

Aus dem Lehrstuhl
für Röntgendiagnostik
Prof. Dr. Christian Stroszczyński
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Venöse Gefäßmalformationen – Klinik, Diagnostik und Triggerfaktoren im
individuellen Langzeitkrankheitsverlauf**

Inaugural – Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der
Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximiliane Paintner

2024

Aus dem Lehrstuhl
für Röntgendiagnostik
Prof. Dr. Christian Stroszczyński
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

**Venöse Gefäßmalformationen – Klinik, Diagnostik und Triggerfaktoren im
individuellen Langzeitkrankheitsverlauf**

Inaugural – Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin der
Universität Regensburg

vorgelegt von
Maximiliane Paintner

2024

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Natascha Platz Batista da Silva

2. Berichterstatterin: PD Dr. Caroline Seebauer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.12.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Vaskuläre Malformationen.....	6
1.1.1	Klassifikation vaskulärer Malformationen.....	6
1.1.2	Epidemiologie vaskulärer Malformationen.....	8
1.1.3	Ätiologie und Entstehung vaskulärer Malformationen	8
1.1.4	Vererbung und Triggerung vaskulärer Malformationen	9
1.2	Venöse Malformationen	11
1.2.1	Erscheinung und Symptomatik venöser Gefäßmalformationen.....	11
1.2.2	Diagnostik venöser Gefäßmalformationen.....	11
1.2.3	Therapie venöser Gefäßmalformationen	13
1.3	Relevanz der klinischen Beobachtungen.....	14
1.4	Ziel der Arbeit	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Studientyp und Auswahl des Kollektivs	15
2.2	Patientendaten	15
2.2.1	Patientenstammdaten.....	15
2.2.2	Diagnosestellung	17
2.2.3	Therapeutische Verfahren	17
2.3	Analyse der venösen Gefäßmalformationsknoten.....	17
2.3.1	Lokalisation der venösen Malformationsläsionen und Erfassung nebenbefundlich aufgetretener Malformationsentitäten	17
2.3.2	Auswertung der MRT-Untersuchungen und Volumenberechnung	19
2.4	Klinische Aspekte der Krankheitsgeschichte	20
2.4.1	Erstsymptomatik.....	20
2.4.2	Symptome im Krankheitsverlauf	20
2.5	Triggerfaktoren.....	21
2.5.1	Triggerfaktoren für das Auftreten der Erstsymptomatik.....	21
2.5.2	Trigger- und Einflussfaktoren einer zeitlich limitierten Beschwerdeverschlechterung	22
2.5.3	Triggerfaktoren einer anhaltenden Symptomexazerbation	22
2.6	Statistik.....	23
2.7	Bibliographie	23

3	Ergebnisse	24
3.1	Auswertung der Patientendaten und des diagnostischen und therapeutischen Krankheitsverlaufs.....	24
3.1.1	Analyse der Personenstammdaten, der Vorerkrankungen und der Familienanamnese	24
3.1.2	Daten zur Diagnosestellung	26
3.1.3	Analyse der durchgeführten therapeutischen Verfahren	27
3.2	Analyse der venösen Malformationsläsionen.....	32
3.2.1	Übersicht über die Lokalisation der Malformationsläsionen und das Auftreten nebenbefundlicher Gefäßmalformationsentitäten	32
3.2.2	Auswertung der MRT-Untersuchungen und Volumenberechnung der Läsionen.....	34
3.3	Klinische Aspekte der Krankheitsgeschichte	37
3.3.1	Beschreibung der erstmalig aufgetretenen Symptomatik.....	37
3.3.1.1	Art und Zeitpunkt der Erstsymptomatik.....	37
3.3.1.2	Vergleich des Alters bei Erstsymptomatik von Patienten/Patientinnen mit singulären und multifokalen Malformationsläsionen	39
3.3.1.3	Vergleich des Alters bei Erstsymptomatik von Personen mit und ohne Verfärbung der Haut als Erstsymptom	40
3.3.2	Klinische Symptome und Komplikationen im Verlauf.....	41
3.3.2.1	Art der der klinischen Symptome im Verlauf	41
3.3.2.2	Natürliche Komplikationen durch die Erkrankung	43
3.3.2.3	Zusammenhang von Lokalisation und Symptomausprägung	44
3.3.2.4	Zusammenhang von Volumen und Symptomausprägung	46
3.3.2.5	Thrombophlebitisassoziierte Faktoren	47
3.4	Triggerfaktoren.....	48
3.4.1	Triggerfaktoren für die Erstsymptomatik.....	48
3.4.2	Triggerfaktoren zeitlich limitierter Beschwerdeverschlechterung	51
3.4.3	Triggerfaktoren einer anhaltenden Symptomexazerbation	52
4	Diskussion	55
5	Zusammenfassung.....	68
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Anhang	78
7.1	Abkürzungen	78

7.2	Abbildungsverzeichnis	79
7.3	Tabellenverzeichnis.....	81
7.4	Erklärung	82

8 Danksagung

1 Einleitung

Es gibt seltene Krankheitsbilder, die eine interdisziplinäre Betreuung der betroffenen Patienten/Patientinnen in hochspezialisierten Zentren erfordern. Hierzu zählen die vaskulären Malformationen. Um eine Zuweisung der Patienten/Patientinnen und damit eine Diagnosestellung oder Therapieeinleitung zu ermöglichen, ist eine ausreichende Verbreitung über die Kenntnis und Erscheinung des Krankheitsbildes notwendig.

1.1 Vaskuläre Malformationen

Gefäßmalformationen sind angeborene Missbildungen von Gefäßen, die in Form von fokalen Läsionen auftreten, aber auch einzelne Quadranten oder als multifokale Läsionen große Teile des Körpers betreffen können (1).

1.1.1 Klassifikation vaskulärer Malformationen

Gemäß international anerkannter Einteilung durch die International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) werden vaskuläre Malformationen zusammen mit den vaskulären Tumoren zu den vaskulären Anomalien gezählt (2). Im Unterschied zu den vaskulären Tumoren, welche durch eine echte Endothelzellproliferation gekennzeichnet sind, basiert die Entstehung von vaskulären Malformationen auf einer fehlerhaften embryonalen Gefäßentwicklung bei ungestörtem Endothelzellzyklus (3, 4). Infolgedessen unterscheiden sich die beiden Diagnosen sowohl pathophysiologisch als auch hinsichtlich des klinischen Verlaufs (5).

Die vaskulären Gefäßmalformationen werden von der ISSVA nach der betroffenen Gefäßart in kapilläre (CM), venöse (VM), lymphatische (LM) und arteriovenöse (AVM) Malformationen eingeteilt. Darüber hinaus unterscheidet man, ob eine oder mehrere Gefäßarten betroffen sind (kombinierte Malformationen). Außerdem können die Malformationen im Rahmen von Syndromen auftreten. Zu den Syndromen („Gefäßmalformationen assoziiert mit anderen Anomalien“) zählt unter anderem das Klippel-Trenaunay-Syndrom, bei dem eine Kombination aus kapillärer, venöser und/oder lymphatischer Malformation mit zusätzlicher Extremitätenhyperplasie vorliegt (2). Da die Therapie der Malformationen von dem jeweiligen speziellen Subtyp abhängt, ist eine einheitliche Klassifikation und die spezielle Identifikation im Einzelfall entscheidend (6). Aufgrund des unterschiedlichen Flussprofils werden CM, VM und LM zu den „slow-flow“-Malformationen und AVM und arteriovenöse Fisteln zu den „high-flow“-Malformationen gezählt (7).

Venöse Malformationen lassen sich ferner in weitere Subtypen unterteilen. Die ISSVA gliedert sie in fünf Untergruppen: „Gewöhnliche venöse Malformation“, „Familiäre mukokutane venöse Malformation“, „Blue-rubber-bleb-naevus-Syndrom“, „Glomuvenöse Malformation“ und „Zerebrale kavernöse Malformation“ (2). Abbildung 1 gibt eine Gesamtübersicht über die Einteilung durch die ISSVA.

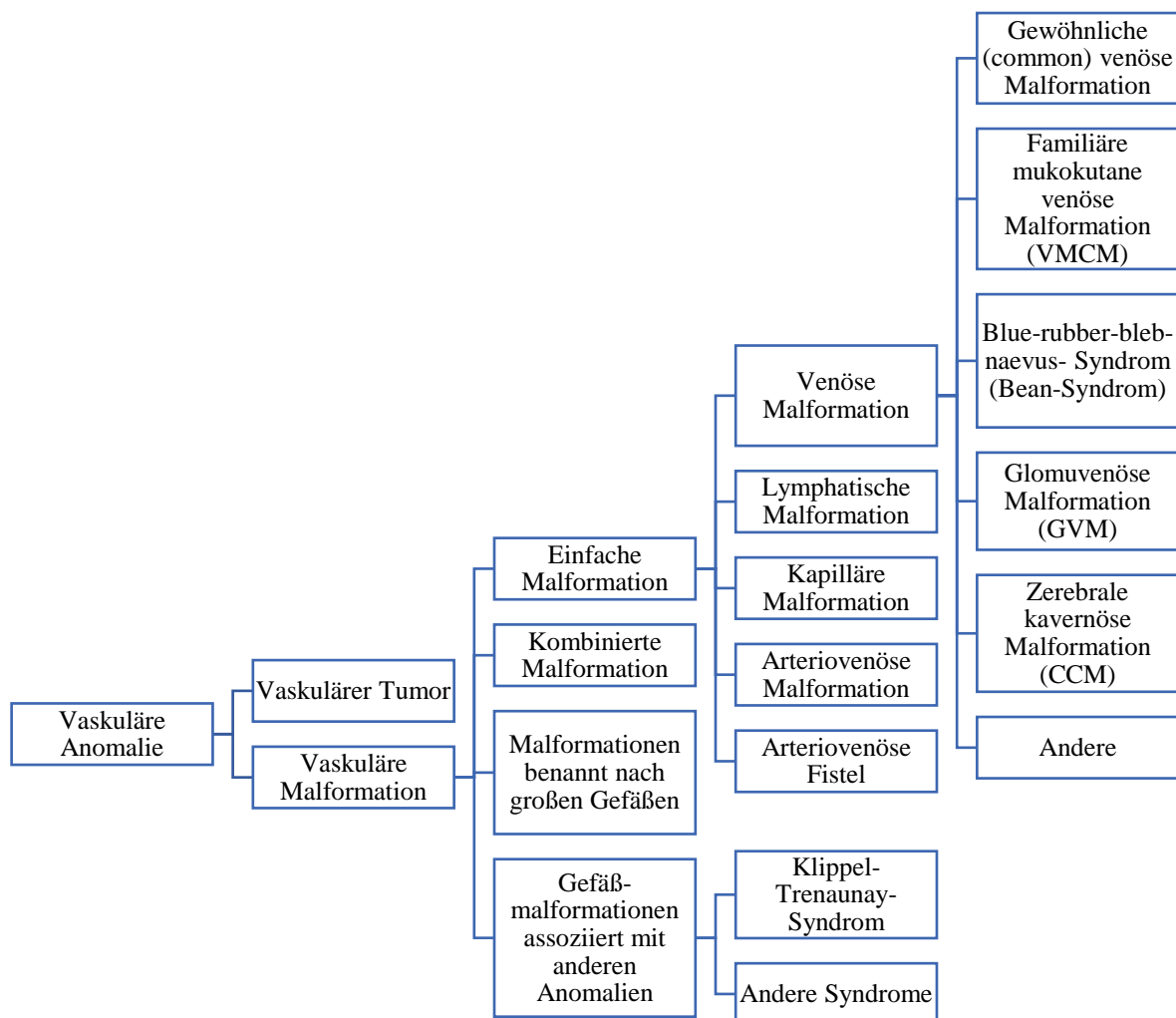


Abbildung 1: Überblick über die Einteilung der vaskulären Anomalien durch die ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) (modifiziert nach (2)).

Bevor sich die aktuelle Klassifikation durchsetzte, erfolgte die Einteilung gemäß der Hamburger Klassifikation in „trunkuläre“ und „extratrunkuläre“ Formen (8, 9). Die Hamburger Klassifikation bezieht den Reifegrad des Gefäßes zum Zeitpunkt der Mutation mit ein (10). Hierbei würde eine frühe Mutation zu einer einem Gefäß unähnlichen „extratrunkulären“ Läsion führen und eine späte Mutation zu einer als Gefäß erkennbaren „trunkulären“ Läsion.

Zu letzterer zählt beispielsweise auch die Marginalvene, die eine fortbestehende „trunkuläre“ Venenanlage an der lateralseitigen unteren Extremität mit tiefvenösem Abstrom darstellt (11, 12). Dieser Aspekt der „trunkulären“ Malformation fand schließlich Eingang in die aktuelle Klassifikation der ISSVA unter der Bezeichnung „Malformationen benannt nach großen Gefäßen“ (2).

1.1.2 Epidemiologie vaskulärer Malformationen

Die weltweite Prävalenz der vaskulären Malformationen beträgt ca. 0,3% (13). Davon sind etwa 70% venöser, 12% lymphatischer, 8% arteriovenöser und 4% kapillärer Natur. Die restlichen sechs Prozent der Betroffenen weisen Malformationen im Rahmen einer kombinierten Form oder eines Syndroms auf (14).

1.1.3 Ätiologie und Entstehung vaskulärer Malformationen

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Entwicklung von Gefäßen Vaskulogenese und Angiogenese. Zur Vaskulogenese zählt die Differenzierung der Angioblasten aus den mesodermalen Zellen und die Ausbildung von primitiven Gefäßen (15). Die Aussprossung neuer Gefäße aus bereits bestehenden wird als Angiogenese bezeichnet und bedarf einer präzisen Regulierung (16). Denn auf der einen Seite muss bereits vorhandenes Gewebe stabilisiert werden, auf der anderen Seite muss das Gewebe unmittelbar reagieren können, um beispielsweise nach Verletzungen zu wachsen und im Rahmen der Angiogenese neue Zellverbände zu bilden. Es muss also ein Gleichgewicht zwischen Gefäßstabilisierung und Gefäßneubildung herrschen. Diese Mechanismen sind in nicht pathologisch verändertem Gewebe in Balance. Bei Auftreten eines Ungleichgewichts kann es zur Bildung einer Gefäßmalformation kommen (17). In bisherigen Studien wurden fünf Signalwege entdeckt, die zur Entwicklung von vaskulären Malformationen führen können. Diese beinhalten vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), den RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg, Angiopoietin-TIE2, TGF- β und den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg. Diese können die Regulierung des Zellwachstums, die Apoptoseinduktion, die Zelldifferenzierung, die Zellproliferation, die Kommunikation von Endothelzellen und die Angiogenese beeinflussen, wobei einige Ähnlichkeiten zur Entstehung maligner Tumoren bestehen (18). Exemplarisch werden zwei der Signalkaskaden der genannten Pathways in nicht pathologisch verändertem Gewebe in Abbildung 2 veranschaulicht.

In den letzten Jahren erfolgte zur Abklärung der Ätiologie von vaskulären Malformationen zunehmend Forschung auf zellulärer Ebene. Das Ziel hierbei lag darin, genetische Dispositionen bzw. Signalwege, die an der Erkrankung beteiligt sind, zu detektieren. Hierdurch sollen betroffenen Patienten/Patientinnen in Zukunft spezielle medikamentöse Therapieformen angeboten werden können (19).

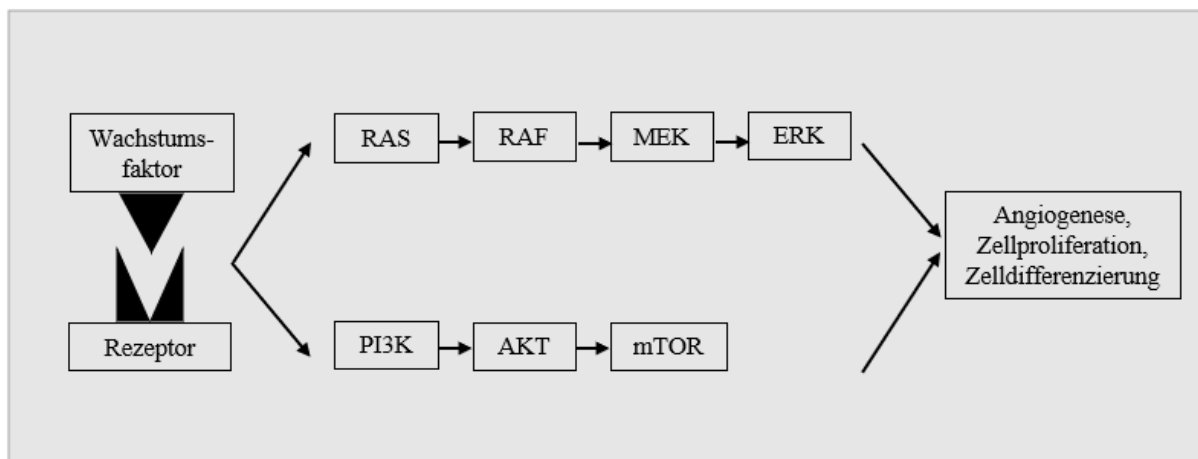


Abbildung 2: Übersicht über den PI3K/AKT-Signalweg und die RAS/RAF-Signalkaskade (modifiziert nach (18)).

1.1.4 Vererbung und Triggerung vaskulärer Malformationen

Der Entstehung von vaskulären Malformationen können einerseits erbliche, andererseits auch nicht erbliche Mutationen zugrunde liegen. Zu Ersteren zählen beispielsweise die Keimbahnmutationen sowie konstitutionelle Mutationen, zu den Letzteren die postzygotischen und die somatischen Mutationen (20).

Venöse Malformationen treten überwiegend sporadisch auf und werden nur selten (~1.2%) familiär vererbt (21). Die meisten singulären und multifokalen venösen Malformationen entstehen durch eine somatische Mutation im Angiopoietin-Rezeptor TIE2 (22). Auch das „Blue-rubber-bleb-naevus-Syndrom“ wird durch eine somatische Mutation des TEK-Gens, das für TIE2 kodiert, bedingt. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch bis zu hundert Malformationsknoten der Haut und der inneren Organe, vor allem des Gastrointestinaltrakts (23). Die TEK bzw. TIE2-Mutationen kommen fast ausschließlich bei den venösen Malformationen vor (19). 20% der Patienten/Patientinnen mit venöser Malformation weisen außerdem eine Mutation im PIK3CA-Gen auf (24).

Wenn die Mutation nicht in allen, sondern nur in einzelnen Zellen des Körpers besteht, bezeichnet man dies als Mosaikstatus (25). Das bedeutet, dass die Betroffenen aufgrund einer somatischen Mutation zwei oder mehrere Populationen von genetisch unterschiedlichen Zellen besitzen (26). Bei den vaskulären Malformationen hängt die klinische Ausprägung vom Zeitpunkt der Mutation ab. Eine Mutation während der frühen embryonalen Mitose kann zu einem ausgedehnten Befund in verschiedenen Körperteilen führen, während eine späte Mutation zu einer milderen, lokal begrenzten Ausdehnung führen kann (26). Das Typ-1-Mosaik ist häufig und führt im Rahmen einer postzygotischen Mutation zu einer Aktivierung einer Signalkaskade (PIK3CA/AKT1). Dem Typ-2-Mosaik liegt eine Kombination von vorbestehender (konstitutioneller) Mutation mit Funktionsverlust eines Antagonisten einer Kaskade (PTEN/RASA1) zusammen mit einer „Second-Hit“-Mutation zugrunde (20).

Das Prinzip des „Second-Hits“ wurde beispielsweise am HHT-Gen der „Hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie“ (HHT), einer Erkrankung mit kapillären Gefäßfehlbildungen, untersucht. Laut Bernabeu et al. führe die heterozygote Mutation des HHT-Gens an sich hierbei noch nicht zum klassischen Krankheitsbild. Die heterozygote Keimzellmutation stellt den sog. „First-Hit“ dar. Wenn nun ein „Second-Hit“, beispielsweise als umweltbedingter Stimulus, wie Inflammation, Hypoxie oder Trauma folgt, könne es zu einer relevanten Beeinträchtigung der Endothelzellfunktion kommen, die dann infolgedessen zur Ausbildung von Teleangiektasien führt. Mechanisches Trauma, Licht und angiogene Stimuli sind weitere beschriebene Triggerfaktoren, die hierfür verantwortlich gemacht wurden (27). Auch bei Untersuchungen der Patienten/Patientinnen mit CCM liegt der Verdacht eines „Two-Hit-Mechanismus“ als möglicher Entstehungsweg nahe, bei der auf eine Keimbahnmutation eine somatische Mutation folgt. Des Weiteren gäbe es Hinweise darauf, dass umweltbedingte „Second-Hits“ Läsionen erzeugen können, wenn eine Mutation in einem Allel eines bestimmten Gens besteht (28). Queisser et al. fassten die verschiedenen Vererbungsmuster der vaskulären Malformationen zusammen. Die „Two-Hit“-Hypothese wurde hier für HHT, CCM und CM-AVM sowie für VMCM und GVM beschrieben (29). Eine weitere Studie, die die Entstehung von GVMs untersuchte, vermutet, dass somatische Mutationen als „Second-Hit“ zur Ausbildung der verschiedenen Phänotypen mit teils unifokalem, teils multifokalem Auftreten führe (30). Der „Second-Hit“-Mechanismus könnte die lokale Begrenzung, die Multifokalität, die Variation in der Expression und die unterschiedliche Penetranz der Malformationsläsionen erklären (31). Bezüglich der „Two-Hit-Hypothese“ und wie häufig diese auftritt, gibt es noch weiteren Forschungsbedarf. Dass Triggerfaktoren auch bei der Ätiologie der vaskulären Malformationen eine Rolle spielen können, ist evident. Die genauen

pathophysiologischen Mechanismen sind weiterhin Gegenstand der Forschung. Triggerfaktoren, wie mechanische externe oder hormonelle Einflüsse können allerdings auch bereits bestehende Gefäßmalformationen verschlimmern und Symptome aggravieren (14, 32).

1.2 Venöse Malformationen

Unter den vaskulären Malformationen stellen die venösen Malformationen mit 70% die häufigste Entität dar (5, 14).

1.2.1 Erscheinung und Symptomatik venöser Gefäßmalformationen

Die an venösen Malformationen beteiligten Gefäße sind nicht Teil des Bluttransportwegs und befinden sich meist in der Haut und im Subkutangewebe, können jedoch epifaszial, subfaszial oder gemischt auftreten. Ferner können sie Muskulatur oder Organe betreffen (32, 33). Histologisch gesehen bestehen venöse Malformationen aus erweiterten, dünnwandigen, schwammartigen, dysplastischen Venen. Man beobachtet hier nicht den klassischen Aufbau aus glatter Muskulatur, sondern findet die Muskelzellen eher in Klumpen vor, was ein Grund für die progrediente Ausdehnung dieser vaskulären Anomalie im längerfristigen Verlauf sein kann (32). Laut Wohlgemuth et al. können venöse Malformationen in ihrem Erscheinungsbild sehr stark variieren. Sie treten entweder einzeln als lokale, schwammartige Masse oder in Form komplexer Gebilde auf, welche sich in jedem Gewebe oder Organsystem manifestieren können. Hauptsymptome aller vaskulären Malformationen sind Schwellungen und Schmerzen, unter denen Patienten/Patientinnen aufgrund des meist chronischen Verlaufs oftmals sehr leiden. Darüber hinaus können die betroffenen Areale in ihrer Bewegungsfähigkeit eingeschränkt sein. Viele Erkrankte leiden außerdem unter der kosmetischen Erscheinung, der unter Umständen sehr auffällig gelegenen Malformationen (11).

1.2.2 Diagnostik venöser Gefäßmalformationen

Grundlage für die Feststellung einer vaskulären Malformation sind eine gründliche Anamneseerhebung und eine ausführliche klinische Untersuchung. Genauere Darstellungen des Gesamtausmaßes erfolgen meist mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Duplexsonographie (11). Venöse Malformationen haben in der T2-Wichtung der MRT eine starke Hyperintensität, während sie in der T1-Wichtung eine verminderte Signalanhebung zeigen (34). Dies wird in Abbildung 3 veranschaulicht. Das Vorhandensein von hypodynamen

AV-Fisteln kann durch ein frühes Enhancement erkannt werden (35). Laut Dubois et al. sollten bei der MRT-Bildgebung von venösen Malformationen bestimmte Sequenzen aufgenommen werden (34). Die bevorzugte T2-Wichtung ist die fettsupprimierte STIR („Short-Tau Inversion Recovery“-Sequenz. In dieser ist die Hyperintensität besonders deutlich zu erkennen. Oft ist eine multilobulierte, septierte Masse sichtbar. Die GE (Gradienten-Echo)-T2-Sequenz ist hilfreich um Blutungen, Thrombosen oder Kalzifizierungen zu erkennen. Die pathognomonischen Phlebolithen werden durch kleine Signalausparungen sichtbar (36).

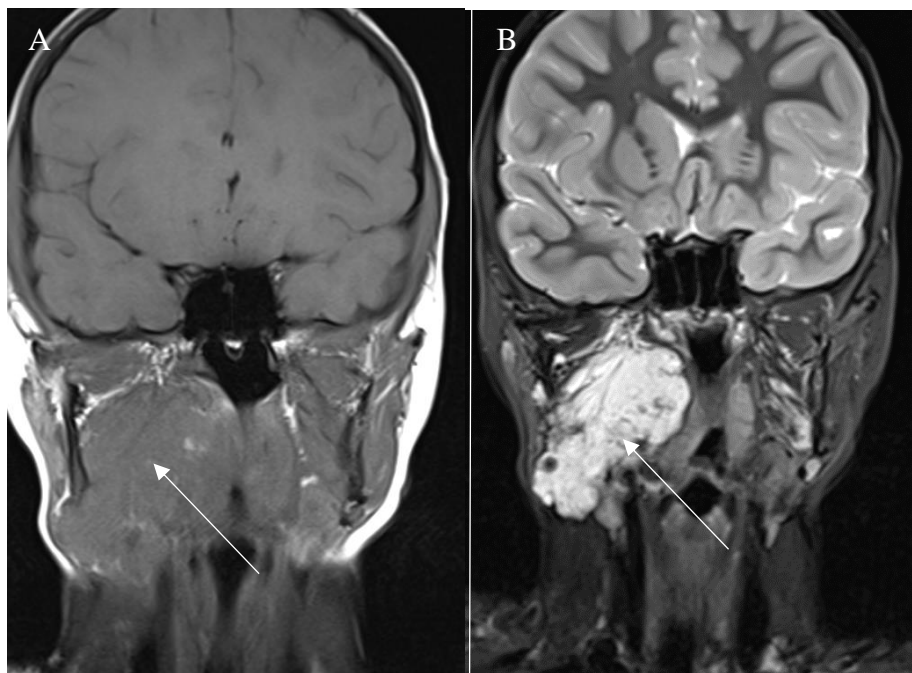


Abbildung 3: VM des Kopfes im MRT im Koronarschnitt; A: Malformation der rechten Wange (Pfeil) in der T1-Wichtung; B: Gleiche Malformation der rechten Wange (Pfeil) in der T2-Wichtung (STIR); VM = Venöse Malformation.

Die Sonographie ist im Rahmen der Diagnostik der vaskulären Anomalien ein gutes Mittel zur initialen Darstellung (37). Der B-Bild-Modus ermöglicht die Abgrenzung von Tumor und Malformation und lässt eine Schätzung der Größe zu. Der Gefäßdoppler, meist im Rahmen der farbkodierten Duplexsonographie, hilft darüber hinaus die Flussverhältnisse zu charakterisieren und die Malformation in „slow-flow“ oder „high-flow“ Malformation einzuteilen (8). Ein Beispiel hierfür zeigt Abbildung 4. Des Weiteren soll der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS) eine vielversprechende Methode zur Beurteilung der Durchblutungssituation, besonders nach einer therapeutischen Intervention, darstellen (38).

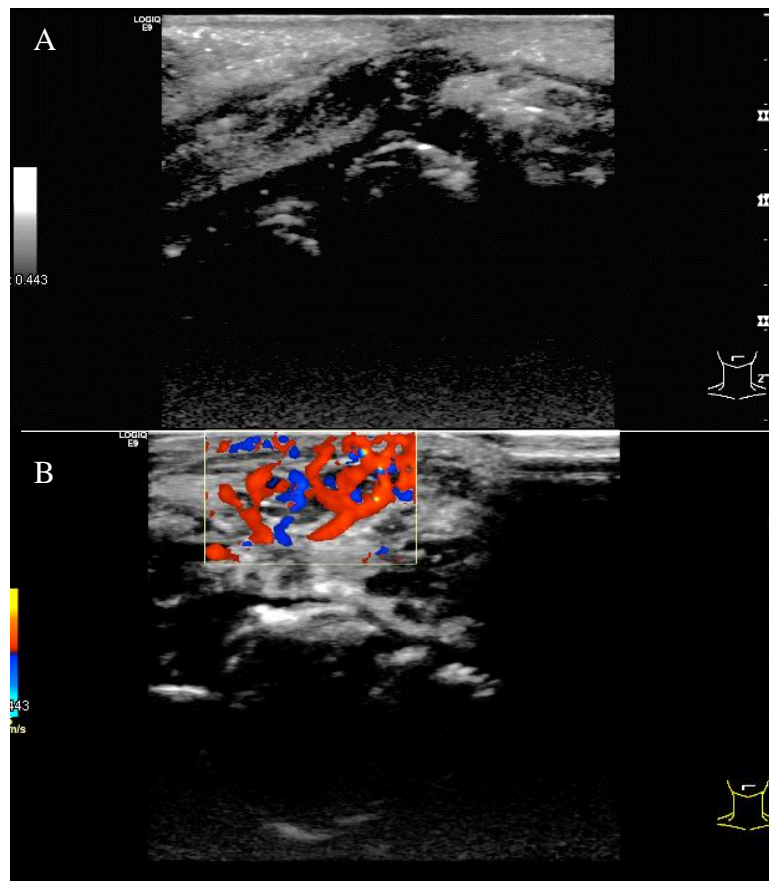


Abbildung 4: VM der Unterlippe in der B-Bild-Sonographie (A) und in der farbcodierten Duplex-Sonographie (B); VM = Venöse Malformation.

1.2.3 Therapie venöser Gefäßmalformationen

Aufgrund der oft ausgedehnten Befunde ist eine interdisziplinäre, ggf. multimodale Therapie der venösen Malformation nötig. Bei der Behandlung unterscheidet man zwischen konservativen, interventionellen und chirurgischen Therapiemethoden. Laser-Therapie, Sklerosierungstherapie und Operation stellen die gängigsten invasiven Verfahren dar (39). Bei der Sklerosierungstherapie wird radiologisch gesteuert ein Mittel injiziert, das zur Schädigung und Entzündung des Endothels und damit über Thrombosierung oder Nekrose zum Verschluss der angesteuerten Malformation führen soll (40).

Ferner wurden zunehmend medikamentöse Therapien etabliert, die basierend auf Ergebnissen der genetischen Forschung ergänzend oder als Monotherapie angewandt werden können. Beispielsweise können mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, bei der Behandlung von vaskulären Anomalien erfolgsversprechend eingesetzt werden (41).

1.3 Relevanz der klinischen Beobachtungen

Obwohl sich die Diagnostik dieser seltenen Erkrankung in den letzten Jahren verbesserte, wird im klinischen Alltag eine genaue Klassifikation der Malformation oftmals erst spät in spezialisierten Zentren vorgenommen. Eine genaue Einteilung ist jedoch Voraussetzung, um Patienten/Patientinnen der optimalen Therapie zuzuführen. Da die Indikation zur Einleitung konservativer und invasiver Therapieverfahren abhängig vom jeweiligen Schweregrad und der klinischen Symptomausprägung ist, werden im Rahmen der Anamneseerhebung, empirisch bekannte Triggerfaktoren eruiert. Die Kenntnis solcher Triggerfaktoren kann dabei helfen, den Krankheitsverlauf besser einzuschätzen und zu verstehen. Bernabeu et al. stellten fest, dass es bisher noch viele offene Fragen bezüglich Triggerfaktoren venöser Anomalien gibt und wie das Wissen darüber, den klinischen Verlauf und die Therapiemöglichkeiten beeinflussen könnte (27). Bisher ist der klinische Verlauf von vaskulären Malformationen häufig noch unvorhersehbar (42). Eine Datensammlung über Symptome und den klinischen Verlauf sowie die Erfassung und Kenntnis reproduzierbarer und objektivierbarer Triggerfaktoren könnte die Einschätzung über den weiteren Krankheitsverlauf erheblich verbessern.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war daher ein möglichst umfassendes Bild über den Krankheitsverlauf von Patienten/Patientinnen mit venösen Gefäßmalformationen zu erarbeiten. Neben der Art der Symptome sollten insbesondere Einflussfaktoren, zeitliche Schwankungen im Auftreten und mögliche Auslöser identifiziert und evaluiert werden. Dies soll dabei helfen in Zukunft kausale Zusammenhänge von Triggerfaktoren und klinischem Verlauf festzustellen und die Patientenversorgung langfristig zu optimieren.

2 Material und Methoden

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit angewendeten Methoden genauer erläutert.

2.1 Studientyp und Auswahl des Kollektivs

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 105 Patienten/Patientinnen mit der Diagnose einer venösen Malformation untersucht. Hierzu wurden initial alle Personen identifiziert, die sich von 01.01.2020 bis 31.05.2021 am Universitätsklinikum Regensburg vorstellten und im Rahmen einer ambulanten oder stationären Behandlung einen radiologischen Befund mit dem Stichwort „venöse Malformation“ dokumentiert hatten. Die Stichwortsuche wurde im lokalen Radiologieinformationssystem (RIS, MEDOS, NEXUS®, Version 9.3.3072) durchgeführt und ergab 196 Treffer. Nach Ausschluss der Mehrfachnennungen resultierten 132 Treffer. Exkludiert wurden hiervon noch 15 Personen, bei denen die venöse Malformation lediglich als Differentialdiagnose in Betracht kam, sowie 10 Personen, bei denen eine venöse Malformation nicht nachgewiesen werden konnte. Zwei weitere Personen wurden aufgrund unzureichend dokumentierter Daten bezüglich der Fragestellung ausgeschlossen. Somit wurden schließlich 105 Patienten/Patientinnen in die finale Datenauswertung einbezogen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Regensburg genehmigt (Nummer: 23-3520-104).

2.2 Patientendaten

Als Erstes wurden die Stammdaten der Patienten/Patientinnen sowie der Zeitpunkt der Diagnosestellung und die bereits durchgeführten therapeutischen Verfahren ermittelt.

2.2.1 Patientenstammdaten

Zunächst wurde die ID der ausgewählten Patienten/Patientinnen erfasst. Das Geschlecht (m/w), das Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung (Stichtag: 31.05.2021) sowie das Geburtsdatum (tt/mm/jjjj) wurden dokumentiert. Des Weiteren wurde die Familienanamnese in Bezug auf Malformationserkrankungen (positiv/negativ) und vorbestehende Nebendiagnosen der Erkrankten erfasst. Diese wurden, wie in Tabelle 1 verdeutlicht, in verschiedene Kategorien eingeteilt.

Übergeordnete Einteilung der Erkrankungen	Beispiele für Diagnosen
Allergien, pulmonale und dermatologische Erkrankungen	Allergien auf Kontrastmittel, Tierhaare, Pollen und Nahrungsmittel, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem, seborrhoische Keratose, Urtikaria pigmentosa
Endokrine Erkrankungen	Diabetes mellitus, Erkrankungen der Schilddrüse mit Resektion bzw. Teilresektion und nachfolgender Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis
Gastrointestinale und hepatische Erkrankungen	Analfistel, Colitis ulcerosa, Colonpolypen, Gastritis, Hämorrhoiden, Steatosis hepatis
Gynäkologische und urologische Erkrankungen	Blasenhalsvarizen, Endometriose, Leistenhoden, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Uterus myomatosus
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz
Krankheiten des Auges und des HNO-Bereichs	Aderhauthämangiom, chronische Sinusitiden, Stimmlippenzyste, Tinnitus
Tumorerkrankungen (gebietsübergreifend)	Akute lymphatische Leukämie, Basalzellkarzinom, Hyophysenadenom, Mammakarzinom, Meningeom, monoklonale Gammopathie, Zervixkarzinom
Orthopädische und rheumatologische Krankheitsbilder	Arthrose, Bandscheibenprotrusion, Knick-Senk-Spreizfuß, Lumbalgie, Rheumatoide Arthritis, Skoliose
Psychische und neurologische Erkrankungen	ADHS, chronisches Schmerzsyndrom, Depression, Epilepsie, Migräne, PTBS, Syringomyelie
Störungen der Hämostase	Protein-S-Mangel
Vaskuläre Erkrankungen	Aneurysmata, Varikosis, Zustand nach Venenthrombose

Tabelle 1: Einteilung und Auflistung der erfassten Nebendiagnosen der Erkrankten mit venöser Malformation.

Grundsätzlich wurden nur bestehende, chronische Krankheiten berücksichtigt. Lediglich bei Tumorerkrankungen wurden auch ausgeheilte Krankheitsfälle miteinbezogen.

2.2.2 Diagnosestellung

Als Nächstes wurde das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung dokumentiert. Zusätzlich wurde erfasst, ob die Diagnose intern am Universitätsklinikum Regensburg gestellt wurde oder extern an einem anderen Krankenhaus oder ambulant. Die Untersuchungsmethode, die zusammen mit Anamnese und körperlicher Untersuchung zur Sicherung der Diagnose führte, wurde ebenfalls dokumentiert. Berücksichtigt wurden hierbei zusätzlich zur Anamnese und Untersuchungsbefund die MRT-Untersuchung, die Sonographie, gegebenenfalls die Histologie und die Angiographie.

2.2.3 Therapeutische Verfahren

Der Therapieverlauf jedes eingeschlossenen Erkrankten wurde in vier Gruppen eingeteilt: Watch and Wait, konservative, medikamentöse und interventionelle Therapie. Watch and Wait entsprach einer regelmäßigen Nachsorge. Konservative Therapieverfahren umfassten Kompression und Physiotherapie. Bei der medikamentösen Behandlung wurde eine regelmäßige Einnahme von Analgetika erfasst sowie eine Antikoagulation. Außerdem wurden spezielle Medikamente, wie Propranolol und Sirolimus dokumentiert. Als invasive Verfahren wurden Embolisation, Sklerosierung, Laserung und Operationen erhoben. Außerdem wurde die Häufigkeit der Laserbehandlungen und der Sklerosierungen sowie das verwendete Sklerosierungsmittel festgehalten. Alle anhand der Dokumentation eruierbaren durchgeführten Operationen wurden mit Anzahl, Art der Intervention und Alter des/der Behandelten zum gegebenen Zeitpunkt erhoben.

2.3 Analyse der venösen Gefäßmalformationsknoten

Im nächsten Schritt wurden Lage und Größe der venösen Malformationsläsionen untersucht.

2.3.1 Lokalisation der venösen Malformationsläsionen und Erfassung nebenbefundlich aufgetretener Malformationsentitäten

Es wurde notiert, ob bei den Betroffenen mit venöser Malformation nebenbefundlich eine Malformation einer oder mehrerer anderer Entitäten, also kapillären, lymphatischen oder arteriovenösen Charakters vorlag. Zusätzlich wurde erfasst, bei wie vielen Patienten/Patientinnen bereits ein Syndrom diagnostiziert wurde und bei wie vielen eine Marginalvene vorlag.

Ferner wurden die verschiedenen Lokalisationen der Gefäßläsionen dokumentiert. Der Körper wurde hierzu in Kopf/Hals, Rumpf und die vier Extremitäten eingeteilt. Die rechte bzw. linke obere Extremität erstreckte sich dabei bis zum Schultergürtel, die rechte bzw. linke untere Extremität bis zur Leiste. In Abbildung 5 soll die Einteilung genauer ersichtlich werden.

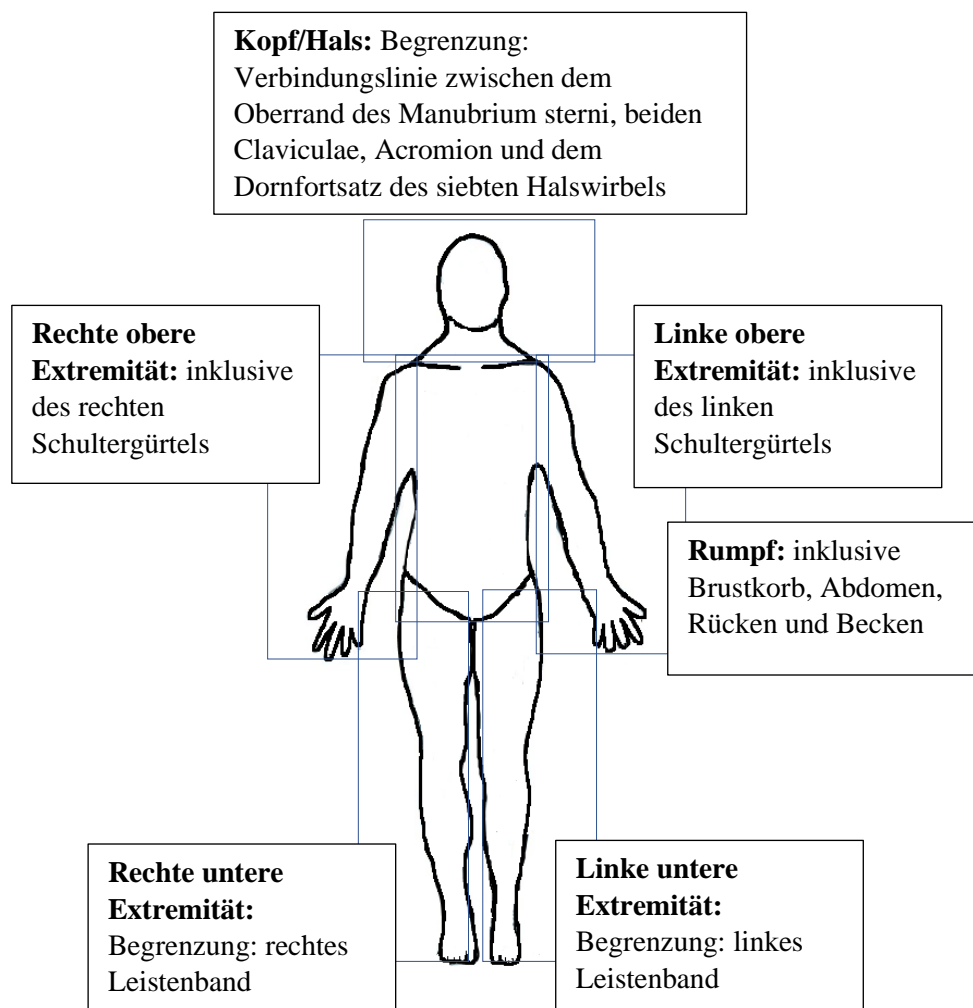


Abbildung 5: Darstellung der genauen Einteilung in die sechs verschiedenen Körperregionen: Kopf/Hals, Rumpf, rechte und linke obere Extremität, rechte und linke untere Extremität.

Auch ein multifokales Auftreten wurde erfasst (ja/nein) und die Anzahl der Lokalisationen numerisch festgehalten. Falls eine singuläre Malformation in einem kartierten Grenzareal auftrat, wurde die Lokalisation gemäß Hauptmalformationsanteil dokumentiert. Bei Manifestation an inneren Organen wurden diese dezidiert festgehalten. Berücksichtigt wurden hierbei Trachea, Ösophagus und Darm.

Um die genauere Ausdehnung in die Tiefe zu beurteilen wurde notiert, wie oft eine intramuskuläre oder eine intraossäre Lage in der jeweils bildgebenden Untersuchung beschrieben wurde.

2.3.2 Auswertung der MRT-Untersuchungen und Volumenberechnung

Da die vorliegenden Sonographiedaten aufgrund der Subjektivität des Verfahrens nicht in jedem Fall objektivierbar waren, wurde zur genaueren Analyse der Läsionsausdehnung die MRT-Bildgebung im lokalen PACS (Syngo Imaging ®, Siemens) herangezogen. Die Anzahl der Patienten/Patientinnen mit durchgeführter MRT-Untersuchung wurden ermittelt und das Volumen der Malformationsläsion(en) bestimmt. Wenn möglich erfolgte die Auswertung anhand des ersten vorliegenden, möglichst prätherapeutischen MRT-Bilds jedes Betroffenen. Das Volumen wurde manuell ausgemessen und nach der ABC/2-Methode berechnet. Kashanian et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass diese Methode eine gute Schätzung des tatsächlichen Volumens von AVMs gewährleisten kann (43). Die Malformationsbereiche wurden einzeln ausgemessen und nach folgendem Prinzip zusammengerechnet: $\text{Volumen} = (\text{Länge in cm (kraniokaudal)} \times \text{Länge in cm (ventrodorsal)} \times \text{Länge in cm (mediolateral)}) : 2$. Dies soll beispielhaft in Abbildung 6 gezeigt werden. Falls im Koronarschnitt, im Transversalschnitt oder im Sagittalschnitt für die gleiche Strecke ein unterschiedlicher Wert gemessen wurde, wurde von diesen Messungen der Mittelwert gebildet und zur weiteren Berechnung verwendet. Die Einzelergebnisse wurden auf zwei Nachkommastellen genau berechnet. Bei Patienten/Patientinnen mit mehreren Malformationsknoten wurden die Volumina der einzelnen Läsionen zusammengerechnet. Für die spätere Korrelation von Volumen der Malformationsknoten und der Ausprägung der Symptomatik wurden die Malformationen zusätzlich in zwei Gruppen eingeteilt, nämlich größer und kleiner als 100cm³.

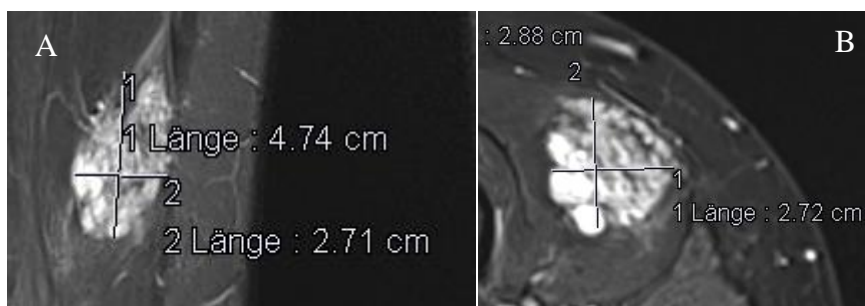


Abbildung 6: Darstellung einer venösen Malformation des rechten Oberschenkels im MRT in der T2-Wichtung (STIR) in 2 Ebenen: A: Koronarschnitt: Kraniokaudale Messung: 4,74 cm, mediolaterale Messung: 2,71 cm; B: Transversalschnitt: Mediolaterale Messung: 2,72 cm, ventrodorsale Messung: 2,88 cm.

Zudem wurde das Vorhandensein von Phlebolithen (ja/nein) dokumentiert.

2.4 Klinische Aspekte der Krankheitsgeschichte

Des Weiteren wurden Anzahl und Art der Symptome bei Krankheitsbeginn sowie im weiteren Verlauf festgehalten.

2.4.1 Erstersymptomatik

Zunächst wurde die Erstersymptomatik der Patienten/Patientinnen notiert. Erfasst wurden Blutung, Hautverfärbung, Schmerzen, Schwellung und asymptomatischer Zufallsbefund. Außerdem wurde das Alter der Betroffenen bei Auftreten der Erstersymptomatik ermittelt und der Lebensabschnitt dokumentiert. Dieser wurde, wie in Tabelle 2 beschrieben, eingeteilt.

Lebensabschnitt	Alter
0	unmittelbar am Tag der Geburt
1	nach Geburt – <1 Jahr (Neugeborenes, Säugling)
2	1 – 2 Jahre (Kleinkind)
3	3 – 5 Jahre (Frühe Kindheit)
4	6 – 9 Jahre (Mittlere Kindheit)
5	10 – 17 Jahre (Pubertät)
6	18 – 35 Jahre (Frühes Erwachsenenalter)
7	36 – 65 Jahre (Mittleres Erwachsenenalter)
8	66 – 80 Jahre (Höheres Erwachsenenalter)

Tabelle 2: Einteilung der Lebensabschnitte nach Alter.

Außerdem wurde der Altersabstand in Jahren zwischen Auftreten der Erstersymptomatik und Diagnosestellung berechnet.

2.4.2 Symptome im Krankheitsverlauf

Im weiteren Verlauf wurden Art und Anzahl der im Krankheitsverlauf auftretenden Symptome notiert. Berücksichtigt wurden Blutung, chronisch venöse Insuffizienz, Hautverfärbung,

Hyperhidrose, kosmetische Problematik, Längendifferenz, Schmerzen, Schwellung, Thrombophlebitis und Überwärmung.

Außerdem wurden die im natürlichen Krankheitsverlauf aufgetretenen Komplikationen und Begleiterscheinungen dokumentiert und in die Kategorien Atemprobleme, Beteiligung der Sinnesorgane, Beteiligung der peripheren Nerven, Blutbildveränderungen, chronisches Schmerzsyndrom, Fehlstellungen oder Fehlhaltungen, Gelenkbeteiligung, Schluck- bzw. Sprechstörungen, Wunden und Zahnbeschwerden zusammengefasst.

2.5 Triggerfaktoren

Zuletzt wurden von den Betroffenen genannte Triggerfaktoren für ein Auslösen beziehungsweise für eine Verschlechterung ihrer Symptomatik ausgewertet.

2.5.1 Triggerfaktoren für das Auftreten der Erstsymptomatik

Die Patienten/Patientinnen wurden auf Trigger für das erstmalige Auftreten von Symptomen untersucht. Dabei wurden alle Auslöser erfasst, die nach eigenen Angaben der Betroffenen für das Auftreten der Erstsymptomatik verantwortlich waren. Die Einteilung der Triggerfaktoren erfolgte dabei in hormonelle und physikalische Einflüsse. Die genauere Klassifikation ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Triggerfaktoren oder auslösenden Situationen, die zur Erstsymptomatik führten, wurden stichwortartig notiert.

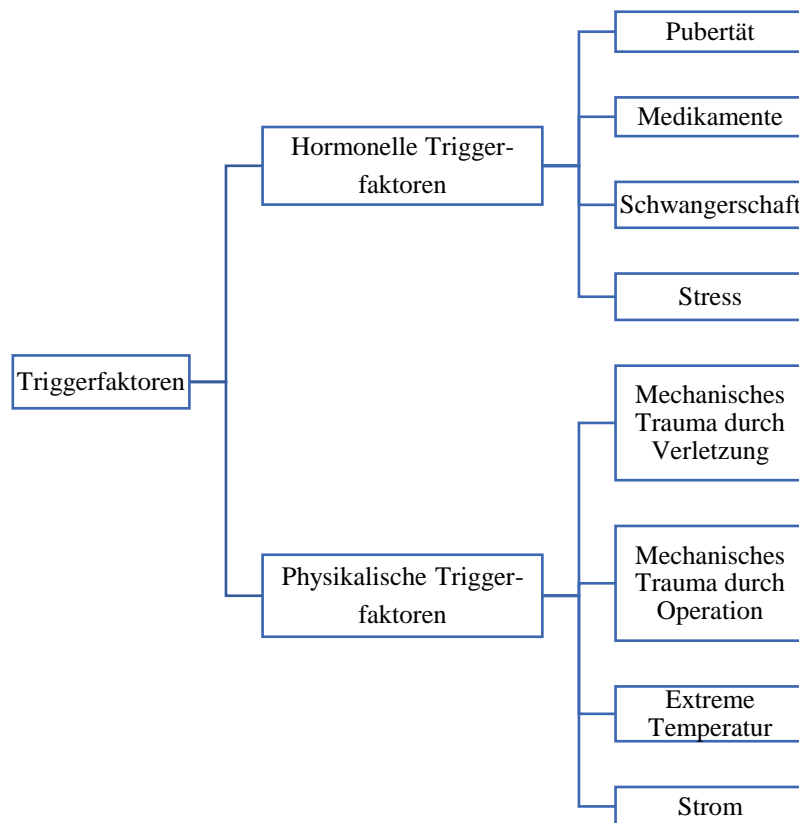


Abbildung 7: Einteilung der Triggerfaktoren.

2.5.2 Trigger- und Einflussfaktoren einer zeitlich limitierten Beschwerdeverschlechterung

Reversible Einflussfaktoren auf die Symptome, von denen die Patienten/Patientinnen in der Krankheitsgeschichte berichteten, wurden in die Kategorien Belastung, Immobilisierung, Infektion, Kälte, Pausieren der Kompressionstherapie, Tageszeit und Wärme eingeteilt. Berücksichtigt wurden Faktoren, die die Symptomatik reversibel und nur für kurze Zeit, also wenige Stunden bis Tage (< 7 d) beeinflussten.

2.5.3 Triggerfaktoren einer anhaltenden Symptomexazerbation

Darüber hinaus wurde erfasst, bei welchen Patienten/Patientinnen es im Krankheitsverlauf nach einer längeren Ruhephase zu einer anhaltenden nicht-reversiblen Verschlechterung der Symptomatik kam. Hierzu zählte eine Exazerbation aller im klinischen Verlauf erfassten Symptome.

Gleichzeitig wurden das Alter und der Lebensabschnitt, in welchem sich die Patienten/Patientinnen zu diesem Zeitpunkt befanden, ermittelt. Das Alter wurde analog zur

Erstsymptomatik eingeteilt (Tabelle 2). Beim Vorliegen von multifokalen, venösen Malformationen wurde der Übersichtlichkeit halber nur der Verlauf der am frühesten aufgetretenen Malformationsläsion miteinbezogen. Die Triggerfaktoren wurden ebenfalls wie die Auslöser der Erstsymptomatik (vgl. Abbildung 7) kategorisiert und dokumentiert.

2.6 Statistik

Die Daten wurden mithilfe des Krankenhausinformationssystems (KIS, SAP, Version ERP 6.0; Release 2005; SP Stock 33 (01/2021)) und den Papierakten ermittelt und mittels Microsoft Excel 2000 und dem Statistikprogramm SPSS (Version 25.0) tabellarisch dokumentiert und statistisch ausgewertet. Die Grafiken wurden ebenfalls mithilfe dieser beiden Programme angefertigt. Für metrisch skalierte Daten wurde der Mittelwert (M), die Standardabweichung (SD), der Median (Mdn) sowie das Minimum und Maximum und die Range (R) ermittelt. Mittelwertunterschiede von Variablen wurden mittels unabhängigem t-Test überprüft. Bei stark unterschiedlichen Gruppengrößen wurde hierfür der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Nachweis von Zusammenhängen erfolgte bei nominalen Variablen mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Um eine Abhängigkeit zweier metrischer Variablen zu ermitteln, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt. Vor Durchführung der statistischen Tests wurde eine Überprüfung der Annahmen vorgenommen.

2.7 Bibliographie

Die für die Arbeit verwendete Literatur wurde mittels Citavi 6 gesammelt und analysiert.

3 Ergebnisse

Es erfolgte eine deskriptive Datenauswertung mit nachfolgender statistischer Analyse. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

3.1 Auswertung der Patientendaten und des diagnostischen und therapeutischen Krankheitsverlaufs

Zunächst wurden sämtliche Patientendaten inklusive diagnostischer und therapeutischer Krankheitsverläufe ausgewertet.

3.1.1 Analyse der Personenstammdaten, der Vorerkrankungen und der Familienanamnese

Insgesamt wurden 105 Patienten/Patientinnen erfasst. 56 (53,3%) der untersuchten Personen waren männlich und 49 (46,7%) weiblich.

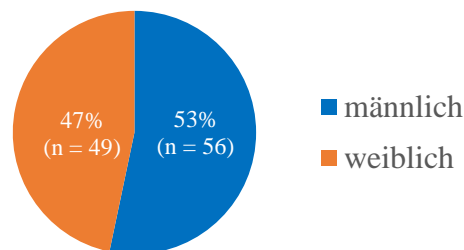


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der untersuchten Personen, $n = 105$.

Das durchschnittliche Alter zum Erfassungszeitpunkt betrug 29 Jahre und reichte von einem Jahr bis zu 63 Jahren ($M = 29,24$, $SD \pm 16,84$, $n = 105$).

Neben der vaskulären Malformation wiesen 59 (56,2%) von 105 Patienten/Patientinnen keine weiteren Grunderkrankungen auf, 43 (41%) hatten mindestens eine andere chronische Erkrankung und von drei (2,9%) Personen fehlte die Angabe. Von den 43 Personen, die zusätzliche Grunderkrankungen aufwiesen, hatten 26 Personen nur eine und 17 Personen mehrere Grunderkrankungen, sodass sich eine Gesamtsumme von 74 Vorerkrankungen ergab (vgl. Abbildung 9).

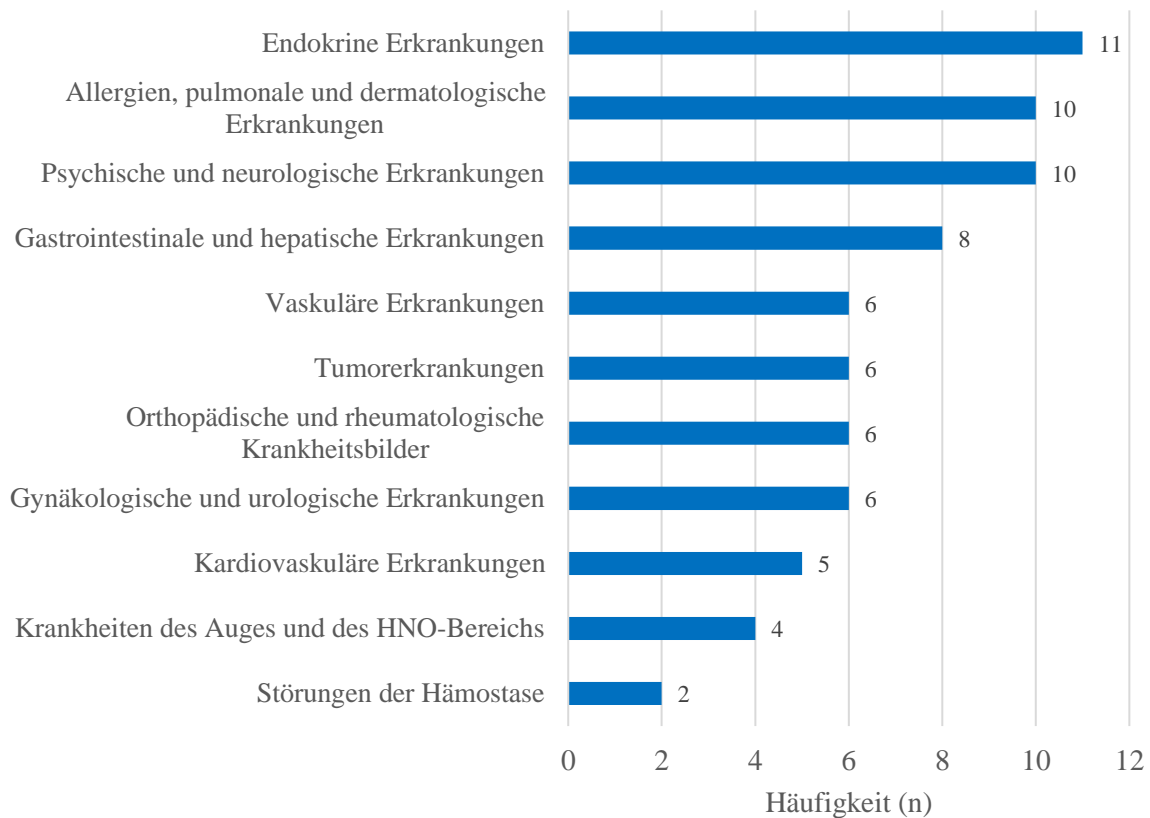


Abbildung 9: Übersicht über die ermittelten Vorerkrankungen, $n = 74$.

Von 78 befragten Patienten/Patientinnen war die Familienanamnese bei 75 (96,2%) leer. Drei (3,8%) Betroffene berichteten von vaskulären Gefäßmalformationen innerhalb der Familie. Die genauen Entitäten wurden allerdings nicht angegeben. Die venösen Malformationen der Patienten/Patientinnen mit positiver Familienanamnese traten singulär auf.

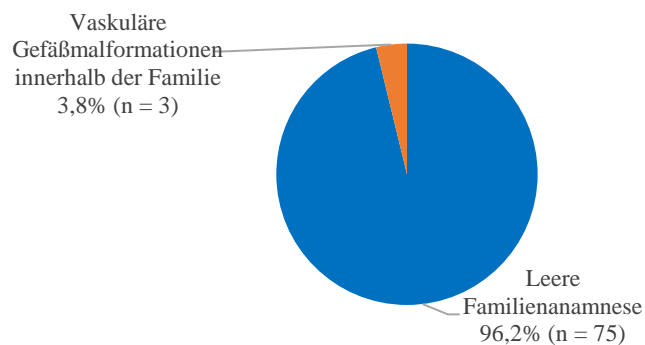


Abbildung 10: Familienanamnese der Patienten/Patientinnen hinsichtlich vaskulärer Gefäßmalformationen, $n = 78$.

3.1.2 Daten zur Diagnosestellung

Das Alter bei Diagnosestellung betrug im Mittel 24,39 Jahre ($SD \pm 17,40$, $n = 90$) mit einem Minimum von null Jahren und einem Maximalwert von 62 Jahren. Der Median lag bei 23,00 Jahren. Die Altersverteilung wird in Abbildung 11 gezeigt.

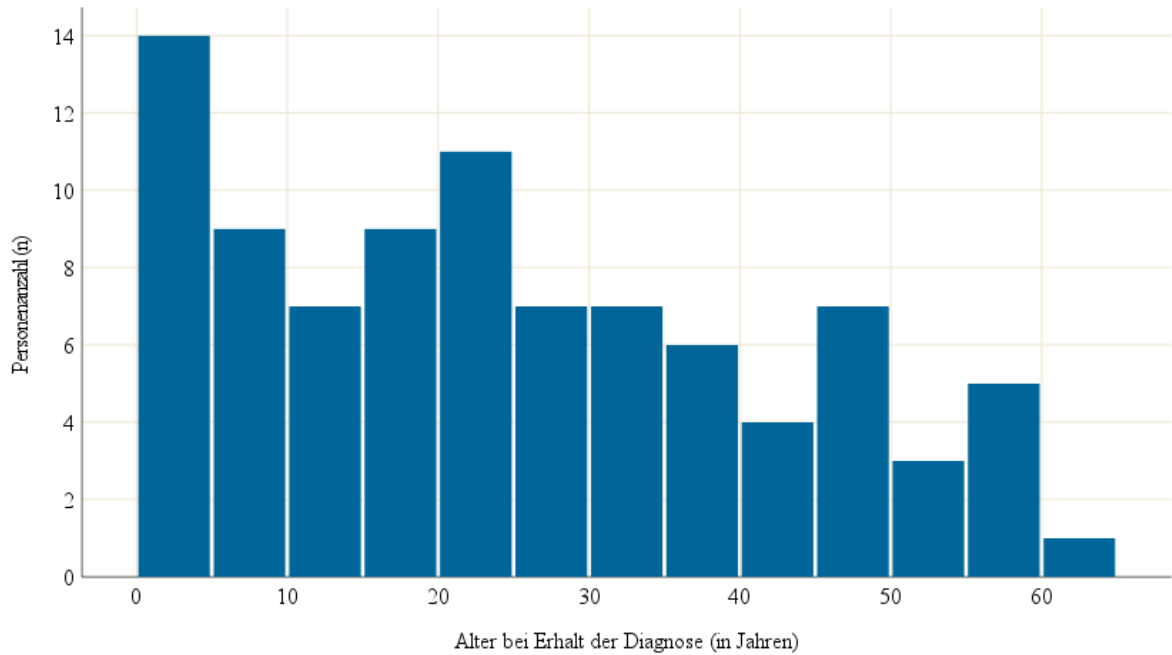


Abbildung 11: Darstellung der Altersverteilung bei Erhalt der Diagnose, $n = 90$.

Vom Zeitpunkt der Erstsymptomatik bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vergingen abhängig von verschiedenen Faktoren im Mittel 15,33 Jahre ($SD \pm 16,28$, $n = 85$), bei einem Minimum von null Jahren und einem Maximum von 58 Jahren.

Das Stellen der Diagnose erfolgte entweder nur mittels charakteristischer Anamnese und körperlicher Untersuchung oder mithilfe bildgebender Verfahren. Am häufigsten wurde hierfür die MRT-Untersuchung hinzugezogen (siehe Abbildung 12).

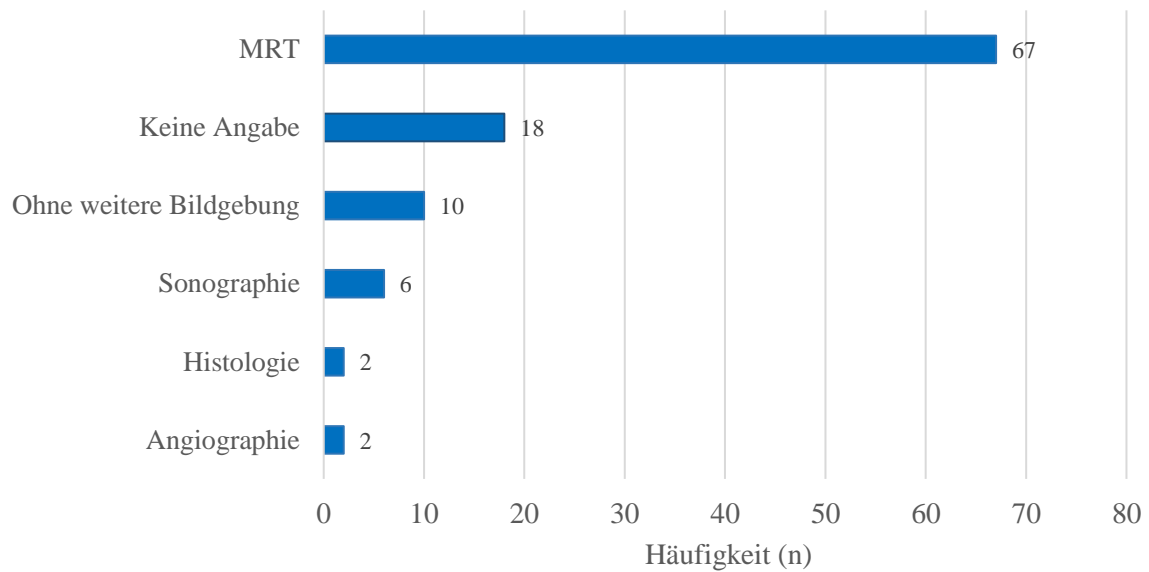


Abbildung 12: Angewendete bildgebende Verfahren, die neben Anamnese und klinischer Untersuchung zur definitiven Diagnosestellung führten, n = 105.

70 (66,7%) Patienten/Patientinnen wurden am Universitätsklinikum Regensburg diagnostiziert und 24 (22,9%) an externen Kliniken oder Praxen. Von den restlichen elf (10,5%) Personen fehlte die Angabe.

3.1.3 Analyse der durchgeführten therapeutischen Verfahren

100 (95,2%) der 105 untersuchten Patienten/Patientinnen hatten bereits eine Therapie bzw. eine Therapieempfehlung bekommen. Bei fünf (4,8%) Personen wurde bisher noch keine Behandlung eingeleitet, da meist die Diagnostik erst noch vervollständigt werden sollte. In folgender Abbildung wurden die insgesamt 195 Verfahren an den zum Zeitpunkt der Datenerhebung bisher behandelten 100 Patienten/Patientinnen zusammengefasst.

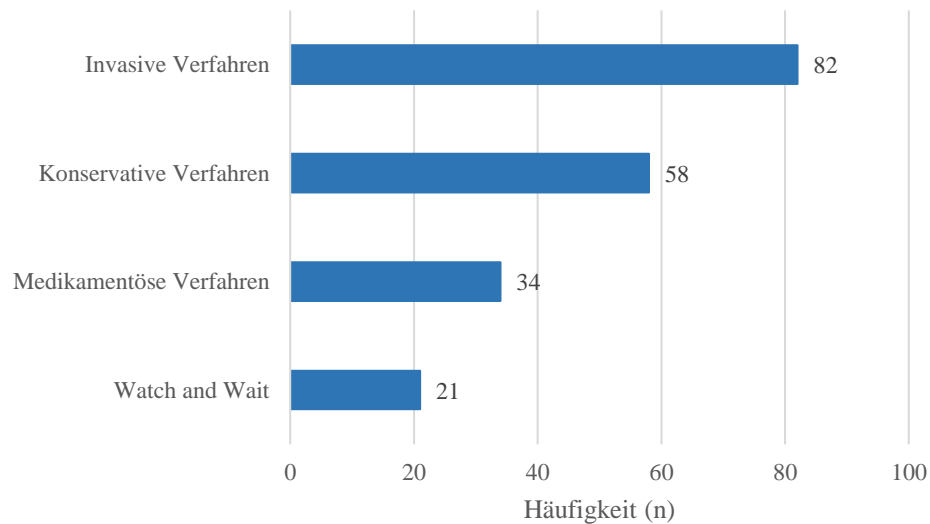


Abbildung 13: Anzahl der durchgeführten therapeutischen Verfahren, $n = 195$.

Bei 21 Patienten/Patientinnen wurde zu mindestens einem Zeitpunkt ein abwartendes und beobachtendes Verhalten im Sinne einer Watch and Wait Therapie mit regelmäßigen Kontrollen empfohlen.

Bei 58 Patienten/Patientinnen wurden insgesamt 73 konservative Therapieverfahren durchgeführt und drei Therapieansätze (Kompression, Physiotherapie und lokale Verfahren zur Verbesserung der Nasenatmung) verfolgt.

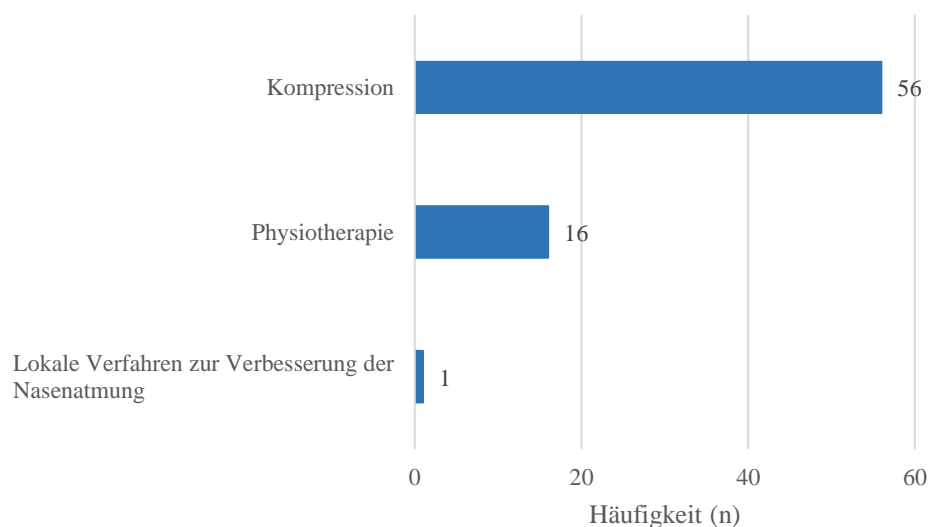


Abbildung 14: Häufigkeit an durchgeführten konservativen Therapieverfahren, $n = 73$.

Die konservative Therapie mittels Kompression erfolgte in 51 Fällen durch Kompressionsstrümpfe unterschiedlicher Klassen, bei zwei Personen mittels Muskelaufbau und bei einer Person mit einem Zinkleimverband. Zwei Patienten/Patientinnen machten über die verwendete Kompressionsmethode keine Angabe. Eine regelmäßige Physiotherapie erhielten 16 Erkrankte. Ein Erkrankter mit beeinträchtigter Nasenatmung bekam eine lokale Therapie mittels Nasensalbe, Nasenspray und Nasenspülung.

Eine medikamentöse Therapie erfolgte bei insgesamt 34 Behandelten (siehe Abbildung 15). Da einzelne Personen mehrere Therapieverfahren anwendeten, ergab sich eine Summe von 39.

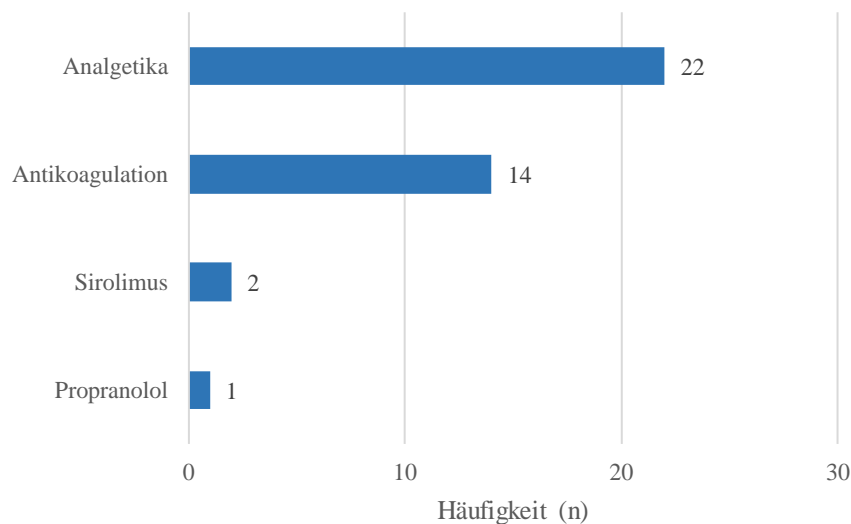


Abbildung 15: Anzahl der durchgeführten medikamentösen Therapieverfahren, $n = 39$.

22 Patienten/Patientinnen nahmen längerfristig orale Analgetika ein. An Schmerzmitteln kamen vor allem Nicht-Opioidanalgetika, wie Paracetamol, Metamizol, Coxibe und NSAIDs (Ibuprofen, ASS, Diclofenac), aber auch niedrig potente Opioide, wie Tilidin und Tramadol zum Einsatz. Darüber hinaus wurden von einigen Patienten/Patientinnen auch Substanzen, wie Pregabalin und Antidepressiva verwendet. Eine Antikoagulation erhielten 14 Personen. Die meisten nahmen hierzu Heparin ein. In Einzelfällen wurden auch Fondaparinux, Apixaban, Rivaroxaban oder Marcumar verordnet. Insgesamt hatten zwölf der 14 Patienten/Patientinnen mit Antikoagulation eine anamnestisch gesicherte Thrombophlebitis in der Krankheitsgeschichte erlitten. Des Weiteren erhielten drei Personen eine spezielle medikamentöse Therapie. Zwei davon wurden mit Sirolimus behandelt, worunter einer der

beiden eine Symptombesserung feststellte. Eine Person wurde mit Propranolol therapiert, wobei sich keine Besserung einstellte, sodass das Medikament wieder abgesetzt wurde.

Es erhielten 82 Patienten/Patientinnen im Verlauf mindestens ein invasives Therapieverfahren. Insgesamt wurde bei vier der Patienten/Patientinnen eine endovaskuläre Embolisation durchgeführt. 73 Personen erhielten mindestens einmalig eine Sklerosierung, 16 Personen eine Laserbehandlung und 40 Betroffene wurden an der Malformationsläsion operiert.

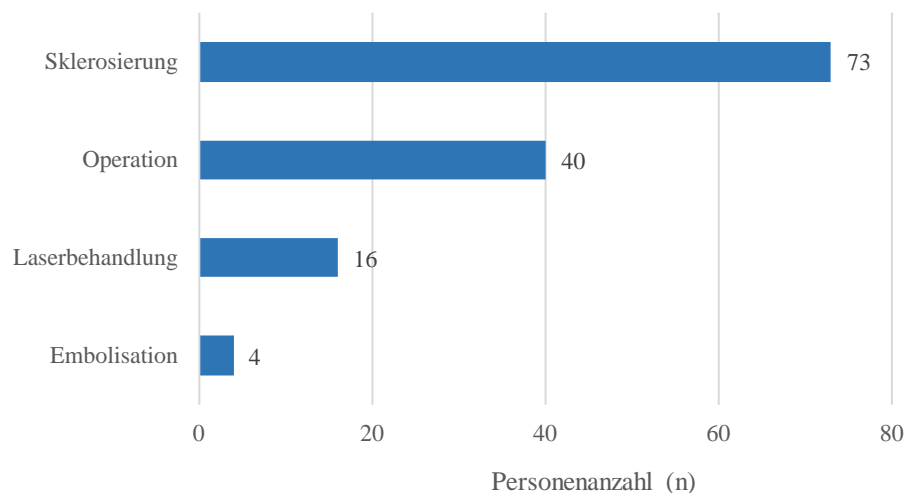


Abbildung 16: Art und Häufigkeit der durchgeführten invasiven Behandlungsmethoden, $n = 133$.

Die Sklerosierung war die am häufigsten eingesetzte Behandlungsmethode. Dabei erfolgte bei 31 der Behandelten zum Zeitpunkt der Datenerhebung nur eine Sitzung. Die weiteren 42 Patienten/Patientinnen erhielten mehrere Behandlungen, wobei sich die Häufigkeit von zwei bis zu 14 Sitzungen erstreckte. Es ergab sich ein Durchschnitt von ca. drei Behandlungen pro Patient/Patientin ($M = 3,04$, $SD \pm 2,87$), was in Abbildung 17 veranschaulicht wird.

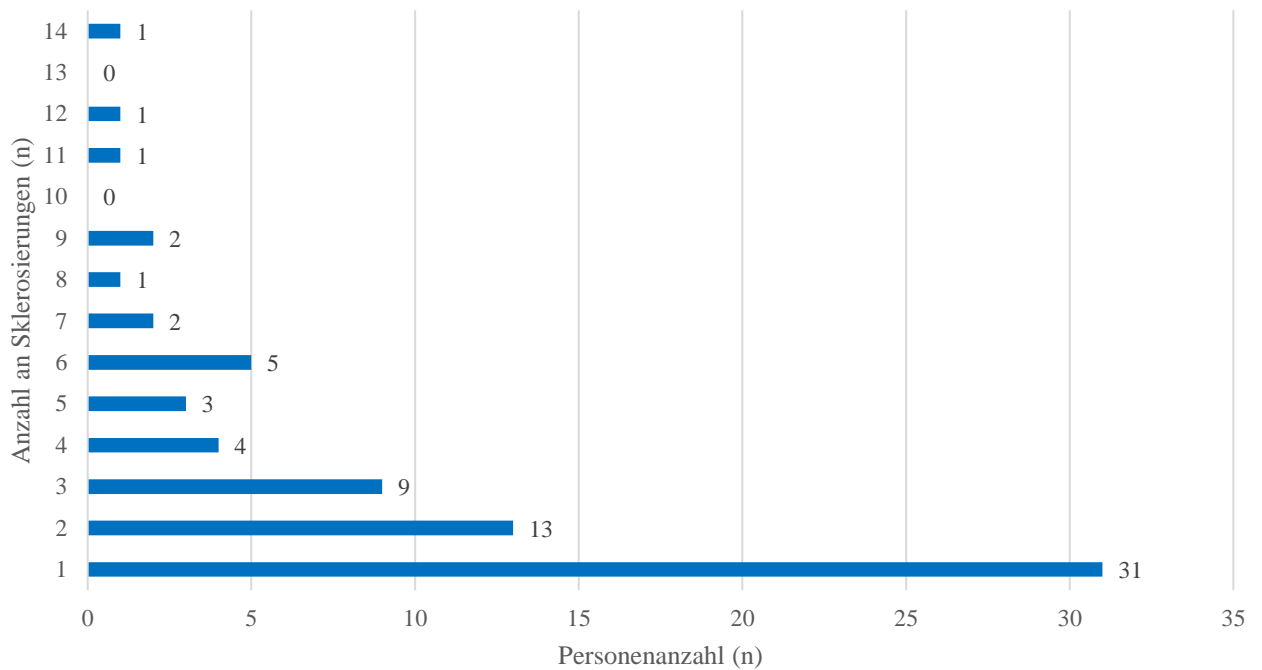


Abbildung 17: Übersicht über die Anzahl an durchgeführten Sklerosierungen pro Patient/Patientin mit erfolgter Sklerosierung, $n = 73$.

Bei 69 Personen wurden die verwendeten Sklerosierungsmittel dokumentiert. Als Sklerosierungsmittel wurden ausschließlich Polidocanolschaum und Ethanol eingesetzt. 34 Patienten/Patientinnen erhielten beide Stoffe im Rahmen der Behandlung, 33 Personen ausschließlich Polidocanol und zwei Personen explizit Ethanol. Für die übrigen vier Behandelten fehlte die Angabe über die verwendete Substanz.

Die endovaskuläre Embolisation, die hauptsächlich zur Beseitigung von arteriovenösen Fisteln eingesetzt wird, wurde bei vier Patienten/Patientinnen angewendet.

Eine Laserbehandlung wurde bei 16 der Patienten/Patientinnen mit einem Durchschnitt von fünf Sitzungen pro behandelter Person und einem Maximum von 16 Anwendungen durchgeführt ($M = 5,00$, $SD \pm 5,03$, $R = 1 - 16$).

Insgesamt wurden 40 Personen bereits im Bereich der Malformation operiert.

Anzahl an Operationen	Anzahl an Behandelten
1	20
2	8
3	6
4	1
5	1
6	1
13	1
Keine Angabe	2
Gesamt	40

Tabelle 3: Anzahl an Operationen je operierter Person, n = 40.

Am häufigsten wurden Resektionen bzw. Teilresektionen durchgeführt. Spezielle Operationsverfahren, die eingesetzt wurden, waren das Venenstripping, die Venenligatur, Explorationen oder eine offene Biopsie.

Von den 82 mindestens einmalig, invasiv behandelten Patienten/Patientinnen erlitten insgesamt 20 eine Komplikation durch ein therapeutisches Verfahren (z.B. Nervenschädigung, allergische Reaktion, Wundheilungsstörung oder Infektion).

3.2 Analyse der venösen Malformationsläsionen

Im Anschluss wurden Lokalisation, Größe und Besonderheiten der venösen Gefäßmalformationen des untersuchten Kollektivs genauer betrachtet.

3.2.1 Übersicht über die Lokalisation der Malformationsläsionen und das Auftreten nebenbefundlicher Gefäßmalformationsentitäten

Bei der Analyse der Befunde zeigten 93 (88,6%) Patienten/Patientinnen ausschließlich venöse Malformationen hierunter eine Person mit Blue-rubber-bleb-naevus-Syndrom. Bei zwölf (11,4%) Erkrankten bestand nebenbefundlich eine Gefäßmalformation einer anderen Entität. Eine arteriovenöse Gefäßmalformation trat bei einem der Betroffenen auf. Sechs Personen hatten zusätzlich eine kapilläre und drei Personen eine lymphatische Gefäßmalformation. Im

Gesamtkollektiv fanden sich außerdem zwei Erkrankte mit Klippel-Trenaunay-Syndrom, die neben den venösen sowohl kapilläre als auch lymphatische Malformationen aufwiesen.

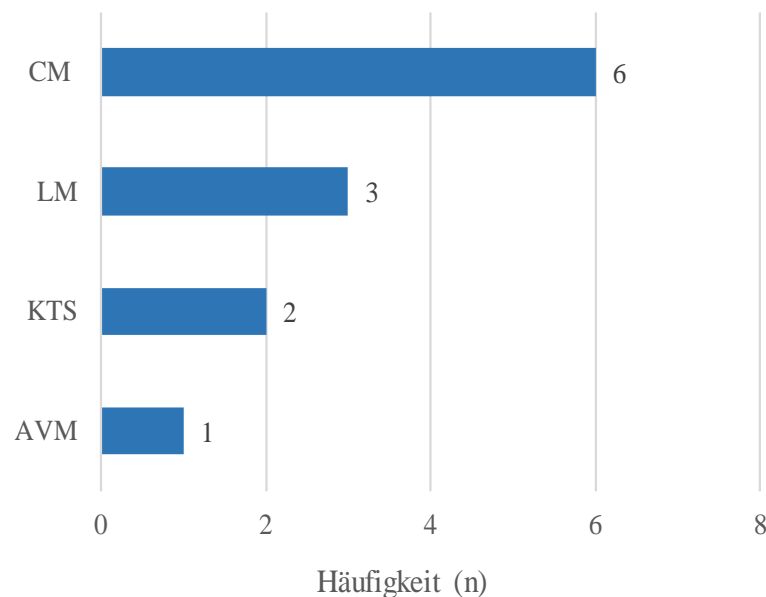


Abbildung 18: Häufigkeit nebenbefundlich aufgetretener Gefäßmalformationsentitäten bei Patienten/Patientinnen mit venöser Gefäßmalformation. CM=Kapilläre Gefäßmalformation, LM=Lymphatische Gefäßmalformation, AVM=Arteriovenöse Gefäßmalformation, KTS=Klippel-Trenaunay-Syndrom, n = 12.

Eine Marginalvene konnte bei insgesamt drei (2,9%) der 105 Patienten/Patientinnen nachgewiesen werden, worunter sich eine Person mit Klippel-Trenaunay-Syndrom befand.

Ein multifokales Auftreten der venösen Gefäßmalformation wurde bei zehn (9,5%) der 105 untersuchten Personen festgestellt. Drei Betroffene wiesen an zwei, vier an drei und drei an sechs unterschiedlichen Stellen Malformationsknoten auf.

Unter Einberechnung der Malformationspatienten/-patientinnen mit multifokal auftretenden Malformationsläsionen wurden bei 105 Untersuchten insgesamt 131 Läsionen dokumentiert. Diese verteilten sich wie in Tabelle 4 dargestellt.

Lokalisation	Anzahl an Malformationsläsionen
Kopf/Hals	36 (27,5%)
Rechte obere Extremität	14 (10,7%)
Linke obere Extremität	20 (15,3%)
Rechte untere Extremität	23 (17,6%)
Linke untere Extremität	26 (19,8%)
Rumpf	12 (9,2%)
Gesamt	131 (100%)

Tabelle 4: Lokalisation der Malformationsläsionen, n = 131.

Bei sechs (5,7%) der 105 Erkrankten fanden sich in Summe sieben Beteiligungen innerer Organe. Davon betrafen drei die Trachea, eine den Ösophagus und drei den Darm.

Bei 76 (72,4%) Patienten/Patientinnen lag eine muskuläre Invasion durch die Gefäßmalformation vor und bei 19 (18,1%) Personen eine ossäre Beteiligung.

3.2.2 Auswertung der MRT-Untersuchungen und Volumenberechnung der Läsionen

Die am häufigsten bei Malformationspatienten/-patientinnen angewendeten bildgebenden Verfahren stellten die MRT und die Sonographie dar. Im Krankheitsverlauf erhielten 99 (94,3%) der 105 Patienten/Patientinnen mindestens eine MRT-Untersuchung. Im MRT-Bild erschienen die venösen Gefäßmalformationen zum Teil als zusammenhängende, tumorförmige Masse und zum Teil sehr diffus, über ausgedehnte Strecken reichend (vgl. Abbildung 19).

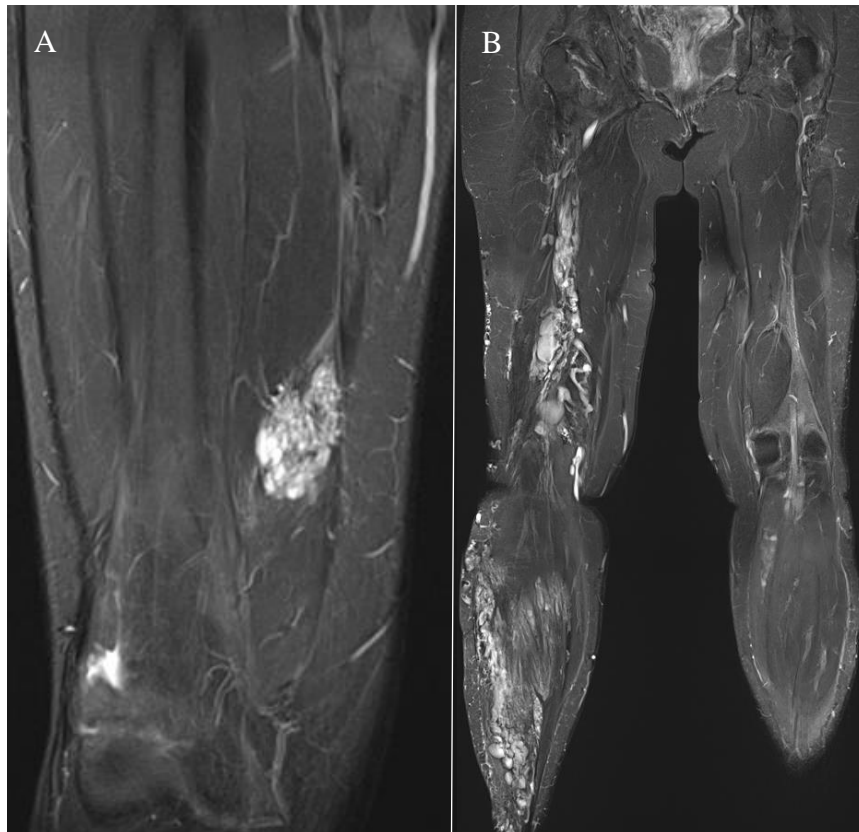


Abbildung 19: Vergleich der venösen Malformationsläsionen zweier Betroffener in der STIR-Sequenz im MRT: A: Koronarer Schnitt des rechten Oberschenkels: 5cm langer und 3cm breiter Malformationsknoten im rechten Musculus vastus medialis; B: Koronarer Schnitt der unteren Körperhälfte: Ausgedehnte venöse Malformation über den gesamten rechten unteren Quadranten.

Bei 58 (58,6%) der 99 Patienten/Patientinnen mit MRT-Untersuchung konnten Aufnahmen analysiert werden, die vor einem invasiven, therapeutischen Eingriff durchgeführt wurden. Im Gegensatz dazu konnten bei 39 (39,4%) Personen nur Bilder betrachtet werden, die nach mindestens einer invasiven Therapie, wie Operation, Sklerosierung oder Laserung, angefertigt wurden. Von zwei (2%) Personen fehlte die Angabe zur Vorgeschichte.

Das Gesamtvolumen der Malformationsmasse konnte bei 91 (91,9%) Personen berechnet werden. Bei den restlichen acht (8,1%) Betroffenen waren die Malformationsläsionen entweder so diffus verteilt, dass eine Volumenmessung nicht möglich war oder die Malformationsanteile waren nicht vollständig in den vorhandenen MRT-Aufnahmen abgebildet.

Im Durchschnitt wiesen die Malformationspatienten/-patientinnen ein Gesamtvolumen von 318,82 cm³, mit einem Minimum von 0,27 cm³ und einem maximal ausgedehnten Befund von 5102,55 cm³ auf ($M = 318,82$, $SD \pm 853,31$, $n = 91$). Der Median betrug 44,15 cm³. Die Verteilung wird in Abbildung 20 verdeutlicht.

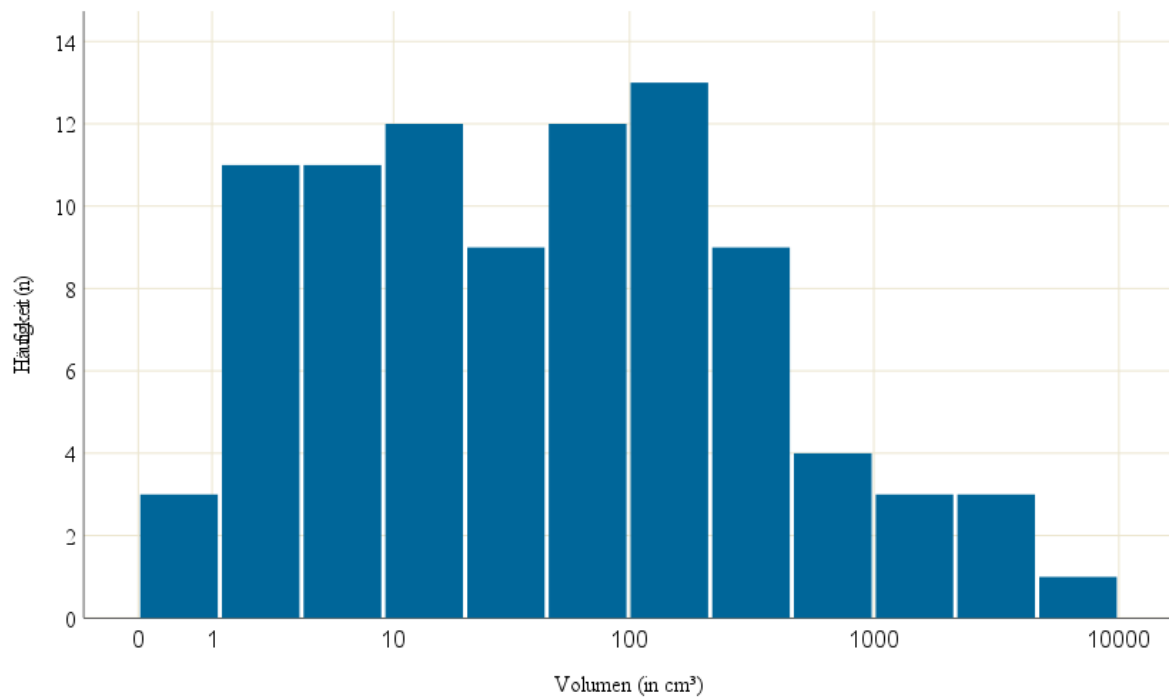


Abbildung 20: Histogramm zur Darstellung des Gesamtvolumens der Malformation(en) je Patient/Patientin, $n = 91$.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass die untersuchten Patienten/Patientinnen mit multifokalen venösen Malformationen in vorliegender Stichprobe im Durchschnitt ein größeres Gesamtvolumen hatten. Bei multifokalen Malformationen lag der Mittelwert bei $701,27 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 1072,98$, $n = 4$). Singuläre Malformationspatienten/-patientinnen hatten im Mittel ein Volumen von $301,24 \text{ cm}^3$ ($SD \pm 845,41$, $n = 87$).

Anhand der MRT-Befunde oder mithilfe des Tastbefunds bei der körperlichen Untersuchung konnten bei 42 Patienten/Patientinnen ein oder mehrere Phlebolithen nachgewiesen werden. Von diesen hatten 18 Personen eine Thrombophlebitis in der Anamnese angegeben.

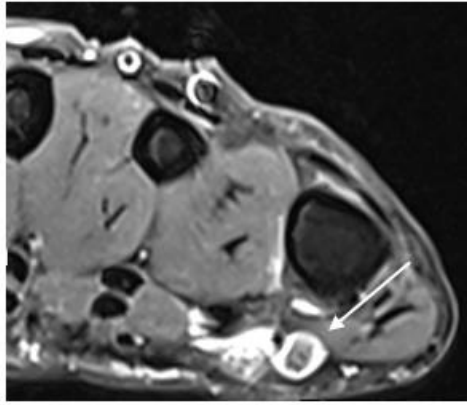


Abbildung 21: MRT der rechten Hand im Transversalschnitt, PD-gewichtete TSE mit FS, Darstellung eines Phlebolithen (Pfeil).

3.3 Klinische Aspekte der Krankheitsgeschichte

Im Folgenden wurde die klinische Präsentation der Erkrankung genauer analysiert.

3.3.1 Beschreibung der erstmalig aufgetretenen Symptomatik

Hierzu wurde zunächst das klinische Bild dokumentiert, das bei erstmaliger Manifestation der Erkrankung bestand.

3.3.1.1 Art und Zeitpunkt der Erstsymptomatik

90 (85,7%) Personen machten Angaben zur Klinik, mit der ihre Erkrankung erstmals symptomatisch wurde. Da bei einigen Patienten/Patientinnen die Erkrankung mit mehr als nur einem Symptom in Erscheinung trat, ergab sich eine Summe von 108 Erstsymptomen.

Dabei traten in 44 (40,7%) der 108 Fälle livide Hautverfärbungen auf, gefolgt von Schwellung in 41 (38%) und Schmerzen in 22 (20,4%) Fällen. Eine (0,9%) Person zeigte als Erstsymptomatik eine Blutung.

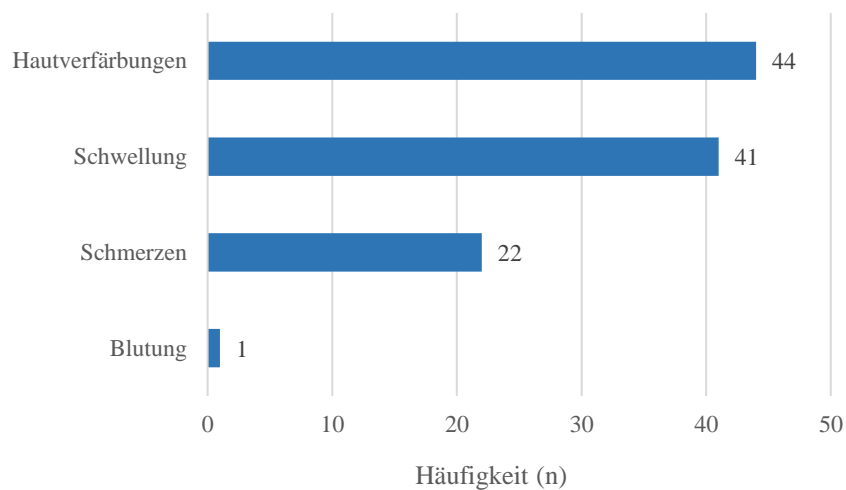


Abbildung 22: Art der Erstsymptomatik und Häufigkeit des Auftretens, $n = 108$.

93 (88,6%) der 105 Personen gaben ihr Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung an. Die Patienten/Patientinnen waren im Mittel bei erstmaligem Auftreten der Gefäßmalformation 7,59 Jahre alt ($SD \pm 12,45$, $n = 93$). Die Altersspanne erstreckte sich von null bis 49 Jahre, allerdings waren mehr als 50% der Betroffenen jünger als ein Jahr ($Mdn = 0,00$), wie in Abbildung 23 und 24 dargestellt ist.

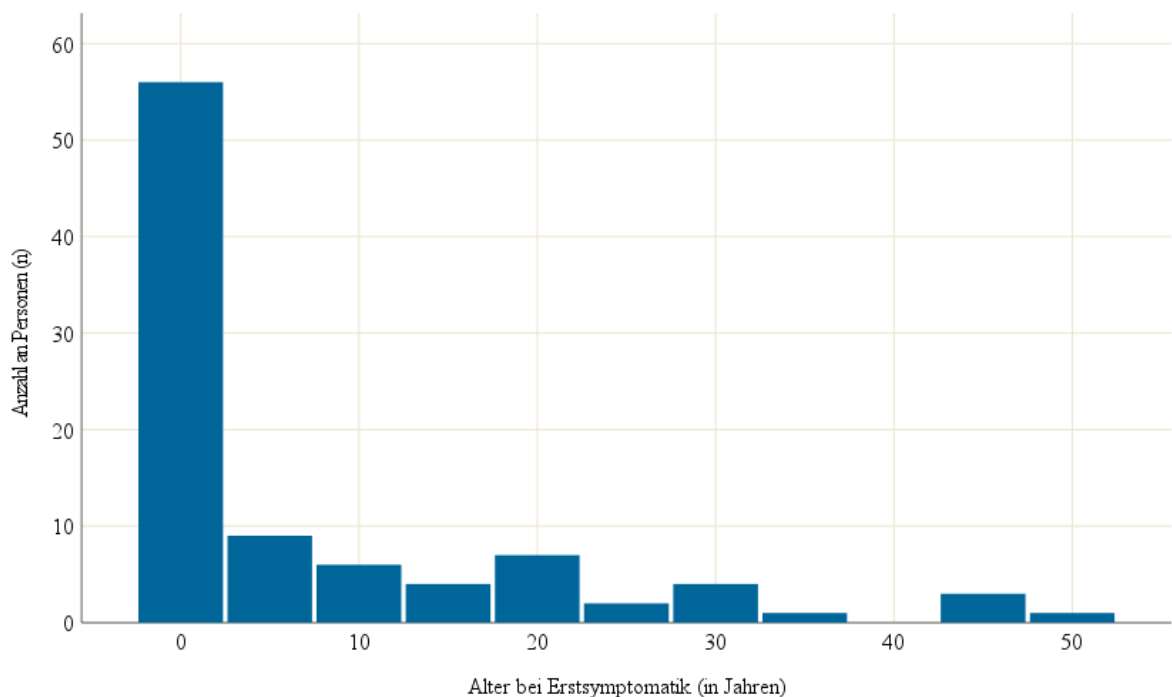


Abbildung 23: Altersverteilung der untersuchten Patienten/Patientinnen bei Erstsymptomatik, $n = 93$.

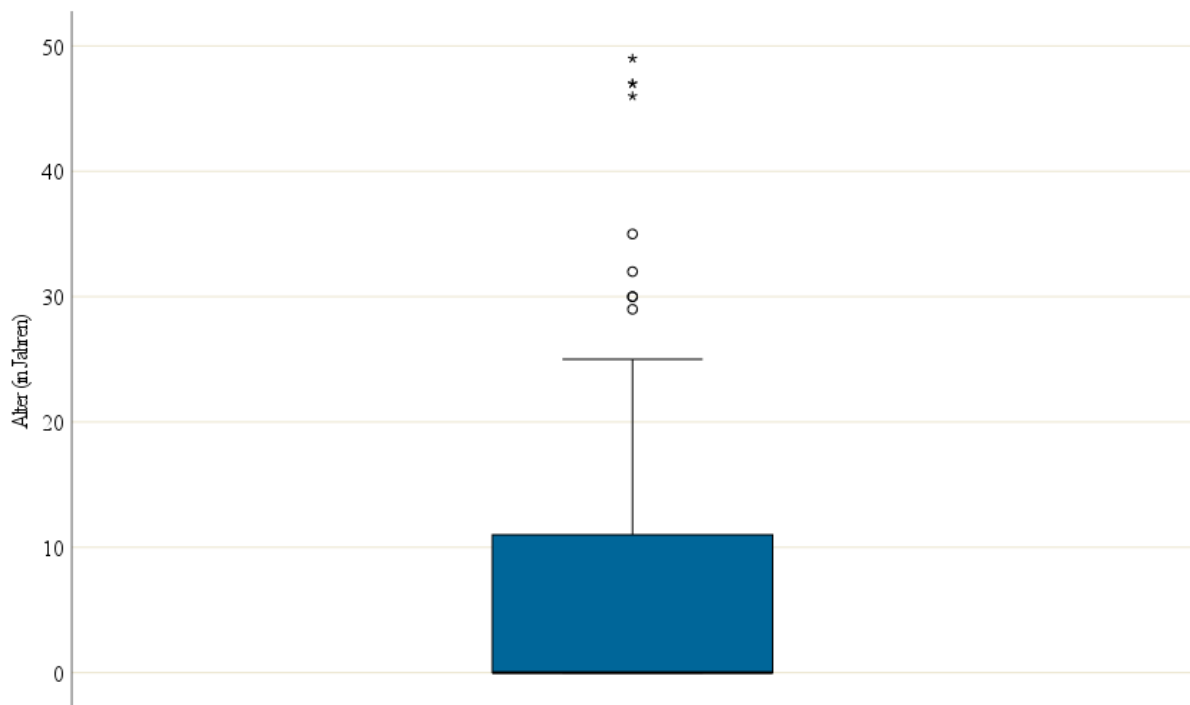


Abbildung 24: Box-Plot zur Darstellung der Verteilung des Alters bei Ersterscheinung in Jahren, $n = 93$.

3.3.1.2 Vergleich des Alters bei Ersterscheinung von Patienten/Patientinnen mit singulären und multifokalen Malformationsläsionen

Als Nächstes wurden Patienten/Patientinnen mit singulären und multifokalen Malformationserscheinungen hinsichtlich der Ersterscheinungszeitpunkte verglichen. Von den 93 Patienten/Patientinnen, die ihr Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung angaben, wiesen 85 eine singuläre Malformationsläsion auf und acht Personen multifokale Läsionen. Bei alleiniger Betrachtung der Personen mit singulären venösen Malformationsläsionen zeigte sich bei erstmaligem Auftreten von Symptomen ein Durchschnittsalter von 8,02 Jahren und ein Median von 0,00 Jahren ($SD \pm 12,883$, $R = 0 - 49$, $n = 85$). Personen, die im Verlauf ein multifokales Bild entwickelten, waren im Durchschnitt bei Auftreten der ersten Symptome 3,00 Jahre alt mit einem Median von 0,5 Jahren ($SD \pm 4,209$, $R = 1 - 11$, $n = 8$). Beide Verläufe sind in Abbildung 25 dargestellt. Aufgrund der stark unterschiedlichen Gruppengrößen wurde zum Vergleich des Alters bei Ersterscheinung der beiden Fraktionen ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($U(n(\text{multifokal}) = 8, n(\text{nicht multifokal}) = 85) = 323,00$, $z = -0,26$, $p = 0,795$).

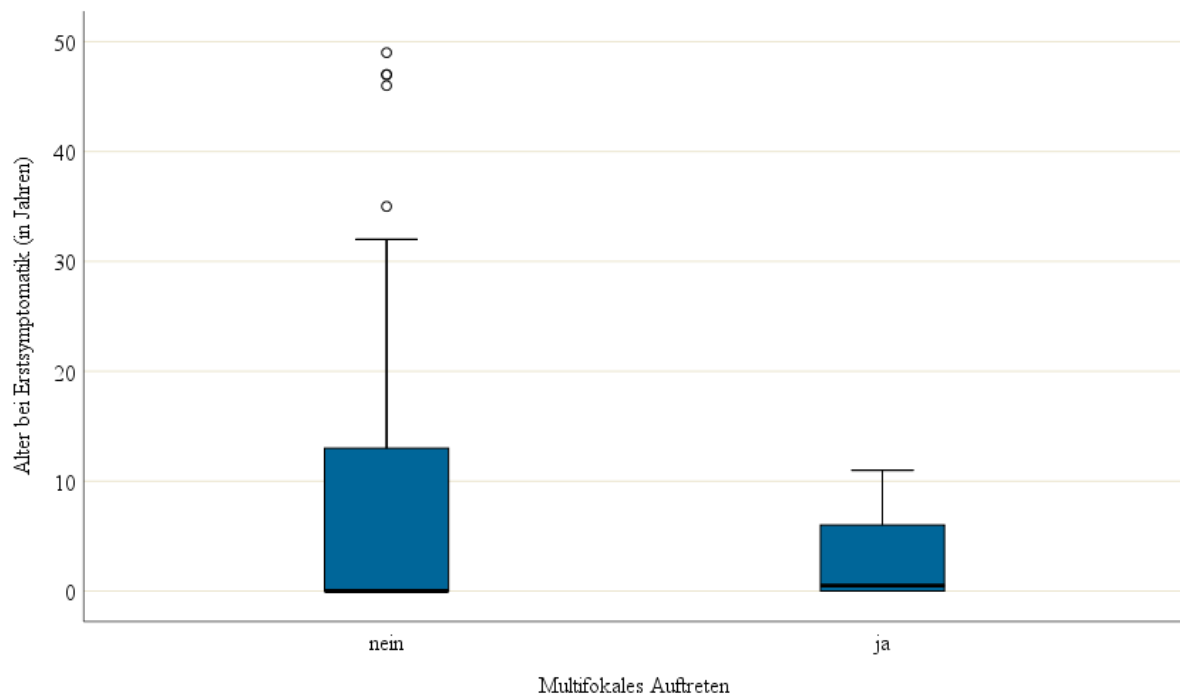


Abbildung 25: Vergleich des Alters zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik bei Patienten/Patientinnen mit und ohne multifokalen Befund, $n(\text{multifokal}) = 8$, $n(\text{nicht-multifokal}) = 85$.

3.3.1.3 Vergleich des Alters bei Erstsymptomatik von Personen mit und ohne Verfärbung der Haut als Erstsymptom

Des Weiteren wurde das Erstsymptomatikalalter von Patienten/Patientinnen, die als erstes Symptom eine livide Hautverfärbung zeigten, den Patienten/Patientinnen mit anderem Erstsymptom gegenübergestellt. Da eine ähnliche Stichprobengröße vorlag, wurde zum Vergleich der Mittelwerte ein t-Test durchgeführt. Dieser zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten/Patientinnen mit verändertem Hautkolorit als erstes Symptom ($M = 2,30$, $SD \pm 8,08$, $n = 43$) und Betroffenen mit jeglichem anderem Erstsymptom ($M = 14,21$, $SD \pm 14,02$, $n = 42$); $t(65,22) = 4,79$, $p = 0,00$. Das Alter von Patienten/Patientinnen mit Verfärbung der Haut als Erstsymptomatik war durchschnittlich signifikant niedriger als das von Personen mit anderem Erstsymptom.

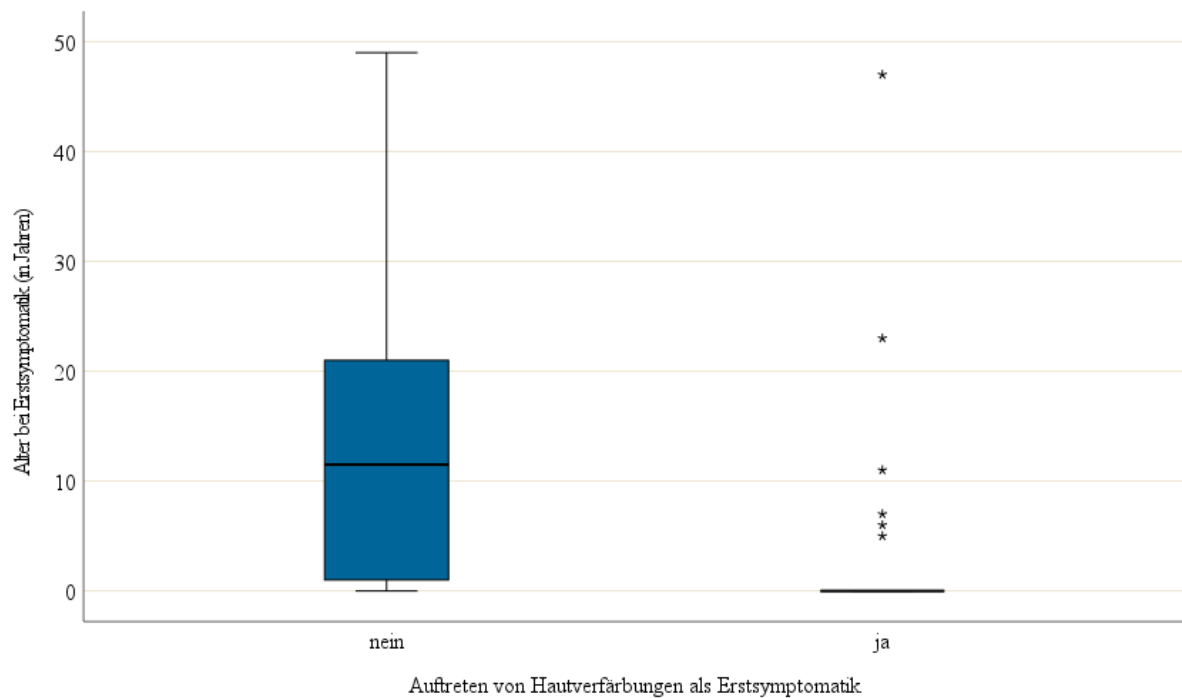


Abbildung 26: Vergleich des Alters zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik bei Patienten/Patientinnen mit ($n = 43$) und ohne ($n = 42$) livider Hautverfärbung als erstes Symptom.

3.3.2 Klinische Symptome und Komplikationen im Verlauf

Im nächsten Abschnitt wurden die Symptome, die im weiteren Krankheitsverlauf auftraten analysiert.

3.3.2.1 Art der der klinischen Symptome im Verlauf

Von 101 (96,2%) Patienten/Patientinnen konnten die Beschwerden während der gesamten Krankheitsgeschichte bis zum Datenerhebungszeitpunkt erfasst werden. Hierbei wiesen die eingeschlossenen Patienten/Patientinnen eine unterschiedliche Anzahl an Symptomen auf (vgl. Abbildung 27).

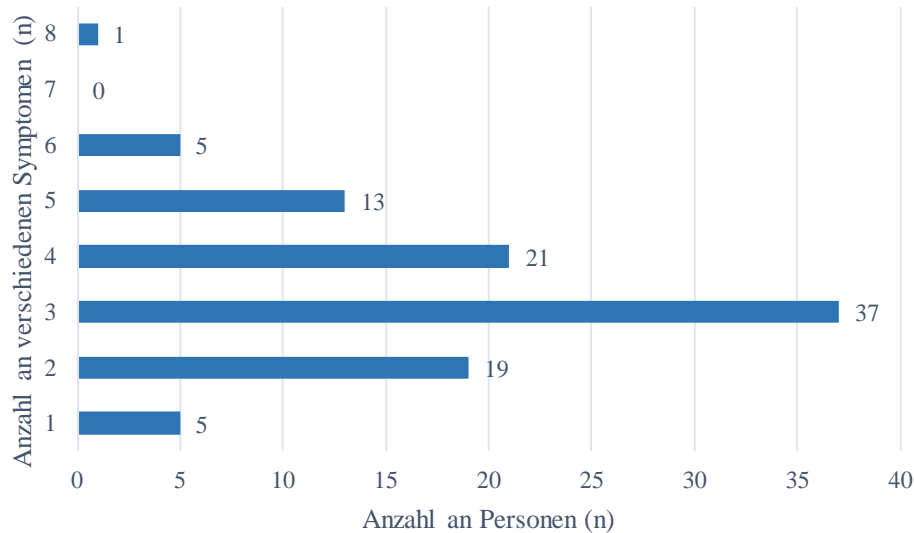


Abbildung 27: Anzahl verschiedener Symptome pro Person, $n = 101$.

Insgesamt traten bei 101 Patienten/Patientinnen 341 Symptome auf, wobei anzumerken ist, dass das Symptom Längendifferenz der Extremitäten ausschließlich bei Erkrankten mit Malformationen an den Extremitäten auftrat und nur 66 der 105 Untersuchten mindestens eine Malformation an einer Extremität aufwiesen. Von den 13 Patienten/Patientinnen mit Längendifferenz einer Extremität, zeigten vier eine Verlängerung der betroffenen Seite, sechs eine Verkürzung der betroffenen Seite und bei drei Personen war eine Angabe diesbezüglich nicht möglich. In Abbildung 28 wurden die Häufigkeiten der verschiedenen Symptome dargestellt.

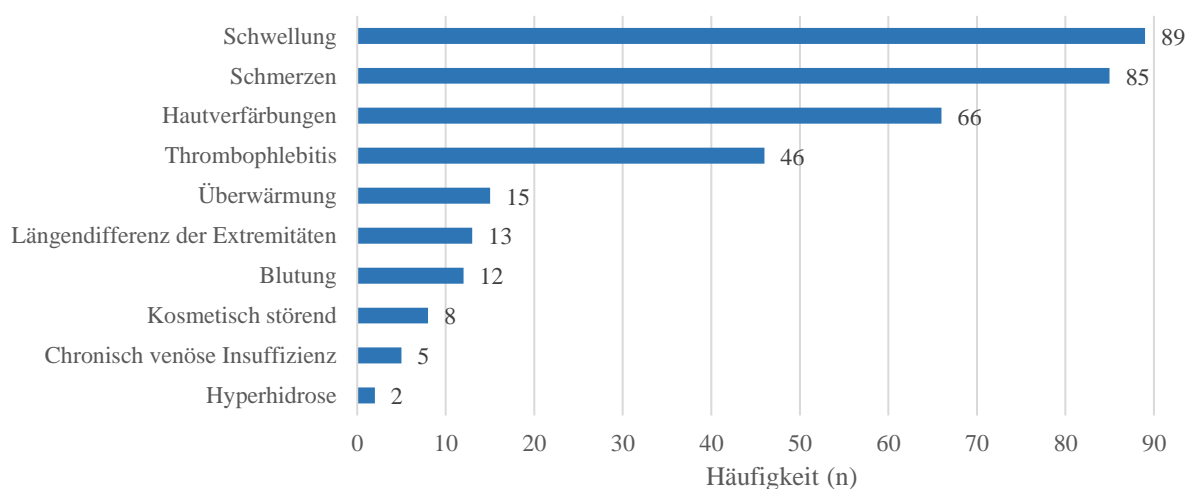


Abbildung 28: Häufigkeit der verschiedenen Symptome im dokumentierten Krankheitsverlauf, $n = 341$.

3.3.2.2 Natürliche Komplikationen durch die Erkrankung

Weiterhin wurde nach Komplikationen und Begleiterscheinungen im natürlichen Krankheitsverlauf gesucht. Von den 105 erfassten Personen erlitten 36 (34,3%) Erkrankte mindestens eine Komplikation. Einen komplikationslosen Verlauf hatten 66 (62,9%) Personen und diesbezüglich nicht befragt wurden drei (2,8%) Betroffene. Von den 36 Patienten/Patientinnen mit Begleiterscheinungen wiesen 25 nur eine, acht Personen zwei und jeweils eine Person drei, vier oder fünf Komplikationen auf.

Insgesamt ergab sich also eine Menge von 53 Komplikationen verteilt auf 36 Erkrankte. Von den 36 Personen mit Komplikationen hatten 12 (33,3%) eine singuläre Malformation im Kopf-Hals-Bereich (vgl. Abbildung 29).

Drei Personen mussten sich aufgrund einer aufgetretenen Komplikation einem operativen Verfahren unterziehen. Zwei Patienten/Patientinnen ließen aufgrund einer ausgeprägten Spitzfußstellung eine Achillessehnenverlängerung durchführen und eine Person im Zuge einer einschränkenden Muskelkontraktur eine Tenotomie.

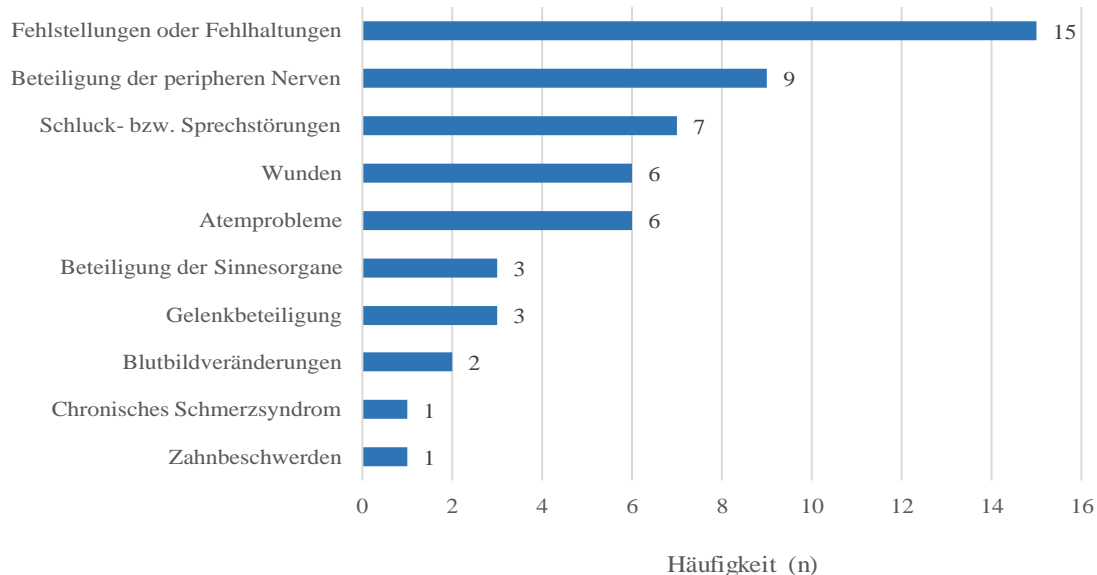
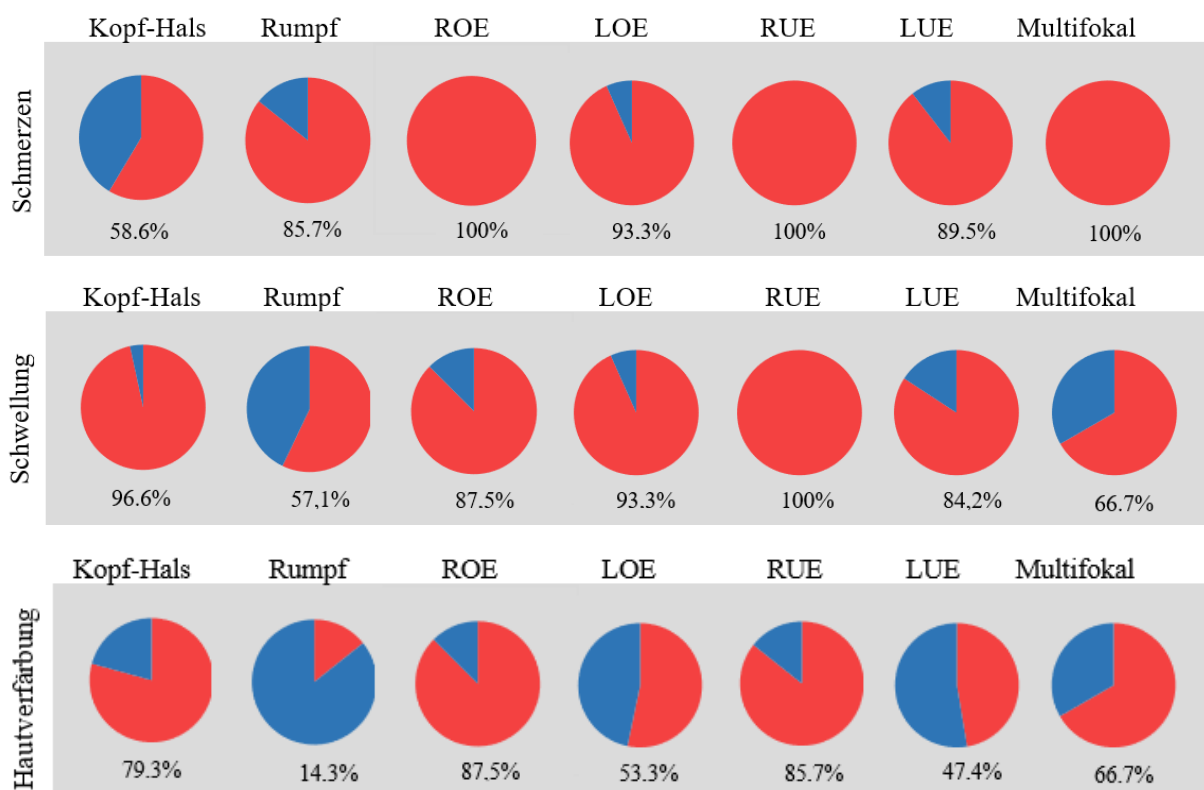


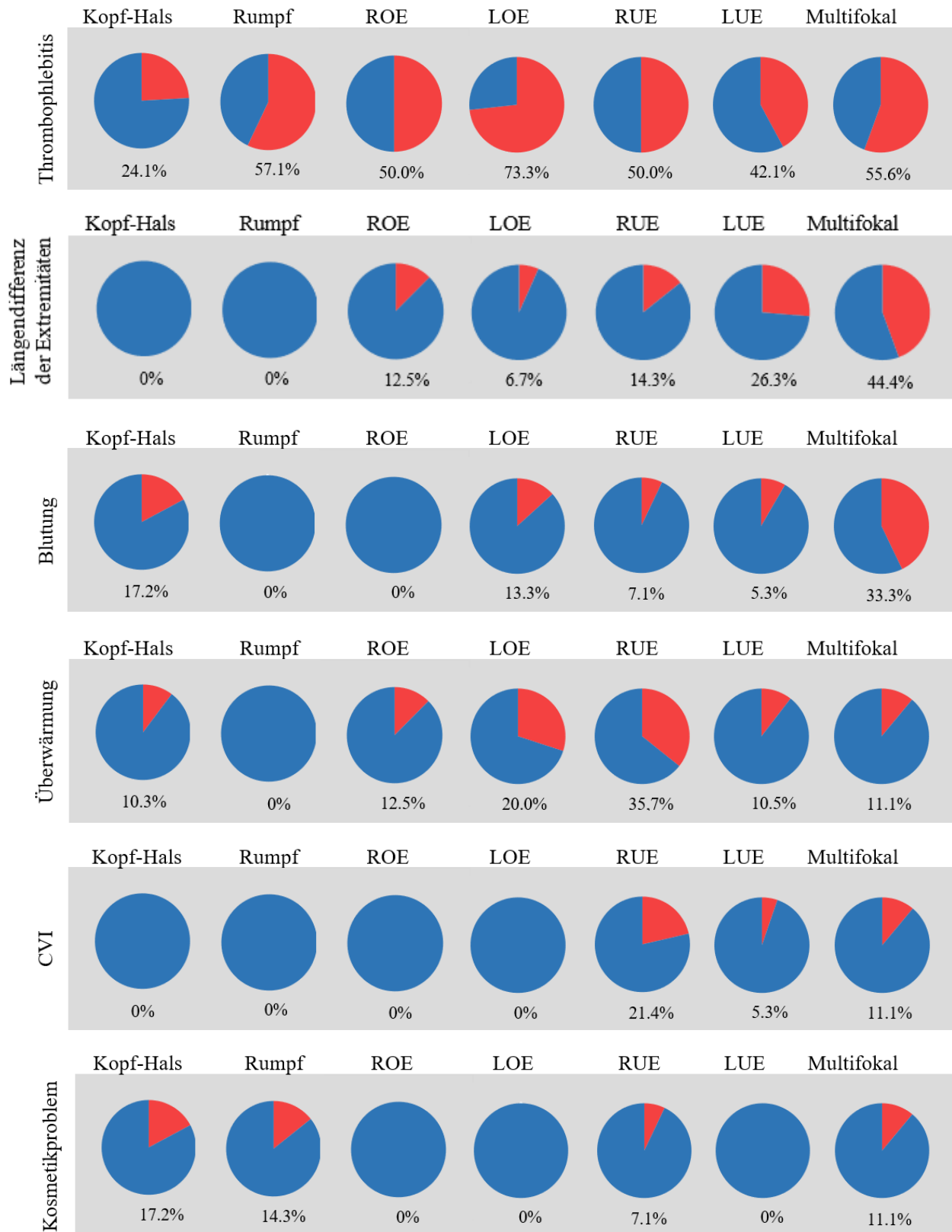
Abbildung 29: Häufigkeiten und Arten von Komplikationen im natürlichen Krankheitsverlauf, $n = 53$.

Am häufigsten kam es zu Fehlstellungen oder Fehlhaltungen (n = 15). Acht dieser 15 Betroffenen litten unter einer Skoliose. Weiterhin war die Beteiligung der peripheren Nerven eine häufige Komplikation (n = 9). Atemprobleme, Schluck- bzw. Sprechstörungen und die Beteiligung der Sinnesorgane traten bei Personen mit Malformationsläsionen des Kopf-Hals-Bereichs auf. Zu Wunden zählten zum einen rezidivierende Bissverletzungen durch Malformationsläsionen im Mundbereich, zum anderen die Entwicklung von Ulcera. An Blutbildveränderungen zeigte sich eine chronische Anämie sowie eine disseminierte intravasale Gerinnung.

3.3.2.3 Zusammenhang von Lokalisation und Symptomausprägung

Bei 101 der 105 Patienten/Patientinnen waren sowohl die Lokalisation als auch die Symptomatik der Malformationsläsionen bekannt. Abbildung 30 zeigt detailliert, welche Symptome in welchen Körperregionen bevorzugt auftraten. Personen mit multifokalen Malformationsläsionen wurden hierfür separat betrachtet.





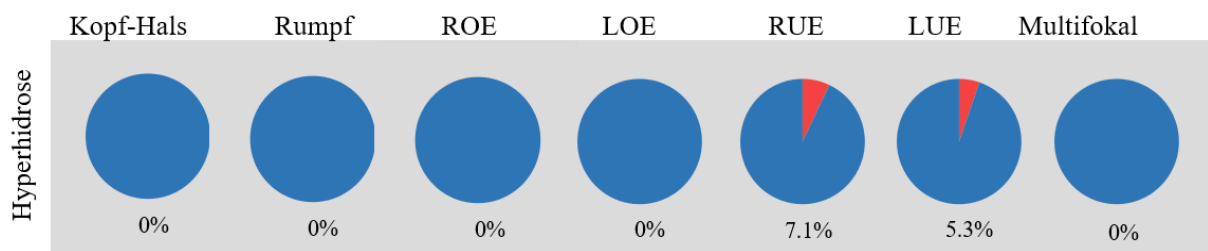


Abbildung 30: Anteil an Personen mit jeweiliger Symptomatik (rot) und ohne jeweilige Symptomatik (blau) an der Gesamtzahl der Personen mit Malformation der jeweiligen Lokalisation, n (Kopf-Hals) = 29, n (Rumpf) = 7, n (ROE) = 8, n (LOE) = 15, n (RUE) = 14, n (LUE) = 19, n (Multifokal) = 9; ROE = Rechte obere Extremität, LOE = Linke obere Extremität, RUE = Rechte untere Extremität, LUE = Linke untere Extremität, CVI = Chronisch venöse Insuffizienz.

3.3.2.4 Zusammenhang von Volumen und Symptomausprägung

Für die nachfolgende Analyse erfolgte eine Einteilung der Malformationen in solche mit Volumina $<100\text{cm}^3$ und $>100\text{cm}^3$. Von den 91 Personen mit bekanntem Volumen, wiesen 58 (63,7%) eine Malformationslast $<100\text{cm}^3$ und 33 (36,3%) Patienten/Patientinnen $>100\text{cm}^3$ auf. Abbildung 31 zeigt eine Übersicht über die prozentuale Symptomverteilung von Patienten/Patientinnen mit Malformationsvolumina größer und kleiner 100cm^3 .

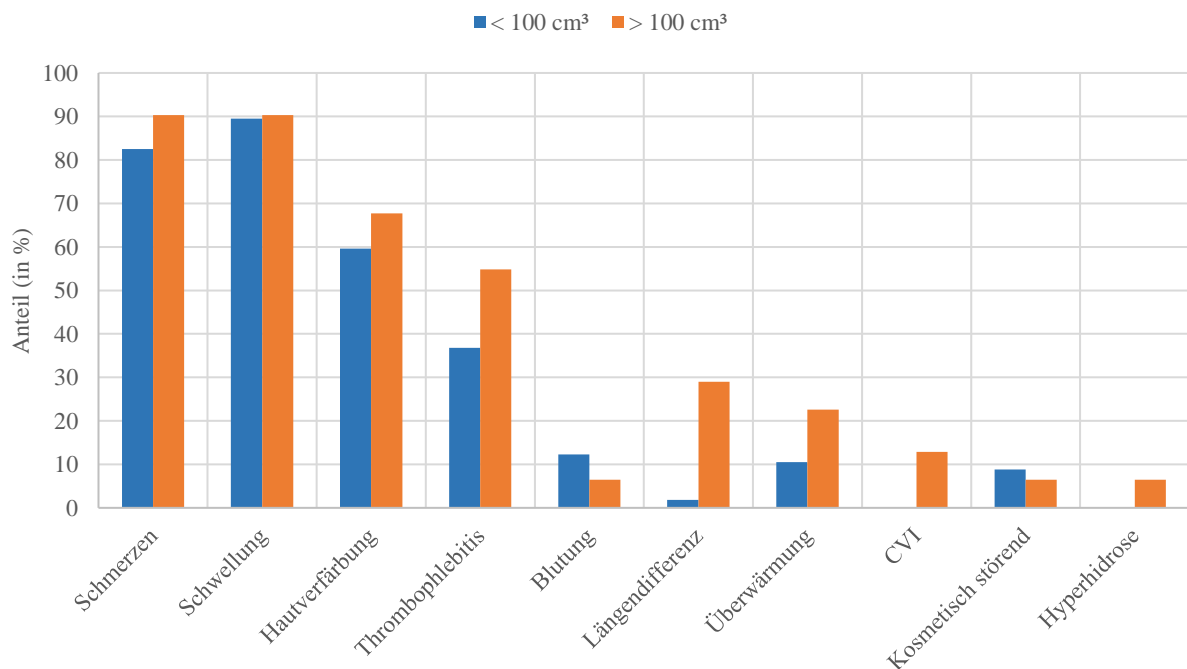


Abbildung 31: Vergleichende Darstellung des Anteils an Personen mit bestimmter Symptomatik je nach Malformationsvolumen; n ($<100\text{cm}^3$) = 58, n ($>100\text{cm}^3$) = 33.

Um herauszufinden, ob das Volumen der Malformationen einen Einfluss auf die Anzahl der Symptome hatte, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Volumens auf die Anzahl der auftretenden Symptome ($R^2 = 0,142$, $F(1, 86) = 14,24$, $p < 0,001$). Je größer das Volumen der Läsion war, desto mehr Symptome traten auf ($\beta = 0,001$, $p < 0,001$). Der Zusammenhang wird in Abbildung 32 verdeutlicht.

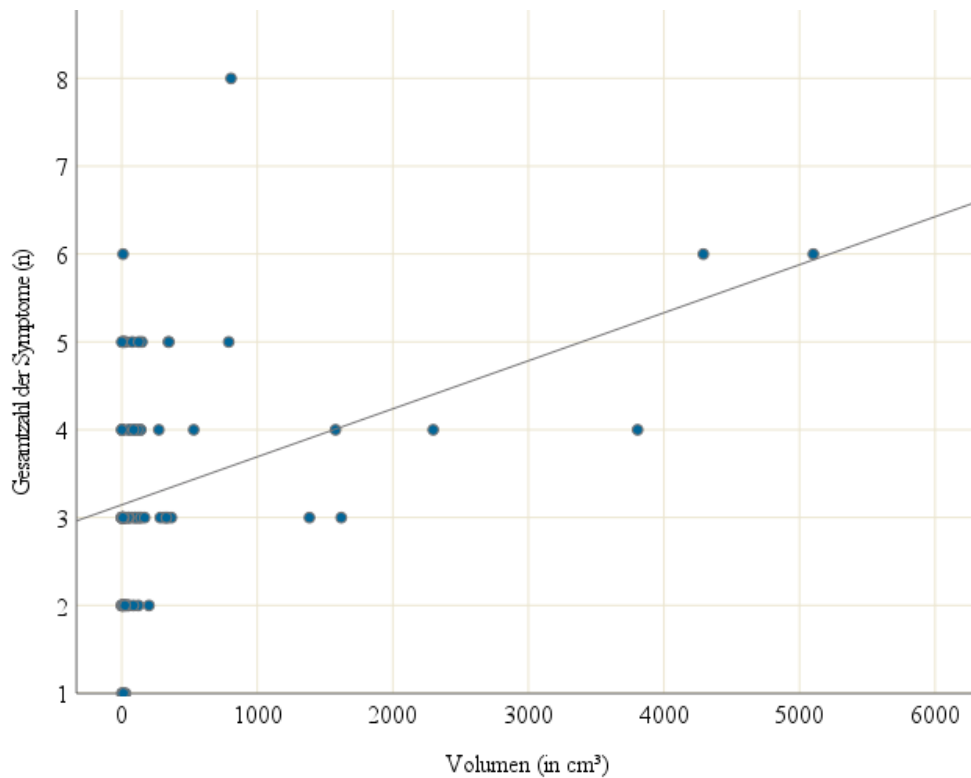


Abbildung 32: Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Abhängigkeit der Gesamtzahl der Symptome vom Volumen der VM, $n = 88$; VM = Venöse Malformation.

3.3.2.5 Thrombophlebitisassoziierte Faktoren

Da die Thrombophlebitis eine unter Umständen folgenschwere Krankheitserscheinung für die Betroffenen darstellt, wurde im Folgenden nach Zusammenhängen dieses Phänomens mit verschiedenen Befundkonstellationen gesucht. Dafür wurden eine intramuskuläre und intraossäre Lage sowie das Geschlecht auf eine Assoziation mit dem Auftreten einer Thrombophlebitis untersucht. Hierfür wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

In vorliegender Stichprobe war kein statistisch signifikanter Zusammenhang von intramuskulärer Beteiligung und Auftreten einer Thrombophlebitis zu beobachten ($\chi^2(1, N = 93) = 1,53$, $p = 0,216$). Ein Zusammenhang von Thrombophlebitiden und einem bestimmten

Geschlecht konnte ebenso nicht entdeckt werden ($\chi^2 (1, N = 101) = 0,73, p = 0,392$). Im Gegensatz dazu war eine statistisch signifikante Assoziation von intraossärer Beteiligung und dem Auftreten einer Thrombophlebitis festzustellen ($\chi^2 (1, N = 94) = 4,35, p = 0,037$). Zusammenfassend sind die Ergebnisse in Tabelle 5 dargestellt.

Untersuchter Faktor	Stichprobengröße n	χ^2	p-Wert
Intramuskuläre Beteiligung	93	1,53	0,216
Intraossäre Beteiligung	94	4,35	0,037
Geschlecht	101	0,73	0,392

Tabelle 5: Auftreten von Thrombophlebitiden in Abhängigkeit möglicher Thrombophlebitis-assoziiierter Faktoren (Chi-Quadrat-Test).

3.4 Triggerfaktoren

Zuletzt wurden potentielle Triggerfaktoren einer erstauftretenden oder bestehenden Symptomatik evaluiert.

3.4.1 Triggerfaktoren für die Erstsymptomatik

Bei den häufigsten Erstsymptomen handelte es sich in 44 Fällen um livide Hautverfärbung, in 41 Fällen um Schwellung und in 22 Fällen um Schmerzen. Der Lebensabschnitt bei Erstmanifestation der Erkrankung wurde von 98 Patienten/Patientinnen angegeben (vgl. Abbildung 33). 57 (58,2%) Patienten/Patientinnen waren bei Erstmanifestation der Erkrankung jünger als ein Jahr, zwei (2%) 1-2 Jahre, fünf (5,1%) 3-5 Jahre, fünf (5,1%) 6-9 Jahre, elf (11,2%) 10-17 Jahre, 13 (13,3%) 18-35 Jahre und vier (4,1%) älter als 36 Jahre.

Insgesamt berichteten 13 (13,3%) der 98 Patienten/Patientinnen von einem nachvollziehbaren Triggerfaktor für Erstsymptome ihrer Malformationserkrankung. 85 (86,7%) Personen gaben keinen expliziten Trigger an. Die Trigger, von denen die 13 Patienten/Patientinnen berichteten, lösten in zwei Fällen eine Erstsymptomatik in der frühen Kindheit, in fünf Fällen in der Pubertät, in drei Fällen im frühen Erwachsenenalter und in drei Fällen im mittleren Erwachsenenalter aus.

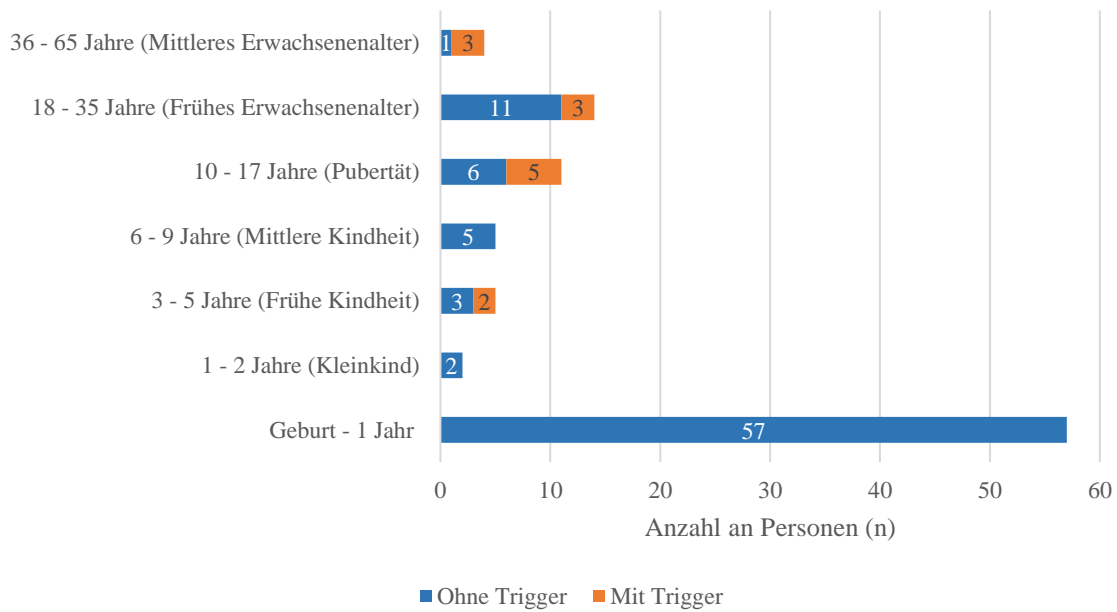


Abbildung 33: Lebensabschnitt bei Erstsymptomatik mit Darstellung der Triggerbeteiligung, n = 98.

Neben dem Lebensabschnitt wurden außerdem die Art der getriggerten Symptome sowie die betroffenen Körperregionen ermittelt. Abbildung 34 zeigt eine Übersicht über diese Resultate. Schmerzen und Schwellung waren die am häufigsten getriggerten Erstsymptome, gefolgt von Hautverfärbungen. Außerdem zeigten sich vor allem die Extremitäten betroffen.

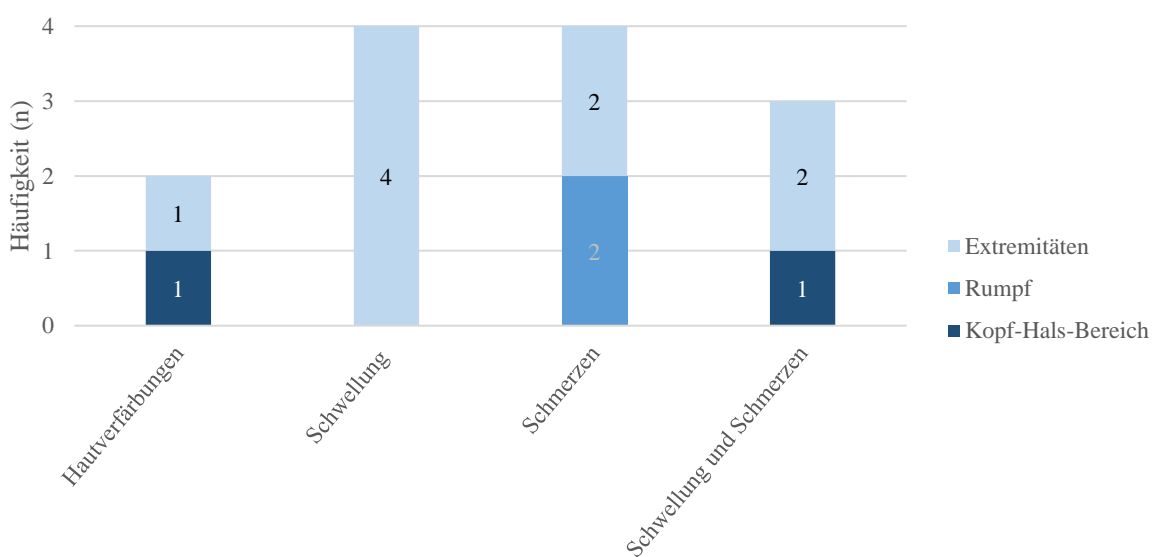


Abbildung 34: Art der Symptome und Lage des Malformationskisses bei getriggelter Erstsymptomatik, n = 13.

Insgesamt konnten 13 Triggerfaktoren beim Auftreten des ersten Krankheitssymptoms ermittelt werden (vgl. Abbildung 35). Eine Person gab explizit einen Zusammenhang zwischen dem Beginn der Symptomatik und dem Eintritt in die Pubertät an. Zwei Patientinnen stellten die Schwangerschaft als auslösendes Ereignis dar. Bei der einen Betroffenen begannen bereits während der Schwangerschaft die Beschwerden, bei der anderen erst nach der Geburt. Am häufigsten ($n = 7$) wurden Traumata als Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich gemacht. Die Verletzungen reichten von einfachen Anpralltraumata während sportlichen Tätigkeiten, bis hin zu Alltagsunfällen und Frakturen. Zwei dieser sieben Personen wurden im Zuge ihrer Verletzung behandelt. Eine Person erhielt eine Ruhigstellung mittels Gipsschiene und die andere eine operative Versorgung. Fast alle Verletzungen betrafen die Extremitäten mit Ausnahme von einem Betroffenen, bei welchem es zu einer Fraktur des Kiefers kam. Eine weitere Patientin berichtete vom Auftreten einer venösen Malformation am unteren Rücken nach einer Operation. Weitere Auslöser, wie Kälte- und Stromexposition wurden im Rahmen der Berufsausübung bei zwei Erkrankten beobachtet. Neun (69,2%) der 13 Patienten/Patientinnen, die vom Auftreten eines Triggers berichteten, waren männlich und vier (30,8%) weiblich.

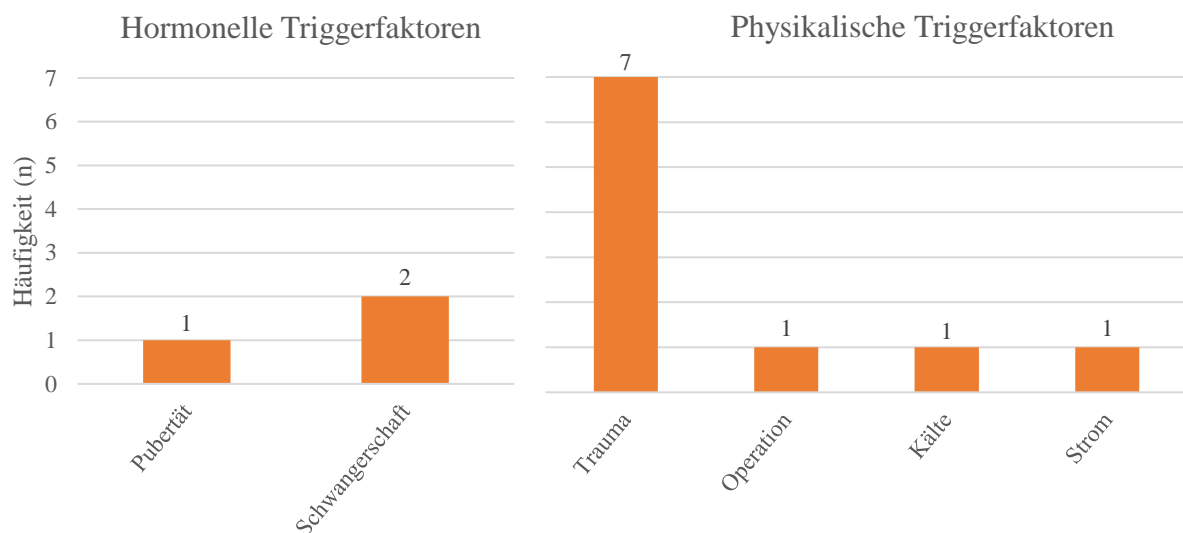


Abbildung 35: Auflistung von Häufigkeit und Art der Triggerfaktoren bei Erstsymptomatik, $n = 13$.

3.4.2 Triggerfaktoren zeitlich limitierter Beschwerdeverschlechterung

Bei 101 der 105 Patienten/Patientinnen wurden Triggerfaktoren für kurzfristig andauernde, reversible Symptomverschlechterungen erhoben. Da manche Erkrankte von mehreren Einflussfaktoren berichteten, ergab sich eine Gesamtsumme von 134 Triggerfaktoren. 37 Personen berichteten von einer Temperaturabhängigkeit der Beschwerden. Die bestehende Symptomatik hätte sich bei 26 durch Wärme und bei elf Erkrankten durch Kälte verschlechtert. Fünf Personen gaben eine Verschlimmerung der Symptome bei Auftreten einer Infektion und 55 eine Intensivierung der Beschwerden bei körperlicher Belastung an. Bei drei Personen kam es durch eine Immobilisation zu einer Beschwerdeexazerbation. 34 Patienten/Patientinnen erkannten eine Abhängigkeit der Symptome von der zirkadianen Rhythmik. Diese Triggerfaktoren werden nochmals in Abbildung 36 dargestellt.

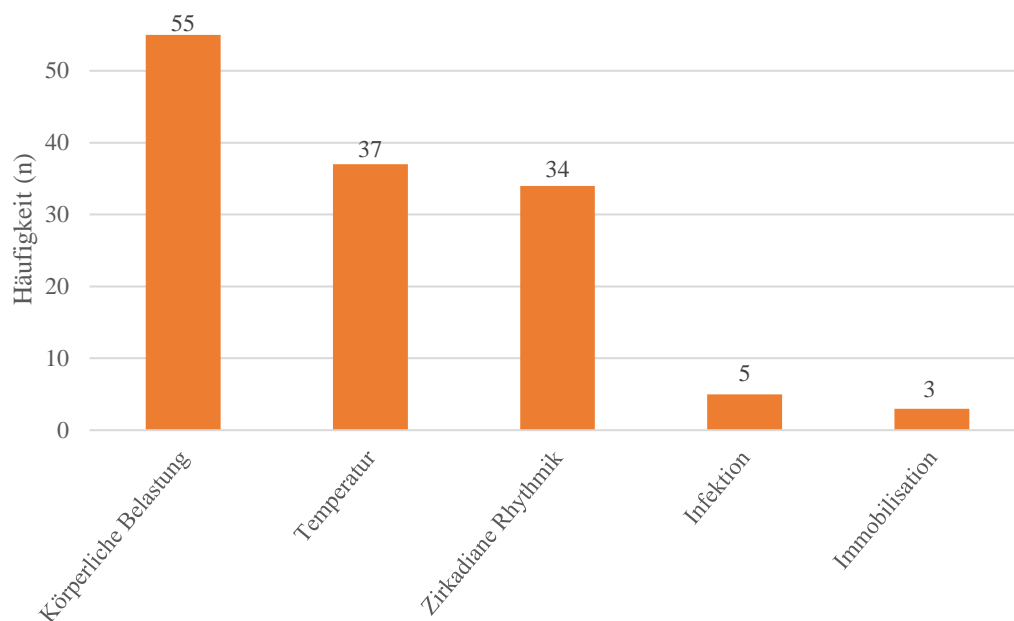


Abbildung 36: Art und Häufigkeit von Triggern einer zeitlich limitierten Beschwerdeverschlechterung, n = 134.

Bei den 34 Patienten/Patientinnen, die eine Abhängigkeit von der zirkadianen Rhythmik beobachteten, wurde sowohl die Lokalisation der betroffenen Malformationsläsion festgehalten, als auch die Tageszeit, bei der sich der Befund verbesserte oder verschlechterte. Da jede Läsion einzeln betrachtet wurde und manche Patienten/Patientinnen ein multifokales Auftreten aufwiesen, wurden insgesamt 39 Malformationsläsionen beeinflusst. Insgesamt berichteten 19 Personen von einer Besserung morgens, davon 14 mit einer Malformationsläsion

im Bereich der unteren Extremitäten. 17 Patienten/Patientinnen erfuhren abends eine verbesserte Symptomatik, wobei die meisten hiervon die Malformation im Bereich der oberen Extremitäten aufwiesen.

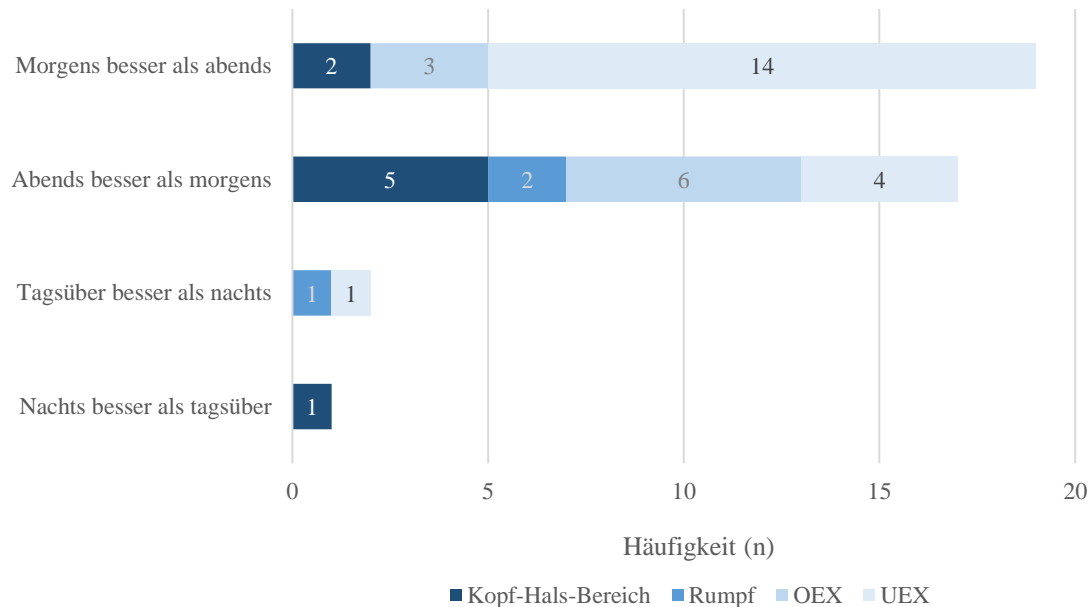


Abbildung 37: Art des Einflusses und Lokalisation der Malformationsläsionen, die von der zirkadianen Rhythmik beeinflusst wurden, $n = 39$, OEX = obere Extremität, UEX = untere Extremität.

3.4.3 Triggerfaktoren einer anhaltenden Symptomexazerbation

Von den 105 untersuchten Personen berichteten 60 (57,1%) über ein oder mehrere Akutereignisse ($n = 69$) in der Krankheitsgeschichte, nach denen es zu einer anhaltenden Verschlechterung des klinischen Befundes gekommen sei.

Abbildung 38 zeigt den Lebensabschnitt, in dem sich die Betroffenen zum Zeitpunkt dieser Befundverschlechterungen befanden. Gehäuft trat dies vor allem in der Pubertät mit einer Häufigkeit von 14, im frühen Erwachsenenalter mit einer Häufigkeit von 20 und im mittleren Erwachsenenalter mit einer Häufigkeit von 13 auf.

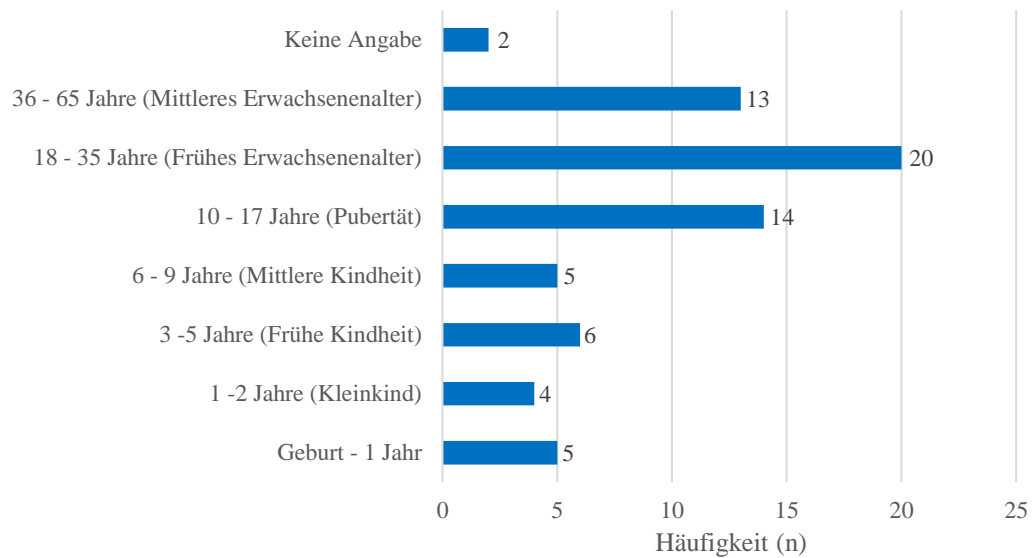


Abbildung 38: Lebensabschnitt beim Auftreten einer anhaltenden Symptomexazerbation, n = 69.

Für diese insgesamt 69 Akutereignisse mit konsekutiv anhaltender Befundverschlechterung konnten in 20 Fällen Triggerfaktoren identifiziert werden, in 49 Fällen nicht. Die Verteilung dieser auf die verschiedenen Altersstufen wird in Abbildung 39 dargestellt. Eine Symptomexazerbation, die durch einen Triggerfaktor ausgelöst wurde, trat in der frühen Kindheit, zwei in der mittleren Kindheit, vier in der Pubertät, acht im frühen Erwachsenenalter und drei im mittleren Erwachsenenalter auf. Bei zwei Ereignissen fehlte die Angabe zum Alter.

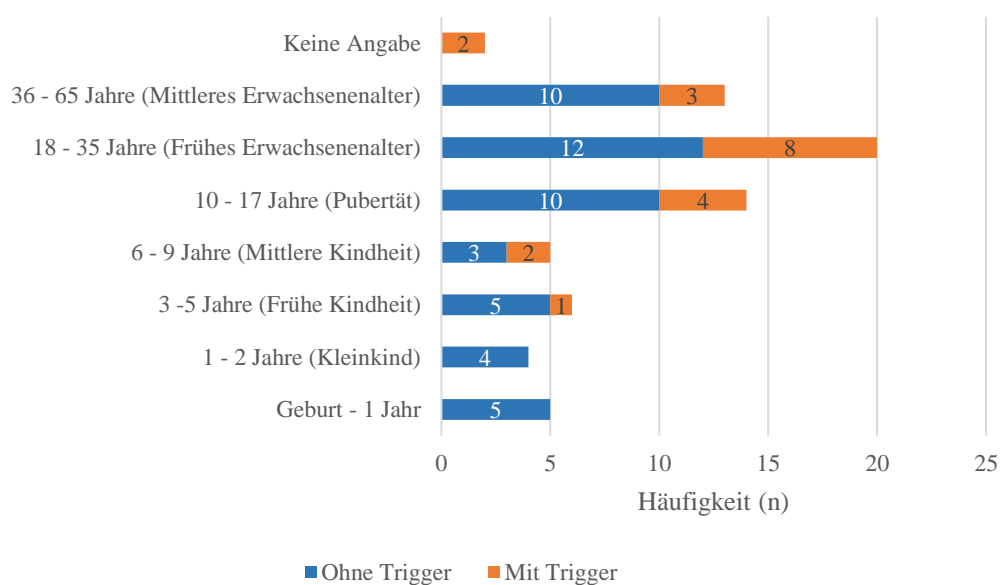


Abbildung 39: Lebensabschnitt bei Auftreten einer anhaltenden Symptomexazerbation mit oder ohne Trigger, n = 69.

Insgesamt konnten zwölf hormonelle Trigger sowie acht physikalische Trigger ermittelt werden. Diese werden in Abbildung 40 genauer dargestellt.

Drei Patienten/Patientinnen beobachteten eine Befundverschlechterung mit Beginn der Pubertät. Eine Schwangerschaft hatte Auswirkungen auf die venösen Malformationen von drei Patientinnen, so kam es entweder währenddessen oder nach der Geburt zu einer Verschlechterung. Weitere drei Patientinnen stellten einen Einfluss durch die Einnahme einer östrogenhaltigen Pille fest. Als Reaktion hierauf fand eine Umstellung auf eine Minipille statt. Eine weitere Patientin erfuhr im Rahmen einer Kinderwunschtherapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol eine deutliche Symptomverschlechterung.

Unter den physikalischen Triggerfaktoren fanden sich Traumata als Hauptursache. Lokale Verletzungen im Bereich der venösen Malformationen führten bei vier Personen zu einer Verschlimmerung der Beschwerden. Zuletzt ging aus der Anamnese zweier Betroffener eine längerfristige Auswirkung durch Temperatur hervor. Während eine Kälte- und Wärmeexposition oftmals zu einer kurzfristigen, reversiblen Symptombeeinflussung führte, zeigten zwei Erkrankte durch die Temperatureinwirkung eine andauernde Verschlechterung des Befundes auf. Eine mechanische Überlastung führte bei zwei Personen zu einer Symptomexazerbation.

Von den 20 Triggerfaktoren traten sieben (35%) bei männlichen Erkrankten und 13 (65%) bei weiblichen Personen auf.

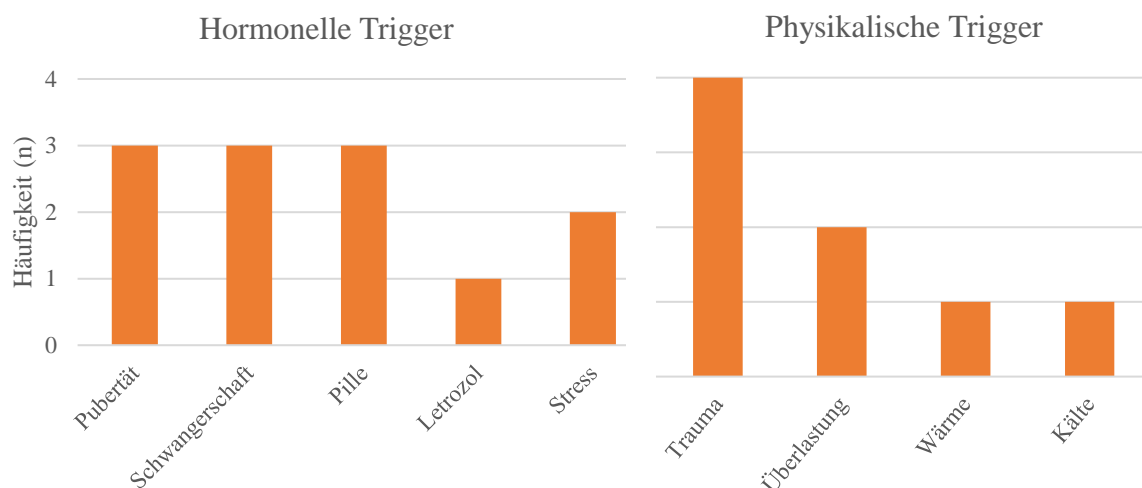


Abbildung 40: Häufigkeiten und Arten der eine anhaltende Symptomexazerbation auslösenden Trigger, n = 20.

4 Diskussion

Diese Dissertation beleuchtete den klinischen Verlauf von 105 Personen mit venösen Gefäßmalformationen, um neben einer allgemeinen Langzeitübersicht mögliche Einfluss- und Triggerfaktoren aus einer deskriptiv-retrospektiven Analyse eines ausreichend großen Patientenkollektivs abzuleiten. Aufgrund der Tatsache, dass bisher wenige Langzeitstudien zu bestehenden Symptomen, Einfluss- und Triggerfaktoren von venösen Gefäßmalformationen existieren, lag der Fokus dieser Arbeit auf dieser Fragestellung. Da venöse Gefäßmalformationen ein seltenes Krankheitsbild darstellen und meist Patienten/Patientinnen betroffen sind, die erst nach Jahren zur richtigen Diagnose gelangen und oftmals gut dokumentierte, längere Anamnesen bieten, erfolgte eine retrospektive Analyse mit genauer Aufarbeitung der genannten Daten.

In dieser Arbeit konnte herausgearbeitet werden, dass Ereignisse wie Erstsymptomatik und irreversible Beschwerdeverschlechterungen in 33 Fällen durch einen identifizierbaren und dokumentierten Triggerfaktor ausgelöst wurden. Diese ließen sich in physikalische und hormonelle Faktoren einteilen. Hormonelle Triggerfaktoren umfassten Pubertät, Einnahme der Pille, Schwangerschaft und Einnahme von Letrozol. Physikalische Faktoren waren Traumata, Operationen, extreme Temperaturverhältnisse, Überlastung und Stromunfall. Das Vorliegen von Triggerfaktoren als Auslöser einer anhaltenden Symptomverschlechterung trat häufiger bei weiblichen Betroffenen auf. Eine reversible Symptomverschlechterung wurde insgesamt 134 Mal durch die Einflussfaktoren körperliche Belastung, Temperatur, zirkadiane Rhythmik, Infektion und Immobilisation ausgelöst. Die Hauptsymptome im Langzeitkrankheitsverlauf waren rezidivierende Schwellungen, Schmerzen, Hautverfärbungen und Thrombophlebitiden. Die Häufigkeit der Symptome war hierbei unter anderem abhängig von der Lokalisation der Malformationsläsionen. Eine intraossäre Lage war häufiger mit dem Auftreten von Thrombophlebitiden assoziiert. Die Qualität und Häufigkeit der Symptomatik erwies sich als volumenabhängig. Zwischen dem Auftreten der Erstsymptomatik (mittleres Alter 7,6 Jahre) und der Diagnosestellung vergingen im Mittel 15 Jahre. Das Alter bei Erstsymptomatik war bei Patienten/Patientinnen mit Hautverfärbungen als Erstsymptom signifikant niedriger als bei Erkrankten mit anderem Erstsymptom.

Nach Auswertung der Personenstammdaten, hierunter Geschlecht, Alter und Vorliegen anderer Vorerkrankungen ergab sich, analog zu Studien der aktuellen Literatur, wie beispielsweise von Garzon et al., grundsätzlich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (44). In der eigenen Arbeit wurden 56 (53,3%) Männer und 49 (46,7%) Frauen in die finale Auswertung eingeschlossen. Auch das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten/Patientinnen mit 29 Jahren und einer Spanne von einem Jahr bis zu 63 Jahren deckt sich mit Ergebnissen von Mazoyer et al. In dieser Studie waren die Betroffenen im Durchschnitt 27 Jahre alt (45). Die Ergebnisse betonen, dass an einem spezialisierten Zentrum für Gefäßmalformationen eine angepasste individuelle Vorgehensweise in der Versorgung von Säuglingen, Kleinkindern, Jugendlichen und Erwachsenen gleichermaßen gegeben sein muss, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten. Hinsichtlich des Vorliegens anderer Grunderkrankungen ergaben die Ergebnisse der eigenen Arbeit, dass 59 Personen keine und 43 Patienten/Patientinnen mindestens eine weitere Vorerkrankung aufwiesen. Dies ist mutmaßlich durch das junge Durchschnittsalter der Erkrankten bedingt. Die häufigsten Grunderkrankungen waren endokrine Erkrankungen, gefolgt von Allergien, pulmonale und dermatologische Erkrankungen, psychische und neurologische Erkrankungen sowie gastrointestinale und hepatische Erkrankungen. Generell gibt es keine publizierten Studien, die einen Zusammenhang von venösen Gefäßmalformationen mit anderen Erkrankungen primär thematisieren. Eine Assoziation der Malformationserkrankung mit anderen Grundleiden konnte in der eigenen Stichprobe nicht verifiziert werden. Allerdings sind Folgeerkrankungen, insbesondere psychischer Natur, für Patienten/Patientinnen mit Gefäßmalformationen in der Literatur belegt (46). Ängste, Stress, ein negatives Selbstbild, ein niedriges Selbstwertgefühl, sowie Mobbing sind einige der psychischen Belastungen, mit denen Erkrankte konfrontiert werden (47). Man kann davon ausgehen, dass Patienten/Patientinnen in Folge der psychischen Auswirkungen, aber auch aufgrund der Symptomatik einem höheren Stresslevel ausgesetzt sind, was wiederum zu weiteren Folgeerkrankungen (z.B. Hautproblemen, Reizdarmsyndrom, etc.) führen kann. Wie bereits in der Einleitung erörtert, kann beim Auftreten von venösen Malformationen eine familiäre Vererbung vorliegen, auch wenn die meisten vaskulären Malformationen sporadisch ohne familiäre Vorgeschichte auftreten (13, 48). Von den 78 zur Familienanamnese befragten Patienten/Patientinnen, berichteten drei Personen mit singulärer Malformationsläsion von einer positiven Familienanamnese. Ein Hinweis auf eine genetische Vererbung ergäbe sich laut Boon et al. allerdings vordringlich für multifokale Malformationen, was durch die eigenen Ergebnisse nicht bestätigt werden konnte (13). Allerdings ist auf Grund

des retrospektiven Studiencharakters eine mögliche positive Familienanamnese, welche nicht suffizient dokumentiert wurde, nicht auszuschließen.

Des Weiteren wurden die Daten zur Diagnosestellung analysiert. Diese erfolgte in der eigenen Studie überwiegend mittels MRT oder klinisch-anamnestisch. Vor allem bei Kindern und Jugendlichen wurde bei typischem, klinischem Bild versucht, auf weitere bildgebende Maßnahmen zu verzichten. Dieses Vorgehen wird z.B. durch Wohlgemuth et al. bestätigt. Für die Feststellung einer vaskulären Malformation sei in jedem Fall eine gründliche Anamneseerhebung und eine ausführliche klinische Untersuchung erforderlich und oftmals ausreichend, wobei neben der Sonographie die genaueste Darstellung durch die MRT ermöglicht werde. Darüber hinaus würden die meisten Diagnosen im Kindes- und Jugendalter gestellt werden (11). Bei einem Mittelwert von 24 Jahren lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung in dieser Studie zwar im frühen Erwachsenenalter, jedoch vor dem Hintergrund, dass bei einigen Erwachsenen die Diagnose insgesamt mit einer mittleren Latenzzeit von 15 Jahren erst relativ spät gestellt wurde. Ein Grund für eine relativ „späte“ Erstdiagnose könnte sein, dass dem seltenen Krankheitsbild erst in den letzten Jahren zunehmend Aufmerksamkeit geschenkt wurde und durch eine moderne, hochauflösende Bildgebung gezieltere und häufigere Diagnosestellungen ermöglicht wurden. Hieraus lässt sich ableiten, je besser die künftige Datenlage und Aufklärung von Ärzten/Ärztinnen über das Krankheitsbild wird, desto schneller könnten Patienten/Patientinnen in frühen Jahren bereits einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Ferner könnten die zunehmend genaueren U-Untersuchungen im Kindesalter zu einer früheren Diagnosestellung führen.

Die Zeit, die zwischen Auftreten der Erstsymptomatik und Stellung der Diagnose verging, betrug in der vorliegenden Studie im Mittel 15 Jahre bei großen Variationen. Bisher gibt es nach eigenem Kenntnisstand keine Studien in der aktuellen Literatur, die einen Fokus auf die Zeit bis zur Diagnosestellung legten. Somit ist ein Vergleich eigener zu anderer Studiendaten limitiert. Die lange Zeitspanne in eigener Arbeit verdeutlicht jedoch die Notwendigkeit, weitere Studien diesbezüglich durchzuführen, um künftig die Dauer bis zur Diagnosestellung durch Aufklärung und Informationsverbreitung sowie Detektion und Elimination der blockierenden Faktoren zu verkürzen. Da es bis zu diesem Zeitpunkt keine nationalen oder internationalen Leitlinien zur Malformationsdiagnostik und -therapie gab, wurde im Jahr 2021 eine nationale S3-Leitlinie angemeldet, um das diagnostische sowie therapeutische Vorgehen in Zukunft zu vereinheitlichen und zu optimieren (49).

Die Therapie von Gefäßmalformationen umfasst neben symptomatischen Maßnahmen verschiedene ätiologische Optionen, beispielsweise im Rahmen von „targeted therapies“ (9, 29). Grundsätzlich ist eine Heilung der venösen Malformationserkrankung möglich, fallabhängig allerdings sehr erschwert, weshalb die Hauptindikation zur Behandlung die Symptomverbesserung und folglich die Verbesserung der Lebensqualität ist (50). Das grundlegende Vorgehen besteht laut Loose et al. und Carqueja et al. aus einer konservativen Therapie mittels Kompression, Lymphdrainage, Physiotherapie, antiinflammatorischen und analgetischen Medikamenten sowie niedermolekularem Heparin oder Analoga. Im Fall einer insuffizienten Symptomlinderung kann neben einer operativen Resektion, sofern möglich eine Sklerosierungstherapie erfolgen (9, 50). Im untersuchten Patientenkollektiv erhielten die meisten Patienten/Patientinnen eine invasive Behandlung, gefolgt von konservativen Therapieempfehlungen, einer medikamentösen Therapie und einer Watch and Wait Empfehlung.

Als Mittel der Wahl zur konservativen Therapie kamen hauptsächlich Kompression und Physiotherapie zur Anwendung, analog zu Empfehlungen anderer Autoren der Literatur, wie Domp Martin et al. (51). Mittels Kompression wird einer zunehmenden Füllung der Venen mit Blut und einer konsekutiven Dilatation entgegengewirkt, sodass einer Schwellung vorgebeugt werden kann (21, 52).

Die medikamentöse Therapie von Gefäßmalformationen umfasst verschiedene Wirkstoffe zur Symptomlinderung und Signalwegmodulation als ätiologische Therapie. Eine symptomorientierte Medikation erhielten in eigenen Auswertungen 36 Personen, hiervon 22 Patienten/Patientinnen Analgetika und 14 Erkrankte Antikoagulantien. Die Antikoagulation erfolgte meist mittels subkutaner Heparinapplikation, wie auch andere Arbeiten der aktuellen Literatur empfehlen (53). Wie bereits in der Einleitung dargelegt, kann bei der Entstehung von vaskulären Malformationen eine Modulation im PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ursächlich sein. Deshalb können mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, bei der Behandlung von vaskulären Anomalien erfolgreich eingesetzt werden (41, 54). Die Sirolimustherapie wurde in der eigenen Datenerhebung bei zwei Personen dokumentiert, was die bisherige Zurückhaltung im flächendeckenden Einsatz der Substanzen bei limitiertem Patientenkollektiv widerspiegelt. Bevor eine allgemein anwendbare Empfehlung ausgesprochen werden kann, müssen sowohl die optimale Anwendung als auch die Nebenwirkungen, wie immunsupprimierende Effekte, genauer untersucht und Langzeitdaten generiert werden. Allerdings gibt es bereits

vielversprechende Resultate (55). Eine weitere Person der untersuchten Stichprobe erhielt eine Propranololtherapie, die allerdings nicht zu einer Symptombesserung führte. In einer Fallstudie von Abematsu et al. wurde berichtet, dass die vasokonstriktorische Wirkung von Propranolol und die inhibitorische Wirkung von Celecoxib auf den VEGF zu einer Antiangiogenese führen und in der Behandlung von venösen Malformationen hilfreich sein könnten (56). Basierend auf dem Wirkmechanismus von Betablockern liegt jedoch die Hauptindikation der Propranololtherapie in der Behandlung von Hämangiomen, kann aber eine additive Rolle bei der Behandlung venöser Malformationen einnehmen (57).

Dass die mehrzeitige Sklerosierung mit postinterventioneller Kompression wenn möglich bei venösen Malformationen aktuell den Goldstandard darstellt, ließ sich auch beim untersuchten Kollektiv nachvollziehen (58). Von den 82 invasiv behandelten Personen erhielten 72 (87.8%) eine oder mehrere Sklerosierungen. Ein Wiederauftreten nach einzelner Behandlungssitzung sei allerdings laut Carqueja et al. sehr häufig zu beobachten (50). Die derzeit am häufigsten verwendeten Sklerosierungsmittel umfassen Ethanol, Polidocanolschaum und Bleomycin, neben weiteren, weniger standardisierten Substanzen (58, 59). In vielen Studien wird der Mangel an Nachweisen für die eindeutige Überlegenheit eines der Sklerosierungsmittel, z.B. Polidocanol oder Ethanol, betont. Allerdings bestehen Diskrepanzen bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Einsatz von Ethanol, da dieser mit höheren Komplikationsraten trotz gleichzeitig höherer Effizienz bei korrekter Anwendung assoziiert ist (58, 60). Neben der hohen Erfolgsrate besteht ein weiterer Vorteil der Sklerosierung in einem niedrigen Material-, Kosten- und Personalaufwand (61).

Bei vier Patienten/Patientinnen der Studie erfolgte im Krankheitsverlauf eine ergänzende Embolisation. Diese wird normalerweise in der Behandlung von arteriovenösen Malformationen angewandt, kann jedoch additiv in der Behandlung von arteriovenösen Fisteln notwendig sein (62).

Eine weitere invasive Behandlungsmethode, die zum Einsatz kam, stellt die Lasertherapie dar. Laut Dubois et al. können verschiedene Laserarten, wie zum Beispiel der Diodenlaser oder der Neodymium:yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) Laser zur Behandlung oberflächlicher Malformationsanteile genutzt werden. Diese Therapieform ist darüber hinaus im Bereich der Mundschleimhaut ein geeignetes Verfahren, obwohl auch tiefere Schichten durch subkutanes Einführen behandelt werden können. Es bestehe allerdings auch mit diesem Verfahren eine

relative Rezidivwahrscheinlichkeit, sodass analog zur Sklerosierung meist mehrere Sitzungen notwendig sind (34). In der aktuellen Literatur gibt es kaum Studien, in denen die Wirksamkeit von Lasertherapie und Sklerosierungstherapie verglichen wird, berichten Hage et al. (63).

Die Hauptindikatoren für eine operative Resektion oder Exzision sind unifokale, oberflächliche Lage der Läsion ohne Infiltration relevanter Strukturen und umschriebene Größe. Eine Exzision könne dann auch zu einer Heilung führen (50, 63). In der eigenen Studie wurde bei 40 Patienten/Patientinnen eine Operation der Malformationsläsion durchgeführt. Auch bei chirurgischer Resektion besteht jedoch ein relevantes Rezidivrisiko, vor allem wenn die Läsion nicht in toto entfernt werden kann (64).

Die Frage, welche Therapieansätze überlegen sind, ist noch nicht abschließend geklärt. In der Metaanalyse von Van der Vleuten et al., die 35 Studien verglichen haben, wurde bemängelt, dass es keine ausreichende verlässliche Evidenz über die Effektivität der Behandlungen von venösen Malformationen gibt (61). Feststeht, dass die Therapie für jeden Patient/jede Patientin individuell besprochen und geplant werden und im Krankheitsverlauf angepasst werden sollte.

Des Weiteren wurden die Patienten/Patientinnen auf das Vorliegen weiterer Malformationsentitäten untersucht. Die meisten Patienten/Patientinnen ($n > 90$) wiesen ausschließlich eine singuläre, venöse Gefäßmalformation auf, zehn Erkrankte eine weitere kapilläre, lymphatische oder arteriovenöse Gefäßmalformation und zwei Personen ein Klippel-Trenaunay-Syndrom. Von Letzteren wies einer der beiden Erkrankten eine Marginalvene auf, was laut einer Studie von Yamaki et al. ebenfalls bei 53% der untersuchten Personen mit KTS der Fall war (65). Venöse Gefäßmalformationen lassen sich des Weiteren in singuläre und multifokale Läsionen einteilen. In einer Studie von Mazoyer et al. wurde eine Multifokalität in 22% der Fälle beschrieben, wohingegen sie in der eigenen Untersuchung bei ähnlicher Stichprobengröße nur zu 9,5% auftrat (45).

Die unter Mitberücksichtigung der multifokalen Malformationspatienten/-patientinnen aufgetretenen 131 Malformationsläsionen verteilten sich nahezu gleichmäßig auf den Kopf-Hals-Bereich (27,5%) und die oberen Extremitäten (26%). Die unteren Extremitäten (37,4%) waren am häufigsten betroffen, am seltensten der Rumpfbereich (9,2%). Dubois et al. berichteten von einer Verteilung, bei der zu je 40% der Kopf-Hals-Bereich und die Extremitäten und zu 20% der Körperstamm betroffen waren, was die eigenen Ergebnisse, nämlich dass der Rumpfbereich am seltensten betroffen ist, unterstützt (34). Eine exakte Vergleichbarkeit der

Häufigkeiten kann allerdings durch die individuelle Zuordnung der Läsionen zu einer Körperregion erschwert werden. Eine Beteiligung innerer Organe wurde von Mazoyer et al. für 9% der Patienten/Patientinnen beschrieben, was von eigenen Resultaten (5,7%) gestützt wird (45). Im eigenen untersuchten Patientenkollektiv wurden Beteiligungen von Trachea, Ösophagus und Darm dokumentiert, sodass bei den Patienten/Patientinnen verschiedene Komplikationen, wie Dyspnoe und chronische Blutungen mit resultierender chronischer Anämie auftraten, was auch in der Literatur beschrieben wird (32). Mazoyer et al. gab analoge Werte zur Muskelbeteiligung (73%) und Knocheninfiltration (13%) an (45).

Zusammenfassend lässt sich also ableiten, dass venöse Malformationen vor allem die Extremitäten und den Kopf-Hals-Bereich und seltener den Rumpf betreffen, häufig die Muskulatur infiltrieren und gelegentlich zur Beteiligung von Organen oder Knochen führen können.

Mithilfe der MRT-Aufnahmen konnte das genaue Volumen der singulären bzw. multifokalen Läsionen von 91 Patienten/Patientinnen ausgemessen und berechnet werden. Das Volumen betrug durchschnittlich $318,82\text{cm}^3$ pro Person bei einer hohen Schwankung von $0,27\text{cm}^3$ bis $5102,55\text{cm}^3$. Die starke Varianz des Volumens spiegelt die Vielfältigkeit des Erscheinungsbilds wider, das von singulären Knoten zu ausgedehnten Befunden reichen kann (32). Beim Vergleich des Volumens von Personen mit singulären und Personen mit multifokalen Läsionen, hatten letztere ein durchschnittlich deutlich größeres Gesamtvolumen mit $701,27\text{cm}^3$, wohingegen singuläre Läsionen im Schnitt ein Volumen von $301,24\text{cm}^3$ aufwiesen. Dies erscheint zusätzlich relevant, da mittels einer linearen Regression gezeigt werden konnte, dass Patienten/Patientinnen mit einem größeren Gesamtvolumen eine höhere Quantität an Symptomen aufwiesen ($p < 0,001$). Über den Einfluss auf die Lebensqualität lässt sich hieraus allerdings keine Schlussfolgerung ableiten, was weitere Studien vonnöten macht. Allerdings wurden in der eigenen Arbeit die Häufigkeit des Auftretens der jeweiligen Symptome von Patienten/Patientinnen mit einer Malformationslast $>100\text{cm}^3$, mit denjenigen mit einer Last von $<100\text{cm}^3$ verglichen. Auffällig war, dass Personen mit einer Last $>100\text{cm}^3$ nahezu alle Symptome häufiger zeigten als die Vergleichsgruppe. Die Interpretation der Ergebnisse wird allerdings durch den Ausschluss von Personen mit ausgedehnten Befunden aufgrund unvollständiger Erfassung der Malformationsläsionen limitiert.

Mazoyer et al. wiesen in ihrer Studie eine Korrelation des Malformationsvolumens mit dem Schweregrad der lokalisierten intravasalen Gerinnung nach, was die eigenen Ergebnisse unterstützt, da Thrombophlebitiden und chronisch venöse Insuffizienz anteilmäßig häufiger

bei Patienten/Patientinnen mit größerer Malformationslast auftraten (33). Rikihisa et al. gelangten ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Schmerzen häufiger auftraten, je größer die Läsion war (66).

Allerdings existieren bis dato keine Studien zum Symptomverlauf unter Reduktion der Malformationslast in Abhängigkeit des Malformationsvolumens.

In einer Arbeit von Vogel et. al wiesen die Patienten/Patientinnen beim Auftreten der Erstsymptome als häufigstes klinisches Bild Schwellung, Schmerzen und Hautverfärbungen auf analog zu eigenen Resultaten bei gering erhöhtem Erstmanifestationsalter (79). Dies bestätigt die klinische Beobachtung, dass sich die Erkrankung meist im Kindheitsalter manifestiert, wobei die Symptomatik nicht früher bei Patienten/Patientinnen mit multifokalem im Vergleich zu unifokalem Krankheitsbild auftrat. Boon et al. stellten in ihrer Studie fest, dass oberflächliche, anhand der kutanen Manifestation erkennbare Malformationsläsionen früher erkannt würden, wohingegen tiefer gelegene Läsionen meist erst durch Schmerz bei Eintritt der Pubertät auffällig würden (13). Diese These wird durch die eigenen Ergebnisse bestätigt. In der untersuchten Stichprobe trat die Erstsymptomatik signifikant früher bei Patienten/Patientinnen mit lividen Hautverfärbungen auf als bei Personen ohne kutane Manifestation ($p = 0,00$). Im Gegensatz dazu wurden Gefäßmalformationen tieferer Gewebsschichten, die nicht durch Hautverfärbungen evident wurden, im Durchschnitt erst in höherem Alter, insbesondere durch Schmerzen und Schwellung, auffällig.

Über den gesamten Krankheitsverlauf bis zum Erfassungszeitpunkt betrachtet, machten ebenfalls Schwellungen (26,1%), Schmerzen (24,9%) und Hautverfärbungen (19,4%) die häufigsten Symptome aus, analog zu einer Studie von England et al. (67). Als weitere Symptome wurden in der aktuellen Studie Thrombophlebitiden (13,5%), Überwärmung (4,4%), Längendifferenz der Extremitäten (3,8%), Blutungen (3,5%), ein kosmetisches Problem (2,3%), chronisch venöse Insuffizienz (1,5%) und Hyperhidrose (0,6%) definiert. Insgesamt wiesen die Patienten/Patientinnen durchschnittlich drei und ein Maximum von acht verschiedenen Symptomen auf. Die in dieser Studie beobachtbare Längendifferenz der Extremitäten war zum einen durch eine Verlängerung der betroffenen Extremität zu erklären ($n = 4$) und zum anderen durch eine Verkürzung ($n = 6$). Laut einer Studie von Kim et al. sei das Ausmaß der Läsion ein Risikofaktor für die Ausbildung einer Längendifferenz bei Patienten/Patientinnen mit vaskulären Malformationen gewesen. Außerdem sei das Geschlecht ein möglicher Einflussfaktor, ob die Extremität zu lang oder zu kurz bleibe, da bei Frauen

statistisch signifikant ein Wachstumsüberschuss zu sehen ist (68). Aufgrund der auf die Längendifferenz bezogene niedrige Stichprobenzahl konnten diese Thesen in der eigenen Studie nicht verifiziert, jedoch auch nicht widerlegt werden.

Die räumliche Nähe der Malformationsläsionen zu vitalitätsentscheidenden Strukturen, insbesondere im Kopf-Hals-Bereich, kann zu Komplikationen führen (32). Im untersuchten Kollektiv berichteten 33% der Patienten/Patientinnen von einer Komplikation im Langzeitverlauf, von welchen ca. 1/3 eine singuläre Malformationsläsion im Kopf-Hals-Bereich aufwiesen. Zu den häufigsten Komplikationen zählten Fehlstellungen und Fehlhaltungen, Beteiligung der peripheren Nerven, Schluck- bzw. Sprechstörungen, Atemprobleme und chronische Wunden. Neben einzelnen Case-Reports zu dieser Thematik lassen sich kaum Studien finden, welche primär Langzeitkomplikationen im natürlichen Krankheitsverlauf in Zusammenhang mit venösen Gefäßmalformationen in einem großen Kollektiv thematisieren. Daher ist ein Vergleich eigener Resultate im Kontext der aktuellen Literatur diesbezüglich limitiert.

Diese Arbeit zeigte analog zu Ergebnissen von Wohlgemuth et al., dass das Auftreten der Symptome nicht nur vom Volumen, sondern auch von der Lokalisation der Läsion abhängig war (11). Schmerzen traten beispielsweise bei Patienten/Patientinnen mit Läsionen im Kopf-Hals-Bereich in knapp 60% der Fälle auf. Im Vergleich dazu hatten andere Lokalisationen eine über 80%ige Schmerzrate. Dieser Zusammenhang wird auch in einer Studie von Rikhsa et al. bestätigt (66). In gleicher Weise war das Symptom Thrombophlebitis deutlich seltener bei Personen mit einer Malformation des Kopf-Hals-Bereiches zu beobachten. Von den Symptomen Schwellung und Hautverfärbung berichteten am seltensten Patienten/Patientinnen mit einer Malformation im Rumpfbereich, wohingegen diese bei Läsionen im Kopf-Hals-Bereich und an den Extremitäten deutlich häufiger auftraten. Eine Längendifferenz der Extremitäten war prädominant an den unteren Extremitäten zu beobachten. Die chronisch venöse Insuffizienz trat insgesamt selten und lediglich an den unteren Extremitäten auf. Im Gegensatz dazu wurde das Symptom kosmetischer Makel überwiegend bei Patienten/Patientinnen mit Malformationsläsion im Kopf-Hals- bzw. Rumpfbereich angegeben. Laut einer Studie von Kenny et al. konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen Läsionslokalisierung und psychologischen Auswirkungen nachgewiesen werden, wohingegen Espinel et al. schlussfolgerten, dass insbesondere Patienten/Patientinnen, die eine Asymmetrie des Gesichts in Folge der Erkrankung entwickelten, durch das Erscheinungsbild belastet

werden (46, 47). Die Ergebnisse der eigenen Studie unterstützen letztere Annahme, wobei weitere Arbeiten notwendig wären, um kausale Zusammenhänge zu klären.

Charakteristisch für venöse Malformationen ist die spontane Aktivierung der Gerinnung, die durch den langsamen Blutfluss in der „slow-flow“-Malformation sowie durch das pathologische Endothel verursacht wird. Letzteres ermöglicht es dem tissue-factor des Gewebes erst mit Blut in Kontakt zu kommen und so die Gerinnungskaskade und die Ausbildung eines Thrombus zu initiieren (69). Im Zuge dessen kann es zu Verklumpungen und zum Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten kommen, was sich im Blutbild in einer Erhöhung der D-Dimere sowie in einer Reduktion von Fibrinogen und den Thrombozyten widerspiegeln kann. Im Extremfall kann es zu einer lokalisierten intravasalen Gerinnung oder disseminierten intravasalen Gerinnung mit dem Risiko für starke Blutungen kommen (33, 70). In Assoziation mit der Thrombenbildung kann es zu einer Entzündung der Venen und damit zu rezidivierenden Thrombophlebitiden kommen, wie auch beim eigenen Patientenkollektiv nachgewiesen werden konnte (71). Thrombophlebitiden traten bei 46 Personen auf, eine DIC bei einem Erkrankten und Phlebolithen, die anderen Autoren zufolge für die Erkrankung pathognomonisch sind, wurden bei 42 Patienten/Patientinnen festgestellt (32). Das Auftreten von Thrombophlebitiden war in eigener Arbeit weder mit dem Geschlecht ($p = 0,392$), noch mit einer intramuskulären Beteiligung assoziiert ($p = 0,216$), obwohl Nguyen et al. Gegenteiliges berichtete (72). In der eigenen Studie konnte jedoch eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Thrombophlebitiden und einer intraossären Lage nachgewiesen werden ($p = 0,037$). Eine Limitation in der Ergebnisinterpretation besteht allerdings aufgrund der geringen Stichprobengrößen.

Da sich kaum Studien mit Fokus auf mögliche Triggerfaktoren der Erkrankung in der aktuellen Literatur finden, wurden in der eigenen Arbeit Triggerfaktoren für die Erstsymptomatik als auch für reversible und anhaltende Verschlechterungen der klinischen Symptome mitevaluiert (27).

Laut Wohlgemuth et al. käme es in venösen Malformationen zu lage- bzw. schwerkraftbedingten Volumenveränderungen (62). Diese Schlussfolgerung kann aus eigenen Daten indirekt aus der Abhängigkeit von der zirkadianen Rhythmik abgeleitet werden. Eine morgendliche Verbesserung der Symptomatik wurde vor allem von Malformationsläsionen, die an den unteren Extremitäten lokalisiert waren, gezeigt. Dies lässt sich durch eine

volumentechnische Entlastung der Beine durch die liegende Körperposition in der Nacht erklären. Äquivalent dazu war eine abendliche Verbesserung der Symptome insbesondere bei Patienten/Patientinnen mit Läsionen im Kopf-Hals-Bereich bzw. am Rumpf zu beobachten, mutmaßlich da die obere Körperhälfte tagsüber schwerkraftbedingt weniger Blutvolumen enthält. Weitere Faktoren, die zu einer zeitlich limitierten Verschlechterung der Klinik führten, waren in absteigender Häufigkeit körperliche Belastung, Temperaturschwankungen, Infektionen und Immobilisation des betroffenen Körperteils.

Progressive und klinisch-rezidivierende Symptomatik wurden bereits von mehreren Studien ätiologisch betrachtet. Exemplarisch erklären Schonning et al. in ihrer Arbeit, dass venöse Gefäßmalformationen per se biologisch aktive Gefäßläsionen darstellen, deren Endothel einen hyperproliferativen Charakter aufweisen (73). Nach Garzon et al. fände die stärkste Größenveränderung der Läsionen vom Säuglingsalter bis zur Pubertät statt, was sich natürlicherweise durch das proportionale Wachstum der Malformation mit dem Größenwachstum des Erkrankten erklärt (44). In der Studie von Hassanein et al. betrugen die Risiken für eine Progression 26,1% vor der Adoleszenz, 74,9% vor dem Erwachsenenalter und 93,2% über die Lebenszeit (74). In der eigenen Studie wurde jedoch nicht die Größenveränderung, sondern die Symptomatik im Langzeitkrankheitsverlauf sowie akute oder chronische Exazerbationen dokumentiert. Diese Episoden häuften sich in der Pubertät sowie im jungen und mittleren Erwachsenenalter, was dafürspricht, dass eine hormonell getriggerte Progression der Erkrankung auftreten kann, allerdings weitere Einflussfaktoren auch zu langfristigen bis lebenslangen Symptomen führen können. Die identifizierten hormonellen und physikalischen Haupttriggerfaktoren, die eine anhaltende Verschlechterung der Klinik auslösten, umfassten im eigenen Kollektiv in absteigender Häufigkeit Traumata, Pubertät, Schwangerschaft, die Einnahme der Pille, Stress, Überlastung, extreme Temperaturen und die Einnahme von Letrozol. Diese Ergebnisse werden durch weitere Studien der aktuellen Literatur gestützt. Einige Autoren berichteten von einem Wachstumsschub der Läsion oder einer Verschlechterung der Symptomatik bei hormonellen Veränderungen, beispielsweise während der Pubertät oder in der Schwangerschaft (21, 32). Um den hormonellen Einfluss auf die Entwicklung vaskulärer Anomalien zu evaluieren, fokussierten sich einige Studien auf die Rezeptorexpressionen innerhalb von Malformationen. Ventéjou et al. stellten im Rahmen ihrer Rezeptorforschung bei 51 Personen mit Malformationen verschiedener Entitäten sieben auslösende Ereignisse fest, davon sechs hormoneller Natur (75). Kulungowski et al. analysierten, ob pubertäre Hormone beim Wachstum von vaskulären Malformation in der

Adoleszenz eine Rolle spielen, kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass Alter, Geschlecht, Sexualhormone und Lokalisation keinen Einfluss auf die Rezeptorexpression zeigten. Sie dokumentierten allerdings eine Überexpression des Somatotropinrezeptors, was zu einer zunehmenden Ausdehnung von Malformationen beitragen könnte (76). Ferner wiesen Dukya et al. in venösen Malformationen des Kopf-Halsbereichs nach, dass zwar keine Östrogen-, aber Progesteronrezeptoren exprimiert wurden (77). Bei Ventéjou et al. konnten in einer Studie mit 51 Malformationspatienten/-patientinnen weder Östrogen- noch Progesteronrezeptoren nachgewiesen werden. Allerdings wurde in 38 Proben eine Androgenrezeptorexpression detektiert (75). Die Frage, welche Botenstoffe hauptsächlich Einfluss auf die Entwicklung der vaskulären Malformation nehmen, ist also bis heute nicht abschließend geklärt. In dieser Arbeit wurde die Pubertät als Auslöser einer Symptomverschlechterung nur von drei Patienten/Patientinnen explizit erwähnt. Da jedoch eine Häufung von Ereignissen einer Symptomexazerbation in der Pubertät und im frühen Erwachsenenalter auftraten, könnte der Triggerfaktor hormonelle Veränderungen in der Pubertät hier zahlenmäßig unterschätzt werden. Dies könnte am retrospektiven Studiencharakter und einer mangelnden Dokumentation liegen.

Neben hormonellen Einflüssen führten bereits andere Autoren auch mechanische Belastung und physikalische Kräfte als Triggerfaktoren an. Laut Geisthoff et al. hatten UV-Licht und mechanisches Trauma Auswirkungen auf die Bildung von Teleangiektasien bei HHT-Patienten/Patientinnen (78). Pang et al. sprachen von einer beschleunigten Größenzunahme vaskulärer Malformationsläsionen durch Traumata (18).

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren hormonelle Trigger tendenziell häufiger für eine anhaltende Symptomverschlechterung verantwortlich als physikalische Trigger. Insgesamt traten diese häufiger bei weiblichen Betroffenen auf. Dies könnte an den vermehrten Ereignissen hormoneller Veränderungen liegen, mit denen Frauen konfrontiert sind, wie zum Beispiel Schwangerschaften oder die Einnahme hormonell aktiver Medikamente.

Gemäß aktueller Literatur ist bisher nicht eindeutig geklärt, welche Faktoren vor allem postpartal zu einem Symptom-Onset führen (79). In der untersuchten Stichprobe waren 57 Patienten/Patientinnen bei Erstsymptomatik jünger und 41 älter als ein Jahr. Für letztere Gruppe konnten insgesamt 13 Triggerfaktoren erfasst werden, die zur Erstmanifestation der Erkrankung führten. Die häufigsten hierunter waren Traumata, Schwangerschaft und Pubertät. Die eruierten

Triggerfaktoren führten in zwei Fällen zu einer Hautverfärbung und in elf Fällen zu Schwellungen und/oder Schmerzen als Erstsymptom. Dies bestätigt die Hypothese, dass Patienten/Patientinnen mit tiefer gelegenen, äußerlich nicht sichtbaren Malformationsläsionen durch Triggerfaktoren klinisch apparent werden. Daher kann von einem getriggerten klinischen Progress einer bereits präexistenten Erkrankung bei diesen Patienten/Patientinnen statt von einer aktivierten somatischen Mutation, welche zum Symptom-Onset im Sinne einer Neuerkrankung führt, ausgegangen werden. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, dass identische hormonelle und mechanische Triggerfaktoren auch als Auslöser einer Symptomverschlechterung im weiteren Krankheitsverlauf identifiziert werden konnten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Kenntnis von Triggerfaktoren, die die Klinik von Malformationspatienten/-patientinnen beeinflussen können, einen wichtigen Bestandteil im Krankheitsverständnis darstellt und darüber hinaus unabdingbar in der Beratung ist. Patienten/Patientinnen müssen sowohl über die Existenz der Trigger als auch über mögliche Vermeidungsstrategien aufgeklärt werden. Exemplarisch sollten Patientinnen bei Einnahme hormonell aktiver Medikamente vorab über einen möglichen Progress der Erkrankung hingewiesen und über Alternativen beraten werden. Des Weiteren sollten die Betroffenen aber auch über mögliche mechanische und physikalische Einflüsse beraten werden, welche im individuellen Verlauf jedoch variabel sein können. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich einige potentielle Triggerfaktoren ableiten und dementsprechend Handlungsempfehlungen formulieren. Eine eindeutige Kausalität konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Dies hebt den Bedarf an weiteren prospektiven Studien zu reproduzierbaren, objektivierbaren Triggerfaktoren sowie Korrelation zu klinischen, laborchemischen oder bildgebenden Parametern hervor.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurde der klinische Langzeitverlauf von 105 Patienten/Patientinnen mit venösen Gefäßmalformationen unter besonderem Fokus auf mögliche Einfluss- und Triggerfaktoren auf die Erst- und Rezidivsymptomatik evaluiert.

Die häufigsten Erstsymptome und Symptome im Langzeitverlauf waren kutane Dyskolorationen, Schwellung und Schmerzen. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Symptomatik von Volumen, Lage und Lokalisation der Läsion abhängig war.

Die in dieser Arbeit ermittelte verzögerte Diagnosestellung von im Mittel 15 Jahren bestätigen die Notwendigkeit spezialisierter Zentren, um die Betroffenen möglichst frühzeitig adäquaten und bedarfsadaptierten Therapiemaßnahmen zuzuführen.

Insgesamt führten mehr hormonelle als physikalische Einflussfaktoren zu einem Symptombeginn oder -progress. Patienten/Patientinnen müssen über mögliche Einfluss- und Triggerfaktoren, die zu einem Progress der Erkrankung führen können hingewiesen und beraten werden. Allerdings bedarf es weiterer Studien zur Identifikation reproduzierbarer Prognosemarker, um die klinische Versorgung betroffener Patienten/Patientinnen zu optimieren.

6 Literaturverzeichnis

1. Leu HJ. Pathologische Anatomie vaskulärer Neo- und peripherer Angiodysplasien. In: Rieger H, Schoop W. Klinische Angiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. 1347–1354.
2. ISSVA classification for vascular anomalies [Internet]. International Society for the Study of Vascular Anomalies; 2018 [zitiert 03.10.2021]. Online verfügbar unter: <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>.
3. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69(3): 412 p.
4. Clemens RK, Meier TO, Amann-Vesti BR. Vaskuläre Malformation – Diagnostik und Behandlung. *Cardiovascular Medicine*. 2014; 17(5): 133-142.
5. Lee BB. Venous malformation and haemangioma: differential diagnosis, diagnosis, natural history and consequences. *Phlebology*. 2013; 28(1): 176-187.
6. Sierre S, Teplisky D, Lipsich J. Vascular malformations: an update on imaging and management. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2016; 114(2): 167-176.
7. Rand T. Radiologisch-interventionelle Therapie von vaskulären Weichteiltumoren. In: Breitenseher M, Dominkus M, Amann G. Bildgebende Diagnostik und Therapie der Weichteiltumoren: Mit pathologischer Klassifikation, Nuklearmedizin, interventioneller Therapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. 153.
8. Lee BB, Baumgartner I, Berlien P. Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP) updated 2013. *International Angiology*. 2015; 34(2): 97-149.
9. Loose DA. Therapie von kongenitalen vaskulären Malformationen. In: Pourhassan S, Sandmann WV. Gefäßerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Steinkopff; 2010. 70-91.

10. Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Die Vielfalt der Klassifikationen ist tatsächlich noch breiter. *Gefäßchirurgie*. 2019; 24(3): 263.
11. Wohlgemuth WA, Wölfle K, Schuster T, Schlimok G, Bohndorf K. Angeborene Gefäßmalformationen: Klassifikation, Symptome, Diagnostik und Prognose. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2012; 137(5): 440-445.
12. Hammer S, da Silva NPB, Müller J, Fellner C, Greiner B, Ingrid Huf V et al. Structured magnetic resonance imaging-based characterization of the marginal vein reveals limits of the Weber-classification. *Vasa*. 2023; 52(4): 264-274.
13. Boon LM, Vikkula M. Vascular malformations. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8e. The McGraw-Hill Companies; 2012. 2076-2094.
14. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M, Wohlgemuth WA. Gefäßanomalien (Teil I): Klassifikation und Diagnostik von Gefäßanomalien. *RöFo*. 2018; 190(9): 825-835.
15. Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1995; 11: 73-91.
16. Ribatti D, Crivellato E. "Sprouting angiogenesis", a reappraisal. *Dev Biol*. 2012; 372(2): 157-165.
17. Whitehead KJ, Smith MCP, Li DY. Arteriovenous malformations and other vascular malformation syndromes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3(2): a006635.
18. Pang C, Lim CS, Brookes J, Tsui J, Hamilton G. Emerging importance of molecular pathogenesis of vascular malformations in clinical practice and classifications. *Vasc Med*. 2020; 25(4): 364–377.
19. Ten Broek RW, Eijkelenboom A, van der Vleuten CJM, Kamping EJ, Kets M, Verhoeven BH et al. Comprehensive molecular and clinicopathological analysis of

- vascular malformations: A study of 319 cases. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019; 58(8): 541–550.
20. Tinschert S. Genetische Grundlagen der Gefäßmalformationen [Internet]. Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien (DiGGefa); 2020 [aktualisiert 31.3.2021; zitiert 16.6.2021] Online verfügbar unter: <https://www.compgefa.de/wissen/genetische-grundlagen-der-gefaessmalformationen>.
 21. Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M. Glomuvenous Malformation (Glomangioma) and Venous Malformation: Distinct Clinicopathologic and Genetic Entities. *Arch Dermatol*. 2004; 140(8):971–976.
 22. Limaye N, Wouters V, Uebelhoer M, Tuominen M, Wirkkala R, Mulliken JB et al. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 118–124.
 23. Soblet J, Kangas J, Nätyнки M, Mendola A, Helaers R, Uebelhoer M et al. Blue Rubber Bleb Nevus (BRBN) Syndrome Is Caused by Somatic TEK (TIE2) Mutations. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(1): 207–16.
 24. Iruela-Arispe ML. A focus on vascular malformations. *Curr Opin Hematol*. 2019; 26(3):152–153.
 25. Moog U, Felbor U, Has C, Zirn B. Disorders Caused by Genetic Mosaicism. *Dtsch Arztebl Int*. 2020; 117(8): 119–125.
 26. Leong K. Genetics of Vascular Malformations: Current Perspectives. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2021; 22(1): 1-11.
 27. Bernabeu C, Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Letarte M. Potential Second-Hits in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med*. 2020; 9(11): 3571.
 28. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL. Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke*. 2009; 40(12): e694-702.

29. Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. *Circ Res.* 2021; 129(1): 155–173.
30. Amyere M, Aerts V, Brouillard P, McIntyre BAS, Duhoux FP, Wassef M et al. Somatic uniparental isodisomy explains multifocality of glomuvenous malformations. *Am J Hum Genet.* 2013; 92(2): 188–196.
31. Butnariu LI, Gorduza EV, Florea L, Țarcă E, Moisă ȘM, Trandafir LM et al. The Genetic Architecture of Vascular Anomalies: Current Data and Future Therapeutic Perspectives Correlated with Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20): 12199.
32. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular Anomalies. *Current Problems in Surgery.* 2000; 37(8): 520–584.
33. Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2002; 24(4): 243–251.
34. Dubois J, Soulez G, Olivia VL, Berthiaume M-J, Lapierre C, Therasse E. Soft-Tissue Venous Malformations in Adult Patients: Imaging and Therapeutic Issues. *Radiographics.* 2001; 21(6):1519-31.
35. Hammer S, Uller W, Manger F, Fellner C, Zeman F, Wohlgemuth WA. Time-resolved magnetic resonance angiography (MRA) at 3.0 Tesla for evaluation of hemodynamic characteristics of vascular malformations: description of distinct subgroups. *Eur Radiol.* 2017; 27(1): 296–305.
36. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM, Norton PT, Matsumoto AH, Angle JF et al. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics.* 2011; 31(5): 1321-1340.

37. Johnson CM, Navarro OM. Clinical and sonographic features of pediatric soft-tissue vascular anomalies part 1: classification, sonographic approach and vascular tumors. *Pediatr Radiol*. 2017; 47(9): 1184–1195.
38. Wiesinger I, Schreml S, Wohlgemuth WA, Stroszczynski C, Jung EM. Perfusion quantification of vascular malformations using contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with time intensity curve analysis before and after treatment: First results. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015; 62(4): 283–290.
39. Behraves S, Yakes W, Gupta N, Naidu S, Chong BW, Khademhosseini A et al. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6(6): 557–569.
40. Choi WK, Bailey CR, Fritz J, Weiss CR. MR-Guided Sclerotherapy for the Treatment of Low-Flow Vascular Malformations. *Top Magn Reson Imaging*. 2018; 27(3): 153–161.
41. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg*. 2017; 27(1): 86–90.
42. Della Rosa N, Bertozzi N, Adani R. Vascular malformation and their unpredictable evolution: A true challenge for physicians. *Acta Biomed*. 2020; 91(3): e2020067.
43. Kashanian A, Sparks H, Kaprealian T, Pouratian N. Assessing the volume of large cerebral arteriovenous malformations: Can the ABC/2 formula reliably predict true volume? *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019; 65: 1-5.
44. Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(3): 353–370.
45. Mazoyer E, Enjolras O, Bisdorff A, Perdu J, Wassef M, Drouet L. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch Dermatol*. 2008; 144(7) :861–867.

46. Espinel AG, Bauman NM. Psychosocial Impact of Vascular Anomalies on Children and Their Families. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2018; 51(1): 99–110.
47. Kenny SA, Majeed N, Zhand N, Glikstein R, Agid R, Dos Santos MP. Psychological comorbidities and compliance to interventional treatment of patients with cutaneous vascular malformations. *Interv Neuroradiol*. 2016; 22(4): 489–494.
48. Boon LM, Ballieux F, Vikkula M. Pathogenesis of vascular anomalies. *Clin Plast Surg*. 2011; 38(1): 7–19.
49. AWMF online. Angemeldet: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie angeborener Venöser, Arterio-Venöser und Lymphatischer Malformationen. Angemeldet durch Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH); 2021 [zitiert am 15.12.2023]. Online verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/003-007>.
50. Carqueja IM, Sousa J, Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment. *Int Angiol*. 2018; 37(2): 127–142.
51. Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology*. 2010; 25(5): 224–235.
52. Li Y, Mücke A, Rother U, Janka R, Uder M, Lang W et al. Effect of Flat-Knitted Medical Compression Stockings on Venous Malformations. *J Clin Med*. 2023; 12(7): 2723.
53. Budge EJ, Khalil Allam MA, Mechie I, Scully M, Agu O, Lim CS. Venous malformations: Coagulopathy control and treatment methods. *Phlebology*. 2021; 36(5):361–374.
54. Pang C, Evans N, Jethwa P, Papadopoulou A, Khalifa M, Tsui J et al. Single Center Experience of Sirolimus Therapy in Head and Neck Low-flow Vascular Malformations. *Vasc Endovascular Surg*. 2021; 55(5): 482–490.
55. Lee B-B. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *J Vasc Surg*. 2020; 71(1): 328.

56. Abematsu T, Okamoto Y, Nakagawa S, Kurauchi K, Kodama Y, Nishikawa T et al. Rectosigmoid colon venous malformation successfully treated with propranolol and celecoxib. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2015; 3(8): 331-333.
57. Gupta R. Propranolol for Vascular Anomalies: Efficacy and Complications in Pediatric Patients. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2023; 28(3): 194–205.
58. Horbach SER, Lokhorst MM, Saeed P, de Gouyon Matignon de Pontouraude, Rothova A, van der Horst CMAM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2016; 69(3): 295-304.
59. Nevesny F, Chevallier O, Falvo N, Guillen K, Malakhia A, Pellegrinelli J et al. Bleomycin for Percutaneous Sclerotherapy of Venous and Lymphatic Malformations: A Retrospective Study of Safety, Efficacy and Mid-Term Outcomes in 26 Patients. *J Clin Med*. 2021; 10(6): 1302.
60. Ali S, Mitchell SE. Outcomes of Venous Malformation Sclerotherapy: A Review of Study Methodology and Long-Term Results. *Semin Intervent Radiol*. 2017; 34(3): 288–293.
61. Van der Vleuten CJM, Kater A, Wijnen MHWA, Schultze Kool LJ, Rovers MM. Effectiveness of sclerotherapy, surgery, and laser therapy in patients with venous malformations: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37(4): 977–989.
62. Wohlgemuth WA, Meyer L, Sadick M. Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2017; 51-52: 2472-2477.
63. Hage AN, Chick JFB, Srinivasa RN, Bundy JJ, Chauhan NR, Acord M et al. Treatment of Venous Malformations: The Data, Where We Are, and How It Is Done. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2018; 21(2): 45–54.

64. Lokhorst MM, Jolink F, Horbach SER, Spuls PI, van der Horst CMAM. Surgical Treatment of Peripheral Vascular Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2021; 147(5): 1149–1161.
65. Yamaki T, Konoeda H, Fujisawa D, Ogino K, Osada A, Hamahata A et al. Prevalence of various congenital vascular malformations in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013; 1(2): 187–193.
66. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020; 8(2): 244–250.
67. England RW, Bailey CR, Anatchkova MD, Skalicky AM, Meissner MH, Rosenblatt M et al. Qualitative study of patients with venous malformations: symptom experiences and content validity of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res*. 2020; 29(6): 1707–1719.
68. Kim Y-W, Lee S-H, Kim D-I, Do Y-S, Lee B-B. Risk factors for leg length discrepancy in patients with congenital vascular malformation. *J Vasc Surg*. 2006; 44(3): 545–553.
69. Domp Martin A, Barreau M, Repesse Y, Le Querrec A. Coagulation Disorders Associated with Vascular Anomalies. In: Mattassi R, Loose DA, Vaghi M. *Hemangiomas and Vascular Malformations*. Milan: Springer; 2015. 45–52.
70. Hermans C, Dessomme B, Lambert C, Deneys V. Malformations veineuses et coagulopathie [Venous malformations and coagulopathy]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2006; 51(4-5): 388-393.
71. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ*. 2015; 350:h2039.
72. Nguyen JT, Koerper MA, Hess CP, Dowd CF, Hoffman WY, Dickman M et al. Aspirin therapy in venous malformation: a retrospective cohort study of benefits, side effects, and patient experiences. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31(5): 556–560.

73. Schonning MJ, Koh S, Sun RW, Richter GT, Edwards AK, Shawber CJ et al. Venous malformation vessels are improperly specified and hyperproliferative. *PLoS One*. 2021; 16(5): e0252342.
74. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Zurakowski D, Greene AK. Venous Malformation: Risk of Progression During Childhood and Adolescence. *Annals of Plastic Surgery*. 2012; 68(2): 198-201.
75. Ventéjou S, Machet M-C, Herbreteau D, Le Touze A, Lorette G, Maruani A. Hormonal receptors in cutaneous vascular malformations: 51 cases. *Virchows Arch*. 2019; 474(6): 755–761.
76. Kulungowski AM, Hassanein AH, Nosé V, Fishman SJ, Mulliken JB, Upton J et al. Expression of Androgen, Estrogen, Progesterone, and Growth Hormone Receptors in Vascular Malformations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012; 129(6): 919e-924e
77. Duyka LJ, Fan CY, Coviello-Malle JM, Buckmiller L, Suen JY. Progesterone Receptors Identified in Vascular Malformations of the Head and Neck. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2009; 141(4): 491-495.
78. Geithoff U, Nguyen H-L, Lefering R, Maune S, Thangavelu K, Droege F. Trauma Can Induce Telangiectases in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1507.
79. Vogel SA, Hess CP, Dowd CF, Hoffman WY, Kane AJ, Rajaii R et al. Early versus later presentations of venous malformations: where and why? *Pediatr Dermatol*. 2013; 30(5): 534–540.

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

ASS	Acetylsalicylsäure
AV	Arteriovenös
AVF	Arteriovenöse Fistel
AVM	Arteriovenöse Malformation
CCM	Zerebrale kavernöse Malformation
CEUS	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CM	Kapilläre Malformation
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
GE	Gradienten-Echo
GVM	Glomovenöse Malformation
HHT	Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
KTS	Klippel-Trenaunay-Syndrom
LIC	Lokale intravasale Gerinnung
LM	Lymphatische Malformation
LOE	Linke obere Extremität
LUE	Linke untere Extremität
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
ROE	Rechte obere Extremität
RUE	Rechte untere Extremität
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
VEGF	Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren
VM	Venöse Malformation
VMCM	Familiäre mukokutane venöse Malformation

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Überblick über die Einteilung der vaskulären Anomalien durch die ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) (modifiziert nach (2)).
- Abbildung 2:** Übersicht über den PI3K/AKT-Signalweg und die RAS/RAF-Signalkaskade (modifiziert nach (18)).
- Abbildung 3:** VM des Kopfes im MRT im Koronarschnitt; Links: Malformation der rechten Wange (Pfeil) in der T1-Wichtung; Rechts: Gleiche Malformation der rechten Wange (Pfeil) in der T2-Wichtung (STIR); VM = Venöse Malformation.
- Abbildung 4:** VM der Unterlippe in der B-Bild-Sonographie (oben) und in der farbcodierten Duplex-Sonographie (unten); VM = Venöse Malformation.
- Abbildung 5:** Darstellung der genauen Einteilung in die sechs verschiedenen Körperregionen: Kop/Hals, Rumpf, rechte und linke obere Extremität, rechte und linke untere Extremität.
- Abbildung 6:** Darstellung einer venösen Malformation des rechten Oberschenkels im MRT in der T2-Wichtung (STIR) in 2 Ebenen: Links: Koronarschnitt: Kraniokaudale Messung: 4,74 cm, mediolaterale Messung: 2,71 cm; Rechts: Transversalschnitt: Mediolaterale Messung: 2,72 cm, ventrodorsale Messung: 2,88 cm.
- Abbildung 7:** Einteilung der Triggerfaktoren.
- Abbildung 8:** Geschlechterverteilung der untersuchten Personen, n = 105.
- Abbildung 9:** Übersicht über die ermittelten Vorerkrankungen, n = 74.
- Abbildung 10:** Familienanamnese der Patienten/Patientinnen hinsichtlich vaskulärer Gefäßmalformationen, n = 78.
- Abbildung 11:** Darstellung der Altersverteilung bei Erhalt der Diagnose, n = 90.
- Abbildung 12:** Angewendete bildgebende Verfahren, die neben Anamnese und klinischer Untersuchung zur definitiven Diagnosestellung führten, n = 105.
- Abbildung 13:** Anzahl der durchgeführten therapeutischen Verfahren, n = 195.
- Abbildung 14:** Häufigkeit an durchgeführten konservativen Therapieverfahren, n = 73.
- Abbildung 15:** Anzahl der durchgeführten medikamentösen Therapieverfahren, n = 39.
- Abbildung 16:** Art und Häufigkeit der durchgeführten invasiven Behandlungsmethoden, n = 133.
- Abbildung 17:** Übersicht über die Anzahl an durchgeführten Sklerosierungen pro Patient/Patientin mit erfolgter Sklerosierung, n = 73.
- Abbildung 18:** Häufigkeit nebenbefundlich aufgetretener Gefäßmalformationsentitäten bei Patienten/Patientinnen mit venöser Gefäßmalformation. CM=Kapilläre Gefäßmalformation, LM=Lymphatische Gefäßmalformation,

AVM=Arteriovenöse Gefäßmalformation, KTS=Klippel-Trenaunay-Syndrom, n = 12.

- Abbildung 19:** Vergleich der venösen Malformationsläsionen zweier Betroffener in der STIR-Sequenz im MRT: Linkes Bild: Koronarer Schnitt des rechten Oberschenkels: 5cm langer und 3cm breiter Malformationsknoten im rechten Musculus vastus medialis; Rechtes Bild: Koronarer Schnitt der unteren Körperhälfte: Ausgedehnte venöse Malformation über den gesamten rechten unteren Quadranten.
- Abbildung 20:** Histogramm zur Darstellung des Gesamtvolumens der Malformation(en) je Patient/Patientin, n = 91.
- Abbildung 21:** MRT der rechten Hand im Transversalschnitt, PD-gewichtete TSE mit FS, Darstellung eines Phlebolithen (Pfeil).
- Abbildung 22:** Art der Erstsymptomatik und Häufigkeit des Auftretens, n = 108.
- Abbildung 23:** Altersverteilung der untersuchten Patienten/Patientinnen bei Erstsymptomatik, n = 93.
- Abbildung 24:** Box-Plot zur Darstellung der Verteilung des Alters bei Erstsymptomatik in Jahren, n = 93.
- Abbildung 25:** Vergleich des Alters zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik bei Patienten/Patientinnen mit und ohne multifokalen Befund, n(multifokal) = 8, n(nicht-multifokal) = 85.
- Abbildung 26:** Vergleich des Alters zum Zeitpunkt der Erstsymptomatik bei Patienten/Patientinnen mit (n = 43) und ohne (n = 42) livider Hautverfärbung als erstes Symptom.
- Abbildung 27:** Anzahl verschiedener Symptome pro Person, n = 101.
- Abbildung 28:** Häufigkeit der verschiedenen Symptome im dokumentierten Krankheitsverlauf, n = 341.
- Abbildung 29:** Häufigkeiten und Arten von Komplikationen im natürlichen Krankheitsverlauf, n = 53.
- Abbildung 30:** Anteil an Personen mit jeweiliger Symptomatik (rot) und ohne jeweilige Symptomatik (blau) an der Gesamtzahl der Personen mit Malformation der jeweiligen Lokalisation, n (Kopf-Hals) = 29, n (Rumpf) = 7, n (ROE) = 8, n (LOE) = 15, n (RUE) = 14, n (LUE) = 19, n (Multifokal) = 9; ROE = Rechte obere Extremität, LOE = Linke obere Extremität, RUE = Rechte untere Extremität, LUE = Linke untere Extremität, CVI = Chronisch venöse Insuffizienz.

- Abbildung 31:** Vergleichende Darstellung des Anteils an Personen mit bestimmter Symptomatik je nach Malformationsvolumen; $n (<100\text{cm}^3) = 58$, $n (>100\text{cm}^3) = 33$.
- Abbildung 32:** Streudiagramm mit Regressionsgerade zur Abhängigkeit der Gesamtzahl der Symptome vom Volumen der VM, $n = 88$; VM = Venöse Malformation.
- Abbildung 33:** Lebensabschnitt bei Erstsymptomatik mit Darstellung der Triggerbeteiligung, $n = 98$.
- Abbildung 34:** Art der Symptome und Lage des Malformationskisses bei getriggelter Erstsymptomatik, $n = 13$.
- Abbildung 35:** Auflistung von Häufigkeit und Art der Triggerfaktoren bei Erstsymptomatik, $n = 13$.
- Abbildung 36:** Art und Häufigkeit von Triggern einer zeitlich limitierten Beschwerdeverschlechterung, $n = 134$.
- Abbildung 37:** Art des Einflusses und Lokalisation der Malformationsläsionen, die von der zirkadianen Rhythmik beeinflusst wurden, $n=39$, OEX = obere Extremität, UEX = untere Extremität.
- Abbildung 38:** Lebensabschnitt beim Auftreten einer anhaltenden Symptomexazerbation, $n = 69$.
- Abbildung 39:** Lebensabschnitt bei Auftreten einer anhaltenden Symptomexazerbation mit oder ohne Trigger, $n = 69$.
- Abbildung 40:** Häufigkeiten und Arten der eine anhaltende Symptomexazerbation auslösenden Trigger, $n = 20$.

7.3 Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Einteilung und Auflistung der erfassten Nebendiagnosen der Erkrankten mit venöser Malformation.
- Tabelle 2:** Einteilung der Lebensabschnitte nach Alter.
- Tabelle 3:** Anzahl an Operationen je operierter Person, $n = 40$.
- Tabelle 4:** Lokalisation der Malformationsläsionen, $n = 131$.
- Tabelle 5:** Auftreten von Thrombophlebitiden in Abhängigkeit möglicher Thrombophlebitis-assoziiierter Faktoren (Chi-Quadrat-Test).

7.4 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise geholfen:

Bei der Auswahl des Dissertationsthemas und der Betreuung habe ich fachliche Unterstützung von folgender Person erhalten:

Prof. Dr. med. Natascha Platz Batista da Silva

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- beziehungsweise Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

8 Danksagung

Allen voran möchte ich mich für die intensive Betreuung, die aufwendigen Korrekturen und das kontinuierliche Mitdenken bei meiner Betreuerin Prof. Dr. Natascha Platz Batista da Silva bedanken, die sich trotz des stressigen Klinikalltags immer Zeit genommen hat sich in die Thematik hineinzudenken und die Arbeit durch konstruktive Vorschläge immer weiter verbessert hat.

Besonderer Dank geht natürlich an Mama, Papa, Jule, Berni, Antonia und Quirin für die Korrekturen einerseits und die mentale Unterstützung über die Jahre andererseits. Und natürlich tausend Dank an meinen Freund Leon für die tagtägliche Unterstützung, mit der wir es beide endlich geschafft haben.