete Rolle, kann aber abdominal die sonographische Darstellung z. B. bei Meteorismus oder Steatosis hepatis stark einschränken. Desweiteren kann die Bildgebung eingeschränkt werden bei unruhigen oder schreienden Kindern. Letztlich ist dieses aber nicht nur ein Problem der Sonographie.

Schwierigkeiten in der Diagnostik verursachen jene Hämangiome, die entweder ein atypisches Erscheinungsbild aufweisen oder von der Lokalisation tiefer gelegen sind.

Hier ist eine Differenzierung zu vaskulären Malformationen mitunter nicht möglich. Dubois, Patriquin et al. zeigten 1998 in ihrer Studie, dass im normalen Graustufenbild die Gefäße eines Hämangioms nicht eindeutig erkennbar sind. Vielmehr zeigen diese gutartigen Tumore ein unterschiedliches Erscheinungsbild in der Grauskala. Mit Hilfe des Dopplersignals konnte ein Blutfluss bei hoher Gefäßdichte innerhalb des Blutschwammes nachgewiesen werden. Es erfolgte die Einteilung der Gefäßanzahl pro cm^2 des Dopplersignals. Es zeigte sich in dieser Studie, dass eine hohe Gefäßdichte ($> 5/\text{qcm}$) sowie ein Dopplershift > 2 kHz zur Diagnose eines Hämangioms führten. Die Sensitivität lag bei 84 %, die Spezifität war mit 98 % anzugeben [66]. In der Proliferationsphase zeigen Hämangiome eine hohe Gefäßdichte, im Dopplershift eine low resistance und variable Echogenität der Läsion, die sich aus einem dichtgepackten arteriovenösen Netzwerk mit hohem Fluss zusammensetzt [10, 17]. In der Regressionsphase zeigen sich die Hämangiome im Farbdoppler als hyperechogene Areale, was als Ausdruck des fibroadipösen Umbaus zu werten ist [14].

Auch kann der kontrastmittelverstärkte Ultraschall, der sich dem herkömmlichen farbkodierten Ultraschall in Bezug auf die Stärke der Durchblutung innerhalb eines Tumors überlegen zeigt, in der Differentialdiagnostik hilfreich sein [67].

Typisches Charakteristikum eines Hämangioms im Kontrastmittel-Ultraschall ist in der arteriellen Phase das diskontinuierliche noduläre Enhancement in den peripheren Anteilen des Tumors und die daran anschließende zentripetale Kontrastmittelaufnahme in den folgenden Phasen [68].

Leberhämangiome erscheinen typischerweise echodicht in der B-Bildsonographie. Schwierigkeiten bereiten atypische Befunde oder Riesenhämangiome, die eine inhomogene Binnentextur und Außenkontur aufweisen können [69]. Aufgrund der vielen Grenzschichten zwischen den Netzwerken aus mit Endothel ausgekleideten Gefäßkanälen zeigen kavernöse Hämangiome der Leber eine hohe Reflektivität, während die kapillären Leberhämangiome durch den zellulären Aufbau relativ hypoechogen erscheinen. Durch zunehmendes Shuntvolumen und Nekrosen, Thrombosen und auch Sklerosierung innerhalb des Hämangioms entstehen große Residualgefäße, so dass ein kavernöses Erscheinungsbild entsteht. Sonographisch erscheint das Hämangiom dann schließlich inhomogen oder hyperechogen [70]. Auch in der Diagnostik der Leberläsionen kann die kontrastmittelgesteuerte Sonographie von großem Vorteil sein, da sie wie kein anderes Verfahren die kleinen Gefäße innerhalb

des Tumors und auch deren Verteilungsmuster zur Darstellung bringt und somit die Diagnostik erleichtern kann [68]. Sonovue[®] (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz) konnte in einer Studie von von Herbay, Vogt et al. die Sensitivität hinsichtlich der Detektion von Hämangiomen von 78 % auf 100 % und die Spezifität von 23 % auf 92 % erhöhen [71]. Hierbei handelt es sich um Schwefelhexafluorid-Mikrobläschen. Diese sind im Blut nicht löslich und führen zu einer vermehrten Reflexion der Ultraschallwellen, so dass eine bessere Abgrenzung zum umgebenden Gewebe möglich ist.

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Die Sonographie ist bei superfiziellen Hämangiomen aufgrund der in 1.2.2 genannten Gründe das Mittel der Wahl zur Diagnostik und Beurteilung der Vaskularisation von Hämangiomen. Die Diagnostik tiefer gelegener Läsionen oder aber jene mit kritischen Nachbarschaftsbeziehungen sollte zudem mit Hilfe der MRT ergänzt werden, um die Gesamtausdehnung und die Nähe zu Nachbarstrukturen besser beurteilen zu können, was nicht zuletzt auch für eine eventuelle chirurgische Intervention von Bedeutung ist. Ein weiterer Vorteil der Magnetresonanztomographie gegenüber z. B. der Computertomographie oder der Angiographie ist die bessere Auflösung bei Weichteilgeweben.

Nachteile zeigt die MRT in der Unterscheidung zwischen zuführenden und abführenden Gefäßen, so dass die Diagnostik hier, z. B. vor einer geplanten Embolisierung des Hämangioms, durch eine Angiographie ergänzt werden sollte.

In T2-gewichteten Aufnahmen kommen Hämangiome signalreich mit läppchenartiger Konfiguration zur Darstellung. In den T1-gewichteten Aufnahmen liegt die Signalintensität dieser gutartigen Tumore zwischen denen von Muskel und Fett.

Befindet sich das Hämangiom in seiner Proliferationsphase, zeigt sich in der MR-Bildgebung eine lobulierte Tumormasse, die sich gut von umgebendem Muskelgewebe abgrenzen lässt. Während seiner Regression nehmen die fibroadipösen Infiltrationen innerhalb des Hämangioms zu. Diese erscheinen als Regionen mit hoher Signalintensität [17, 72, 73].

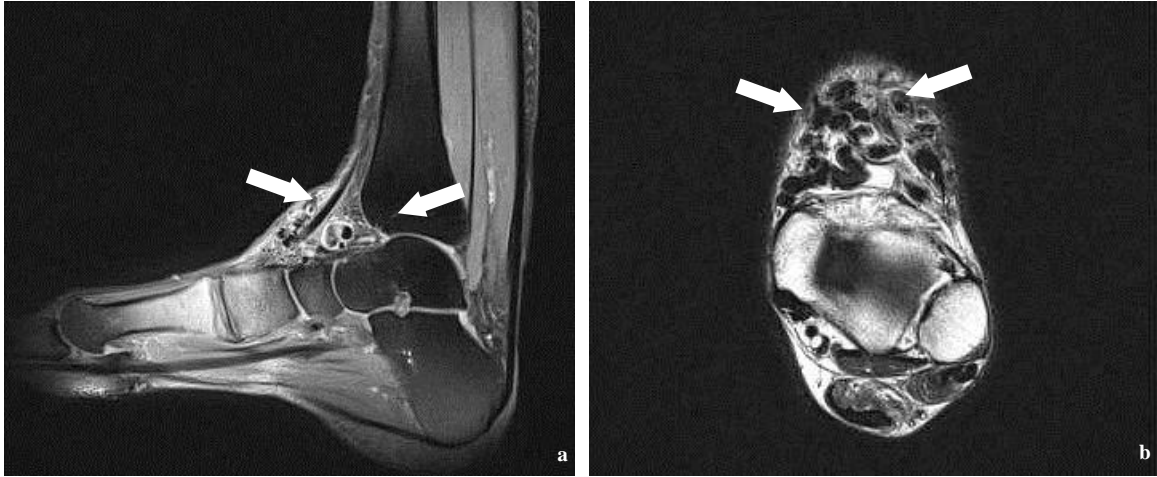


Abbildung 4 Darstellung eines Low-Flow-Hämangioms in der Magnetresonanztomographie

MRT-Befunde eines Low-Flow-Hämangioms. Es lassen sich gut die kavernös erweiterten Gefäße erkennen. (Sagittalebene – a, Axialebene – b)

Hämangiome der Leber zeigen sich in der MRT durchweg als gut abgrenzbare, kugelige Läsionen, die im Vergleich zum Lebergewebe in T1-gewichteten Aufnahmen hypointens und in T2-gewichteten Sequenzen stark hyperintens zur Darstellung kommen [42, 43]. Nach Gadoliniumgabe kommt es zu einer zentripetalen Kontrastmittelaufnahme. In der verzögerten kontrastmittelverstärkten Bildgebung zeigt sich eine homogene Kontrastmittelaufnahme, sofern keine Nekrosen innerhalb des Hämangioms vorliegen. Daraus folgend zeigt sich ein eher heterogenes Muster in der kontrastmittelunterstützten und auch in der nativen Bildgebung bei Thrombosierung, Nekrosen oder zentralen Gefäßräumen innerhalb des Hämangioms [43].

1.2.4 Computertomographie

Ein Nachteil der Computertomographie ist die Strahlenexposition für den Patienten sowie die potentielle Nephrotoxizität bei intravenöser Kontrastmittelgabe. Hierbei ist vor allem zu beachten, dass es sich bei diesem Patientenkollektiv aufgrund des Krankheitsbildes um meist recht junge Patienten handelt.

Hämangiome der Leber stellen sich in der nativen Bildgebung ähnlich wie andere Raumforderungen der Leber als uncharakteristisches, rundlich-ovales und hypodenses Areal dar. In einer Untersuchung von Lüning, Simon et al. 1987 stellten sich nach KM-Gabe noch zwei weitere Hämangiome dar, die in den nativen Aufnahmen nicht als

hypodenses Areal aufgefallen waren. Daher muss auch von einer isodensen Darstellung mancher Hämangiome in der nativen Darstellung ausgegangen werden. Inhomogenitäten der Läsionen im Präkontrastbild lassen sich am ehesten als regressive Veränderungen deuten [74]. Nach Kontrastmittel-Bolusapplikation weisen Hämangiome der Leber dann das sogenannte „Irisblenden“-Phänomen auf, d. h.: Nach initial peripherer Kontrastmittelanreicherung kommt es zu einer zentripetalen Ausbreitung mit nachfolgender Isodensität der Läsion [75-77]. In der Studie von Freeny and Marks erfüllten 55 % der untersuchten Hämangiome diese Kriterien [75], in einer Studie von Ashida, Fishman et al. waren es sogar 86 % [78]. Bei Säuglingen lässt sich dieses Phänomen jedoch nicht nachweisen, da sich ihre Hämangiome - anders als bei älteren Patienten - noch in einem frühen Stadium befinden und ein fibroadipöser Umbau noch nicht stattgefunden hat.

Mit Hilfe der Computertomographie lässt sich die Größe des Hämangioms gut bestimmen. Vorteile in der Bildgebung weist sie vor allem dann auf, wenn es um die Fragestellung einer Arrosion des Knochens durch das Hämangiom geht [22].

In der Proliferationsphase kommt das Hämangiom als homogene Masse mit einheitlicher KM-Aufnahme zur Darstellung. In der Involutionsphase stellt sich das Hämangiom bedingt durch den fibroadipösen Umbau als inhomogen KM-aufnehmender Tumor dar [17].

Leberhämangiome kommen - verglichen mit dem umgebenden Lebergewebe - im nativen Bild hypointens zur Darstellung. Multifokale Läsionen stellen sich kugelig mit homogener Dichte dar. Nach Kontrastmittelapplikation zeigt sich wie auch in der MRT-Darstellung eine zentripetale Anreicherung von peripher beginnend. Im verzögerten Scan reichert sich die Läsion homogen an. Fokale Läsionen erscheinen eher heterogen. Hier kommt es zu einer variablen Kontrastmittelaufnahme, die in der Regel zentripetal oftmals mit Aussparung des Zentrums selbst verläuft [43].

1.2.5 Angiographie

Das Hämangiom erscheint angiographisch als ein Areal mit Kontrastanreicherung in dilatierten Gefäßräumen [65]. Burrows et al. untersuchten 1983 die unterschiedliche Darstellung von Hämangiomen gegenüber vaskulären Malformationen mit Hilfe der Angiographie. Hämangiome stellten sich hierin zum einen als gut abgrenzbare Masse

(Tumor) dar und zeigten zum anderen eine intensive, persistierende Anfärbung des Gewebes mit lobulärem Muster [79]. Aufgrund der Gefäßstruktur innerhalb dieser benignen Tumore kommt es zu unterschiedlichen Darstellungen in der Angiographie.

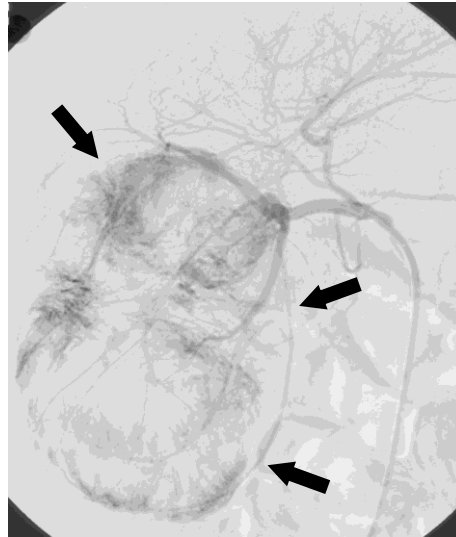


Abbildung 5 Angiographiefund eines High-Flow-Hämangioms der Leber (Volumen 135 ml)

Tabelle 3 Angiographische Einteilung von Leberhämangiomen nach Kassarian, Dubois et al. 2002 [80]

		Angiographische Charakteristika von Leberhämangiomen
Low-Flow	Typ 1	Frühe Kontrastmittelaufnahme mit anschließender Stagnation und Pooling des Kontrastmittels
High-Flow	Typ 2	Knötchen mit schnellem Flussmuster, frühe Füllung der Venen
	Typ 3	Arteriovenöse Shunts (arteriportale Shunts eingeschlossen)
	Typ 4	Portovenöse Shunts
	Typ 5	Arteriovenöse <u>und</u> portovenöse Shunts

Kassarjian, Dubois et al. untersuchten die unterschiedlichen Darstellungen von Leberhämangiomen mittels Angiographie und formten hieraus eine Klassifikation (vgl. Tabelle 3):

Typ 1 zeigte hier eine frühe KM-Aufnahme abnormer Gefäße mit anschließender Stagnation und Pooling des Kontrastmittels. Es zeigten sich weder arteriovenöse noch portovenöse Shunts, das Flussverhalten wurde als Low-Flow beschrieben (klassisches Hämangiom).

Typ 2 zeigte Knötchen mit einem schnellen Flussmuster (high-flow), frühes Füllen der Venen, direkte Shunts waren nicht darstellbar.

Hämangiome, die dem Typ 3 zugeordnet werden konnten, waren jene mit arteriovenösem Shunt (arteriportale Shunts eingeschlossen) wohingegen jene vom Typ 4 portovenöse Shunts zeigten. Typ 5 wies beides auf: arteriovenöse und portovenöse Shunts. Während Typ 1 Low-Flow-Charakteristika aufwies, zeigten die Typen 2 bis 5 High-Flow-Charakteristika [80].

1.3 THERAPIEMÖGLICHKEITEN

Wichtig vor Einleitung einer Therapie ist zunächst die richtige Diagnose. Diese kann vor allem dann Probleme bereiten, wenn sich das Hämangiom noch im Vorläuferstadium befindet, das heißt nicht ausgereift ist. In diesem Stadium ähnelt es oft einem Naevus flammeus oder Naevus anaemicus. Aufgrund der doch sehr unterschiedlichen Prognosen der einzelnen Veränderungen empfahl es sich vor Aufkommen der Propranololtherapie im Zweifel oft abzuwarten, bis das Hämangiom heranreift, bevor eine falsche Diagnose gestellt wird [81].

1.3.1 Abwartende Haltung

Hinsichtlich der abwartenden Haltung gibt es unterschiedliche Ansichten: Während die Kinderärzte sich mit einer Therapie aufgrund der spontanen Rückbildungstendenz der Hämangiome häufig zurückhalten, setzen sich Dermatologen für eine Frühtherapie ein. Gründe hierfür werden darin gesehen, dass umso bessere Ergebnisse erzielt werden können, je früher man in die Wachstumsphase eingreift und bevor das Hämangiom aufgrund seiner Größenzunahme in der Wachstumsphase kosmetische oder funktionelle Schädigungen verursacht hat. Zudem können selbst nach einer vollständigen Hämangiomregression kosmetische wie auch funktionell unbefriedigende Narben verbleiben [5]. In 10 % der Fälle gehört das Hämangiom der sogenannten aggressiven Gruppe an, die sich ständig weiter vergrößert und zu teilweise irreparablen Zuständen führt [2]. Auch gibt es bisher keine prognostisch verwertbaren Kriterien, die eine eventuelle spontane Regression anzeigen könnten [2]. Higuera, Gordley et al. schätzen, dass die Rückbildungsrate der Hämangiome mit ca. 10 % pro Jahr anzugeben ist und gehen davon aus, dass bei bis zu 50 % der Kinder Residuen wie Narben, Verfärbungen der Haut, Teleangiektasien, überschüssige Haut oder Atrophie zurückbleiben werden. Ein besonderes Risiko hierfür besteht bei sehr großen Hämangiomen, jene an Körperstellen mit hoher Verletzungsgefahr aufgrund von Ulzerationen und solche an Lippe, Nase oder Ohrmuschel [82].

Daher scheint eine abwartende Haltung lediglich in jenen Fällen sinnvoll, in denen es sich um kleine, flache und gut abgegrenzte Läsionen der Extremitäten, des Rumpfes oder des Skalps handelt. Bei exzessivem Wachstum, kosmetischer Problematik oder

funktioneller Einschränkung (z. B. Sehachse, Knorpel) ist die abwartende Haltung als eher kritisch zu bewerten.

1.3.2 Lasertherapie

Der Laser wird bereits seit mehr als 40 Jahren in der Therapie vaskulärer Fehlbildungen eingesetzt. Basis für eine effektive und sichere Therapie sind die Wellenlänge, die Pulsdauer und die Strahlenaufnahme (J/cm^2) [14].

Das Wirkprinzip, welches hinter dieser Therapieform steht, ist die Umwandlung der Laserenergie in Wärme. Wichtig ist hierbei, dass eine Wellenlänge emittiert wird, die vornehmlich vom Target absorbiert wird. Bei der Therapie von Hämangiomen ist daher eine Wellenlänge von Interesse, die bevorzugt von Hämoglobin absorbiert wird [14, 83]. Im Falle von Oxyhämoglobin oder reduziertem Hämoglobin liegt sie zwischen 700 und 1200 nm. Niedrigere Wellenlängen können bei stark pigmentierten Läsionen vom Melanin absorbiert werden (532 nm). Zu bedenken ist auch, dass eine höhere Wellenlänge tiefer ins Gewebe eindringen kann, während die kurzen Wellenlängen aufgrund ihrer niedrigeren Eindringtiefe für die Therapie oberflächlicher gelegenen Läsionen geeignet sind [83]. Daher wird Licht mit der Wellenlänge von 400 nm, bei dem die Absorption von Hämoglobin am höchsten ist, nicht in der klinischen Praxis genutzt, da es nur eine Durchdringung von 0,5 mm besitzt [14].

Die Strahlenexposition sollte zudem so gewählt werden, dass sie ausreicht, um das gesamte Gefäß auf mindestens 70 °C zu erwärmen [14].

Für das therapeutische Verfahren stehen verschiedene Laser zur Verfügung. Der CO₂-Laser eignet sich vor allem zur Hämangiomexzision oder -verdampfung. Bei einer Behandlung ausgedehnter Hämangiome müssen mitunter große Gewebdefekte in Kauf genommen werden, was dann nicht nur zu kosmetischen, sondern auch funktionell störenden Vernarbungen führt [5].

Häufig eingesetzt wird heute der Argon-Laser. Zugrunde liegendes Wirkprinzip dieses Lasers, der blaues und grünes Licht ($\lambda = 488$ nm und $\lambda = 515$ nm) emittiert, ist hierbei, dass sein Licht von Hämoglobin und Melanin absorbiert wird. Daher ist er sehr gut zur Behandlung von blutreichen und pigmentierten Läsionen geeignet [84]. Die Epidermis kann vom Laser gut durchdrungen werden. Der Laserstrahl wirkt durch die kurz getaktete Expositionszeit direkt auf die Gefäße und kann bei einem Lumen bis zu einem

Millimeter verwendet werden [85]. Durch das vom Laser emittierte Licht kommt es zur Induktion einer Vaskulitis, die zur Rückbildung des bestrahlten Areals führt. Nachteil dieses Lasers ist seine geringe Eindringtiefe von lediglich einem [84] bis zwei Millimeter, so dass seine Anwendung auf flache, oberflächlich gelegene Hämangiome beschränkt bleibt [5]. Während der Applikation sind kurze Expositionszeiten bei geringer Leistung zu beachten, um Koagulationsschäden der Haut zu vermeiden. Die Applikationsmuster sollten nicht konfluieren [85].

Der gepulste Farbstofflaser wurde speziell für die Therapie kutaner vaskulärer Läsionen entwickelt. Die Wellenlänge beträgt 585 nm bzw. 595 nm. Sein emittiertes Licht wird von Hämoglobin absorbiert, was zu einer selektiven Zerstörung der Blutgefäße führt. Es kommt zu einer Thrombosierung der vaskulären Kanäle ohne die Dermis zu zerstören [23]. Die Eindringtiefe liegt bei lediglich zwei Millimetern [85]. Daher eignet sich auch diese Laserart zur Therapie oberflächlicher Hämangiome. Wirkungslos ist er zudem bei Gefäßen mit einem Durchmesser von über einem Millimeter. Nach der Therapie kommt es zu einer lividen Verfärbung des therapierten Areals, die meist zwei Wochen bestehen bleibt und ähnlich dem Farbverlauf eines Hämatoms verblasst [85]. Durch die Therapie bedingte Nebenwirkungen sind Hypopigmentation, Narbenbildung und Atrophie [14].

Eine Therapie mit dem gepulsten Farbstofflaser ist vor allem bei hellhäutigen Patienten gut geeignet, da es bei dunkleren Hauttypen durch die Zerstörung von Melanozyten zu Hypopigmentationen kommen kann [14].

In diesem Zusammenhang zu nennen ist noch der KTP-Laser (Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser) mit einer Wellenlänge von 532 nm. Wie auch der Argonlaser und der blitzlampengepumpte Farbstofflaser eignet er sich zur Therapie oberflächlicher Hämangiome.

Ein großes Behandlungsspektrum bietet der Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser kurz Nd:YAG-Laser. Dieser Laser emittiert im nahen Infrarotbereich ($\lambda = 1064$ nm). Sein Licht wird deutlich stärker von Blut als vom umgebenden Gewebe absorbiert. Bedingt ist diese vermehrte Absorption im Blut durch eine starke Streuung des Laserlichts an zellulären Bestandteilen [85]. Auf diese Weise ist es möglich, Hämangiome einer Tiefe von fünf bis sechs Millimetern [84] bis hin zu ein bis zwei Zentimetern [23, 85] zu koagulieren. Bei hohen Expositionszeiten kommt es zudem zu einer gleichmäßigen Verteilung in der zu therapierenden Läsion. Daher eignet sich

dieser Laser auch zur Therapie tiefer gelegener Hämangiome oder Hämangiomanteile [23].

Die hohe Eindringtiefe des Lasers fordert aber auch entsprechend hohe Sicherheitsvorkehrungen und bestimmte Applikationstechniken, um Risiken zu minimieren. Eine spezielle Brille zum Schutz der Augen, welche besonders gefährdet sind, ist unabdingbar. Auch bei der endotrachealen Intubation bei Behandlung von Hämangiomen des Rachens und des Kehlkopfes sind spezielle Tuben zu verwenden. Wichtig ist auch, das dem Laserlicht exponierte Gewebe grundsätzlich zu kühlen, da die applizierte Nd:YAG-Laserstrahlung sonst umfangreiche, unkontrollierte Hitzeschädigungen der Haut bewirken kann. Hierfür eignen sich besonders Eiswürfel einer Schichtdicke von fünf Millimetern, die zur Vermeidung etwaiger Streuung keinerlei Einschlüsse - insbesondere keine Luftblasen - enthalten dürfen [85]. Die Eiswürfel werden teilweise unter Kompression direkt in den Strahlengang des Lasers gehalten. Durch die Kompression verringert sich der Gefäßquerschnitt und eine Eindringtiefe von einem Zentimeter kann erreicht werden, weil durch den geringeren Blutanteil in den oberen Schichten die Absorption verringert wird [85].

Die Anzahl der notwendigen Sitzungen richtet sich vor allem nach dem Kapillaranteil und der Lokalisation des Hämangioms sowie der darüber liegenden Dicke des Gewebes. Eine gute Befundansprache zeigen solche Läsionen mit einem niedrigen Kapillaranteil und solche der Schleimhaut, da diese direkt an das subepitheliale Gewebe grenzen und so das Licht des Lasers fast ungehindert zu den Hämangiomgefäßen vordringen kann. Insgesamt lassen sich so viele Hämangiome der Schleimhäute mit einer Anwendung gut behandeln, während bei jenen der Haut aufgrund der Abschwächung des Laserlichtes sowie des meist höheren Kapillaranteils mehrere Therapiesitzungen nötig sind [5].

Der Nd:YAG-Laser eignet sich zudem zur interstitiellen Applikation. Hierfür wird ein spezieller Teflonkatheter über ein venöses Punktionssystem eingeführt. Diese Lasertechnik führt dann zu einer kugelförmigen Koagulation. Auch endoskopisch lässt sich der Nd:YAG-Laser zum Beispiel bei endotrachealen Hämangiomen therapeutisch nutzen [85].

Da eine Therapie mit dem Nd:YAG-Laser sehr schmerzhaft ist, sollte die Therapie unter Anästhesie erfolgen.

Als generelle Nebenwirkung der Laserbehandlung können ein Erythem mit oder ohne zusätzliche Schwellung sowie lediglich eine Schwellung ohne erythematöse

Veränderung in den therapierten Bereichen auftreten. Außerdem kann es zur Narbenbildung, Hyperpigmentation oder einer Atrophie kommen.

1.3.3 Sklerosierung / Embolisierung

Bei der Sklerosierung werden Substanzen mit einer Nadel direkt in die Gefäße des Hämangioms injiziert. Diese Stoffe führen dann über einen Vasospasmus und eine lokal begrenzte Thrombusbildung zu einem Verschluss der Gefäße. Substanzen, die verwendet werden, sind z. B. Polidocanol [86], Ethanol [87] und Ethanolaminoleat [22]. Der Erfolg der Sklerosierung ist hierbei von der Kontaktzeit des Agens mit dem Endothel abhängig. Daher ist ein langsamer Blutfluss innerhalb der Gefäße von Vorteil [22]. Gefahren bergen arteriovenöse Fisteln in der Läsion selbst, die dazu führen können, dass das Agens in den arteriellen Umgebungskreislauf gelangt und hier Schäden anrichten kann. Nach der Injektion sollte zudem eine Kompression durchgeführt werden.

Nachteile der Methode sind Schmerzen während der Injektion des Agens, bisweilen partiell starkes Anschwellen der Läsion nach der Intervention und eine nicht unerhebliche Schädigung mit Nekrose und Thrombosierung des umliegenden Gewebes bei fehlerhafter Injektion.

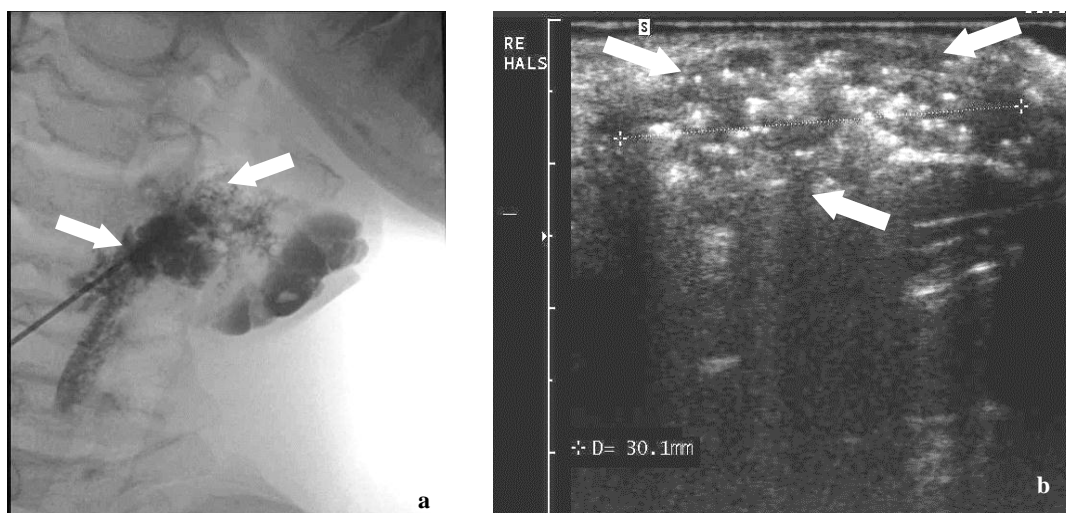


Abbildung 6 Sklerosierung eines Hämangioms des Halses

Bild a zeigt ein Hämangiom am Hals zum Zeitpunkt einer Sklerosierung, Bild b zeigt den sonographischen Befund nach der Behandlung



Abbildung 7 Sklerosierung eines Low-Flow-Hämangioms des Rückens (Kavernom)

Die Bildserie zeigt die Sklerosierung eines Low-Flow-Hämangioms des Rückens: Bild a und b zeigen den MRT-Befund (weißer Pfeil), Bild c zeigt, wie mit einer Kanüle (grauer Pfeil) das Hämangiom (weißer Pfeil) punktiert und anschließend sklerosiert wird.

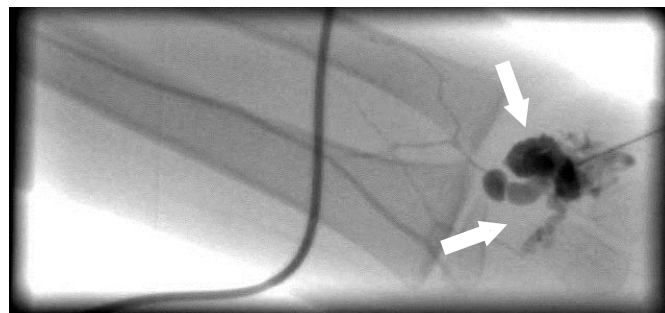


Abbildung 8 Sklerosierung eines Hämangioms im Bereich des Handgelenks

„Embolisation“ beschreibt den durch Fremdmaterial absichtlich herbeigeführten Verschluss von Gefäßen [88]. Bei dieser Therapieform werden die verwendeten

Substanzen über einen arteriellen Katheter, der unter angiographischer Kontrolle positioniert wurde, appliziert. Generell wird zwischen flüssigen Embolisationssubstanzen, wie z. B. Isobutyl-2-Cyanoacrylat (IBCA) und N-Butyl-2-Cyanoacrylat (NBCA), die bei Kontakt mit ionischem Material wie Blut polymerisieren, sowie reinem Ethanol (Alkohol) und den Festsubstanzen z. B. Polyvinylalkohol (PVA), Gelfoam®, Ethibloc® und Coils unterschieden [88, 89]. Durch diese Substanzen kommt es zur Aktivierung der lokalen Gerinnung, so dass Thromben entstehen, die zum Gefäßverschluss führen. Initial kann auch nach so durchgeführter Intervention eine Schwellung beobachtet werden. Im weiteren Verlauf kommt es - bei erfolgreicher Embolisierung - zu einer Größenregression. Oftmals sind hierzu mehrere Sitzungen notwendig. Der Hämangiomrest kann dann mittels chirurgischer Verfahren reseziert werden. Hierbei ist das Blutungsrisiko durch die vorangegangene Embolisierung reduziert.

Bei der superselektiven Embolisierung werden zunächst angiographisch alle zuführenden Gefäße erfasst. Hierbei muss sichergestellt werden, dass das Embolisationsmaterial nicht durch arteriovenöse Shunts direkt in den venösen Kreislauf gelangen kann. Die Embolie darf in keinem Fall retrograd in andere Arterien eingeschwenkt werden. Arterien, die die Versorgung anderer wichtiger Bereiche innehaben, wie beispielsweise die A. carotis interna, dürfen nicht embolisiert werden [90]. Vorteile dieses Verfahrens finden sich auch darin, das Blutungsrisiko bei einer chirurgischen Therapieentscheidung zu reduzieren, indem man eine präoperative Embolisierung durchführt. Dieses ist vor allem dann zu erwägen, wenn es sich um Hämangiome des Gesichtes oder der Weichteilgewebe des Mundes mit hohem Risiko einer ernsteren Blutung spontan oder intraoperativ handelt. Der chirurgische Eingriff sollte dann 7 bis 14 Tage nach der Embolisierung erfolgen [90].

Besonders günstige Effekte zeigen sich nach frühzeitiger Lasertherapie, bevor es zu einem signifikanten Wachstum des Hämangioms gekommen ist, bei Hämangiomen an Stellen mit hohem Komplikationsrisiko und in der Behandlung von Residuen nach spontaner Regression, wie z. B. Teleangiektasien oder Verfärbungen der Haut [17].

Besondere Vorsicht gilt bei Embolisierung oder Sklerosierung eines periorbitalen Hämangioms. Komplikationen, die durch den Eingriff entstehen können, sind zum einen eine unkontrollierbare Nekrose z. B. des Lides, Okklusion des falschen Gefäßes, Rückfluss von Embolisationsmaterial in den retinalen Blutfluss, die zur Blindheit führen

können [50]. Daher sollten in diesem Areal zur Behandlung eines Hämangioms primär andere Therapieformen gewählt werden.

1.3.4 Kryotherapie

Bei dieser Therapieform kommt es - wie der Name bereits impliziert - zu einer Vereisung des Hämangioms. Dieses kann zum einen mittels eines Kältesprays erfolgen, zum anderen kann die Vereisung mit Hilfe eines durch flüssigen Stickstoff gekühlten Stempels erfolgen. Der Vorteil der letztgenannten Methode liegt darin, dass zeitgleich eine Kompression auf die Läsion ausgeübt werden kann, so dass auch eine Therapie tiefer gelegener Anteile erzielt werden kann. Als mögliche Nebenwirkungen sind zu nennen: Exsudative Reaktionen und in wenigen Fällen Narbenbildung und Blutung [91] sowie selten eine hämorrhagische, bullöse Abhebung der Epidermis [92]. Postinterventionell und bei auftretender exsudativer Reaktion kann ein Pflasterverband mit einem antibiotikahaltigen Agens (z. B. Fusidinsäure in Cremegrundlage) angewandt werden [91, 92]. Michel et al. wiesen in ihrer Studie 1998 eine vollständige oder weitgehende (über 75 %) Rückbildung bei initialen und planen Hämangiomen von 68 % nach einer Sitzung mit dem Kryokontaktverfahren auf [91].

Durch die Kryotherapie kann die Einleitung der Regressionsphase und somit die Rückbildung des Hämangioms beschleunigt werden [92].

1.3.5 Operation

Ein operatives Vorgehen ist meist die letzte Therapieoption, da hier das Risiko intra- oder postoperativer Blutungen besteht. Zudem kommen operative Methoden dann zum Einsatz, wenn aufgrund einer vorangegangenen Therapie oder aber auch nach spontaner Involution des Hämangioms ein kosmetisch entstellendes Ergebnis oder eine funktionelle Einschränkung bestehen bleiben. Es empfiehlt sich aufgrund des Blutungsrisikos ein gutes intra- und postoperatives Monitoring.

Ein operatives Vorgehen sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn hierdurch keinerlei Organe gefährdet werden, wenn das zu erwartende chirurgische Resultat ästhetisch und funktionell gleichwertig oder besser ist im Vergleich zum Resultat einer spontanen Involution des Hämangioms und wenn eine entsprechende Überwachung des Patienten gewährleistet werden kann [22].

Kann ein Hämangiom mittels Lasertherapie nicht ausreichend im Wachstum gehemmt werden, sollte man die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung in Betracht ziehen. Gleiches kann auch bei Fällen gelten, bei denen eine interstitielle Lasertherapie zu einem Ödem führen würde, welches wichtige Strukturen, wie z. B. Larynx, gefährlich verlegen könnte [93].

Generell sollte man zwischen einem frühen und einem späten chirurgischen Vorgehen unterscheiden. Ein frühes chirurgisches Vorgehen sollte in jenen Fällen erfolgen, in denen akute Komplikationen beherrscht werden müssen. Hierzu gehören z. B. eine Verlegung der Sehachse oder des Gehörgangs oder eine Obstruktion des Larynx und jene Fälle, in denen das Hämangiom auf andere Therapieformen nicht anspricht oder rezidivierende Ulzerationen oder Blutungen auftreten. Große entstellende Hämangiome des Gesichtes führen nach spontaner Regression oftmals zu fibroadipösen Residuen, die dann chirurgisch reseziert werden müssen, so dass auch in solchen Fällen ein frühes chirurgisches Vorgehen diskutiert werden kann. Eine späte chirurgische Intervention ist nach Involution des Hämangioms indiziert, wenn es durch residuale Veränderungen zu kosmetischen Entstellungen durch Konturveränderungen gekommen ist. Zerstörte oder atrophische Hautbezirke können entfernt werden, um rezidivierende Ulzerationen zu vermeiden [17].

1.3.6 Glukokortikoidtherapie

Die Steroidtherapie ist eine weitere Therapieoption und stellt die Therapie der ersten Wahl bei komplexen Hämangiomen, z. B. schwerer Entstellung oder auch bei aufgetretener Herzinsuffizienz durch die Größe des Befundes, dar. Sie bietet die Möglichkeit einer systemischen und auch der lokalen Applikation, wobei die topisch verabreichten Glukokortikoide eine langsamere Wirkung erzielen als die intraläsional applizierten [37]. Zur intraläsionalen Applikation eignen sich z. B. Betamethason, Triamcinolon und Dexamethason. Die Gabe erfolgt intraläsional in Abständen von 6 bis 8 Wochen. Komplikationen, die bei topischer Applikation berichtet wurden, waren u. a. Verschluss der die Retina versorgenden Arterie mit nachfolgender Erblindung und Nekrose des Augenlides, Narben und Depigmentation [10]. Weitere Nebenwirkungen unter der lokal verabreichten Therapie sind Atrophie, Steroidakne, periorale Dermatitis, Hypopigmentation, Hypertrichiose und Superinfektion [38].

Zum Nebenwirkungsspektrum unter der systemischen Steroidtherapie gehören die Wachstumsverzögerung, cushingoider Habitus, Diabetes mellitus, Knochendemineralisierung, erhöhte Infektanfälligkeit wegen ihrer immunsuppressiver Wirkung, gastrointestinale Nebenwirkungen z. B. Ulkusbildung und Hypertonie.

In Untersuchungen von Lomenick, Bäckeljauw et al. zeigte sich hinsichtlich der Wachstumsverzögerung unter der Steroidtherapie, dass diese Kinder das Defizit nach Absetzen der Medikation wieder aufholten [94]. Gleiches konnten auch Williams et al. beobachten [27]. Auch einen negativen Effekt auf die Knochenmineralisation konnten Lomenick, Bäckeljauw et al. nicht nachweisen [94].

Aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen empfiehlt sich die zusätzliche Gabe eines Antazidums, um Komplikationen zu minimieren. Wegen der immunsuppressiven Eigenschaften der Steroide muss unter Umständen auch die Gabe eines Antibiotikums in prophylaktischer Dosierung und ggf. eines Antimykotikums erwogen werden. [30]. Zum weiteren Monitoring gehören regelmäßige Kontrollen von Blut-, Urin- und Blutzuckerstatus sowie Gewichts-, Längen- und Kopfumfangsmessungen [30].

Glukokortikoide wirken besonders günstig bei relativ kleinen, oberflächlichen Hämangiomen [38, 95]. Barrio und Drolet beschrieben 2005 eine Gesamtansprechrates von 84 % bei kutanen Hämangiomen unter oraler Steroidgabe [37]. Auch unter der intraläsional verabreichten Therapie kam es zu guten Erfolgen. Chen, Yeong et al. zeigten in einer Studie mit 155 Patienten mit Hämangiomen im Bereich des Gesichtes und des Halses eine Regression über 50 % der Läsionen unter intraläsionaler Steroidgabe in 85 % der Fälle. Vor allem die superfiziellen Hämangiome sprachen gut (80 %) auf die Therapie an [95]. Sloan, Reinisch et al. untersuchten die systemische Auswirkung der intraläsional verabreichten Steroidtherapie im Jahr 1989. Sie fanden heraus, dass weitere unbehandelte Hämangiome ihrer Patienten im Gegensatz zu jenen, die lokal behandelt wurden, keinerlei Regression zeigten, sondern im Gegenteil mitunter gar ein Wachstum dieser Läsionen auftrat [96].

Die Therapie mit Glukokortikoiden sollte in der Proliferationsphase beginnen. Empfehlungen für die Dosierung schwanken je nach Literaturangabe zwischen 2 und 5 mg/kg [97], wobei mit steigender Dosierung auch die Rate der Nebenwirkungen ansteigt. Die Therapie wird insgesamt über mehrere Monate weitergeführt und erfolgt als morgendliche Einzeldosis aufgrund des zirkadianen Rhythmus und um das Risiko einer Suppression der Nebenniere zu minimieren [82]. Daher sollte auch bedacht

werden, dass diese Therapie nicht abrupt abgesetzt werden darf, da es sonst zur sekundären Nebenniereninsuffizienz mit Symptomen wie Myalgien, Arthralgien und einem ausgeprägten Krankheitsgefühl kommen kann. Aufgrund der hierfür zugrundeliegenden bekannten Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nach Hochdosisglukokortikoidtherapie empfehlen manche Autoren vor Absetzen der Medikation auf Hydrokortison (zunächst 10 mg/m² KOF; bei Stress 40 mg/m² KOF) umzusetzen und diese dann langsam auszuschleichen, bis ein ausreichender Kortisolbasalspiegel am Morgen erreicht wird [30].

Trotz aller in der Literatur beschriebener Erfolge spricht nicht jedes Hämangiom auf diese Therapieform an. Erreicht man nach 8 bis 10 Tagen unter systemischer Glukokortikoidtherapie keine Regression des Hämangioms oder tritt ein Progress auf, gehen manche Autoren davon aus, dass von einem Nichtansprechen der Therapie gesprochen werden muss [30]. Auch zeigen etwa 30 % der durch Steroide therapierten Hämangiome ein erneutes Wachstum nach Reduktion der Medikation. In diesen Fällen sollte die Dosis erneut für zwei Wochen erhöht und anschließend wieder reduziert werden [10].

Auch scheint die Glukokortikoidtherapie bei viszeralen und Leberhämangiomen keinen oder kaum einen Effekt zu haben [10].

1.3.7 Interferontherapie

Interferon-alpha-2a gehört zu der Gruppe der Zytokine, die als lösliche Mediatoren an verschiedenen Regulationsmechanismen beteiligt sind. Interferon-alpha hat hierbei eine antitumoröse, antiproliferative, immunmodulierende und antiangiogenetische Wirkung und wird daher auch in der Therapie von bedrohlichen oder kosmetisch problematischen Hämangiomen eingesetzt. Als Nebenwirkungen unter der Therapie sind zu nennen Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis, Thyreoiditis, Krampfanfälle, depressive und psychische Veränderungen, periphere Polineuropathie [37, 98] und spastische Diplegie [99].

Interferon war bislang das Mittel der Wahl bei prognostisch ungünstigen und lebensbedrohlichen Hämangiomen, bei denen eine systemische Steroidtherapie versagt hatte [10]. Außerdem fand Interferon Anwendung, wenn es unter der Therapie mit

Steroiden zu Nebenwirkungen kam oder Kontraindikationen hinsichtlich einer längerfristigen Kortisontherapie bestanden [17].

Greinwald, Burke et al. konnten 1999 in einer Studie eine Ansprechrate auf die Interferontherapie bei lebensbedrohlichen Hämangiomen von 58 % erzielen. Zudem erschien ein Einleiten der Therapie in einem möglichst jungen Alter der Patienten als prognostisch günstiger für den Therapieerfolg. Als Grund hierfür gingen sie von einer Inhibition des endothelialen Wachstums als Wirkungsmechanismus des Interferons aus, welche zu einem besonders guten Ansprechen in der frühen Proliferationsphase führt [98]. Interferon führt zu einer langsameren Regression des Hämangioms als die Glukokortikoidtherapie und muss über Monate appliziert werden [10].

In diesem Zusammenhang ist jedoch zu bedenken, dass je jünger das Kind zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes ist, desto häufiger auch die Komplikationsrate unter der Interferontherapie zu sein scheint [98].

Interferon 2a und 2b wurden bereits zu therapeutischen Zwecken genutzt. Üblicherweise werden kutane Injektionen von ein bis drei Millionen Einheiten pro m^2 KOF und Tag verabreicht [10, 37], wobei eine stufenweise Dosiserhöhung bis zur genannten Zieldosis von drei Millionen U / m^2 täglich empfohlen wird [98].

Greinwald, Burke et al. konnten in einer Studie mit 19 entsprechend therapierten Patienten eine Regression von > 90 % bei 42 % der Patienten aufzeigen. Bei 16 % der Patienten kam es zu einer Regressionsrate zwischen 50-80 %, 26 % zeigten ein Ansprechen mit einer Regression von 20-40 %. Nonresponder, d. h. Regression unter 10 %, waren 16 % [98].

Indikationen zur Einleitung einer Interferontherapie sind, wie bereits oben erwähnt, der Befall vitaler Organe, Okklusion des Auges mit Visusverlust, Trachealstenose, Herzinsuffizienz, rezidivierende Ulzerationen, Infektionen oder auch schwere Blutungen sowie Versagen der Glukokortikoidtherapie [30].

Besonders wirksam scheint die Interferontherapie zu sein, wenn sie in einem frühen Alter des Kindes begonnen und über 9 bis 14 Monate fortgesetzt wird [17].

Die Wirkung des Interferons in vivo könnte auf einer indirekten Hemmung der Angiogenese über eine verminderte Produktion und Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren beruhen [30].

1.3.8 Betablocker

Die Therapie infantiler Hämangiome mit Beta-Blockern ist eine noch sehr neue Therapieform, die auf Beobachtungen von Léauté-Labrèze et al. in Bordeaux beruht. Im Juni 2008 veröffentlichte die Arbeitsgruppe aus Bordeaux erstmals ihre Zufallsentdeckung mit dem nichtselektiven Betablocker Propranolol in der Behandlung komplexer Hämangiome bei 11 Kindern im New England Journal of Medicine [100]. Ihre Entdeckung machten sie damals per Zufall: Ein Kind mit einem kapillären Hämangiom der Nase war mit Steroiden therapiert worden. Hierunter hatte sich das Hämangiom stabilisiert. Als Nebenwirkung der Therapie zeigte sich jedoch eine obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie, so dass im Alter von 4 Monaten eine Therapie mit dem Betablocker Propranolol eingeleitet wurde. Hierunter konnten Léauté-Labrèze et al. beobachten, wie das Hämangiom innerhalb kurzer Zeit abblaste und kleiner wurde. Da die Gruppe um Léauté-Labrèze auch bei einem weiteren Kind eine ähnliche Beobachtung machen konnten, behandelten sie noch weitere 9 Kinder, die komplizierte Hämangiome aufwiesen, mit Propranolol in einer Dosierung vom 2 mg/kg/Tag. Alle diese so therapierten Befunde zeigten ein Abblassen in den folgenden 24 Stunden und im weiteren Verlauf eine Größenreduktion der Hämangiome [100].

Auch Buckmiller et al. konnten gute Ergebnisse unter Propranolol in der Behandlung von Kindern mit trachealer Hämangiombeteiligung zeigen. Auch hier wurde der Beta-Blocker in der Dosierung 2 mg/kg/Tag, aufgeteilt in 3 Dosen, verabreicht [101]. Propranolol wird hierbei vorzugsweise verwendet, da mit diesem Präparat die meisten kinder-kardiologischen Erfahrungen vorliegen [102].

Der Therapiebeginn sollte so früh wie möglich während der Proliferationsphase erfolgen [103]. Um mögliche Nebenwirkungen überwachen zu können, sollte zu Beginn der Therapie ein Monitoring der Vitalzeichen und des Blutzuckerspiegels erfolgen. Initial sollte mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden, die dann bei guter Verträglichkeit bis zur Dosis von 2 mg/kg/Tag gesteigert wird [104]. Dies entspricht der von Léauté-Labrèze et al. verwendeten Dosierung [100].

Ist das Behandlungsziel erreicht, muss die Medikation ausgeschlichen werden. Kommt es in dieser Zeit erneut zu einem Wachstum des Hämangioms, wird mit der Gabe von Propranolol zunächst fortgefahren und das Weaning zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt [101].

Als mögliche Nebenwirkungen der Therapie gelten Bradykardie und Hypotension. Zudem könnte Propranolol die klinischen Merkmale einer Hypoglykämie maskieren [105]. Des Weiteren kann unter der Therapie mit einem Betablocker ein Bronchospasmus bei prädisponierten Kindern auftreten. Daher empfiehlt sich - wie vor jeder medikamentösen Einstellung - auch hier die ausführliche Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung zum Ausschluss von Kontraindikationen. Es empfiehlt sich ein Screening durch ein EKG, um Herzrhythmusstörungen z. B. einen AV-Block auszuschließen. Zudem sollte in Einzelfällen eine Echokardiographie erfolgen [101].

Bislang sind die exakten Wirkmechanismen von Propranolol in der Therapie infantiler Hämangiome noch nicht geklärt. Vermutet werden eine Vasokonstriktion, die zu einem schnellen Abblassen und Weicherwerden des Hämangioms führt, eine verminderte Expression von VEGF- und bFGF-Genen durch die Down-Regulation des RAF-mitogen-activated Protein Kinase Pathways, was die Volumenreduktion erklären könnte sowie eine Induktion der Apoptose in den kapillären Endothelzellen des Hämangioms [100].

Da es sich bei der Therapie mit Betablockern zur Behandlung von Hämangiomen noch um eine Off-Label-Therapie handelt, müssen die Eltern informiert und die Indikation eng gestellt werden.

Aus der Literatur ist uns bekannt, dass Frühgeborene häufiger von Hämangiomen betroffen sind als termingerecht geborene Kinder. Ein möglicher Erklärungsversuch könnte in folgender Tatsache begründet sein: Viele Mütter mit vorzeitig einsetzenden Wehen erhalten einen Wehenhemmer. Dieser ist in der Regel Partusisten (Fenoterol), ein Beta-2-Sympathomimetikum, welches u. a. einen gefäßerweiternden Effekt besitzt und somit quasi einen Gegenspieler zum Propranolol darstellt. Daher stellt sich die begründete Frage, ob das Verabreichen von Fenoterol bei diesen Kindern mitverantwortlich für das gehäufte Auftreten von Hämangiomen bei Frühgeborenen sein könnte [106].

1.3.9 Indikation zur Intervention

Zwar durchläuft eine Vielzahl der kindlichen Hämangiome eine spontane Regressionsphase, dennoch können ein Größenzuwachs mit ausbleibender Involution oder eine unvollständig ablaufende Rückbildung zu diversen kosmetischen und

funktionellen Problemen führen. Etwa 70 bis 90 % der Hämangiome durchlaufen eine spontane Involution [23, 107]. Bisher bestehen keine validen Kriterien, die voraussehen lassen, in welche Richtung sich das Hämangiom entwickeln wird. Letztendlich sollte die Indikation zur Intervention kritisch abgewogen werden. Wichtig in der Entscheidung für oder gegen eine Therapie sind hierbei die Größe, das Wachstums und die Lokalisation des Hämangioms sowie die Einstellung des Patienten und dessen Eltern. Welches Therapieverfahren eine Rolle spielen könnte, hängt auch davon ab, ob der Patient auf eine einmalige Behandlung (chirurgisch) drängt oder eine Behandlung über einen längeren Zeitraum (wie z. B. Lasertherapie oder eine Behandlung mit Glukokortikoiden) toleriert wird. Zu bedenken ist auch, dass das kosmetische Endergebnis eines Hämangioms nach spontaner Involution mitunter besser ist, als nach einer therapeutischen Intervention [23]. Den Hämangiomen im Kopf- und Halsbereich kommt hinsichtlich der Indikation zur Intervention eine besondere Rolle zu. Häufig sind diese nicht zuletzt ein psychosoziales Problem für die Betroffenen. Deutlich für alle sichtbar und teilweise auch sehr entstehend, bieten diese Läsionen eine Zielscheibe für Diskriminierungen und wie bereits unter 1.1.10 aufgeführt auch Unterstellungen [59, 60, 108].

Generell stellt sich die Frage, ob das Hämangiom lebensbedrohliche Komplikationen durch z. B. Obstruktion der Luftwege oder eine kardiale Herzinsuffizienz hervorrufen könnte, ob es wie oftmals im Gesicht periorbital, nasal oder an der Lippe zu permanenten Funktionseinschränkungen führen kann oder ob es ein hohes Risiko einer Ulzeration in sich birgt. Weitere Entscheidungsansätze zur Therapie können sein, ob das Hämangiom für das Kind sehr schmerzhaft ist, ob es ein Risiko für rezidivierende Blutungen birgt, wo es lokalisiert ist und ob das Risiko einer permanenten kosmetischen Deformität z. B. durch massives Wachstum besteht. Auch muss die Frage gestellt werden, ob das kosmetische und funktionelle Ergebnis einer Behandlung dem einer spontanen Regression überlegen ist.

Eine abwartende Haltung erscheint nach heutigem Kenntnisstand dann sinnvoll, wenn es sich um ein Hämangiom an einer Lokalisation ohne kosmetische oder funktionelle Problematik handelt, es keiner raschen Größenprogression unterliegt und bei solchen Befunden, die sich bereits in der Phase der Involution befinden [23].

2 DIE PATIENTEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Das Patientenkollektiv besteht aus Kindern und Jugendlichen, die sich im Zeitraum von Juni 1992 bis November 2003 mit der Diagnose „Hämangiom“ in der Abteilung für Kinderradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt hatten. Es handelt sich hierbei um 147 Patienten, die bei der Vorstellung in der Kinderklinik 1 bis 18 Jahre alt waren. Es handelte sich um 85 Mädchen und 62 Jungen. Fast 80 % diese Kinder waren bei der ersten Vorstellung in unserer Abteilung jünger als ein Jahr.

2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN

Eingeschlossen wurden in die Studie alle Patienten, deren Diagnose „Hämangiom“ mittels Sonografie und / oder MRT gestellt werden konnte.

2.3 SELEKTION DER PATIENTEN

Nach dem positiven Votum der Ethikkommission erfolgte die Selektion der Patienten mit Hilfe des **R**adiology **I**nformation **S**ystem RIS Medos anhand ihrer Diagnose. Anschließend wurden durch Sichtung der ambulanten wie auch - sofern vorhanden - der stationären Patientenakten alle weiteren relevanten und aufgenommenen Informationen ermittelt. Strittige Fälle und Verdachtsdiagnosen wurden ausgeschlossen. So konnten schließlich nach Durchsicht der Computerdaten und betreffenden Untersuchungsbefunde 147 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Jene Daten, die erfasst wurden, beschreiben:

- das Geschlecht des Patienten
- den Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Hämangiomart (High-Flow, Low-Flow), sofern dokumentiert
- die Größe des Hämangioms und dessen Lokalisation
- multiples oder solitäres Vorkommen
- die Flusseigenschaften
- die radiologische Diagnostik
- Wachstum (kutan, subkutan, intramuskulär, viszeral etc.)

- Therapie
- eine mögliche hämodynamische Relevanz
- Komplikationen
- Frühgeburtlichkeit
- einmalige Vorstellung des Patienten oder Verlaufskontrollen
- dokumentierte Endergebnisse

Ergänzend hierzu erfolgte in den meisten Fällen noch die Sichtung der radiologischen Befunde in Form von Sonographie-, MRT- oder CT-Bildern. Nach Durchsicht aller Akten und der radiologischen Befunde wurden zudem zur Vervollständigung der Daten an alle Eltern Fragebögen versandt, die den aktuellen Zustand des Befundes, die Patientenzufriedenheit und die erfolgten Therapien abfragten.

Die Daten der Patienten wurden anonymisiert; jeder Patient erhielt hierzu eine Nummer. Mehrere Befunde an einem Patienten wurden jeweils mit einer eigenen Ziffer benannt (z. B. 4-1, 4-2, 4-3 ...). Insgesamt bei 4 Kindern mit kutanen Hämangiomen wurde eine Hämangiomatose bzw. eine Hämangioendotheliose der Leber diagnostiziert. Diese Diagnosen wurden als ein Befund verschlüsselt.

Die Einteilung der Hämangiome erfolgte nach Lokalisation Kopf/ Hals, Extremität, Rumpf, Genital und Leber: Im Kopf-Hals-Bereich unterschieden wir zudem weiter in periorbitale Befunde und jene des übrigen Gesichtsbereiches sowie solche in der Mundhöhle lokalisierten Befunde - in unserem Kollektiv allesamt Hämangiome der Zunge. Zur Lokalisation Rumpf gehörten die Hämangiome von Brust und Rücken, Bauch, Gesäß und Flanke. Der Lokalisation Extremität wurden alle Hämangiome der Schultern, Arme, Hände, Beine und Füße zugeordnet.

In der Kinderradiologie der JLU unterscheiden wir Hämangiome nach radiologischen Kriterien in zwei Gruppen: Zum einen ist dies die Gruppe der Kavernome (auch als Low-Flow-Hämangiome bezeichnet). Diese stellen sich sonographisch mit weiten Gefäßräumen (kavernös) und einem langsamen Flussmuster dar, während jene der Gruppe der High-Flow-Läsionen zugeordneten Befunde enge Gefäßlumina (kapillär) und ein schnelles Flussmuster aufweisen. Letztere sind jene Hämangiome, die nach neueren Erkenntnissen mehrheitlich auf eine Betablockertherapie gut ansprechen. Diese neuere Therapieform soll jedoch nicht Bestandteil der Datenauswertung sein.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse im gesamten Kollektiv vorgestellt. Anschließend erfolgt eine Aufteilung des Kollektivs in jene Patienten mit einem Befund und solche mit multiplen Befunden.

2.4 ANGEWANDTE THERAPIEN

Die angewandten Therapien waren neben der abwartenden Haltung vor allem die Sklerosierung und Embolisierung, Lasertherapie sowie Operation. Ferner wurde mittels Kryotherapie, Glukokortikoiden, Interferon und Kompression therapiert.

3 ZIEL DER STUDIE

Ziel der Studie war es auszuwerten, welche Therapiemethoden bislang zur Behandlung infantiler Hämangiome zum Einsatz gekommen sind, bevor Léauté-Labrèze et al. in Bordeaux die Wirksamkeit des Betablockers Dociton zur Therapie kindlicher Hämangiome entdeckten. Der Erfassungszeitraum unserer Daten liegt zwischen Juni 1992 und November 2003. Eingeschlossen wurden alle Kinder, bei denen in diesem Zeitraum die Diagnose eines kutanen oder viszeralen Hämangioms in der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität in Gießen (heute: Universitätsklinikum Gießen und Marburg) gestellt worden waren.

4 ERGEBNISSE

4.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Insgesamt konnten von den im Zeitraum Juni 1992 bis November 2003 in der Kinderradiologie der JLU vorgestellten Kindern 147 Patienten mit einer Gesamtzahl von 211 dokumentierten Befunden in die Studie eingeschlossen werden. Unter den Probanden waren 62 Jungen (42,2 %) und 85 Mädchen (57,8 %). Das Geschlechterverhältnis ist damit geringfügig zuungunsten der weiblichen Seite verschoben (1,4: 1).

Im Erfassungszeitraum unserer Daten wiesen von den in die Studie eingeschlossenen Patienten 108 Kinder (73,5 %) lediglich ein Hämangiom auf, während bei 39 Patienten (26,5 %) multiple Befunde dokumentiert worden waren. Die Zahl der benannten und einzeln dokumentierten Befunde lag in dieser Gruppe zwischen 2 und 9 Befunden. 2 Patienten zeigten eine Hämangiomatose der Leber und 2 Patienten zeigten eine Hämangioendotheliose der Leber. In allen 4 Fällen waren weitere kutane Manifestationen dokumentiert worden.

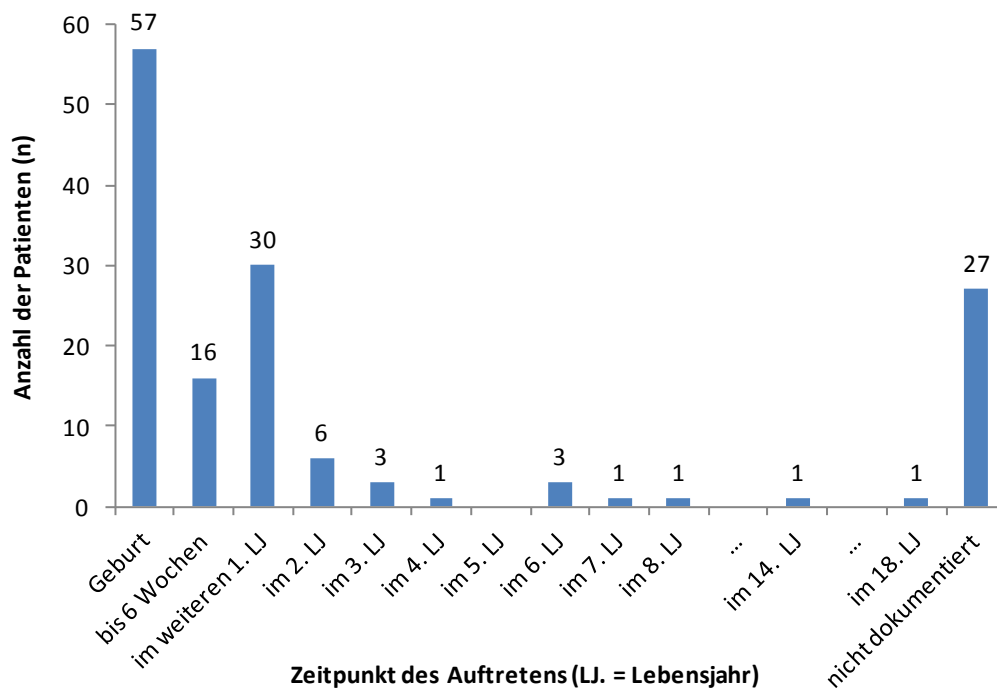


Abbildung 9 Alter bei Diagnosestellung - Patientenkollektiv

Bei den 147 Hämangiopatienten konnte in 27 Fällen (18,4 %) nicht mehr nachgewiesen werden, wann erstmals der Befund aufgetreten war. Von den übrigen 120 Patienten (81,6 %) wurden bei insgesamt 57 Kindern (38,8 %) bereits zum Zeitpunkt der Geburt ein oder mehrere Befund(e) nachgewiesen. Bei 15 Kindern (10,2 %) erfolgte die Erstmanifestation in den ersten 6 Lebenswochen und in weiteren 31 Fällen (21,1 %) im weiteren 1. Lebensjahr. Im 2. Lebensjahr wurde in 6 Fällen (4,1 %) und im 3. Lebensjahr wurde bei 3 Kindern (2 %) erstmalig ein Hämangiom dokumentiert. In je einem weiteren Fall erfolgte die Dokumentation des Befundes im 4., 7., 8., 14. und 18. Lebensjahr des jeweiligen Kindes (je 0,7 %). Bei 3 Kindern wurde das Auftreten eines Hämangioms bzw. mehrerer Hämangiome im 6. Lebensjahr (2 %) dokumentiert.

Zur Diagnostik der einzelnen Befunde wurde primär die Sonographie herangezogen, die bei 120 Befunden (56,9 %) durch die Dopplersonographie ergänzt wurde. Bei 45 Patienten (21,3 %) wurde zusätzlich eine MRT-Untersuchung zur genaueren Darstellung durchgeführt. In 2 Fällen (0,9 %) wurde eine Computertomographie (CT) und bei 15 Patienten (7,1 %) eine Angiographie zur weiteren Diagnostik und genauen Lokalisation der Befunde durchgeführt.

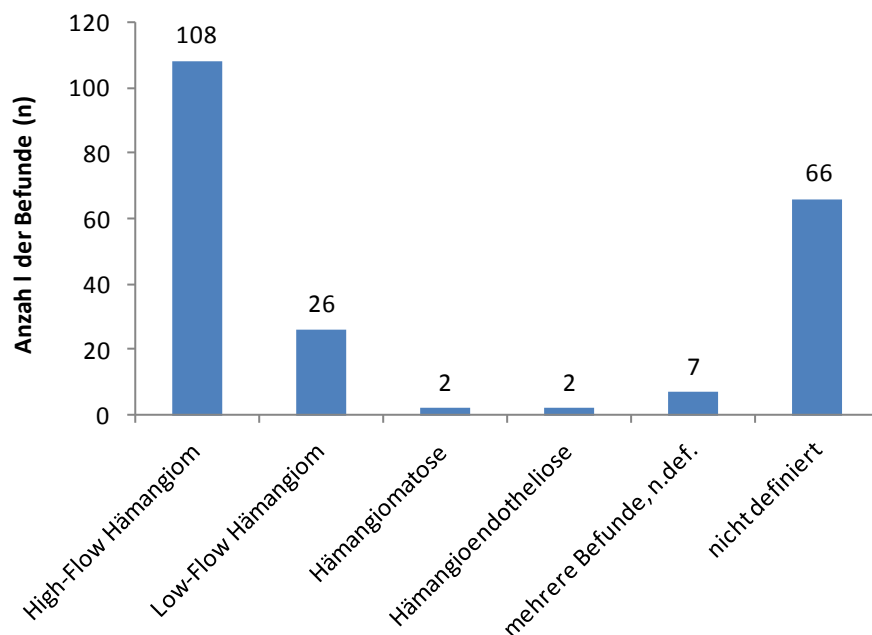


Abbildung 10 Diagnosen - Patientenkollektiv

Von 211 einzeln dokumentierten Befunden wurden 108 (51,2 %) nach den genannten Gießener Kriterien als High-Flow-Hämangiome klassifiziert. Weitere 26 Hämangiome (12,3%) wurden der Gruppe der Low-Flow-Läsionen zugeordnet. In jeweils 2 Fällen (0,9 %) wurde bei Kindern mit kutanen Hämangiomen zudem eine Hämangiomatose bzw. Hämangioendotheliose der Leber diagnostiziert. 73 (34,6 %) der dokumentierten Befunde waren in den Aufzeichnungen vom Untersucher nicht näher klassifiziert worden. Als Gründe sind hierfür die nur geringe Größe oder auch eine fehlende Relevanz (z. B. Nebenbefunde, Zufallsbefunde) zu nennen. Unter diese 73 Befunde fielen 66 solitäre Hämangiome (31,3 %) sowie 7 Befunde (3,3 %), die als „mehrere kleinere Hämangiome“ (keine Hämangiomatose) beschrieben worden waren. (vgl. Abbildung 10)

Gut ein Drittel, nämlich 72 Hämangiome (34,1 %), befanden sich im Kopf- und Hals-Bereich. In diesem Bereich unterschieden wir zwischen periorbital gelegenen Hämangiomen, jenen im restlichen Gesichtsbereich lokalisierten Befunden und solchen Befunden der Mundhöhle und Zunge. In unserem Kollektiv waren 10 Hämangiome (4,7 % aller Befunde) im periorbitalen Bereich, also potentiell gefährdend für die visuelle Wahrnehmung des Kindes, gelegen. Weitere 37 Befunde (17,5 % aller Befunde) waren im restlichen Gesichtsbereich lokalisiert. 3 Hämangiome (1,4 % aller Befunde) betrafen die Zunge und stellten somit eine potentielle Gefährdung für die Sprachentwicklung, die Nahrungsaufnahme, aber auch die Atmung dar.

Am Körperstamm (Rumpf) waren 54 Hämangiome (25,6 %) sowie 61 Hämangiome (28,9 %) an den Extremitäten lokalisiert. Im Genitalbereich wurden 2 Hämangiome (0,9 %) im gesamten Kollektiv beschrieben. Weitere 3 kutane Befunde waren hinsichtlich ihrer Lokalisation in den vorhandenen Daten nicht genauer beschrieben. In der Leber fanden sich insgesamt 19 Befunde (9 %), davon waren je 2 als Hämangiomatose bzw. Hämangioendotheliose vom Untersucher klassifiziert worden (vgl. Abbildung 11).

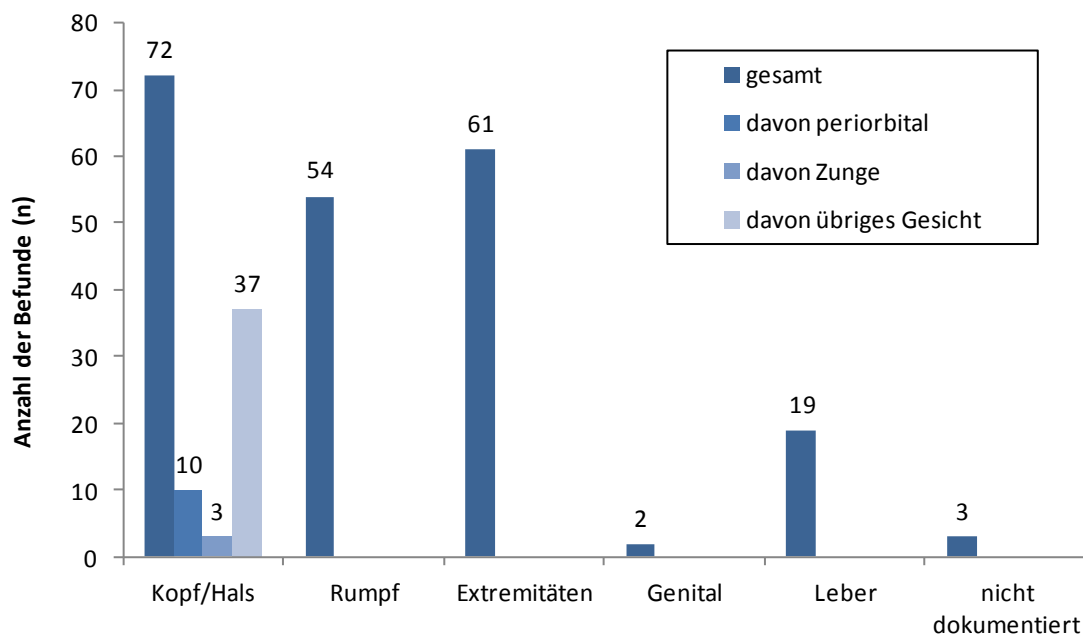


Abbildung 11 Lokalisation - Patientenkollektiv

Von den 19 Patienten mit Leberbefunden hatten 8 Kinder (42,1 %) Hämangiome der Haut, d. h. in unserem Kollektiv mit insgesamt 136 Patienten mit kutanen Manifestationen wiesen 8 Patienten zudem Befunde der Leber auf. Das entspricht einem Anteil von 5,9 %. Bei den genannten 8 Leberbefunden mit gleichzeitig auftretenden kutanen Manifestationen handelte es sich in je 2 Fällen um eine Hämangiomatose bzw. Hämangioendotheliose, in weiteren 3 Fällen um mehrere Hämangiome, die definitionsgemäß noch nicht als Hämangiomatose gewertet wurden, und in einem Fall um ein solitäres Low-Flow-Hämangiom des rechten Leberlappens mit einer Größe von etwa 4,4 x 6,3 x 5,9 cm (etwa 164 ml) bei einem sechs Monate alten Mädchen. Aufgrund einer Größenzunahme und der wegen des hohen Shuntvolumens konsekutiven Herzinsuffizienz erfolgte bei diesem Kind eine Embolisation, die zu einer Volumenreduktion des Hämangioms auf 25 ml führte. Diese Patientin wies zudem ein High-Flow-Hämangiom der Ohrmuschel auf (*Pat.-Nr. 121*).

Bei den Patienten, bei denen mehrere Hämangiome der Leber dokumentiert worden waren, handelte es sich um ein frühgeborenes Mädchen (30. SSW), einen frühgeborenen Jungen (29. SSW) und ein termingerecht zur Welt gekommenes Mädchen. Alle drei Patienten hatten weitere kutane Hämangiome. Keiner dieser drei Leberbefunde führte zu einer hämodynamischen Insuffizienz.

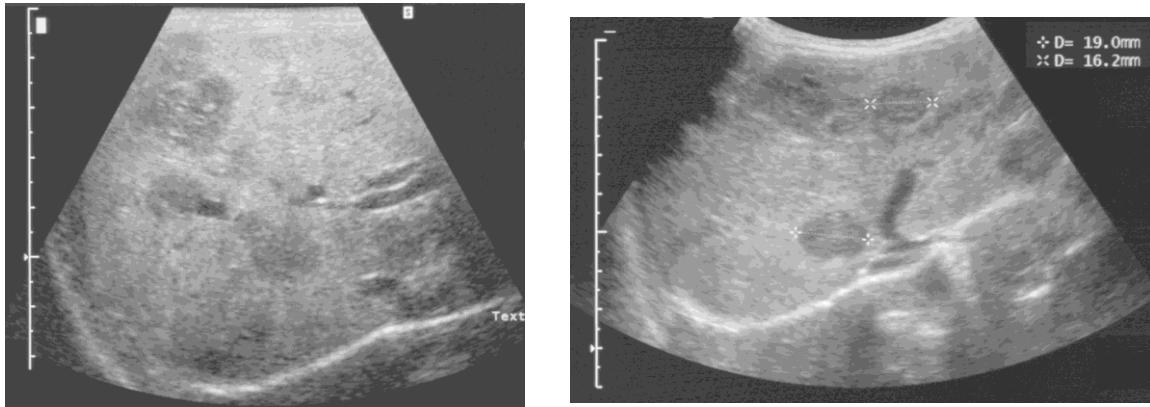


Abbildung 12 Hämangiomatose der Leber

Die Diagnose einer Hämangiomatose wurde bei 2 Mädchen gestellt, die zwei bzw. drei weitere kutane Manifestationen aufwiesen. In beiden Fällen kam es ohne therapeutische Intervention zu einer Regression der Befunde. Auch kam es im Verlauf bei beiden Mädchen zu keiner kardialen Insuffizienz.

Bei zwei weiteren Mädchen wurde perinatal bzw. in den ersten vier Lebenswochen die Diagnose einer Hämangioendotheliose gestellt. Zudem wurden bei beiden Mädchen drei bzw. vier weitere kutane Hämangiome dokumentiert. Bei letztgenannter Patientin zeigte sich eine Hepatomegalie und aufgrund des hohen Shuntvolumens trat eine Herzinsuffizienz auf. Es erfolgte eine Therapie mit Cortison und Interferon, die wegen eines Infektes beendet werden musste. Insgesamt konnte jedoch eine gute Rückbildung des Befundes in der magnetresonanztomographischen Bildgebung nachvollzogen werden (*Pat.-Nr.4*, Vgl. Abbildung 13).



Abbildung 13 Hämangioendotheliose der Leber

Bei der anderen Patientin zeigten sich Parenchymnekrosen der Leber und durch das hohe Shuntvolumen kam es zu einer hämodynamischen Insuffizienz. Embolisierung und Interferontherapie zeigten keinen Erfolg. Eine Lebertransplantation wurde notwendig. Der Patientin geht es heute gut (*Pat.-Nr. 81*).

Bei jenen Befunden der Leber, die sich ohne eine kutane Mitbeteiligung darstellten, handelte es sich bei zwei Befunden um High-Flow-Hämangiome, die weiteren neun Hämangiome wurden nicht näher klassifiziert. Lediglich eines der High-Flow-Hämangiome des rechten Leberlappens wurde bei einer Größe von 64 x 60 x 67 ml (135 ml) embolisiert. (*Pat.-Nr.154*) Alle anderen Befunde wurden keiner Therapie zugeführt.

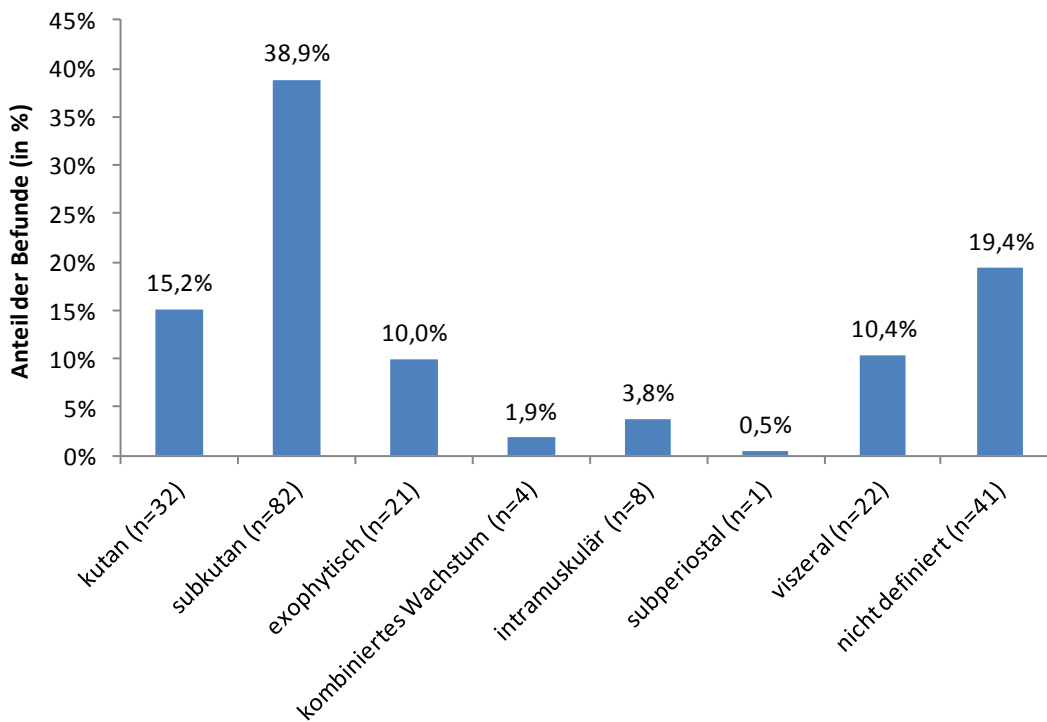


Abbildung 14 Wachstumsverhalten - Patientenkollektiv

Ein Großteil der Hämangiome (n=82) zeigte ein subkutanes Wachstum (38,9%), exophytisch wuchsen 21 (10,0%) und kutan 32 (15,2%) der dokumentierten Hämangiome. Intramuskulär wurden insgesamt 8 der Befunde (3,8%) dokumentiert. Ein kombiniertes Wachstumsmuster wiesen 4 weitere Hämangiome (1,9%) auf. Als viszeral wachsend wurden insgesamt 22 der Befunde (10,4%) zugeordnet. Hierunter fielen jene Befunde der Leber und jene Hämangiome, die in der Zunge lokalisiert

waren. Bei den übrigen 41 Befunden (19,4 %) gab es in den Patientenakten keine Dokumentation des Wachstumsmusters. Hierbei handelte es sich um kleinere Nebenbefunde. (vgl. Abbildung 14)

Hinsichtlich eines Follow-up der Patienten in der Kinderradiologie der Uni Gießen stellten wir fest, dass etwas mehr als die Hälfte der 147 Patienten, und zwar 77 Kinder (52,4 %), eine oder mehrere Verlaufskontrollen erhielten, während in 70 Fällen (47,6 %) der im Zeitraum zwischen Juni 1992 und November 2003 vorgestellten Patienten eine einmalige Konsultation erfolgte.

Bei den 77 Patienten mit Follow-up, variierten die Beobachtungszeiträume zwischen einem Minimum von 2 Tagen bis hin zu einem Maximum von 8,5 Jahren. Im Median erfolgte eine Verlaufskontrolle über 5,9 Monate, der Mittelwert war mit 15,2 Monaten anzugeben.

Bei 143 (67,8 %) der insgesamt 211 dokumentierten Befunde hatte man sich für eine abwartende Haltung entschieden. Diese Kinder erhielten keine Therapie. Die übrigen 68 Befunde (32,2 %) wurden mit bis zu vier verschiedenen Therapieformen behandelt. 37 Befunde (17,5 %) erhielten hierbei eine, 24 Befunde (11,4 %) zwei und 6 Befunde (2,8 %) 3 verschiedene Therapieformen. Lediglich in einem Fall (0,5 %) erfolgten 4 verschiedene therapeutische Maßnahmen. Insgesamt fanden hier 107 Therapien Anwendung (1,6 Therapien je behandeltem Befund, vgl. Abbildung 15).

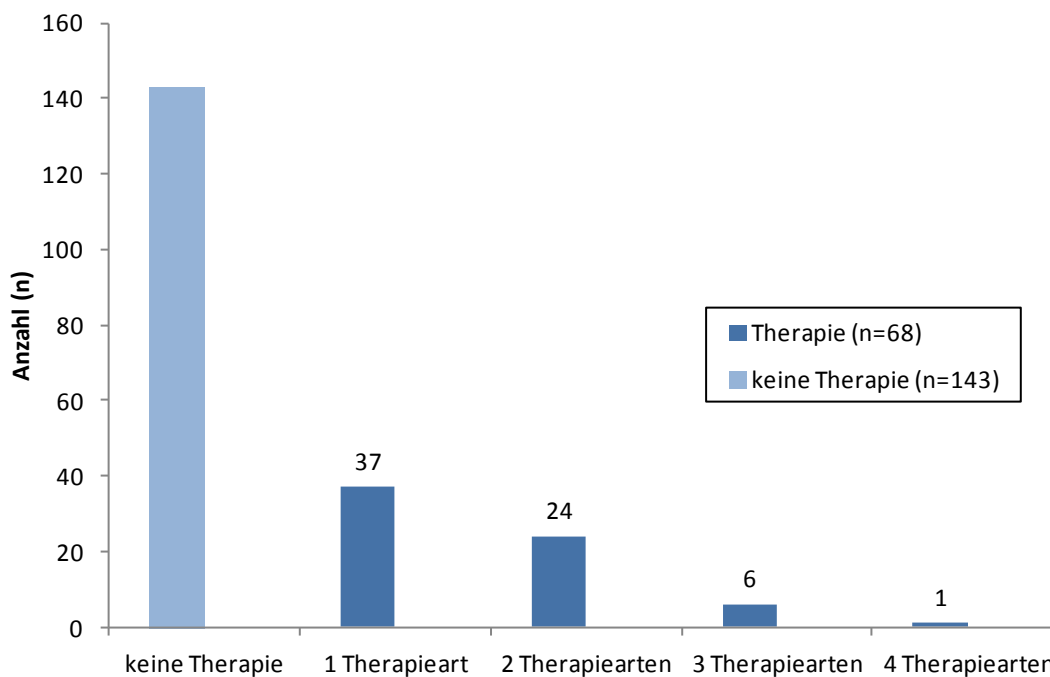


Abbildung 15 Therapieanzahl - Patientenkollektiv

Unter den verschiedenen Therapieformen, die in unserem Patientenkollektiv durchgeführt wurden, kamen Sklerosierungs- bzw. Embolisierungstherapie, Kryo- und Lasertherapie, Kompressionstherapie, operatives Vorgehen sowie medikamentöse Therapien mit Glukokortikoiden oder/und Interferon zur Anwendung. Eine Sklerosierung bzw. Embolisierung erfolgte bei 24 Befunden (22,4 %). Mit gleicher Anzahl war auch die Lasertherapie (22,4 %) vertreten. Für ein operatives Vorgehen entschied man sich bei 21 Befunden (19,6 %). Mittels Kryotherapie wurde in 15 Fällen (14,0 %) behandelt, während die Kompressionstherapie bei 6 Befunden (5,6 %) Anwendung fand. Eine medikamentöse Therapie wurde 17mal angewandt. Hierunter erfolgte in 11 Fällen eine Therapie mit Steroiden (10,3 %) und in 6 Fällen eine Interferontherapie (5,6 %). Da bei 31 Befunden mehr als eine Therapieart Anwendung fand, lässt sich die Gesamtzahl von 107 Therapien bei insgesamt 68 therapierten Befunden bilden. (vgl. Abbildung 16)

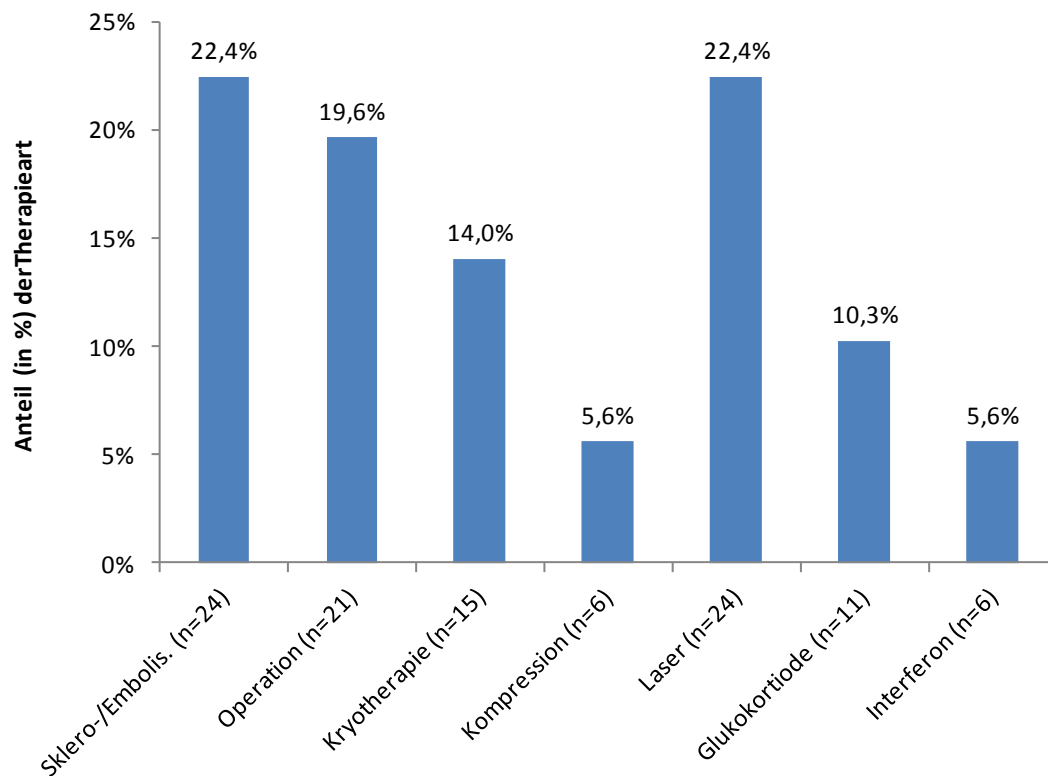


Abbildung 16 Therapieart - Patientenkollektiv

Anschließend untersuchten wir, welcher Anteil der Befunde einer jeweiligen Lokalisation therapiert wurde (vgl. Abbildung 17, Abbildung 18) und welche einzelnen Therapieformen an den jeweiligen Lokalisationen gewählt worden waren. (vgl. Abbildung 19, Abbildung 20)

Im Bereich des Rumpfes wurde bei 15 Hämangiomen (27,8 %) eine Therapie eingeleitet, während in der Leber 4 von 19 Fällen (21,1 %) therapiert wurden. Bei einer weiteren großen Gruppe der an den Extremitäten lokalisierten Hämangiome wurden bei 30 von 61 Befunden, d. h. immerhin 49,2 %, eine oder mehrere Therapiearten eingeleitet.

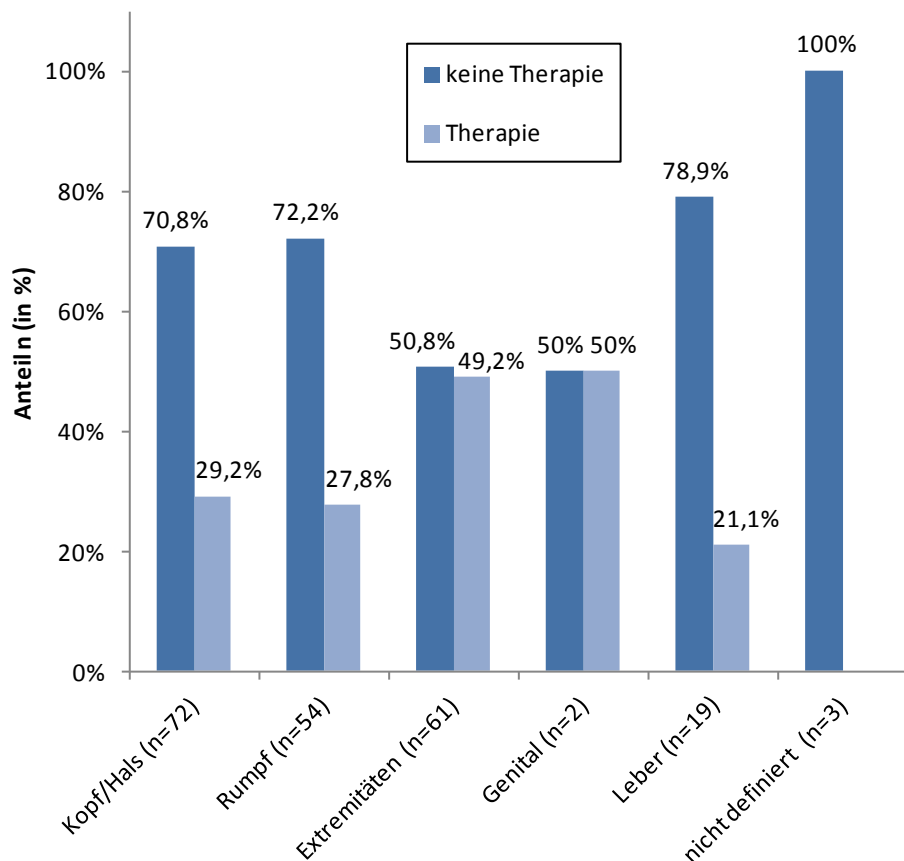


Abbildung 17 Anteil der therapierten Hämangiome verschiedener Lokalisationen – Patientenkollektiv

Interessanterweise wurde nur bei 29,2 % der sich am Kopf befindlichen Hämangiome eine oder mehrere Therapien eingeleitet. Auch wenn man sich die unterschiedlichen Bereiche der Lokalisation Kopf und Hals anschaut, wurde bei gut sichtbaren und oft problembehafteten periorbitalen Befunden und den Läsionen des übrigen Gesichtsbereiches nur in etwa 30 % der Fälle therapiert: Periorbital erfolgte bei 3 von 10 Befunden (30 %, im übrigen Gesichtsbereich in 11 Fällen (29,7 %) und im Mundbereich (Zunge) in 1 von 3 Fällen (33,3 %) eine therapeutische Intervention.

In unserem Kollektiv angewandte Therapieformen waren - wie bereits weiter oben im Text benannt - die Sklerosierung bzw. Embolisierung, Therapie mittels Laser oder Kälte (Kryotherapie), operatives Vorgehen, Kompressionstherapie und die beiden medikamentösen Therapieformen mit Interferon oder /und Glukokortikoidgabe. Das folgende Diagramm schlüsselt den Anteil der Befunde einer Lokalisation auf, die mit

einer bestimmten Therapieart behandelt wurden. Überschneidungen sind hier möglich, da 31 Befunde mehr als einer Therapieform unterzogen wurden.

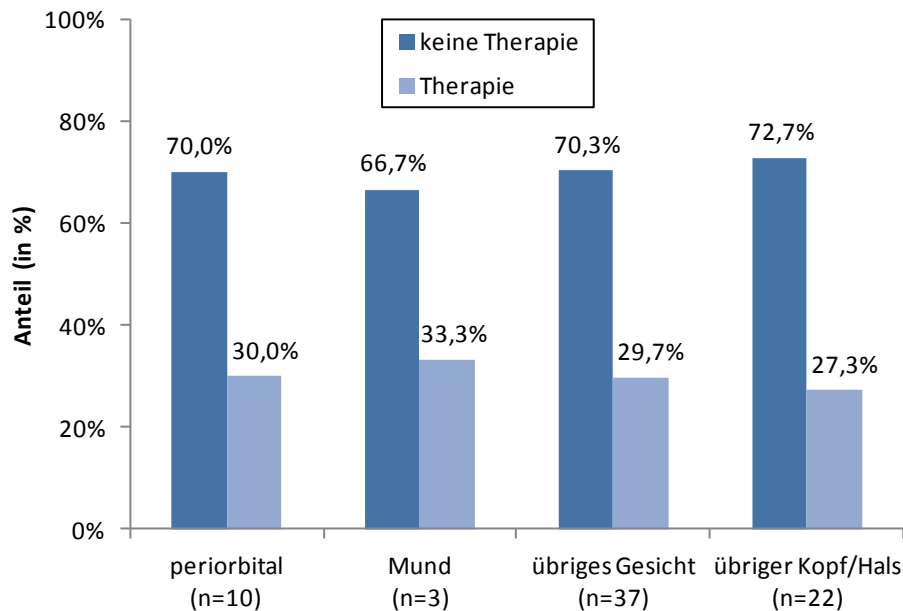
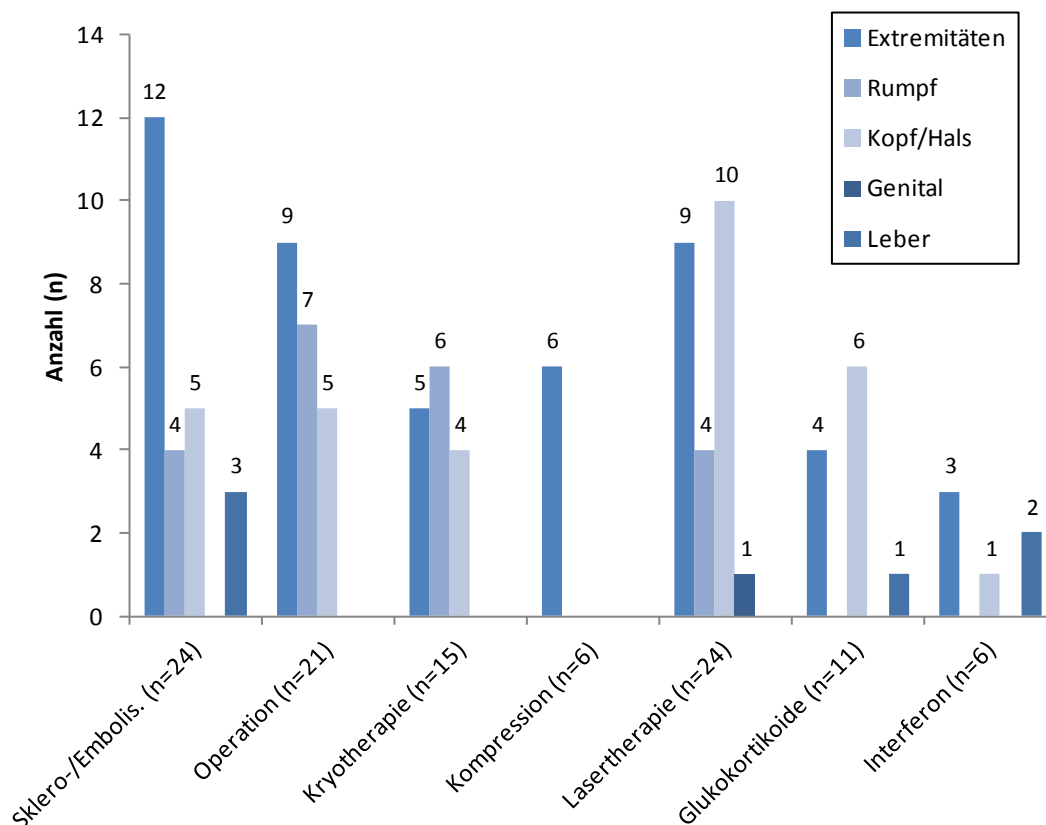


Abbildung 18 Anteil der therapierten Hämangiome im Bereich Kopf/Hals - Patientenkollektiv

Von den 27,8 % der therapierten Hämangiome im Kopf-Hals-Bereich wurden 10 Befunde (13,9 % aller Befunde des Kopfes und Halses) einer Lasertherapie zugeführt. Bei 6 Befunden (8,3 %) erfolgte eine medikamentöse Therapie mittels Steroiden, in je 5 Fällen (6,9 %) wurde das Hämangiom sklerosiert bzw. embolisiert oder operativ entfernt, in 4 Fällen entschied man sich zu einer Kryotherapie (5,6 %) und in einem Fall (1,4 %) wurde mit Interferon therapiert.

Bei letztgenanntem Hämangiom handelte es sich um einen kleineren Befund, der bei einem Mädchen zusammen mit 3 weiteren Hämangiomen der Extremitäten und - letztlich therapieentscheidend - einer Hämangioendotheliose der Leber auftrat, die zu einer Herzinsuffizienz geführt hatte. Hier wurde wegen der Hämangioendotheliose eine Behandlung mit Steroiden und Interferon eingeleitet. Die Therapie musste jedoch aufgrund eines Infektes abgebrochen werden. Ein durchgreifender Therapieerfolg war in unseren Daten nicht verzeichnet. Nach anfänglicher Stagnation und Regression kam es nach der Therapie erneut zu einer leichten Progression (*Pat.-Nr. 4*).



* Mehrfachnennungen je Patient möglich

Abbildung 19 Therapieart der verschiedenen Lokalisationen – Patientenkollektiv

Bei den Hämangiomen des Rumpfes erfolgte bei 7 Befunden (13,0 %) eine chirurgische Intervention, jeweils in 4 Fällen (7,4 %) kam der Laser zur Anwendung oder es erfolgte eine Sklerosierung bzw. Embolisierung des Hämangioms und bei 6 Befunden (11,1 %) wurde eine Kryotherapie angewandt.

Bei den Hämangiomen, die an den Extremitäten lokalisiert waren, wurden 12 Befunde (19,7 %) sklerosiert oder embolisiert, bei je 9 Befunden (14,8 %) erfolgte eine Lasertherapie oder eine operative Entfernung bzw. Teilexzision und bei 5 Hämangiomen (8,2 %) wurde eine Kryotherapie angewandt. 9,8 % der Läsionen der Extremitäten wurden durch eine Kompressionstherapie (6 Befunde) behandelt. Eine medikamentöse Therapie mit Steroiden wurde in 6,6 % (4 Befunde) und eine Interferongabe in 4,9 % (3 Hämangiome) durchgeführt. Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass alle mit Interferon therapierten Hämangiome der Extremität auch eine Steroidtherapie erhalten hatten. Unter anderem handelt es sich um die bereits weiter

oben beschriebenen Befunde, die im Rahmen einer Hämangioendotheliose der Leber, die eine kardiale Insuffizienz verursachte, mit einer systemischen Steroid- und Interferongabe therapiert worden waren.

Bei den 2 Hämangiomen, die im Genitalbereich wuchsen, wurde in einem Fall eine Lasertherapie durchgeführt. Das andere Hämangiom erhielt keine Therapie.

Bei Befunden der Leber wurde in 15,8 % der Fälle (3 Befunde) eine Embolisierung durchgeführt. Bei 2 Befunden wurde eine Interferontherapie (10,5 %) eingeleitet, hierunter einmal in Kombination mit einer Steroidtherapie (5,3 %) bei o.g. Hämangioendotheliose. (Pat.-Nr. 4)

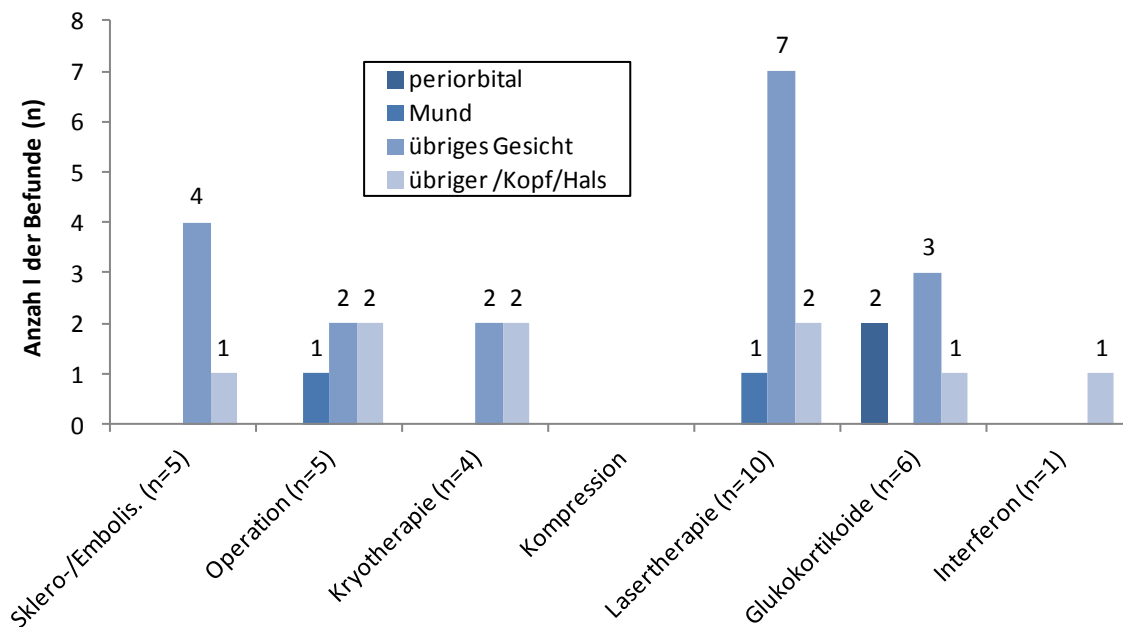


Abbildung 20 Therapieart der unterschiedlichen Regionen der Lokalisation Kopf / Hals
- Patientenkollektiv

Die Abbildung 20 zeigt hierbei die Verteilung der einzelnen Therapiearten anhand der unterschiedlichen Bereiche periorbital, übriges Gesicht, Mund und übriger Kopf-Hals-Bereich. Periorbital wurden bei den 3 behandelten Hämangiomen einmal die Lasertherapie und dreimal eine Steroidtherapie angewendet. Von den Hämangiomen des Gesichtsbereiches erhielten 7 eine Lasertherapie (18,9 %), wurden 4 sklerosiert bzw. embolisiert (10,8 %), jeweils 2 operiert oder kryotherapiert (5,4 %) und 3 Befunde (8,1 %) mit Cortison behandelt. Bei 3 Hämangiomen der Mundhöhle wurde einmal

operiert und einmal gelasert, wobei beide Therapien bei einem Hämangiom der Zunge erfolgten, welches zu Schmerzen v. a. im Mundbodenbereich, besonders nächtlich auftretenden Blutungen, zunehmendem Foetor ex ore, kloßiger Sprache und einer Schwarzfärbung der Zunge geführt hatte. Bei der Operation handelte es sich um eine Teilexzision. Im Fragebogen gaben die Eltern an, dass das Hämangiom rückläufig sei, die Behandlung war zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht abgeschlossen (*Pat.-Nr. 36*).

Im übrigen Bereich des behaarten Kopfes und des Halses kamen bei 6 behandelten von insgesamt 22 Befunden je einmal (4,5 %) eine Interferontherapie, Steroide und Sklerosierung zur Anwendung. Je zweimal (9,1 %) entschied man sich für Laser-, Kryo- oder eine operative Therapie. Auch hier waren Mehrfachnennungen je Befund durch Kombinationstherapien möglich.

Tabelle 4 gibt über die erfolgten Therapiekombinationen bzw. die erfolgten Einzeltherapien Aufschluss und beschreibt das Endergebnis zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Wir unterscheiden zwischen einer Regression des Befundes, einem Status idem und einer Progression. In Fällen eines fehlenden Follow-ups und / oder eines nicht beantworteten Fragebogens erfolgte die Einteilung in keine Angaben (kein Endergebnis dokumentiert).

Tabelle 4 Überblick über die erfolgten Therapien im Patientenkollektiv¹³

		Endergebnis				
Therapiekombination		Anzahl	Regress	idem	Progress	keine Angaben
keine Therapie		143	53	13	9	68
therapierte Befunde	Sklero-/Embolisierung	10	8	0	2	0
	Lasertherapie	8	6	1	0	1
	Operation	10	5	3	0	2
	Kryotherapie	5	2	0	1	2
	Kompressionstherapie	2	1	0	1	0
	Glukokortikoidtherapie	2	1	0	1	0
	Sklero-/Embolis. + Lasertherapie	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Operation	3	3	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Kryotherapie	1	0	0	1	0
	Sklero-/Embolis. + Interferon	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Kompression	2	0	0	1	1
	Lasertherapie + Operation	1	1	0	0	0
	Lasertherapie + Kryotherapie	6	5	0	0	1
	Lasertherapie + Glukokortikoide	4	1	0	1	2
	Operation + Kryotherapie	1	1	0	0	0
	Glukokortikoide + Interferon	4	1	0	0	3
	Glukokortikoide + Interferon + Op.	1	0	0	0	1
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Kompr.	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Op.	2	1	0	0	1
	Sklero-/Embolis. + Kryoth. + Op.	2	2	0	0	0
Sklero-/Embolis. + Laserth. + Op + Kompr.	1	1	0	0	0	
therapierte Befunde (gesamt)		68	42	4	8	14

Vergleichend stellen wir, um größere Gruppen generieren zu können, die nicht therapierten Befunde denjenigen Befunden hinsichtlich des Endergebnisses gegenüber, die eine oder mehrere Therapien erhalten hatten (vgl. Abbildung 21). Bei den 143 nichttherapierten Befunden konnten wir anhand der Akten oder mithilfe des Fragebogens bei 75 Befunden einen Status dokumentieren. Zu 68 Befunden (47,6 %) lassen sich retrospektiv aufgrund fehlender Daten keine Angabe machen. Von den 75 Befunden, deren Verlauf dokumentiert wurde, konnte bei 53 Läsionen eine Regression

¹³ Abkürzungen: **Glukokortikoide**: Glukokortikoidtherapie; **Interferon**: Interferontherapie; **Kompr.**: Kompressionstherapie; **Kryoth.**: Kryotherapie; **Laser**: Lasertherapie; **Op**: Operation; **Sklero-/Embolis.**: Sklerosierung/Embolisierung.

„Keine Angaben“: kein Endergebnis dokumentiert.

(70,7%), bei 13 ein Status idem (17,3%) und in 9 Fällen ein Progress (12,0%) dokumentiert werden.

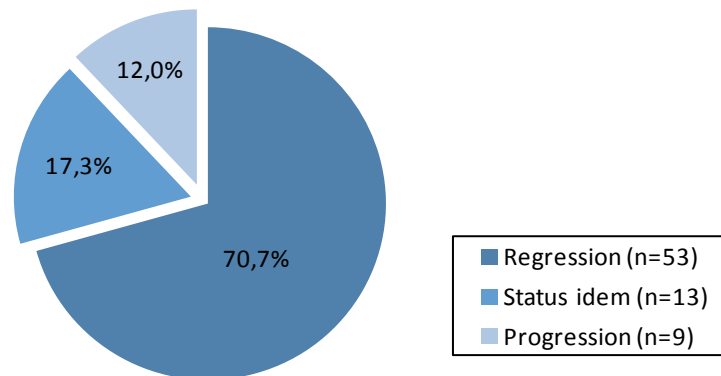


Abbildung 21 Status bei spontanem Verlauf - Patientenkollektiv

In der Gruppe der therapierten Befunde konnten wir retrospektiv bei 14 (20,6%) der 68 therapierten Läsionen keinen Status erheben. Unter den übrigen 54 therapierten Befunden konnte bei 42 Läsionen (77,8%) eine Regression verzeichnet werden. Bei 4 Befunden (7,4%) zeigte sich ein Status idem und in 8 Fällen (14,8%) war es trotz Therapie zu einem Progress gekommen (vgl. Abbildung 22).

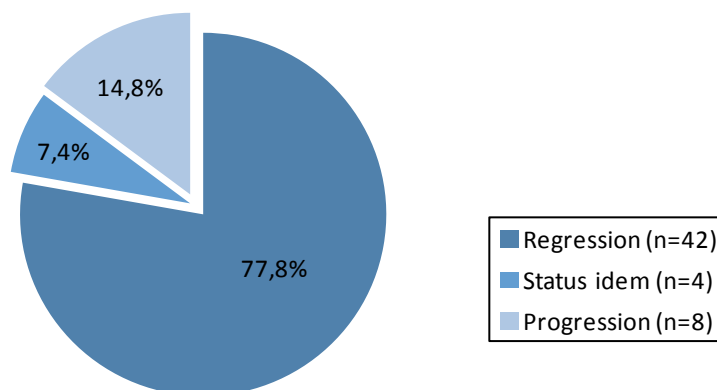


Abbildung 22 Status therapierter Befunde – Patientenkollektiv

Um die Zufriedenheit der Patienten mit dem Ergebnis nach einer Therapie oder auch ohne erfolgte Therapie zu erfahren, versandten wir an alle Patienten einen Fragebogen, in dem wir uns nach der Zufriedenheit mit dem aktuellen Zustand des Hämangioms /

der Befunde erkundigten. Auf die Frage „Ist der momentan bestehende kosmetische Zustand bzw. das kosmetische Ergebnis für Sie zufriedenstellend?“ konnte entweder ein „ja“ oder „nein“ angekreuzt und ggf. eine kurze Begründung hierzu abgegeben werden.

Von 147 versandten Fragebögen erhielten wir 65 (44,2 %) zurück. Von den 143 unbehandelten Befunden konnte so bei 44 Befunden mit spontanem Verlauf eine eindeutige Aussage dokumentiert werden: Bei 35 dieser Befunde (79,5 %) gaben die Patienten an, mit dem Ergebnis zufrieden zu sein. Bei 9 Befunden (20,5 %) äußerten sich die Patienten als unzufrieden mit dem Erscheinungsbild des Hämangioms. Bei weiteren 11 Befunden machten die Befragten keine eindeutige Aussage (vgl. Abbildung 23).

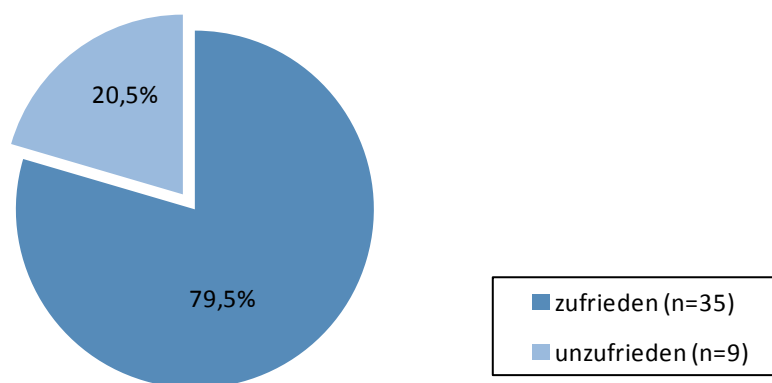


Abbildung 23 Patientenzufriedenheit bei spontanem Verlauf - Patientenkollektiv

In der Gruppe der Patienten, die eine oder mehrere Therapien erhalten hatten, wurde zu 33 Befunden eine Aussage in den versandten Fragebögen angekreuzt. Hiervon äußerten sich die Patienten in 64,3 % (18 Fälle) als zufrieden mit dem kosmetischen Ergebnis und in 35,7 % (10 Fälle) stuften sie das Ergebnis als unbefriedigend ein. Zu 5 Befunden wurden keine konkreten Angaben gemacht (vgl. Abbildung 24).

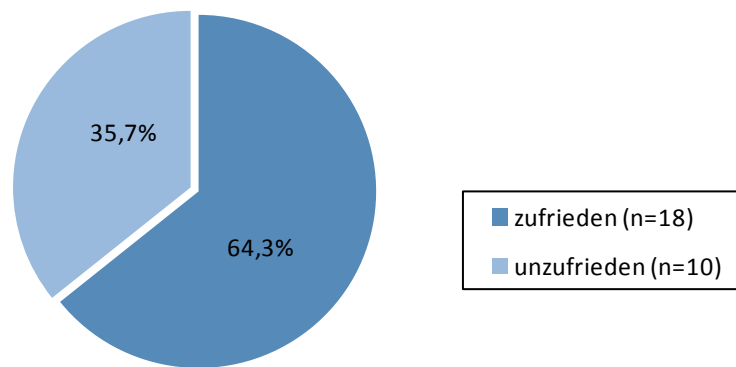


Abbildung 24 Patientenzufriedenheit nach erfolgter Therapie – Patientenkollektiv

Bei 36 der 147 Patienten, die sich mit der Diagnose eines Hämangioms in der Kinderklinik Gießen vorgestellt hatten, handelte es sich um Frühgeborene. Dies entspricht einem Anteil von 24,5 %.

Im Folgenden wird unser Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe bilden jene Patienten, bei denen lediglich ein solitärer Befund der Haut oder der Leber dokumentiert wurde, die zweite Gruppe schließt alle Patienten ein, die bei der Vorstellung in der Kinderradiologie Gießen mehr als einen Befund geboten hatten.

4.2 PATIENTEN MIT SOLITÄREN BEFUNDEN

In der Gruppe der Patienten mit nur einem Befund (108 Kinder) waren 59 der Probanden Mädchen (54,6 %) und 49 Jungen (45,4 %). Dies entspricht einem Verhältnis von 1,2 : 1, welches diskret zuungunsten der Mädchen verschoben ist.

Hinsichtlich des Zeitpunkts der Diagnosestellung konnte aus den erfassten Daten entnommen werden, dass 70 der 108 Hämangiome im Zeitraum perinatal bis einschließlich des 1. Lebensjahres diagnostiziert worden waren (64,8 %). Hiervon entfielen 39 (55,7 %) auf bereits perinatal vorhandene Befunde, weitere 8 wurden innerhalb der ersten sechs Lebenswochen (11,4 %) und 23 später im 1. Lebensjahr diagnostiziert (32,9 %). Der Median lag innerhalb des 1. Lebensjahres.

Bei 22 der solitären Hämangiome (20,4 %) war das Alter des Kindes bei Erstmanifestation des Befundes aus den vorhandenen Daten nicht mehr zu entnehmen. (vgl. Abbildung 25)

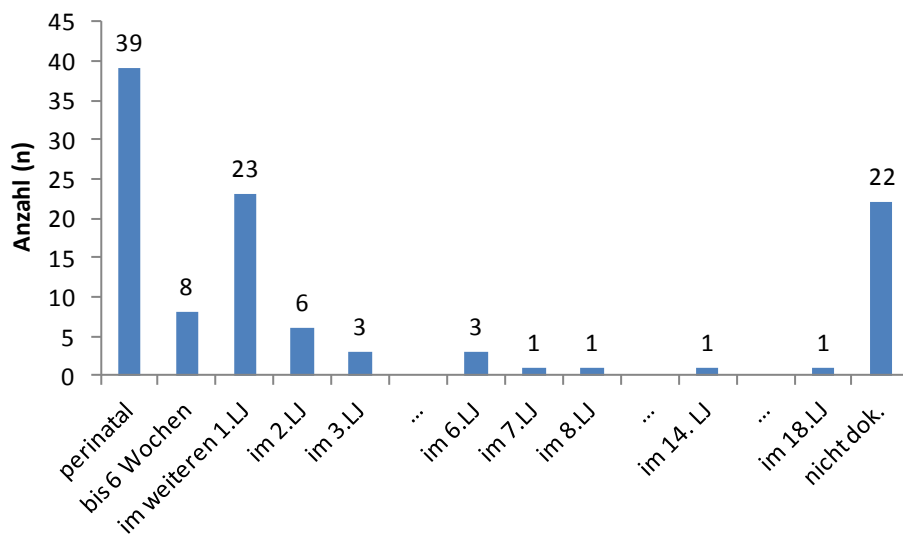


Abbildung 25 Alter bei Diagnosestellung - solitäre Befunde

Bei der Mehrzahl, d. h. bei 65 Befunden (60,2 % der solitären Hämangiome) handelte es sich um High-Flow-Hämangiome und 16 Befunde (14,8 %) konnten den Low-Flow-Hämangiomen zugeordnet werden. Bei 27 (25,0 %) war aufgrund einer zu geringen Größe oder anderer Gegebenheiten keine Zuordnung erfolgt (vgl. Abbildung 26).

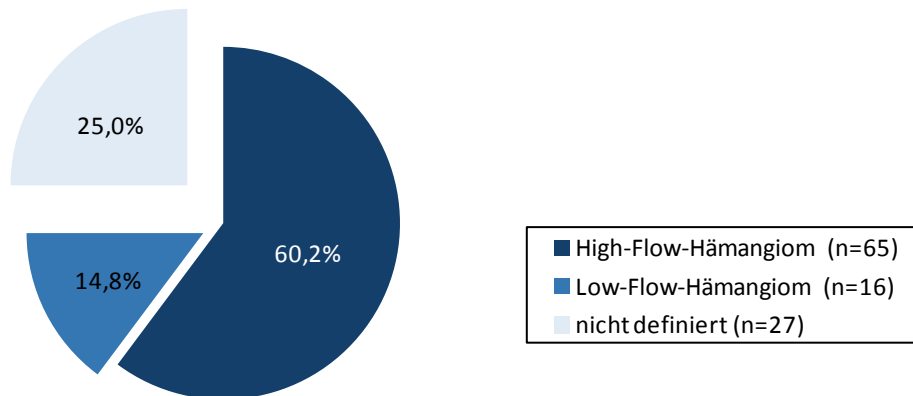


Abbildung 26 Diagnosen - solitäre Befunde

Die Hämangiome befanden sich mit 35 Befunden überwiegend im Kopf-Hals-Bereich (32,4%). Hiervon waren 7 periorbital (20,0%), 18 (51,4%) im restlichen Gesichtsbereich sowie weitere 2 Befunde (5,7%) waren an der Zunge lokalisiert. Ein weiterer größerer Anteil der Blutschwämme (33 Hämangiome) befand sich am Rumpf (30,6%) und 28 Befunde (25,9%) waren an den Extremitäten lokalisiert. Weitere 11 Befunde wurden als Leberhämangiome beschrieben (10,2%). Lediglich einmal war die Lokalisation Genital (0,9%) benannt. (vgl. Abbildung 27)

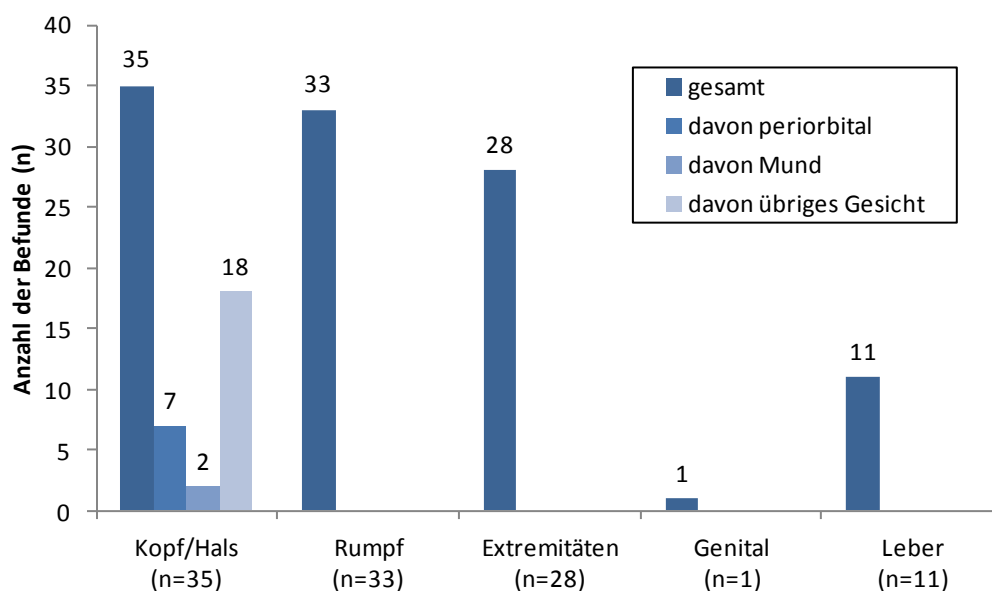


Abbildung 27 Lokalisationen - solitäre Befunde

Zur Diagnostik der einzelnen Befunde diente primär die Sonographie, die in 75 Fällen (69,4 %) durch die Dopplersonographie ergänzt wurde. Bei 23 Patienten (21,3 %) wurde zusätzlich eine MRT-Untersuchung zur genaueren Darstellung durchgeführt. In 2 Fällen (1,9 %) wurde eine Computertomographie (CT) und bei 7 Patienten (6,5 %) eine Angiographie zur weiteren Diagnostik und genauen Lokalisation oder während einer Embolisation durchgeführt.

Hinsichtlich des Wachstumsmusters konnte die Mehrheit der Hämangiome in insgesamt 56 Fällen (51,9 %) der Gruppe der subkutanen Befunde zugeordnet werden. Als kutane Hämangiome wurden 12 Befunde (11,1 %) beschrieben. Lediglich 3 der Hämangiome (2,8 %) wuchsen exophytisch. Intramuskulär kamen 7 Hämangiome (6,5 %) zur Darstellung. Ein Befund (0,9 %) konnte in unserem Kollektiv subperiostal lokalisiert werden. Als mehrere Bereiche involvierend (kombiniertes Wachstum) beschrieben die Untersucher 4 Befunde (3,7 %).

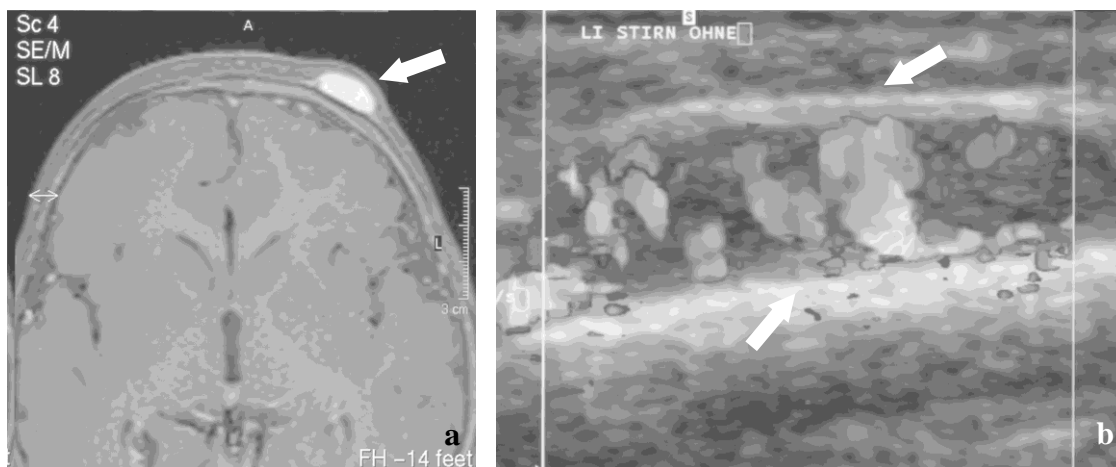


Abbildung 28 subperiostal wachsendes High-Flow-Hämangiom der Stirn

Bild a zeigt den MRT-Befund, Bild b den Sonographie-Befund mit Dopplerdarstellung

Bei 13 Patienten (12,0 %) wuchsen die Hämangiome viszeral, d. h. sie waren in der Leber oder in der Zunge lokalisiert. 12 Hämangiome (11,1 %) waren vom Untersucher lediglich als „Hämangiom der Haut“ beschrieben worden, so dass eine genaue Zuordnung hier nicht erfolgen konnte (vgl. Abbildung 29).

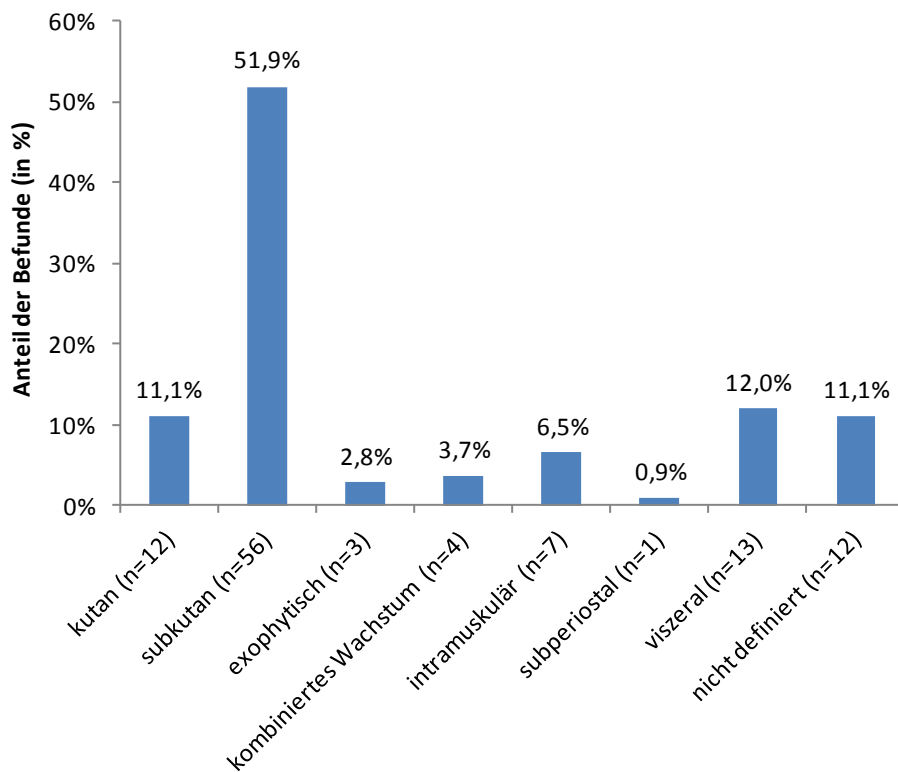


Abbildung 29 Wachstumsverhalten - solitäre Befunde

Eine hämodynamische Relevanz wiesen von den 108 Einzelhämangiomen lediglich 3 Fälle (2,8 %) auf. Diese Befunde zeigten ein hohes Shuntvolumen und stellten sich mit einer Größe zwischen 33 x 46 x 38 mm und 80 x 90 x 18 mm dar. Bei einem dieser 3 Befunde handelte es sich um ein infraaurikuläres High-Flow-Hämangiom, welches im Alter von 2 Wochen bei einem männlichen Säugling erstmals diagnostiziert worden war. Dopplersonographisch ließ sich maximaler arterieller Blutfluss von 82 cm/sec sowie ein hohes Shuntvolumen nachweisen. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Größenzunahme bis max. 62 ml, so dass man sich für eine Therapiekombination aus Embolisierung oder Sklerosierung und dem operativem Vorgehen entschied. Hierunter zeigte sich ein deutlicher Befundregress. Die Familie äußerte sich mit dem Ergebnis zudem als zufrieden (*Pat.-Nr. 31*).

Ein 25 x 25 x 8 mm messendes und nach der Geburt diagnostiziertes High-Flow-Hämangiom des rechten Armes bei einem weiblichen Säugling zeigte dopplersonographisch massivst vergrößerte Arterien und Venen im Bereich der rechten Subclavia mit einem Durchmesser der Arterien von 5 bis 9 mm. Zudem konnten arterielle Flussgeschwindigkeiten von über 125 cm/sec detektiert werden. Klinisch

bestanden zusätzlich Anzeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz. Die echokardiographische Untersuchung beschrieb außerdem eine AV-Fistel, deutlich vergrößerte rechte Herzhöhlen, eine Trikuspidalinsuffizienz 2. Grades und ein hohes Shuntvolumen. Es erfolgten mehrfache Embolisationsversuche über 4 Jahre ohne durchgreifenden Benefit (*Pat.-Nr. 37*, Abbildung 30).

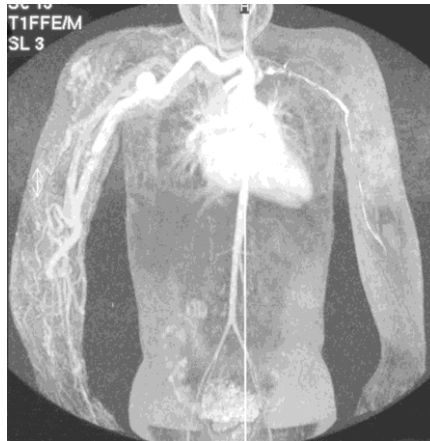


Abbildung 30 Befund der Magnetresonanztomographie eines High-Flow-Hämangioms des rechten Arms (*Pat.-Nr. 37*)

Auch bei einem dritten Befund mit hohem Shuntvolumen in der Gruppe mit solitärem Befund handelte es sich um ein High-Flow-Hämangiom. Dieses wurde um die 6. Lebenswoche bei einem weiblichen Säugling im Bereich der linken Schulter und des Oberarms diagnostiziert. Auch hier wurde ein hohes Shuntvolumen beschrieben. Es erfolgte über 2 Monate zunächst eine Lasertherapie bei den Kollegen in Marburg und im Folgejahr wurde bei erneuter Größenzunahme zweimalig eine Sklerosierungstherapie in unserer Abteilung durchgeführt. Hierunter zeigten sich in einer Verlaufskontrolle noch vereinzelt dickkalibrige Venen mit hoher Flussgeschwindigkeit. Insgesamt konnte aber ein guter Befundrückgang mit Reduktion der Dicke des Hämangioms und auch einem Abblassen des Befundes dokumentiert werden. Aufgrund der narbigen Veränderungen erscheint das Resultat für die Familie jedoch unbefriedigend (*Pat.Nr. 188*).

Im Kollektiv der Patienten mit solitären Befunden erfolgte in gut einem Drittel der Fälle mindestens eine Therapie, d. h. insgesamt wurden 38 Patienten (35,2 %) mit bis zu 3 verschiedenen Therapiearten behandelt. 25 Patienten erhielten eine Therapie (23,1 %),

in 11 Fällen (10,2 %) erfolgten zwei unterschiedliche Therapiearten und in 2 Fällen (1,9 %) wurden drei verschiedene Therapien durchgeführt (vgl. Abbildung 31).

Insgesamt wurden 53 Therapien durchgeführt, das entspricht im Durchschnitt 1,4 Therapiearten pro Patient. Die Mehrheit, d. h. 70 (64,8 %) Hämangiomen, wurden nicht therapiert.

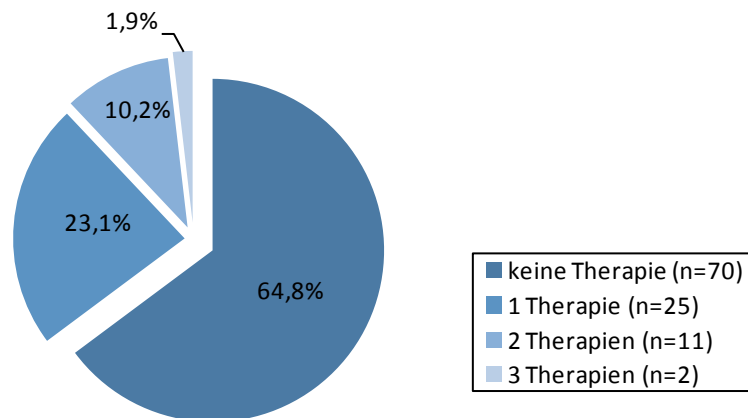


Abbildung 31 Therapieanzahl - solitäre Befunde

Bei den 38 Patienten, die mit bis zu 3 unterschiedlichen Therapiearten behandelt wurden, erfolgte in 16 Fällen (30,2 % der Therapien) ein operatives Vorgehen. Eine Embolisation bzw. Sklerosierung erfolgte in 14 Fällen (26,4 % der Therapien), Laser- und Kryotherapie wurden jeweils in 8 Fällen (15,1 % der Therapien) durchgeführt. Viermal wurde eine Kompressionsbehandlung (7,5 % der Therapien), davon zweimal in Kombination mit einem operativen Vorgehen, durchgeführt. Die Glukokortikoidtherapie fand bei 3 der Hämangiome (5,7 % der Therapien) Anwendung. Eine Interferontherapie erfolgte in diesem Kollektiv bei keinem Probanden (vgl. Abbildung 32).

Aufgrund einer Infektion des Hämangioms wurden 2 Patienten zudem antibiotisch therapiert. Beide Hämangiome waren im Gesicht lokalisiert: Eines hiervon befand sich periorbital, das andere Hämangiom im übrigen Gesichtsbereich.

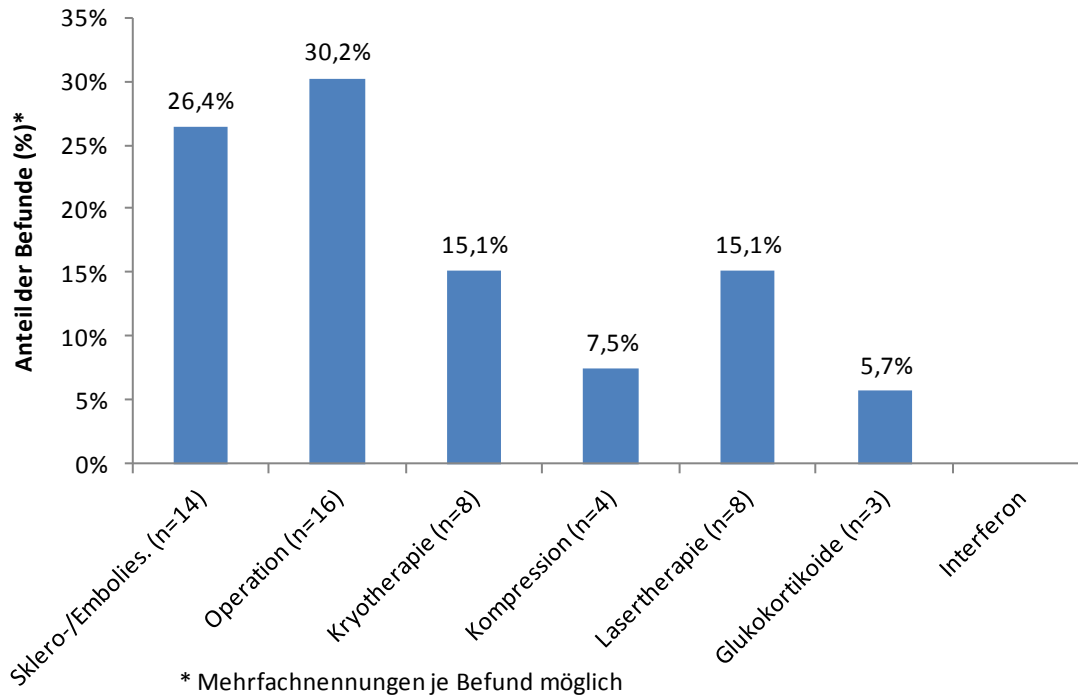


Abbildung 32 Therapieart - solitäre Befunde

Schaut man sich nun die Therapien verteilt auf die einzelnen Lokalisationen an, so wird auch hier wieder deutlich, dass in der Mehrheit der Fälle auf eine Therapie zugunsten der abwartenden Haltung verzichtet wurde.

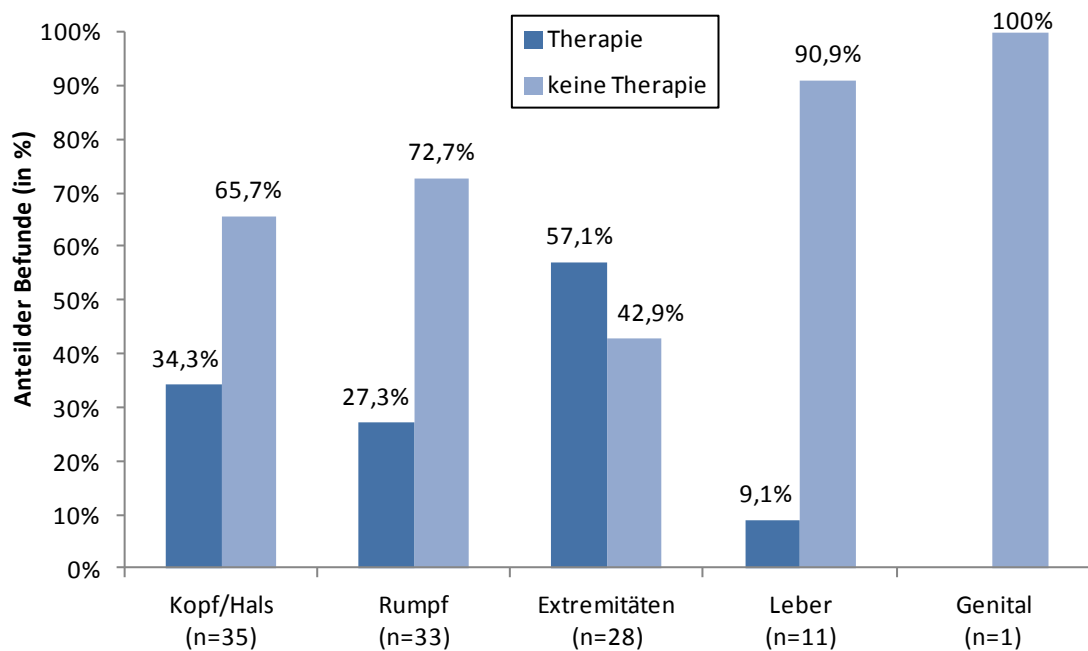


Abbildung 33 Anteil der therapierten Hämangiome verschiedener Lokalisationen - solitäre Befunde

Es zeigt sich, dass auch im Gesicht oder an problematischen Bereichen wie periorbital nicht in allen Fällen therapiert wurde. Lediglich 2 der 7 periorbitalen Befunde (28,6 %) wurden therapiert. Im Gesicht erhielten immerhin 7 von 18 Patienten (38,9 %) eine Therapie ihrer Hämangiome. Im restlichen Kopf-Hals-Bereich wurden 2 von 8 Hämangiomen (25,0 %) und an der Zunge eines von 2 Blutschwämmchen therapiert (vgl. Abbildung 34).

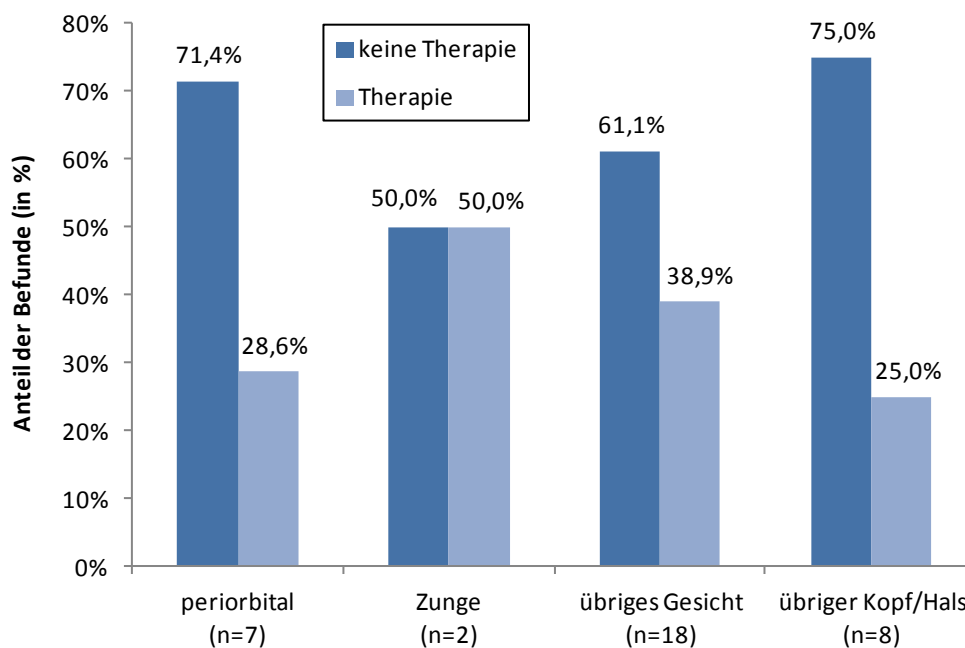
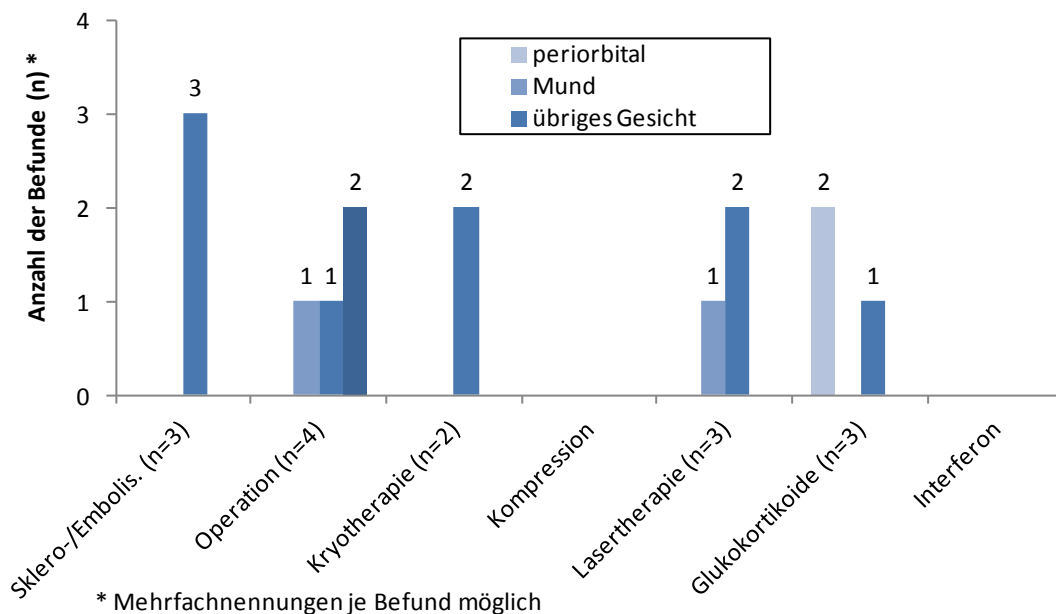


Abbildung 34 Anteil der therapierten Hämangiome im Bereich Kopf/Hals – solitäre Befunde

Von den Hämangiomen, die sich im Kopf-Hals-Bereich befanden, wurden 23 (65,7 %) nicht therapiert. Hiervon waren 5 Befunde periorbital und weitere 11 im übrigen Gesichtsbereich sowie 1 Hämangiom an der Zunge lokalisiert. Die anderen Befunde wurden in je 3 Fällen (je 25,0 % der therapierten Befunde) mit einer Glukokortikoidtherapie, Sklerosierung bzw. Embolisierung oder Lasertherapie behandelt. Eine Operation erfolgte viermal (33,3 % der therapierten Befunde) und eine Kryotherapie wurde zweimal (16,7 %) eingeleitet. Dies ergibt insgesamt 15 Therapien für die 12 behandelten Befunde. Da sich bei 2 Patienten die Hämangiome infiziert hatten, erhielten diese zusätzlich eine Antibiotikatherapie.

Eines dieser Hämangiome war bei einem weiblichen Säugling um die 6. Lebenswoche an der linken medialen Orbita diagnostiziert worden. Das Blutschwämmchen hatte

einen Durchmesser von ca. 21 mm. Durch die Infektion und die dadurch bedingte Schwellung konnte das linke Auge nicht mehr spontan geöffnet werden. Therapiert wurde daher mit einer zunächst intravenösen, später dann oralen Antibiotikagabe über 9 Tage und parallel dazu wurde eine Prednisolontherapie (2 mg / kg) durchgeführt. Zudem wurde das rechte Auge täglich für zwei Stunden okkludiert. Die Schwellung war dann unter Staphylex (Flucloxacillin) und Decortin zunächst rückläufig. Beim Ausschleichen der Therapie kam es jedoch erneut zu einer Zunahme der Schwellung. Ein weiteres Follow-up in der Kinderradiologie erfolgte nicht. Die Gründe hierfür sind nicht dokumentiert worden (*Pat.-Nr. 162*).



**Abbildung 35 Therapieart der unterschiedlichen Regionen der Lokalisation Kopf / Hals
- solitäre Befunde**

Bei einem Patienten mit einem Hämangiom an der Zunge wurde zunächst mit einer Lasertherapie begonnen und später eine Teilexzision des Hämangioms durchgeführt. Gründe hierfür waren eine Schwarzfärbung der Zunge, Schmerzen vor allem im Mundbodenbereich, tägliche - vor allem nächtliche - Blutungen aus dem Mund sowie zunehmender Foetor ex ore und kloßige Sprache zu nennen. Nach eigenen Angaben hatte sich der Zustand am Ende des Erfassungszeitraums unserer Daten gebessert. Der Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt jedoch noch immer in Behandlung (*Pat.-Nr. 36*).

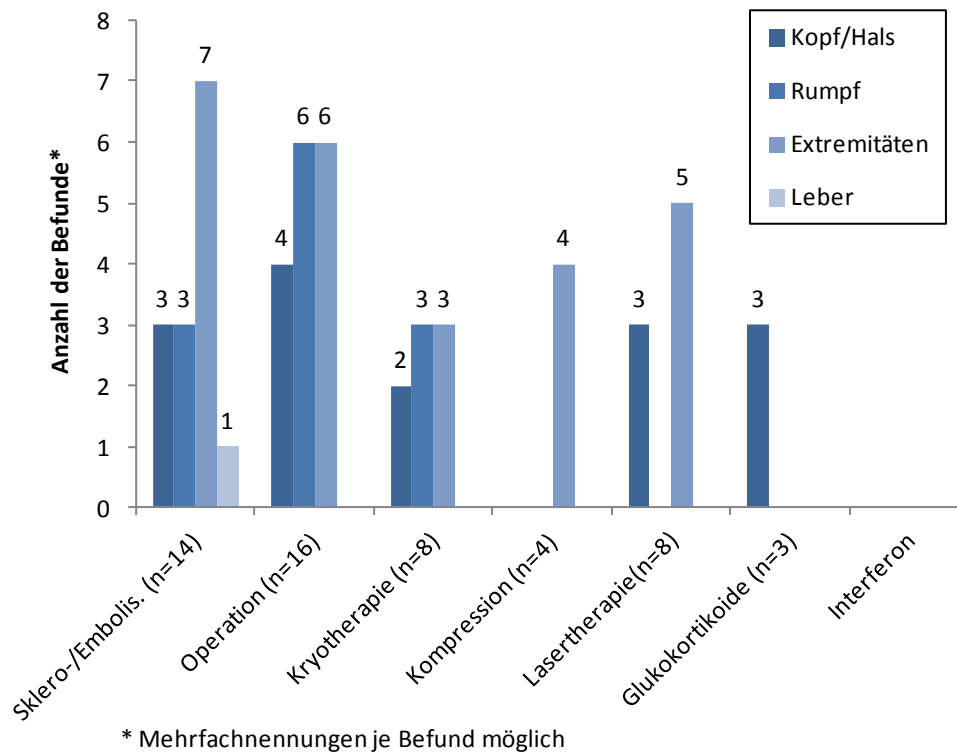


Abbildung 36 Therapieart der verschiedenen Lokalisationen - solitäre Befunde

Bei den Hämangiomen der Extremitäten wurden 12 (42,9 %) nicht therapiert. Bei den übrigen 16 Befunden erfolgte in 6 Fällen eine Operation, in 5 Fällen eine Lasertherapie und in 4 Fällen eine Kompressionstherapie. Sklerosiert bzw. embolisiert wurden 3 Befunde, 2 Hämangiome wurden einer Kryotherapie unterzogen.

24 Hämangiome (72,7%), die sich am Rumpf befanden, wurden keiner Therapie unterzogen. Die verbleibenden 9 Hämangiome wurden operiert (n=6), mit Kryotherapie (n=3) und Sklerosierung bzw. Embolisierung (n=3) behandelt.

Die Einzelbefunde in der Leber wurden in 10 Fällen lediglich beobachtet und nur in einem Fall embolisiert. Bei dem embolisierten Hämangiom handelte es sich um ein beim Neugeborenenenscreening aufgefallenen High-Flow-Hämangiom mit einer Ausdehnung von 64 x 60 x 67 mm. Sonographisch fand sich eine massiv verstärkte Durchblutung der Arteria hepatica dextra mit einer maximalen Blutfluss-

geschwindigkeit von 127 cm/sec und einem verstärkten Gefäßkaliber, jedoch kein Hinweis auf Vorliegen eines größeren Shuntvolumens (*Pat.-Nr. 121*).

Bei den mit 3 Therapiearten behandelten Hämangiomen war ein als pfenniggroßes Hämangiom der linken Scapula beschriebenes High-Flow-Hämangiom mittels Embolisierung, Kryotherapie und Operation therapiert worden, welches nach der Geburt bei einem weiblichen Säugling diagnostiziert wurde und im Verlauf exulzerierte. Nach den erfolgten Therapien ließ sich lediglich Narbengewebe im ehemaligen Läsionsbereich nachweisen, Hämangiomreste kamen nicht mehr zur Darstellung (*Pat.-Nr. 25*).

Ein weiteres mit Sklerosierung, Lasertherapie und Operation behandeltes Hämangiom befand sich am linken Unterarm/linke Hand bei einem männlichen, in der 36. Schwangerschaftswoche geborenen, Säugling (*Pat.-Nr. 135*).

Ein Hämangiom der rechten Gesichtshälfte im Bereich des 1. und 2. Trigeminasastes, bei dem Ober- wie auch Unterlid beteiligt waren, zeigte nach einer Behandlung mit Laser- und Glukokortikoidtherapie eine deutliche Befundbesserung. Es zeigten sich lediglich noch fleckige, hämangiomtypische Veränderungen sowie später eine Narbe. Bei der Patientin handelte es sich um ein in der 36. Schwangerschaftswoche frühgeborenes Zwillingmädchen, bei dem das Hämangiom seit der Geburt vorhanden gewesen war (*Pat.-Nr. 30*).

Ein bei einem 33 x 46 x 38 mm großen, links infraaurikulär lokalisierten High-Flow-Hämangiom, das innerhalb der ersten 6 Lebenswochen aufgetreten war, wurde mit Embolisierung und Operation behandelt, da es hierbei zu einer Größenzunahme und hohem Shuntvolumen gekommen war (*Pat.-Nr. 31*).

Das seit der Geburt vorhandene High-Flow-Hämangiom des rechten Armes (M. deltoideus), das zu einer Weichteilverdickung führte, wurde mittels Embolisierung und Kompression behandelt (*Pat.-Nr. 37*). Sonographisch zeigte sich, wie bereits in den Vorbefunden erwähnt, dass die Muskeln der Schulter, des Ober- und Unterarms mit multiplen Gefäßen durchsetzt waren, die als zum Teil kaliberstark mit bis zu 10 mm Durchmesser beschrieben wurden. Zudem zeigte sich eine beginnende Herzinsuffizienz, die durch das hohe Shuntvolumen bedingt war (vgl. Abbildung 30). Unter der Therapie kam es zu Schwellungen der rechten Schulter, des rechten Armes und der Finger sowie klinisch zu einer deutlichen Zunahme der hämangiomatösen Veränderungen und ebenfalls einer Zunahme des Shuntvolumens.

Mittels des von uns versandten Fragebogens erfuhren wir, dass es bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch zu keinem Therapieerfolg gekommen war.

Bei den anderen Patienten, die mit zwei Therapien behandelt wurden, sind Gründe wie Größenzunahme (*Pat.-Nr. 34, 77*) und ein Stauungsphänomen am linken Oberschenkel zu nennen (*Pat.-Nr. 103*).

Ein weiterer Patient wurde mit einem Antibiotikum und Glukokortikoiden behandelt. Hierbei handelte es sich um das bereits weiter oben beschriebene Hämangiom der Orbita (*Pat.-Nr. 162*).

Tabelle 5 zeigt alle erfolgten Einzeltherapien und Kombinationstherapien.

Tabelle 5 **Therapiekombinationen in der Gruppe der solitären Befunde¹⁴**

Therapiekombination		Anzahl	Endergebnis			keine Angaben
			Regress	idem	Progress	
<i>keine Therapie</i>		70	27	3	2	38
therapierte Befunde	Sklero-/Embolisierung	6	4	0	2	0
	Lasertherapie	2	2	0	0	0
	Operation	9	4	3	0	2
	Kryotherapie	4	2	0	1	1
	Kompressionstherapie	2	1	0	1	0
	Glukokortikoidtherapie	2	1	0	1	0
	Sklero-/Embolisierung + Lasertherapie	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Operation	3	3	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Kryotherapie	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Kompression	2	0	0	1	1
	Lasertherapie + Operation	1	1	0	0	0
	Lasertherapie + Kryotherapie	2	1	0	0	1
	Lasertherapie + Glukokortikoide	1	1	0	0	0
	Operation + Kryotherapie	1	1	0	0	0
	Glukokortikoide + Interferon	0	0	0	0	0
	Operation + Glukokortikoide + Interferon	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Kompr.	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Operation	1	0	0	0	1
	Sklero-/Embolis. + Operation + Kryoth.	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Op + Kompr.	0	0	0	0	0
therapierte Befunde (gesamt)	38	23	3	6	6	

¹⁴ Abkürzungen: **Glukokortikoide**: Glukokortikoidtherapie; **Interferon**: Interferontherapie; **Kompr.**: Kompressionstherapie; **Kryoth.**: Kryotherapie; **Laser**: Lasertherapie; **Op**: Operation; **Sklero-/Embolis.**: Sklerosierung / Embolisierung.

„Keine Angaben“: kein Endergebnis dokumentiert.

Weiter wurde das Patientengut hinsichtlich der Frühgeburtlichkeit untersucht. Unter den 108 Patienten mit solitärem Befund fanden sich 22 (20,4 %) Frühgeborene, definiert als vor der 38. Schwangerschaftswoche geborene Kinder. Zum Vergleich lassen sich Frühgeborenenraten¹⁵ in Deutschland (vor 1991 bezogen auf das frühere Bundesgebiet) innerhalb der Geburtsjahre unserer Patienten zwischen 1985 und 2003 von 5,7 % bis 6,8 % (Quelle: Statistisches Bundesamt) heranziehen.

Die frühgeborenen Probanden mit solitärem Befund waren hierbei zwischen der 25. und 37. Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen (vgl. Abbildung 37).

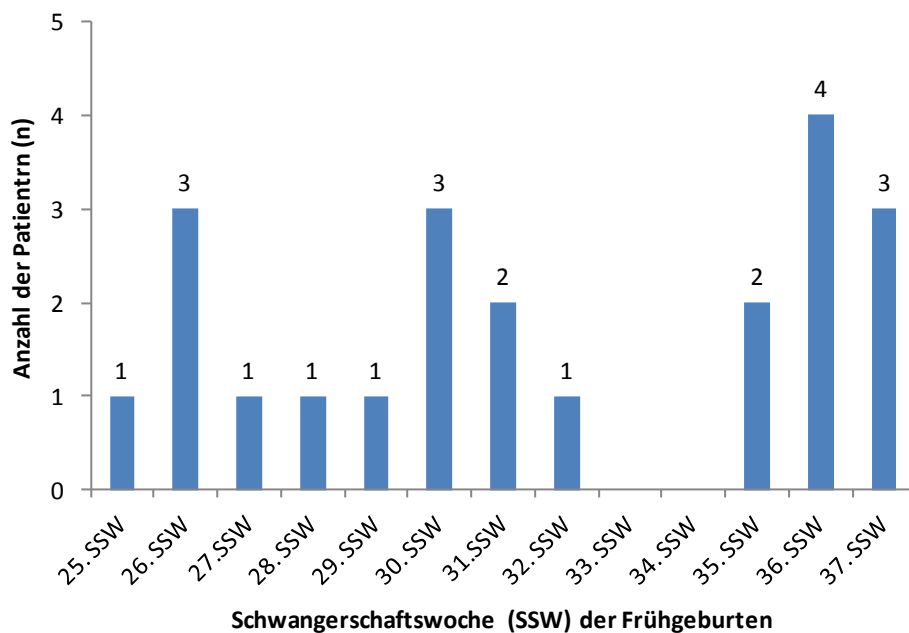


Abbildung 37 Zeitpunkt der Geburt (SSW) bei frühgeborenen Patienten - solitäre Befunde

Bei den Patienten, die nur einen Befund aufwiesen, erfolgten bei 55 Patienten (50,9 %) Verlaufskontrollen in der Universitätsklinik Gießen. Der kürzeste Beobachtungszeitraum lag bei 2 Tagen, der längste bei 8,5 Jahren. Der Median kann mit 134 Tagen (4,4 Monate) und der Mittelwert mit 436,3 Tagen (14,3 Monate) angegeben werden. 53 Patienten (40,9 %) stellten sich in dieser Gruppe nicht zu einer Verlaufskontrolle vor. Für ergänzende Angaben wurden daher die zurückgesandten Fragebögen in die Auswertung einbezogen. Insgesamt fanden sich in der Patientengruppe mit solitären Befunden bei 38 Hämangiomen (54,3 %) in der Gruppe mit spontanem Verlauf keine

¹⁵ Allerdings bezogen auf das Geburtsgewicht.

Angaben zum Befundstatus in den Patientenunterlagen, da Verlaufskontrollen und / oder ein beantworteter Fragebogen fehlten. Bei 32 der 70 Befunde (45,7 %) mit einem spontanen Verlauf konnte ein Status dokumentiert werden.

Bei 27 dieser Befunde (84,4 %) konnte so ein Befundregress, in 3 Fällen (9,4 %) ein Status idem und in 2 Fällen (6,3 %) ein Progress dokumentiert werden (vgl. Abbildung 38).

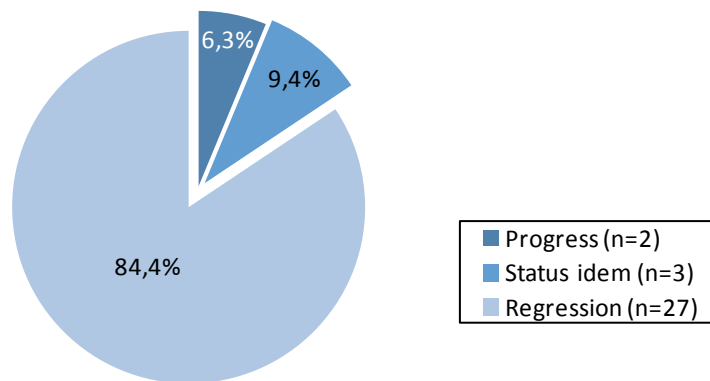


Abbildung 38 Status bei spontanem Verlauf - solitäre Befunde

Unter den insgesamt 38 therapierten Befunden in der Patientengruppe mit solitären Hämangiombefunden konnte bei 32 (84,2 %) Patienten ein Status erhoben werden. Insgesamt 23 dieser Befunde (71,9 %) zeigten nach Therapie einen Regress, 3 Hämangiome (9,4 %) einen Status idem und bei 6 Befunden (18,8 %) kam es trotz erfolgter Therapie zu einem Progress. Zu 6 Befunden (15,8 %) konnte kein Verlaufsstatus dokumentiert werden (vgl. Abbildung 39).

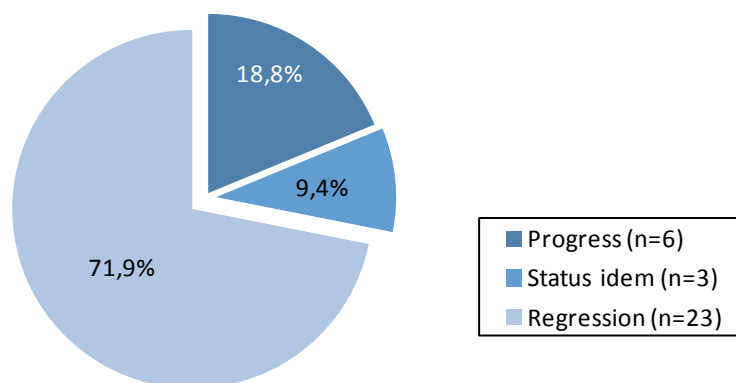


Abbildung 39 Befundstatus nach erfolgter Therapie - solitäre Befunde

Trifft man die Unterscheidung zwischen mit einer Therapieart behandelten Befunden und jenen mit mehreren Therapiearten zeigt sich folgendes Bild (vgl. Abbildung 40, Abbildung 41).

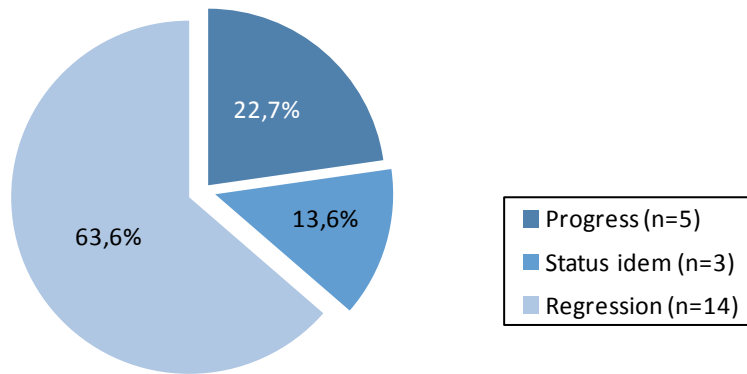


Abbildung 40 Status der mit einer Therapieart behandelten Befunde - solitäre Befunde

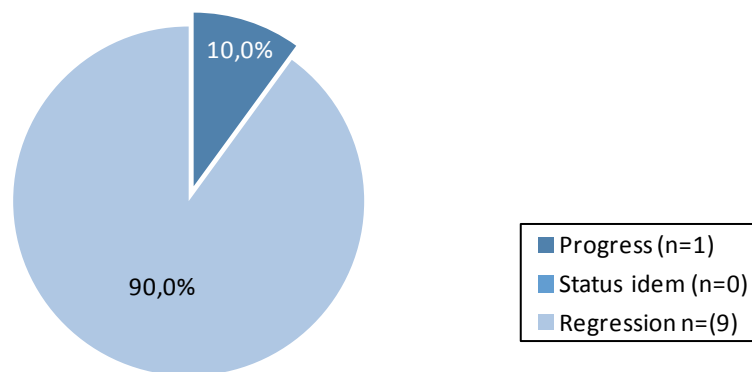


Abbildung 41 Status der mit mehr als einer Therapieart behandelten Befunde - solitäre Befunde

Bei den mit einer Therapieform behandelten Hämangiomen, bei denen uns ein Status nach Therapie vorlag, zeigte sich in 63,6 % eine Regression (n = 14), bei denjenigen Befunden, die mit verschiedenen Therapieformen behandelt worden waren, kam es in 90 % der Fälle zu einem Befundrückgang (n = 9). 22,7 % der mit einer Therapieform behandelten Hämangiome zeigten einen Progress (n = 5). Demgegenüber stehen 10 % (n = 1) der multimodal therapierten Hämangiome.

4.3 PATIENTEN MIT MULTIPLLEN BEFUNDEN

In dieses Kollektiv fallen jene Patienten, bei denen mehr als ein Befund dokumentiert ist. Hierunter subsumieren sich jene mit multiplen Hämangiomen, jene mit Hämangiomatose der Leber und solche mit kutanen Hämangiomen und gleichzeitig vorhandener Hämangioendotheliose.

Von den insgesamt 39 eingeschlossenen Patienten mit multiplen Befunden waren 26 Mädchen (66,7 %) sowie 13 Jungen (33,33 %). Das Geschlechterverhältnis ist somit mit 2 : 1 zuungunsten der Mädchen verschoben.

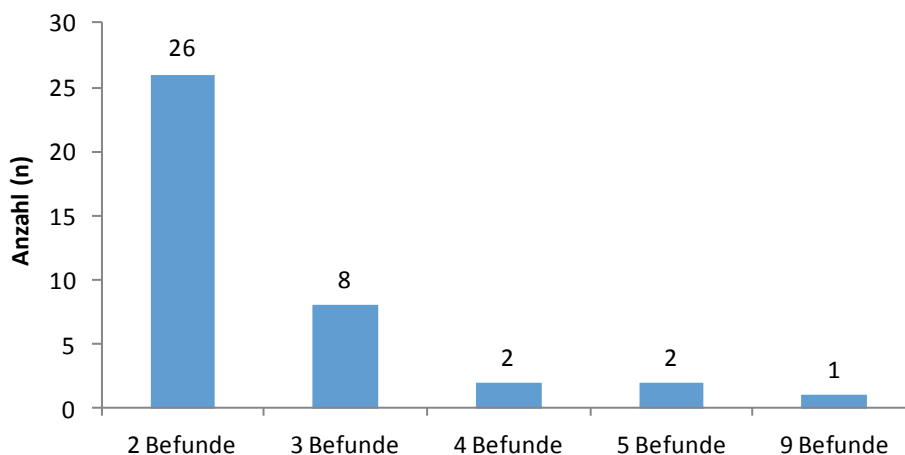


Abbildung 42 Anzahl der einzeln beschriebenen Befunde - multiple Befunde

Es wurden in den Aufzeichnungen 2 bis zu 9 eigenständige Befunde dokumentiert, wobei die Mehrheit der Patienten (66,7 %) jeweils 2 Befunde aufwies. 8 Patienten wiesen 3 Befunde (20,5 %) auf. Bei je 2 Patienten (5,1 %) waren 4 bzw. 5 Befunde dokumentiert, in einem Fall (2,6 %) waren 9 Befunde beschrieben worden.

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei insgesamt 81 der 103 Einzelbefunde (78,6 %) vor dem 2. Lebensjahr. Von diesen Befunden wurde in 44 Fällen (42,7 %) die Diagnose perinatal, in 20 Fällen (19,4 %) in den ersten 6 Lebenswochen und in 17 Fällen (16,5 %) später im 1. Lebensjahres gestellt. 5 Befunde (4,9 %) wurden innerhalb des 4. Lebensjahres bei einem männlichen Patienten diagnostiziert (*Pat.-Nr.80*). Bei 17 Befunden (16,5 %) wurde der Zeitpunkt der Erstmanifestation in den Aufzeichnungen nicht dokumentiert (vgl. Abbildung 43).

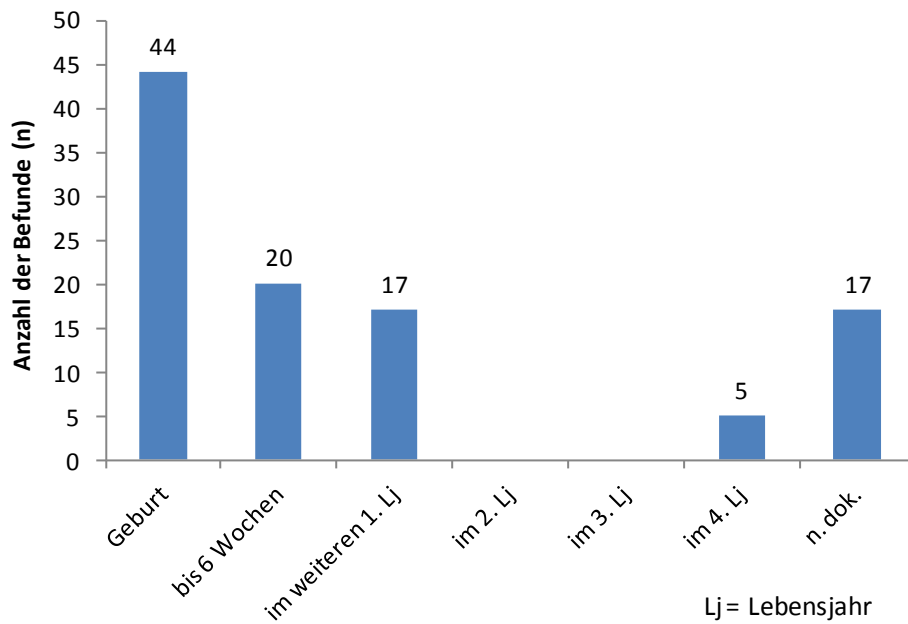


Abbildung 43 Alter bei Diagnosestellung der einzelnen Befunde - multiple Befunde

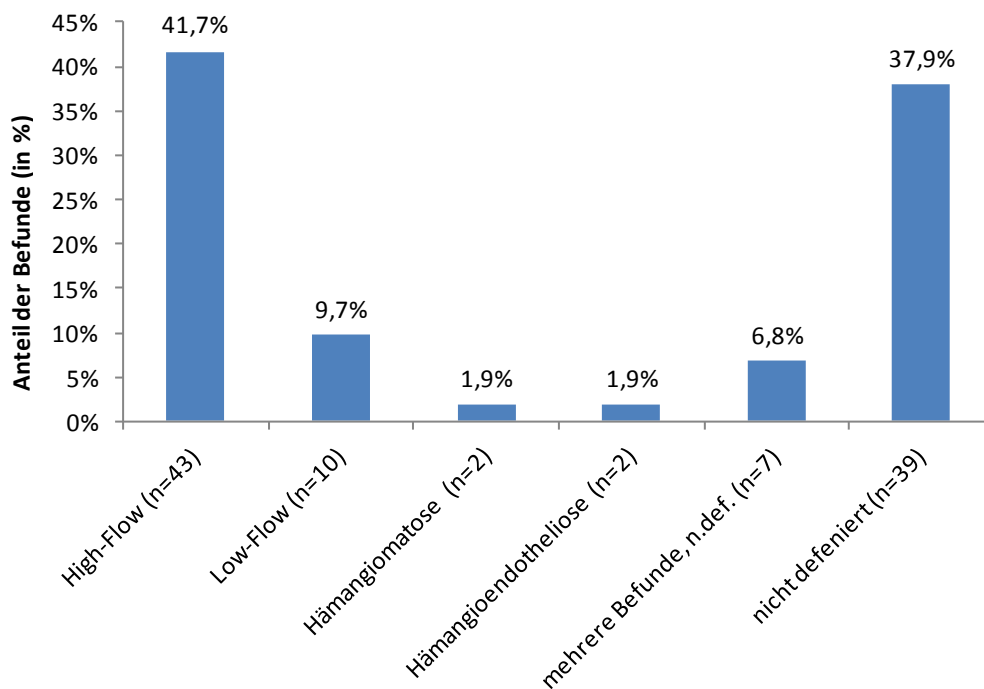


Abbildung 44 Diagnosen - multiple Befunde

Die Mehrzahl (41,7 %) der 103 Befunde wurde als High-Flow-Hämangiome klassifiziert (n=43). 10 Befunde (9,7 %) konnten den Low-Flow-Hämangiomen

zugeordnet werden. Bei 2 Patienten (1,9 %) fand sich eine Hämangiomatose der Leber sowie bei ebenfalls 2 Patienten (1,9 %) eine Hämangioendotheliose der Leber (vgl. Abbildung 44).

46 Hämangiome (44,7 %) wurden hinsichtlich ihrer Art in den vorhandenen Aufzeichnungen nicht näher differenziert. Hier handelte es sich um kleinere Nebenbefunde. Diese wurden in 7 Fällen als „mehrere kleine Hämangiome“ (keine Hämangiomatose) und in 39 Fällen als „kleines Hämangiom“ definiert.

37 der Hämangiome (35,9 %) waren im Kopf- und Halsbereich lokalisiert, hiervon wuchsen 3 periorbital, 19 im Gesicht und 1 an der Zunge. Weitere 33 Hämangiome (32,0 %) befanden sich an den Extremitäten, 21 (20,4 %) am Rumpf sowie 8 Befunde (7,8 %) fanden sich in der Leber, hierunter 2 Hämangiomatosen und 2 Hämangioendotheliosen der Leber. 1 Hämangiom (0,97 %) war am Genital lokalisiert. Ferner fanden sich noch 3 (2,91 %) nebenbefundlich erwähnte Hämangiome der Haut, deren Lokalisation nicht näher beschrieben wurde (vgl. Abbildung 45).

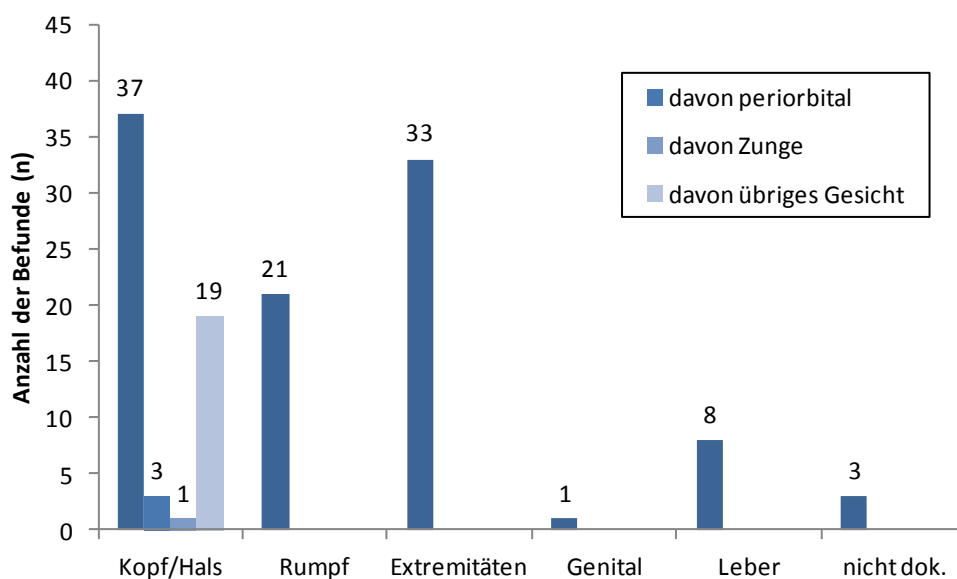


Abbildung 45 Lokalisationen - multiple Befunde

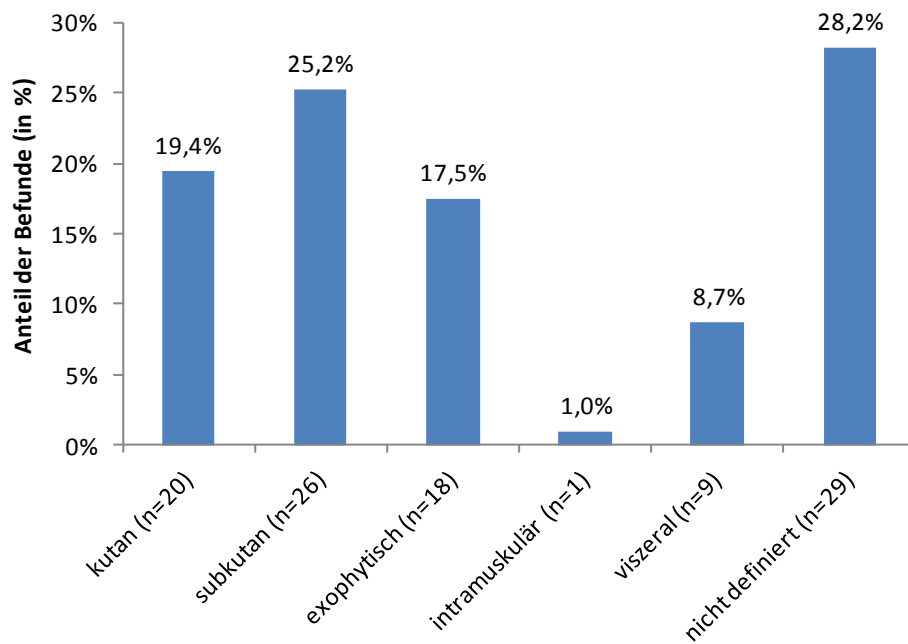


Abbildung 46 Wachstumsverhalten - multiple Befunde

Etwa ein Viertel der Befunde (26 Hämangiome, entsprechend 25,2 %) im Kollektiv der Patienten mit multiplen Befunden stellte sich als subkutan wachsende Läsion dar. 20 Blutschwämmchen (19,4 %) zeigten ein kutanes und 18 (17,5 %) ein exophytisches Wachstum. Ferner wuchsen 9 Befunde (8,74 %) viszeral und eines (0,97 %) intramuskulär. Bei 29 Hämangiomen (28,2 %) wurde kein Wachstumsmuster in den Aufzeichnungen beschrieben, hier handelte es sich um kleinere Nebenbefunde (vgl. Abbildung 46).

Das intramuskulär wachsende Hämangiom befand sich in der Schultermuskulatur eines männlichen, in der 31. Schwangerschaftswoche geborenen Säuglings. Sonographisch ließen sich auch intrathorakale Anteile darstellen. Bei diesem Patienten fanden sich bedingt durch das erhebliche Shuntvolumen Zeichen der Linksherzbelastung. Durch das High-Flow-Hämangiom kam es zu einer Komprimierung der Vena Subclavia, was zu einer Einflusstauung mit konsekutiver Schwellung des rechten Armes führte. Nach einer deutlichen Größenzunahme innerhalb weniger Tage und einer durch starke Tumoreinblutung bedingten temporären Plexusparese, wurde das Hämangiom mehrfach embolisiert. Dennoch kam es zu einer weiteren Größenzunahme auf 70 x 50 x 60 mm sowie zur Infiltration und Verdrängung der Lunge. Ein weiteres Follow-up in unserer

Klinik ist nicht dokumentiert. Ein beantworteter Fragebogen, um den heutigen Zustand beschreiben zu können, liegt nicht vor (*Pat.-Nr. 20*, vgl. Abbildung 47).

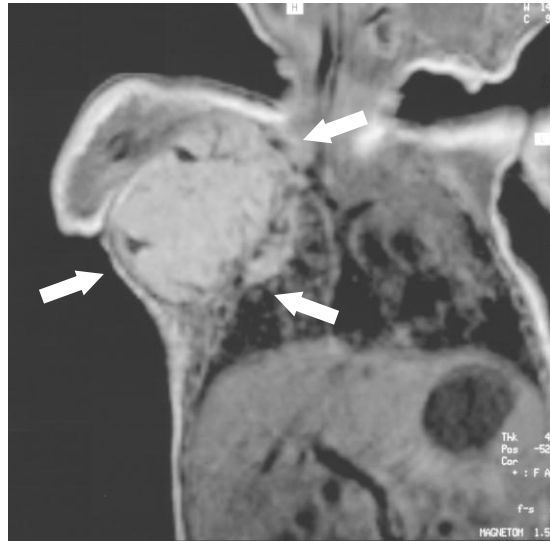
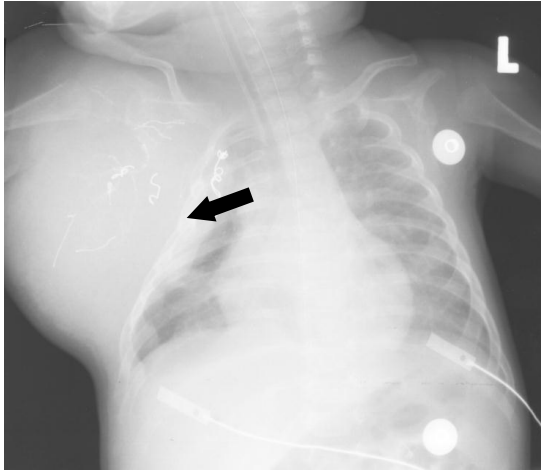


Abbildung 47 Röntgenbild und MRT-Aufnahmen des intramuskulär in der rechten Achilla wachsenden High-Flow-Hämangioms (*Pat.-Nr. 20*)

Insgesamt 4 der 39 Patienten (10,3 %) mit multiplen Befunden wiesen Zeichen einer kardialen Insuffizienz auf. Zum einen handelte es sich hierbei um den Patienten mit dem eben beschriebenen intramuskulären Hämangiom der Schultermuskulatur (*Pat.-Nr. 20*), zum anderen gab es noch 3 weitere Hämangiompatienten, bei denen ein hohes Shuntvolumen zu Problemen führte. Bei der Patientin mit einer nach der Geburt diagnostizierten Hämangioendotheliose der Leber und multiplen Hämangiomen an der Haut kam es aufgrund des hohen Shuntvolumens ebenfalls zu einer Herzinsuffizienz. Hier ließ sich eine Hepatomegalie mit einer kraniokaudalen Ausdehnung der Leber von ca. 60 mm und ca. 80 mm medioclavicular feststellen. Es erfolgten sowohl eine Interferon- als auch eine Cortisontherapie. Unter diesen therapeutischen Maßnahmen kam es zu einer Rückbildung der Hepatomegalie. Die Oberfläche der Leber stellte sich sonographisch irregulär dar, typische Hämangiome ließen sich nicht mehr abgrenzen (*Pat.-Nr. 4*).

Bei einer anderen Patientin, bei der ebenfalls eine Hämangioendotheliose der Leber mit bis zu 20 mm großen Herden vorlag, kam es zu einem deutlich hyperdynamischen Herz bei einer AV-Fistel in der Leber. Es ließ sich ein auffallender systolischer / diastolischer Pendelfluss im extrahepatischen Anteil der Pfortader und der Vena lienalis darstellen.

Des Weiteren ließ sich keine Durchblutung der intrahepatischen Pfortaderäste, aber ein ausgeprägtes Shuntvolumen darstellen. Es wurde die Diagnose einer kongestiven Herzinsuffizienz im Sinne des High Cardiac Output Failure aufgrund des hohen Shuntvolumens gestellt. Zudem wurde eine pulmonale Hyperperfusion festgestellt. So erfolgte ein Coilverschluss der Arteria hepatica und der Arteria mammaria rechts. Später wurden noch eine Embolisation der Arteria hepatica dextra sowie erneut eine Coilembolisation der Arteria mammaris durchgeführt. Auch wurde mit alpha-Interferon 2a (Roferon) 1 x 700.000 /d s.c. und Decortin 1 x 1 mg/d therapiert. Beide Medikamente mussten aber aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes abgesetzt werden. Aufgrund des schweren Krankheitsbildes wurde die Patientin zur Lebertransplantation in der Universitätsklinik Hamburg, Krankenhaus-Eppendorf, vorgestellt. Die histologische Untersuchung der entnommenen Leber zeigte, dass es durch die Embolisation zwar gelungen war, die Gefäßtumore erfolgreich zu verschließen, zudem waren hierdurch jedoch auch die vom arteriellen System abhängigen Gallengänge zerstört worden. Nach der Transplantation war die Herzinsuffizienz rückläufig. Der Patientin ging es dann im weiteren Verlauf nach Auskunft der Eltern sehr gut. Ein zusätzliches Hämangiom am Rücken (ca. 4 x 3 cm) ist kaum noch zu sehen (*Pat.-Nr. 81*, vgl. Abbildung 48).

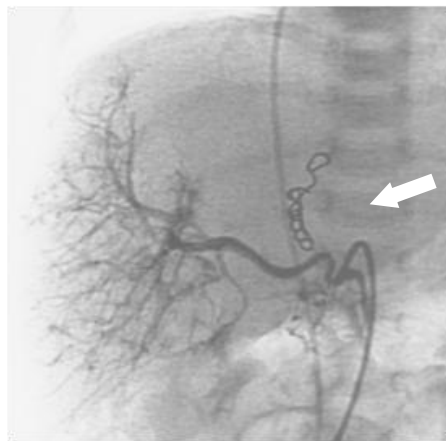


Abbildung 48 Angiographiebefund der Patientin (*Pat.-Nr. 81*) nach Coilembolisation (weißer Pfeil)

Bei der vierten Patientin handelte es sich um ein hämodynamisch relevantes Low-Flow-Hämangiom des rechten Leberlappens mit einer in der MRT sichtbaren Größe von

44 x 63 x 59 mm (86 ml), welches im ersten Lebensjahr diagnostiziert worden war. Sonographisch ließ sich die Arteria hepatica communis mit gleichem Kaliber wie die Aorta darstellen. Die Arteria hepatica communis lief in ein stark geschlängeltes Gefäß aus, das mit kräftigen Gefäßästen das Hämangiom am Unterrand des rechten Leberlappens versorgte. Eine große Drainagevene lief zur Vena cava. In der Echokardiographie zeigte sich im Verlauf eine Herzbelastung, da es aufgrund der Größe des Hämangioms zu einem erheblichen Shuntvolumen gekommen war. Dieser Befund konnte durch eine Embolisierung deutlich verkleinert werden (Volumenreduktion von 215 ml auf etwa 25 ml) (*Pat.-Nr. 121*).

Insgesamt zeigte sich in unserem Kollektiv, dass die meisten Hämangiome nicht therapiert worden waren. Während 73 Befunde (70,9 %) keine Therapie erhielten, waren bei den übrigen 30 Befunden (29,1 %) bis zu 4 Therapiearten durchgeführt worden, so dass insgesamt 54 Therapien erfolgten (Mehrfachnennungen pro Patient möglich).

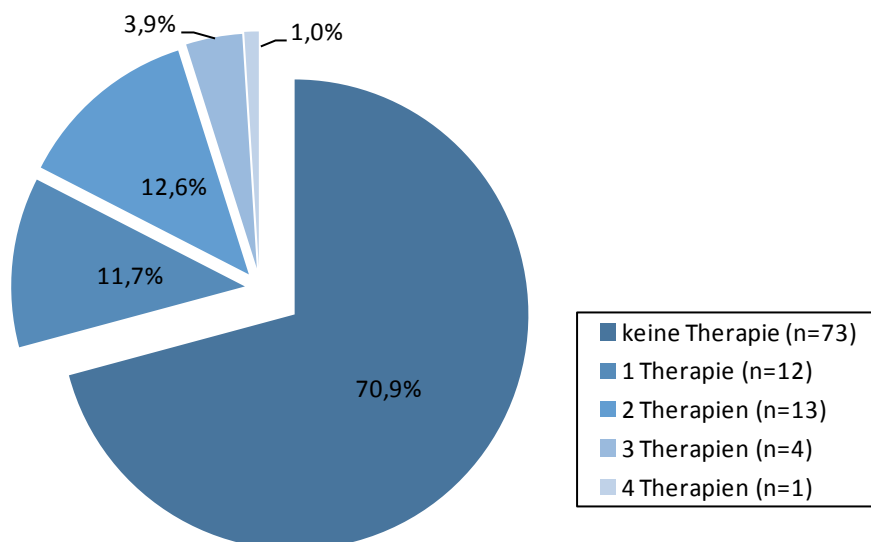


Abbildung 49 Therapieanzahl der einzelnen Befunde - multiple Befunde

Im Kollektiv der Patienten mit multiplen Befunden, die therapiert worden waren, war in 16 Fällen (50,3 %) eine Lasertherapie erfolgt, in 10 Fällen (33,3 %) eine Sklerosierung der Embolisierung und in 8 Fällen (26,7 %) war eine Glukokortikoidtherapie

durchgeführt worden. In 7 Fällen (23,3 %) wurde eine Kryotherapie veranlasst. Bei 5 Patienten (16,7 %) wurde operativ vorgegangen. 6 Befunde (20,0 %) erhielten eine zusätzliche Kompressionstherapie erfolgte bei 2 der Hämangiome (6,7 %). Zudem war in 2 Fällen eine Antibiotikatherapie notwendig geworden, da es zu einer Infizierung des jeweiligen Hämangioms gekommen war.

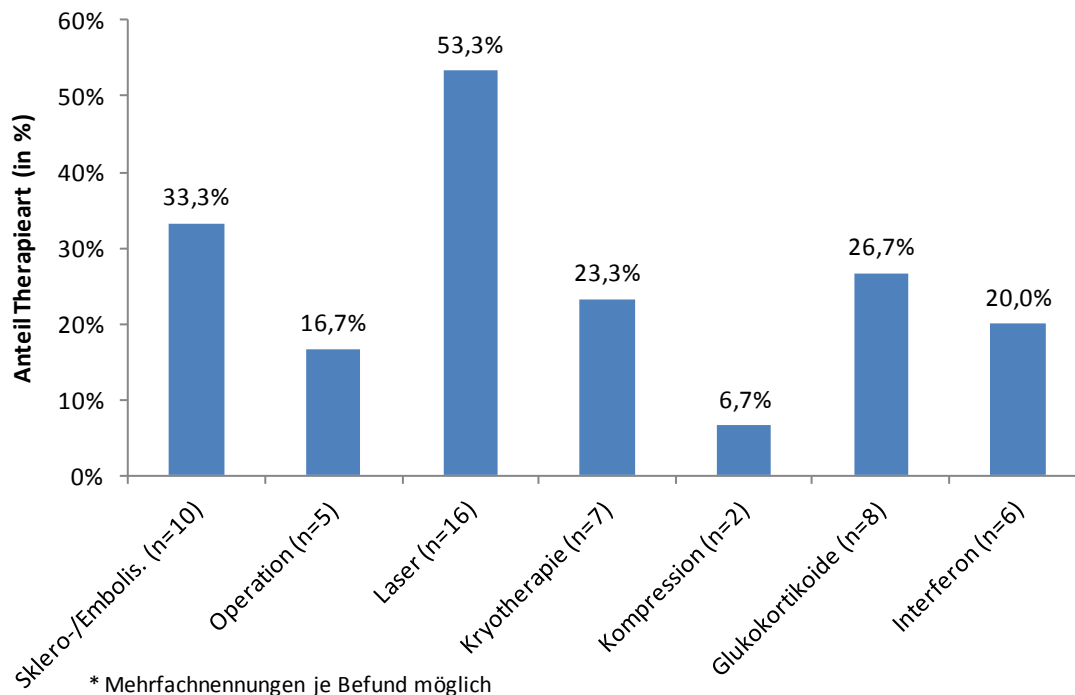


Abbildung 50 Therapieart der behandelten Befunde - multiple Befunde

Im Folgenden sollen die therapierten Befunde der einzelnen Lokalisationen jenen gegenüber gestellt werden, die keine Therapie erhalten haben (vgl. Abbildung 51). 28 Hämangiome der Lokalisation Kopf und Hals (75,7 %) wurden nicht therapiert. Von den 21 am Rumpf lokalisierten Hämangiomen wurden 15 (71,4 %), von 33 Befunden der Extremitäten wurden 22 (66,7 %) und von jenen 8 Befunden der Leber wurden 5 (62,5 %) keiner Therapie zugeführt. Bei einem am Genital lokalisierten Hämangiom erfolgte eine Therapie (*Pat.-Nr. 114-2*).

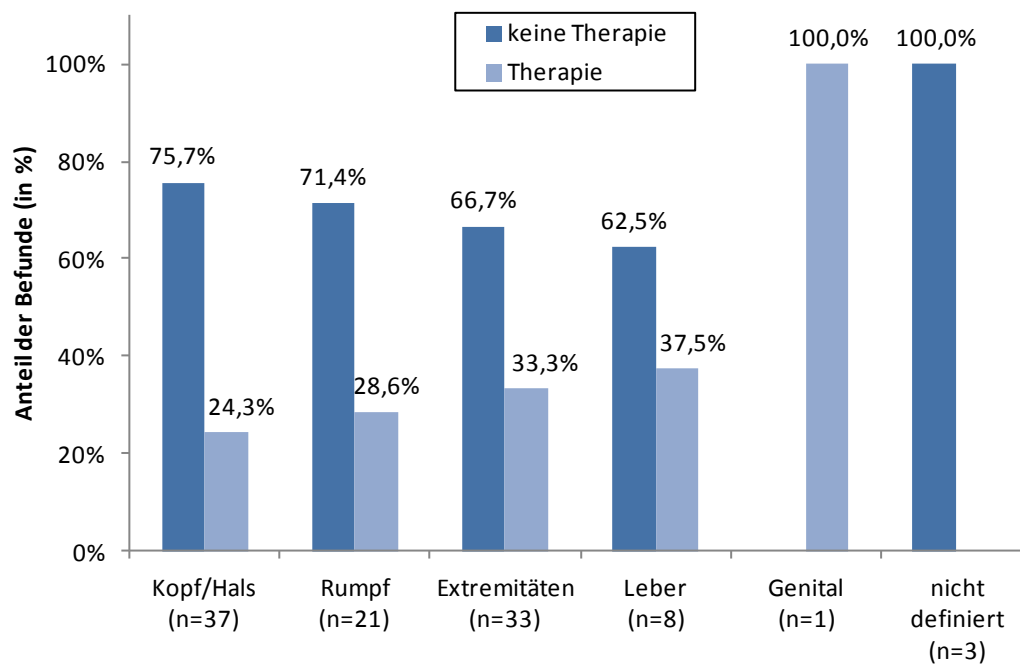


Abbildung 51 Anteil der therapierten Hämangiome verschiedener Lokalisationen - multiple Befunde

Unterscheidet man die einzelnen Regionen des Kopf-Hals-Bereiches, erkennt man auch hier, dass die Mehrheit, auch jener an kritischen Körperstellen wie periorbital oder im Gesichtsbereich gelegenen Befunde, keine Therapie erhalten hat. Bei den periorbital lokalisierten Hämangiomen erfolgte in 2 der 3 Fälle keine Therapie.

Im übrigen Gesichtsbereich wurden 15 (78,9 %) von 19 Befunden und im übrigen Kopf-Hals-Bereich 10 (71,4 %) von 14 Befunden sowie das Hämangiom der Zunge nicht therapiert.

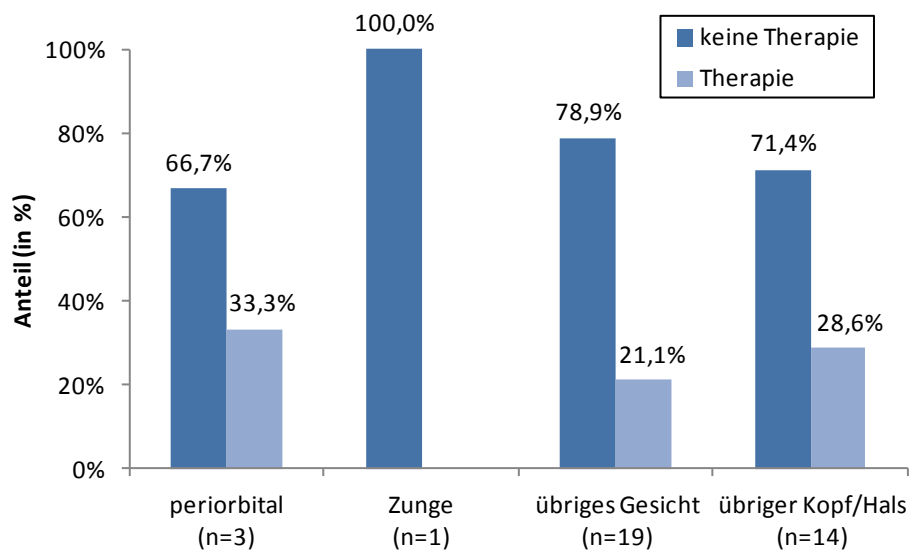
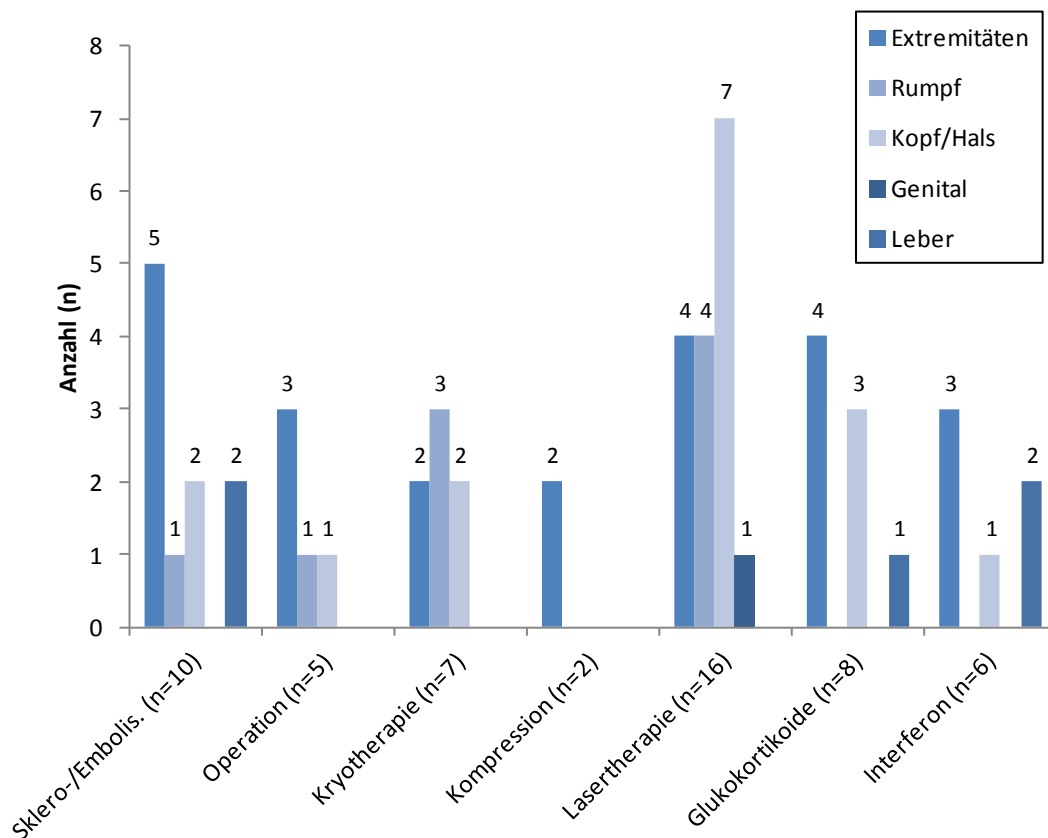


Abbildung 52 Anteil der therapierten Hämangiome im Bereich Kopf / Hals - multiple Befunde

Die verschiedenen Therapiearten setzten sich auch hier aus Sklerosierung bzw. Embolisierung, Laser- und Kryotherapie, Operation, Kompression sowie den medikamentösen Therapien mit Interferon und Steroiden zusammen. Bedingt durch Kombinationstherapien waren Überschneidungen an einem Befund möglich.



* Mehrfachnennungen je Patient möglich

Abbildung 53 Therapieart der verschiedenen Lokalisationen - multiple Befunde

Bei Befunden im Kopf-Hals-Bereich wurde bei 9 (24,3 %) von insgesamt 37 Hämangiomen eine Therapie durchgeführt. 7 Befunde erhielten eine Intervention mit dem Laser, 3 Befunde wurden mit Steroiden therapiert, je 2 Befunde wurden sklerosiert bzw. embolisiert oder kryotherapiert. Bei je einem Befund ging man operativ vor bzw. erfolgte eine Interferontherapie.

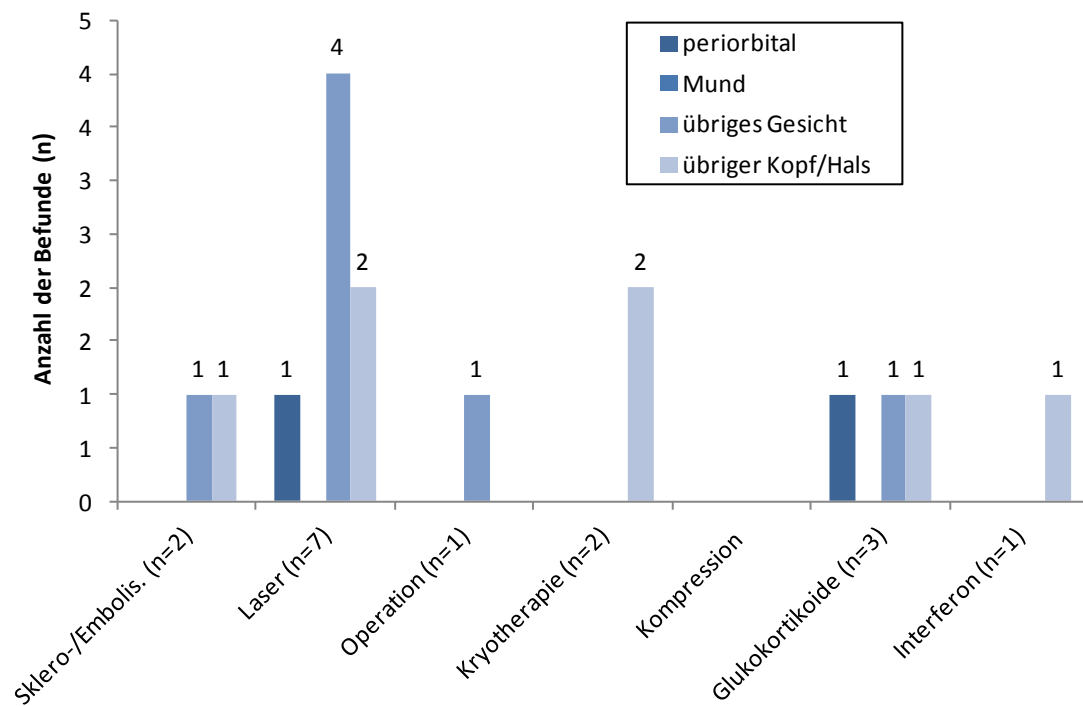


Abbildung 54 Therapien der unterschiedlichen Regionen der Lokalisation Kopf / Hals
- multiple Befunde

Von den insgesamt 33 Hämangiomen der Extremitäten wurden 11 (33,3 %) mit insgesamt 23 Therapiearten behandelt. 22 erhielten keine Therapie. Von den therapierten Blutschwämmchen wurden 5 (45,5 %) sklerosiert bzw. embolisiert, je 4 Hämangiome (36,4 %) erhielten eine Glukokortikoid- bzw. Lasertherapie. Jeweils 3 Befunde (27,3 %) der therapierten Blutschwämme wurden mittels Interferon behandelt oder operiert und je 2 Hämangiome dieser Lokalisation (18,2 %) erhielten eine Kompressionstherapie oder Kryotherapie.

Bei den 21 am Rumpf lokalisierten Hämangiomen wurden 15 (71,4 %) nicht therapiert. Lediglich 6 (23,81 %) Blutschwämme erhielten eine Therapie. Hierbei wurde die Lasertherapie bei 4 (66,6 %), die Kryotherapie bei 3 (50 %) und je bei einem Befund (16,7 %) eine Sklerosierung bzw. Embolisierung oder eine Operation veranlasst.

Von den 8 Patienten, bei denen ein Befall der Leber diagnostiziert worden war, wurde bei 3 Kinder (37,5 %) eine Therapie durchgeführt. Hierbei wurde in 2 Fällen (66,7 %)

embolisiert und in je einem Fall (33,3 %) mit Glukokortikoiden bzw. Interferon behandelt.

Das Hämangiom, welches am Genital lokalisiert war, erhielt, wie weiter oben im Text bereits genannt, eine Lasertherapie.

Tabelle 6 gibt hierbei noch einmal genaueren Aufschluss über die erfolgten Einzeltherapien bzw. erfolgten Therapiekombinationen sowie das Outcome.

Tabelle 6 Überblick der erfolgten Therapien in der Patientengruppe - multiple Befunde¹⁶

		Endergebnis				
Therapiekombination	Anzahl	Regress	idem	Progress	keine Angaben	
<i>keine Therapie</i>	73	26	10	7	30	
therapierte Befunde	Sklero-/Embolisierung	4	4	0	0	0
	Lasertherapie	6	4	1	0	1
	Operation	1	1	0	0	0
	Kryotherapie	1	0	0	0	1
	Kompressionstherapie	0	0	0	0	0
	Glukokortikoidtherapie	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Lasertherapie	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Operation	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Kryotherapie	1	0	0	1	0
	Sklero-/Embolisierung + Kompression	0	0	0	0	0
	Sklero-/Embolisierung + Interferon	1	1	0	0	0
	Lasertherapie + Operation	0	0	0	0	0
	Lasertherapie + Kryotherapie	4	4	0	0	0
	Lasertherapie + Glukokortikoide	3	0	0	1	2
	Operation + Kryotherapie	0	0	0	0	0
	Glukokortikoide + Interferon	4	1	0	0	3
	Operation + Glukokortikoide + Interferon	1	0	0	0	1
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Kompr.	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Laserth. + Operation	1	1	0	0	0
	Sklero-/Embolis. + Operation + Kryoth.	1	1	0	0	0
Sklero-/Embolis. + Laserth. + Op + Kompr.	1	1	0	0	0	
therapierte Befunde (gesamt)	30	19	1	2	8	

¹⁶ Abkürzungen: **Glukokortikoide**: Glukokortikoidtherapie; **Interferon**: Interferontherapie; **Kompr.**: Kompressionstherapie; **Kryoth.**: Kryotherapie; **Laser**: Lasertherapie; **Op**: Operation; **Sklero-/Embolis.**: Sklerosierung / Embolisierung.

„Keine Angaben“: kein Endergebnis dokumentiert.

Insgesamt wurden von den 103 Hämangiomen der Patienten mit mehreren Diagnosen 30 Hämangiome behandelt, von denen 18 mehrfach therapiert wurden (60,0%). 13 Blutschwämme erhielten hierbei zwei, 4 Hämangiome 3 und eines 4 verschiedene Therapieformen.

Die Kombination Glukokortikoide und Interferon erhielt eine Patientin mit insgesamt 5 Befunden. Hierbei handelt es sich um die bereits weiter oben beschriebene Patientin mit der hämodynamisch relevanten Hämangioendotheliose der Leber. Weitere 4 Hämangiome befanden sich am rechten Daumen, der linken Schulter, dem Kopf und dem linken Knie. Der letztgenannte Befund wurde zudem operiert. Dennoch wuchs dieses High-Flow-Hämangiom an gleicher Stelle wieder nach. Das ebenfalls als High-Flow-Hämangiom klassifizierte Blutschwämmchen des rechten Daumens zeigte nach einer Regression wieder eine leichte Progression. Das Wachstum stagnierte jedoch nach 3 Monaten (*Pat.-Nr. 4*).

Eine Kombination aus Kryo- und Lasertherapie erhielt eine als Frühgeburt in der 35. SSW zur Welt gekommene Patientin mit 4 Hämangiomen. Bei ihr wurden nach der Geburt ein High-Flow-Hämangiom im okzipitalen Fontanellenbereich mit einer Größe von 30 x 40 x 10-15 mm sowie 3 Low-Flow-Hämangiome, die am okzipitalen Schädel (35 x 40 mm), an der linken Schulter (25 x 15mm, 4 mm tief) und lateral am rechten Thorax (10 x 20 mm) lokalisiert waren, diagnostiziert. Bei diesen 4 Hämangiomen kam es zu einer nekrotischen Umwandlung (*Pat.-Nr. 21*).

Glukokortikoid- und Lasertherapie wurden bei einem in der 34. Schwangerschaftswoche geborenen weiblichen Zwilling angewendet, bei dem nach der Geburt ein High-Flow-Hämangiom des rechten Jochbeins (8 x 7 x 3 mm), welches schnell an Größe zunahm, und ein Hämangiom der rechten Schulter mit einem Durchmesser von 20-30 mm diagnostiziert wurde (*Pat.-Nr. 79*). Zudem erfolgte diese Therapiekombination auch bei einem an der linken Oberlippe lokalisierten High-Flow-Hämangiom eines in der 29. Schwangerschaftswoche geborenen Mädchens. Das Hämangiom hatte eine Größenausdehnung von 20 x 20 mm. Es zeigte eine starke Vaskularisierung, die erst in der dopplersonographischen Darstellung eine Abgrenzung zum umgebenden Gewebe ermöglichte. Trotz der Therapie kam es zu einer Befundprogredienz. Zudem hatte die Patientin ein Hämangiom am Arm und Befunde in der Leber (*Pat.-Nr. 101*).

Eine Kombinationstherapie bestehend aus Embolisation und Stickstofftherapie fand Anwendung bei einem High-Flow-Hämangiom an der Rückseite des linken Oberarms. Dieses war mit einer Größe von 32 x 8 x 33 mm innerhalb der ersten 6 Lebenswochen bei einer Patientin diagnostiziert worden. Es stellte sich in der Sonographie mit kaliberstarken Gefäßen dar und zeigte eine Größenzunahme. Ein weiteres, bei dieser Patientin an der Bauchwand lokalisiertes, High-Flow-Hämangiom mit einer Größe von 9 x 4 x 9 mm erhielt lediglich eine Therapie mit Stickstoff (Kryotherapie) (*Pat.-Nr. 129*).

Mittels Embolisation, Kryotherapie und Operation wurde ein High-Flow-Hämangiom am Rücken behandelt, das von Geburt an vorhanden war. Es stellte sich im Ultraschall mit einer Größe von 20 x 5-10 mm dar und wurde aus einer Intercostalararterie mit Blut versorgt. Der Patient hatte zudem noch ein kleines Hämangiom am Hals von ca. 3 mm Durchmesser. Dieses wurde lediglich embolisiert (*Pat.-Nr. 13*).

Bei einem unserer 39 Patienten mit multiplen Befunden waren insgesamt 9 Hämangiome diagnostiziert worden, von denen 2 mit mehreren Therapiearten behandelt wurden: Ein High-Flow-Hämangiom des linken Oberarms von 30 x 20 mm Ausdehnung wurde nach einer weiteren Größenzunahme auf 38 x 32 mm mit Embolisation, Lasertherapie sowie Kompression behandelt. Ein High-Flow-Hämangiom des rechten proximalen Unterarms von 25 x 30 mm, bei dem es ebenfalls zu einer Größenzunahme auf 40 x 30 mm gekommen war, wurde zudem operiert. Bei beiden Befunden blieb lediglich eine reizlose Narbe zurück, die allerdings als störend empfunden wurde. Bei diesem Patienten, einem in der 29. Schwangerschaftswoche geborenen ersten Zwillings, fanden sich zusätzlich noch Hämangiome am Kopf, in der Kniekehle, an der linken Schulter, am Rücken, am rechten Oberlid sowie an der linken Hand. Diese Hämangiome erhielten mit Ausnahme eines Hämangioms am Kopf, welches embolisiert wurde, keine Therapie (*Pat.-Nr. 84*).

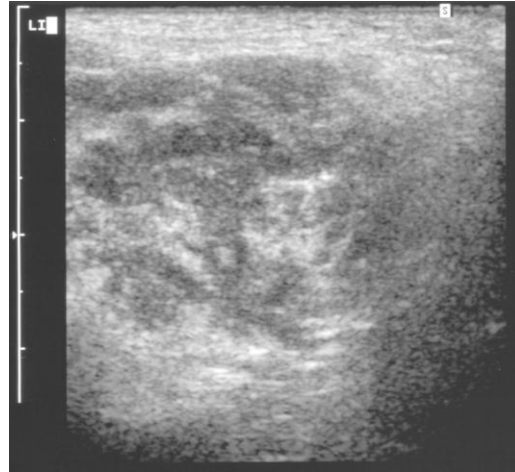


Abbildung 55 Sonographie eines High-Flow-Hämangioms der Wange (*Pat.-Nr. 93*)

Mit einer Kombination aus Embolisation, Lasertherapie und Operation wurde ein High-Flow-Hämangiom der linken Wange bei einem männlichen Frühgeborenen der 33. Schwangerschaftswoche behandelt (*Pat.-Nr. 93*). Dieses Hämangiom hatte eine Größenausdehnung von 25 x 10 x 25 mm und war in den ersten 6 Lebenswochen diagnostiziert worden. Im Verlauf wurde eine Beeinträchtigung des linken Nasenflügels durch das Hämangiom beschrieben. Unter der Therapie kam es dann zu einer Reduktion der Perfusion. Sonographisch erschien der Nidus des Hämangioms völlig zerstört zu sein, so dass keine weitere Therapie mehr erforderlich war. Zwei weitere Hämangiome waren bei diesem Patienten zum einen in der Leber, zum anderen an der rechten Schulter lokalisiert. Diese Befunde wurden nicht therapiert. Das Hämangiom des rechten Leberlappens zeigte in der sonographischen Verlaufskontrolle eine Rückbildungstendenz, so dass schließlich nur noch Reste in Form von echoarmen Strukturen dargestellt werden konnten (vgl. Abbildung 55).

14 der 39 Patienten (35,9 %), bei denen mehrere Hämangiome diagnostiziert wurden, waren Frühgeburten, definiert als vor der 38. Schwangerschaftswoche geborene Kinder. Anders ausgedrückt, traten 41 der 103 Befunde (39,8 %) bei frühgeborenen Kindern auf.

Die Frühgeborenenraten in Deutschland¹⁷ (vor 1991 bezogen auf das frühere Bundesgebiet) schwanken innerhalb der Geburtsjahre unserer Patienten von 1985 bis 2003 zwischen 5,7 % und 6,8 % (Quelle: Statistisches Bundesamt).

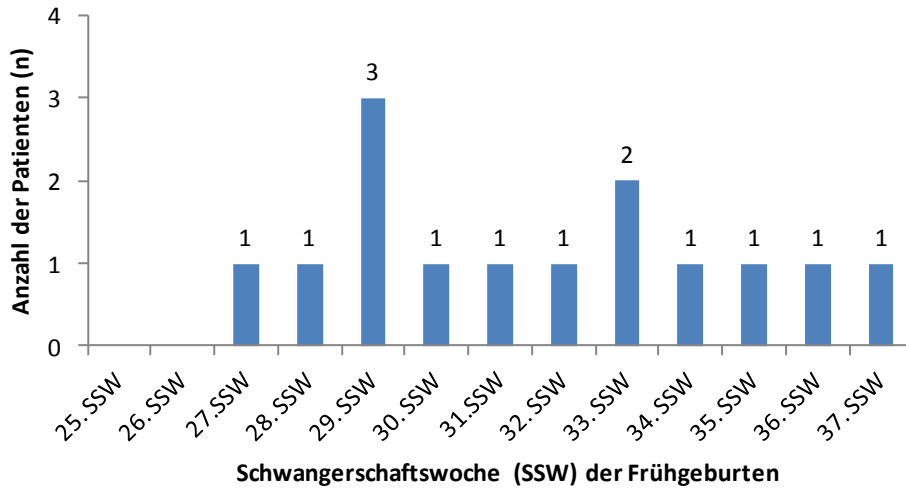


Abbildung 56 Zeitpunkt der Geburt (SSW) bei frühgeborenen Patienten- multiple Befunde

In der Patientengruppe mit mehreren Befunden wurden in 22 Fällen (56,4 %) Verlaufskontrollen über einen Zeitraum zwischen 29 Tagen und 4,5 Jahren in den Patientenakten dokumentiert. Der Median lag in dieser Gruppe bei 8,9 Monaten, der Mittelwert kann mit 17,4 Monaten angegeben werden. In 17 Fällen (43,6 %) wurde das Kind nur einmal in der Uniklinik Gießen vorgestellt, so dass keine Verlaufskontrolle dokumentiert werden konnte.

Daher mussten auch bei diesem Patientenkollektiv zur Komplettierung der Angaben die Ergebnisse der Fragebögen einbezogen werden. Von den 39 versandten Fragebögen erhielten wir 16 (41 %) zurück. Bei 43 Befunden konnte so ein Verlaufsstatus dokumentiert werden: Hiervon zeigten 26 Befunde (60,5 %) ohne therapeutische Maßnahmen einen Regress, 10 Befunde (23,3 %) einen Status idem und bei 7 Befunden (16,3 %) musste ein Progress zum Zeitpunkt der Datenerhebung verzeichnet werden. Bei 30 Befunden ließ sich kein Verlauf aus den vorhandenen Daten dokumentieren.

¹⁷ Allerdings bezogen auf das Geburtsgewicht.

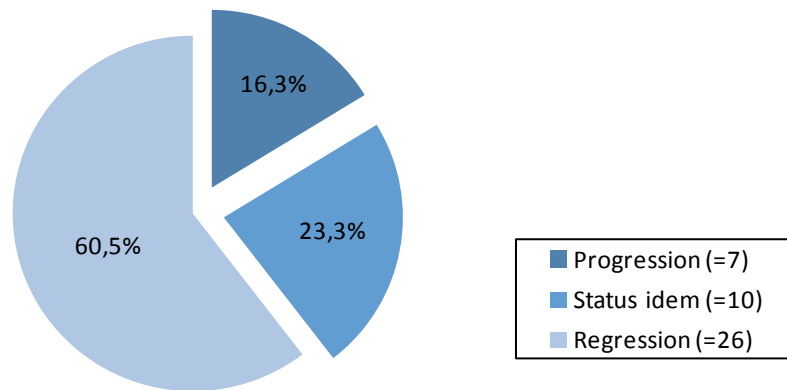


Abbildung 57 Status bei spontanem Verlauf - multiple Befunde

Von den 30 therapierten Befunden konnte bei 22 Befunden ein Status nach erfolgter Therapie erhoben werden: Bei 19 Befunden (86,4 %) war es nach erfolgter Therapie zu einem Regress gekommen, 1 Befund (4,5 %) hatte nach erfolgter Therapie keine Änderung gezeigt und bei 2 Befunden (9,1 %) war trotz therapeutischer Maßnahmen ein Progress aufgetreten.

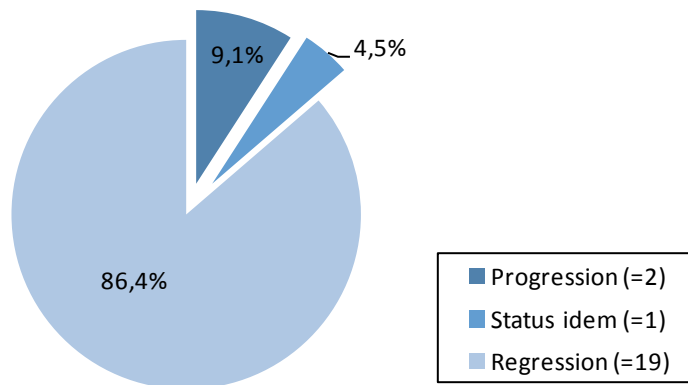


Abbildung 58 Status nach Therapie - multiple Befunde

5 DISKUSSION

5.1 DISKUSSION DER METHODIK UND PROBLEMATIK DER STUDIE

Die Problematik in der Auswertung der vorhandenen Daten aus dem Zeitraum 1992 bis 2003 aller in der Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen mit der Diagnose eines Hämangioms vorgestellten Kinder bestand vor allem in der uneinheitlichen Befunddokumentation. Mancher Untersucher beschrieb jeden einzelnen noch so kleinen Befund mit Größe, Aussehen und Lokalisation, wie es zur genaueren Einteilung für die spätere Auswertung nötig war. Andere wiederum beschrieben Befunde großzügiger mit Dokumentationen wie "etwa fünfmarkstückgroß", „erbsengroß“ oder einfach „kleines Hämangiom“. Teilweise erfolgte eine Größenbeschreibung auch erst in einer zweiten Folgeuntersuchung mit den Worten „jetzt ...groß“. Auch wurde nicht jeder Befund einer genauen Lokalisation zugeordnet. Im klinischen Alltag scheint dieses nachvollziehbar, da es sich zumeist um Nebenbefunde handelte, die nicht primäres Therapieziel gewesen waren. Dieses erschwerte jedoch die spätere Auswertung.

Da nicht jedes Kind zu einer Verlaufskontrolle vorgestellt wurde bzw. sich nicht jeder Patient nach erfolgter Therapie noch einmal in der Gießener Kinderklinik vorgestellt hatte, ließen sich trotz Durchsicht aller vorliegenden Befunde der Patienten keine vollständigen Datensätze erheben, so dass nicht immer der Erfolg oder Misserfolg einer Therapie dokumentiert werden konnte.

Dies alles ist - in Kenntnis der Abläufe im klinischen Alltag - nicht ungewöhnlich, für einen allumfassenden Rückblick und eine Auswertung hinsichtlich des Benefits einer bestimmten Therapieart jedoch hinderlich. Daher muss überlegt werden, ob ein Fragebogen mit allen relevanten Details eine vollständige Verlaufskontrolle ermöglicht und dem Arzt die Dokumentation erleichtert. Dieses böte auch die Option, verschiedene Therapien besser gegeneinander auszuwerten, um so eine leitliniengerechte Therapie etablieren zu können. In einem solchen Verlaufsbogen könnte anhand einer vorgegebenen Skizze die genaue Lokalisation schnell definiert werden. Zudem sollte er Informationen über den Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. Erstmanifestation, Größe, Wachstumstendenz und Art des Hämangioms sowie ggf. aufgetretene Komplikationen enthalten. Bei erfolgter Therapie sollten auch ergänzend Aussagen über Therapieart und Dauer erfolgen. Aus diesen gewonnen Informationen könnte dann in vollständiger

Weise eine retrospektive Datenauswertung erfolgen, die auf eine breitere Informationsfülle zurückgreifen kann.

Ein weiteres Problem stellten die diversen Therapiekombinationen dar. Da es in dieser Hinsicht keine durchgreifenden Leitlinien gab, ergaben sich durch die zahlreichen Therapiekombinationen, die ein Kind erhalten konnte, so viele Untergruppen mit kleinsten Patientenzahlen, dass eine Aussage über diese Kombinationstherapien im Sinne einer Evaluierung nicht möglich war. Hier bietet sich daher zu Auswertungszwecken nur eine vergleichende Anschauung, nämlich „Therapie versus keine Therapie“ an.

5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE, VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN

5.2.1 *Geschlechterverhältnis*

Entsprechend der Angaben in der Literatur ist hinsichtlich der Geschlechterverteilung von einer Prädisposition des weiblichen Geschlechts auszugehen. Auch in unserem Patientenkollektiv waren mehr Mädchen als Jungen betroffen (1,4 : 1). Eine Unterscheidung der Patienten nach der Befundanzahl zeigt ein Verhältnis von 1,2 : 1 in der Gruppe mit einem solitären Befund bzw. ein Verhältnis von 2 : 1 in der Gruppe mit multiplen Befunden zuungunsten der Mädchen. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch bei den Kindern mit Leberhämangiomen mit einem Verhältnis von 2,2 : 1 zuungunsten der Mädchen.

Auch in der Literatur differieren die Daten. Einigkeit besteht darin, dass bevorzugt Mädchen betroffen sind. Barrio und Drolet beschreiben, dass bei Mädchen etwa dreimal häufiger der Befund eines Hämangioms gestellt wird als bei Jungen [37]. Orlow, Isakoff et al. beschreiben ein zuungunsten der Mädchen verschobenes Verhältnis von 3,3 : 1 [109], Poetke beschreibt ein Verhältnis von 4 : 1 [85] und Smith, Buckingham et al. geben ein Verhältnis von 3-4 : 1 [21] zuungunsten der weiblichen Population an.

Studien, die sich näher an unseren Zahlen bewegen, sind jene von Finn, Glowacki et al. und Simpson, die Verhältnisse von 1 : 2,4 [110] und 1 : 1,64 [111] zuungunsten der Mädchen angeben.

Daher stellt sich retrospektiv die Frage, ob es bei der Diagnoseerhebung in allen Fällen sicher gelungen ist, zwischen vaskulärer Malformation und Hämangiom zu unterscheiden. Da es bei den vaskulären Malformationen keine Prädisposition eines Geschlechtes gibt, könnte dies die vor allem in der Gruppe der solitären Befunde geringeren Unterschiede ggf. erklären.

5.2.2 *Frühgeburtlichkeit*

Auch ein vermehrtes Auftreten von Hämangiomen bei frühgeborenen Kindern wird in der Literatur beschrieben. Bei unserem Gesamtkollektiv konnten retrospektiv 36 Kinder als Frühgeborene detektiert werden (24,5 %). Bei den Patienten, die lediglich einen Befund aufwiesen, zeigt sich ein niedrigerer Anteil an frühgeborenen Kindern von 20,4 %, d. h. 22 Kinder waren vor der 38. Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen.

Bei den Patienten, die multiple Befunde aufwiesen, ist der Anteil frühgeborener Kinder im Vergleich deutlich höher. Er liegt in dieser Patientengruppe bei einem prozentualen Anteil von 35,9 %, d. h. 14 der 39 Kinder mit mehreren Befunden waren vor der 38. Schwangerschaftswoche zur Welt gekommen. Zum Vergleich lassen sich Frühgeborenenraten¹⁸ in Deutschland (vor 1991 bezogen auf das frühere Bundesgebiet) innerhalb der Geburtsjahre unserer Patienten von 1985 bis 2003 zwischen 5,7 % und 6,8 % (Quelle: Statistisches Bundesamt) heranziehen.

Auch die Literatur beschreibt eine erhöhte Inzidenz von Hämangiomen bei Frühgeborenen. Dickie, Dasgupta et al. fanden unter 26 Patienten mit Leberhämangiomen und teilweise kutanen Manifestationen einen Frühgeborenenanteil von 26,9 % (n = 7), definiert als Kinder, die vor der 36. SSW geboren worden waren [42]. Die Studie von Rossler, Wehl et al. wies einen Anteil frühgeborener Kinder von 18 % auf [112]. Finn, Glowacki et al. beschrieben 1983 eine Inzidenz hinsichtlich Frühgeburtslichkeit von 13 % bei Hämangiompatienten - in 7 % von einem oder mehreren Monaten [110].

5.2.3 Lokalisationen

Hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Körperregionen scheint es eine Prädisposition des Kopf- und Halsbereiches zu geben. In unserem Kollektiv befanden sich 72 Befunde - also gut ein Drittel (34,1 %) der Hämangiome - in diesem Bereich. Nimmt man sich die Neunerregel von Wallace zu Hilfe, bilden je nach Alter des Kindes 9-16 % der Gesamtkörperoberfläche den Anteil des Kopfbereichs.

Da wir in der Region des Kopfes und Halses in unserer Studie zudem zwischen periorbital, übrigem Gesichtsbereich, Mund sowie behaartem Kopfbereich und Hals unterschieden haben, zeigt sich in der Auswertung, dass ein großer Anteil im Gesicht und periorbital gelegen war. 37 Hämangiome waren im Gesicht und 10 weitere periorbital lokalisiert. Beide Regionen machen also bereits 22,3 % aller Befunde aus. Ergänzend bleibt zu erwähnen, dass 22 Hämangiome am behaarten Kopf oder am Hals lokalisiert waren und sich 3 Hämangiome in der Mundhöhle (Zunge) befanden. Am Körperstamm waren 54 Hämangiome der insgesamt 211 Befunde lokalisiert. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 25,6 %. 61 Hämangiome (28,9 %) breiteten

¹⁸ Allerdings bezogen auf das Geburtsgewicht.

sich an den Extremitäten aus. Lediglich 2 Hämangiome (0,9%) betrafen den Genitalbereich. 19 Befunde (9,0%) - hierunter 2 Hämangioendotheliosen und 2 Hämangiomasen - der Leber wurden beschrieben. Weitere 3 kutane Hämangiome waren hinsichtlich ihrer Lokalisation nicht differenziert worden.

Auch in der Differenzierung zwischen den beiden Gruppen mit einem und in der mit mehreren Befunden war die Verteilung der Lokalisationen ähnlich.

Es gibt viele Literaturangaben, die - wie auch unser Kollektiv - eine Prädisposition der Kopf-Hals-Region bei Hämangiompatienten beschreiben. Poetke berichtet 2004 über eine Beteiligung des Kopfbereiches bei 62% der in einer retrospektiven Untersuchung mit Laser therapierten Hämangiome. 21% der Hämangiome seiner Studie waren am Stamm und 13% an den Extremitäten lokalisiert. 3% wurden im Genitalbereich beschrieben [85]. Auch bei Williams, Hochman et al. befanden sich 74% der therapierten Hämangiome im Kopf- und Halsbereich. Am häufigsten waren hier Wange und Stirn vertreten [113]. Smith, Buckingham et al. gehen von geschätzten 40 - 60% aller Hämangiome im Kopf-Hals-Bereich aus [21].

Auch die Daten von Finn, Glowacki et al. aus dem Jahr 1983 unterstützen diese Daten. In ihrer Untersuchung wuchsen 59% von 298 Hämangiomen am Kopf oder Hals, 24% am Rumpf und insgesamt 17% an den Extremitäten [110]. Deutlich höher liegt der Anteil der Hämangiome im Kopf- und Halsbereich bei Williams, Stanislaw et al.: In ihrer Studie waren 81% der Hämangiome in dieser Region lokalisiert [27].

Willenberg und Baumgartner beschreiben 2008 auch eine - mit einem Anteil von 60% aller Hämangiome - deutliche Prädisposition der Kopf-Hals-Region als die am meisten betroffene Körperregion. Weitere 25% waren hier am Körperstamm und 15% an den Extremitäten lokalisiert [41].

Simpson unterschied bereits 1959 die Kopf / Halsregion in Gesicht und behaarten Kopf und beschrieb in 20% der Fälle eine Beteiligung des Gesichtes und in 18% eine Beteiligung der übrigen Kopf / Halsregion, ähnlich unserer Verteilung. In der Studie von Simpson waren damals zudem 39,5% am Rumpf, 19,5% an den Extremitäten und lediglich 5% der insgesamt 179 untersuchten Befunde am Genital lokalisiert [111].

Alle diese Studien kommen - wie auch unsere retrospektive Datenerhebung - zu dem Schluss, dass es eine Prädisposition hinsichtlich der Kopf- und Halsregion gibt. Zwar erscheinen einige Daten hierzu recht hoch. In Betracht gezogen werden muss hierbei jedoch auch, dass einige Studien die Verteilung der Lokalisationen bei therapierten

Befunden erheben, wie z. B. Poetke 2004 oder Williams, Hochman et al. 2003. Hierbei ist anzunehmen, dass der Leidensdruck eines Patienten oder seiner Familie höher sein wird, wenn das Hämangiom an einer gut sichtbaren Region des Körpers - wie es vor allem im Kopf- und Halsbereich der Fall ist - wächst. Dieser Patient wird somit eher einen Arzt bzw. eine Klinik zur Intervention aufsuchen als jener Patient mit einem unproblematischen, nicht auf den ersten Blick sichtbaren Hämangiom. Bei den Befunden unseres Patientenkollektivs handelt es sich einerseits um Kinder, die speziell mit der Diagnose eines Hämangioms - z. B. zur Einleitung einer Therapie - vorgestellt wurden, andererseits aber auch um jene Kinder mit dem Zufallsbefund eines Hämangioms ohne eine weitere Therapienotwendigkeit. Das erklärt auch, warum in der Summe die Körperregion Kopf/ Hals nicht ganz so häufig vertreten zu sein scheint wie in Studien, die vor allem behandelte Hämangiome einbeziehen.

5.2.4 Alter bei Manifestation

Zwar sind Hämangiome nicht immer bereits zum Zeitpunkt der Geburt deutlich zu erkennen, oftmals aber schon vorhanden. Smith, Buckingham et al. beschreiben das Vorhandensein eines Hämangioms zum Zeitpunkt der Geburt mit 30 %, wobei sich die Mehrheit innerhalb der ersten Lebenswochen zeige. Im Alter von einem Jahr läge die Prävalenz dann bei 10 % [21]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam bereits Simpson 1959. In seiner retrospektiven Studie waren 28 % der 104 Hämangiome bereits nach der Geburt sichtbar, weitere 60 % (n = 80) erschienen in den ersten 4 Lebenswochen [111]. Finn, Glowacki et al. beschrieben Daten, bei denen von 298 Hämangiomen bereits 115 (38 %) bei der Geburt sichtbar waren. 130 (43 %) waren bis zum 10. Tag nach der Geburt sichtbar und weitere 14 Hämangiome (5 %) zeigten sich im ersten Lebensmonat. Bei 39 Befunden (13 %) gelang eine Zuordnung des Zeitpunkts der Erstmanifestation nicht [110]. In der Untersuchung von Williams, Hochman et al. waren 23 der 39 in die Studie eingeschlossenen Hämangiome (59 %) - also mehr als die Hälfte - bereits bei der Geburt sichtbar und alle anderen Befunde traten bis zum Alter von 2 Monaten auf [113]. Bei unserem Patientengut waren bei 57 Kindern (38,8 %) Befunde bereits zum Zeitpunkt der Geburt sichtbar, bei weiteren 15 Kindern (10,2 %) waren die Hämangiome bis zur 6. Lebenswoche erkennbar, so dass fast die Hälfte aller Befunde einer Erstmanifestation zwischen Geburt und dem Alter von 6 Wochen zuzuordnen

sind. Diese Datenlage ist mit den Ergebnissen anderen Studien gut vergleichbar. Weitere 31 Patienten (21,1 %) in unserem untersuchten Zeitraum zeigten Befunde im weiteren ersten Lebensjahr. Lediglich 6 Kinder (4,1 %) wurden erstmals im 2. Lebensjahr und weitere 3 Kinder (2 %) im 3. Lebensjahr diagnostiziert. Bei je einem Kind erfolgte die Erstdiagnose im 4., 7., 8., 14. und 18. Lebensjahr (je 0,7 %). Bei 3 Kindern (2 %) war die Erstdiagnose im 6. Lebensjahr beschrieben. Bei 27 Patienten (18,4 %) ließ sich aus den schriftlich dokumentierten Daten der Zeitpunkt der Erstmanifestation nicht mehr erheben.

Etwas höher hinsichtlich des Vorhandenseins der Befunde bereits bei der Geburt liegen die Zahlen in der Gruppe jener Patienten, die mehrere Befunde aufwiesen. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei insgesamt 81 der 103 Einzelbefunde (78,6 %) vor dem 2. Lebensjahr. Von diesen Befunden war in 44 Fällen (42,7 %) die Diagnose perinatal, in 20 Fällen (19,4 %) in den ersten 6 Lebenswochen und in weiteren 17 Fällen (16,5 %) innerhalb des 1. Lebensjahres gestellt worden.

5.2.5 *Multilokuläres versus singuläres Auftreten*

Die Mehrheit der Hämangiome sind Einzelbefunde. In etwa 20 % der Fälle kommen sie multipel vor. Diese Daten werden durch mehrere Studien unterstützt [17, 18, 21, 37]. Bei Williams, Hochman et al. zeigten 11 der 39 Kinder (28 %) mehr als ein Hämangiom (2-4 Befunde, Mittelwert 2,5 Läsionen), allerdings war nur bei einem Kind mehr als ein Hämangiom therapiert worden [113]. Bei Williams, Stanislaw et al. zeigte sich in einer retrospektiven Auswertung, dass 24 % der Patienten multiple Hämangiome aufwiesen [27] und in einer Studie von Simpson 1959 wiesen 22,9 % der 140 Patienten multilokuläre Befunde auf [111].

Hinsichtlich dieser Datenlage sind unsere Zahlen vergleichbar. In unserem Erfassungszeitraum der Daten wiesen von den in die Studie eingeschlossenen Patienten 108 Kinder (73,5 %) lediglich ein Hämangiom auf, während bei 39 Patienten multiple Befunde (26,5 %) dokumentiert werden konnten. Die Zahl der benannten und einzeln dokumentierten Befunde lag in dieser Gruppe zwischen 2 und 9. Jeweils 2 Patienten dieser Gruppe zeigten zudem eine Hämangiomatose bzw. eine Hämangioendotheliose der Leber.

5.2.6 Leberhämangiome

Sind innere Organe beteiligt, so handelt es sich in den meisten Fällen um Hämangiome der Leber [18]. Diese viszeralen Manifestationen zeigen in der Regel eine viel höhere Morbidität- und Mortalitätsrate (40-80 %), da High-Flow-Läsionen, wie sie vor allem in der Leber gefunden werden, eine Herzinsuffizienz oder Anämie bedingen können [37]. Interessant erscheint es natürlich, das Risiko für eine Manifestation in der Leber bei Hämangiopatienten mit kutanen Befunden zu kennen, um das Risiko von Komplikationen zu minimieren, zumal diese Befunde der Blickdiagnostik der Eltern und des Kinderarztes entgehen. Dickie, Dasgupta et al. fanden bei 19 von 26 Patienten mit Leberhämangiomen gleichzeitig auftretende kutane Manifestationen, was einem Anteil von 73 % entspricht. Von diesen wiesen 16 Patienten multiple und 3 Patienten solitäre kutane Hämangiome auf [42]. Daher kommen Dickie, Dasgupta et al. zu dem Schluss, dass Patienten, die mehrere kutane Hämangiome aufweisen, auch auf Leberhämangiome untersucht werden sollten [42].

In unserem Patientenkollektiv fanden sich insgesamt 19 Befunde in der Leber. In lediglich 8 Fällen zeigten sich gleichzeitig kutane Manifestationen (42,1 %). Hierbei handelte es sich in je 2 Fällen um eine Hämangiomatose bzw. Hämangioendotheliose, in weiteren 3 Fällen um mehrere Hämangiome, die definitionsgemäß noch nicht als Hämangiomatose gewertet wurden und in einem Fall um ein solitäres Low-Flow-Hämangiom des rechten Leberlappens. Bei 3 Kindern mit kutanen Manifestationen und Leberbeteiligung waren Zeichen einer Herzinsuffizienz nachweisbar (37,5 %).

Bei den 11 Patienten mit Leberhämangiomen ohne kutane Beteiligung handelte es sich zumeist - außer in 2 Fällen - um Nebenbefunde, die nicht weiter kontrolliert werden mussten. In einem dieser Fälle wurde eine Coil-Embolisation durchgeführt. Bei keinem der Kinder waren Anzeichen einer Herzinsuffizienz dokumentiert.

5.2.7 Outcome Therapie versus abwartende Haltung

Eine detaillierte Auswertung mit einem signifikanten Vergleich der einzelnen Therapiearten war aufgrund der doch recht inhomogen erfolgten Therapien nicht möglich, da verschiedenste Therapiekombinationen je nach Befund zur Behandlung eingesetzt worden waren, sodass zusammengefasste Gruppen, die ein ähnliches Behandlungsregime erfahren hatten, für eine statistische Auswertung von der Zahl ihrer

Probanden zu gering waren. Daher erscheint es sinnvoll, zunächst die behandelten Befunde jenen nichttherapierten Befunden beschreibend gegenüberzustellen. Retrospektiv fand sich in der Gruppe der 68 therapierten Befunde unseres Patientenkollektivs bei 42 Befunden (77,8 %) eine Regression des Hämangioms. Bei 4 Befunden gab es keine Befundänderung (7,4 %) und bei 8 Befunden (14,8 %) kam es trotz Therapie zu einem Progress. In 14 Fällen (20,6 %) ließ sich kein Ergebnis mehr dokumentieren. Demgegenüber stehen die Befunde, die keiner Therapie zugeführt und lediglich verlaufskontrolliert wurden. Von diesen 143 Befunden konnte in 75 Fällen ein Status dokumentiert werden. Bei 53 Läsionen war auch ohne Therapie eine Regression zu verzeichnen (70,7 %), weitere 13 (17,3 %) zeigten sich unverändert und in 9 Fällen (12,0 %) musste ein Progress verzeichnet werden. Das zeigt, dass zwischen nichttherapierten und therapierten Befunden, bei denen ein Status zu erheben war, kein wesentlicher Unterschied zu bestehen scheint.

In der Gruppe der therapierten Befunde wurde bei 37 der 68 Befunde lediglich eine Therapieart durchgeführt. In 32 Fällen (86,5 %) lag ein dokumentierter Status vor. Bei 11 sklerosierten bzw. embolisierten Befunden wurde in 8 Fällen (80,0 %) eine Regression dokumentiert, in 2 Fällen (20,0 %) kam es trotz Therapie zu einem Progress. Bei den 8 mittels Laser behandelten Läsionen kam es in 6 Fällen (75 %) zu einem Befundrückgang, in einem Fall zeigte sich ein Status idem und bei einem Befund ließ sich kein Ergebnis erheben. Operativ war in 10 Fällen vorgegangen worden. Hier konnte bei 5 Befunden - also der Hälfte (50,0%) - ein Befundregress erzielt werden, 3 Befunde (30,0 %) blieben letztlich unverändert und in 2 Fällen (20,0 %) ließen sich keine Daten mehr erheben. Die Kryotherapie, die bei 5 Befunden angewandt worden war, zeigte einen Erfolg in 2 Fällen (40,0 %), in einem Fall kam es zum Progress (20,0 %) und die Ergebnisse von 2 Befunden waren nicht dokumentiert worden. Bei den jeweils 2 Befunden, welche nur mit Steroiden oder Kompressionstherapie behandelt worden waren, zeigten je einer eine Regression bzw. eine Progression. Eine solitäre Interferontherapie erfolgte in unserem Kollektiv nicht. Dieses erscheint nicht überraschend: Denn diese Therapieform sollte jenen Hämangiomen vorbehalten bleiben, die eine hohe Komplikationsrate aufweisen oder lebensbedrohlich für das Kind sind und die auf eine andere Therapieform, v. a. Glukokortikoide, nicht angesprochen hatten, es hierunter zu Nebenwirkungen gekommen war oder Kontraindikationen hinsichtlich einer Steroidgabe bestanden.

Zieht man zum Vergleich der Daten, die wir anhand unserer Zahlen erheben konnten, Angaben aus der Literatur heran, so konnten auch Batta, Goodyear et al. in ihrer Studie, in der sie das Outcome unbehandelter Hämangiome mit jenen mittels PDL (Pulsed Dye Laser, gepulster Farbstofflaser) behandelter Hämangiome verglichen, keine besseren Ergebnisse in der therapierten Gruppe feststellen. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer kompletten Rückbildung bzw. lediglich noch minimalen Residuen in den beiden Gruppen (25, 42 % vs. 27, 44 %, $p = 0,92$). Es zeigte sich jedoch, dass jene mit PDL therapierten Kinder mehr Hautatrophien (17, 28 % vs. 5, 8 %, $p = 0,008$) und Hypopigmentierungen (27, 45 % vs. 9, 15 %, $p = 0,001$) aufwiesen. Das Auftreten von Komplikationen war in beiden Gruppen gleich. Der einzige objektive Größenwert, welcher sich mit Hilfe des PDL verbessern ließ, war die Hämangiomerötung. Die Zahl der Kinder, deren Eltern das Hämangiom als Problem im Alter von einem Jahr ansahen, unterschied sich in beiden Gruppen kaum (11 von 60, 18 % vs. 9 von 61, 15 %, $p = 0,78$). So scheint die PDL-Therapie bei unkomplizierten Hämangiomen der abwartenden Haltung nicht überlegen zu sein [114]. Poetke konnte 2004 mit dem Nd:YAG-Laser in 41 % der Fälle sehr gute, in 51 % gute Ergebnisse erzielen. Schlechte Ergebnisse, d. h. Status idem oder Progress, fanden sich bei 8 % der Hämangiome [85].

Obwohl in der Literatur der generelle Gebrauch des Lasers zur Therapie von Hämangiomen kontrovers diskutiert wird, sieht man die größten Vorteile dieser Therapieform zu einem Zeitpunkt kurz nach der Diagnosestellung, wenn noch kein signifikantes Wachstum eingetreten ist, aber auch bei Hämangiomen in Körperregionen mit einem hohen Komplikationsrisiko sowie in der Behandlung von residualen ästhetischen Veränderungen nach einer spontanen Involution - z. B. Teleangiektasien oder Hautverfärbungen [17].

Michel, Wlotzke et al. berichten über den Laser als Mittel der ersten Wahl bei flachen und auch großflächigen Befunden. Jedoch sollte bei exophytisch wachsenden Hämangiomen das Kryokontaktverfahren Anwendung finden [91]. Bei diesem Verfahren können durch die Kompression, die auf das Hämangiom einwirkt, höhere Gewebedicken durchdrungen werden.

Hinsichtlich der Steroidtherapie konnten Rossler, Wehl et al. in ihrer Studie eine sehr gute Ansprechrate von 93 % nach 2 Wochen unter Therapie mit 2 mg/kg pro Tag verzeichnen [112]. Auch die von Williams, Stanislaw et al. mit systemischer oder

intraläsionaler Steroidgabe therapierten Kinder zeigten eine Stabilisierung oder eine Verkleinerung der Hämangiome [27]. Ein systematischer Rückblick der Literatur scheint zu zeigen, dass orale Steroide effektiv in der Therapie kutaner Hämangiome sind. Es zeigen sich Ansprechraten von 84 % [37]. Die Therapiedauer ist abhängig vom Alter des Kindes, der Indikation zur Therapie und den Wachstumseigenschaften des Hämangioms [37].

Als Indikationen zur Einleitung einer Interferontherapie gelten, wie bereits weiter oben erwähnt, das Nichtansprechen auf eine Steroidtherapie oder Komplikationen durch den Einsatz von Steroiden sowie Kontraindikationen für den längerfristigen Einsatz von Glukokortikoiden. Die Effizienz der Interferonbehandlung ist am höchsten, wenn die Therapie in einem frühen Alter begonnen und für 9 bis 14 Monate fortgeführt wird [17]. Interferon-alpha sollte nur zur Therapie von schwerwiegenden, lebensgefährlichen Hämangiomen, bei denen hochdosierte Steroidgaben bereits versagt haben, eingesetzt werden [37].

Ein frühes operatives Vorgehen sollte nur bei akuten Komplikationen oder jenen Befunden, die nicht auf andere therapeutische Maßnahmen ansprechen, zum Einsatz kommen. Ein frühes chirurgisches Vorgehen kann z. B. bei Hämangiomen notwendig werden, die zu einer Verlegung wichtiger Strukturen des Kopf- und Halsbereiches und somit zu einer Beeinträchtigung der auditiven oder visuellen Funktionen oder zu einer Atemwegsobstruktion führen können. Auch entstellende Läsionen oder fibroadipöse Residuen nach erfolgter Regression benötigen mitunter besonders im Gesichtsbereich eine chirurgische Intervention, um ein normales anatomisches Erscheinungsbild herbeizuführen. Auch bei rezidivierenden Ulzerationen oder Blutungen kann eine chirurgische Intervention indiziert sein. Ein spätes chirurgisches Vorgehen ist nach vollzogener Involution zur Therapie zerstörter oder atrophierter Haut gegeben und in Fällen, in denen die Wiederherstellung anatomischer Gegebenheiten bei Deformierungen durch Größenzunahme des Hämangioms oder residuales fibroadipöses Gewebe erreicht werden soll [17].

Finn, Glowacki et al. beschrieben 1983, dass bei über 80 % der Hämangiome, bei denen es erst nach dem 6. Lebensjahr zur Involution kommt, Residuen wie Narben, überschüssige Haut oder Teleangiektasien blieben, während bei jenen, die sich vor dem 6. Lebensjahr zurückbilden, dies nur bei 38 % der Befunde auftrate [110]. Auch Barrio und Drolet gehen davon aus, dass in etwa bei 20 - 40 % der Patienten residuale und

entstehende Hautveränderungen zurückbleiben [37]. Eine andere Auffassung vertreten Beck und Gosain 2009. Sie beschreiben, dass sich 80 - 90 % aller Hämangiome ohne Spätfolgen zurückbildeten, Vorsicht sei jedoch geboten bei den sogenannten alarmierenden Hämangiomen, die für Komplikationen wie Ulzeration, Einengung der Atemwege etc. prädisponieren [17].

Es bleibt anzumerken, dass mehr als die Hälfte der behandelten und auch der nichtbehandelten Patienten oder deren Eltern, die sich in der Kinderradiologie vorgestellt hatten, mit dem „aktuellen Status“ des Hämangioms zufrieden waren. In der Gruppe der Patienten, die eine oder mehrere Therapien erhalten hatten, erhielten wir von 54 versendeten Fragebögen 33 (61,1 %) zurück. 18 (54,5 %) dieser Patienten äußerten sich als zufrieden mit dem aktuellen Zustand, 10 (30,3 %) waren unzufrieden und 5 (15 %) machten keine eindeutige Aussage.

Bei den 93 Patienten, deren Befund(e) nicht behandelt worden waren, erhielten wir 55 Fragebögen zurück. 35 dieser Patienten (63,6 %) gaben an mit dem aktuellen Zustand zufrieden zu sein. 9 Patienten (16,4 %) waren unzufrieden mit dem Erscheinungsbild des Hämangioms und 11 (20,0 %) machten hierzu keine eindeutigen Angaben.

Anhand unserer Zahlen zeigt sich keine höhere Zufriedenheit der Patienten nach einer Therapie des Hämangioms als bei jenen, die keinerlei Therapie erhalten hatten.

Abzuwarten bleiben hinsichtlich einer zukünftigen Therapieentscheidung auch neue Aspekte, die in der Therapie kindlicher Hämangiome mit einer Betablockertherapie in weiteren Studien gewonnen werden können. Diese Therapieform fand in unserer Auswertung aufgrund des Datenzeitraumes noch keine Berücksichtigung. Erste Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von Propranolol erscheinen vielversprechend [100-102]. Weitere, größer angelegte, Studien stehen noch aus.

5.2.8 Therapieentscheidung

Gleichwohl muss eine Entscheidung für oder gegen eine Therapie letztlich immer individuell getroffen werden. Ich stimme mit Poetke und anderen hierin überein, dass vor allem jene Hämangiome, die sich in einer kritischen Körperregion befinden, die kosmetisch und / oder funktionell störend sind, nach kritischer Abwägung einer frühen Therapie zugeführt werden sollten [85]. Beispielsweise muss bei kleinen noch

unkomplizierten Hämangiomen im Gesichtsbereich abgewogen werden, ob später eine Entstellung mit konsekutiver psychischer Belastung des Kindes und seiner Familie - u. a. auch aufgrund der Reaktionen des Umfeldes - zu erwarten ist oder ob das Hämangiom in einem Bereich wächst, in dem es bei Größenzunahme zu einer Verlegung der optischen Achse oder des Gehörgangs führen kann. In solchen Fällen sollte meines Erachtens eine frühe Therapie eingeleitet werden. Bei Hämangiomen, die z. B. an verdeckten Körperstellen liegen, der Erfahrung nach in der Regel nicht zu Komplikationen wie Ulzerationen oder funktionellen Einschränkungen führen, kann die abwartende Haltung eingenommen werden. Hier sollten jedoch in Absprache mit den Eltern regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden, um bei eventuell auftretenden Problemen frühzeitig intervenieren zu können.

Barrio und Drolet formulierten einige Fragen, die zu einer Entscheidung, ob eine Therapie erfolgen soll, beitragen können:

- *Kann das Hämangiom zu lebensbedrohlichen Komplikationen, z. B. Atemwegsobstruktion, Herzinsuffizienz führen?*
- *Kann das Hämangiom eine andauernde funktionelle Beeinträchtigung oder eine kosmetische Entstellung hervorrufen?*
- *Hat das Hämangiom ein hohes Risiko zu ulzerieren (z. B. perineal, knorpeliges Gewebe, Lippe)?*
- *Führt das Hämangiom zu Schmerzen?*
- *Besteht das Risiko von Blutung oder Ulzeration?*
- *Wo ist es lokalisiert?*
- *Besteht das Risiko residualer Hautveränderungen?*
- *Können eventuell durch das Hämangiom verursachte Veränderungen leicht therapiert werden?*
- *Wie ist das Wachstumsverhalten? Wächst es sehr schnell?*
- *Ist die Proliferationsphase ausgedehnt?*
- *Gibt es eine ausgedehnte oder fehlgeschlagene Involution?*
- *Wie alt ist das Kind? (Befunde jüngerer Kinder haben ein höheres Wachstumspotential. Auch gilt es die psychosoziale Komponente bei Kindern im Schulalter zu bedenken.)*

Meiner Meinung nach spiegeln diese Überlegungen alle wichtigen Punkte zur Therapieabwägung wider und sollten daher im klinischen Alltag bei der Betreuung von Hämangiopatienten bedacht werden.

Zur erfolgreichen Betreuung der Patienten ist die Aufklärung über Hämangiome, ihr Wachstumsverhalten und ihre zumeist spontane Regression, ihre möglichen Komplikationen und ggf. eine Fotodokumentation essentiell, um den Verlauf besser objektivieren zu können. Auch können im Bild festgehaltene Verläufe der Wachstums- und Regressionsphase anderer Hämangiopatienten mitunter zur Beruhigung besorgter Eltern beitragen. Über diese Erfahrung berichten auch Tanner, Dechert et al. [59].

Ebenso darf die psychosoziale Komponente nicht vernachlässigt werden. Immerhin stellen starrende Blicke von Passanten, aber auch Kommentare anderer Familienmitglieder, eine mitunter hohe psychische Belastung für die Eltern dar. Tanner, Dechert et al. berichten in ihrem Artikel "Growing Up With a Facial Hemangioma: Parent and Child Coping and Adaption" über Unterstellungen von Kindesmisshandlung durch Dritte, dem Schamgefühl der Eltern - welches mitunter so weit geht, dass die Öffentlichkeit gemieden wird - sowie deren Ängste und Schuldgefühle. Sie berichten aber auch darüber, dass Eltern, die ihren betroffenen Kindern bereits früh zeigen, mit ihrem Anderssein umzugehen, ihnen erklären, was ein Hämangiom letztlich ist, wie es sich verhält, dass diese Kinder deutlich selbstbewusster mit ihrer Umwelt agieren können. Auch die Unterstützung durch die eigene Familie und die betreuenden Ärzte führt zu weniger Angstgefühlen bei den betroffenen kleinen Patienten und deren Eltern [59]. So ist entscheidend, diesen psychologischen Aspekt im klinischen Alltag bei der Betreuung der Kinder und Eltern nicht zu vernachlässigen.

Es empfiehlt sich die sonographische Bildgebung zur Differenzierung der Hämangiome nach High-Flow oder Low-Flow-Läsion und zur besseren Beurteilbarkeit der Tiefenausdehnung, da diese für das Kind unbedenkliche und überall verfügbare Bildgebungstechnik sich für eine Verlaufskontrolle gut eignet, ohne größeren Aufwand verfügbar ist und die so erhaltenen Befunddaten bei einer Therapieentscheidung und Auswahl der Therapieform wichtig sind.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Infantile Hämangiome Therapieoptionen, Outcome und Vergleiche mit der Literatur

In dieser Studie wurde die Verteilung von Hämangiomen, ihre Therapie und - sofern dokumentiert - ein Befundstatus am Ende des Erfassungszeitraums von Juni 1992 bis November 2003 untersucht. Die Patienten wurden mit Hilfe des Radiology Information System RIS Medos selektiert. Es wurden 147 Patienten mit einer Gesamtzahl von 211 dokumentierten Befunden in die Studie eingeschlossen. Ein Fragebogen zur Vervollständigung der Daten wurde an alle Patienten versandt.

Um vergleichbare Daten zu generieren erfolgte die Einteilung der Patienten in zwei verschiedene Gruppen: Patienten mit einem Befund vs. Patienten mit mehreren Befunden und in diesen beiden Gruppen die Unterscheidung nach therapierten Befunden und nach spontanem Verlauf.

Festzustellen war, wie auch in der Vergleichsliteratur, dass eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts vorlag. Im Gesamtkollektiv lag das Verhältnis bei etwa 1,4 : 1 zuungunsten der Mädchen. Deutlicher war dies noch in der Gruppe der Patienten mit multiplen Befunden (2 : 1).

24,5 % aller Kinder waren als Frühgeborene zur Welt gekommen, fast die Hälfte der Befunde zeigte sich innerhalb der ersten sechs Lebenswochen (48,8 %) und auch eine Prädisposition der Kopf- und Halsregion ließ sich in unserem Kollektiv feststellen (30,4 %), sodass die von uns erhobenen Daten mit den Angaben in der Literatur einhergehen.

Da sich nicht alle Kinder zu einer Verlaufskontrolle in der Kinderradiologie der Universitätsklinik Gießen vorgestellt hatten, konnten nicht alle Datensätze komplettiert werden. Von den versandten Fragebögen, die zur Ergänzung der Daten bestimmt waren, erhielten wir 44,2 % zurück. Aufgrund der unterschiedlichen Therapiearten war die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen zu klein, um die verschiedenen Therapieoptionen signifikant vergleichen zu können. Ein Vergleich erfolgte so zwischen den Befunden mit spontanem Verlauf und jenen, die eine oder mehrere Therapiearten erhalten hatten.

Retrospektiv zeigte sich in der Gruppe der therapierten Befunde bei 77,8% eine Regression des Hämangioms. Demgegenüber stehen 70,7% der nichtbehandelten Befunde, sodass wir keinen signifikanten Unterschied feststellten.

7 ABSTRACT**Hemangiomas of infancy
Therapy options, Outcome and comparison with literature**

In this study we analyzed the distribution patterns of hemangiomas, their therapy and - where recorded - their outcome at the end of the examination period between June 1992 and November 2003. The selection of our patients was made by using the **Radiology Information System RIS Medos**. We included 147 patients with a total number of findings of 211. A questionnaire concerning the course of the lesions was forwarded to all patients.

To create comparable data, we divided the patients in two different groups: Patients with a singular hemangioma versus patients with two or more findings. Furthermore we differentiated between patients who underwent therapy and those with a spontaneous course.

As previously described in literature, we found susceptibility for the female gender. In our patient population the ratio was 1.4 : 1. Even more significantly we found this in the group with more than one finding (2 : 1).

24.5 % of the children were premature infants, almost half of the findings were first noticed in the first six weeks of life (48.8 %) and affecting mainly the head and neck area (34.1 %) was found in our patient population, too. These facts coincide with the data found in other studies.

Because not all children were followed up, our data on some courses are not complete. 44.2 % of the questionnaires sent to the patients / their parents in order to complete the data were returned.

The number of patients in each group for the various combinations of single or multiple therapies was so low, it did not allow for a statistical analysis. Therefore we just compared the group which received therapy with those with spontaneous course.

In retrospective we found a rate of 61.8 % of regression in the group of patients who underwent therapy and a rate of 77.8 % in the non-treated group. A significant difference was not noted.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APO J	Apoprotein J
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Fistel	arteriovenöse Fistel
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
CD45	Leukocyte Common Antigen (LCA)
CD146	Melanoma Cell Adhesion Molecule (MCAM)
°C	Grad Celsius
CT	Computertomographie
d	Tag
d. h.	das heißt
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	und andere
Etc.	et cetera
f./ff.	folgende (Singular/Plural)
FcgRII	Strukturtyp des Fcg-Rezeptors, CD32
ggf.	gegebenenfalls
GLUT-1	Glukosetransporter1, Erythrozyten/Hirn-Hexose-Facilitator
H	Hämangiom
HBGA	Histo-blood group antigen
Hz	Hertz
IBCA	Isobutyl-2-Cyanoacrylat
IGF-2	Insulin-like Growth Factor 2
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
i.v.	intravenös
J	Joule

KG	Körpergewicht
KHE	kaposiformes Hämangioendotheliom
Ki67	Proliferationsmarker
KM	Kontrastmittel
KMS	Kasabach-Merritt-Syndrom
KOF	Körperoberfläche
Kompr.	Kompressionstherapie
Kryoth.	Kryotherapie
KTP-Laser	Kalium-Titanyl-Phosphat-Laser
KTS	Klippel-Trenaunay-Syndrom
LAMP	Lysosome associated membrane protein
λ (Lambda)	Wellenlänge
Laserth.	Lasertherapie
LeY	Lewis Y Antigen, CD174
Lj	Lebensjahr
m ²	Quadratmeter
MCP1	Monocyte chemotactic protein-1
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
n. def.	nicht definiert
n. dok.	nicht dokumentiert
NBCA	N-Butyl-2-Cyanoacrylat
Nd:YAG-Laser	Neodym:Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NICH	noninvoluting congenital hemangioma
nm	Nanometer
o.g.	oben genannt
OP	Operation
Pat.-Nr.	Patientennummer
PCNA	Proliferating-Cell-Nuclear-Antigen
PDL	Pulsed Dye Laser, gepulster Farbstofflaser

PHACE	Akronym für ein Syndrom mit Fehlbildungen des Gehirns in der hinteren (Posterior) Schädelgrube, dem typischen großen Hämangiom im Gesichtsbereich (Hemangioma), arteriellen Fehlbildungen (Arterial Anomalies), Coarctatio aortae und Herz(Cardiac)fehlern sowie Anomalien der Augen (Eye)
RIS Medos	R adiology I nformation S ystem Medos
PVA	Polyvinylalkohol
RAF	Rapidly Growing Fibrosarcoma, Rat Fibrosarcoma
RICH	Rapidly Involuting Congenital Hemangioma
s.c.	subkutan
sec.	Sekunde
Sklero-/Embolis.	Sklerosierung / Embolisierung
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF α/β	Transforming Growth Factor α/β
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1
U	Units
u. a.	unter anderem
u. U.	unter Umständen
v. a.	vor allem
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
vgl.	vergleiche
VM	Vaskuläre Malformation
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1	EINTEILUNG DER KONGENITALEN HÄMANGIOME NACH [14, 17, 18]... 9
ABBILDUNG 2	RÖNTGENAUFNAHME EINES HIGH-FLOW-HÄMANGIOMS DER RECHTEN AXILLA 24
ABBILDUNG 3	KUTAN GELEGENES HIGH-FLOW-HÄMANGIOM AM RECHTEN RIPPENBOGEN: BEFUND DER B-BILD-SONOGRAPHIE (A) UND DOPPLERSONOGRAPHIE (B). 25
ABBILDUNG 4	DARSTELLUNG EINES LOW-FLOW-HÄMANGIOMS IN DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE 28
ABBILDUNG 5	ANGIOGRAPHIEBEFUND EINES HIGH-FLOW-HÄMANGIOMS DER LEBER (VOLUMEN 135 ML) 30
ABBILDUNG 6	SKLEROSIERUNG EINES HÄMANGIOMS DES HALSES 36
ABBILDUNG 7	SKLEROSIERUNG EINES LOW-FLOW-HÄMANGIOMS DES RÜCKENS (KAVERNOM)..... 37
ABBILDUNG 8	SKLEROSIERUNG EINES HÄMANGIOMS IM BEREICH DES HANDGELENKS 37
ABBILDUNG 9	ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG - PATIENTENKOLLEKTIV 51
ABBILDUNG 10	DIAGNOSEN - PATIENTENKOLLEKTIV 52
ABBILDUNG 11	LOKALISATION - PATIENTENKOLLEKTIV 54
ABBILDUNG 12	HÄMANGIOMATOSE DER LEBER..... 55
ABBILDUNG 13	HÄMANGIOENDOTHELIOSE DER LEBER 55
ABBILDUNG 14	WACHSTUMSVERHALTEN - PATIENTENKOLLEKTIV..... 56
ABBILDUNG 15	THERAPIEANZAHL - PATIENTENKOLLEKTIV 58
ABBILDUNG 16	THERAPIEART - PATIENTENKOLLEKTIV 59
ABBILDUNG 17	ANTEIL DER THERAPIERTEN HÄMANGIOME VERSCHIEDENER LOKALISATIONEN – PATIENTENKOLLEKTIV 60
ABBILDUNG 18	ANTEIL DER THERAPIERTEN HÄMANGIOME IM BEREICH KOPF/HALS - PATIENTENKOLLEKTIV 61
ABBILDUNG 19	THERAPIEART DER VERSCHIEDENEN LOKALISATIONEN – PATIENTENKOLLEKTIV 62
ABBILDUNG 20	THERAPIEART DER UNTERSCHIEDLICHEN REGIONEN DER LOKALISATION KOPF / HALS 63

ABBILDUNG 21	STATUS BEI SPONTANEM VERLAUF - PATIENTENKOLLEKTIV	66
ABBILDUNG 22	STATUS THERAPIERTER BEFUNDE – PATIENTENKOLLEKTIV	66
ABBILDUNG 23	PATIENTENZUFRIEDENHEIT BEI SPONTANEM VERLAUF - PATIENTENKOLLEKTIV	67
ABBILDUNG 24	PATIENTENZUFRIEDENHEIT NACH ERFOLGTER THERAPIE – PATIENTENKOLLEKTIV	68
ABBILDUNG 25	ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG - SOLITÄRE BEFUNDE.....	69
ABBILDUNG 26	DIAGNOSEN - SOLITÄRE BEFUNDE	70
ABBILDUNG 27	LOKALISATIONEN - SOLITÄRE BEFUNDE	70
ABBILDUNG 28	SUBPERIOSTAL WACHSENDES HIGH-FLOW-HÄMANGIOM DER STIRN	71
ABBILDUNG 29	WACHSTUMSVERHALTEN - SOLITÄRE BEFUNDE.....	72
ABBILDUNG 30	BEFUND DER MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE EINES HIGH-FLOW- HÄMANGIOMS DES RECHTEN ARMS (<i>PAT.-NR. 37</i>)	73
ABBILDUNG 31	THERAPIEANZAHL - SOLITÄRE BEFUNDE.....	74
ABBILDUNG 32	THERAPIEART - SOLITÄRE BEFUNDE	75
ABBILDUNG 33	ANTEIL DER THERAPIERTEN HÄMANGIOME VERSCHIEDENER LOKALISATIONEN - SOLITÄRE BEFUNDE	75
ABBILDUNG 34	ANTEIL DER THERAPIERTEN HÄMANGIOME IM BEREICH KOPF/HALS – SOLITÄRE BEFUNDE	76
ABBILDUNG 35	THERAPIEART DER UNTERSCHIEDLICHEN REGIONEN DER LOKALISATION KOPF / HALS	77
ABBILDUNG 36	THERAPIEART DER VERSCHIEDENEN LOKALISATIONEN - SOLITÄRE BEFUNDE.....	78
ABBILDUNG 37	ZEITPUNKT DER GEBURT (SSW) BEI FRÜHGEBORENEN PATIENTEN - SOLITÄRE BEFUNDE	81
ABBILDUNG 38	STATUS BEI SPONTANEM VERLAUF - SOLITÄRE BEFUNDE	82
ABBILDUNG 39	BEFUNDSTATUS NACH ERFOLGTER THERAPIE - SOLITÄRE BEFUNDE.	82
ABBILDUNG 40	STATUS DER MIT EINER THERAPIEART BEHANDELTEN BEFUNDE - SOLITÄRE BEFUNDE	83
ABBILDUNG 41	STATUS DER MIT MEHR ALS EINER THERAPIEART BEHANDELTEN BEFUNDE - SOLITÄRE BEFUNDE.....	83
ABBILDUNG 42	ANZAHL DER EINZELN BESCHRIEBENEN BEFUNDE - MULTIPLE BEFUNDE.....	84

ABBILDUNG 43	ALTER BEI DIAGNOSESTELLUNG DER EINZELNEN BEFUNDE - MULTIPLE BEFUNDE.....	85
ABBILDUNG 44	DIAGNOSEN - MULTIPLE BEFUNDE.....	85
ABBILDUNG 45	LOKALISATIONEN - MULTIPLE BEFUNDE	86
ABBILDUNG 46	WACHSTUMSVERHALTEN - MULTIPLE BEFUNDE.....	87
ABBILDUNG 47	RÖNTGENBILD UND MRT-AUFNAHMEN DES INTRAMUSKULÄR IN DER RECHTEN AXILLA WACHSENDEN HIGH-FLOW-HÄMANGIOMS (PAT.-NR. 20).....	88
ABBILDUNG 48	ANGIOGRAPHIEBEFUND DER PATIENTIN (PAT.-NR. 81) NACH COILEMBOLISATION	89
ABBILDUNG 49	THERAPIEANZAHL DER EINZELNEN BEFUNDE - MULTIPLE BEFUNDE.	90
ABBILDUNG 50	THERAPIEART DER BEHANDELTEN BEFUNDE - MULTIPLE BEFUNDE..	91
ABBILDUNG 51	ANTEIL DER THERAPIERTEN HÄMANGIOME VERSCHIEDENER LOKALISATIONEN - MULTIPLE BEFUNDE.....	92
ABBILDUNG 52	ANTEIL DER THERAPIERTEN HÄMANGIOME IM BEREICH KOPF / HALS - MULTIPLE BEFUNDE	93
ABBILDUNG 53	THERAPIEART DER VERSCHIEDENEN LOKALISATIONEN - MULTIPLE BEFUNDE.....	94
ABBILDUNG 54	THERAPIEN DER UNTERSCHIEDLICHEN REGIONEN DER LOKALISATION KOPF / HALS	95
ABBILDUNG 55	SONOGRAPHIE EINES HIGH-FLOW-HÄMANGIOMS DER WANGE (PAT.-NR. 93).....	99
ABBILDUNG 56	ZEITPUNKT DER GEBURT (SSW) BEI FRÜHGEBORENEN PATIENTEN - MULTIPLE BEFUNDE	100
ABBILDUNG 57	STATUS BEI SPONTANEM VERLAUF - MULTIPLE BEFUNDE.....	101
ABBILDUNG 58	STATUS NACH THERAPIE - MULTIPLE BEFUNDE.....	101

10 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1	UNTERSCHIEDE VASKULÄRE MALFORMATIONEN (VM) UND HÄMANGIOME (H)	7
TABELLE 2	EINTEILUNG DER HÄMANGIOME IN HIGH-FLOW- UND LOW-FLOW- BEFUNDE DER KINDERRADIOLOGIE GIEßEN	10
TABELLE 3	ANGIOGRAPHISCHE EINTEILUNG VON LEBERHÄMANGIOMEN NACH KASSARJIAN, DUBOIS ET AL. 2002 [80]	30
TABELLE 4	ÜBERBLICK ÜBER DIE ERFOLGTEN THERAPIEN IM PATIENTENKOLLEKTIV	65
TABELLE 5	THERAPIEKOMBINATIONEN IN DER GRUPPE DER SOLITÄREN BEFUNDE	80
TABELLE 6	ÜBERBLICK DER ERFOLGTEN THERAPIEN IN DER PATIENTENGRUPPE - MULTIPLE BEFUNDE	96

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. North, P.E., et al., *A Unique Microvascular Phenotype Shared by Juvenile Hemangiomas and Human Placenta*. Arch Dermatol, 2001. **137**(5): p. 559-570.
2. Hochstein, H.J., [*Treatment of facial hemangiomas*]. Z Stomatol, 1986. **83**(3): p. 245-50.
3. Boye, E., et al., *Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas*. J Clin Invest, 2001. **107**(6): p. 745-52.
4. Mulliken, J.B. and A.E. Young, *Vascular birthmarks : hemangiomas and malformations*. 1988, Philadelphia: Saunders. xii, 483 p.
5. Werner, J.A., et al., [*Treatment of hemangioma with the neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser (Nd:YAG laser)*]. Laryngorhinootologie, 1992. **71**(8): p. 388-95.
6. Paltiel, H.J., et al., *Soft-Tissue Vascular Anomalies: Utility of US for Diagnosis*. Radiology, 2000. **214**(3): p. 747-754.
7. Sarafian, V., et al., *Differential expression of ABH histo-blood group antigens and LAMPs in infantile hemangioma*. J Mol Histol, 2005. **36**(8-9): p. 455-60.
8. Ritter, M.R., et al., *Myeloid cells in infantile hemangioma*. Am J Pathol, 2006. **168**(2): p. 621-8.
9. Qing Li, Y.Y., Joyce Bischoff, John B Mulliken, Bjorn R Olsen,, *Differential expression of CD146 in tissues and endothelial cells derived from infantile haemangioma and normal human skin*. The Journal of Pathology, 2003. **201**(2): p. 296-302.
10. Argenta, L.C., et al., *Advances in hemangioma evaluation and treatment*. J Craniofac Surg, 2006. **17**(4): p. 748-55.
11. North, P.E., et al., *GLUT1: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas*. Human Pathology, 2000. **31**(1): p. 11-22.
12. Peng, Q., et al., *The establishment of the hemangioma model in nude mouse*. J Pediatr Surg, 2005. **40**(7): p. 1167-72.
13. Razandi, M., A. Pedram, and E.R. Levin, *Estrogen Signals to the Preservation of Endothelial Cell Form and Function*. J. Biol. Chem., 2000. **275**(49): p. 38540-38546.
14. Eivazi, B., et al., *Update on hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(2): p. 187-97.
15. Barnes, C.M., et al., *Evidence by molecular profiling for a placental origin of infantile hemangioma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(52): p. 19097-102.
16. Jeffrey W. Walter, F.B., Jennifer L. Anderson, Seth J. Orlow, Marcy C. Speer, Douglas A. Marchuk,, *Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma*. American Journal of Medical Genetics, 1999. **82**(1): p. 77-83.
17. Beck, D.O. and A.K. Gosain, *The presentation and management of hemangiomas*. Plast Reconstr Surg, 2009. **123**(6): p. 181e-91e.
18. Cohen, M.M., Jr., *Hemangiomas: their uses and abuses*. Am J Med Genet A, 2007. **143**(3): p. 235-40.
19. Donnelly, L.F., D.M. Adams, and G.S. Bisset, III, *Vascular Malformations and Hemangiomas: A Practical Approach in a Multidisciplinary Clinic*. Am. J. Roentgenol., 2000. **174**(3): p. 597-608.

20. Lieb, W. and A. von Scheven, [*Hemangiomas of the eyelid area*]. *Ophthalmologe*, 2001. **98**(12): p. 1209-23; quiz 1224-5.
21. Smith, S.P., Jr., E.D. Buckingham, and E.F. Williams, 3rd, *Management of cutaneous juvenile hemangiomas*. *Facial Plast Surg*, 2008. **24**(1): p. 50-64.
22. Selim, H., et al., *Use of sclerosing agent in the management of oral and perioral hemangiomas: review and case reports*. *Med Sci Monit*, 2007. **13**(9): p. CS114-119.
23. Zheng, J.W., et al., *Management of head and neck hemangiomas in China*. *Chin Med J (Engl)*, 2008. **121**(11): p. 1037-42.
24. Enjolras, O., et al., *Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly*. *Plast Reconstr Surg*, 2001. **107**(7): p. 1647-54.
25. North, P.E., et al., *Congenital nonprogressive hemangioma: a distinct clinicopathologic entity unlike infantile hemangioma*. *Arch Dermatol*, 2001. **137**(12): p. 1607-20.
26. Mulliken, J.B. and J. Glowacki, *Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics*. *Plast Reconstr Surg*, 1982. **69**(3): p. 412-22.
27. Williams, E.F., 3rd, et al., *Hemangiomas in infants and children. An algorithm for intervention*. *Arch Facial Plast Surg*, 2000. **2**(2): p. 103-11.
28. Smolinski, K.N. and A.C. Yan, *Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics*. *Clinical Pediatrics*, 2005. **44**(9): p. 747-766.
29. Powell, J., *Vascular anomalies at the dawn of a new millennium*. *Curr Probl Dermatol*, 2000. **12**(3): p. 141-145.
30. A.Schweiger-Kabesch, M.D., K.Kurnik, B.Kammer, H.Schmidt, *Hämangiome. Glukokortikoid und Interferontherapie*. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2004. **152**: p. 29-37.
31. Glowacki, J. and J.B. Mulliken, *Mast Cells in Hemangiomas and Vascular Malformations*. *Pediatrics*, 1982. **70**(1): p. 48-51.
32. Takahashi, K., et al., *Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood*. *J Clin Invest*, 1994. **93**(6): p. 2357-64.
33. Isik, F.F., et al., *Monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in hemangiomas and vascular malformations*. *J Surg Res*, 1996. **61**(1): p. 71-6.
34. Ritter, M.R., et al., *Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(11): p. 7455-60.
35. Hasan, Q., et al., *Clusterin/ApoJ expression during the development of hemangioma*. *Human Pathology*, 2000. **31**(6): p. 691-697.
36. Hasan, Q., et al., *Altered mitochondrial cytochrome b gene expression during the regression of hemangioma*. *Plast Reconstr Surg*, 2001. **108**(6): p. 1471-6; discussion 1477-8.
37. Barrio, V.R. and B.A. Drolet, *Treatment of hemangiomas of infancy*. *Dermatol Ther*, 2005. **18**(2): p. 151-9.
38. Garzon, M.C., et al., *Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005. **52**(2): p. 281-286.
39. Collins Finn, M., J. Glowacki, and J.B. Mulliken, *Congenital vascular lesions: Clinical application of a new classification*. *Journal of Pediatric Surgery*, 1983. **18**(6): p. 894-900.

40. Hawnaur, J.M., et al., *Musculoskeletal haemangiomas: comparison of MRI with CT*. Skeletal Radiol, 1990. **19**(4): p. 251-8.
41. Willenberg, T. and I. Baumgartner, *Vascular birthmarks*. Vasa, 2008. **37**(1): p. 5-17.
42. Dickie, B., et al., *Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome*. Journal of Pediatric Surgery, 2009. **44**(1): p. 125-133.
43. Kassanjian, A., et al., *Infantile Hepatic Hemangiomas: Clinical and Imaging Findings and Their Correlation with Therapy*. Am. J. Roentgenol., 2004. **182**(3): p. 785-795.
44. Kim, H.J., M. Colombo, and I.J. Frieden, *Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44**(6): p. 962-72.
45. Itzhak Brook, *Microbiology of Infected Hemangiomas in Children*. Pediatric Dermatology, 2004. **21**(2): p. 113-116.
46. Enjolras, O., et al., *Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas*. J Pediatr, 1997. **130**(4): p. 631-40.
47. Raymond P. Warrell JR, S.J.K., Richard S. Benua, Robert E. Reiman, Charles W. Young,, *Intratumoral consumption of indium-111 labeled platelets in a patient with hemangiomatosis and intravascular coagulation (Kasabach-merritt syndrome)*. Cancer, 1983. **52**(12): p. 2256-2260.
48. Sarkar, M.M.D., Ph.D.; Mulliken, John B. M.D.; Kozakewich, Harry P. W. M.D.; Robertson, Richard L. M.D.; Burrows, Patricia E. M.D., *Thrombocytopenic Coagulopathy (Kasabach-Merritt Phenomenon) Is Associated with Kaposiform Hemangioendothelioma and Not with Common Infantile Hemangioma*. Plastic & Reconstructive Surgery, 1997. **100**(6): p. 1377-1386 CAVE.
49. Ernemann, U., et al., *[Interdisciplinary concept for classification and treatment of vascular anomalies in the head and neck]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2002. **6**(6): p. 402-9.
50. Emily J. Ceisler, L.S., Francine Blei,, *Periocular Hemangiomas: What Every Physician Should Know*. Pediatric Dermatology, 2004. **21**(1): p. 1-9.
51. Thomson, H.G., et al., *Hemangiomas of the eyelid: visual complications and prophylactic concepts*. Plast Reconstr Surg, 1979. **63**(5): p. 641-7.
52. Bouchard, S., S. Yazbeck, and M. Lallier, *Perineal hemangioma, anorectal malformation, and genital anomaly: a new association?* J Pediatr Surg, 1999. **34**(7): p. 1133-5.
53. Tubbs, R.S., et al., *Isolated flat capillary midline lumbosacral hemangiomas as indicators of occult spinal dysraphism*. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2004. **100**(2): p. 86-89.
54. Metry, D., *Update on hemangiomas of infancy*. Curr Opin Pediatr, 2004. **16**(4): p. 373-7.
55. Cohen, M.M., Jr., *Klippel-Trenaunay syndrome*. Am J Med Genet, 2000. **93**(3): p. 171-5.
56. Rinnab, L., T. Paiss, and R. Kufer, *[Klippel-Trenaunay syndrome. A rare cause of recurrent macrohematuria: case report]*. Urologe A, 2006. **45**(6): p. 739-41.
57. Stranzinger, E. and T.A. Huisman, *[Sturge-Weber syndrome. Early manifestation and visualization of disease course]*. Radiologe, 2007. **47**(12): p. 1126-30.

58. Thomas-Sohl, K.A., D.F. Vaslow, and B.L. Maria, *Sturge-Weber syndrome: a review*. *Pediatr Neurol*, 2004. **30**(5): p. 303-10.
59. Tanner, J.L., M.P. Dechert, and I.J. Frieden, *Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation*. *Pediatrics*, 1998. **101**(3 Pt 1): p. 446-52.
60. Greig, A.V. and D.L. Harris, *A study of perceptions of facial hemangiomas in professionals involved in child abuse surveillance*. *Pediatr Dermatol*, 2003. **20**(1): p. 1-4.
61. Gleason, T., *Summer's strawberry*. *J Am Acad Dermatol*, 2004. **51**(1 Suppl): p. S53-4.
62. Weinstein, J.M. and S.L. Chamlin, *Quality of life in vascular anomalies*. *Lymphat Res Biol*, 2005. **3**(4): p. 256-9.
63. Sung, M.S., H.S. Kang, and H.G. Lee, *Regional bone changes in deep soft tissue hemangiomas: radiographic and MR features*. *Skeletal Radiol*, 1998. **27**(4): p. 205-10.
64. Peiss, J., et al., [*The MR morphology of hemangiomas and lymphangiomas of the peripheral soft tissues--a correlation with angiography and histology*]. *Rofo*, 1993. **158**(5): p. 463-70.
65. Greenspan, A., et al., *Imaging strategies in the evaluation of soft-tissue hemangiomas of the extremities: correlation of the findings of plain radiography, angiography, CT, MRI, and ultrasonography in 12 histologically proven cases*. *Skeletal Radiol*, 1992. **21**(1): p. 11-8.
66. Dubois, J., et al., *Soft-tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using Doppler sonography*. *Am. J. Roentgenol.*, 1998. **171**(1): p. 247-252.
67. Strobel, D., et al., *Clinical evaluation of contrast-enhanced color Doppler sonography in the differential diagnosis of liver tumors*. *J Clin Ultrasound*, 2000. **28**(1): p. 1-13.
68. Boozari, B., J. Lotz, et al. (2007), *Bildgebende Diagnostik von Lebertumoren. Aktueller Stand [Diagnostic imaging of liver tumours. Current status]*. *Internist (Berl)*. 2007. **48**(1): p. 8:20.
69. Seitz, K., et al., *Riesenhämangiom der Leber - klinische und diagnostische Probleme - ein Fallbericht*. *Ultraschall in Med*, 2003. **24**: p. 413-7.
70. Hughes, J.A., et al., *Cutaneous haemangioma: prevalence and sonographic characteristics of associated hepatic haemangioma*. *Clinical Radiology*, 2004. **59**(3): p. 273-280.
71. von Herbay, A., et al., *Real-time Imaging With the Sonographic Contrast Agent SonoVue: Differentiation Between Benign and Malignant Hepatic Lesions*. *J Ultrasound Med*, 2004. **23**(12): p. 1557-1568.
72. Robertson, R.L., et al., *Head and neck vascular anomalies of childhood*. *Neuroimaging Clin N Am*, 1999. **9**(1): p. 115-32.
73. Dubois, J., et al., *Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children*. *Acad Radiol*, 1998. **5**(5): p. 390-400.
74. Luning, M., et al., [*CT symptomatology of cavernous hemangioma of the liver*]. *Radiol Diagn (Berl)*, 1987. **28**(5): p. 609-19.
75. Freeny, P.C. and W.M. Marks, *Hepatic hemangioma: dynamic bolus CT*. *AJR Am J Roentgenol*, 1986. **147**(4): p. 711-9.
76. Nelson, R.C. and J.L. Chezmar, *Diagnostic approach to hepatic hemangiomas*. *Radiology*, 1990. **176**(1): p. 11-3.

77. Freeny, P.C. and W.M. Marks, *Patterns of contrast enhancement of benign and malignant hepatic neoplasms during bolus dynamic and delayed CT*. Radiology, 1986. **160**(3): p. 613-8.
78. Ashida, C., et al., *Computed tomography of hepatic cavernous hemangioma*. J Comput Assist Tomogr, 1987. **11**(3): p. 455-60.
79. Burrows, P., et al., *Childhood hemangiomas and vascular malformations: angiographic differentiation*. Am. J. Roentgenol., 1983. **141**(3): p. 483-488.
80. Kassarian, A., J. Dubois, and P.E. Burrows, *Angiographic Classification of Hepatic Hemangiomas in Infants*. Radiology, 2002. **222**(3): p. 693-698.
81. Esterly, N.B., *Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes*. Curr Probl Pediatr, 1996. **26**(1): p. 3-39.
82. Higuera, S., et al., *Management of hemangiomas and pediatric vascular malformations*. (4): p. 783-9.
83. Alora, M.B. and R.R. Anderson, *Recent developments in cutaneous lasers*. Lasers Surg Med, 2000. **26**(2): p. 108-18.
84. Landthaler, M. and D. Haina, *[Argon and Nd-YAG laser in the treatment of hemangiomas]*. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), 1987. **66**(2): p. 115.
85. Poetke, M., et al., *Laserbehandlung bei Hämangiomen. Technische Grundlagen und Möglichkeiten*. Monatsschr Kinderheilkd, 2004. **152**: p. 7-15.
86. Helmut Winter, Erik Dräger, and Wolfram Sterry, *Sclerotherapy for Treatment of Hemangiomas*. Dermatologic Surgery, 2000. **26**(2): p. 105-108.
87. Crawford, E.A., et al., *Ethanol sclerotherapy reduces pain in symptomatic musculoskeletal hemangiomas*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(11): p. 2955-61.
88. Lookstein, R.A. and J. Guller, *Embolization of complex vascular lesions*. Mt Sinai J Med, 2004. **71**(1): p. 17-28.
89. Jianhong, L., H. Xianliang, and J. Xuwu, *Transcatheter arterial embolization in the treatment of extensive maxillofacial hemangioma in children*. World J Surg, 2005. **29**(12): p. 1550-6.
90. Karakasis, D., et al., *[Preoperative embolization for extensive facial hemangiomas]*. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir, 1991. **15**(2): p. 101-6.
91. Michel, S., et al., *[Laser and cryotherapy of hemangioma in infants in a direct comparison]*. Hautarzt, 1998. **49**(3): p. 192-6.
92. Bassukas, I.D., F. Abuzahra, and M. Hundeiker, *[Regression phase as therapeutic goal of cryosurgical treatment of growing capillary infantile hemangiomas. Treatment decision, treatment strategy and results of an open clinical study]*. Hautarzt, 2000. **51**(4): p. 231-8.
93. Werner, J.A., *[Hemangiomar and vascular malformations. Classification, diagnostics and therapy]*. Hno, 2003. **51**(1): p. 12-5.
94. Lomenick, J.P., P.F. Backeljauw, and A.W. Lucky, *Growth, bone mineral accretion, and adrenal function in glucocorticoid-treated infants with hemangiomas-- a retrospective study*. Pediatr Dermatol, 2006. **23**(2): p. 169-74.
95. Chen, M.T., E.K. Yeong, and S.Y. Horng, *Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: A review of 155 cases*. Journal of Pediatric Surgery, 2000. **35**(3): p. 420-423.
96. Sloan, G.M., et al., *Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas*. Plast Reconstr Surg, 1989. **83**(3): p. 459-67.
97. Sundine, M.J. and G.A. Wirth, *Hemangiomas: an overview*. Clin Pediatr (Phila), 2007. **46**(3): p. 206-21.

98. Greinwald, J.H., Jr., et al., *An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **125**(1): p. 21-7.
99. Barlow, C.F., et al., *Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy*. J Pediatr, 1998. **132**(3 Pt 1): p. 527-30.
100. Léauté-Labrèze, C., et al., *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2649-51.
101. Buckmiller, L., U. Dyamenahalli, and G.T. Richter, *Propranolol for airway hemangiomas: Case report of novel treatment*. The Laryngoscope, 2009. **119**(10): p. 2051-2054.
102. Cremer, H., *Propranolol in der Behandlung problematischer Hämangiome*. 2009, www.hautnet.de.
103. Welbel, L., *Propranolol – eine neue Therapie für infantile Hämangiome*. Paediatrica, 2009. **20**(2): p. 27-9.
104. Lawley, L.P., E. Siegfried, and J.L. Todd, *Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations*. Pediatr Dermatol, 2009. **26**(5): p. 610-4.
105. Siegfried, E.C., W.J. Keenan, and S. Al-Jureidini, *More on propranolol for hemangiomas of infancy*. N Engl J Med, 2008. **359**(26): p. 2846; author reply 2846-7.
106. Cremer, H., *Hämangiome - Klassifizierung und Therapie-Empfehlungen*. 2009, www.hautnet.de.
107. Hintringer, T., *[Treatment of haemangiomas and vascular malformations with the neodymium-YAG laser--strategy and results in over 2000 cases]*. Handchir Mikrochir Plast Chir, 2009. **41**(2): p. 83-7.
108. Ernemann, U., et al., *[Hemangiomas and vascular malformations in the area of the head and neck]*. Radiologe, 2003. **43**(11): p. 958-66.
109. Orlow, S.J., M.S. Isakoff, and F. Blei, *Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution*. J Pediatr, 1997. **131**(4): p. 643-6.
110. Finn, M.C., J. Glowacki, and J.B. Mulliken, *Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification*. J Pediatr Surg, 1983. **18**(6): p. 894-900.
111. Simpson, J.R., *Natural history of cavernous haemangiomas*. Lancet, 1959. **2**(7111): p. 1057-9.
112. Rossler, J., G. Wehl, and C.M. Niemeyer, *Evaluating systemic prednisone therapy for proliferating haemangioma in infancy*. Eur J Pediatr, 2008. **167**(7): p. 813-5.
113. Williams, E.F., 3rd, et al., *A psychological profile of children with hemangiomas and their families*. Arch Facial Plast Surg, 2003. **5**(3): p. 229-34.
114. Batta, K., et al., *Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis*. Lancet, 2002. **360**(9332): p. 521-7.

12 ANHANG

Pat.-Nr.

Fragebogen: (bitte ankreuzen ☒ bzw. gegebenenfalls ausfüllen)

1.) War das bzw. die Blutschwämmchen bereits seit der Geburt bekannt (oder sichtbar)?

 ja nein

falls nein, Alter: _____

2.) Wurde eine Therapie durchgeführt?

 Lasertherapie OP Kryotherapie Embolisation / Sklerosierung keine Therapie

3.) Wo ist diese Therapie erfolgt?

4.) Ist der momentan bestehende kosmetische Zustand bzw. das kosmetische Ergebnis für sie zufriedenstellend?

 ja nein

ggf. Begründung:

Wären Sie damit einverstanden, dass wir sie unter der Telefonnummer _____ (bitte eintragen) kontaktieren?

 ja nein

13 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Susanne Zahrt

14 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich während der Anfertigung der Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gerhard Alzen für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation und der Begutachtung des Bildmaterials sowie für die medizinischen Gespräche, die diese Arbeit vorangetrieben haben.

Darüber hinaus möchte ich auch den Mitarbeitern der Abteilung für Kinderradiologie für die Unterstützung im Zusammentragen der Akten und des Bildmaterials danken.

Herrn Prof. R. H. Bödeker, Herrn Papst und Frau Mann danke ich für die Hilfe in der statistischen Auswertung meiner Daten.

Ingeborg Bendel danke ich für ihr unermüdliches Korrekturlesen.

Ein ausdrückliches Dankeschön gilt auch meinem Lebensgefährten Peter Bendel für die liebevolle Unterstützung während der gesamten Zeit und seine konstruktive Kritik, die mich an so mancher Stelle gut vorangebracht hat.

Zum Schluss gilt mein besonderer Dank meinen Eltern Ulrike und Manfred, die mir zu jedem Zeitpunkt meines Lebens mit Rat und Tat zur Seite stehen und mir das Medizinstudium ermöglicht haben. Ich danke ihnen für ihre Geduld und ihr Interesse, das mich immer wieder motiviert hat, wenn es an der einen oder anderen Stelle nicht ganz so lief, wie ich mir das gewünscht hätte.



édition scientifique



VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5939-2



9 783835 195939 2