

Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Gerald Antoch

Sklerosierung von perimandibulären venösen vaskulären
Malformationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von:

Marie Thea Jeanne Chapot

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Bernd Turowski

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana

Zusammenfassung

Einleitung. Venöse vaskuläre Malformationen (VVM) sind angeborene Gefäßmalformationen. Sie zählen zu den häufigsten vaskulären Malformationen und kennzeichnen sich durch bläuliche Schwellungen in variabler Größe. Diese sind bei der Palpation weich, komprimierbar, pulsieren nicht und dehnen sich bei venöser Druckerhöhung (zum Beispiel Kopftieflege) aus. Die Lage ist ubiquitär, dennoch besonders häufig im Kopf-Hals-Bereich. VVM werden durch Sklerotherapie, Chirurgie, Laser oder durch eine Kombination dessen behandelt.

Ziel der Arbeit. Die Therapie der VVMs in der Mandibularegion durch Sklerotherapie wurde evaluiert. Die Effizienz der Behandlung wurde primär anhand der Reduktion der Symptomatik bemessen. Zusätzlich wurden als weitere sekundäre Kriterien die Größenreduktion und Reduktion der Signalintensität in der T2-Sequenz hinzugezogen. Die Komplikationen der angewandten Sklerosierungsmittel wurde evaluiert.

Material und Methoden. 82 Patienten des Klinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Alfried-Krupp-Krankenhauses Essen wurden über einen Zeitraum von 15 Jahren retrospektiv eingeschlossen. Es wurde mit 5 verschiedenen Sklerosierungsmitteln: Bleomycin, Ethanol, Äthoxysklerol, Fibrovein und Picibanil behandelt. Die klinischen Symptome und die Bildgebung durch Magnetresonanztomografie wurden vor und nach Sklerotherapie evaluiert. Der klinische Therapieerfolg wurde in 3 Kategorien eingeteilt: 1) klinisch symptomfrei 2) Besserung der Symptomatik 3) keine Änderung oder Verschlechterung. Anhand von MR Bildgebung vor und nach Behandlung im Verlauf wurden Größe und Signalintensität bemessen.

Ergebnisse. Es wurden insgesamt 540 Sklerosierungen (median 4), 166 mit Fibrovein, 209 mit Bleomycin, 94 mit Ethanol, 51 mit Äthoxysklerol und 20 mit Picibanil durchgeführt.

47 Patienten waren anschließend beschwerdefrei (57%), 32 mit reduzierten Symptomen (39%) und bei 3 Patienten (4%) waren die Symptome unverändert. Die Volumenreduktion auf der MRT war bei 27 Patienten >75%, zwischen 50-75% bei 21 Patienten, 25-50% bei 13 Patienten und bei 21 Patienten <25%. Eine Reduktion der Hyperintensität des Signals bei der T2 Bildgebung betrug bei 4 Patienten mehr als 75%, 40 Patienten 50-75%, 23 Patienten 50%, 12 Patienten 25-50% und bei 3 Patienten >25%. Klinisch relevante Komplikationen sind bei einem Patienten nach Sklerosierung mit Ethanol eingetreten.

Schlussfolgerung. Die Sklerosierung von venösen Malformationen ist eine von den Patienten gut tolerierte und effektive Therapie. In dieser retrospektiven Bewertung nach 540 Sklerotherapien ist ein positives Ergebnis in 89% der Fälle erreicht worden. Die Ausdehnung, Lokalisation der VM und die Effizienz des Sklerosierungsmittels sind entscheidend für den Therapieerfolg.

Abstract

Background. Venous vascular malformations are the most common vascular anomaly. They are congenital and may present in any anatomical location. Most of them are found in the head and neck. Venous malformations typically present as soft, compressible, non-pulsatile masses with blue discoloration on clinical examination. They expand under rising venous pressure for example in the head-down position. The current methods of treatment include sclerotherapy, surgery, laser therapy or a combination of these.

Aim of the work. The treatment of VVMs in the mandibular region by sclerotherapy was evaluated. The efficiency of the treatment was primarily measured by the reduction of symptoms. In addition, size reduction and reduction of signal intensity in the T2 sequence were added as further secondary criteria. The complications of the applied sclerosing agents were evaluated.

Material and methods. 82 patients from the Hospital of Heinrich Heine University Düsseldorf and the Alfried Krupp Hospital Essen were retrospectively included over a period of 15 years. They were treated with five different sclerosing agents: bleomycin, ethanol, ethoxysclerol, fibrovein and picibanil. Clinical symptoms and magnetic resonance imaging were evaluated before and after sclerotherapy. Clinical treatment success was divided into 3 categories: 1) clinically symptom-free 2) improvement of symptoms 3) no change or worsening. MR imaging before and after treatment was used to measure the size and signal intensity.

Results. A total of 540 sclerotherapy procedures (median 4) were performed, 166 with fibrovein, 209 with bleomycin, 94 with ethanol, 51 with ethoxysclerol and 20 with picibanil. 47 patients were subsequently symptom-free (57%), 32 with reduced symptoms (39%) and in 3 patients (4%) symptoms were unchanged. Volume reduction on MRI was >75% in 27 patients, between 50-75% in 21 patients, 25-50% in 13 patients and <25% in 21 patients. A reduction in signal hyperintensity on T2 imaging was greater than 75% in 4 patients, 50-75% in 40 patients, 50% in 23 patients, 25-50% in 12 patients and >25% in 3 patients. Complications occurred in one patient after sclerotherapy with ethanol.

Conclusion. Sclerotherapy of venous malformations is well tolerated and effective. In this retrospective evaluation after 540 sclerotherapies, a positive result has been achieved in 89% of cases. The extent, localisation of the VM and the efficiency of the sclerosing agents are decisive for the success of the therapy.

Abkürzungsverzeichnis

VVM- venöse vaskuläre Malformation

CM- kapilläre Malformation

LM- lymphatische Malformation

AVM- arteriovenöse Malformation

AVF- arteriovenöse Fistel

ISSVA- International Society for the Study of Vascular Anomalies

MRT- Magnetresonanztomografie

IH- infantile Hämangiome

CH- kongenitale Hämangiom

RICH- rapid involutive kongenitale Hämangiom

NICH- non involutive kongenitale Hämangiom

STS- Sodiumtetradecylsulfat

VEGF- vaskulärer endothelialer growth factor

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Vaskuläre Malformationen

1.1.1. Definition

1.1.2. Klassifikation

1.1.2.1. Nach Mulliken und Glowacki

1.1.2.2. International Society for the Study of Vascular
Anomalies

1.1.2.2.1. Vaskuläre Tumore

1.1.2.2.2. Vaskuläre Malformationen

1.2. Low-Flow-Malformationen: Venöse vaskuläre Malformationen

1.2.1. Epidemiologie

1.2.2. Ätiologie

1.2.3. Einteilung der VVM

1.2.4. Klinisches Bild

1.2.5. Syndrome in Assoziation mit VVM

1.2.6. Symptomatik

1.2.7. Diagnostik

1.2.8. Differentialdiagnosen

1.2.9. Therapie

1.2.9.1. Indikation

1.2.9.2. Sklerotherapie

1.2.9.2.1. Ethanol

1.2.9.2.2. Ethamolin

1.2.9.2.3. Bleomycin

1.2.9.2.4. Natriumdecylsulfat

1.2.9.2.5. Picibanil

1.3. Ziele der Arbeit

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

2.2. Datenbank

2.3. Therapiebewertung

3. Ergebnisse

- 3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung**
- 3.2. Lokalisation und Ausdehnung der VVM**
- 3.3. Spezielle Anamnese**
- 3.4. Diagnostik**
- 3.5. Therapie**
 - 3.5.1. Nebenwirkungen und Komplikationen
- 3.6. Klinisches und radiologisches Ergebnis**
- 3.7. Therapieerfolg**
- 4. Diskussion**
 - 4.1. Klassifikation**
 - 4.2. Patienten**
 - 4.3. Lokalisation und Symptomatik**
 - 4.4. Diagnostik**
 - 4.5. Therapie**
 - 4.6. Schlussfolgerung**
- 5. Literatur- und Quellenverzeichnis**

1. Einleitung

1.1. Vaskuläre Malformationen

1.1.1. Definition

Unter dem Begriff einer Gefäßmalformation werden angeborene Fehlbildungen von Gefäßen definiert. Dabei können sowohl arterielle, venöse, kapilläre, lymphatische Gefäße sowie deren Kombination betroffen sein. Viele sind bei der Geburt vorhanden und können sich bereits im Kindesalter und mit fortschreitendem Wachstum bemerkbar machen. VVM werden erst im Laufe des Lebens mit zunehmendem Volumen klinisch relevant. Im Körper kann jedes Gewebe betroffen sein. Vaskuläre Malformationen können sowohl oberflächlich oder tief gelegen sein. So können Muskeln oder Organe wie die Leber oder Wirbelkörper von venösen Malformationen oder das Gehirn von arteriovenösen Malformationen betroffen sein [2, 3, 25, 52, 61].

1.1.2. Klassifikation vaskulärer Malformationen der Oberfläche

1.1.2.1. Nach Mulliken und Glowacki

Mulliken und Glowacki haben 1982 eine Klassifikation basierend auf endothelialen Charakteristiken, erstellt [1]. Hierbei werden zwei verschiedene Typen unterteilt: die Hämangiome und die vaskulären Malformationen.

1.1.2.2. International Society for the Study of Vascular Anomalies

Basierend auf der Klassifikation von Mulliken und Glowacki hat die International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 1996 die Klassifikation leicht modifiziert. Seit der letzten Aktualisierung im Mai 2018 werden durch die ISSVA alle vaskulären Anomalien eingeteilt. Die vaskulären Anomalien werden in vaskuläre Tumoren und Malformationen unterteilt. Der frühere Begriff des Hämangioms ist durch den Überbegriff der vaskulären Tumore korrigiert worden. Das Suffix „-om“ kennzeichnet in der Medizin Tumore. Die Begriffe Angiome oder Hämangiome werden fälschlicherweise oft für vaskuläre Malformationen verwendet. Durch die Klassifikation der ISSVA wird die Nomenklatur von vaskulären Tumoren und vaskulären Malformationen vereinfacht und falsche Begrifflichkeiten vermieden.



ISSVA classification for vascular anomalies ©
(Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018)

This classification is intended to evolve as our understanding of the biology and genetics of vascular malformations and tumors continues to grow

Overview table

Vascular anomalies				
Vascular tumors	Vascular malformations			
	Simple	Combined *	of major named vessels	associated with other anomalies
Benign	Capillary malformations	CVM, CLM	See details	See list
Locally aggressive or borderline	Lymphatic malformations	LVM, CLVM		
	Venous malformations	CAVM*		
	Arteriovenous malformations*	CLAVM*		
Malignant	Arteriovenous fistula*	others		

° defined as two or more vascular malformations found in one lesion
* high-flow lesions

Tabelle 1: Einteilung der vaskulären Anomalien nach der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018 (aus [2])

1.1.2.2.1. Vaskuläre Tumore

Vaskuläre Tumore sind charakterisiert durch ein Wachstum durch Hyperproliferation der Endothelzellen. Klinisch werden die meisten vaskulären Tumoren in den Wochen nach der Geburt sichtbar [61]. Sie werden je nach Malignitätsgrade unterschieden in benigne, lokal aggressive oder borderline und maligne Tumore [2].

- Infantiles Hämangiom

Zu den häufigsten vorkommenden vaskulären Tumoren zählt das infantile Hämangiom (IH). Es tritt vorwiegend im Kindesalter auf und zählt zu den häufigsten Tumoren im Kindesalter [3]. 10% der Kinder sind von IH betroffen, insbesondere Frühgeborene (unter 1000g bei der Geburt). Das weibliche Geschlecht ist mit einer Inzidenz von 3:1 häufiger betroffen [26]. IHs sind in der Haut und den Weichgeweben lokalisiert. Nach *Sepulveda et. al* [61] treten IHs zu 60% in der Kopf-Hals-, zu 25% in der Rumpffregion und zu 15% an den Extremitäten auf.

IHs zeigen einen typischen dreiphasigen Verlauf. Nach den ersten Wochen und Monaten tritt nach der Geburt eine proliferative Phase auf, diese erreicht ihr Maximum am Ende des ersten oder zweiten Lebensjahres [60]. Es folgt eine stabile

Phase, an die sich eine involutive Phase anschließt. Im Verlauf der involutiven Phase bildet sich das IH langsam über einen Zeitraum von fünf bis zehn Jahren zurück [60, 59].

Oft ist eine klinische Diagnose ausreichend. Die klinische Inspektion zeigt erythematöse Plaques oder Papeln bei oberflächlichen und eine rötliche Färbung der Haut bei tiefen Läsionen. Histologisch können IH von anderen vaskulären Tumoren durch eine Glucose-Transporter 1 (GLUT-1) Positivität unterschieden werden. Bei den meisten IH ist keine Therapie notwendig.

Als Differentialdiagnose zählt das kongenitale Hämangiom (CH) wie das Rapid Involutive Congenital Hemangioma RICH oder das Non Involutive Congenital Hemangioma NICH [2]. Im Unterschied dazu sind diese bei der Geburt schon vollständig ausgebildet, betreffen mehr die Extremitäten und sind im immunologischen Nachweis GLUT-1 negativ [3, 59].

Infantiles Hämangiom	Kongenitales Hämangiom
Tritt mit Häufigkeit von 70% auf	Tritt mit Häufigkeit von 30% auf
Frauen häufiger betroffen	Kein Geschlecht bevorzugt
Proliferative Phase nach Geburt	Seit Geburt vorhanden und vollständig entwickelt
Langsame Involution	Schnelle oder keine Involution
Meist Kopf-Hals und Rumpfregeion	Meist Extremitäten
Glut-1 +	Glut-1 -

Tabelle 2: Gegenüberstellung IHs zu CHs (aus [3, 59, 60])

- Pyogenes Granulom

Ein anderer benigner vaskulärer Tumor ist das pyogene Granulom. Es tritt als eine reaktive proliferative vaskuläre Läsion auf. Die bevorzugte Lokalisation ist die Kopf-Hals Region [59]. Durch einen Stimulus oder eine Verletzung kommt es zu einer Hyperplasie des kapillarreichen Granulationsgewebes. Der Begriff pyogen ist irreführend, da kein Pus abgesondert wird, sondern lediglich eine granulomatöse Entzündung vorhanden ist. Klinisch treten sie als kleine rundliche rote Läsionen auf, die als Ulzerationen von

einer Fibrinschicht bedeckt werden können. In der Mandibularegion treten pyogene Granulome meist an der Unterlippe, Zunge, buccale Mukosa und befestigte Gingiva auf. Auch während einer Schwangerschaft können sie auftreten, diese kommen durch eine Veränderung des Hormonhaushaltes vor.

- Angiosarkom und Kaposi Sarkom

Zu den malignen vaskulären Tumoren tritt unter anderem das Angiosarkom auf als seltene Neoplasie der Endothelzellen auf. Als bevorzugte Lokalisation zählen die oberflächlichen Weichteile, sowie die Haut im Kopf-Hals Bereich. Eine Variation vom Angiosarkom ist das Kaposi-Sarkom. Ätiologisch ist das Kaposi-Sarkom oft in Verbindung mit AIDS oder mit humanen Herpesviren 8 assoziiert. Die Prognose ist abhängig vom Stadium, im Frühstadium ist eine bessere Prognose als im Spätstadium, grundsätzlich, aber besser als die des Angiosarkoms.

Als besondere Variante stellt sich das Kasabach-Merrit-Syndrom dar. Bei diesen Patienten kommt es zu einer Assoziation eines Gefäßtumors mit einer Thrombozytopenie, infolge einer Verbrauchskoagulopathie. Das Tufted Angiom als benigner vaskulärer Tumor und das kaposiforme Hämangioendotheliom sind beide damit assoziiert [2,3]. Histologisch zeigen sich sowohl kaposiforme wie auch epitheloidzellige Hämangioendotheliome sehr ähnlich.

Vaskuläre Tumore:

benigne	Lokal aggressiv/borderline	maligne
Infantiles Hämangiom	Kaposiforme Hämangioendotheliom	Angiosarkom
Kongenitales Hämangiom: NICH/ RICH	Kaposi-Sarkom	Epitheloidzelliges Hämangioendotheliom
Pyogenes Granulom	Retiformes Hämangioendotheliom	
Spindelzell-Hämangiom	Polymorphes Hämangioendotheliom	

Tabelle 3: Einteilung der vaskulären Tumore nach der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018 (aus [2])

1.1.2.2.2. Vaskuläre Malformationen

Anders als vaskuläre Tumore entstehen vaskulären Malformationen durch Fehler der vaskulären Morphogenese und sind bei der Geburt bereits vorhanden, werden oft aber erst später entdeckt. Im Gegensatz zu den vaskulären Tumoren gibt es bei den vaskulären Malformationen keine Rückbildungsphase, sie persistieren lebenslang. Vaskuläre Malformationen werden in einfach, kombiniert, große Gefäße betreffend und in Assoziation mit anderen Anomalien eingeteilt. Bei den einfachen Malformationen ist jeweils ein einziger Gefäßtyp betroffen und der Name der Malformation richtet sich nach betroffenem Gefäß. Kapilläre, lymphatische und venöse Malformationen können entweder einzeln oder in einer Mischform auftreten. Vaskuläre Malformationen werden anhand klinischer und radiologischer Kriterien in Low-Flow und High-Flow eingeteilt. Zu den Low-Flow Malformationen zählen die kapillären, lymphatischen und venösen Malformationen. Arteriovenöse Malformationen (AVM) und arteriovenöse Fisteln (AVF) gehören hingegen zu den High-Flow Malformationen.

Einfache vaskuläre Malformationen

Slow-Flow	Fast-Flow
<ul style="list-style-type: none">• Kapilläre Malformationen (CM)• Venöse Malformationen (VVM)• Lymphatische Malformationen (LM)	<ul style="list-style-type: none">• Arteriovenöse Malformationen (AVM)• Arteriovenöse Fisteln (AVF)

Tabelle 4: Einteilung der vaskulären Anomalien nach der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018 (aus [2])

Kombinierte vaskuläre Malformationen sind definiert als zwei oder mehr vaskuläre Malformationen in einer Läsion. Die Nomenklatur richtet sich nach den vorkommenden Gefäßtypen, die alphabetisch geordnet werden.

Vaskuläre Malformationen, die große axiale Gefäße betreffen, werden als eine einzelne Kategorie aufgeführt. Hierbei können ebenfalls Arterien, Venen oder Lymphgefäße betroffen sein.

Zu den vaskulären Malformationen zählt die ISSVA noch Anomalien in Assoziation mit Syndromen auf wie beispielsweise das Klippel-Trenaunay Syndrom oder das Maffucci-Syndrom im Zusammenhang mit venösen Malformationen, das Sturge-Weber im Zusammenhang mit kapillären Malformationen, das Parkes-Weber und Bonnet-Blanc-Dechaume Syndrom im Zusammenhang mit arteriovenösen Malformationen [2].

- Kapilläre Malformationen (CM)

Diese Malformationen treten an dilatierten Kapillaren, Arteriolen und Venolen der Haut und Mukosa auf. Die drei am häufigsten vorkommenden Typen sind: der Nävus flammeus, Nävus simplex und Teleangiektasien. Der Nävus flammeus, auch als Feuermal bekannt, mit seinen Portwein-Flecken ist ein typisches Beispiel für eine kapilläre Malformation. Klinisch sieht man gut abgrenzbare tiefrote Flecken, diese befinden sich hauptsächlich in der fazialen Region. Laterale Portwein-Flecken in der Gesichtsregion persistieren, wohingegen mediale Läsionen verblassen [26]. Der Nävus

simplex gehört zu den häufigsten vorkommenden CM. Hierbei sind mehr als 50% aller Kinder betroffen [2,3]. Bevorzugte Lokalisation ist die Mittellinie des Kopf-Hals-Bereiches. Teleangiektasien entsprechen dilatierten oberflächlichen Kapillaren. Sie können sowohl isoliert vorkommen wie auch im Rahmen des Osler-Weber-Rendu-Syndrom, auch hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) genannt. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominante Erkrankung, wobei viele mukokutanen Teleangiektasien zusammen mit AVMs von inneren Organen vorkommen [27]. Die Symptomtrias aus Epistaxis, Teleangiektasien sowie eine familiäre Prädisposition ist charakteristisch für HHT. Betroffene Lokalisationen sind die Nase, Haut, Lunge, Leber, aber auch der Gastrointestinal-Trakt [28].

Kapilläre Malformationen werden mittels Lasertherapie behandelt.

- Venöse Malformationen

Venöse Malformationen gehören zu den häufigsten diagnostizierten vaskulären Malformationen [4]. Es sind hämodynamisch inaktive, benigne angeborene Läsionen [27].

Im folgenden Kapitel 1.2 wird näher auf die VVM eingegangen.

- Lymphatische Malformationen

Lymphatischen Malformationen stellen Fehler in der Entwicklung des Lymphsystems dar. Es existieren drei Formen von lymphatischen Malformationen: makrozystisch, mikrozystisch und eine kombinierte Form von beidem. Bei makrozystischen Läsionen entsteht eine akut auftretende Schwellung der Weichteile. Bei mikrozystischen Läsionen zeigen sich Krusten an der Hautoberfläche in Folge der Ruptur von lymphatischen Mikrobläschen. LM sind meist in der Kopf-Hals Region, dann Extremitäten und zuletzt in der Rumpfregeion zu finden [27]. Diagnostisch zeigen LM in der MRT eine starke Hyperintensität in der T2-Wichtung. Charakteristisch für eine lymphatische Malformation ist das Vorkommen eines Flüssigkeitsspiegels, was in dem Sagittalschnitt der Aufnahme deutlich erkennbar ist. Sie sind schwierig von venösen Malformationen zu unterscheiden und kommen auch relativ häufig als eine kombinierte lymphatisch-venöse Malformation vor. Durch eine plötzliche Zunahme kann es zu einer intraläsionalen Blutung oder Infektion führen, die therapeutisch mit

einer Inzision und Drainage behandelt wird [27]. Die Therapie der Wahl ist bei lymphatischen Malformationen die Sklerotherapie. Die chirurgische Resektion wird bei fehlendem Erfolg der Sklerotherapie durchgeführt.

- Arteriovenöse Malformationen

Sie gehören zusammen mit den arteriovenösen Fisteln zu den High-Flow-Malformationen und werden definiert als eine direkte arteriovenöse Konnektion ohne ein dazwischen liegendes geschaltetes Kapillarbett. Hypertrophierte Arterien münden in einem vaskulären Nidus (aus dem lateinischen „Nidus“ für „Nest“). Aus dem Nidus fließen eine oder mehrere Venen ab. AVM sind seltene morphologische Fehler der vaskulären Morphogenese, sie können in jedem Gewebe vorkommen. Intraossäre AVM des Gesichtsskeletts machen 0,5-1% aller pathologischen Knochenveränderungen aus [17-19]. Die meisten AVM sind seit der Geburt vorhanden, werden aber oft erst ab der Pubertät entdeckt. Im Gegensatz zu den vaskulären Tumoren gibt es keine Phase der Regression. AVM haben eine variable Symptomatik, die sich von asymptomatisch bis hin zu massiven Blutungen, die lebensrettenden notwendigen Maßnahmen erfordern, erstrecken [23-24]. Laut einer Studie von Wang et al. [22] zeigen bei nur 20% der AVM Patienten Beschwerden auf. Diese äußern sich zu 75% in massiven Blutungen, die oft nach einer Zahnextraktion zufällig entdeckt werden. Die Patienten berichten über wiederkehrende spontane Blutungen über einen längeren Zeitraum, die meist von einem Zahn im Seitenzahnbereich ausgehend sind.

Klinisch ist das betroffene Areal warm, rötlich verfärbt, pulsiert, kann im Gesichtsbereich zu fazialen Asymmetrien führen [17, 18].

Je nach Grad der Ausprägung und Lokalisation einer AVM sind die Chirurgie oder die Embolisation die Therapien der Wahl.

- Arteriovenöse Fisteln

Arteriovenöse Fisteln bestehen ebenfalls aus Kurzschlussverbindungen zwischen einer Arterie und einer Vene. Im Gegensatz zu den AVMs münden die Arterien aber nicht in einem Nidus, sondern direkt in der Vene [3].

Arteriovenöse Fisteln können bei dem Rendu-Osler-Weber Syndrom vorkommen [36].

Aufgrund dieser einfachen Angioarchitektur ist die Prognose dieser Läsionen sehr gut, sodass eine einmalige Embolisation zu einer Heilung der arteriovenösen Fistel führt.

1.2. Low-Flow Malformationen: Venöse vaskuläre Malformationen

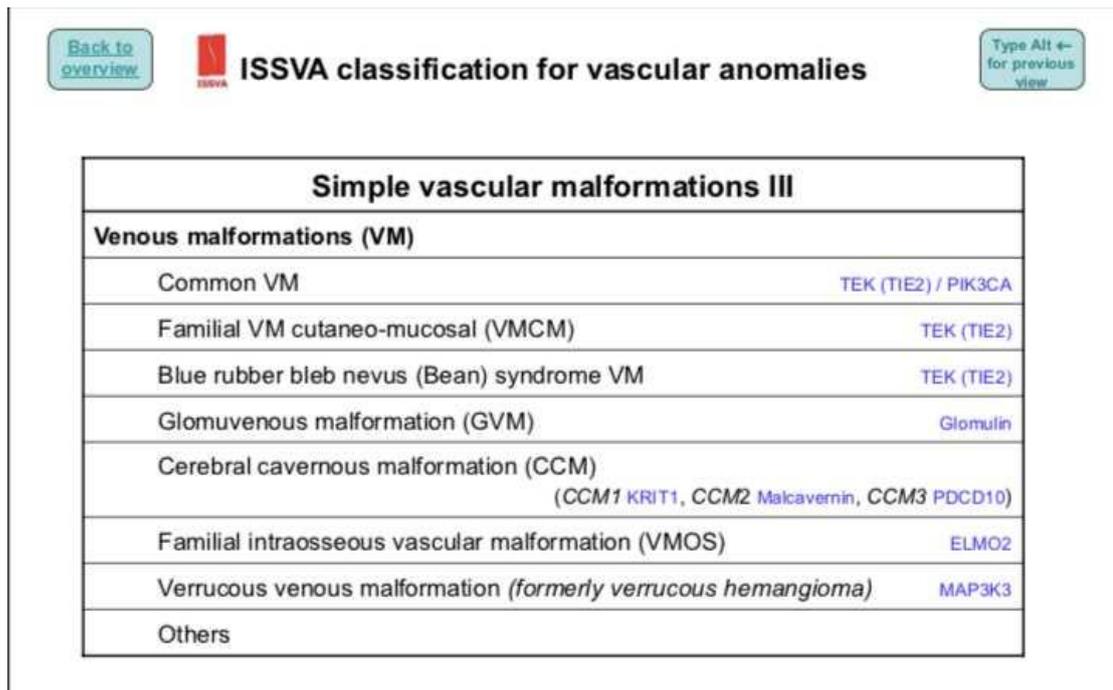
1.2.1. Epidemiologie

Venöse vaskuläre Malformationen (VVM) treten mit einer Prävalenz von 1% und Inzidenz von 1:10000 auf. VVM kommen zu 40% im Kopf-Hals Bereich, 40% an den Extremitäten und zu 20% im Rumpfbereich vor [5, 6, 20, 21, 25]. Eine familiäre Häufigkeit kommt nicht vor [27].

1.2.2. Ätiologie

Der genaue Mechanismus zum Entstehen einer VVM ist unklar, es wird angenommen, dass genetische Faktoren eine besondere Rolle bei der Morphogenese des Endotheliums spielen. Eine Mutation im Angiopoetin Rezeptorgen TIE-2 soll mit VVM assoziiert sein [3, 6]. Aber auch eine veränderte Expression der Endothel Growth-Factors Beta-TGF und Beta-FGF führt zu einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Auftretens einer VVM [26].

1.2.3. Einteilung der VVM



The screenshot shows the ISSVA classification for vascular anomalies. At the top, there is a navigation bar with a 'Back to overview' button on the left, the ISSVA logo and text 'ISSVA classification for vascular anomalies' in the center, and a 'Type Alt ← for previous view' button on the right. Below this is a table titled 'Simple vascular malformations III'. The table lists various venous malformations (VM) and their associated genetic defects.

Simple vascular malformations III	
Venous malformations (VM)	
Common VM	TEK (TIE2) / PIK3CA
Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)	TEK (TIE2)
Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM	TEK (TIE2)
Glomuvenous malformation (GVM)	Glomulin
Cerebral cavernous malformation (CCM) (CCM1 KRIT1, CCM2 Malcavernin, CCM3 PDCD10)	
Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)	ELMO2
Verrucous venous malformation (formerly verrucous hemangioma)	MAP3K3
Others	

Tabelle 5: Einteilung der venösen Malformationen nach der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018 aus [2] und zugeordnete Gendefekte

1.2.4. Klinisches Bild

VVM sind seit Geburt an vorhanden, können aber mehrere Jahre unbemerkt bleiben. Je nach Lage und Expansion werden sie früher oder später entdeckt. Sie kommen sowohl unifokal, als auch multifokal vor. Das klinische Erscheinungsbild einer VVM ist bei einer oberflächlichen Läsion schneller und einfacher diagnostizierbar als bei einer tiefen gelegenen Läsion. VVM können oberflächlich als Ecchymosen, Teleangiectasien oder Varikosen, durch Dilatation der Venen, vorkommen. Sie weisen eine bläulich-livide bis violette Farbe auf. Bei tiefen gelegenen Läsionen ist oftmals keine Hautdiskoloration vorhanden. VVM sind bei einer Palpation weich und komprimierbar. Lediglich durch das Vorkommen von Phlebolithen können kleine rundliche Verhärtungen tastbar werden. Im Vergleich zu AVMs sind bei VVMs weder einen Puls, eine Hyperämie oder eine übermäßige lokale Wärme der Haut tastbar. Ihre Ausdehnung ist variabel und kann von einer guten Abgrenzung bis zu einer schlechten Begrenzbarkeit schwanken. Unabhängig von der Expansion besteht gelegentlich eine Schwellung des betroffenen Areals kommen, die durch eine lokale Blutstauung und

progredienter Ausdehnung der hypertrophierten Venen zustande kommt. Diese progressive Schwellung kann durch Sport, Lageveränderungen zu- oder abnehmen. Insbesondere zeigt sich eine Volumenzunahme in Schräglage bei VVMs im Hals und Kopfbereich. So ist auch die Schwellung morgens ausgeprägter.

Im Kopf-Hals Bereich kommt es oft zu einer Schwellung unterschiedlicher Ausprägung, die Knochen, die Dentition und die Kiefermuskulatur infiltriert. Diese kann sehr groß werden und führt bei den Patienten zu vielen Beeinträchtigungen.

1.2.5. Syndrome in Assoziation mit VVM

Bei dem Klippel-Trenaunay-Syndrom treten nach der ISSVA Klassifikation sowohl kapilläre, venöse und auch gegebenenfalls lymphatische Malformationen auf [2]. Die betroffenen Patienten leiden unter einer ausgeprägten Wachstumsstörung der Extremitäten. Durch die kapillären Malformation zeigt sich klinisch geografisch abgrenzbare dunkelrote Flecken, die an Volumen zunehmen können. Andere klinische Aspekte sind: Varizen, Dilatationen, Klappeninsuffizienz [6].

Das Blue-Rubber-Bleb-Nävus-Syndrom, auch Bean-Syndrom, ist ebenfalls durch das Auftreten von VVM charakterisiert. Hierbei kommt es durch eine Mutation des TIE2-Gens zu multifokalen VVMs [2]. Diese treten an der Haut, sowie im Gastrointestinaltrakt am häufigsten auf. Klinisch weisen die Patienten an der Haut multiple kleine rundliche weiche komprimierbare dunkelblaue Läsionen [3].

Eine weitere besondere Variante ist das Maffucci-Syndrom, bei dem eine Enchondromatose zusätzlich zu venolymphatischen Malformationen vorhanden ist, was zu ausgeprägte Deformitäten der Extremitäten führt.

1.2.6. Symptomatik

VVM zeigen abhängig von ihrer Lokalisation und Expansion ein unterschiedliches Beschwerdebild. Kleine VVM im Gesichtsbereich verursachen schneller kosmetische und funktionelle Beeinträchtigungen als bei einer Lage im Rumpfbereich oder den Extremitäten. Massiv ausgedehnte Läsionen zeigen ein ausgeprägteres Beschwerdebild.

VVM bleiben meist mehrere Jahre symptomlos und dementsprechend unbemerkt. Sie können eine Phase vermehrten Wachstums zeigen, die mit dem Alter, einem Trauma oder hormonelle Veränderungen, wie beispielsweise der Eintritt von Kindern in die Pubertät oder einer Schwangerschaft, zusammenhängt. Durch Größenzunahme ergibt sich eine variable Symptomatik, die von der Lokalisation und Expansion abhängig ist. Durch Dilatation der Venen und dementsprechende Blutstauungen haben Patienten ein höheres Risiko für Thrombosen und Thrombophlebitiden, die sich durch Kalzifizierungen als Phlebolithen darstellen. Diese können auf Druck Schmerzen verursachen. Die starken Schwellungen verursachen Schmerzen. Sie verursachen ebenfalls eine lokale Kompression von Nerven, die zu Parästhesien, Nervenparese und/oder Schmerzen führen. Auch entstehen ästhetischen und funktionellen Störungen durch Infiltration der umgebenden Strukturen. Diese sind im Kopf-Hals Bereich schnell sichtbar und invalidisierend. In der Mandibularegion entstehen durch Infiltration der Kaumuskulatur oder Zunge Sprach-, Schluckbeschwerden. Auch kann es sowohl zu einer Zahnwanderung oder einer globalen Knochendeformität kommen, als Folge einer dauerhaften Raumforderung, die zu einer progredienten Änderung der ossären anatomischen Verhältnisse führt. Eine Infiltration der Halsregion führt schnell zu einer Obstruktion der Atemwege und eine daraus resultierende Atemschwierigkeit. In der maxillofazialen sowie orodontalen Chirurgie können VVMs ein Problem darstellen.

1.2.7. Diagnostik

- Klinische Befundung

Im Anschluss an eine sorgfältige Anamnese durch den behandelnden Arzt, stellt die klinische Inspektion (Auskultation, Palpation, Fotodokumentation) einen wichtigen Schritt zur Klassifikation und Zuordnung der verschiedenen vaskulären Malformationen. VVM werden vorwiegend durch eine sorgfältige klinische Examination diagnostiziert. Oberflächliche Läsionen werden hierdurch schnell und einfach erkannt. Durch den klinischen Test des Valsalva-Manövers nehmen VVM an Volumen zu [7].

- Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik ist zur Diagnosesicherung und Festlegung der weiteren Behandlung unerlässlich. Ultrasonografie wird oft als erstes bildgebendes Verfahren eingesetzt. Mittels Sonographie werden oberflächliche Läsionen gut erkannt, zystische Strukturen werden erkannt. Durch das Fehlen oder Vorkommen von flow-voids werden low-flow von fast-flow Malformationen unterschieden. Allerdings werden Phlebolithen nur in 20% der Fälle erkannt und die Expansion wird bei tieferen Läsionen nur schlecht dargestellt [21].

Als bildgebende Diagnostik der Wahl hat sich die Magnetresonanztomografie (MRT) durchgesetzt [9, 35, 48]. Durch Kontrastmittelgabe wird eine hohe Spezifität erreicht. Hierbei wird detailgenau die Architektur der VVM dargestellt und ihre Nachbarschaft zu den wichtigen angrenzenden anatomischen Strukturen definiert. Wichtiger als die Ausdehnung der Läsion ist aber die Diagnose der VVM als Low-Flow Malformation. Diese wird durch das Fehlen von flow-voids in SE-Sequenzen dargestellt. In langen TR-Bildern (T1-Wichtung) erscheinen VVM iso- oder hypointens, bei kurzen TR-Bildern (T2-Wichtung) und STIR-Bilder hingegen hyperintens, sowie in der T1-Wichtung nach Kontrastmitteleingabe [7]. Einzig Phlebolithen erscheinen als schmale rundliche Veränderungen mit einer geringen Signalintensität [7-9].

Phlebolithen, sowie Knochendeformitäten werden auf der Computer-Tomografie (CT) besser dargestellt [6]. Aufgrund der Strahlenexposition, sowie der geringeren Aussagekraft im Vergleich zur MRT ist der Stellenwert von der CT in der Diagnostik von VVM jedoch gering.

1.2.8. Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen zählen die anderen low-flow Malformationen wie kapilläre oder lymphatische Malformationen und auch die high-flow Malformationen wie AVM oder AVF. Varikosen gehören ebenfalls zu den möglichen Differentialdiagnosen der VVM.

1.2.9. Therapie

Die chirurgische Entfernung vaskulärer Malformationen gehörte früher (auch in Ermangelung anderer geeigneter Therapieverfahren) zur traditionellen

Hauptbehandlung der VVM. Oftmals wurden aber funktionell und/oder ästhetisch einschränkende Spätfolgen sowie hohe Rezidivraten beobachtet.

Als Therapie der ersten Wahl hat sich bei Behandlungen von VVM die Sklerotherapie durchgesetzt, die alleine oder in Kombination mit Laser oder chirurgischen Exzision, als eine mögliche kosmetische Folgebehandlung, ergänzt werden kann. Die Sklerotherapie ist eine minimal-invasive Behandlung, wobei verschiedene Agenzien direkt in die Malformation injiziert werden. Das Ziel ist es, hierbei eine Regression der Läsion zu erreichen. Zu den Vorteilen der Sklerotherapie zählen: die einfache schnelle, kostengünstige und ambulante Durchführbarkeit außer bei der Anwendung von Ethanol, welches unter Vollnarkose injiziert wird. Die Sklerotherapie zeigt zudem eine geringe Morbidität und weist eine gute Toleranzrate bei den behandelten Patienten auf.

Zu den Nachteilen der Sklerotherapie zählen: die Notwendigkeit zur wiederholten Durchführung einer Behandlung sowie eine reduzierte Effizienz bei voluminösen Malformationen, bei denen hohe Mengen an Sklerosierungsmitteln angewendet werden müssen [32-33].

1.2.9.1. Therapieindikation

Die Therapieindikation richtet sich nach der Symptomatik des Patienten. Grundsätzlich müssen Malformationen nicht zum Zeitpunkt der Diagnose behandelt werden, sondern erst bei Eintreten einer Symptomatik. Kleinere oberflächliche schmerzlose Läsionen müssen beispielsweise nicht zwingend notwendig behandelt werden. Indikation für eine Behandlung sind: Schmerzen, wiederkehrende Thrombosen, funktionelle Beeinträchtigungen und kosmetische Probleme.

1.2.9.2. Sklerotherapie

Bei der Sklerotherapie werden Sklerosierungsmittel direkt in die Malformation injiziert. Bei tief gelegenen Malformationen erfolgt eine Steuerung der Injektion auf Grundlage von unmittelbarer Bildgebung (in der Regel Durchleuchtung oder CT). Die Endothelzellen werden zerstört, die subendothelialen Kollagenfibrillen liegen frei.

Durch die hervorgerufene Entzündungsreaktion wird eine Fibrosierung des Gefäßes induziert. Der Sklerothrombus haftet an der Venenwand und führt zum Verschluss der Vene. Fibroblasten infiltrieren den Thrombus, Narbengewebe wird gebildet und hierdurch kommt es im besten Fall zu einer kompletten Venenokklusion. Durch die breite Heterogenität von VVM kann die Behandlung mehrfach wiederholt werden und je nach Ansprechen auf die Therapie eine Kombination von mehreren Sklerosierungsmitteln gegeben.

Die am häufigsten verwendeten Sklerosierungsmittel werden hier im Folgenden aufgelistet:

- 1) Ethanol (6-100%)
- 2) Ethamolin (engl. Ethanolamine oleate) (2-Aminoethanol)
- 3) Bleomycin (Antibiotikum/Zytostatikum)
- 4) Natriumtetradecylsulfat (Fibrovein®)
- 5) Picibanil (Ok-432/ lyophilisierte Streptokokken)
- 6) Polidocanol (Äthoxysklerol)

- Ethanol

Als häufiges Sklerosierungsmittel wird Ethanol verwendet, durch Denaturierung von Hämoglobin und direkte Einwirkung auf das Endothel wird eine intravaskuläre Thrombose und Fibrose induziert. Ethanol weist eine Heilungsrate von 72,1% [13]. Allerdings hat es vergleichsweise mit den anderen Sklerosierungsmitteln die höchste Toxizität und weist am häufigsten Nebenwirkungen auf [29]. Dazu zählen Hautschädigungen, die mit 15% die höchste Inzidenz aufweisen, Fettgewebnekrosen, Schmerzen, Schwellungen, temporäre Nervschädigungen und Muskelfibrosen [12]. Aufgrund der hohen Toxizität sowie der starken Schmerzen während der Injektion kann diese nur unter Vollnarkose durchgeführt werden. Eine weitere Einschränkung bei der Anwendung von Ethanol ist ein Abfluss in den angrenzenden Venen und später eine systemische Diffusion, nachdem die Läsion zum Teil infiltriert wurde. Dies kann auch in seltenen Fällen zu einem präkapillären pulmonalem Ödem mit der Konsequenz eines Herzversagens führen. Durch Anwendung von geliertem Ethanol, Sklerogel, wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen reduziert [13]. Es treten insbesondere keine systemischen Reaktionen ein. Durch die Bindung vom Alkohol an

ein Gel wird die Kontaktzeit mit der Gefäßwand erhöht und ihre Dehydrierung beschleunigt, wodurch die Effektivität gesteigert wird. Sklerogel weist bei der Injektion eine gute Kontrollierbarkeit, verursacht weniger Schmerzen und es resultieren demnach weniger Nebenwirkungen.

- Ethamolin

Ethamolin könnte aufgrund seiner weniger destruktiven Wirkung als Ethanol dieses ersetzen. Laut einer Studie nach *Qiu et al.* [13] weist es eine Heilungsrate von 59,2%. Als häufigste Komplikation treten hierbei renale Schäden auf. Bei Patienten mit einer verminderten Nierenfunktion, sollte ein anderes Sklerosierungsmittel verwendet werden.

- Bleomycin

Bleomycin, ein Glykopeptid-Antibiotikum, hat eine zytotoxische Wirkung und wird auch bei Behandlungen von Tumoren verwendet, bis man seine sklerosierende Wirkung entdeckt hat. Seither wird es in niedriger Dosierung auch zur Behandlung von vaskulären Malformationen eingesetzt. Bleomycin wird bei Patienten besser als die übrigen sklerosierenden Medikamente toleriert. Nach der Injektion entwickelt sich laut einer Studie nach *Spence et al.* eine geringere Entzündung sowie Schwellung [16], die Nebenwirkungen sind im Gegensatz zu Ethanol sehr gering. Es ist allerdings bei Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Defekten kontraindiziert. Bei Patienten mit voluminösen VVM darf eine kumulative Dosis von 300mg aufgrund des Risikos einer Lungenfibrose nicht überschritten werden.

- Natriumtetradecylsulfat

Natriumtetradecylsulfat wird mit Luft und Kontrastmittel aufgeschäumt in die Malformation injiziert, um ein Abfließen aus der Malformation zu verlangsamen. Im Gegensatz zu Ethanol treten weniger Komplikationen und Nebenwirkungen auf. Es wird von den Patienten besser toleriert, benötigt bei der Injektion keine Allgemeinanästhesie und kann in kürzeren Intervallen injiziert werden [37, 51]. Es zeigt eine geringere Effizienz als Ethanol, die Toxizität ist ebenfalls geringer. Es treten im Vergleich zu Ethanol weniger Hautnekrosen auf. Als Nebenwirkung treten meist

Schmerzen und eine temporäre postoperative Schwellung auf [60]. Oft werden allergische Reaktionen als Komplikationen beobachtet, diese sind aber alle reversibel.

- Picibanil

Picibanil, meist als OK-432 bezeichnet, wird eigentlich primär zur Behandlung von Lymphangiomen verwendet. Das Sklerosierungsmittel ist in Japan entwickelt worden, wird überwiegend in Asien eingesetzt, die Verwendung in Europa bleibt selten. Es wird aus dem Streptococcus pyogenes gewonnen. Es interagiert direkt mit den Endothelzellen des betroffenen Gefäßes. Durch Erhöhung bestimmter Zytokinspiegel wird die Proliferation von Makrophagen stimuliert, sodass es zu einem Abbau der VVM kommt. Als Begleiterscheinung kann temporär eine postoperative Schwellung auftreten [9-10].

- Polidocanol

Polidocanol wird bei oberflächlichen VVM in variierenden Konzentrationen von 0,24-4% aufgeschäumt injiziert. Die gute Tolerierbarkeit durch den Patienten ermöglicht eine ambulante Behandlung ohne Anästhesie [57-58].

Bei tiefen infiltrativen VVM ist die Effizienz laut einer Studie nach *Cabrera et al.* [45] nicht so hoch wie Ethanol. Als Nebenwirkungen können eine temporäre Hautpigmentierungsstörung oder lokale Schmerzen auftreten. Als Komplikation beschreiben *Cabrera et al.* [45] in 2 Patientenfällen eine Hautnekrose (<5cm²).

1.2.9.3. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion der VVM wird gerne bei kleineren VVM durchgeführt. Dadurch wird das perioperative Blutungsrisiko minimiert und die Nebenwirkungen durch die sklerosierenden Agenzien bleiben aus. Die typischen Nebenwirkungen der Sklerotherapie, die durch die Gabe von Ethanol vorkommen können, kommen nicht vor. Dies ist nur bei kleinen erreichbaren oberflächlichen Arealen der Fall.

Auch nach Abschluss einer Sklerotherapie kann eine chirurgische Korrektur für ein kosmetisches und ästhetisches Ergebnis für eine bessere Lebensqualität des Patienten sinnvoll sein [39].

1.2.9.4. Lasertherapie

Die Lasertherapie kann bei venösen Malformationen in Kombination mit der Sklerotherapie oder Chirurgie angewendet werden. Aufgrund der Lokalisation der VVM ist eine komplette Exzision nicht immer möglich. Eine vorrangige Therapie mittels Laser kann zu einer Größenreduktion der oberflächlichen Anteile führen. Hierbei wird, aufgrund der tiefen Gewebepenetration von 5-6mm, am häufigsten der Nd:YAG-Laser verwendet [54].

Eine Lasertherapie eignet sich bei oberflächlichen, gut abgrenzbaren Läsionen, bei komplexen VVM ist nur eine temporäre Verbesserung hinsichtlich Größe, Symptomatik und Funktion zu erwarten [54, 62].

1.3. Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Dissertation soll die Therapie von venösen vaskulären Malformationen im Beispiel der Sklerotherapie dargestellt werden. Dabei werden retrospektiv die Patienten mit einer behandelten VVM der perimandibulären Region genauer analysiert. Es werden die Patienten des Klinikums der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf und des Alfred-Krupp-Krankenhauses in Essen untersucht. Nach einer umfassenden Diagnostik, die ebenfalls bildgebende Verfahren beinhaltet, wird die Sklerotherapie von VVMs evaluiert. Als wichtigstes Kriterium für eine erfolgreiche Behandlung zählt die Symptomfreiheit der Patienten.

Folgende Punkte sollen evaluiert werden:

- Epidemiologische Einordnung
- Diagnostik, Bildmorphologie und klinische Symptome
- Behandlung- Mittel und Häufigkeit
- Nebenwirkungen, Komplikationen
- Bildmorphologisches und klinisches Behandlungsergebnis

2. Patienten und Methoden

2.1. Patienten

In der vorliegenden Arbeit sind, in dem Zeitraum vom 01. Januar 2006 bis zum 31. Oktober 2021, die Daten von 82 Patienten untersucht worden. Die Patienten stellten sich sowohl im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie im Bereich der Neuroradiologie an der Universitätsklinik in Düsseldorf als auch in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie im Alfried-Krupp-Krankenhaus in Essen-Rüttenscheid. Alle Patienten haben eine venöse vaskuläre Malformation, welche durch eine Sklerotherapie behandelt wurde.

2.2. Datenbank

Sämtliche Daten sind retrospektiv erhoben worden. Ein Ethikvotum zur retrospektiven Datenanalyse (Aktenzeichen 2020-903) liegt vor.

Anhand der ambulanten und stationären Patientenakten ist eine Tabelle, zur Klassifizierung der einzelnen Variablen, erstellt worden. Hierbei sind folgende Punkte der Patienten berücksichtigt worden:

- Alter
- Geschlecht
- Allgemeine und Spezielle Anamnese

Die venösen vaskulären Malformationen sind nach den folgenden Punkten geordnet:

1) *Klinische Befundung*

- Extraoraler und intraoraler Befund
- Lokalisation der VVM.

Es sind die VVM der Regiones oralis, mentalis, buccalis, parotideomasseterica, zygomatica, temporalis, sowie teilweise der Regio cervicalis anterior: Trigonum submandibulare und submentale hinzugezogen worden. Um die Lokalisation und Ausdehnung der VVM besser beurteilen zu können, ist der Kopf-Hals-Bereich in der

Frontalansicht in 8 Anteilen gegliedert worden. Die Mittellinie teilt das Gesicht in 2 Hälften. Das Gesicht ist, anlehnend an den Kollmannschen Proportionen [67], gedrittelt worden: Trichion-Glabella, Glabella-Subnasion und Subnasion-Menton. Um die Glandulae submandibularis und submentalis hinzuziehen zu können, ist eine letzte kaudale Ebene auf Höhe vom Larynx ergänzt worden.

Alle diese Hilfslinien sind in der sagittalen Ebene verlängert worden, damit die Tiefe der VVM besser beurteilt werden konnte. Der kaudale Rand der ersten Ebene erstreckt sich von der Glabella bis nach dorsal zum Okzipitallappen und beinhaltet teilweise den Sinus frontalis, einen großen Teil des Großhirns, sowie den Corpus callosum.

Der kaudale Rand der zweiten Ebene reicht vom Subnasion über das Palatum durum, die kraniale Atlasspitze und Axis nach subokzipital. Dort befinden sich als Organe das Auge und die Nase mit dem Nasopharynx, der aufsteigende Ast der Mandibula mit Kiefergelenk, die Sinus sphenoidalis und maxillaris, die Tonsillen tubaria und pharyngea, sowie nach dorsal das Cerebellum.

Der Mandibularand bildet den kaudalen Rand der letzten Ebene und geht über den unteren Rand des vertebra cervicale C3 nach dorsal zum Ligamentum nuchae. Dort befinden sich Maxilla und Mandibula, mit der Glandula parotidea und den Kaumuskeln M. masseter, M. pterygoideus medialis und lateralis.

Um das Trigonum submandibulare und submentale auch einzuschließen ist eine letzte kaudale Ebene vom transglottischen Raum des Larynx bis zum unteren Rand von C5 nach dorsal erstellt worden. Dort befinden sich die Glandulae submentale und submandibulare, sowie das Os hyoideum und die ansetzende Muskulatur.

Bei jeder VVM wurden die betroffenen Bereiche gezählt, um die Größe der VVM und ihre Ausdehnung besser beurteilen zu können.

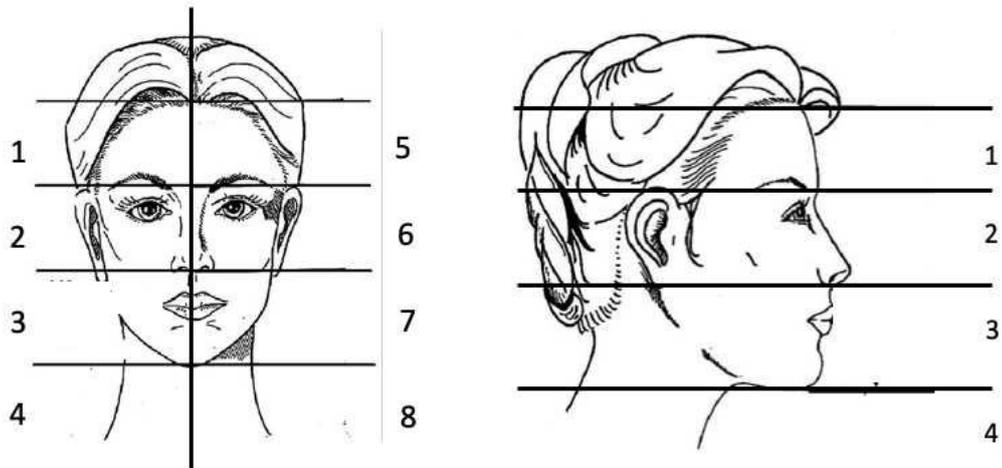


Abb.1 und 2: Einteilung des Kopf-Hals-Bereiches in der Frontal- und Sagittalebene zur Bestimmung der Ausdehnung der jeweiligen VVM [66-67]

2) Diagnostische Verfahren

- Magnetresonanztomografie einschließlich des maximalen Durchmessers in der frontalen, sagittalen und transversalen Ebene
- Computertomografie

3) Therapie: hier bei dieser Arbeit die Sklerotherapie

- Durchführung
- Anzahl der durchgeführten Sklerotherapien
- Benötigte Sklerosierungsmittel
- Gesamtvolumen an Sklerosierungsmittel
- Komplikationen und Nebenwirkungen

4) Therapieerfolg, gemessen an klinischen und radiologischen Kriterien

Bei allen Patienten ist eine perkutane Sklerotherapie durch Direktpunktion in die Malformation durchgeführt worden. Dabei sind die Sklerosierungsmittel zusammen mit einem Kontrastmittel injiziert worden, um deren Lage in der Läsion ermitteln zu können. In Düsseldorf ist eine ambulante Sklerotherapie in lokaler Betäubung durchgeführt worden. Nach jeder Injektion wurde 7-10Tage später, nach Rückbildung der Entzündungsreaktion, eine klinische Kontrolle und gegebenenfalls die nächste Sklerotherapie durchgeführt.

Dabei wurde nach dem folgenden Behandlungsschema die Sklerosierungsmittel injiziert:

1. Bleomycin
2. Fibrovein
3. Äthoxysklerol 3% oder 6%
4. Picibanil

In Essen ist dagegen die Sklerotherapie in Intubationsnarkose durchgeführt worden. Als Sklerosierungsmittel wurde dabei Ethanol verwendet.

Postoperativ haben die Patienten Analgetika wie Ibuprofen 600 und Dexamethason für zwei Tage erhalten. Die Patienten sind nach dem Eingriff zwei Tage stationär geblieben und nach einer klinischen Untersuchung entlassen worden.

Im Anschluss der Sklerotherapie sind die postoperativen Komplikationen dokumentiert worden.

MRT-Nachkontrollen sind nach 3 Monaten erfolgt.

2.3. Therapiebewertung

Die Effizienz der Behandlung wurde primär an der Reduktion der Symptome nach Beendigung der Sklerotherapie bemessen. Als weiteres Kriterium galt sekundär die Größenreduktion, sowie die Abnahme der Signalintensität in stark T2 gewichteten fettunterdrückten MR-Sequenzen.

Durch eine klinische Examination, sowie MRT-Nachkontrollen sind die Ergebnisse evaluiert worden.

Klinisch sind die Patienten nach bestehenden Beschwerden, Schmerzen und Schwellungen untersucht worden. Diese sind in Besserung und keine Änderung eingeordnet worden.

Zusätzlich wurde das subjektive Empfinden der Patienten, in einem Zeitraum von 6-12 Monaten nach der Behandlung, hinzugezogen. Darunter sind Kriterien wie Größe, Volumenänderung, Farbe, funktionelle und ästhetische Beeinträchtigungen berücksichtigt worden. Die Patienten sollten diese in drei Kategorien zuordnen:

- 1) Sehr gutes Ergebnis. Keine Schwellung und Schmerzen mehr, keinerlei Symptome, gutes ästhetisches Ergebnis

2) Gutes Ergebnis. Besserung der Symptomatik, aber Restschwellung, ästhetisch nicht optimales Ergebnis.

3) Keine Änderung/ Besserung.

Radiologisch ist anhand einer MRT die Größe der Läsion in der frontalen, sagittalen und transversalen Ebene gemessen worden. Um die Größenreduktion der Läsion vor und nach der Sklerotherapie besser zu beurteilen, ist das Volumen einer Kugel ermittelt worden. In der sagittalen Ebene ist der größte craniocaudaler (dcc) und anteroposteriorer (dap) Durchmesser ermittelt worden. Diese sind orthogonal zueinander. Auch in der transversalen Ebene ist der größte Durchmesser (dt) ermittelt worden. Anhand der Formel:

$$V = (dcc \times dap \times dt) / 2$$

ist das Volumen ermittelt worden.

Durch den Vergleich der MRT zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und Behandlungsende ist die Größenabnahme der VVM in % ermittelt worden.

Die Signalintensität der VVM auf der MRT ist ebenfalls zu den radiologischen Kriterien bewertet worden. Sie ist in fünf Stufen eingeteilt: starke Abnahme (75-100%), moderate Abnahme (50-75%), mittlere Abnahme der Signalintensität (50%), kaum Änderung (25-50%) keine Änderung (25-0%).

Auf der Basis der klinischen Inspektion und radiologischen Unterstützung sind die Ergebnisse in drei Kategorien eingeteilt worden:

- Sehr gutes Ergebnis: Symptomfreiheit und auf der MRT >50% Volumenreduktion und Abnahme der Signalintensität
- Besserung des Ausgangsbefundes: Besserung der Symptomatik und Reduktion auf der MRT von 25-50% an Größe und Signalintensität
- Keine Besserung und/oder Verschlechterung der VVM. MRT 0-25%.

Die Zuordnung erfolgte nach Analyse der Arztbriefe und des Kontroll-MRTs. In einigen Fällen wurde nur ein Kriterium zur Einstufung des Behandlungsergebnisses herangezogen. Bei Befunden, die sich in einem Kriterium verbesserten, aber in einem anderen verschlechterten, war die Gewichtung der Kriterien für die Einteilung ausschlaggebend.

3. Ergebnisse

In der interdisziplinären Sprechstunde für vaskulärer interventioneller Neuroradiologie am Uniklinikum Düsseldorf stellten sich im Zeitraum vom 01. Januar 2006 bis zum 31. Oktober 2021 insgesamt 61 Patienten mit einer venösen vaskulären Malformation der Mandibularegion vor. In der Sprechstunde am Alfried-Krupp-Krankenhaus waren insgesamt 21 Patienten mit einer VVM der Mandibularegion. Es sind 540 Sklerosierungen durchgeführt worden.

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den vorstelligen Patienten waren 31 männlich (38%) und 51 weiblich (62%).

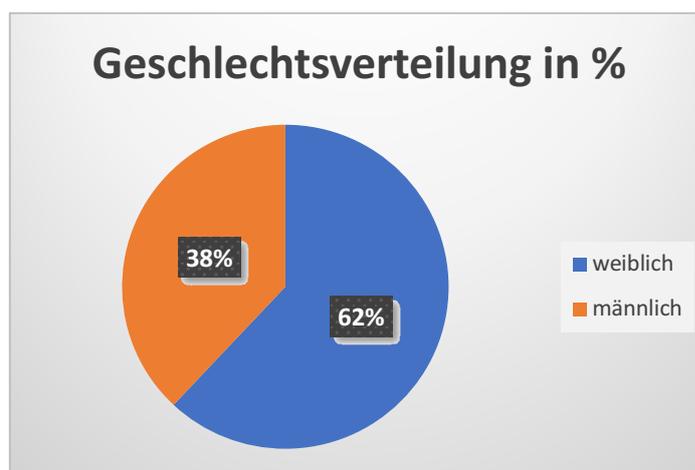


Abb. 1: Geschlechterverteilung der VVM

Das Auftreten der Läsion und von Symptomen erstreckt sich von einem frühen kindlichen Alter bis hin zum Erwachsenenesein und spiegelt sich auch in der Altersverteilung wider. Der jüngste behandelte Patient war 5 Jahre alt, der älteste 81 Jahre. Die Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von 37,9 Jahren.

3.2. Lokalisation und Ausdehnung der VVM

Es wurden nur die venösen vaskulären Malformationen untersucht, die sich in der Mandibularegion befanden. Dabei wurden auch VVM berücksichtigt, wo aufgrund ihrer großen Ausdehnung, die Mandibula beteiligt war. Die VVM waren bevorzugt rechts zu finden (51%), einen kleinen Anteil (10%) erstreckte sich über die Mittellinie über beide Seiten.

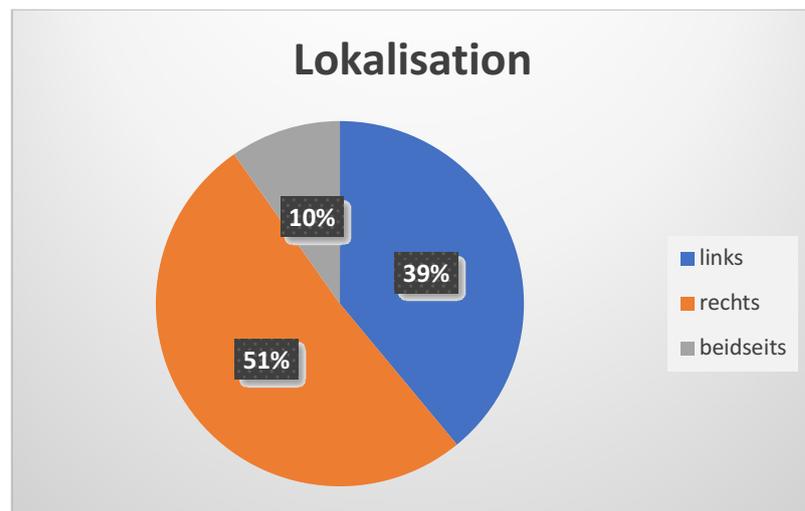


Abb. 2: Lokalisation der venösen vaskulären Malformation

Bei den meisten Patienten (63%) befand sich die VVM in der Region zwischen Subnasion und Menton in der Frontalebene und zwischen den Ebenen Subnasion-subokzipital und Mandibularand in der Sagittalebene. 5 Patienten (6%) hatten sehr ausgeprägte VVM, die eine kraniokaudale Ausdehnung von der Klavikula bis hin zur Scapula reichen. Der Medianwert, der betroffenen Bereichen (die auf den Abbildungen 1 und 2 dargestellt sind) betrug 2.

3.3. Spezielle Anamnese

23 Patienten (28%) stellten sich mit einer vorbehandelten VVM vor. Die vorbehandelten VVM sind meistens durch einen chirurgischen Eingriff oder durch eine Sklerotherapie (56%) behandelt worden, gefolgt von einer Laserbehandlung (17%). Alle Patienten berichten über eine jahrelange progrediente Schwellung der Läsion, die sich in den meisten Fällen als schmerzhafte Schwellung darstellte. Diese nahm bei Kopf-Tief Lage und durch das Valsalva-Manöver zu. Auch waren die Beschwerden der

Patienten morgens oder nach dem Sport stärker. Bei den VVM der Zunge kam als zweite häufige Problematik das Einbeißen auf der Zunge und resultierende Sprachschwierigkeiten.

3.4. Diagnostik

Die klinische Diagnostik der venösen vaskulären Malformation wurde durch eine bildgebende Diagnostik bei allen Patienten gesichert.

Bei allen Patienten ist eine Magnetresonanztomografie durchgeführt worden. Eine über die Magnetresonanztomografie hinausgehende, angiografische Bildgebung wurde bei 7 Patienten (9%) durchgeführt.

Zusätzlich zur MRT ist bei einem Patienten (1%) eine Sonografie und bei drei Patienten (4%) eine Computertomografie erfolgt.

Bei 14 Patienten (17%) waren Phlebolithen vorhanden, bei 6 Patienten (7%) zeigten sich eine ossäre Druckarrosion und Knochendeformationen. 4 Patienten (5%) zeigten vergrößerte Lymphknoten.

3.5. Therapie

Insgesamt sind 540 Sklerotherapien durchgeführt worden (Median 4). 209 sind mit Bleomycin, 166 mit Fibrovin, 94 mit Ethanol, 51 mit Äthoxysklerol und 20 mit Picibanil durchgeführt worden.

Anzahl											
Behandlungen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>/= 11
Anzahl der Patienten	7	17	12	11	9	5	3	4	3	1	10

Tabelle 5: Verteilung der Patienten abhängig von der Anzahl durchgeführter Behandlungen

Bei allen 61 Patienten aus Düsseldorf ist eine ambulante Sklerotherapie -falls erforderlich- in lokaler Betäubung durchgeführt worden.

Bei 3 Patienten (5%) ist eine einzelne Sklerotherapie ausreichend gewesen, 35 Patienten (57%) haben 2-5 Sklerotherapien erhalten und bei 23 Patienten (38%) sind mehr als 5 Sklerotherapien durchgeführt worden.

Bei vier Patienten (7%) ist zusätzlich eine Embolisation durchgeführt worden.

3 Patienten (5%) erhielten, im Anschluss an die Sklerotherapie, eine chirurgische Exzision.

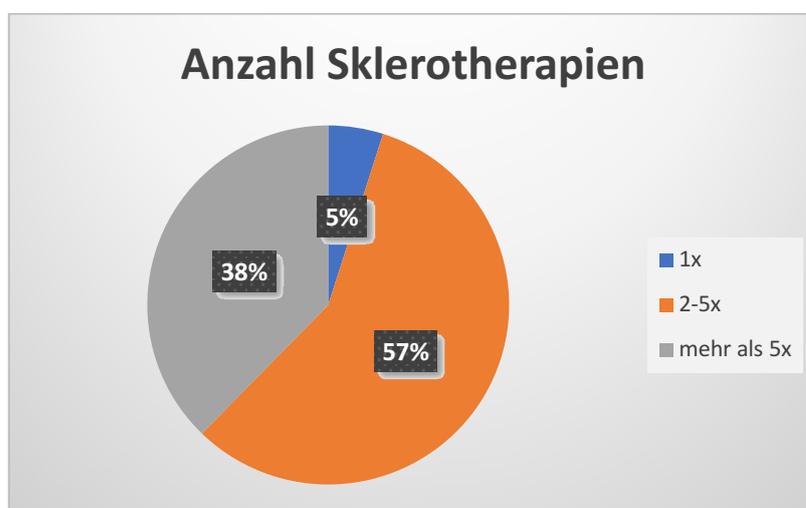


Abb. 3: Anzahl durchgeführter Sklerotherapien in Düsseldorf

Bei den meisten Patienten (57%) ist eine Kombination mehrerer Sklerosierungsmittel aus Bleomycin, Fibrovein, 3% Äthoxysklerol und Picibanil verwendet worden.

Die Patienten, denen nur ein Sklerosierungsmittel injiziert wurde, sind entweder mit Bleomycin (31%) oder mit Fibrovein (11%) behandelt worden. Die häufigste vorkommende Kombination von Sklerosierungsmittel bestand zwischen Bleomycin und Fibrovein, gefolgt von einer Mischung aus Bleomycin, Fibrovein und 3% Äthoxysklerol. Das Gesamtvolumen an Sklerosierungsmittel ist abhängig von der Anzahl der durchgeführten Sklerotherapien und schwankt zwischen 1-2ml pro Behandlung. Das durchschnittliche Gesamtvolumen an Sklerosierungsmittel beträgt bei den Patienten, die eine Sklerotherapie erhalten haben, 1,3ml. Bei den Patienten, die zwei bis fünfmal behandelt worden sind, beträgt der Medianwert 5ml und bei den Patienten, die mehr als fünfmal behandelt worden sind, 18 ml.

Die 21 Patienten aus Essen sind alle in Intubationsnarkose durch Injektion von Ethanol in die VVM behandelt worden. Bei zwei Patienten (10%) sind zusätzlich ablösbare Coils eingesetzt worden, um den venösen Abstrom zu verlangsamen.

Vier Patienten (19%) haben eine einzelne Sklerotherapie erhalten, 14 Patienten (67%) sind zwei bis fünfmal sklerotherapiert worden und 3 Patienten sind mehr als 5x therapiert worden (14%).

Ein Patient (5%) wurde nach Abschluss der Sklerose zusätzlich operiert.

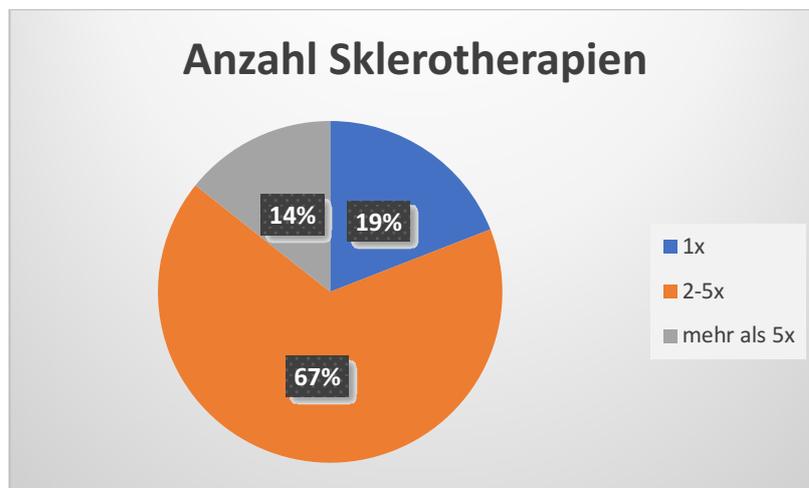


Abb. 4: Anzahl durchgeführter Sklerotherapien in Essen

Die Patienten sind alle mit Ethanol (100%) sklerosiert worden, welches zusammen mit Lipiodol injiziert wurde. Dabei ist das Gesamtvolumen an Ethanol anhand der Größe der Läsion festgelegt worden und überschreitet die maximale Dosis von 1ml/kg Körpergewicht nicht. Bei 6 Patienten (29%) ist zusätzlich zur Ethanol-Injektion auch Bleomycin verwendet worden.

Das durchschnittliche Gesamtvolumen an Sklerosierungsmittel beträgt bei den Patienten, die eine Sklerotherapie erhalten haben, 11,6ml. Bei den Patienten, die zwei bis fünfmal behandelt worden sind, beträgt der Medianwert 29ml und bei den Patienten, die mehr als fünfmal behandelt worden sind, 120 ml.

3.5.1. Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Nebenwirkungen und Komplikationen sind nach den jeweiligen Sklerosierungsmittel geordnet.

- Bleomycin

4 Patienten (1,6%) zeigten nach der Bleomycin-Injektion eine Schwellung, 2 (0,8%) klagten über Schmerzen nach der Sklerotherapie. Ein Patient (0,4%) klagte über eine Muskelsteifigkeit der Kiefermuskulatur bei der Mundöffnung. Nur ein Patient (0,4%) zeigte eine Nebenwirkung in Form einer temporären Parästhesie des Nervus trigeminus.

- Fibrovein

Die meisten Patienten (82%) zeigten eine postoperative Schwellung mit Fibrovein. Diese verschwand nach 3-4Tagen. 10 (5%) Patienten klagten über Schmerzen nach der Fibrovein-Injektion, bei drei (2%) waren die Schmerzen bei der Injektion so groß, dass immer eine Lokalanästhesie mit Scandicain erfolgen musste.

Ein Patient (1%) litt unter einer temporären Parästhesie des Nervus trigeminus.

- Picibanil

Die mit Picibanil behandelten Patienten litten alle unter Unwohlsein für 1-2Tage.

- Äthoxysklerol

Ein Patient zeigte eine postoperative Schwellung (2%) und zwei klagten über Schmerzen (3%).

- Ethanol

Alle mit Ethanol behandelten Patienten zeigten eine postoperative Schwellung, die nach 24-48 Stunden nachgelassen hat. Ein Patient (1%) zeigte eine Komplikation in Form einer permanenten Fazialisparese auf.

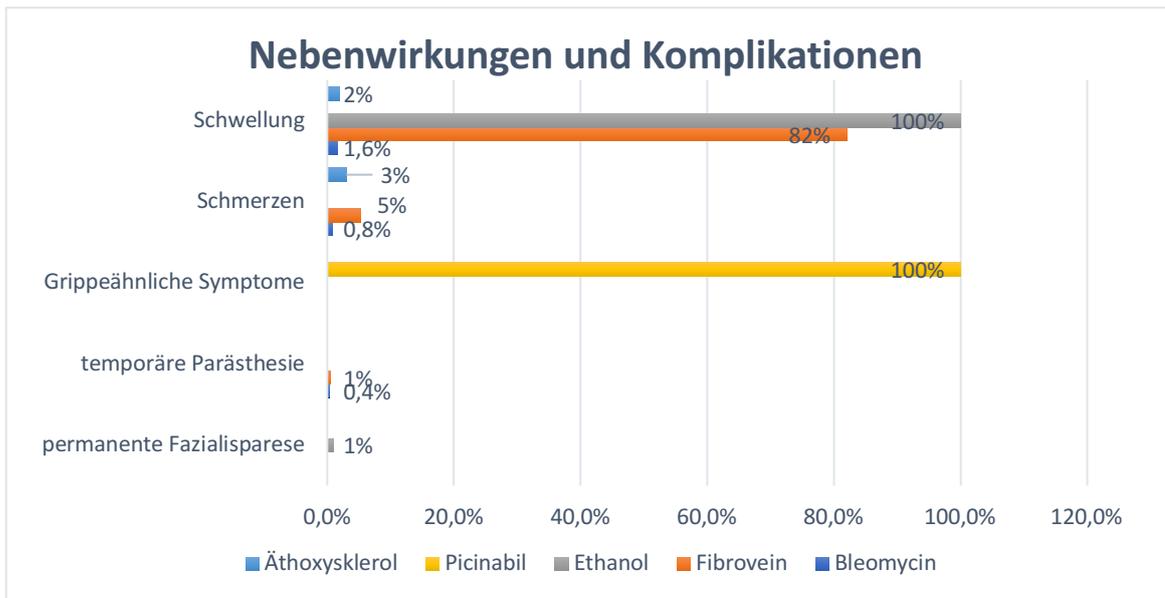


Abb. 5: Nebenwirkungen und Komplikationen der Sklerotherapie

3.6. Klinisches und radiologisches Ergebnis

Das klinische Ergebnis wurde anhand einer klinischen Examination durch den behandelnden Arzt und zusätzlich dem subjektiven Empfinden der Patienten hier dargestellt.

47 Patienten waren anschließend beschwerdefrei (57%), 32 mit reduzierten Symptomen (39%) und bei 3 Patienten (4%) waren die Symptome unverändert.

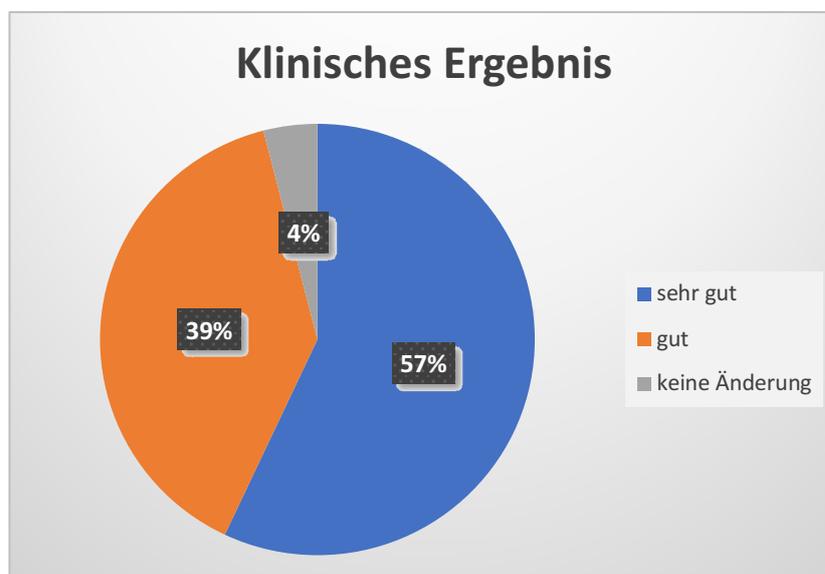


Abb. 6: Klinisches Ergebnis mit Patientenzahl in %

Durch die Volumenmessung auf der MRT vor und nach Abschluss der Behandlung ist die Größenabnahme der VVM ermittelt worden.

Bei 27 Patienten (33%) ist eine Volumenabnahme von 76-100% auf der MRT ersichtlich, dabei beträgt der Median 87%. Bei 21 Patienten (25%) ist eine Abnahme von 51-75% mit einem Median von 64% ersichtlich. 13 Patienten (16%) weisen eine Volumenabnahme von 26-50% mit einem Median von 44% und 21 (26%) haben kaum Volumenabnahme (0-25%) mit einem Median von 10%.

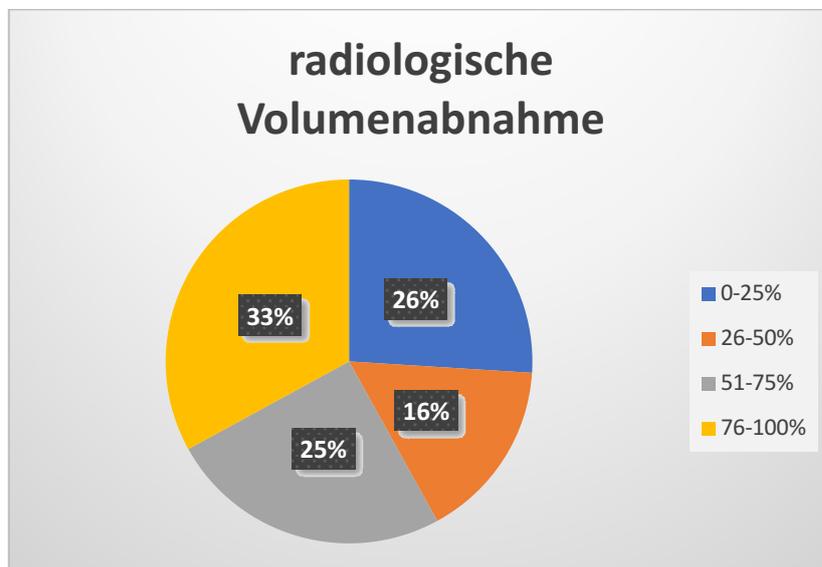


Abb. 7: Radiologische Volumenabnahme der VM

Zur Größenreduktion der VVM ist zusätzlich als radiologisches Kriterium auch die reduzierte Signalintensität auf der MRT in der T2-Wichtung Spin-Echo evaluiert worden. Diese ist zur besseren Klassifikation mit dem Liquor cerebrospinalis verglichen worden und in fünf Stufen eingeteilt:

1. Starke Abnahme 76-100%
2. Moderate Abnahme 51-75%
3. Mittlere Abnahme 50%
4. Kaum Änderung 26-49%
5. Keine Änderung 0-25%

Die folgende Abbildung stellt die Patientenanzahl in % mit den dazugehörigen Abnahmen der Signalintensität dar.

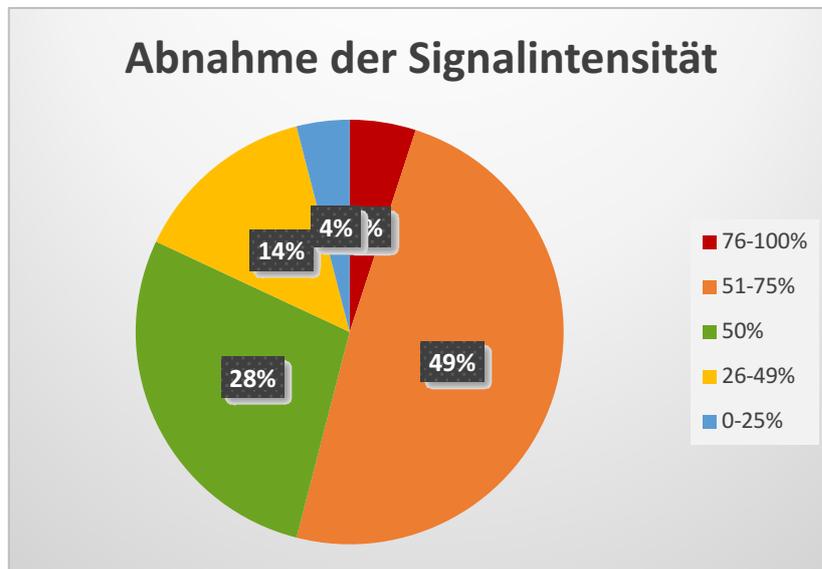


Abb. 8: Reduzierte Signalintensität in der T2 SE und dazugehörige Patientenanzahl (in %)

3.7. Therapieerfolg

41 Patienten (50%) sind symptomfrei und zeigen eine Volumenabnahme und Abnahme der Signalintensität in der T2-Wichtung von mehr als 50%.

32 Patienten (39%) zeigten zwar eine Besserung der Befunde, aber hatten entweder klinisch verbleibende Symptome oder auf der MRT waren Restbefunde ersichtlich. Dabei betrug die Volumenabnahme der Läsion und Signalintensität in der T2-Wichtung 25-50%. Die meisten Patienten (68%) hiervon berichteten über eine Besserung der klinischen Symptomatik.

Lediglich bei neun Patienten (11%) zeigte sich keine Besserung und/oder Änderung der VVM.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass keiner der angewandten Sklerosierungsmittel eine Verschlechterung des Befundes hinsichtlich Größe, Funktion, Farbe oder Ästhetik zur Folge hatte.

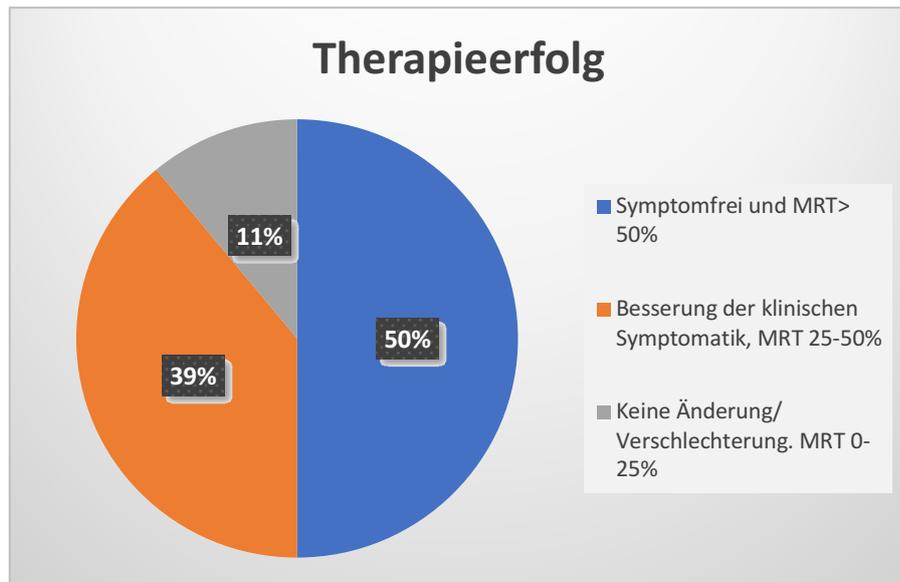


Abb. 9: Therapieerfolg der Sklerotherapie

4. Diskussion

In diesem Kapitel erfolgt eine Gegenüberstellung der ausgewerteten Ergebnisse mit der aktuellen Literatur.

4.1. Klassifikation

Die Differenzierung zwischen Hämangiomen und vaskulären Malformationen erfolgt im klinischen Alltag nicht ausreichend. Oft werden vaskuläre Malformationen als Hämangiome bezeichnet. Durch die Klassifikation der ISSVA [2], die auf derjenigen von Mulliken und Glowacki basiert [1] wird die Nomenklatur vereinfacht.

Neben der Klassifikation der ISSVA gibt es noch die 1988 erstellte Hamburg Klassifikation [40]. Diese basiert auf anatomische und pathologische Kriterien [40-42]. Diese Nomenklatur ist ebenfalls auch in der Klassifikation der ISSVA einbezogen worden [2].

4.2. Patienten

Über einen Zeitraum von 15 Jahren stellten sich an der Heinrich-Heine-Universität und am Alfried-Krupp-Krankenhaus 82 Patienten mit einer venösen Malformation der Mandibularegion vor.

Bei Betrachtung der Geschlechtsverteilung zeigte sich in der Auswertung ein Verhältnis zugunsten der weiblichen Patienten (62%). In der Literatur sind Frauen ebenfalls häufiger betroffen als Männer mit einer variablen Verteilung von 59%-83% [10, 14, 28, 42-45]. Hormonelle Schwankungen wie beispielsweise der Pubertät oder Schwangerschaft können die VVM hinsichtlich der Größe und/oder Symptomatik beeinflussen. Die könnte eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses zugunsten der Frauen erklären.

4.3. Lokalisation und Symptomatik

VVM kommen ubiquitär vor mit einer Verteilung von 40% im Kopf-Hals-Bereich, 40% an den Extremitäten und 20% in der Rumpfregion [5, 6, 21, 26, 47].

Nach *Poetke et al.* findet man eine zentrofaziale Akzentuierung der VVMs [62].

Die typischen Prädilektionsstellen im Kopf-Hals-Bereich sind [62]:

- M. masseter
- Zunge
- Pharynx
- Lippen
- Palatum molle
- Unterlid.

Auch *Legiehn et al. [6]* zählt die Mandibula, Wange, Gaumen und Orbita als bevorzugte Prädilektionsstelle. Die Studien von *Alakailly et al. [31]*, sowie *Zeevi et al. [43]* zeigen ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von VVMs in diesen Regionen. Vergleicht man die Ergebnisse in der Literatur mit der vorliegenden Analyse fand auch ein gehäuftes Auftreten der VVMs (63%) im Bereich der Wange und betreffen den M. masseter, die Glandula parotidea, sowie der Zunge.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche ist bei der Diagnostik und Behandlung entscheidend. Dadurch wird die Patientenbetreuung optimiert. Durch die Lage der VVM in der Kopf-Hals Region und dem vermehrten Auftreten an der Wange und Zunge ist auch für den Zahnarzt entscheidend dies zu erkennen und den Patienten zu überweisen.

Venöse Malformationen fallen als weiche, pulslose, komprimierbare bläulich-livide Schwellungen auf [6, 21, 49]. Durch Erhöhung des venösen Druckes im Beispiel einer Kopf-Tieflage oder des Valsalva-Manövers nehmen sie an Größe zu [21].

Durch die Lokalisation und anatomischen Strukturen im Kopf-Hals-Bereich ergibt sich auch die Symptomatik. Trotz des vielseitigen Vorkommens von VVMs und der damit einhergehenden Variabilität der Symptomatik, zeigte sich eine deutliche Dominanz des Symptoms Schwellung. Dies spiegelt ebenfalls die geschilderte Symptomatik der Patienten in dieser Arbeit wider. Schwellungen treten in den Studien von *Gormann et al. [28]* und *Baek et al. [34]*, welche 34 und 22 Patienten untersuchten, zu 94% auf.

Diese können durch Erhöhung des venösen Druckes wie beispielsweise einer Kopf-Tieflage oder durch Stase zunehmen. Durch Einengung von Blutgefäßen und Nerven, beispielsweise dem N. facialis, können Schmerzen oder Parästhesien auftreten [6].

Funktionelle Beeinträchtigungen können wie folgt aussehen: im Bereich der Kaumuskulatur können nach *Legiehn et al. [6]* lokale Kontraktionen auftreten, die die Kieferöffnung limitieren können. Intraoral kann die Okklusion zwischen Maxilla und

Mandibula gestört sein, Zahnwanderungen und -kippen vorhanden sein und an der Zunge können wiederkehrende Einbissstellen entstehen. Patienten mit einer VM im oropharyngealen Trakt leiden, abhängig von der Größe der Läsion, unter Dysphagie und Atembeschwerden [6, 43]. Hämorrhagien, Thrombophlebitiden und Ulzerationen sind ebenfalls nach *Cabrera et al.* [45] und *Legiehn et al.* [6] typische Symptome einer VVM.

4.4. Diagnostik

Die Anamnese und klinischen Untersuchungen sind entscheidend für die richtige Diagnostik. Zusätzlich wird mit Hilfe bildgebender Verfahren die Tiefe und Ausdehnung der jeweiligen Läsionen bestimmt.

Um eine vaskuläre Malformation von einem infantilen Hämangiom zu unterscheiden, empfiehlt *Flors et al.* [7] als nicht-invasives Bildgebungsverfahren eine Sonografie (Doppler- und Duplexsonografie). Durch die Einfachheit der Anwendung und die geringen Kosten kann eine initiale Unterscheidung für oberflächliche Läsionen gefällt werden [6, 7, 50]. *Flors et al.* zählt aber auch die Nachteile des Ultraschalls auf, die sich in einem limitierten Sichtfeld, stark Anwenderabhängig und die Tiefe der Ausdehnung nicht erreicht wird [7]. Diese Frage stellt sich allerdings ausschließlich bei Säuglingen und kleinen Kindern, da die Diagnose eines ICH sich bei Erwachsenen nicht stellt. So wurde eine Sonografie bei einem einzelnen der in dieser Arbeit behandelten Patienten durchgeführt.

Eine mögliche Erklärung hierfür liegt bei der fehlenden dargestellten Ausdehnung der VVM und diese für die Behandlung von VVM im Kopfbereich unabdingbar ist.

In der Studie von *Costa et al.* [11] sind 66 Patienten untersucht worden. Nach der Anamnese und einer klinischen Evaluation ist zur Diagnosesicherung eine Diaskopie und eine Punktion mit Aspiration durchgeführt worden. Die Läsionen sind in VVM und in kapillären Malformationen (CM) unterteilt worden. Dabei wurde die Farbe als Unterscheidungskriterium hinzugezogen worden. Die Nachteile dieser Untersuchungsmethode bestehen darin, dass keine Ausdehnung bestimmt worden ist und damit auch die Nachbarschaft zu wichtigen Strukturen. Nachkontrollen sind nur

anhand klinischer Faktoren und subjektivem Empfinden des Patienten durchgeführt worden. Hierdurch ist eine umfassende Therapiebewertung schwierig herzustellen.

Hinsichtlich der anatomischen Ausdehnung und räumlichen Bezugs zum Weichteilgewebe von VVM, empfiehlt der literaturbezogene Wissenstand die Durchführung eines MRTs, als dreidimensionales Verfahren [47].

Es wird ein optimaler Kontrast zwischen der VVM und dem umliegenden Gewebe erreicht [50]. VVM erscheinen auf T1-gewichteten Bildern isointens, auf T2-gewichtete Bilder dagegen hyperintens [7, 50].

In den Studien von *Park et al.* [51] sowie *Steiner et al.* [38] ist als bildgebendes Verfahren eine MRT durchgeführt worden.

Auch in dieser Studie ist die MRT das favorisierte Bildgebungsverfahren, sodass jeder Patient eine MRT erhielt. Der Umfang und die gefahrenen Serien der MRTs waren allerdings sehr unterschiedlich, da viele MRTs in unterschiedlichen Einrichtungen erfolgten. Die Acquisition eines Volumendatensatzes zur optimalen Einschätzung des Volumens der VVM ist nur in den Kliniken und Instituten erfolgt, wo die Behandlung auch stattgefunden hat.

Bei drei Patienten ist zusätzlich eine CT durchgeführt worden, vermutlich um eine Knochenbeteiligung besser darzustellen. Nach *Legiehn et al.* [6] können VVM zu einer Druckerosion des Knochens, kortikalen Ausdünnung, Demineralisation oder Osteolyse führen. Phlebolithen werden auch auf der CT besser dargestellt [12, 50]. Solche traten zu 17% in dieser Arbeit auf. In der Studie von *Fowell et al.* [21] sind ebenfalls in 20% der Fälle Phlebolithen nachgewiesen worden.

Um die VVM in ihrer Größe besser einzuschätzen und die Sklerotherapie bestmöglich evaluieren zu können, ist für jede VVM ein Volumen errechnet worden. Im Rahmen von Nachkontrollen und Follow-up konnte somit die Größe der VVM hinsichtlich ihrer Sklerosierung miteinander verglichen werden.

Park et al. [44] haben in ihrer Studie 82 Patienten mit VVM untersucht und anhand der Größe und Randständigkeit der VVM den Therapieerfolg in vier Kategorien eingestuft: Grad 1 Randständigkeit gut definiert und $\leq 5\text{cm}$, Grad 2A Randständigkeit gut definiert, $>5\text{cm}$, Grad 2B Randständigkeit schlecht begrenzt, $<5\text{cm}$ und Grad 3 schlecht

definierte Randständigkeit, >5cm. Allerdings ist nicht definiert worden in welcher Ebene die Läsion gemessen worden ist.

Anlehnend an die Studie von *Park et al.* [51] ist in der vorliegenden Arbeit ein ellipsoides Volumen errechnet worden, wobei in der frontalen, sagittalen und transversalen Ebene der größte Durchmesser einbezogen worden ist.

Limitationen dieser Methode bestehen aus der Ausdehnung der VVM, die auf eine Kugelform beschränkt wird, obgleich jede VVM eine unterschiedliche Expansion hat und in der Variabilität der Größe dessen, wie beispielsweise durch eine Erhöhung des venösen Druckes. Durch die Liegeposition der Patienten in der MRT sind für alle Patienten die gleichen Konditionen erstellt worden. Zusätzlich ist der maximale Durchmesser in den jeweiligen Ebenen zweimal gemessen worden.

4.5. Therapie

Das variable Erscheinungsbild, sowie die variable veränderbare Ausdehnung der VVMs erschweren die Behandlung. Ein multidisziplinärer Ansatz ist wichtig, um schmerzhafteste ästhetische und funktionelle Deformitäten von Knochen und umgebenden Weichgeweben zu verhindern.

VVM sind seit der Geburt vorhanden und können durch hormonelle Schwankungen oder Traumata an Größe zunehmen und symptomatisch werden. In frühen Stadien milder oder fehlender Beschwerdesymptomatik wird nach *Roh et al.* [52] eine „Wait-and-see-Strategie“ oder eine konservative Behandlung durchgeführt. Medikamentös empfehlen *Fowell et al.* [21] Heparin, um Symptome zu reduzieren, die mit einer intravaskulären Koagulation verbunden sind und *Legiehn et al.* [6] Aspirin.

Die Therapieindikation hängt primär von der Beschwerdelast des einzelnen Patienten ab und beinhaltet die folgenden Faktoren: schmerzhafteste Schwellungen, funktionelle und ästhetische Beeinträchtigungen [6].

VVM können sklerotherapiert, chirurgisch entfernt, mittels Laser behandelt oder durch eine Kombination dessen behandelt werden [6, 21]. Dabei ist die Sklerotherapie die Therapie der Wahl und wird am häufigsten angewendet [38, 43-46, 51]. Im Folgenden wird auf die einzelnen Behandlungsmethoden eingegangen, sowie Vor- und Nachteile erläutert.

In der Studie von *Roh et al.* [52] sind 48 Patienten einer chirurgischen Exzision unterzogen worden. Dabei befanden sich 56% der VVM an den oberen und unteren Extremitäten, 9% in der Rumpfregeion und 35% im Kopf-Hals-Bereich. Im Kopf-Hals-Bereich ist nur bei 6 Patienten (12%) eine chirurgische Exzision durchgeführt worden. Teilweise ist präoperativ eine Sklerotherapie oder eine Embolisation durchgeführt worden, um die Größe der VVM zu reduzieren und Blutungen zu verhindern. Nachkontrollen sind ein Jahr postoperativ durchgeführt worden und zeigten zu 47% eine Besserung des Ausgangsbefundes.

In der vorliegenden Arbeit tritt zu 50% eine klinische Symptomfreiheit und bildmorphologische Besserung in der MRT von 50% und mehr auf. Es sind nur VVM des Kopf-Hals-Bereiches berücksichtigt worden, diese zeigen auch in der Studie von *Roh et al.* lediglich zu 45% eine Besserung.

Aufgrund der unterschiedlichen Ausdehnung und teilweise infiltrativem Wachstum in umgebenden Geweben der VVM ist eine komplette Exzision schwierig. An den Extremitäten ist dies einfacher durchzuführen als im Kopf-Hals-Bereich, wo viele wichtige Blutgefäße, Nervenbahnen und Organe sind. Kleine VVM können auch einfacher in toto entfernt werden als sehr große VVM [6].

VVM im Kopf-Hals-Bereich zeigten ein schlechteres Ergebnis als VVM an den Extremitäten. Dies ist auf die lokalisationsbedingt weniger aggressive Vorgehensweise der Behandlung zurückzuführen. Im Beispiel der VVM am Auge von *Roh et al.* [52] ist prä- und postoperativ kein Unterschied erkennbar.

Neben den bereits beschriebenen Nachteilen der chirurgischen Behandlung (mögliche Verletzung von lebensnotwendigen Strukturen bestimmt durch Lage und Ausdehnung der VVM) sind weitere Nachteile: Risiken von massivem Blutverlust, mögliche Schädigungen von Nachbarorganen, nicht heilende Wunden, ästhetische Beeinträchtigungen in Form von Narben im sichtbaren Bereich [6, 45, 52-54]. *Mulliken et al.* [53] bevorzugen eine chirurgische Resektion an den Extremitäten nach erfolgter Sklerotherapie. Auch die Studie von *Zheng et al.* [49] berücksichtigt einen chirurgischen Eingriff als ergänzendes Verfahren erst nach erfolgter Sklerotherapie. In dieser Arbeit sind keine VVM an den Extremitäten berücksichtigt worden, sondern nur perimandibuläre, wo aufgrund der anatomischen Lage eine chirurgische

Behandlung als alleinige Therapie mit vielen Risiken verbunden gewesen wäre. In Übereinstimmung mit der Literatur ist eine operative Therapie vermieden worden und lediglich bei 4 Patienten eine Kombinationstherapie aus Sklerosierung und Chirurgie durchgeführt worden.

Scherer et al. [54] stellen in ihrer Studie hingegen die Behandlung von VVM mittels Nd:YAG Laser mit einer Wellenlänge von 1064nm dar. Dabei sind 146 Patienten durchschnittlich 2,6x behandelt worden. Die oberflächlichen Anteile der VVM stellten sich verkleinert dar und eine Farbverbesserung trat auf. Allerdings mussten 45% der Patienten durch eine Sklerotherapie und/oder chirurgischen Eingriff nachbehandelt werden. Dies verdeutlicht den Indikationsbereich einer Laserbehandlung. Durch die erreichte Gewebetiefe von 5-6 mm wird nur der oberflächennahe Anteil der VVM erreicht, wohingegen tiefe Läsionen unerreichbar bleiben.

Ein neuer Therapieansatz stellt die Behandlung von sowohl vaskulären Malformationen als auch von vaskulären Tumoren mit Sirolimus. Durch die Gabe von Sirolimus wird die Produktion des vaskulären endothelialen growth factor (VEGF) gehemmt [63].

Die Literatur zeigt lediglich wenig behandelte Fälle von VVM mit Sirolimus. Die Behandlungsdauer mit Sirolimus ist schwankend und auch Langzeitergebnisse werden bislang nicht beschrieben [63-65].

In der vorliegenden Arbeit sind alle Patienten sklerotherapiert worden und ist deckungsgleich mit der Literatur die favorisierte Behandlung für VVM [21, 25, 49]. Durch die einfache und schnelle Anwendung wird die Sklerotherapie von den Patienten gut toleriert [21].

Sie kann auch, abhängig von der Menge an injiziertem Sklerosierungsmittel, ambulant mit einer Lokalanästhesie durchgeführt werden [43]. In der vorliegenden Arbeit sind die Patienten aus Düsseldorf ambulant behandelt worden. In der Studie von *Zeevi et al.* [43] ebenfalls, wo pro Sklerotherapie 0,1-4ml Sklerosierungsmittel injiziert wurde.

Durch den Zeitraum von 10 Jahren in der vorliegenden Arbeit ist die Anzahl an Patienten auch im Vergleich zur Literatur groß und die Heterogenität der VVM breit gefächert.

Die Anzahl an Sklerotherapien korreliert mit den Literaturangaben. In der vorliegenden Arbeit ist der Großteil der Patienten zwei bis fünfmal behandelt worden (57%, 66%) mit einem Medianwert von 4 Sklerotherapien.

In der Studie von *Park et al.* [44] ist eine Sklerotherapie durchschnittlich 2,5x erfolgt, *Gormann et al.* [28] kommen ebenfalls auf einen durchschnittlichen Wert von 2,5 Sklerotherapien. Die Studien von *Alakailly et al.* [31], *Veräjänkörva et al.* [42] und *Costa et al.* [11] zählen auch eine bis maximal 4 Sklerotherapien.

Diese Korrelation lässt sich vermutlich mit der Größe der VVM erklären. Kleine, gut abgrenzbare VVM sind teilweise mit einer Sklerotherapie bereits ausreichend therapiert. *Costa et al.* [11] zählen als größte VVM eine 4cm Durchmesser reichende VVM der Zunge, die 4x sklerotherapiert wurde. In der vorliegenden Arbeit beträgt der maximale Durchmesser einer der ausgedehntesten VVM 21cm in der Frontalebene und reicht von der oberen Thoraxapertur bis zur Temporalregion mit teilweiser Mittellinienüberschreitung. Die Anzahl durchgeführter Sklerotherapien ist für den Behandlungserfolg wenig relevant, sie korreliert nur mit der Größe der VVM [6, 34].

In der vorliegenden Arbeit ist die Effizienz der Sklerotherapie evaluiert worden. Dabei sind sowohl klinische als auch radiologische Faktoren hinzugezogen worden. Das Ziel der Sklerotherapie ist primär an der Reduktion der Symptomatik verbunden. Wichtige Faktoren für eine erfolgreiche Sklerotherapie sind: Größe der VVM, unterschiedliche Ausdehnung von jeder VVM, Nachbarschaft zu lebensnotwendigen Strukturen, zuführende sowie abfließende Venen, verwendete Sklerosierungsmittel. Zu den unwichtigen Faktoren zählen: Geschlecht, Alter, Anzahl an Sklerotherapien.

Im Folgenden werden auf die Faktoren und das Ergebnis Stellung bezogen und mit der Literatur verglichen.

Das klinische Ergebnis ist anhand einer klinischen Examination durch den Arzt und dem subjektiven Empfinden der Patienten zusammengefasst worden. Dabei ist nicht

zwischen den objektiven und subjektiven Aspekten unterschieden worden. Dadurch ist kein Vergleich zwischen der klinischen Examination durch den Arzt und dem Empfinden des Patienten möglich.

Cabrera et al. [45] bewerten die Sklerotherapie und trennen dabei die objektiven und subjektiven Aspekte. 66% zeigen eine klinische Verbesserung von 50-100%, 26% < oder = 50% und in 8% der Fälle ist klinisch keine Änderung ersichtlich. Subjektiv sind die Werte ähnlich: 70% der Patienten berichten über ein gutes bis sehr gutes Ergebnis, 26% berichten über eine moderate Besserung der Ausgangssymptome, 4% weisen keine Änderung auf. Auch in der Studie von *Qiu et al.* [13] sind die Angaben von objektiven und subjektiven Faktoren ziemlich gleich. Die ähnlichen Werte zwischen objektiven und subjektiven Faktoren zeigen, dass eine Unterscheidung dessen nicht relevant ist. Zusätzlich sollte das subjektive Empfinden der Patienten immer kritisch bewertet werden, da jeder Patient Schmerzen und eine ästhetische Beeinträchtigung unterschiedlich toleriert.

Steiner et al. [38] messen den Therapieerfolg dadurch nur an der Symptomatik des Patienten und berücksichtigen keine radiologische Komponente. Durch die Sklerotherapie tritt zu 80% eine Verbesserung auf. Klinisch subjektiv ist die Besserung häufiger als bildmorphologisch. Dies kann beispielsweise daran liegen, dass eine bildmorphologisch minimale Verkleinerung an lebensnotwendigen Strukturen einen großen Effekt haben können. Die Bildgebung erfasst zudem keine dynamischen Aspekte. Durch die Sklerotherapie kann eine VVM deutlich weniger dehnbar sein, sodass keine Aufblähung bei venöser Druckerhöhung mehr erfolgt, obwohl bildmorphologisch keine Änderung feststellbar ist.

Das klinische Ergebnis ist in der vorliegenden Arbeit zu 57% sehr gut, 39% gut und 4% unverändert und ist mit der Literatur deckungsgleich [13, 14, 31, 34, 45].

Teusch et al. [14] haben zusätzlich Fotos vor und nach der Sklerotherapie miteinander verglichen, diese sind in der vorliegenden Arbeit fehlend.

Als sekundäres Kriterium zur Evaluation der Sklerotherapie sind in der vorliegenden Arbeit die Größenabnahme auf der MRT sowie die Signalintensität in der T2-Wichtung

hinzugezogen worden. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass nur in wenigen Fällen eine komplette Okklusion der VVM auftritt.

Teusch et al. [14] haben in ihrer Studie die Signalintensität, als Zeichen der Sklerosierung, einbezogen. Eine komplette Sklerosierung der VVM kommt dabei nicht vor, aber zu 93% ist eine radiologische Besserung ersichtlich. Auch in der vorliegenden Arbeit ist eine Reduktion der Signalintensität von 50%-100% zu 82% ersichtlich. Nach Abschluss der Sklerotherapie ist radiologisch zwar eine Besserung ersichtlich, aber oft noch residuelle nicht therapierte Anteile [30].

Die Zusammenfassung der klinischen und radiologischen Ergebnisse ergeben in der vorliegenden Arbeit: 50% klinisch symptomfreie Patienten und eine Besserung auf der MRT von 50% und mehr, 39% klinische Besserung und Besserung auf der MRT von 25-50% und 11% keine Änderung/Verschlechterung des Ausgangsbefundes.

Die Ergebnisse in der Literatur zeigen auch breitgefächerte Ergebnisse mit variablen Zahlen.

Die Studie von *Chen et al.* [55] zeigt in 66% der Fälle ein sehr gutes, in 22% ein gutes Ergebnis und in 22% keine Änderung. Alle 18 Patienten sind nur einmal sklerotherapiert worden. Es waren keine Angaben zu MRT-Kontrollen und anhand welcher Faktoren der Therapieerfolg zusammengesetzt wird.

Auch in der Studie von *Costa et al.* [11] werden die Parameter nicht angegeben, anhand dessen der Erfolg zustande kommt. Die Sklerotherapie zeigt einen Behandlungserfolg von 98%. Bei der größten vorkommenden VVM mit einem maximalen Durchmesser von 4cm ist kein sofortiger Erfolg ersichtlich, diese VVM muss sogar 4x sklerotherapiert werden. Dies zeigt eine Abhängigkeit zwischen der Größe der VVM mit dem Therapieerfolg. Je kleiner die Läsion, desto besser ist der Therapieerfolg [51, 56].

Goyal et al. [56] bestätigen diese in ihrer Studie. Hierbei ist die VVM in vier Graden eingeteilt:

- Grad 1: <5cm, scharf begrenzter Rand
- Grad 2A: >5cm, scharf begrenzter Rand
- Grad 2B: <5cm, unscharf begrenzter Rand
- Grad 3: >5cm, unscharf begrenzter Rand

VVM vom ersten Grad weisen hierbei zu 71% ein sehr gutes und 29% ein gutes Ergebnis. Mit jedem weiteren Grad nimmt der Therapieerfolg ab. VVM vom Grad 3 zeigen hierbei zu 0% ein sehr gutes, 43% ein gutes und 57% ein schlechtes Ergebnis. *Park et al.* [51] zeigen in ihrer Studie auch ähnliche Ergebnisse. Dabei sind die VVM in lokalisierten und diffusen unterteilt worden. Diffuse VVM zeigen hierbei ein schlechteres Ergebnis mit 33% Größenreduktion. Er gibt aber auch an, dass 50% der Patienten zufrieden sind, wenn 50% an Größe reduziert worden sind. Das radiologische Bild korreliert mit der Patientenzufriedenheit, zeigt, dass keine komplette radiologische Okklusion stattfinden muss und bestätigt die Gewichtung der Kriterien für den Erfolg der Sklerotherapie, die primär an der Symptomatik und sekundär radiologisch gemessen wird.

In der vorliegenden Arbeit sind viele große VVM behandelt worden. Die meisten VVM erstrecken sich über 2 Bereiche, der in 8 Teilen unterteilte Kopf-Hals-Region. Je größer die VVM, desto mehr Sklerotherapien und Sklerosierungsmittel sind notwendig. Solche VVM zeigen immer ein schlechteres Therapieansprechen als kleine Läsionen. Viele Patienten sind bereits vorbehandelt, in der vorliegenden Arbeit sind es 28%. Dies ist mit der Literatur deckungsgleich [14, 28, 34, 43, 45]. Möglicherweise ist dies auf hormonell bedingte Rezidive zurückzuführen, im Beispiel einer Schwangerschaft nach einer vorbehandelten VVM in der Pubertät oder durch Traumata.

Sklerosierungsmittel

Zur Sklerosierung von venösen vaskulären Malformationen können verschiedene Sklerosierungsmittel verwendet werden. Die möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen resultieren aus den injizierten Sklerosierungsmittel und können voneinander variieren. Zu den am häufigsten verwendeten Sklerosierungsmittel zählen Ethanol, Bleomycin, Natriumtetradecylsulfat, Äthoxysklerol und Picibanil. Das Ziel aller Sklerosierungsmittel ist es eine Nekrose des Endothels der Malformation zu induzieren. Dabei ist die Effizienz der Sklerosierungsmittel abhängig von der Konzentration und der Kontaktzeit zwischen Endothel und Sklerosierungsmittel.

Die häufigsten vorkommenden Komplikationen durch Verwendung von Ethanol stellen sich als Hautnekrosen, temporäre oder permanente Parästhesien, Muskelfibrosen. *Steiner et al.* [38] zeigen bei Verwendung von Ethanol ein Behandlungserfolg von 78%. 22% Komplikationen treten auf: Nekrose der Oberlippe, temporäres Horner-Syndrom, Parästhesien, Ulzerationen.

In der Studie von *Baek et al.* [34] sind die Patienten ebenfalls mit Ethanol sklerotherapiert worden. Hierbei berichten die Autoren eine Besserung der Symptome zu 95% und 9% Komplikationen, die sich als eine temporäre Parästhesie und eine reversible ophthalmische venöse Thrombose äußern.

Qiu et al. [13] haben 522 mit Ethanol behandelte Patienten untersucht. Alle berichteten über Schmerzen und einer postinterventionellen Schwellung.

In der vorliegenden Arbeit sind 94 Ethanol-Injektionen durchgeführt worden. Es trat deckungsgleich mit der Literatur bei allen Patienten eine postinterventionelle Schwellung auf, die nach ein bis zwei Wochen zurückgegangen ist. Um Schmerzen während der Injektion zu vermeiden, sind alle Patienten unter Allgemeinanästhesie durchgeführt worden. Als Komplikation ist lediglich bei einem Patienten eine Fazialisparese aufgetreten. Diese ist mit der Größe der VVM zu erklären, die ein maximales Durchmesser von 26cm in der Frontalebene aufweist, und den daraus entsprechenden häufigen Sklerotherapien, in dem Beispiel hier 13 mit durchschnittlich 20ml Ethanol injiziert.

Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit wird gerne Natriumtetradecylsulfat (STS), auch Fibrovein genannt, zur Sklerotherapie verwendet. Die ambulante Injektion und die kürzere postoperative Schwellung resultieren in einer guten Patientenverträglichkeit.

Alakailly et al. [31] berichten über einen Behandlungserfolg von 60% bei Verwendung von STS. Alle Patienten klagten über Schmerzen und ein Ödem.

Deckungsgleich mit der Literatur ist in der vorliegenden Arbeit zu 82% eine postinterventionelle Schwellung aufgetreten. Allerdings klagten nur 5% der Patienten über Schmerzen während der Injektion. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Methodik des Behandlers.

Qiu et al. [13] weisen durch Verwendung von STS an 143 Patienten eine Besserung der Symptome um 57%. Als Nebenwirkungen treten zu 5% eine temporäre Parästhesie, sowie zwei allergische Reaktionen. Auch in der vorliegenden Arbeit ist eine temporäre Parästhesie des Nervus facialis aufgetreten.

Gorman et al. [28] zeigen in ihrer Studie, dass die höchste Erfolgsrate von 64% durch eine Kombination von STS und Ethanol zustande kommt.

Bleomycin wird von den Patienten gut toleriert, verursacht bei der Injektion kaum bis keine Schmerzen und kann daher auch ambulant im Rahmen der Sklerotherapie injiziert werden. Aufgrund der zytotoxischen Wirkung ist Bleomycin früher zur Behandlung von Tumoren angewendet worden, findet bei der Sklerotherapie in sehr niedriger Dosierung immer mehr Anwendung.

In der vorliegenden Arbeit sind 209 Bleomycin-Injektionen durchgeführt worden und wenig Nebenwirkungen aufgetreten. Lediglich 4 Patienten klagten über eine Schwellung, die mit dem injizierten Volumen an Bleomycin erklärbar ist. Ein Beispiel einer temporären Parästhesie ist aufgetreten, dies ist möglicherweise durch eine Verdrängung des betroffenen Nervs aufgrund des injizierten Volumens an Bleomycin zu deuten. Auch in der Literatur werden wenige Komplikationen mit Bleomycin beschrieben.

In der Literatur wird beschrieben, dass Bleomycin gerne bei VVM in Orbita- und Nähe der Atemwege verwendet wird [36, 58-59]. Allerdings zeigt es bei großen VVM wenig Erfolg [58].

4.6. Schlussfolgerung

Die Behandlung von venösen Malformationen erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, um eine optimale Betreuung der Patienten zu gewährleisten. Dabei stellt sich die Sklerosierung von venösen Malformationen als eine von den Patienten gut tolerierbare und effektive Therapie dar.

In dieser retrospektiven Bewertung nach 540 Sklerotherapien ist ein positives Ergebnis mit sowohl deutlicher Reduktion des klinischen Beschwerdebildes als auch einer Besserung des MRT-Befundes in 89% der Fälle erreicht worden. Die Ausdehnung, Lokalisation der VVM und die Effizienz des Sklerosierungsmittels sollten in dem Behandlungsplan immer berücksichtigt werden und sind entscheidend für den Therapierfolg.

Ethanol und Fibrovin zeigen bei großen VVM vergleichbare Ergebnisse, wohingegen Bleomycin bei kleinen VVM seine Wirksamkeit zeigt.

Die Wahl des Sklerosierungsmittels ist multifaktoriell, abhängig von der Lage und Ausdehnung der VVM, sowie der spezifischen Risiken von jedem einzelnen Sklerosierungsmittel.

5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1- Mulliken J B, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69(03):412–422.
- 2- ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed [2018]
- 3- Steiner JE, Drolet BA. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Semin Intervent Radiol.* 2017 Sep;34(3):225-232. doi: 10.1055/s-0037-1604295. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28955111; PMCID: PMC5615389.
- 4- Loose DA. Surgical management of venous malformations. *Phlebology* 2007;**22**:276–82
- 5- Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC, et al. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg* 2000;**31**:462–71.
- 6- Gerald M, Gerald M. Legiehn, Manraj K.S. Heran, Venous Malformations: Classification, Development, Diagnosis, and Interventional Radiologic Management, *Radiologic Clinics of North America*, Volume 46, Issue 3, 2008, Pages 545-597, ISSN 0033-8389,
- 7- Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, Norton PT, Matsumoto AH, Angle JF, Hugo Bonatti M, Park AW, Ahmad EA, Bozlar U, Housseini AM, Huerta TE, Hagspiel KD. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics.* 2011 Sep-Oct;31(5):1321-40; discussion 1340-1. doi: 10.1148/rg.315105213. PMID: 21918047.
- 8- Dobson MJ, Hartley RW, Ashleigh R, Watson Y, Hawnaur JM. MR angiography and MR imaging of symptomatic vascular malformations. *Clin Radiol.* 1997 Aug;52(8):595-602. doi: 10.1016/s0009-9260(97)80251-6. PMID: 9285419.
- 9- Baker LL, Dillon WP, Hieshima GB, Dowd CF, Frieden IJ. Hemangiomas and vascular malformations of the head and neck: MR characterization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993 Mar-Apr;14(2):307-14. PMID: 8456703.
- 10- Rautio R, Keski-Nisula L, Laranne J, Laasonen E. Treatment of lymphangiomas with OK-432 (Picibanil). *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2003 Jan-Feb;26(1):31-6. doi: 10.1007/s00270-002-1980-3. Epub 2002 Dec 20. PMID: 12491020.

- 11- Costa JR, Torriani MA, Hosni ES, D'Avila OP, de Figueiredo PJ. Sclerotherapy for vascular malformations in the oral and maxillofacial region: treatment and follow-up of 66 lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jun;69(6): e88-92. doi: 10.1016/j.joms.2010.06.204. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21272976.
- 12- Christopher Fowell, Robert Jones, Hiroshi Nishikawa, Andrew Monaghan. Arteriovenous malformations of the head and neck: current concepts in management, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 54, Issue 5, 2016, Pages 482-487, ISSN 0266-4356.
- 13- Qiu Y, Chen H, Lin X, Hu X, Jin Y, Ma G. Outcomes and complications of sclerotherapy for venous malformations. *Vasc Endovascular Surg.* 2013 Aug;47(6):454-61. doi: 10.1177/1538574413492390. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23759722.
- 14- Teusch VI, Wohlgemuth WA, Hammer S, Piehler AP, Müller-Wille R, Goessmann H, Uller W. Ethanol-Gel Sclerotherapy of Venous Malformations: Effectiveness and Safety. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Dec;209(6):1390-1395. doi: 10.2214/AJR.16.17603. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28929808.
- 15- Mathur NN, Rana I, Bothra R, Dhawan R, Kathuria G, Pradhan T. Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Jan;69(1):75-80. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.08.008. PMID: 15627451.
- 16- Spence J, Krings T, TerBrugge KG, Agid R. Percutaneous treatment of facial venous malformations: a matched comparison of alcohol and bleomycin sclerotherapy. *Head Neck.* 2011 Jan;33(1):125-30. doi: 10.1002/hed.21410. PMID: 20848431.
- 17- Nabeel AK, Jacob JE, Bose T, Sangeetha KP, Sandhya KN, Balan A. Great Radiologic Imitators: Arteriovenous Malformation of Mandible - A Case Series. *Contemp Clin Dent.* 2018 Jul-Sep;9(3):502-508. doi: 10.4103/ccd.ccd_287_18. PMID: 30166853; PMCID: PMC6104370.
- 18- Spreafico R, Sordo L, Bellotto R, Schipano M, Rescaldani A, Parmigiani F. Arterio-venous malformation of the mandible. Case report and review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Aug;36(4):333-336. doi: 10.14639/0392-100X-1351. PMID: 27734988; PMCID: PMC5066472.
- 19- Dhiman NK, Jaiswara C, Kumar N, Patne SC, Pandey A, Verma V. Central cavernous hemangioma of mandible: Case report and review of literature. *Natl J Maxillofac Surg.*

- 2015 Jul-Dec;6(2):209-13. doi: 10.4103/0975-5950.183866. PMID: 27390499; PMCID: PMC4922235.
- 20- Okura, S., Igarashi, C., Wakae-Morita, S. *et al.* A case of venous malformation of the mandible. *Oral Radiol* **35**, 194–197 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0335-y>
- 21- Fowell C, Vereza Linares C, Jones R, Nishikawa H, Monaghan A. Venous malformations of the head and neck: current concepts in management. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;55(1):3-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.10.023. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894790.
- 22- D. Wang, L. Su, Y. Han, Z. Wang, L. Zheng, X. Fan, Absolute Ethanol Embolisation of Mandibular Arteriovenous Malformations Following Direct Percutaneous Puncture and Release of Coils via a Microcatheter, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Volume 53, Issue 6, 2017, Pages 862-869, ISSN 1078-5884.
- 23- Mohammadi H, Said-al-Naief NA, Heffez LB. Arteriovenous malformation of the mandible: report of a case with a note on the differential diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Sep;84(3):286-9. doi: 10.1016/s1079-2104(97)90344-9. PMID: 9377192.
- 24- Schneider C, Wagner A, Hollmann K. Treatment of intraosseous high flow arteriovenous malformation of the mandible by temporary segmental ostectomy for extracorporeal tumour resection: a case report. *J Craniomaxillofac Surg*. 1996 Oct;24(5):271-5. doi: 10.1016/s1010-5182(96)80057-6. PMID: 8938507.
- 25- Behravesh S, Yakes W, Gupta N, Naidu S, Chong BW, Khademhosseini A, Oklu R. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016 Dec;6(6):557-569. doi: 10.21037/cdt.2016.11.10. PMID: 28123976; PMCID: PMC5220204.
- 26- Enjolras Odile, Wassef M., Chapot R., *Color Atlas of Vascular Tumors and Vascular Malformations*, Cambridge University Press 2007, ISBN 978-0-521-84851-0
- 27- Orizaga-Y-Quiroga TL, Villarreal-Martínez A, Jaramillo-Moreno G, Ocampo-Candiani J. Osler-Weber-Rendu Syndrome in Relation to Dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2019 Sep;110(7):526-532. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.11.007. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975431.
- 28- Gorman, J., Zbarsky, S.J., Courtemanche, R.J.M. *et al.* Image guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *CVIR Endovasc* **1**, 2 (2018)

- 29- Horbach SE, Lokhorst MM, Saeed P, de Goüyon Matignon de Pontouraude CM, Rothová A, van der Horst CM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Mar;69(3):295-304. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.045. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26723834.
- 30- Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Jul;104(1):1-11; discussion 12-5. PMID: 10597669.
- 31- Alakailly X, Kummoona R, Quereshy FA, Baur DA, González AE. The use of sodium tetradecyl sulphate for the treatment of venous malformations of the head and neck. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015 Jun;14(2):332-8. doi: 10.1007/s12663-014-0623-y. Epub 2014 Mar 11. PMID: 26028855; PMCID: PMC4444672.
- 32- Berenguer B, Burrows PE, Zurakowski D, Mulliken JB. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Jul;104(1):1-11; discussion 12-5. PMID: 10597669.
- 33- De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurointervention*. 2020 Mar;15(1):4-17. doi: 10.5469/neuroint.2019.00213. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31940716; PMCID: PMC7105094.
- 34- Baek HJ, Hong JP, Choi JW, Suh DC. Direct Percutaneous Alcohol Sclerotherapy for Venous Malformations of Head and Neck Region without Fluoroscopic Guidance: Technical Consideration and Outcome. *Neurointervention*. 2011 Aug;6(2):84-8. doi: 10.5469/neuroint.2011.6.2.84. Epub 2011 Aug 31. PMID: 22125754; PMCID: PMC3214818.
- 35- Kim HJ, Kim W. Method of tumor volume evaluation using magnetic resonance imaging for outcome prediction in cervical cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Radiat Oncol J*. 2012 Jun;30(2):70-7. doi: 10.3857/roj.2012.30.2.70. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22984685; PMCID: PMC3429891.
- 36- Castrén E, Aronniemi J, Klockars T, Pekkola J, Lappalainen K, Vuola P, Salminen P, Pitkäranta A. Complications of sclerotherapy for 75 head and neck venous malformations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;273(4):1027-36. doi: 10.1007/s00405-015-3577-x. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25731642.

- 37- Colletti G, Deganello A, Bardazzi A, Mattassi R, Dalmonte P, Gazzabin L, Stillo F. Complications After Treatment of Head and Neck Venous Malformations with Sodium Tetradecyl Sulfate Foam. *J Craniofac Surg.* 2017 Jun;28(4): e388-e392. doi: 10.1097/SCS.00000000000003723. PMID: 28328612.
- 38- Steiner F, FitzJohn T, Tan ST. Ethanol sclerotherapy for venous malformation. *ANZ J Surg.* 2016 Oct;86(10):790-795. doi: 10.1111/ans.12833. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25182969.
- 39- Steiner F, FitzJohn T, Tan ST. Surgical treatment for venous malformation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Dec;66(12):1741-9. doi: 10.1016/j.bjps.2013.07.033. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24012651.
- 40- Belov S. Anatomopathological classification of congenital vascular defects. *Semin Vasc Surg.* 1993;6(04):219–224.
- 41- Belov S. Classification of congenital vascular defects. *Int Angiol.* 1990;9(03):141–146.
- 42- Veräjänkorka E, Rautio R, Giordano S, Koskivuo I, Savolainen O. The Efficiency of Sclerotherapy in the Treatment of Vascular Malformations: A Retrospective Study of 63 Patients. *Plast Surg Int.* 2016;2016:2809152. doi: 10.1155/2016/2809152. Epub 2016 Dec 15. PMID: 28074157; PMCID: PMC5198189.
- 43- Zeevi I, Chaushu G, Alterman M, Chaushu L. Sclerotherapy of Vascular Malformations in the Oral Cavity-Minimizing Postoperative Morbidity. *Medicina (Kaunas).* 2020 May 22;56(5):254. doi: 10.3390/medicina56050254. PMID: 32456057; PMCID: PMC7279465.
- 44- Park H, Kim JS, Park H, Kim JY, Huh S, Lee JM, Lee SY, Lee SJ, Lee JS, Lee JW, Chung HY. Venous malformations of the head and neck: A retrospective review of 82 cases. *Arch Plast Surg.* 2019 Jan;46(1):23-33. doi: 10.5999/aps.2018.00458. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30685938; PMCID: PMC6369043.
- 45- Cabrera J, Cabrera J, García-Olmedo MA, Redondo P. Treatment of Venous Malformations with Sclerosant in Microfoam Form. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):1409–1416. doi:10.1001/archderm.139.11.1409
- 46- Berlien, H.P. (2009). Laser Therapy of Vascular Malformations. In: Mattassi, R., Loose, D.A., Vaghi, M. (eds) Hemangiomas and Vascular Malformations. Springer, Milano.

- 47- Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol.* 1999 Dec;29(12):879-93. doi: 10.1007/s002470050718. PMID: 10602864.
- 48- Dubois J, Soulez G, Oliva VL, Berthiaume MJ, Lapierre C, Therasse E. Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *Radiographics.* 2001 Nov-Dec;21(6):1519-31. doi: 10.1148/radiographics.21.6.g01nv031519. PMID: 11706222.
- 49- Zheng JW, Mai HM, Zhang L, Wang YA, Fan XD, Su LX, Qin ZP, Yang YW, Jiang YH, Zhao YF, Suen JY. Guidelines for the treatment of head and neck venous malformations. *Int J Clin Exp Med.* 2013 May 22;6(5):377-89. PMID: 23724158; PMCID: PMC3664006.
- 50- Glade, R.S., Richter, G.T., James, C.A., Suen, J.Y. and Buckmiller, L.M. (2010), Diagnosis and management of pediatric cervicofacial venous malformations: Retrospective review from a vascular anomalies center. *The Laryngoscope*, 120: 229-235.
- 51- Park HS, Do YS, Park KB, Kim KH, Woo SY, Jung SH, Kim DI, Kim YW, Hyun D, Cho SK, Choo IW. Clinical outcome and predictors of treatment response in foam sodium tetradecyl sulfate sclerotherapy of venous malformations. *Eur Radiol.* 2016 May;26(5):1301-10. doi: 10.1007/s00330-015-3931-9. Epub 2015 Aug 26. PMID: 26307182.
- 52- Roh YN, Do YS, Park KB, Park HS, Kim YW, Lee BB, Pyon JK, Lim SY, Mun GH, Kim DI. The results of surgical treatment for patients with venous malformations. *Ann Vasc Surg.* 2012 Jul;26(5):665-73. doi: 10.1016/j.avsg.2011.12.004. PMID: 22664281.
- 53- Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000 Aug;37(8):517-84. doi: 10.1016/s0011-3840(00)80013-1. PMID: 10955029.
- 54- Scherer K, Waner M. Nd:YAG lasers (1,064 nm) in the treatment of venous malformations of the face and neck: challenges and benefits. *Lasers Med Sci.* 2007 Jun;22(2):119-26. doi: 10.1007/s10103-007-0443-0. Epub 2007 Feb 22. PMID: 17318663.
- 55- Chen WL, Huang ZQ, Zhang DM, Chai Q. Percutaneous sclerotherapy of massive venous malformations of the face and neck using fibrin glue combined with OK-432 and pingyangmycin. *Head Neck.* 2010 Apr;32(4):467-72. doi: 10.1002/hed.21206. PMID: 19672870.

- 56- Goyal M, Causer PA, Armstrong D. Venous vascular malformations in pediatric patients: comparison of results of alcohol sclerotherapy with proposed MR imaging classification. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):639-44. doi: 10.1148/radiol.2233010025. PMID: 12034929.
- 57- Blaise S, Charavin-Cocuzza M, Riom H, Brix M, Seinturier C, Diamand JM, Gachet G, Carpentier PH. Treatment of low-flow vascular malformations by ultrasound-guided sclerotherapy with polidocanol foam: 24 cases and literature review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Mar;41(3):412-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.10.009. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21111641.
- 58- Colletti G, Ierardi AM. Understanding venous malformations of the head and neck: a comprehensive insight. *Med Oncol*. 2017 Mar;34(3):42. doi: 10.1007/s12032-017-0896-3. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28181207.
- 59- Howells MS, Sharma R. Treatment of orbital venous malformation type 2 with a bleomycin injection. *BMJ Case Rep*. 2021 Feb 4;14(2):e240633. doi: 10.1136/bcr-2020-240633. PMID: 33541963; PMCID: PMC7868239.
- 60- George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2014 Sep;18(Suppl 1):S117-20. doi: 10.4103/0973-029X.141321. PMID: 25364160; PMCID: PMC4211219.
- 61- Sepulveda A, Buchanan EP. Vascular tumors. *Semin Plast Surg*. 2014 May;28(2):49-57. doi: 10.1055/s-0034-1376260. PMID: 25045329; PMCID: PMC4078200.
- 62- Poetke, M. & Urban, P. & Berlien, Peter. (2010). Lasertechniques treatment of vascular malformations. *Phlebologie*. 39. 167-175. 10.1055/s-0037-1622304.
- 63- Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, Wentzel MS, Mobberley-Schuman PS, Campbell LM, Brookbank C, Gupta A, Chute C, Eile J, McKenna J, Merrow AC, Fei L, Hornung L, Seid M, Dasgupta AR, Dickie BH, Elluru RG, Lucky AW, Weiss B, Azizkhan RG. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20153257. doi: 10.1542/peds.2015-3257. Epub 2016 Jan 18. PMID: 26783326; PMCID: PMC4732362.
- 64- Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, González MD, Lopez-Gutierrez JC. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017 Feb;27(1):86-90. doi: 10.1055/s-0036-1593383. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27723921.

- 65- Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, Costa J, Ferreira J. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg.* 2020 Jan;71(1):318-327. doi: 10.1016/j.jvs.2019.06.217. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31676179.
- 66- *Cosmetic Dentistry* 4/2018. Berücksichtigung der ästhetischen Achse bei kieferorthopädisch- kieferchirurgischer Therapie. Prof. Dr. Nezar Watted, Dr. Muhamad Abu-Hussein, Prof. Dr. Dr. Peter Proff, Ali Watted, Prof. Emad Hossein
- 67- *Checklisten Zahnmedizin: Kieferorthopädie.* Harzer W, Hrsg. 2. Unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021. doi:10.1055/b000000519