

Aus der Klinik für Hals-Nasen-und Ohrenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. Jochen A. Werner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Zur Lokalisation lymphatischer Malformationen
an Hals und Mundboden

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Anna Magdalena Maria Ott
aus Würzburg

Marburg 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 09.03.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. Susanne Wiegand

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Ralf Kinscherf

Inhaltverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1	Ätiologie	8
1.1.1	<i>Lymphangiogenese</i>	8
1.1.2	<i>Wachstumsfaktoren in Angiogenese und Lymphangiogenese</i>	9
1.1.3	<i>Funktion und Bau des Lymphsystems</i>	12
1.1.4	<i>Hypothesen zur Pathogenese von lymphatischen Malformationen</i>	14
1.2	Klassifikation	17
1.2.1	<i>Einteilung lymphatischer Malformationen nach Landing und Farber</i>	17
1.2.2	<i>Einteilung nach Mulliken und Glowacki</i>	17
1.2.3	<i>Hamburger Klassifikation</i>	18
1.2.4	<i>Einteilung nach Jackson et al.</i>	19
1.2.5	<i>International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)</i>	19
1.2.6	<i>Stadieneinteilung nach de Serres</i>	19
1.2.7	<i>Einteilung nach Smith</i>	20
1.2.8	<i>Cologne Disease Score</i>	20
1.3	Diagnostik	21
1.3.1	<i>Anamnese</i>	21
1.3.2	<i>Klinisches Erscheinungsbild und Aussehen</i>	22
1.3.3	<i>Fotografische Verlaufsdokumentation</i>	23
1.3.4	<i>Weiterführende Diagnostik/Apparative Diagnostik</i>	23
1.3.4.1	<i>Sonografie (pränatal, postnatal)</i>	23
1.3.4.2	<i>Magnetresonanztomografie</i>	24
1.3.4.3	<i>Computertomografie</i>	24
1.3.4.4	<i>Lymphografie</i>	25
1.3.4.5	<i>Pränatale Diagnostik</i>	25
1.3.5	<i>Histologie</i>	26
1.4	Klinik/Komplikationen	27
1.5	Therapiemöglichkeiten	28
2.	Fragestellung	30
3.	Patienten, Einschlusskriterien und Datenerfassung	31

4.	Ergebnisse	33
4.1	Geschlechterverhältnis und Lokalisation nach seitengetrenter Betrachtung	33
4.2	Alter bei Erstdiagnose und Vorstellung in Marburg	35
4.3	Einteilung nach dem morphologischen Typ der Malformationen	37
4.4	Einteilung nach de Serres	38
4.5	Einteilung nach dem Cologne-Disease Score	41
4.6	Diagnostik	44
4.7	Symptome/Therapie/Komplikationen	45
	4.7.1 <i>Stadium I nach de Serres</i>	46
	4.7.2 <i>Stadium II nach de Serres</i>	46
	4.7.3 <i>Stadium III nach de Serres</i>	47
	4.7.4 <i>Stadium IV nach de Serres</i>	48
	4.7.5 <i>Stadium V nach de Serres</i>	48
	4.7.6 <i>Residuum nach Therapie</i>	50
5.	Diskussion	51
5.1	Geschlechterverhältnis und Lokalisation nach seitengetrenter Betrachtung	51
5.2	Alter bei Erstdiagnose und Vorstellung in Marburg	52
5.3	Einteilung nach dem morphologischen Typ der Malformationen	53
5.4	Einteilung nach de Serres	54
5.5	Einteilung nach dem Cologne-Disease Score	55
5.6	Diagnostik	56
	5.6.1 <i>Sonografie</i>	56
	5.6.2 <i>Magnetresonanztomografie</i>	56
	5.6.3 <i>Computertomografie</i>	57
5.7	Klinik/Komplikationen	57
5.8	Therapiemöglichkeiten	58
	5.8.1 <i>Konventionell chirurgische Verfahren</i>	59
	5.8.2 <i>Sklerotherapie</i>	61
	5.8.3 <i>Lasertherapie</i>	62
	5.8.4 <i>Kombinierte Verfahren</i>	63
	5.8.5 <i>Weitere Behandlungsalternativen</i>	65
	5.8.6 <i>Abwartendes Verhalten / „wait-and-see“</i>	65

5.9 Ausblick	66
6. Zusammenfassung	69
7. Abstract	71
8. Literaturverzeichnis	73
9. Anhang	78
Anhang 1 - Tabelle 1: Patientenübersicht	79
Anhang 2 - Tabelle 2-6: Therapieübersicht nach de Serres	81
Anhang 3 - Abb. 22: Übersicht über die Lokalisation der einzelnen Fälle	89
Anhang 4 - Akademische Lehrer	95
Anhang 5 - Danksagung	96

1. Einleitung

Lymphatische Malformationen sind seltene, benigne, kongenitale Malformationen der Lymphgefäße, die überall am Körper lokalisiert sein können, am häufigsten jedoch im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Die Läsionen sind bei Geburt bereits vorhanden, wenn auch nicht immer sichtbar, wachsen proportional zum Größenwachstum der betroffenen Kinder und beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Sie zeichnen sich an Kopf und Hals fast immer durch eine weiche, nicht druckschmerzhaftige Schwellung aus, die durch Verdrängung bzw. Kompression und Infiltration wichtiger Strukturen wie Trachea, Pharynx oder Mandibula zu schweren funktionellen und ästhetischen Einschränkungen führen können (7, 68).

Die Inzidenz lymphatischer Malformationen wird auf 2,8 Patienten pro 100 000 Krankenhausaufnahmen geschätzt (55), Grasso et al. (20) berichten von 1,2-2,8 Patienten mit lymphatischen Malformationen pro 1000 Neugeborene und laut McGill und Mulliken (36) liegt die internationale Inzidenz lymphatischer Malformationen zwischen 1 von 6000 bis 16000 Lebendgeburten. Im Vergleich hierzu weisen in der Bevölkerung 4-10% aller weißen Neugeborenen Hämangiome auf, die Inzidenz bei dunkelhäutigen Babys ist niedrig. Die Inzidenz von Hämangiomen kann bis zu 23% bei Frühgeburten unter 1200g steigen (39).

Akyuz und Yaris (2) zeigten 1997 in einer Studie an 1127 Patienten, dass 86% aller vaskulären Anomalien Hämangiome sind, 10,6% lymphatische Malformationen, 0,5% kapilläre, 1,6% kombiniert-venöse und 0,98% venöse Malformationen.

Lymphatische Malformationen werden nach der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) zu den vaskulären Malformationen gezählt und in makrozystische, mikrozystische und gemischte lymphatische Malformationen subklassifiziert (47). Zur Diagnostik ist neben dem klinischen Bild, die Sonografie und vor allem die Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie ausschlaggebend.

Insbesondere hinsichtlich Ätiologie und Therapie besteht noch großer Forschungsbedarf. Dies ist auch durch die historische Entwicklung der Lymphgefäßforschung zu erklären. Die erste Erwähnung von Lymphgefäßen findet sich zwar bereits um 400 v.Chr. bei Aristoteles und Hippokrates, jedoch nur eine rein deskriptive Beschreibung – die Funktion blieb noch lange ungeklärt (34). So beschrieb

auch Galen von Pergamon (129-199 n.Chr.) bei Tiersektionen den Ductus lymphaticus und mesenteriale Lymphknoten. Paul von Ägina (607-690 n.Chr.) beschäftigte sich ebenfalls mit vergrößerten Lymphknoten und führte 625 n.Chr. die erste Tonsillektomie durch. Erst im sechzehnten Jahrhundert, als die Sektion menschlicher Leichen wieder gebräuchlicher wurde, studierten italienische Anatomen, wie z.B. Nicola Massa, Gabriello Falloppio und Marco Aurelio Severino, wieder vermehrt die menschliche Anatomie und dabei auch Teile des lymphatischen Systems. Letzterer führte radikale Mastekomien mit axillärer Dissektion durch. Jean Louis Petit (1674-1760 n.Chr.) bewies dann die Metastasierung von Mammakarzinomen in die axillären Lymphknoten, was von Henri Francois LeDran (1685-1770) auf die Metastasierung von Karzinomen entlang des Lymphabflusses verallgemeinert werden konnte. Mitte des 17. Jahrhunderts beschrieb Gasparo Aselli (1581-1626) während einer Vivisektion eines Hundes „milchige Gefäße“ im Abdomen, die er später als „veiue albae aut lacteae“ bezeichnete. Wieder einige Jahrzehnte später entdeckte der Franzose Jean Pecquet (1624-1674) die Cisterna chyli und den Ductus thoracicus und konnte auch beweisen, dass die Lymphgefäße in die Vena subclavia münden und nicht, wie zuvor angenommen, in die Leber. Einige Zeitgenossen von Pecquet wie Rudbeck oder Bartholin befassten sich ebenfalls mit der Lymphgefäßforschung. Bartholin prägte den Begriff Lymphgefäße für das neu entdeckte Gefäßnetz. Zu dieser Zeit wurden auch erste Theorien zu der Funktion des Gefäßnetzes diskutiert. Eine wichtige Aufgabe wurde diesem bei Aszites und Ödemen zugesprochen. Ab 1700 entwickelte sich die Lymphforschung unter anderem durch Jan Swammerdam (1637-1680), Frederick Ruysch (1638-1731) und Johann Nathanael Lieberkuhn rasant weiter. Die neuen Erkenntnisse wurden jedoch von den konservativen Gelehrten angegriffen. Ein weiterer Fortschritt gelang William Hunter (1718-1783), der zu der Überzeugung kam, dass die Lymphgefäße ein großes, über den ganzen Körper verteiltes System zur Absorption bilden. Erst Mitte des neunzehnten Jahrhunderts entwickelte Carl Ludwig die Theorie, dass Lymphe durch den Druckgradienten im Blutsystem filtriert wird. 1896 konnte Frank Starling dies beweisen (34). Zu dieser Zeit wurde auch schon das Krankheitsbild der lymphatischen Malformationen beschrieben. D'arcy Power erläuterte 1896 eindrücklich deren klinisches Bild und anhand eines Fallbeispiels als Therapie die chirurgische Resektion (50). 1920 beschrieb James E. Thompson in einem Artikel die damaligen Theorien zur Entstehung der Malformationen, die sich bis heute nur wenig verändert haben (59).

Die neueren Forschungen haben viele Fragen zu Aufbau und Funktion des Lymphsystems beantwortet, insbesondere auf histologischer Ebene. Jedoch sind immer noch einige Fragen ungeklärt, wie zum Beispiel das genaue embryonale Wachstum des Lymphgefäßsystems.

Die Ursache für lymphatische Malformationen scheint in einer fehlerhaften oder ausbleibenden Vereinigung der Lymphgefäße während der Embryonalentwicklung zu liegen, die genaue Pathogenese ist jedoch noch unklar. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die genaue Lokalisation von lymphatischen Malformationen des Halsbereichs zu analysieren, um mögliche Rückschlüsse auf die Pathogenese und therapeutische Optionen zu ziehen.

Hierzu soll zunächst genauer auf die bisherigen Erkenntnisse in der Ätiologie der lymphatischen Malformationen und in diesem Zusammenhang auch der physiologischen Lymphangiogenese eingegangen werden.

1.1 Ätiologie

1.1.1 Lymphangiogenese

Die physiologische embryonale Entwicklung der Lymphgefäße beginnt bereits ab der 6. Entwicklungswoche (60).

Bereits 1902 stellte Florence Sabin die „zentrifugale Theorie“ auf, nach der primitive primäre Lymphsäckchen in der frühen Entwicklungsphase aus venösem Endothel knospen. Sie beschreibt die paarig angelegten posterioren Lymphsäckchen, den unpaaren retroperitonealen Lymphsack und die Cisterna chyli aus denen später das periphere Lymphsystem entsteht (55).

Kurz darauf stellten Huntington und McClure jedoch die „zentripetale Theorie“ vor, die davon ausgeht, dass die Lymphgefäße aus einem unabhängigen mesenchymalen Gewebe hervorgehen und sich erst im zweiten Schritt von peripher mit dem venösen System verbinden (51).

Mehrere aktuelle Studien stützen beide Theorien (27, 53, 61) und so geht man heute davon aus, dass sie beide zutreffen: aus mesenchymalen Lymphoblasten entstehen oberflächliche Lymphgefäße, während sich die tiefen Gefäße aus den Venen entwickeln (7, 27, 51, 53, 60, 61, 70, 72).

Die primären Lymphsäckchen bilden sich bis zum 44. Entwicklungstag beidseits aus dem Venensystem oberhalb der späteren V. subclavia als Sacci lymphatici jugulares und iliacal als posteriore Lymphsäcke aus. Aus diesen wachsen nun die Lymphgefäßsysteme von Extremitäten, Kopf und Hals. Die Einmündungen der posterioren Säcke verschließen sich in der Regel, während die jugularen Säcke als Einmündung des Ductus thoracicus und Ductus lymphaticus dexter erhalten bleiben.

Entlang der dorsalen Rumpfwand entsteht zwischen den jugularen und posterioren Lymphsäcken ein symmetrisches Netzwerk aus feinen Lymphgefäßen, welches sich auf Höhe der Mesenterialwurzel zu einem unpaaren retroperitonealen Sack, der späteren Cisterna chyli, erweitert.

Durch Zusammenlagerung der feinen Lymphgefäße zu größeren, asymmetrischen Lymphgefäßen bilden sich schließlich der Ductus thoracicus, durch den die Lymphe der unteren sowie der linken oberen Körperhälfte in den linken Venenwinkel abfließt sowie der Ductus lymphaticus dexter, der den rechten Arm und die rechte Kopfhälfte drainiert und im rechten Venenwinkel mündet (6, 73).

1.1.2 Wachstumsfaktoren der Lymphangiogenese

Die Lymphangiogenese wird stark von Wachstumsfaktoren, interzellulären und Zell-Extrazellulärmatrix Signalen reguliert. Dabei sind die kombinierten Effekte einer großen Anzahl unterschiedlicher Signale, die hauptsächlich über zahlreiche Ligand-Tyrosinkinase-Rezeptoren übermittelt werden, für das weitere Schicksal einer endothelialen Zelle Ausschlag gebend. Zu den signalinduzierenden Liganden zählen unter anderem der Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF), Angiopoietin, Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF) und Tissue-Growth-Factor (TGF) (9, 60).

VEGF und VEGF Rezeptoren

VEGFs (Vascular-Endothelial-Growth-Factors) bilden eine Familie sezernierter Glykoproteine; bisher wurden 6 Unterarten identifiziert: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E und der Placenta-Growth-Factor (PLGF). Diese binden an die VEGF-Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3, die Tyrosinkinase-Rezeptoren sind.

VEGF-C und -D scheinen für die Lymphangiogenese relevant zu sein. So binden VEGF-C und VEGF-D mit hoher Affinität an VEGFR-2 und -3. Eine Überexpression in transgenetischen Mäusen induziert die Ausbildung hyperplastischer Lymphgefäße. Umgekehrt führt eine Inhibition von VEGF-C und -D zu einer Inhibition des lymphatischen Wachstums. Die Inaktivierung beider VEGF-C Allele führt zu pränatalem Fruchttod, da die Lymphgefäße nicht aus den Venen aussprossen und es so zu einem generalisierten Lymphödem kommt. VEGF-C und -D spielen daher möglicherweise auch bei der Genese der lymphatischen Malformationen eine wichtige Rolle (60). Diese These konnten Sun et al. (58) erhärten: so zeigen Ratten, denen VEGF-C am Hals injiziert wurde, nach zwei Monaten zystische, lymphatische Malformationen gleichende Läsionen.

Auch ein Ausfall der VEGF Rezeptoren führt zu Störungen in der Gefäßentwicklung. So führt die Inaktivierung von VEGFR-1 durch vermehrte Hämangioblastenaktivität zu übermäßigem Wachstum von Endothelzellen und Disorganisation von Blutgefäßen. VEGFR-2 wird zuerst im Mesoderm, später nur noch in den primären Blutinseln exprimiert und als bedeutendster VEGF-Rezeptor für die Angiogenese erachtet. Er stimuliert die Endothelzellproliferation, Migration, sowie die Permeabilität der Blutgefäße. VEGFR-3 hingegen wird zu Beginn im gesamten Gefäßsystem, im Verlauf jedoch nur noch in Lymphgefäßen und speziellen, fenestrierten Kapillaren exprimiert. Ein Ausfall des Rezeptors führt zum fehlerhaften Umbau des primären Kapillarnetzes und aufgrund dessen zum Abort (60). VEGFR-3 wurde ebenfalls mit der Genese von lymphatischen Malformationen in Verbindung gebracht.

Angiopoietin und Tie-Rezeptoren

Es gibt zwei unterschiedliche Tie-Rezeptoren: Tie-1 und Tie-2, die hauptsächlich in

vaskulärem Endothel vorkommen. Bei den Angiopoietinen unterscheidet man zwischen Ang-1, Ang-2, Ang-3 und Ang-4. Diese binden alle an Tie-2-Rezeptoren, während bisher keine Liganden für Tie-1 identifiziert werden konnten. Ang-1 und Ang-4 aktivieren Tie-2, während Ang-2 und Ang-3 als spezifische Antagonisten an Tie-2 wirken.

Bei Mäusen mit fehlendem Tie-2-Rezeptor verläuft die Vaskulogenese normal, bei der Angiogenese kommt es jedoch zu fehlerhaften, unorganisierten Umbauten. Eine ähnliche Symptomatik ist beim Verlust von Ang-1 zu beobachten. Durch den Verlust des Tie-1-Rezeptors wird die Endothelzellintegrität gestört und es kommt zu Ödemen, Blutungen und Tod. Ang-2 ist für eine korrekte lymphatische Entwicklung wichtig (60).

Homeobox-Gen Prox 1

Jeffrey T. Wigle (69) konnte im Jahr 2002 nachweisen, dass das Homeobox-Gen Prox 1 in den Endothelzellen der primären Lymphsäckchen exprimiert wird. Fehlt dieses Gen, haben die Embryos keine Lymphgefäße und bilden auch keine lymphatischen Marker wie VEGFR-3 oder den Hyaluronrezeptor LYVE-1. Prox 1 spielt somit eine große Rolle für das Ausknospen der primären Lymphsäckchen und die Differenzierung der venösen Endothelzellen in Lymphendothel. Ein sehr ähnliches Modell wurde von Oliver und Harvey (44) vorgestellt, in welchem es, durch Prox1 initiiert, zu einem schrittweisen Umbau in lymphatische Zellen kommt.

Eine Rolle in der Lymphangiogenese spielen neben den oben genannten Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D/VEGFR-3 und Ang-2/Tie-Rezeptor, auch Neuropilin 2, Ephrin-Eph- Signalsysteme, LYVE 1, FOXC2 und Podoplanin (7, 47).

Es gibt leider noch keine vergleichenden Studien, die die Rolle der oben genannten Rezeptoren speziell bei lymphatischen Malformationen untersuchen, jedoch liegt die Annahme nahe, dass eine abweichende Expression der oben genannten Moleküle und Rezeptoren bei der Entstehung von lymphatischen Malformationen eine Rolle spielen. So zeigen lymphatische Endothelzellen aus lymphatischen Malformationen das erwartete Spektrum lymph-spezifischer Marker, allerdings wird vermehrt VEGFR-3 exprimiert. Die in-vitro-Analyse von Endothelzellen lymphatischer Malformationen

erbrachte jedoch keine funktionellen Unterschiede verglichen mit normalem lymphatischem Endothel (47).

1.1.3 Funktion und Bau des Lymphgefäßsystems

Das ausgereifte Lymphgefäßsystem hat wichtige, komplexe Funktionen. Zum einen dient es dazu, die durch Filtration aus den Blutkapillaren entstandene Gewebsflüssigkeit zu konzentrieren und als Lymphe wieder in den Blutkreislauf zurück zu führen.

Dabei werden täglich etwa 20 Liter Gewebsflüssigkeit über endothelfreie Lücken im Interstitium in die primären Lymphgefäße, die sogenannten Lymphkapillaren, drainiert. Diese bilden Netzwerke (Rete lymphocapillare) mit blind endenden Kapillarstümpfen, haben gefüllt einen Durchmesser von etwa 10-60µm und sind von einem einschichtigem, unfenestrierten Lymphendothel ausgekleidet, eine Basallamina ist nur unvollständig vorhanden. Daran anschließend finden sich Präkolektoren, mit einem Durchmesser von circa 100µm, Klappen und einer bindegewebigen Gefäßwand mit vereinzelt Muskelzellen. Bis hier werden aufgrund eines osmotischen Gradienten fast 90% der Gewebsflüssigkeit in das venöse Kapillarnetz und die postkapillären Venolen rückresorbiert, so dass noch etwa zwei Liter Lymphe in Lymphsammelgefäßen (Kollektoren) gesammelt und weitergeleitet werden. Die Kollektoren sind ähnlich den Venen mit einer dreischichtigen Wandstruktur aus Intima, Media und Adventitia umgeben, besitzen Klappen und zeigen rhythmische Kontraktionen, welche die Lymphe über zwischengeschaltete primäre und Sammellymphknoten in die Trunci lymphatici und schließlich über die Ducti lymphatici dexter und sinister bis in die Venenwinkel treibt (6, 28, 35). Im Gegensatz zu den Kollektoren sind Lymphkapillaren und Präkolektoren nicht kontraktile und somit auf extrinsische Kräfte zum Lymphtransport angewiesen. Abwechselnde Kompression und Dilatation der Lymphgefäße durch Atembewegung, Muskelkontraktionen und Pulswellen benachbarter Arterien führen zur Bewegung der Lymphe, die bedingt durch die Klappen in den Präkolektoren nur in eine Richtung fließen kann.

Eine weitere wichtige Funktion der Lymphgefäße ist die intestinale Absorption und der Transport langkettiger Fettsäuren und lipophiler Stoffe, wie z.B. fettlöslicher Vitamine. Zwar gelangt die Mehrheit der absorbierten Verbindungen über das gastrointestinale

Epithel in den Pfortaderkreislauf, Moleküle mit hohem Molekulargewicht, wie etwa Chylomicronen mit einem Durchmesser von 200-800nm, werden jedoch fast ausschließlich über Lymphgefäße aufgenommen (28).

Eine weitere Aufgabe des Lymphsystems ist die Immunabwehr, bei der besonders die Lymphknoten eine große Rolle spielen. Sie wirken wie eine Filterstation in den Lymphgefäßen für Erreger und Fremdstoffe, die durch das Interstitium in die Lymphe gelangen. Antigene werden meist von Makrophagen oder interdigitierenden, dendritischen Zellen (IDC) aufgenommen und durch diese an T-Lymphozyten präsentiert, wodurch eine humorale oder zytotoxische Immunreaktion in Gang gesetzt wird (6).

Die jeweils ersten Lymphknoten in einem Lymphabstromgebiet nennt man primäre Lymphknoten, nachgeschaltete werden Sammelknoten genannt. Die primären Lymphknoten von Kopf und Hals kann man anhand von anatomischen Gesichtspunkten in folgende Lymphknotengruppen unterteilen: Nodi lymphoidei occipitales, retroauriculares, preauriculares, submandibulares, submentales, retropharyngeales, cervicales profundi, cervicales superficiales, supraclaviculares sowie noch weitere nicht regelmäßig vorkommende Lymphknotengruppen (6).

Bei der exakten Anatomie der einzelnen Lymphgefäße und Abflusswege besteht, unter anderem auch durch die großen individuellen Unterschiede, noch Forschungsbedarf. Pan et al. (45) konnten 2011 zeigen, dass in der Lymphgefäßanordnung und den zugehörigen primären Lymphknoten große interindividuelle aber auch intraindividuelle Unterschiede zu finden sind. So konnte gezeigt werden, dass Kollektoren in unterschiedliche Lymphknoten drainieren können, selbst wenn sie aus dem gleichen Ursprungsgebiet stammen. Es wurde auch nachgewiesen, dass in der Kopfhaut und dem lateralen Hals zahlreiche, dichtgelagerte Lymphkollektoren zu finden sind, während diese im Gesicht und den anterioren und posterioren Halsabschnitten nur spärlich vorkommen.

Am Hals unterschieden Pan et al. (45) anteriore, laterale und posteriore Äste. Im anterioren Abschnitt zeigten sich zwei Schichten lymphatischer Gefäße. Eine oberhalb des Platysma gelegene Gefäßschicht, mit Abfluss nach medial in die submentalen und supraclaviculären Lymphknoten und nach lateral in die submandibulären Lymphknoten, sowie tiefere auf der tiefen Halsfaszie gelegene Gefäße, die in die anterioren jugulären

und die supraclaviculären Lymphknoten drainieren. Die lateralen cervikalen Äste sind zahlreich und komplex miteinander verbunden, ziehen vom Ohr bis zur Klavikula und liegen in unterschiedlichen Halsschichten (subkutan, intermuskulär und perivaskulär). Die meisten Gefäße befinden sich zwischen Lymphknoten und werden auch internodale Lymphkollektoren genannt. Im posterioren Gebiet wurde zwischen supraclaviculären und supratrepezoïdalen Ästen unterschieden, mit Abfluss in die supraclaviculären und /oder lateralen jugulären Lymphknoten. Die mentalen Äste hingegen drainierten in die submentalen und teilweise auch in die submandibulären Lymphknoten (45).

1.1.4 Hypothesen zur Pathogenese von lymphatischen Malformationen

Die Ätiologie lymphatischer Malformationen ist bis heute nicht geklärt. Allgemein wird eine nichtmaligne, primäre Störung des lymphatischen Systems während der Embryonalentwicklung als Ursache angesehen. Für den genauen Mechanismus werden jedoch vielerlei Möglichkeiten diskutiert. Zu Beginn der Forschung wurde das Hauptaugenmerk vor allem auf anatomische Gesichtspunkte gelegt. Ausgehend von Sabins Theorie (55) des zentrifugalen Lymphgefäßwachstums durch Aussprossung von primären Lymphsäckchen aus dem venösen System wurden verschiedene Theorien diskutiert:

Lymphatische Malformationen treten gehäuft an den Stellen auf, an denen das Lymphsystem während der Embryogenese aus den primären Lymphsäckchen aussprosst. Dies legt nahe, dass die Entwicklung der Malformationen in engem Zusammenhang mit der Reifung des lymphatischen Systems steht (8, 68). Dafür spricht auch, dass bei einem von 250 Feten im pränatalen Ultraschall eine nuchale Aufhellung, ein erstes Anzeichen für eine lymphatische Malformation, diagnostiziert wird, bei Geburt die Inzidenz jedoch nur bei 1 von 5000 liegt. Dies deutet darauf hin, dass es in signifikantem Ausmaß zu übermäßigem, lymphatischem Wachstum und ständigen Umbauten kommt, was in bestimmten Fällen dysreguliert wird und somit in der klinischen Präsentation von lymphatischen Malformationen resultiert (47).

Einige Studien nehmen an, dass es bei der Entstehung von lymphatischen Malformationen zu einem anormalen Aussprossen von Lymphgefäßen aus den primären lymphatischen Anlagen kommt. Diese These besagt, dass diese Strukturen ihr Wachstumspotential behalten, aber irgendwann die Verbindung zum Lymphsystem und

damit die Fähigkeit zur Lymphdrainage verlieren und so zu lymphatischen Malformationen werden (68, 74).

Eine weitere Erklärung sehen andere Autoren in einer Absiedlung von embryonalem, lymphatischem Gewebe ohne normalen Anschluss an das Lymphsystem, wodurch die in den versprengten Anlagen gebildete Lymphe nicht abfließen kann. Dadurch wären umschriebene Schwellungen, durch Trigger wie Traumata oder Infektionen in ihrer Größe zunehmend, zu erklären. Diese Theorie könnte die Entstehung und Morphologie peripher lokalisierter, kleiner lymphatischer Malformationen erklären (49, 68).

In Anlehnung an die zentripetale Entwicklungstheorie von Huntington und Mc Clure (51) postulieren einige Experten eine fehlende Verschmelzung der peripher entstehenden, mesenchymalen Lymphgefäße mit dem venösen System. Dies führe zum Aufstau der Lymphe und Dilatation der Gefäße, was schließlich in einer lymphatischen Malformation resultiere (68). Zadvinskis et al. (74) gehen in ihrer Studie von 1992 zwar von der Zentrifugaltheorie aus, sehen die Ursache für das Auftreten von zystischen lymphatischen Malformationen jedoch ebenfalls in der nicht wiederhergestellten Verbindung der primären Lymphsäckchen zu den venösen Blutgefäßen. Im lockeren Bindegewebe der zervikalen Gefäß-Nervenscheide können diese Läsionen eine beachtliche Größe erreichen. Kavernöse und kapilläre lymphatische Malformationen hingegen bildeten sich später in der Embryonalentwicklung aufgrund von anormal aussprossenden Knospen des lymphatischen Mesenchyms, die die Verbindung zu peripheren Verzweigungen des Lymphsystems verlieren. Aufgrund des straffen Gewebes in Dermis und Epidermis sei das Wachstum inhibiert, wodurch die kapilläre Form entstehe. Kavernöse lymphatische Malformationen hingegen entstehen nach bisherigen Erkenntnissen eher in weniger widerstandsreichen Geweben wie Muskeln oder Drüsen. Ihr kleinerer Durchmesser der Lymphgefäße, die geringere Größe, sowie die meist subkutane Lage im Vergleich zu den großen zystischen lymphatischen Malformationen deuten auch auf ihren eher peripheren Ursprung aus dem Lymphsystem hin (74).

Weiterhin wird die Theorie diskutiert, dass eine Obstruktion der Lymphgefäße zu Lymphaufstau sowie zur Erweiterung der Gefäße proximal der Engstelle führt und somit die lymphatische Malformation bedingt (68).

Obwohl 50-60% aller lymphatischen Malformationen bereits pränatal oder unmittelbar nach der Geburt erkannt werden, bis zum ersten Lebensjahr schon 80% und bis zum zweiten bereits 90% diagnostiziert sind (17), treten manche Malformationen klinisch erst im Erwachsenenalter in Erscheinung. Die meisten Forschungsgruppen sehen in diesen Fällen die Ursache nur in einem kleinen, bereits existierenden Defekt im Lymphgefäßsystem, der unter sonst gesunden Bedingungen kompensiert werden kann. Durch pathologische Bedingungen, die mit einem erhöhten Lymphaufkommen assoziiert sind, könnte dies dann zur Ausbildung einer lymphatischen Malformation führen (68).

In neueren Studien wird vermehrt auf der molekularen und genetischen Ebene nach Ursachen geforscht. Während für die meisten vaskulären Malformationen Genloki mit autosomal-dominantem Erbgang gefunden wurden, ist über eine genetische Grundlage der lymphatischen Malformationen bisher nur sehr wenig bekannt (60). Bedingungen, die eine inadäquate Expression lymphspezifischer Moleküle zur Folge haben, könnten auf diese Weise zu embryonaler oder postembryonaler Entwicklung von lymphatischen Malformationen führen. Es wurden zwar noch keine vergleichenden Studien durchgeführt, aber eine abweichende Expression von VEGF-C, -D, Angiopoetin, Prox 1, Neuropilin 2, Ephrin, LYVE 1, FOXC2 und Podoplanin (7, 47) könnte den Aufbau und die Struktur des lymphatischen Systems verändern. Einige Forschergruppen konnten zeigen, dass lymphendotheliale Zellen von Patienten mit lymphatischen Malformationen das erwartete, normale Markerspektrum zeigen, jedoch die Expression des VEGFR-3 gesteigert ist (25, 43, 46). Die Signifikanz dieser Entdeckung ist noch unklar, dennoch ist sie ein erster Hinweis auf eine autokrine Regulation lymphatischer Malformationen. Alternativ zu einer intrazellulären Dysfunktion lymphspezifischer Moleküle in den Lymphangiomzellen wären auch Störungen durch extrinsische Faktoren und Molekülen von benachbarten Zellen möglich (47).

Die Theorie einer genetischen Ätiologie wird durch die Tatsache gestützt, dass bis zu 40% aller pränatal diagnostizierten lymphatischen Malformationen mit chromosomalen Anomalien, wie Trisomie 21 oder Turner Syndrom, assoziiert sind.

1.2. Klassifikation

Eine aktuelle, einheitliche Nomenklatur zur Einteilung der lymphatischen Malformationen und deren Abgrenzung zu anderen vaskulären Anomalien ist unabdingbar. Aufgrund der oftmals unübersichtlichen, zum Teil veralteten Terminologie folgt nun ein kurzer Überblick.

1.2.1 Einteilung lymphatischer Malformationen nach Landing und Farber

Bereits 1956 stellten Landing und Farber (31) eine Klassifikation zur Unterscheidung verschiedener lymphatischer Malformationen vor. Sie wählten eine rein deskriptive Klassifikation, die die Läsionen anhand des Gefäßlumens in 3 Subtypen einteilt: das Lymphangioma simplex mit kapillarähnlichen Lymphgefäßen, kavernöse Lymphangiome mit geweiteten Lymphbahnen und cystische Hygrome, die sich durch große multilokuläre Zysten auszeichnen. Es können jedoch auch alle Typen gleichzeitig in einer Läsion gefunden werden (21).

1.2.2 Einteilung nach Mulliken und Glowacki

Mulliken und Glowacki (40) brachten 1980 mit ihrer noch heute gebräuchlichen Klassifikation zur Unterscheidung zwischen vaskulären Malformationen und Hämangiomen Ordnung in die bis dahin vorherrschenden Namen wie „naevus maternus“, „stigma metrocelis“, „angioma simplex, cavernosum und racerosum“, „strawberry und wild-fire hemangioma“, „port-wine stain“ oder „benignes hemangioendothelioma“ (41). Anhand von untersuchten Gewebeproben konnten sie zwei große Gruppen unterscheiden:

Zum einen Hämangiome, die bei Geburt noch nicht vorhanden sind, zu Beginn ein rapides postnatales Wachstum – welchem eine langsame Involution folgt - aufweisen, und sich durch eine Endothelzellproliferation/-hyperplasie auszeichnen. Dabei sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer.

Zum anderen die Gruppe der vaskulären Malformationen, die sich in kapilläre, venöse, arterio-venöse, arterielle und lymphatische Malformationen sowie Fisteln einteilen

lassen. Diese sind schon bei Geburt vorhanden, müssen aber nicht immer in Erscheinung treten. Sie zeigen ein dem Größenwachstum des Kindes proportionales Wachstum, das durch umweltbedingte Trigger, wie Infektionen, Blutungen oder Hormonumstellungen, stark zunehmen kann (7). Auf zellulärer Ebene zeigt sich ein flaches, nicht proliferatives Endothel. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen.

1.2.3 Hamburger Klassifikation

1989 begründeten Belov et al. (5) die sogenannte Hamburger Klassifikation, die für vaskuläre Malformationen gilt. Die „Hauptklassifikation“ basiert auf der hauptsächlich vorherrschenden vaskulären Komponente und unterscheidet arterielle, venöse, arteriovenöse Shunt-, lymphatische, kapilläre und kombinierte Defekte. In einer, auf dem embryologischen Stadium basierenden Subklassifikation werden extratrunkuläre von trunkulären Formen unterschieden. Bei der extratrunkulären Form ist die Entwicklung in einem frühen Stadium der Embryonalentwicklung auf eine Art und Weise gestört, dass diffuse, infiltrierende oder limitierte, abgegrenzte Läsionen entstehen. Bei der trunkulären Form erfolgt in den späteren Stadien des embryonalen Wachstums ein Entwicklungsstopp. Hier wird zwischen aplastischen oder obstruktiven Läsionen, die sich durch Hypoplasie, Aplasie, hyperplastischen Stenosen oder Membranen auszeichnen und dilatativen Läsionen mit lokalisierten (Aneurysma) oder diffusem Defekt (Ektasie) unterschieden. Beide Formen können gleichzeitig in derselben vaskulären Malformation existieren und mit verschiedenen Malformationen kombiniert auftreten.

Die extratrunkulären Läsionen der Lymphgefäße entsprechen den, nach Mulliken und der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) als lymphatische Malformationen bezeichneten Läsionen, früher auch als zystische/kavernöse Lymphangiome bekannt. Trunkuläre lymphatische Läsionen hingegen imponieren klinisch als primäres Lymphödem, bedingt durch hypo-, a- oder hyperplastische Lymphgefäße und Lymphknoten (33, 42).

1.2.4 Einteilung nach Jackson et al.

Im Jahr 1993 stellten Jackson et al. (26) eine auf klinischen, histologischen und Flusseigenschaften basierende Klassifikation vor. Nach dieser Klassifikation wird unterschieden zwischen I. Hämangiomen, II. Vaskulären Malformationen und III. Lymphatischen Malformationen, wobei vaskuläre Malformationen wiederum in IIa low-flow/venöse Malformationen und IIb high-flow/arteriovenöse Malformationen unterteilt werden. Diese Klassifikation setzte sich jedoch nicht gegen die von Mulliken und Glowacki (29) durch.

1.2.5 International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)

Die 1992 gegründete ISSVA hat 1996 ein Klassifikationssystem erarbeitet, das sich stark an der Einteilung nach Mulliken und Glowacki orientiert. Dabei wird zwischen den zwei Hauptgruppen „vaskuläre Malformation“ und „vaskulärer Tumor“ unterschieden.

Die vaskulären Malformationen untergliedern sich weiter in einen einfachen Typ (kapillär, venös oder lymphatisch) und in komplexe Malformationen (lymphatico-venös, kapillär-venös, kapillär-lymphatisch oder kapillär-arteriovenös).

Bei den vaskulären Tumoren wurden zwei Untergruppen klassifiziert: Hämangiome und vaskuläre Neoplasien. Die Hämangiome untergliedern sich in Hämangiome des Säuglingsalters, rasch zurückgehende kongenitale Hämangiome, nicht zurückgehende kongenitale Hämangiome und lobuläre Hämangiome (pyogenic granuloma). Bei den vaskulären Neoplasien werden kaposiforme Hemangioendotheliome, Angiosarkome, Hämangioperizytome, „tufted angioma“ und Sonstige unterschieden (47).

1.2.6 Stadieneinteilung nach de Serres

Um eine bessere Einschätzung der Prognose und des chirurgischen Ergebnisses treffen zu können, teilten de Serres et al. (15) 1995 lymphatische Malformationen in sechs Stadien ein. In Stadium I ist die lymphatische Malformation unilateral infrahyoidal, im Stadium II unilateral suprahyoidal, im Stadium III unilateral supra- und infrahyoidal, im

Stadium IV bilateral suprahyoidal, im Stadium V bilateral supra- und infrahyoidal und im Stadium VI beidseits infrahyoidal lokalisiert. De Serres et al. (15) konnten nachweisen, dass die Beschwerden und Komplikationen mit diesen fünf Stadien korrelieren, was Hamoir et al. (21) in einer Studie von 2000 bestätigen konnten.

1.2.7 Einteilung nach Smith

1996 teilten Smith et al. (56) lymphatische Malformationen in Abhängigkeit ihres histologischen Types und des Ansprechens auf eine Sklerotherapie in makrozystisch, mikrozystisch oder gemischt ein, wobei makrozystische, lymphatische Malformationen gut auf die Therapie ansprechen, mikrozystische weniger (8).

1.2.8 Cologne Disease Score

Wittekind et al. (73) stellten 2006 den Cologne Disease Score (CDS) vor, dem im Gegensatz zu den bisherigen Klassifikationen hauptsächlich klinische Aspekte zu Grunde liegen, anstatt fast ausschließlich anatomische Kriterien zu berücksichtigen. Zur Errechnung des Scores werden für kosmetische Erscheinung/Entstellung, Ernährung/Dysphagie, Sprache/Dysphonie, Atmung/Dyspnoe und beobachteter Verlauf/Progression jeweils null bis zwei Punkte vergeben. Zwei Punkte werden vergeben, wenn der Patient keine Einschränkungen hat, ein Punkt bei leichter Verminderung und null Punkte bei erheblichen Beschwerden.

Die Patienten werden anhand dieses Scores in drei Gruppen eingeteilt. Zur severe disease-group werden Patienten mit 3 oder weniger Punkten gezählt, zur advanced disease-group Patienten mit 4-6 Punkten und zur moderate disease-group Patienten mit 7 oder mehr Punkten.

1.3 Diagnostik

Einen großen Stellenwert nimmt bei der Diagnostik von lymphatischen Malformationen die ausführliche Anamneseerhebung und klinische Untersuchung ein. Zusätzlich stehen bildgebende Verfahren wie Sonografie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie zur Verfügung.

1.3.1 Anamnese

In der Anamneseerhebung müssen vor allem der Zeitpunkt des Auftretens und das Wachstumsverhalten, die Lokalisation der Schwellung, Komplikationen und begünstigende Faktoren abgeklärt werden.

Lymphatische Malformationen sind, wie oben beschrieben, schon bei Geburt vorhanden, treten aber nicht immer sofort in Erscheinung. So treten 50-60 % aller lymphatischen Malformationen bereits pränatal oder unmittelbar postpartal auf, 80% sind bis zum 1. Lebensjahr diagnostiziert und bis zum 2. Lebensjahr 90% (3, 15, 17, 19, 40).

Das Wachstum lymphatischer Malformationen ist wie bei den übrigen vaskulären Malformationen proportional zum Größenwachstum des Kindes. Durch exogene Einflüsse wie Infektionen, Trauma, Blutungen oder Hormonumstellungen kann es aber zu rapiden Wachstumsschüben kommen. Es gibt Berichte über eine spontane Regression in etwa 2,3-3% der Fälle (55).

In der Anamnese müssen auch mögliche eingetretene Komplikationen erfragt werden. Vor allem bei Patienten mit Beteiligung von Hals, Mundboden und Zunge kommt es häufig durch Kompression und Verlegung der Atemwege und des Pharynx zu Dyspnoe, Dysphagie und Dysphonie. Insbesondere auf die Sprachentwicklung ist bei betroffenen Kleinkindern besonderes Augenmerk zu richten, da diese oftmals schwierig zu beurteilen ist. Die Raumforderungen sind in der Regel schmerzlos und von relativ weicher Konsistenz, immer wieder werden aber auch schmerzhafte Einblutungen oder Infektionen der lymphatischen Malformationen beobachtet. Weiterhin ist nach einem auslösenden oder verschlimmernden Ereignis wie einem Trauma in der betroffenen Region oder einem Infekt zu fragen. Ebenso empfiehlt es sich die familiäre Anamnese

zu erheben, auch wenn bis jetzt keine eindeutigen genetischen Ursachen gefunden wurden. Abschließend sollte auch immer an das Vorliegen eines Syndroms gedacht werden und mögliche andere Beteiligungen ausgeschlossen werden.

1.3.2 Klinisches Erscheinungsbild und Aussehen

Das klinische Bild von lymphatischen Malformationen variiert sehr stark, ist jedoch in den meisten Fällen charakteristisch. Makrozystische lymphatische Malformationen finden sich meist am Hals, in der Axillargegend und seitlich am Brustkorb, was möglicherweise durch ein Nachgeben des dort lockeren Bindegewebes zu erklären ist, während fast nur mikrozystische lymphatische Malformationen in Mundboden und der Zunge gefunden werden, wo ein kompakteres Bindegewebe vorherrscht (21). Die Zysten der makrozystischen Malformationen können einzeln oder multipel sein und miteinander in Verbindung stehen oder auch nicht. Darüber liegende Haut ist normalerweise unauffällig, die Läsion kann sich jedoch bei Einblutungen in die Zysten in Farbe, Konsistenz und Größe verändern.

Mikrozystische Malformationen zeigen dagegen ein äußerst vielseitiges Erscheinungsbild. Oberflächliche Läsionen präsentieren sich in der Regel als Gruppe persistierender, dünnwandiger, froschlauchähnlicher Blasen unterschiedlicher Größe, die auf den Schleimhäuten auftreten. Diese Bläschen können mit milchiger Flüssigkeit gefüllt sein, häufig weisen sie jedoch durch Einblutungen ein buntes Farbspektrum von rosa bis schwarz auf. Die Läsionen zeigen zum Teil auch eine ausgeprägte Hyperkeratose und Akanthose, was früher als „angiokeratoma circumscriptum“ bezeichnet wurde. Lymphatische Malformationen in tieferen Hautschichten oder subkutan gelegene Läsionen stellen sich zum Teil erst durch spontane Einblutungen als wiederkehrende, lokalisierte Purpura dar. Natürlich gibt es auch kombinierte makro- und mikrozystische Läsionen, wobei auch jede Kombination mit anderen vaskulären Malformationen vorkommen kann.

Die unterschiedliche Morphologie resultiert nicht in Unterschieden in der Pathologie des lymphatischen Endothels, sondern ist abhängig von der Größe der Zysten, der Tiefe der Läsion, Einblutungen, und der Anwesenheit anderer Malformationen (14).

1.3.3 Fotografische Verlaufsdokumentation

Für eine gute Verlaufsdokumentation ist eine regelmäßige fotografische Aufnahme des Patienten ein sehr nützliches Instrument, da eine objektivere Verlaufsbeurteilung möglich ist. Der Patient sollte möglichst von vorne, rechts und links fotografiert werden, bei enoraler Beteiligung auch mit geöffnetem Mund und bei Verdacht auf eine Nervenläsion sollte deren Funktion ebenfalls dokumentiert werden. So kann zum Beispiel zur Prüfung des N. facialis der Patient aufgefordert werden eine Grimasse zu ziehen, zur Prüfung der Zungenbeweglichkeit und des N. hypoglossus die Zunge herausgestreckt werden, oder die Funktion des N. accessorius durch Hochziehen der Schultern überprüft werden.

1.3.4 Weiterführende Diagnostik/Apparative Diagnostik

Neben Anamnese und Inspektion tragen auch apparative Untersuchungen zur weiteren Differenzierung einer vaskulären Anomalie und ihrer Ausbreitung/Infiltration bei. Diese bedürfen jedoch einer gewissen Erfahrung des beurteilenden Arztes.

1.3.4.1 Sonografie

Die Sonografie und die farbkodierte Duplex-Sonografie sind nicht invasive Untersuchungsmethoden, die fast überall vorhanden und kostengünstig sind und bei oberflächlichen lymphatischen Malformationen eine hohe Aussagekraft besitzen. Aufgrund dieser Eigenschaften bietet sich die Sonografie gut für Verlaufsuntersuchungen an. Durch die begrenzte Eindringtiefe der Ultraschallwellen ist sie jedoch für die exakte Lagebestimmung tieferreichender Läsionen weniger gut geeignet und auch die Infiltration von Knochen oder die Beziehung zu den Atemwegen ist schlecht beurteilbar.

Der B-Mode-Ultraschall ist hilfreich um zwischen makrozystischen und mikrozystischen lymphatischen Malformationen zu unterscheiden. Makrozystische lymphatische Malformationen bestehen aus multilokulärem, zystischem Gewebe, welches sich im B-Mode-Ultraschall als echoarme/echofreie, glatt begrenzte, meist runde Raumforderungen darstellt, die gegebenenfalls von echoreichen Septen

unterschiedlicher Dichte durchzogen werden. Mikrozystische lymphatische Malformationen hingegen sind durch kleine, zystische Strukturen gekennzeichnet. Durch unzählige, reflektierende Grenzflächen erscheinen die Läsionen echoreicher und solider. Sie sind auch zum umliegenden Gewebe hin schlechter abzugrenzen.

Lymphatische Malformationen sind „low-flow“-Malformationen. In der farbkodierten Dopplersonografie zeigen die zystischen Raumforderungen keine Flusseigenschaften, lediglich in den Septen ziehende Venen und Arterien können darstellbar sein (10, 16, 19).

1.3.4.2 Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist Mittel der Wahl bei tiefreichenden, großen, lymphatischen Malformationen zur Beurteilung der Ausdehnung im Gewebe, einer möglichen Atemwegskompression, mediastinalen Ausbreitung oder Beteiligung von Knochen oder soliden Organen, wie z.B. Speicheldrüsen, Zunge oder Muskulatur. Ein Vorteil der MRT ist, dass die Untersuchung keine Strahlenbelastung für den Patienten aufweist. Nachteilig ist jedoch, dass Kleinkinder für die Untersuchung meist eine Anästhesie benötigen um stillzuhalten.

Lymphatische Malformationen stellen sich in der MRT charakteristisch als multizystische, heterogene, flüssigkeitsgefüllte Raumforderungen dar. Die Läsionen zeigen somit hauptsächlich typische „Flüssigkeitsmerkmale“ (iso-/hypointenses Signal in T1- und hyperintenses Signal in T2-gewichteten Sequenzen) mit variierendem Anteil an Septierungen und zwischengelagertem Fettgewebe. Gelegentlich kann ein hyperintenses Signal in T1-Wichtung oder ein Flüssigkeitsspiegel innerhalb einer Zyste beobachtet werden, was für einen erhöhten Proteingehalt oder Einblutungen spricht (10, 16, 24).

1.3.4.3 Computertomografie

Die Computertomografie (CT) ist aufgrund der Strahlenbelastung und schlechteren Darstellung der Weichteilgewebe Mittel der zweiten Wahl zur erweiterten Beurteilung

einer lymphatischen Malformation und dient vor allem zur Beurteilung von durch die lymphatische Malformation entstandenen Knochenfehlbildungen.

Die lymphatischen Malformationen stellen sich im CT als flüssigkeitsgefüllte, hypodense Raumforderungen dar. Bei gelegentlich auftretenden Einblutungen finden sich ebenfalls Flüssigkeitsspiegel in den Zysten. Die Läsion durchziehende Septen sind generell schlechter zu erkennen, als im MRT oder Ultraschall (10).

1.3.4.4 Lymphografie

Bei der Lymphografie wird in ein operativ freigelegtes Lymphgefäß jodhaltiges, öliges oder wasserlösliches Kontrastmittel injiziert und im Anschluss daran das jeweilige Lymphabflussgebiet radiologisch abgebildet (19). Diese Untersuchungsmethode wird aufgrund ihrer Invasivität, hohen Komplikationsraten und begrenzter Aussagekraft nicht mehr zur Diagnostik einer lymphatischen Malformation angewendet und sei hier nur der Vollständigkeit halber genannt (29).

1.3.4.5 Pränatale Diagnostik

Etwa 5 % aller lymphatischen Malformationen werden bereits pränatal durch regelmäßige Ultraschalluntersuchungen entdeckt (22). Dies ist besonders bei großen, die Atemwege komprimierenden zervikofazialen oder thorakalen Malformationen von Vorteil, da hier gegebenenfalls durch eine ex-utero-intrapartum-treatment-(EXIT)-Prozedur die peripartale Gefahr einer Asphyxie vermindert werden kann. Dabei wird der Fetus via Sectio caesarea entbunden, während dessen Oxygenation noch über die Plazenta gewährleistet ist, der Atemweg mittels Intubation gesichert und erst danach die Nabelschnur durchtrennt (7, 32). In der vorliegenden Analyse erfolgte die EXIT-Prozedur bei zwei Kindern.

Hygroma colli, als erste Hinweise auf Malformationen im Hals und Nackenbereich lassen sich meist im ersten Trimester-Screening (9.-12. SSW) nachweisen. Die Spezifität pränataler Ultraschalldiagnostik wird in Studien unterschiedlich angegeben, ist aber sicherlich auch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Die Sensitivität ist hingegen mit 99% sehr gut (19). Erste Hinweise auf eine Atemwegsobstruktion kann

auch ein Polyhydramnion geben (8); meistens ist die Obstruktion durch lymphatische Malformationen oder Teratome bedingt, seltener durch Hämangioendotheliome, Neuroblastome, oder zervikale Thymuszyten (32).

Wird pränatal ein Hygroma colli diagnostiziert, schließt sich meist eine Amniozentese mit Fruchtwasseraspiration oder eine Chorionzottenbiopsie zur zytologischen Untersuchung an, da pränatale Hygroma colli in etwa 60-80% der Fälle mit Anomalien des Karyotypes einhergehen, meist mit Turner-Syndrom (45, X; 33%), Down-Syndrom (Trisomie 21; 15%) oder Edwards-Syndrom (Trisomie 18; 7%) (8). Wird ein Hygroma colli bereits im ersten Trimenon entdeckt, kommt es nur in etwa 10% der Fälle zu einer Lebendgeburt, wird es jedoch nach der 30 SSW diagnostiziert ist die Prognose deutlich besser (8). Fälle mit Karyotypanomalien, strukturellen Fehlbildungen oder einem zusätzlich nachweisbaren Hydrops fetalis haben ein schlechteres Outcome. Regelmäßige sonografische Verlaufskontrollen sind erforderlich, gelegentlich zeigt sich eine spontane Involution eines Hygroma colli (7, 19).

Nach sonografischer Beschreibung einer großen, cervicalen Raumforderung findet vermehrt ein pränatales MRT Anwendung, da hiermit eine detaillierte Evaluation der Atemwegsobstruktion erfolgt, wodurch die Atemwegsobstruktion bei Geburt besser eingeschätzt und eventuell eine EXIT-Prozedur geplant werden kann (4, 8, 30).

1.3.5 Histologie

Das histologische Bild von lymphatischen Malformationen stellt sich folgendermaßen dar:

In mikrozystischen, lymphatischen Malformationen zeigen sich dünnwandige, dilatierte Gefäßstrukturen, meist irregulär geformt und heterogen in der Größe. Die zytologisch blanden Endothelien weisen oft vergrößerte und prominente Zellkerne, jedoch keine stärkeren Atypien oder erhöhte Proliferationsraten auf. Makrozystische, lymphatische Malformationen unterscheiden sich durch bereits makroskopisch erkennbare dilatierte Gefäßspalten und haben häufig dilatierte, dickwandige Gefäßwände mit flachen Endothelien. Das umgebende Stroma ist komplex, mit reichlich Fibroblasten, lymphozytären Infiltraten, Adipozyten und Muskelzellen. Weiterhin wurde auch eine

gesteigerte Anzahl Interferon produzierender Zellen in lymphatischen Malformationen beobachtet (37, 47).

Bis vor wenigen Jahren war der Nachweis von lymphatischen Endothelzellen zur Unterscheidung von Lymphgefäßen und Blutgefäßen schwierig, da keine spezifischen Marker bekannt waren. Es wurden jedoch einige in den letzten Jahren entdeckt: Spezifisch für lymphatische Endothelzellen, sowohl in Lymphgefäßen als auch in lymphatischen Malformationen sind der Antikörper D 2-40 (Spezifität 100%, Sensitivität ca. 65%) (18) und der Marker Prox-1. Podoplanin (OTS-8, T1 α , E11-Antigen) wird sowohl in lymphatischen Endothelzellen als auch in Osteozyten, Alveolarepithel, Podozyten und dem Plexus chorioideus, jedoch nicht in Blutendothelzellen exprimiert. Ähnliches gilt für LYVE-1, welches auch in Synzytiotrophoblasten vorkommt. VEGFR-3 wird ebenfalls in lymphatischen Endothelzellen exprimiert, ist jedoch nicht spezifisch, da er auch in Hämangiomen nachgewiesen werden kann. Ebenso kann in lymphatischen Malformationen eine vermehrte Expression von CD 31 beobachtet werden, was in normalen Lymphgefäßen kaum, in Blutgefäßen dagegen regelhaft vorkommt. Gelegentlich wird in lymphatischen Malformationen auch CD34 nachgewiesen, das sonst vor allem in Blutendothelzellen vorkommt (72).

1.4 Klinik/Komplikationen

Es gibt eine große Variabilität im klinischen Verlauf und in assoziierten Komplikationen. Kongenitale lymphatische Malformationen an Kopf und Hals können Zunge, Mundboden, Gesicht und/oder Orbita infiltrieren und durch Druck auf benachbarte Strukturen oder übermäßiges Wachstum von Weichteil- und Knochengewebe zu Komplikationen führen. An Stamm und Extremitäten können die Malformationen zu funktionellen Einschränkungen, Unterschieden in Gliedmaßenlänge und –dicke sowie zu Lymphödemen führen.

Neben der Verdrängung von Gewebe und dadurch bedingter Verlegung wichtiger Strukturen sind zwei kausale Ursachen für Komplikationen zu nennen: Wachstumsstörungen und Infektionen.

Bei nahezu allen ausgedehnten zervikafazialen, lymphatischen Malformationen ist eine mandibuläre Hypertrophie zu finden, die zu Gesichtasymmetrie, Dysgnathie und Malokklusion und somit auch zu Artikulationsstörungen und Dysphagie führen kann. Die ossäre Hypertrophie beginnt im Neugeborenenalter und kann, durch den infiltrativen Charakter, trotz chirurgischer Interventionen kaum aufgehalten werden. Weiterhin wurden skeletale Wachstumsstörungen durch massive Osteolysen beschrieben (8, 17). Auch im Weichteilgewebe kann es zur Hypertrophie, bei Zungenbeteiligung auch zur Makroglossie kommen.

Große, lymphatische Malformationen können - möglicherweise aufgrund der Sequestration zirkulierender Lymphozyten in der Läsion - mit einer Lymphopenie oder Hypoproteinämie assoziiert sein, die Albumin und Immunglobulinsatz nötig machen. Lokale oder systemische Infektionen und intraläsionale Blutungen sind häufige Komplikationen (7, 8, 17).

Aufgrund dieser pathologischen Veränderungen kommt es zu einer ganzen Reihe von Komplikationen und Beeinträchtigungen. Der oben genannte Cologne Disease Score bietet eine vergleichbare, objektive Messgröße zur Einteilung dieser Symptome an.

1.5 Therapiemöglichkeiten

Zur Behandlung lymphatischer Malformationen steht eine Reihe verschiedener Therapien zur Verfügung. Diese können als singuläre Therapie oder in Kombination angewandt werden. Hierzu gehört die chirurgische Resektion, die Sklerotherapie, die Lasertherapie, sowie nicht-operative zusätzliche Behandlungskonzepte und Abwartendes Verhalten/ „wait-and-see“ (63).

Die chirurgische Resektion eignet sich insbesondere bei kleineren und infrahyoidalen, makrozystischen, lymphatischen Malformationen (uni- und bilateral), da hier eine komplette Resektion häufig möglich ist (48).

Ebenso ist die Sklerotherapie, bei der verschiedene Sklerosierungsmittel (meist OK-432/Picinabil, Ethibloc oder Bleomycin) in die lymphatische Malformation injiziert werden für makrozystische Läsionen eine vielversprechende Alternative (1).

Bei der Lasertherapie werden verschiedene Laserarten verwendet – meist CO₂- oder Nd:YAG-Laser. Auch gibt es unterschiedliche Applikationsarten: für oberflächlich gelegene Läsionen erfolgt die Anwendung meist transkutan, bei tiefer gelegenen lymphatischen Malformationen die interstitielle bare-fiber Technik (17, 19, 23).

Bei asymptomatischen Patienten ist gelegentlich auch ein abwartendes Verhalten möglich, da Fälle von spontaner Regression in der Literatur beschrieben wurden (48).

2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, lymphatische Malformationen von Hals und Mundboden hinsichtlich ihrer Lokalisation genauer zu betrachten um anhand dieser Informationen Rückschlüsse auf die anzuwendende Therapie, Prognose und eventuell Ätiologie ziehen zu können.

Im Einzelnen wird auf folgende Fragen näher eingegangen:

- 1) Wie ist die Verteilung und Lokalisation der lymphatischen Malformationen im vorliegenden Patientengut in Bezug auf die Einteilung nach de Serres, nach dem Cologne-Disease Score, nach der morphologischen Unterscheidung von mikro-/makrozystisch/gemischt oder betroffener Seite?
- 2) Beeinflussen Faktoren wie Lokalisation oder morphologischer Typ die auftretenden Symptome, Komplikationen oder Prognose?
- 3) Gibt es bestimmte Therapieformen, die für spezielle Lokalisationen geeigneter sind?
- 4) Lassen sich aus den gesammelten Daten Rückschlüsse auf die Ätiologie lymphatischer Malformationen schließen? Besteht ein Bezug zu lymphatischen Organen, Lymphknoten oder Lymphgefäßverlauf?

3. Patienten, Einschlußkriterien und Datenerfassung

Sämtliche Daten wurden retrospektiv erhoben. Dazu wurde die klinikumsinterne Dokumentation aller Patienten mit vaskulären Anomalien genutzt. Im Zeitraum von Juli 1997 bis Mai 2010 stellten sich in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM), Standort Marburg, 761 Patienten mit vaskulären Anomalien vor. Aus diesem Patientenkollektiv wurden diejenigen Fälle ausgewählt, die die Einschlusskriterien „Lymphatische Malformation“ und „Lokalisation am Hals und/oder Mundboden“ aufwiesen.

Die gesammelten Daten wurden dabei ausschließlich retrospektiv aus den Patientenakten erhoben. Eine persönliche Nachuntersuchung der Patienten erfolgte nicht. Auch konnten nach dem Zeitpunkt der Aktenauswertung aufgetretene Komplikationen oder Folgebehandlungen nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt konnten 51 Patienten eingeschlossen werden, deren Akten/Daten auf die folgenden Punkte untersucht wurden:

- Alter bei Erstdiagnose
- Alter bei Erstvorstellung im Klinikum Marburg
- Diagnostik und Bildgebung:

Hier wurde insbesondere auf die genaue Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Bezug zu den, auch in der Einteilung der cervikalen Lymphknoten gebräuchlichen Leveln nach Robbins geachtet, sowie zur Lage zu wichtigen anatomischen Strukturen. Ebenso wurden bildmorphologische Kriterien anhand von MRT- und Sonografiebefunden wie Größe der Läsion, subkutan oder tiefreichende Lage, sowie die Infiltration von angrenzendem Muskel- oder Knochengewebe genauer betrachtet. Auch eine Einteilung nach histomorphologischen Gesichtspunkten in mikro-, makrozystisch oder kombiniert wurde vorgenommen

- Stadium nach de Serres:

Lymphatische Malformationen können, wie bereits im Abschnitt 1.2.6 beschrieben, unter anderem auch nach der Klassifikation von de Serres (15) eingeteilt werden. Hierbei handelt es sich um eine Klassifikation die

lymphatische Malformationen im Kopf-Hals-Bereich nach anatomischen Gesichtspunkten in sechs Stadien unterteilt.

- Cologne-Disease-Score:

Es erfolgte auch die Einteilung der Patienten nach dem Cologne-Disease Score (CDS) (73). Hierbei wurden je nach klinischer Einschränkung für die Aspekte Entstellung, Progression, Schluck-, Sprech- und Atembeschwerden null bis zwei Punkte vergeben, wobei im optimalen Fall zehn Punkte erreicht werden können, im schlimmsten Fall mit stärksten Einschränkungen null Punkte.

- Krankheitsverlauf, Vorbehandlungen
- Therapie
- histologische Diagnose
- Residuum/Rezidiv

Zusätzlich wurde zur besseren Vergleichbarkeit von jedem Patienten eine standardisierte Skizze der Lokalisation angefertigt und in eine einheitliche Vorlage übertragen (Abb. 1).

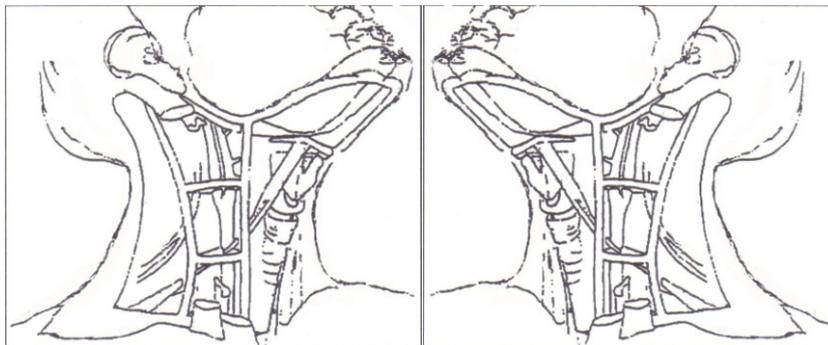


Abbildung 1: Standardisierte Skizze, in die die Lokalisation der lymphatischen Malformationen von jedem Patienten eingetragen wurde.

So konnte ein umfassendes Bild nicht nur über die genaue Lokalisation, sondern auch über die Krankheitsgeschichte gewonnen werden. Nach Durchsicht der Akten mussten 3 Patienten aufgrund ungenügender Dokumentation/Bildgebung ausgeschlossen werden.

4. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt wird zuerst die Lokalisation in Abhängigkeit von verschiedenen charakteristischen Merkmalen, wie Geschlecht, Alter, Cologne-Disease-Score und Stadium nach de Serres untersucht. Einen Überblick über die erhobenen Patientendaten gibt Tabelle 1 im Anhang.

4.1 Geschlechterverhältnis und Lokalisation nach seitengetrennter Betrachtung

In dem untersuchten Patientengut von insgesamt 48 Patienten waren 24 weiblich und 24 männlich. Betrachtet man die Häufigkeit der Lokalisation der lymphatischen Malformationen nach Geschlechtern getrennt zeigt sich, dass bei einseitig lokalisierten Malformationen das weibliche Geschlecht überwiegt, während beidseits lokalisierte lymphatische Malformationen beim männlichen Geschlecht häufiger sind (Abb.2)

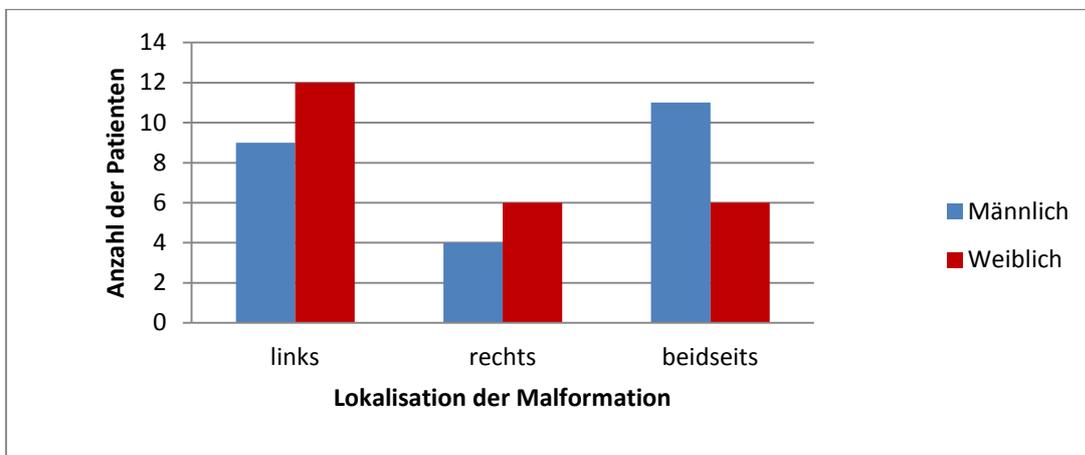


Abbildung 2: Geschlecht der Patienten in Bezug zur Seitenlokalisierung der lymphatischen Malformation

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Lokalisationen der lymphatischen Malformationen beim weiblichen und männlichen Geschlecht in der Übersicht.

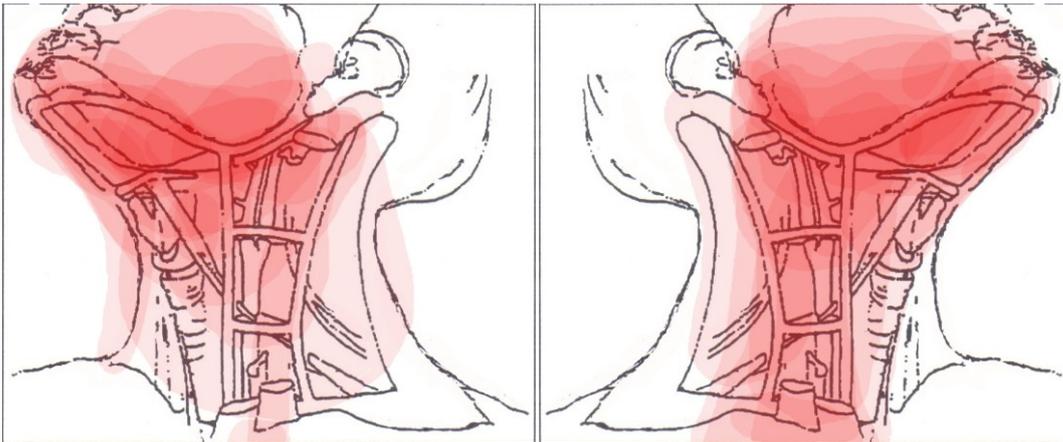


Abbildung 3: Lokalisation beim männlichen Geschlecht

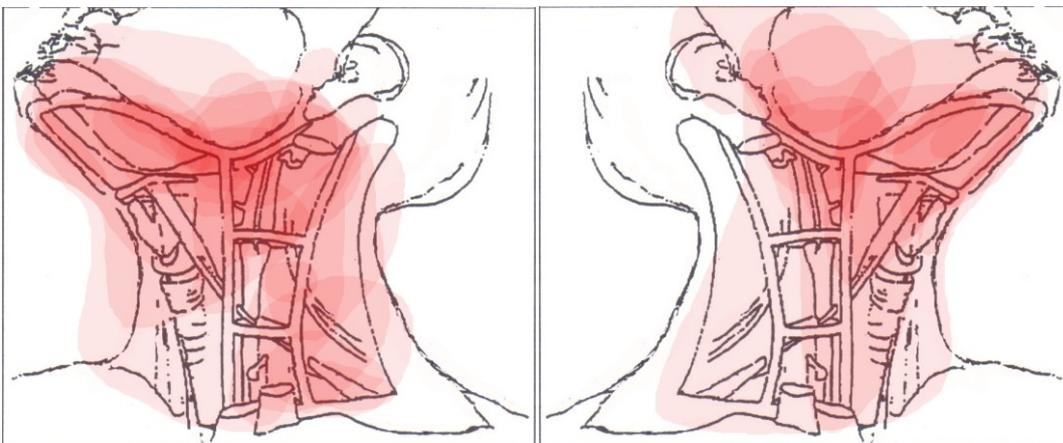


Abbildung 4: Lokalisation beim weiblichen Geschlecht

Bei Betrachtung der Häufigkeit der betroffenen Seite ergaben sich folgende Zahlen: Bei 21 Patienten (44%) war die Malformation nur links lokalisiert, bei 10 (21%) nur rechts und in 17 Fällen (35%) beidseitig. Von den beidseitigen lymphatischen Malformationen waren acht mehr rechtsbetont, vier linksbetont und bei fünf Patienten waren beide Seiten etwa gleich stark betroffen (Abb. 5).

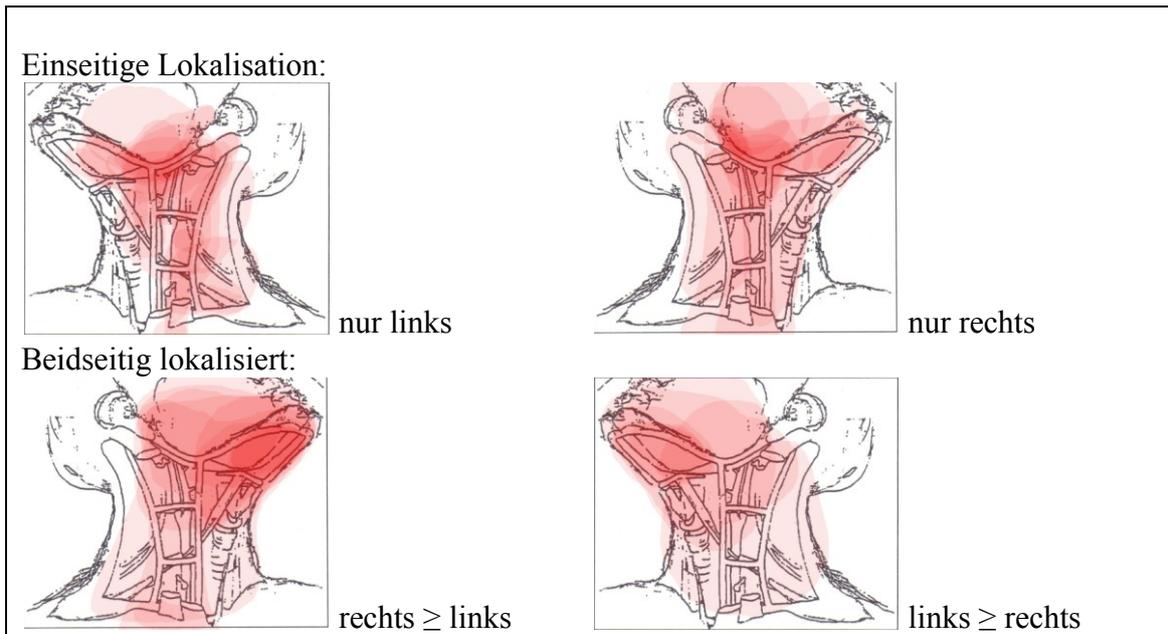


Abbildung 5: Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit von der betroffenen Körperseite

4.2 Alter bei Erstdiagnose und Vorstellung in Marburg

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der lymphatischen Malformation betrug im untersuchten Kollektiv 4,5 Jahre. Bei 5 Patienten (10,4%) wurde die Malformation bereits pränatal diagnostiziert, bei 24 (50,0%) Kindern zum Zeitpunkt der Geburt, bei weiteren 7 (14,6%) bis zum zweiten Lebensjahr, bei 5 (10,4%) bis zum 10. Lebensjahr, bei 4 (8,3%) bis zum 20. Lebensjahr und bei 3 Patienten (6,3%) nach dem 20. Lebensjahr. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 43 Jahre (Abb. 6).

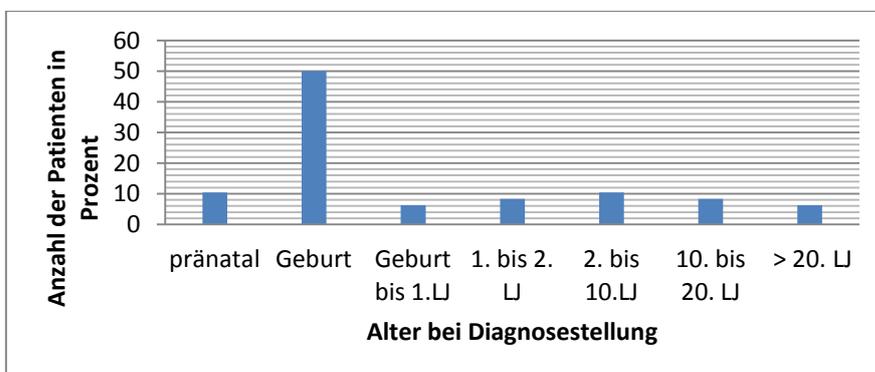


Abbildung 6: Prozentuale Altersverteilung bei Diagnosestellung

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Erstdiagnose zeigte sich, dass die pränatal und bei Geburt diagnostizierten lymphatischen Malformationen im Durchschnitt größer waren als die Malformationen, die erst nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurden (Abb. 7 + 8).

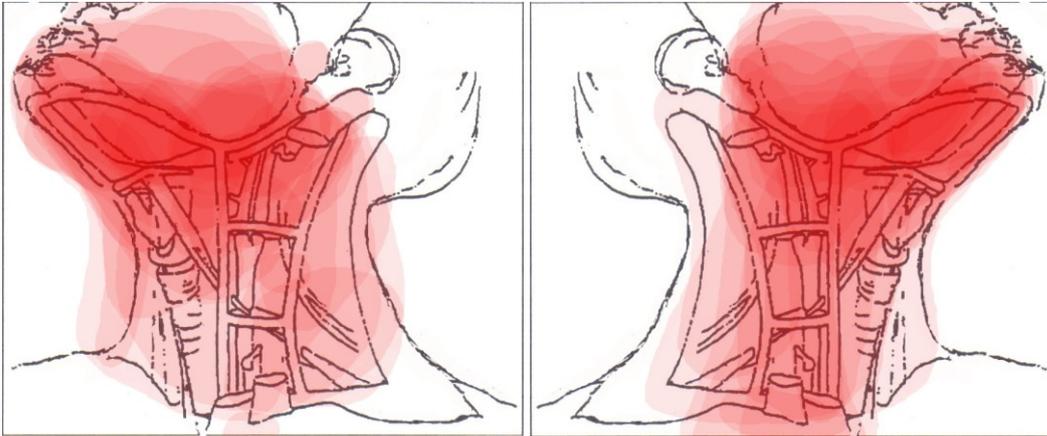


Abbildung 7: Lokalisation der lymphatischen Malformationen bei Patienten bei denen die Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Geburt oder pränatal erfolgte

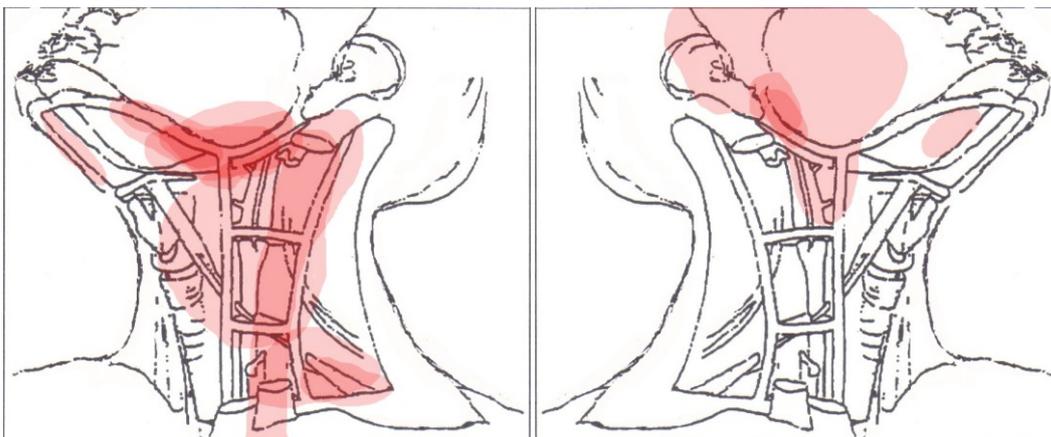


Abbildung 8: Lokalisation der lymphatischen Malformationen bei Patienten, bei denen die Erstdiagnose ab dem ersten Lebensjahr erfolgte

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im UKGM, Standort Marburg, war das Durchschnittsalter der Patienten 11,9 Jahre. Fünf Patienten (10,4%) wurden seit der Geburt in Marburg betreut, 7 Patienten (14,6%) stellten sich bis zum 2. Lebensjahr vor, 9 Patienten (18,8%) bis zum 5. Lebensjahr, 7 Patienten (14,6%) bis zum 10. Lebensjahr, 10 (20,8%) bis zum 20. Lebensjahr und weitere 10 Patienten (20,8%) bis zum 43. Lebensjahr (Abbildung 9).

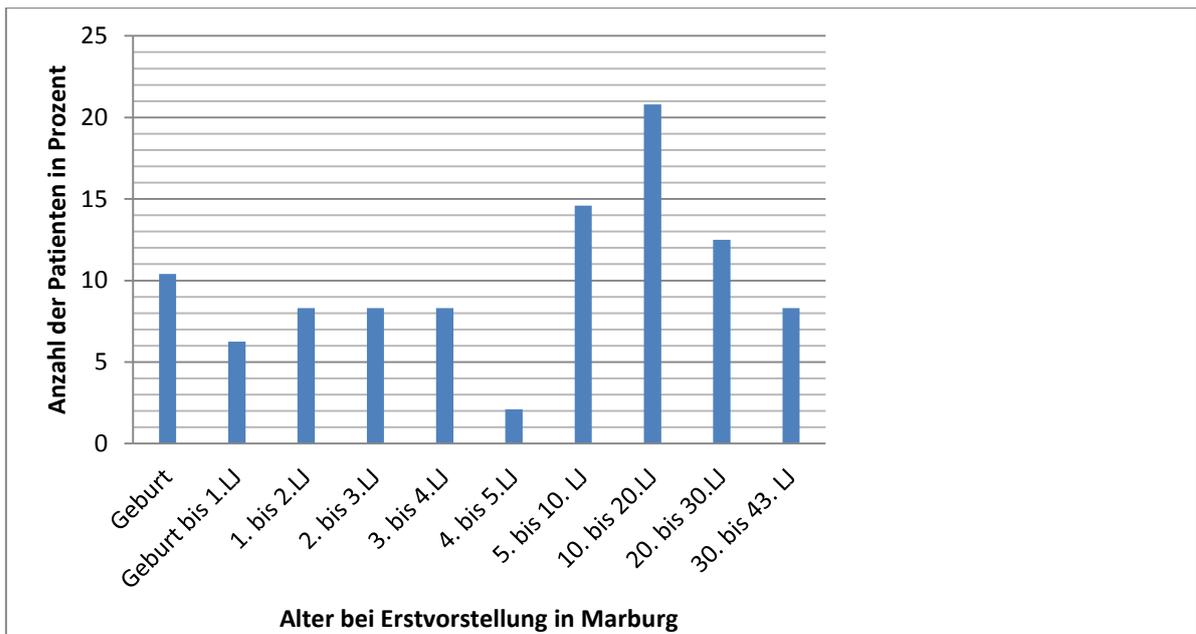


Abbildung 9: Prozentuale Altersverteilung der Patienten bei Erstvorstellung in der Marburger HNO-Klinik

4.3 Einteilung nach dem morphologischen Typ der Malformation

Lymphatische Malformationen werden anhand ihrer Morphologie in mikro-, makrozystische und gemischte lymphatische Malformationen klassifiziert. Makrozystische Malformationen wurden bei 13 Patienten (27%) beobachtet, davon waren 4 Fälle auf der rechten Seite lokalisiert und 9 auf der linken Seite. Mikrozystische Läsionen traten bei 22 Patienten auf (45%), in 5 Fällen rechts, in 6 Fällen links und in 11 Fällen beidseits. Gemischte Malformationen kamen bei 13 Patienten vor (27%), davon waren eine rechts, 6 links und 6 beidseits lokalisiert (Abb. 10). Abbildung 11 zeigt die Lokalisationen der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit vom morphologischen Typ.

	Rechts	Links	Beidseitig	Gesamt (in Prozent)
Makrozystisch	4	9	0	13 (27%)
Mikrozystisch	5	6	11	22 (45%)
Gemischt	1	6	6	13 (27%)
Gesamt (in Prozent)	10 (21%)	21 (44%)	17 (35%)	48 (100%)

Abbildung 10: Lokalisation der Malformationen in Abhängigkeit des morphologischen Typs

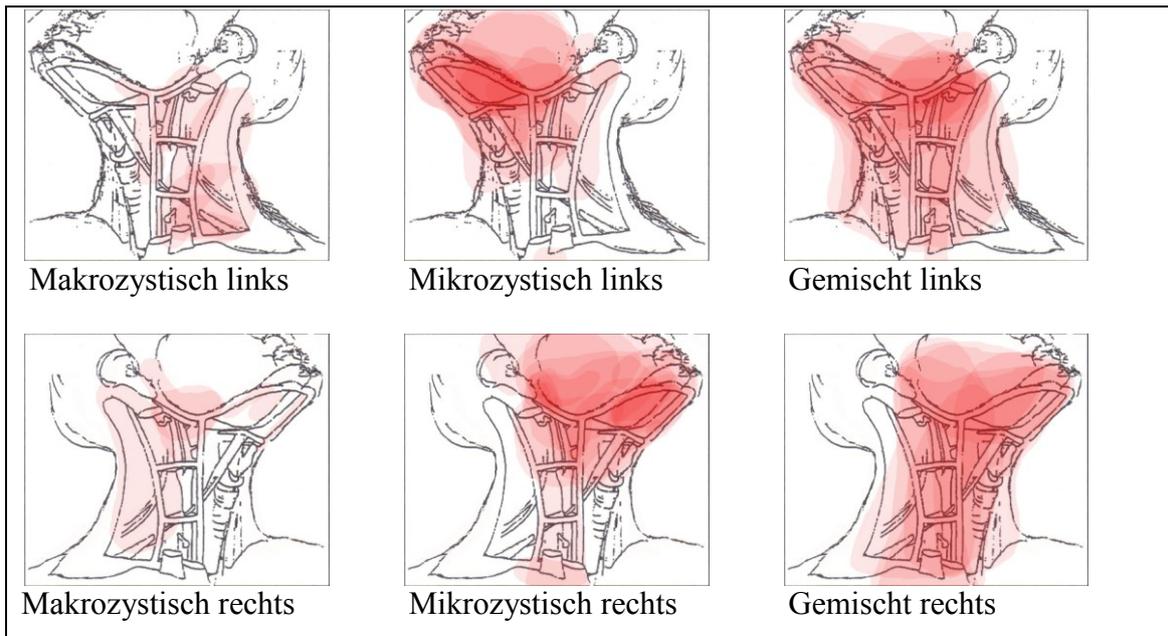


Abbildung 11: Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit vom morphologischen Typ

Wie auch in Tabelle 1 im Anhang ersichtlich, wurden fast alle untersuchten Läsionen als reine lymphatische Malformationen beschrieben, lediglich vier mikrozystische Malformationen [Fall 36, 39, 42, 47] wurden als gemischt venös-lymphatisch bezeichnet. In zwei Fällen war die lymphatische Malformation mit einem Hämangiom oder venöser/vaskulärer Malformation an Ohr [Fall 6], Zunge [Fall 15] bzw. Stamm-/Kleinhirn [Fall 29] vergesellschaftet. Allerdings wurden nicht alle Malformationen histologisch untersucht.

4.4 Einteilung der lymphatischen Malformationen nach de Serres

Bei der Klassifikation von de Serres (15) werden die lymphatischen Malformationen im Kopf-Hals-Bereich nach anatomischen Gesichtspunkten in sechs Stadien unterteilt (Stadium I: unilateral infrahyoidal, Stadium II: unilateral suprahyoidal, Stadium III: unilateral infra- und suprahyoidal, Stadium IV: bilateral suprahyoidal, Stadium V: bilateral supra- und infrahyoidal), Stadium VI: bilateral infrahyoidal).

In dem untersuchten Patientenkollektiv ließen sich fünf Stadien nach de Serres finden. 5 Patienten (10,4%) befanden sich im Stadium I, 15 (31,3%) in Stadium II, 11 (22,9%) in Stadium III, 5 (10,4%) in Stadium IV und 12 (25,0%) in Stadium V (Abbildung 12).

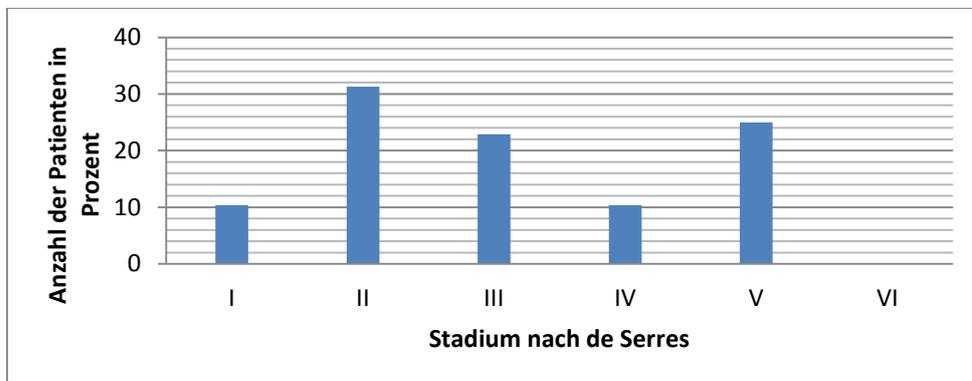


Abbildung 12: Einteilung der lymphatischen Malformationen nach de Serres (15)

Abbildung 13 auf der folgenden Seite veranschaulicht die Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Bezug zum de Serres-Stadium.

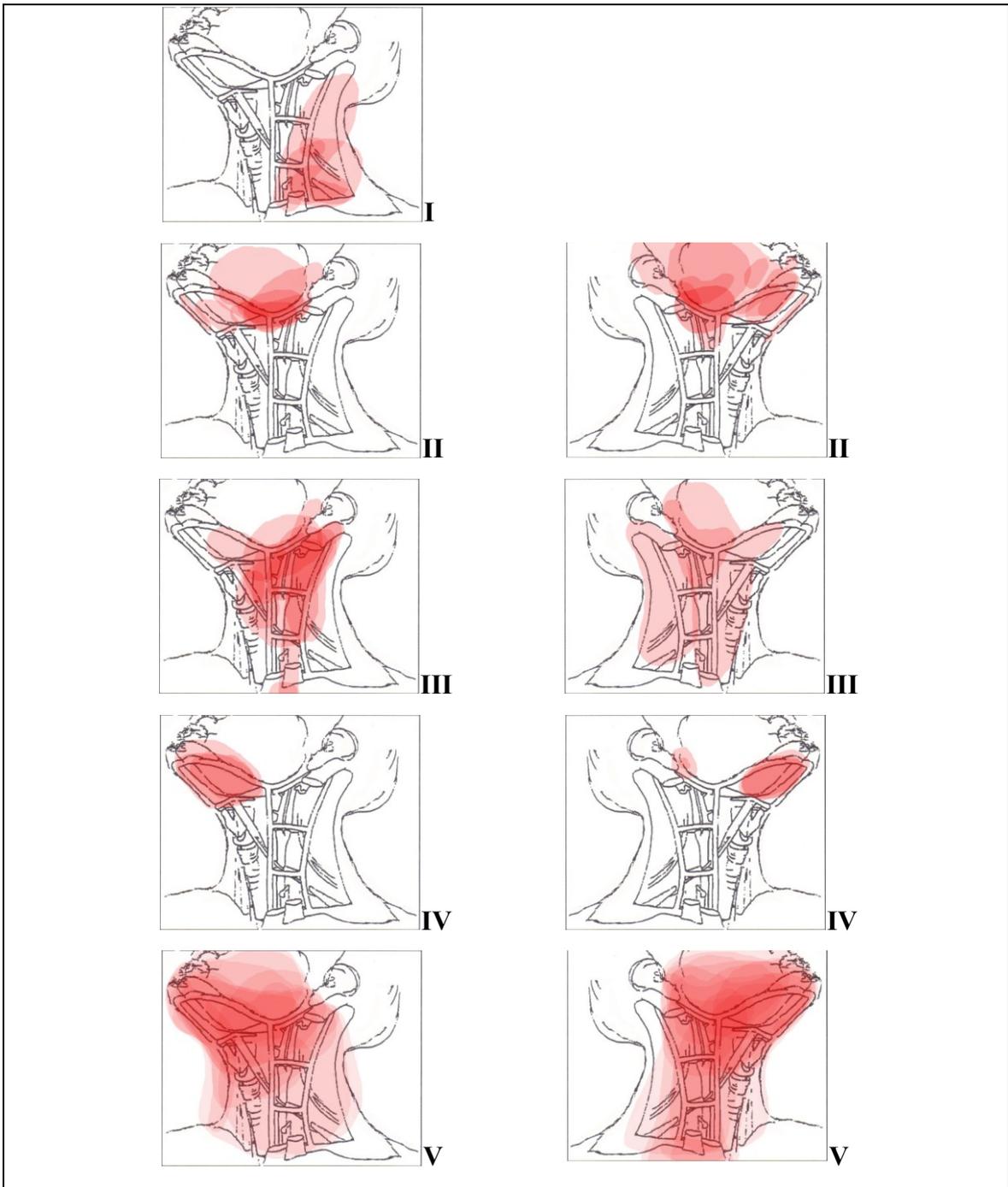


Abbildung 13: Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit zum Stadium nach de Serres (15)

Die Verteilung des morphologischen Typs in den einzelnen Stadien nach de Serres (15) wurde ebenfalls analysiert. Anhand Abbildung 14 wird deutlich, dass makrozystische lymphatische Malformationen nur in den Stadien I - III vorkommen, während sich mikrozystische lymphatische Malformationen in den Stadien II-V und gemischte lymphatische Malformationen in den Stadien II, III und V finden.

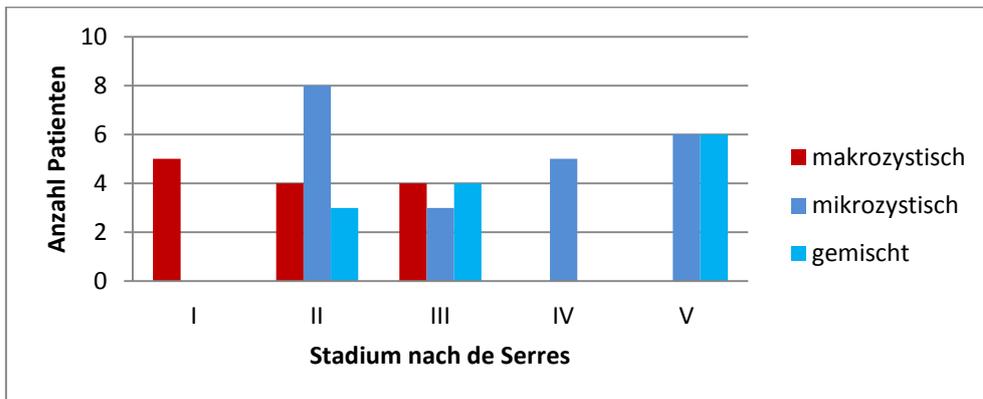


Abbildung 14: Häufigkeit des morphologischen Typs in Abhängigkeit vom Stadium nach de Serres

4.5 Einteilung nach dem Cologne-Disease Score

Es erfolgte die Einteilung der Patienten nach dem Cologne-Disease Score (CDS) (73). Hierbei werden je nach klinischer Einschränkung für die Aspekte Entstellung, Progression, Schluck-, Sprech- und Atembeschwerden null bis zwei Punkte vergeben, wobei im optimalen Fall zehn Punkte erreicht werden können, im schlimmsten Fall mit stärksten Einschränkungen null Punkte. In dem untersuchten Patientengut hatten jeweils 2 Patienten (4,2%) einen bis vier Punkte, jeweils 3 Patienten (6,3%) fünf bis sieben Punkte, 7 Patienten (14,6%) acht, 10 Patienten (20,8%) neun und 14 Patienten (29,2%) zehn Punkte (Abbildung 15).

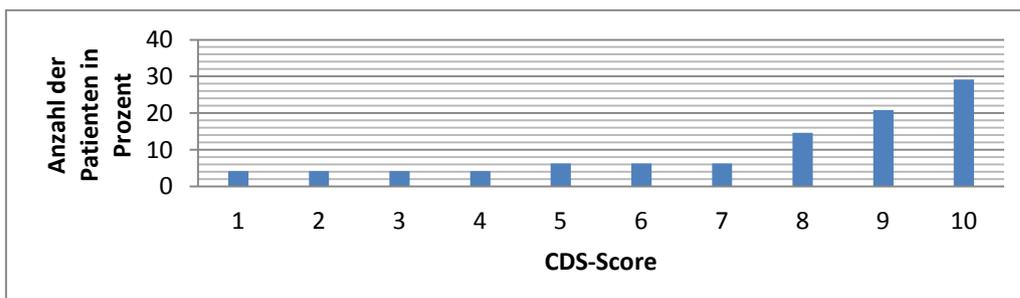


Abbildung 15: Einteilung der Patienten nach dem CDS

Der durchschnittliche CDS nach seitengetrennter Betrachtung ergab bei Patienten mit lymphatischer Malformation der linken Seite 9,0 Punkte, bei Patienten mit lymphatischer Malformation der rechten Seite 8,1 Punkte und bei beidseitiger Beteiligung 5,2 Punkte. Getrennt nach Geschlechtern ergaben sich für weibliche Patienten durchschnittlich 8,1 Punkte, für männliche Patienten hingegen 6,9 Punkte.

Bei näherer Betrachtung des erreichten CDS und somit der Beschwerden und Komplikationen in den einzelnen Stadien nach de Serres (14) ergab sich die folgende absolute und prozentuale CDS-Verteilung (Abbildung 16 + 17):

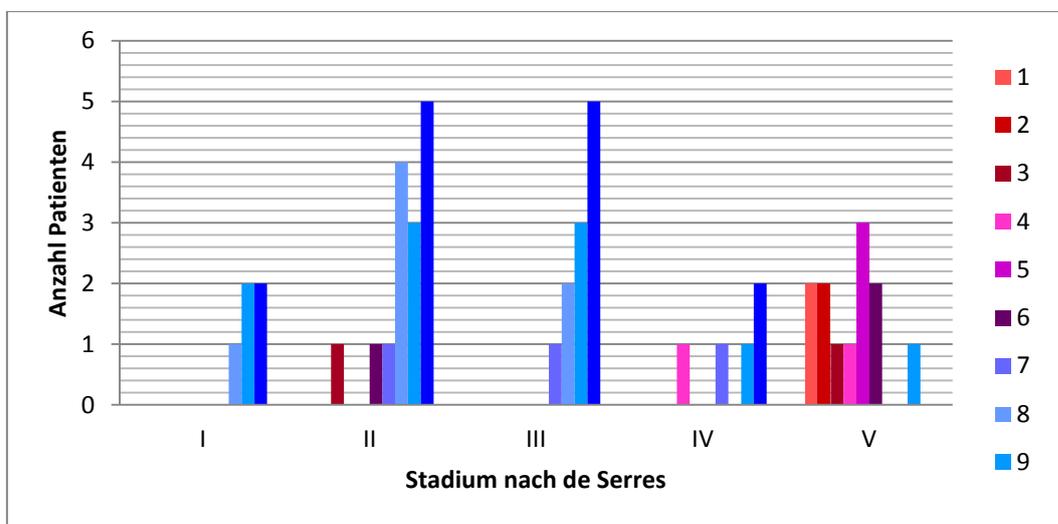


Abbildung 16: Absolute Häufigkeit des erreichten CDS in Abhängigkeit vom Stadium nach de Serres (15)

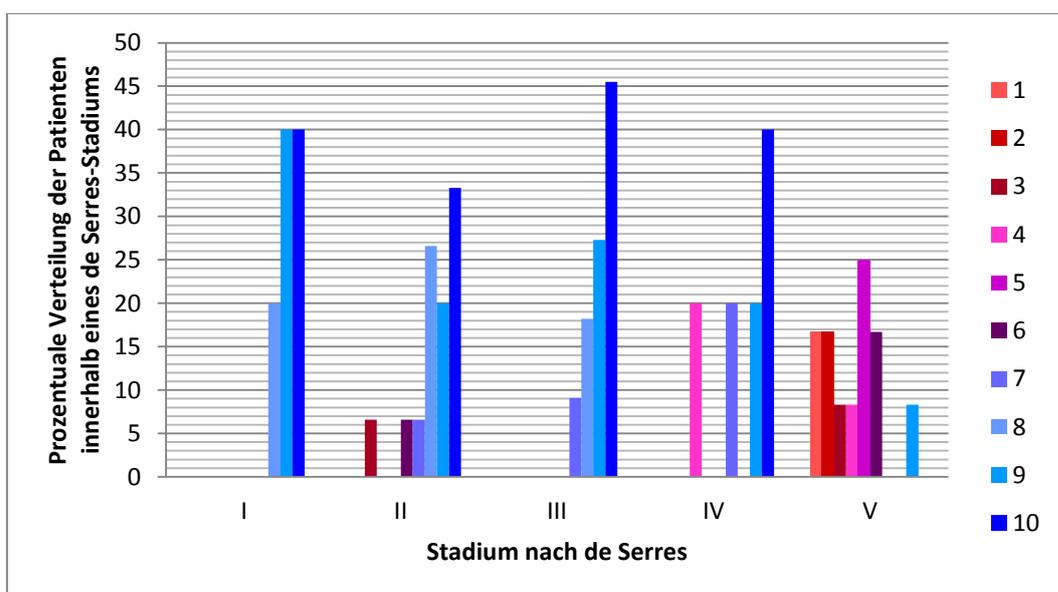


Abbildung 17: Prozentuale Häufigkeit des erreichten CDS in Abhängigkeit vom Stadium nach de Serres (15)

Es wurden folgende Durchschnittswerte erreicht: Stadium I: 9,2 Punkte, II: 8,3 Punkte, III: 9,1 Punkte, IV: 8,0 Punkte, V: 4,1 Punkte. Es zeigt sich, dass das Stadium V nach de Serres et al. (15) mit einem durchschnittlich schlechteren CDS assoziiert ist (Abbildung 16 und 17).

Hinsichtlich der morphologischen Typen in Bezug zum CDS zeigte sich, dass makrozystische lymphatische Malformationen mit einem guten CDS (8-10 Punkte) assoziiert waren, während alle Patienten mit einem niedrigen CDS (1-4 Punkte) mikrozystische oder gemischte lymphatische Malformationen hatten (Abbildung 18).

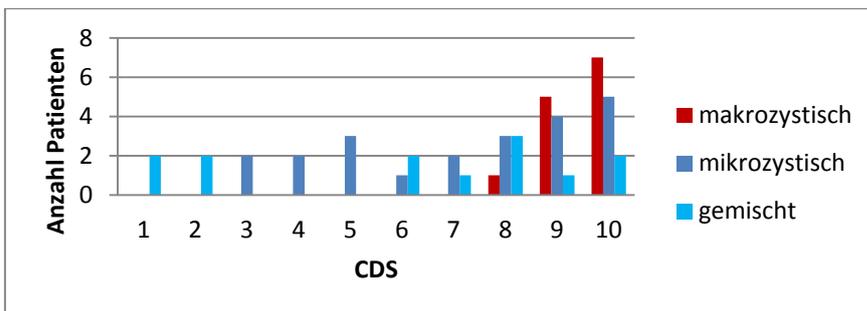


Abbildung 18: Häufigkeit des morphologischen Typs in Abhängigkeit vom erreichten CDS

Die Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit vom erreichten CDS veranschaulicht Abbildung 19. Es zeigt sich, dass große Malformationen eher mit geringen CDS-Werten assoziiert sind.

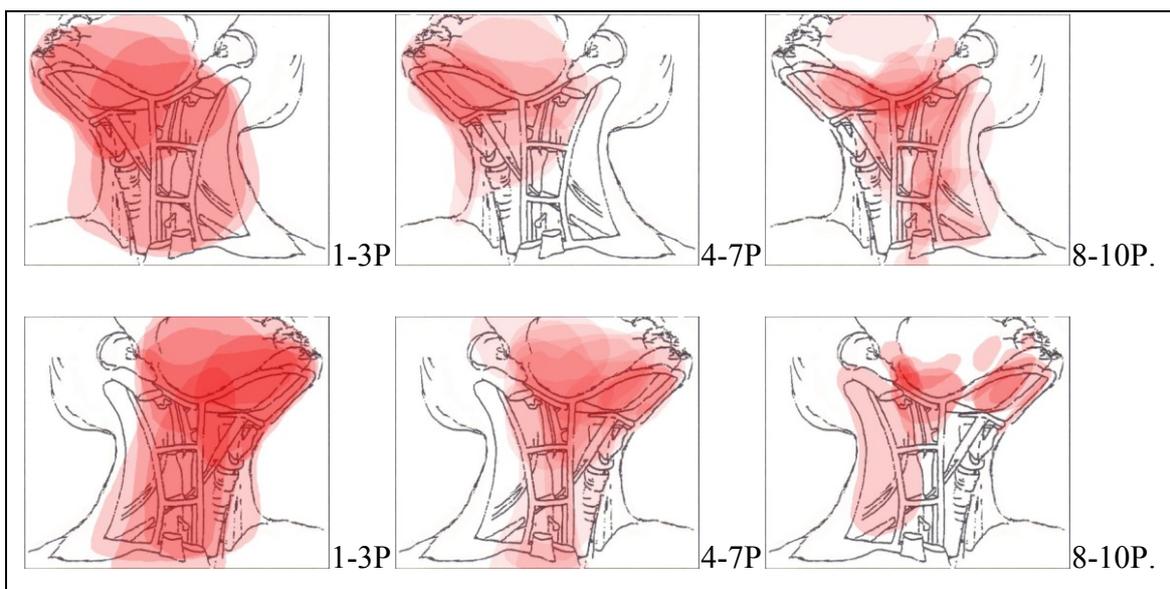


Abbildung 19: Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit vom CDS

4.6 Diagnostik

An apparativen, diagnostischen Untersuchungen wurde bei allen in Marburg behandelten Patienten initial eine Sonografie durchgeführt und der Befund fotografisch dokumentiert. Im Verlauf wurde dies bei einigen Patienten wiederholt.

Eine MRT-Untersuchung wurde ebenfalls bei fast allen Patienten durchgeführt, sofern nicht auf andernorts gemachte, aktuelle Bilder zurückgegriffen werden konnte. So konnten die MRT-Bilder von 42 Patienten analysiert werden. In sechs Fällen [Fall 12, 16, 19, 26, 27, 37] war dies leider nicht möglich. Bei einem Patienten [Fall 37] bestand initial nicht der Verdacht einer lymphatischen Malformation, da der Patient nur eine einseitig vergrößerte Tonsille aufwies, die mittels Tonsillektomie therapiert wurde; erst histologisch wurde eine lymphatische Malformation diagnostiziert. Bei einem anderen Patienten [Fall 27] wurde eine Leukoplakie der Rachenhinterwand festgestellt, die transoral, laserchirurgisch entfernt wurde und histologisch als lymphatische Malformation klassifiziert werden konnte. Ein weiterer Patient [Fall 19] stellte sich nur vor, um eine Zweitmeinung einzuholen, war nicht vorbehandelt und hatte bisher noch keine Bildgebung erhalten; er war asymptomatisch und es wurde zu abwartendem Verhalten geraten. Bei drei weiteren Patienten [Fall 12, 16, 26] war keine MRT-Bildgebung erfolgt.

Bei 6 Patienten [Fall 2, 11, 30, 33, 36, 41] in unserem Kollektiv erfolgte zusätzlich die Durchführung einer Computertomografie. Bei einer Patientin [Fall 2] wurde die CT alio loco als initiale Diagnostik einer cervikalen Schwellung durchgeführt, war jedoch nicht wegweisend. Bei einem weiteren Patienten [Fall 36] erfolgte eine CT-gestützte Sklerosierung, allerdings ohne deutlichen Effekt. Bei den übrigen Patienten wurde die CT im Verlauf zur Abklärung einer Mandibula- oder Tracheainfiltration durchgeführt.

In drei Fällen [Fall 26, 29, 48] wurde ebenfalls eine Laryngoskopie/Endoskopie und bei zwei Patienten [Fall 11, 26] eine Angiografie durchgeführt, bei Fall 11 mit zusätzlicher Embolisation.

4.7 Symptome/Therapie/Komplikationen

Die Symptome der Patienten, die sich aufgrund einer lymphatischen Malformation in der Marburger HNO-Klinik vorstellten, reichten von rein ästhetisch störenden Schwellungen, über Halsschmerzen, rezidivierende Blutungen (v.a. bei Zungenbeteiligung), Malokklusion, Makroglossie und Dysphagie bis zur lebensbedrohlichen Dyspnoe. Am häufigsten erfolgte die Vorstellung der Patienten aufgrund einer zum Teil auch großenprogredienten Raumforderung. Insgesamt wurde bei 42 Patienten (88%) eine Raumforderung beobachtet, nur 19 Patienten hatten zusätzliche Symptome. So traten in 10 Fällen (20,8%) Dyspnoe, in 7 Fällen (14,6%) rezidivierende Blutungen der Zunge oder Mundschleimhaut und in 6 Fällen (12,5%) Dysphagie oder Halsschmerzen auf. Bei 8 Patienten (16,7%) bestand eine Makroglossie, in 5 Fällen (10,4%) eine Malokklusion, und in 2 Fällen (4%) eine Mandibulahypertrophie. In weiteren drei Fällen (6%) war die lymphatische Malformation mit einem Hämangiom vergesellschaftet und bei jeweils einem Patienten (2%) bestanden eine gestörte Sprachentwicklung, Hörminderung, rezidivierende Otitiden und rezidivierende Tonsillitiden.

Neunundzwanzig Patienten (60%) wurden bereits an anderen Kliniken behandelt, bevor sie sich in der Universitätsklinik Marburg vorstellten, 14 Patienten (29%) kamen zur Einholung einer Zweitmeinung.

Die angewandten Behandlungsmethoden bestanden am häufigsten in chirurgischer (Teil-)exstirpation, gefolgt von CO₂- und Nd:YAG-Laserbehandlung, Sklerosierung mit OK-432, abwartendem, überwachendem Verhalten (wait-and-see), Tracheostomaanlage und intravenöser Cortison- und Antibiotikagabe. In zwei Fällen wurde, bei bereits pränatal diagnostizierten, lymphatischen Malformationen, eine EXIT-Prozedur durchgeführt. Ein Follow-up wurde nicht in allen Fällen durchgeführt. In den Fällen, bei denen ein Follow-up erfolgte betrug die Dauer zwischen 3 Monaten und 6 Jahren (durchschnittlich 1,3 Jahre).

Im Folgenden werden die Symptome und Therapien der Patienten in Abhängigkeit des Stadiums nach de Serres et al. (15) vorgestellt. Einen Überblick über Symptome, Therapien und Komplikationen geben zudem die Tabellen 3-7 im Anhang.

4.7.1 Stadium I nach de Serres

Fünf Patienten konnten in das Stadium I nach de Serres (15) eingeteilt werden. Das initiale Symptom war bei allen Patienten eine zervikale Schwellung. Ein Patient [Fall 4] stellte sich mit Ziehen und Druckgefühl im Bereich der voroperierten Malformation vor, bei einem anderen Patienten [Fall 6] war die lymphatische Malformation mit einem Hämangiom am Ohr vergesellschaftet. Diese Patienten wurden mit einer chirurgischen Exstirpation [Fall 4], bzw. einer Laserbehandlung eines Hämangioms am Ohr und Cortisontherapie [Fall 6] an anderen Kliniken vorbehandelt.

Die in Marburg angewandten Therapien waren in drei Fällen die chirurgische Exstirpation, in zwei das wait-and-see-Verhalten. In einem Fall kam es postoperativ zur Serombildung, welches sich jedoch ohne weitere Intervention zurückbildete.

In einem Fall [Fall 1] zeigte das Follow-up nach wait-and-see-Therapie eine spontane Regression im Zeitraum von 6 Jahren, in den übrigen Fällen zeigte sich kein Rezidiv.

4.7.2 Stadium II nach de Serres

In das Stadium II nach de Serres konnten 15 Patienten eingeschlossen werden. Sie zeigten alle Schwellungen von Mundboden, Kieferwinkel oder Pharynx, häufig rezidivierende enorale Blutungen, infektassoziierte Größenschwankungen und in wenigen Fällen Malokklusion, Makroglossie, Dysphagie und Dyspnoe, die in einem Fall eine Tracheostomaanlage nötig machte.

Vor der Vorstellung in Marburg wurden acht Patienten andernorts behandelt. Anamnestisch erfolgte dabei in drei Fällen eine chirurgische Teilexstirpation, in jeweils einem Fall Sklero-, bzw. Radiotherapie und in den übrigen Fällen chirurgische Verfahren, kombiniert mit Kryo-, Sklerotherapie oder Embolisation. Bei einem Patienten [Fall 36] wurde nach zweimaliger chirurgischer Therapie ein Embolisationsversuch unternommen, der die Nekrose der vorderen 2/3 der Zunge nach sich zog. In diesem Fall zeigte auch die Sklerosierungsbehandlung keinen Erfolg, zog jedoch eine Sepsis nach sich.

Therapiert wurde am häufigsten mit kombinierter chirurgischer und Laser- (4 Patienten), oder Sklerosierungsbehandlung (1 Patient), die in mehreren Schritten

durchgeführt wurden. In drei Fällen [Fall 20, 37, 39] wurde eine Tonsillektomie oder Tonsillotomie durchgeführt: Bei einem Patienten [Fall 20] wurde zur Infektionsprophylaxe und dadurch erhoffter Vermeidung einer infektiösen Größenprogredienz eine Resttonsillektomie durchgeführt, bei einem weiteren Patienten [Fall 37] eine CO₂-Lasertonsillotomie bei Tonsillenvergrößerung/-schwellung mit Halsschmerzen und bei dem dritten Patienten [Fall 39] eine Tonsillotomie mittels Nd:YAG-Laser bei Pharynxschwellung mit Dysphagie.

Bei zwei Patienten fand die alleinige chirurgische Exstirpation Anwendung, in jeweils einem Fall eine Sklerosierung mit Ethibloc und abwartendes Verhalten. Zwei Patienten kamen zur Zweitmeinungsbildung und ein Patient lehnte eine operative Therapie ab. Perioperative Komplikationen zeigten sich mit Serombildung in zwei Fällen, wovon ein Serom operativ entlastet wurde.

Ein Follow-up wurde nur in drei Fällen durchgeführt, dabei zeigte sich in einem Fall eine spontane Größenreduktion, in einem Fall ergab sich der Verdacht auf ein Rezidiv und in einem Fall ein blander Verlauf ohne Rezidiv.

4.7.3 Stadium III nach de Serres

Die 11 Patienten im Stadium III zeigten hauptsächlich Schwellungen im Bereich von Kieferwinkel, Hals, Mundboden oder Parotis, selten waren Dysphagie oder rezidivierende Otitiden, wobei der kausale Zusammenhang mit der lymphatischen Malformation für letztere fraglich ist.

Sieben Patienten wurden vorbehandelt, sechs mittels chirurgischer Teilexstirpation. Unter diesen waren zwei Patienten, die mehrfach operiert wurden: Ein Patient [Fall 23] wurde zusätzlich mehrfach punktiert und bei einem anderen Patienten [Fall 29] wurde ein kraniales Hämangiom operativ behandelt. Anamnestisch traten Komplikationen in vier Fällen [Fall 17, 22, 29, 44] in Form einer Wundheilungsstörung, einer postoperativen Recurrensparese, einer postoperativen chronischen Schmerzsymptomatik und einem Halsabszess zwei Monate nach der Operation auf.

In zwei Fällen erfolgte die chirurgische Exstirpation, in weiteren zwei Fällen kombiniert mit einer Tonsillektomie und in einem Fall kombiniert mit einer Sklerosierung mit OK-

432. Sechs Patienten stellten sich für eine Zweitmeinung vor, dabei wurde dreimal abwartendes Verhalten, zweimal eine chirurgische Therapie und einmal eine chirurgische oder Sklerosierungsbehandlung empfohlen. Operative Komplikationen traten keine auf.

Das Follow-up konnte nur in einem Fall ermittelt werden, hier zeigte sich nach 7 Monaten kein Rezidiv.

4.7.4 Stadium IV nach de Serres

In Stadium IV waren fünf Patienten einzuteilen. Bei drei Patienten (Fall 7, 32, 45) standen durch Zungenbeteiligung hervorgerufene Symptome, wie rezidivierende Blutungen, Makroglossie und Malocclusion im Vordergrund. Bei einem Patienten [Fall 7] war aufgrund dieser Symptomatik und zusätzlicher Dyspnoe eine Tracheostomaanlage nötig. Die übrigen Fälle zeichneten sich durch Husten oder rezidivierende Tonsillitiden aus.

Vorbehandelt waren drei Patienten, bei allen war eine konventionell-chirurgische Therapie erfolgt. Bei zwei Patienten war im Verlauf eine Antibiotikagabe, in einem Fall kombiniert mit Cortison, nötig.

Behandelt wurden die lymphatischen Malformationen in Marburg in zwei Fällen mit chirurgischer Exstirpation und in jeweils einem Fall durch Laserexzision und Tonsillektomie. Ein Patient stellte sich vor um eine zweite Meinung einzuholen. Intraoperativ zeigte sich bei der Tonsillektomie eine vermehrte Blutungsneigung, ansonsten gab es keine operativen Komplikationen.

Eine Nachuntersuchung wurde in einem Fall nach sechs Monaten durchgeführt und ergab keinen aktuellen Interventionsbedarf.

4.7.5 Stadium V nach de Serres

Zwölf Patienten befanden sich im Stadium V nach de Serres. Sie zeigten eine große Bandbreite an Symptomen: Neben der Schwellung von Hals, Kieferwinkel und Mundboden kam es in vielen Fällen auch zu Mandibulahypertrophie, Makroglossie,

rezidivierenden Blutungen, Dysphagie, Dyspnoe und selten auch zu gestörter Sprachentwicklung. Dies erforderte in neun Fällen eine Tracheotomie und in vier Fällen eine PEG-Anlage.

Neun Patienten hatten zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung in Marburg zum Teil schon wiederholte Vorbehandlungen. Am häufigsten (6 Patienten) waren chirurgische Teilresektionen durchgeführt worden, in jeweils einem Fall kombiniert mit einer Sklerosierung mit Ethanol, einer „Punktion“, einer Embolisation und einer Cortison/Vincristinapplikation, in zwei Fällen kombiniert mit einer Sklerosierung mit OK-432 und einer Laserbehandlung. Eine alleinige Sklerosierung mit Bleomycin, sowie mit Bleomycin und Aethoxysklerol wurde bei jeweils einem Patienten angewendet und eine alleinige, mehrfach wiederholte Laserbehandlung bei einer Patientin [Fall 31]. Ein Patient hatte nach der Behandlung alio loco eine Fazialisparese, sonst zeigten sich keine operationsbedingten Komplikationen. Jedoch entwickelte ein Patient nach Tracheostomaanlage im Verlauf eine Aspirationspneumonie und ein weiterer Patient postoperativ nach Teilresektion an Hals und Mundboden einen submandibulären Abszess.

Bei den meisten Patienten wurden die Behandlungsmethoden kombiniert, mehrzeitig und wiederholt ausgeführt (z.B. über sieben Behandlungen bei einem Patienten [Fall 31]). In Marburg wurden drei Patienten konventionell-chirurgisch behandelt und jeweils eine Tonsillektomie, Sklerotherapie und eine mehrfache, mit chirurgischer Teilresektion kombinierte Laserbehandlung durchgeführt. Außerdem wurden zwei Kinder mittels EXIT-Prozedur entbunden, auf diese folgte im Verlauf eine chirurgische Teilresektion, bzw. eine kombinierte Behandlung, bestehend aus chirurgischer, Laser- und Sklerosierungstherapie. Operative Komplikationen traten in zwei Fällen auf: eine Nahtdehiszenz und eine Wundinfektion. Fünf Patienten suchten lediglich eine Zweitmeinung: bei zwei wurde zu konventionell chirurgischem Vorgehen, bei einem zu Sklerosierung und bei einem weiteren Patienten zu abwartendem Verhalten geraten.

Das Follow-up ergab in drei Fällen keinen Interventionsbedarf, bei einem dieser Fälle zeigte sich sogar eine sehr gute Zungenbeweglichkeit und Nahrungsaufnahme. Bei zwei Patienten waren die Malformationen jedoch deutlich größenprogredient, in einem Fall besonders intrathorakal, was zum Tod des Kindes führte. Behandlungen der Zunge waren bei weiteren zwei Patienten zum Zeitpunkt des Follow-ups geplant.

4.7.6 Residuum nach Therapie

Abschließend wurde der Zusammenhang des morphologischen Typs der lymphatischen Malformation mit dem Verbleib eines Residuums nach Therapie analysiert. Hierbei zeigte sich, dass mikrozystische und gemischte lymphatische Malformationen häufig mit einem Residuum einhergehen (Abb. 20).

	Residuum	Kein Residuum	Keine Angaben
Makrozystisch	6 (50%)	6 (50%)	1
Mikrozystisch	18 (90%)	2 (10%)	2
Gemischt	12 (92%)	1 (8%)	0

Abbildung 20: Häufigkeit eines Residuums in Abhängigkeit vom morphologischen Typ

In den oben genannten Zahlen sind auch diejenigen Patienten eingeschlossen, die sich lediglich mit einer Zweitmeinungsanfrage vorstellten oder eine wait-and-see Strategie beschlossen wurde und bei denen somit per definitionem ein Residuum bestehen bleiben musste. Eine weitere Einschätzung der Residuumshäufigkeit nach operativer Therapie zeigt folgende Abbildung 21 bei der diese Patientengruppen nicht mit berücksichtigt wurden.

	Residuum	Kein Residuum	Keine Angaben
Makrozystisch	2 (25%)	6 (75%)	1
Mikrozystisch	10 (83,5%)	2 (16,5%)	2
Gemischt	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0

Abbildung 21: Häufigkeit eines Residuum in Abhängigkeit vom morphologischen Typ ohne Berücksichtigung der Patienten mit Wait-and-See Strategie und Zweitmeinungsanfragen

5. Diskussion

5.1 Geschlechterverhältnis und Lokalisation nach seitengetrennter Betrachtung

Die vorliegende Untersuchung zeigt bei der seitengetrennten Betrachtung ein Überwiegen von lymphatischen Malformationen der linken Halsseite, gefolgt von der beidseitigen Lokalisation, während rechts nur etwa 20% der untersuchten lymphatischen Malformationen auftraten. Dieser Trend ist insbesondere bei gemischten lymphatischen Malformationen sehr ausgeprägt. Weiterhin zeigt sich bei den makrozystischen Malformationen ebenfalls ein Überwiegen der linken Seite, wobei auffällt, dass keine beidseitigen, makrozystischen Malformationen auftreten. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass doch ein Großteil der makrozystischen und gemischten Läsionen durch eine fehlerhafte Verbindung mit dem Ductus thoracicus entsteht. Dies könnte auch ein Grund für das Überwiegen der linken Körperseite sein. Mikrozystische Läsionen hingegen kommen möglicherweise eher durch versprengtes Gewebe im Mundboden zustande.

In dem untersuchten Patientengut war das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten genau 1:1. Gleiche Ergebnisse finden sich auch bei voraus gegangene Untersuchungen, unter anderem bei Mulliken und Glowacki (40) oder Alqathani (3).

Auffällig hinsichtlich der Lokalisation waren zwei Punkte: Lymphatische Malformationen im Stadium I nach de Serres traten nur bei weiblichen Patienten auf, waren immer auf der linken Körperseite lokalisiert und alle makrozystisch. Dadurch ist auch das vermehrte Auftreten der Läsionen auf der linken Körperseite bei Frauen zu erklären. Malformationen im Stadium V überwogen dagegen bei männlichen Patienten leicht. Hier war auch im Verhältnis zu den weiblichen Patienten der Anteil an beidseits auftretenden Läsionen erhöht. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich mehr Patienten im Stadium V nach de Serres befanden, in dem lymphatische Malformationen definitionsgemäß beidseitig lokalisiert sind.

5.2 Alter bei Erstdiagnose und Vorstellung in Marburg

Lymphatische Malformationen sind, wie oben beschrieben, schon bei Geburt vorhanden, treten aber nicht immer sofort in Erscheinung. So treten 50-60 % aller lymphatischen Malformationen bereits pränatal oder unmittelbar postpartal auf, 80% sind bis zum 1. Lebensjahr diagnostiziert und bis zum 2. Lebensjahr 90% (3, 15, 17, 19, 40). In unserem Kollektiv wurden 60,4% der Malformationen bis zur Geburt, 66,7% bis zum 1. Lebensjahr und 75% der Malformationen bis zum 2. Lebensjahr diagnostiziert.

Das Wachstum lymphatischer Malformationen ist typischerweise proportional zum Größenwachstum des Kindes, durch exogene Einflüsse wie Infektionen, Trauma, Blutungen oder Hormonumstellungen kann es aber zu rapiden Wachstumsschüben kommen. Es gibt Berichte über eine spontane Regression in etwa 2,3-3% der Fälle (55). Im untersuchten Patientenkollektiv kam es bei zwei von drei Patienten, bei denen zunächst zu abwartendem Verhalten geraten wurde, zu einer spontanen Größenreduktion, auf das ganze Kollektiv bezogen also in 4%, was den Daten der Literatur entspricht (55). Dieser Anteil könnte jedoch höher sein, da der mögliche, spontane Verlauf von behandelten Läsionen nicht mit einbezogen werden kann.

Bei genauerer Betrachtung der ab dem 1. Lebensjahr diagnostizierten lymphatischen Malformationen zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv, dass diese alle relativ klein waren, es traten nur die Stadien nach de Serres I-IV auf, alle histologischen Typen und beide Körperseiten waren betroffen.

Bei Analyse unseres Patientenkollektives zeigte sich, dass bei einer späteren Erstdiagnose niedrigere de Serres-Stadien auftreten, mehr Malformationen vom makroskopischen Typ sind und häufiger die linke, bzw. nur eine Körperseite betroffen ist. Dies ist gut mit der Annahme vereinbar, dass die lymphatischen Malformationen bereits von Geburt an angelegt sind und durch exogene Faktoren getriggert (z.B. Trauma, Infektion, etc.) plötzlich an Größe zunehmen können. So treten initial asymptomatische Malformationen dann erst durch die Größenprogredienz in Erscheinung.

Auch das Überwiegen makrozystischer lymphatischer Malformationen bei späterer Diagnose ist nachvollziehbar. Zum einen sind diese Malformationen überwiegend oberflächlich und cervical lokalisiert und neigen nicht zur Infiltration von Muskeln und

Gewebe, so dass makrozystische Malformationen weniger Beschwerden machen als mikrozystische Malformationen. Außerdem scheint es möglich, dass gerade makrozystische Läsionen sich bei einer vermehrten Ansammlung/Produktion von Lymphe schneller vergrößern können, da sie meist in lockerem Bindegewebe des Halses lokalisiert sind, wo weniger Druck entgegen wirkt, als in tieferen Strukturen. Somit können sich die Zysten, ähnlich einem Luftballon, leicht vergrößern, wohingegen mikrozystische Läsionen sich meist tiefer im Gewebe befinden, dieses infiltrieren und somit nicht diese Fähigkeit zur schnellen, massiven Größenzunahme haben.

5.3 Einteilung nach dem morphologischen Typ der Malformationen

1996 teilten Smith et al. (56) lymphatische Malformationen in Abhängigkeit ihres histologischen Types und des Ansprechens auf eine Sklerotherapie in makrozystisch, mikrozystisch oder gemischt ein, wobei makrozystische, lymphatische Malformationen gut auf die Therapie ansprechen, mikrozystische weniger (8).

Es hat sich gezeigt, dass die Einteilung nach dem morphologischen Typ nicht nur für die Ansprechrate bei der Sklerosierung hilfreich ist. Die klinische Erfahrung, dass mikrozystische Malformationen hauptsächlich an Mundboden und Zunge auftreten, mehr Beschwerden und Komplikationen verursachen und auch generell schlechter zu therapieren sind (3, 67), konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Bezüglich der Lokalisation bzw. des Stadiums nach de Serres et al. (15) zeigt sich bei Analyse unseres Patientenkollektives, dass makrozystische Läsionen nur in den Stadien I-III nach de Serres vorkommen. Mikrozystische Malformationen finden sich dagegen in Stadium II-V, vor allem in Stadium II, IV und V – in Stadium IV sogar ausschließlich. Gemischte Malformationen dagegen treten in Stadium II, III und V auf. Dies bekräftigt die Annahme, dass makrozystische Malformationen hauptsächlich an Hals und Kieferwinkel vorkommen, mikrozystische vor allem den Mundboden infiltrieren und gemischte Malformationen dann auftreten, wenn sowohl Mundboden, als auch Hals und Kieferwinkel beteiligt sind, was in Stadium II, III und V der Fall ist. Bezüglich eines möglichen Residuums nach Therapie zeigt sich in unserem Kollektiv, dass bei makrozystischen, lymphatischen Malformationen die Wahrscheinlichkeit einer

kompletten Entfernung mit 50% deutlich größer ist, als bei mikrozystischen (10%) oder gemischten (8%) Malformationen.

5.4 Einteilung nach de Serres

Die Häufigkeitsverteilung in den Stadien nach de Serres ist in der Literatur bisher noch nicht oft beschrieben worden. Harmoir et al. (21) fanden 2000 in einer Untersuchung von 22 Patienten folgende Zahlen: Im Stadium I waren 9 Patienten, im Stadium II 3, im Stadium III 8, im Stadium IV 0 und im Stadium V 2 Patienten. Diese Verteilung unterscheidet sich deutlich von der Verteilung der Stadien im untersuchten Patientenkollektiv mit folgenden Zahlen: Stadium I: 5 Patienten, Stadium II: 15 Patienten, Stadium III: 11 Patienten, Stadium IV: 5 Patienten, Stadium V: 12 Patienten.

Die unterschiedlichen Ergebnisse sind wahrscheinlich durch die relativ kleinen Fallzahlen von 22 Patienten in der Untersuchung von Harmoir et al. (21), bzw. 48 Patienten in unserer Untersuchung zu erklären. Außerdem muss bedacht werden, dass in unserem Patientenkollektiv keine lymphatischen Malformationen eingeschlossen wurden, die ausschließlich oberhalb des Mundbodens lokalisiert waren (Parotis, Augen, Zunge, etc.). Somit ist bei Betrachtung des gesamten Kopf-Hals-Bereiches ein größerer Anteil an Patienten in den Stadien II und IV zu erwarten. Jedoch fällt auf, dass in beiden Studien keine Fälle im Stadium VI, also beidseits infrahyoidal vorkommen und auch sonst nicht in der Literatur beschrieben sind. Diese Tatsache, neben der Auffälligkeit, dass lymphatische Malformationen im Stadium I in dieser Untersuchung immer links lokalisiert waren, spricht stark für die Annahme, dass es insbesondere bei den meist makrozystischen, infrahyoidalen, lymphatischen Malformationen zu einer fehlenden Verbindung mit dem Ductus thoracicus, bzw. fehlerhaften Aussprossung aus den primären Lymphsäckchen kommt.

5.5 Einteilung nach dem Cologne-Disease Score

Da alle bisherigen Klassifikationen fast ausschließlich anatomische Kriterien berücksichtigten, stellten Wittekind et al. (73) 2006 den Cologne Disease Score (CDS) vor, der vor allem auf klinischen Aspekten basiert. Zur Errechnung des Scores werden für kosmetische Erscheinung/Entstellung, Ernährung/Dysphagie, Sprache/Dysphonie, Atmung/Dyspnoe und beobachteter Verlauf/Progression jeweils null bis zwei Punkte vergeben. Zwei Punkte werden vergeben, wenn der Patient keine Einschränkungen hat, ein Punkt bei leichter Verminderung und null Punkte bei erheblichen Beschwerden.

Wiegand et al. (66) konnten 2009 zeigen, dass der CDS mit dem Stadium nach de Serres korreliert. In ihrer Studie wurden im Stadium I/II hauptsächlich hohe CDS-Werte beobachtet, während Stadium IV/V mit niedrigen Werten einherging. Weiterhin konnten sie nachweisen, dass Patienten die sich in einem initial leichten oder fortgeschrittenen Krankheitsstadium (CDS 5-10) befanden, am meisten von einer Therapie profitierten, während Patienten mit einem CDS < 4 keine signifikante Besserung aufwiesen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass die meisten Patienten sehr hohe CDS-Werte haben. So hat etwa die Hälfte der Patienten neun oder zehn Punkte. Bei der Betrachtung des CDS in Bezug zum Stadium nach de Serres zeigte sich, dass das Stadium V mit durchschnittlich sehr niedrigen Werten assoziiert ist. Patienten mit beidseitigen lymphatischen Malformationen wiesen einen durchschnittlich mehr als drei Punkte niedrigeren Score auf als Patienten mit einseitiger lymphatischer Malformation. Auffällig ist, dass auch in Stadium II und IV, also bei suprahyoidaler Beteiligung bei einigen Patienten nur ein geringer Punktwert erreicht wird, während bei infrahyoidaler Lokalisation (Stadium I, III) durchweg hohe Werte (10-7P.) zu finden waren. Dies deckt sich in etwa mit den Ergebnissen von Wiegand et al. (66), die zeigen konnten, dass höhere Stadien nach de Serres öfter mit einem niedrigeren CDS einhergehen. Allerdings muss hierbei auch angemerkt werden, dass sich das untersuchte Patientengut zum Teil überschneidet.

Wenn man ferner den CDS mit dem mikroskopischen Typ korreliert, zeigen sich für makrozystische Läsionen nur Werte von acht Punkten oder höher, während die Bandbreite für mikrozystische und gemischte lymphatische Malformationen von ein bis zehn Punkten reicht. Dadurch bestätigt sich die klinische Erfahrung, dass

makrozystische Läsionen in der Regel zu weniger Beschwerden und Komplikationen führen als mikrozystische oder gemischte lymphatische Malformationen.

Die Analyse der Lokalisation der lymphatischen Malformationen in Abhängigkeit vom CDS verdeutlicht oben bereits genannte Ergebnisse. CDS-Werte von eins bis drei kommen hauptsächlich bei großen Läsionen vor, wobei Mundboden und Kieferwinkel fast immer infiltriert sind. Bei Werten von vier bis sieben ist hauptsächlich der Mundboden beteiligt, während bei acht bis zehn Punkten meist Kieferwinkel und Hals betroffen sind.

5.6 Diagnostik

5.6.1 Sonografie

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte bei allen Patienten die Durchführung einer Sonografie. Hierbei zeigte sich eine gute Darstellbarkeit der lymphatischen Malformationen mittels Sonografie. Lediglich tiefreichende, große Läsionen konnten nicht komplett erfasst werden und auch die Infiltration von Knochen war schlecht beurteilbar.

Somit sollte die Sonografie als nicht invasive, kostengünstige Untersuchungsmethode zur ersten Beurteilung einer cervikalen Schwellung unbedingt durchgeführt werden.

5.6.2 Magnetresonanztomografie

Eine MRT wurde bei 42 Patienten des untersuchten Kollektivs durchgeführt. Hierbei konnte zu allen therapielevanten Fragestellungen (genaue Lokalisation, Infiltration, mikro-/makrozystische Läsion, Nähe zu großen Gefäßen) eine Aussage getroffen werden. Insbesondere bei großen lymphatischen Malformationen wurde auch häufig die MRT zur Verlaufsbeurteilung genutzt.

Die Durchführung eines MRT sollte insbesondere bei größeren und tieferreichenden lymphatischen Malformationen immer vor einer Therapiefestlegung stehen und ist auch als Verlaufsuntersuchung zur Beurteilung eines Residuums gut geeignet.

5.6.3 Computertomografie

Die Durchführung einer Computertomografie erfolgte bei 6 Patienten in unserem Kollektiv. In den meisten Fällen wurde die CT im Verlauf zur Abklärung einer Mandibula- oder Tracheainfiltration durchgeführt.

Die Durchführung einer CT sollte für die genaue Beurteilung einer gegebenenfalls vorliegenden Knochen- oder Trachealinfiltration reserviert sein und ist keinesfalls Mittel der ersten Wahl zur Diagnose einer lymphatischen Malformation.

5.7 Klinik/Komplikationen

Über die statistische Häufigkeit der einzelnen Komplikationen wie Malokklusion, Artikulationsstörungen, Dysphagie, Infektionen oder Blutungen gibt es nur wenige Studien. So berichteten Hancock et al. (22) in einer Studie über Patienten mit lymphatischen Malformationen am ganzen Körper, dass 46% der Patienten sich wegen einer einfachen Raumforderung vorstellten und 16-33% wegen einer Größenzunahme der Malformation. Über weitere Symptome berichteten insgesamt nur 17,8%, wovon unter anderem 4,9% unter Atemschwierigkeiten, 3,2% unter lokalem Schmerz und 2,7-16% an einer lokalen Infektion litten.

Die in dieser Studie erhaltenen Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen von Hancock et al. (22) in Bezug auf die Häufigkeit einer erkennbaren Raumforderung bei Diagnose (88% vs. 62-79%). Die höhere Rate an weiteren Symptomen und Komplikationen in unseren Daten ist dadurch erklärbar, dass sich die Studie von Hancock et al. (22) auf lymphatische Malformationen am ganzen Körper bezog, während hier nur lymphatische Malformationen an Hals und Mundboden eingeschlossen wurden. Durch die Nähe zu wichtigen anatomischen Strukturen an Hals

und Mundboden und Infiltration, bzw. Verdrängung dieser, ist hier die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen gegenüber den Malformationen am übrigen Körper erhöht.

5.8 Therapiemöglichkeiten

Das Hauptziel bei der Therapie lymphatischer Malformationen ist die Wiederherstellung oder Erhaltung der funktionellen und ästhetischen Integrität. Die Wahl der Behandlung sollte dem individuellen Fall angepasst werden und auf einigen Faktoren, wie z.B. Stadium nach de Serres, Alter bei Diagnosestellung, Wachstumsverhalten, Typ, Tiefe, Ausdehnung, anatomische Lokalisation und potentielle Deformität oder Dysfunktion, basieren. Deshalb muss allen Therapien eine gründliche, initiale Begutachtung vorangehen. Zur Abschätzung der Prognose ist weiterhin die genaue Charakterisierung der lymphatischen Malformation und der radiologischen Ausbreitung maßgebend. So hängen z.B. das operative Risiko und das Behandlungsergebnis von der Stadieneinteilung nach de Serres et al. (15) und der Morphologie der lymphatischen Malformation (makro- und/oder mikrozystisch) ab. Infrahyoidale lymphatische Malformationen (makro- und mikrozystisch) sind im Allgemeinen besser zu behandeln als suprahyoidale, mikrozystische lymphatische Malformationen, besonders wenn letztere Mundhöhle, Zunge oder Pharynx infiltrieren. Bei mediastinaler Ausbreitung infrahyoidaler Läsionen steigt allerdings auch deren Komplikationsrisiko (48).

Anhand der in dieser Studie erhobenen Daten lässt sich leider nur eine begrenzte Aussage über die, für das jeweilige Stadium der lymphatischen Malformationen beste Therapie treffen, da zum einen nicht regelmäßig eine Follow-up Untersuchung durchgeführt wurde, zum anderen die Patienten mehrfach voroperiert waren und das angewandte Therapieverfahren nicht randomisiert ausgewählt wurde. Hier wäre eine randomisierte, vergleichende Studie, zum Beispiel zwischen chirurgischer Exstirpation und Sklerosierung, notwendig. Auch die im Folgenden aufgeführten Komplikationsraten sind nur bedingt aussagekräftig, da die Fallzahl in den einzelnen Untergruppen doch recht klein ist. Auf die Vorbehandlungen, die nicht am

Universitätsklinikum Marburg durchgeführt wurden, wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen, da hierzu keine ausreichenden Daten über Komplikationen vorliegen. Ebenso wurden die anamnestischen Komplikationen der Patienten, die sich lediglich mit einer Zweit-Meinungsanfrage vorstellten, nicht berücksichtigt.

5.8.1 Konventionell chirurgische Verfahren

Das Ziel der chirurgischen Behandlung ist die Exzision der Malformation mit weitestmöglichem Erhalt oder Wiederherstellung von Funktion und Ästhetik.

Bei infrahyoidalen, makrozystischen, lymphatischen Malformationen (uni- und bilateral) ist eine komplette Resektion häufig möglich. Aufgrund des infiltrativen Wachstumsverhaltens von mikrozystischen, lymphatischen Malformationen, welches zu fibrotischen Gewebsveränderungen führt, ist eine komplette Resektion häufig nicht möglich, wie z.B. im Stadium IV und V nach de Serres, bei denen gewöhnlich eine Mundboden- und Zungeninfiltration vorliegt (48). Dies konnte in dieser Studie bestätigt werden. Wie im Ergebnisteil beschrieben, konnten makrozystische lymphatische Malformationen häufiger komplett entfernt werden (zu 50%), als mikrozystische (10%) oder gemischte (8%) lymphatische Malformationen. Die zwei einzigen vollständig entfernten, mikrozystischen Malformationen infiltrierten ausschließlich die Tonsilla palatina, was für eine lymphatische Malformation eher untypisch ist.

In der klinischen Beobachtung hat sich gezeigt, dass eine radikalere Herangehensweise bei der initialen Operation von Vorteil ist, da wiederholte, weniger invasive Eingriffe zu signifikanter Vernarbung in tieferen Gewebeschichten führt, die nachfolgende funktionserhaltende Eingriffe erschwert und mehr funktionellen Schaden verursacht, als ein primär invasiverer, chirurgischer Eingriff (67).

Generell gilt, je höher das klinisch-radiologische Stadium ist, desto größer ist auch das intra- und postoperative Komplikationsrisiko. Je nach Lokalisation der Malformation sind die Hirnnerven VII, IX, X und XII, sowie der sympathische Grenzstrang durch einen Eingriff gefährdet. Da bei allen Operationen lymphatischer Malformationen mit Beteiligung des Aerodigestivtraktes, Mundhöhle oder Zunge die Gefahr der postoperativen Schwellung und somit oropharyngealen Obstruktion sehr hoch ist, ist bei diesen Patienten eine zeitweilige Tracheo- und Gastrostomie in Erwägung zu ziehen.

Zusätzlich hat sich auch eine perioperative Hochdosis-Dexamethason-Gabe zur Reduzierung postoperativer Schwellungen bewährt (67). Eine postoperative Serom- und Lymphozelenbildung ist häufig und mit dem sekundären Risiko der Wundinfektion assoziiert, jedoch kann einer Serom- oder Lymphozelenbildung durch eine postoperative Saugdrainage entgegen gewirkt werden (48). Hancock et al. (22) berichten in einer Studie aus dem Jahre 1993 über postoperative Komplikationen in 31,3% der Fälle. Serome bildeten sich in 9,8% der Fälle bei Wunden mit eingelegter Drainage und in 3,6% der Fälle ohne Drainage. Infektiöse Komplikationen zeigten sich bei 8,6% nach perioperativer Antibiotikagabe, dagegen nur bei 3,5% ohne antibiotische Abdeckung. Gewebedefekte, starke Blutung und Infektionen wurden mit einer Inzidenz von 3,1%, 1,6% und 2,5% beschrieben, wenn eine totale Exzision durchgeführt wurde (75).

In dem untersuchten Patientengut, wurde die chirurgische Teil-/Exstirpation in 18 Fällen angewendet und war somit das mit Abstand am häufigsten angewandte Verfahren (dreimal im Stadium I, dreimal im Stadium II, viermal im Stadium III, dreimal im Stadium IV und fünfmal im Stadium V).

Im untersuchten Kollektiv traten nur wenige Komplikationen auf. So traten zwar in fünf Fällen (28%) Komplikationen auf, diese hinterließen jedoch keine bleibenden Schäden. Im Stadium I und II kam es jeweils einmal zur Serombildung, in Stadium IV bei einer Tonsillektomie zu vermehrter intraoperativer Blutung und in Stadium V in einem Fall zu Nahtdehiszenz, sowie in einem weiteren Fall zu einem Wundinfekt und im Verlauf zu einer Aspirationspneumonie.

Ein Residuum musste in neun Fällen (50%), vor allem in den Stadien IV und V, belassen werden, in einem Fall kam es zu einer Größenprogredienz trotz der Therapie.

Man kann also sagen, dass gerade in den niedrigen Stadien die chirurgische Exstirpation eine sehr gute, kurative Therapiemöglichkeit bietet und in den höheren Stadien ein wertvolles Mittel zur Volumenreduktion großer Malformationen bietet.

5.8.2 Sklerotherapie

In den letzten 30 Jahren hat sich die Sklerotherapie als vielversprechende Alternative zur chirurgischen Exzision gezeigt (1). Es wurden verschiedene Sklerosierungsmittel (hauptsächlich OK-432/Picinabil, Bleomycin und Ethibloc, aber auch Doxycyclin, hypertonische Kochsalzlösung, 1% Polidocanol, Essigsäure und Fibrinkleber) und Injektionsprotokolle in der Literatur dokumentiert. Allerdings weist die vorhandene Literatur einen niedrigen Evidenzlevel und mangelnde Standardisierung, unter anderem bezüglich Dosierungsprotokoll und Zielkriterien, auf.

Aufgeschlüsselt nach dem Typ der Malformation (makro-, mikrozystisch oder gemischt) zeigten die bisher durchgeführten Studien für Patienten mit makrozystischen Malformationen eine deutlich bessere Ansprechrate, als für Patienten mit mikrozystischen Malformationen, was insbesondere in der erleichterten Applizierbarkeit des Sklerosant in der Makrozyste begründet liegt (11, 65).

Beobachtete häufige Nebeneffekte der Sklerotherapie sind Fieber, lokale Entzündung, Schmerz und Schwellung. Komplikationen wie Einblutung, Atemwegsobstruktion, lokalisierte Entzündungen, Hautulzera, subkutane Granulome und Fisteln sind bisher in der Literatur nur wenig beschrieben (11). Spezifische Nebenwirkungen wie neurale Schäden (Doxycyclin), Sepsis, Schock und Myalgie (OK-432) können auftreten. Die bei der Anwendung von Bleomycin theoretisch bestehende Gefahr der Lungenfibrose wurde jedoch noch nicht beobachtet. Die Injektion von Ethanol ist besonders schmerzhaft und kann Narbenbildung und Nervenschäden herbeiführen (65, 75). Das endgültige Ergebnis nach Sklerosierung wird erst mit einer Zeitverzögerung von etwa sechs Wochen erreicht und der Gebrauch der Sklerosierungsmittel ist bisher ein „off-label-use“, worüber die Patienten eingehend aufgeklärt werden müssen.

Vorteilhaft ist jedoch, dass keine durch eine Operation hervorgerufenen Narben oder ästhetischen Entstellungen hervorgerufen werden. Eine spätere chirurgische Exstirpation wird durch eine vorhergegangene Sklerosierung nicht relevant beeinträchtigt, vielmehr ist diese durch die vorhergegangene Größenreduktion häufig leichter durchführbar. Ob ein Sklerosierungsmittel, hinsichtlich Größenreduktion oder Nebenwirkungsprofil, den anderen überlegen ist, konnte bis jetzt noch nicht festgestellt werden – hier wären weitere vergleichende Studien nötig (65).

In der hier vorliegenden Analyse wurde die alleinige Sklerosierung mit Ethibloc nur bei einem Patienten angewandt. Hierbei zeigten sich keine Komplikationen. Es blieb ein Residuum zurück, was bei unzureichender Verklebung der Zysten möglich ist.

Bei den anderen Patienten erfolgte eine Sklerosierung mit OK- 432, sowie einmal mit Volon A, in Kombination mit anderen Therapieverfahren.

Aufgrund der recht guten Ergebnisse für die Sklerosierungstherapie, insbesondere von makrozystischen, lymphatischen Malformationen sollte in Zukunft die Indikation einer Sklerotherapie öfter in Betracht gezogen werden. Erste, zum Teil auch prospektive Studien, mit OK 432 wurden z.B. von Claesson und Kuylenstierna bereits 2002 durchgeführt (12). Jedoch ist auch hier noch viel Forschungspotential, wie Churchill et al. in ihrem Scoping-Review (11) sehr schön darlegen.

5.8.3 Lasertherapie

Zur Behandlung von oberflächlichen mikrozystischen Malformationen, insbesondere im Mund-Rachenbereich ist die Lasertherapie besonders geeignet. Möglich ist die Anwendung einer Vielzahl verschiedener Laserarten: CO₂-Laser (Wellenlänge 10,6µm), Nd:YAG-Laser (Wellenlänge 1064nm), impulsed-dye-laser oder Dioden-Laser (75). Ebenso gibt es mehrere Applikationsarten; meist erfolgt die Anwendung transkutan, z.B. im Fall des Nd:YAG-Lasers aber auch endoskopisch oder mittels der interstitiellen bare-fiber Technik (17, 19, 23).

Der CO₂-Laser besitzt eine geringe Eindringtiefe in das Gewebe und bereits bei kurzer Bestrahlungszeit entsteht ein flacher, scharf begrenzter Defekt. Somit eignet sich diese insbesondere zum Schneiden und Abtragen von Gewebe und somit zur Abtragung von äußerlichen Lymphangiomenteilen im Bereich der Mundhöhle und der Zunge (17, 19, 23)

Der Nd:YAG-Laser dringt im Vergleich zum CO₂-Laser sehr tief ins Gewebe ein und das Hämoglobin weist eine geringere Absorption auf. Somit eignet sich der Nd:YAG-Laser besonders zur Abtragung einer Malformation mit breiter Koagulationszone und zur Blutstillung. Dieser Laser ist also insbesondere zur interstitiellen Therapie bei pharyngealen, laryngealen aber auch bei intrathorakalen Befunden geeignet (17, 19, 23).

Der Vorteil der Lasertherapie erklärt sich durch einfache Handhabung, weniger Blutverlust, Gewebetrauma und postoperatives Ödem, minimalen Schmerzen, sicheren Effekt und der Möglichkeit der wiederholten Behandlung (67, 75). Generell kommt es allerdings zu einer thermischen Schädigung des angrenzenden, gesunden Gewebes, sowie Vaskulitiden der umliegenden Gefäße. Die oberflächliche Reepithelialisierung ist jedoch nach wenigen Wochen komplett, die Narbenbildung normalerweise minimal. Nachteilig ist, dass es zwar oft zu einem Rückgang der Beschwerden kommt, die Behandlung aber in der Regel nicht kurativ ist (67). Durch die Lasertherapie können folgende Nebenwirkungen auftreten: Schmerz, Ödembildung, Blutung, Purpura, Blasenbildung, Pigmentationsstörungen (Hyper- und Hypopigmentation), Hautveränderungen, Narbenbildung, Reaktivierung einer Herpesinfektion und selten Infektionen (58).

Die alleinige Lasertherapie mit Nd:YAG-Laser bzw. CO₂-Laser wurde im untersuchten Patientengut in insgesamt drei Fällen angewandt. Dabei kam es bei einer Tonsillektomie zur vermehrten, intraoperativen Blutung. Weitere Komplikationen wurden nicht beobachtet, somit beträgt die Komplikationsrate hier 33%. In einem Fall blieb ein Residuum zurück.

In der Literatur gibt es nur wenige Studien zur alleinigen Lasertherapie. In einem Review-Artikel beschreiben Savas et al. relativ gute Ansprechraten für oberflächlich gelegene, umschriebene lymphatische Malformationen („Lymphangioma circumscriptum“) am gesamten Körper. Diese treten jedoch selten am Hals/Kopfbereich auf (52). Weiterhin wurde von Miccoli et al. 2013 ein 3-Schritte-Laser-Protokoll zur Behandlung von oro-fazialen lymphatischen Malformationen vorgestellt, bei dem nach histologischer Sicherung zunächst eine Dioden-Laser-Photokoagulation zur Größenreduktion angewandt wurde und als letzter und wichtigster Schritt mittels Dioden-Laser eine chirurgische Exzision durchgeführt wurde. Allerdings ist hier das behandelte Patientenkollektiv mit 11 Patienten noch recht gering (38).

5.8.4 Kombinierte Verfahren

Kombinierte Verfahren sind insbesondere bei großen, infiltrierenden lymphatischen Malformationen das mit Abstand am häufigsten angewandte Verfahren. Oftmals sind

die Patienten auch schon andernorts vorbehandelt, ohne dass ein vollständiger Rückgang verzeichnet werden konnte. Die Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Therapien sind zahlreich, es gibt jedoch keine vergleichenden Studien hierzu. Praktisch sollte man sich immer an dem Beschwerdebild des einzelnen Patienten orientieren.

Bei den untersuchten Patienten wurden mehrere Kombinationen angewandt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Kombinierte chirurgische Teilexstirpation und Laserbehandlung

Die zweithäufigste Therapie bestand in einer kombinierten Anwendung von chirurgischer Exstirpation und Laserbehandlung. Diese Verfahren wurden in insgesamt fünf Fällen kombiniert, viermal in Stadium II und einmal in Stadium V. Dabei kam es einmal zur Komplikation (Serombildung), die jedoch folgenlos abheilte. Allerdings blieb in vier Fällen ein Residuum zurück.

Die Kombination von chirurgischen Verfahren mit Laserbehandlung ist insbesondere bei größeren lymphatischen Malformationen indiziert, insbesondere wenn Schleimhäute von Mundhöhle oder Zunge beteiligt sind.

Kombinierte chirurgische Teilexstirpation und Sklerotherapie

In zwei Fällen wurde neben der chirurgischen Teilexstirpation auch die Sklerosierung angewendet, einmal mit OK-432, sowie einmal mit Volon A (Triamcinolon). Dabei traten keine Komplikationen auf, jedoch blieb in beiden Fällen ein Residuum zurück. In beiden Fällen war der morphologische Typ gemischt.

Neuere Studien (11, 65) konnten zeigen, dass makrozystische Läsionen deutlich bessere Ansprechraten auf eine Sklerosierung haben, als mikrozystische. Somit lässt sich sagen, dass gerade bei makrozystischen oder gemischten Läsionen eine Sklerosierung erfolgsversprechend erscheint, bei großen Malformationen zur Volumenreduktion auch in Kombination mit einer chirurgischen Teilexstirpation.

Kombinierte chirurgische Teilexstirpation, Sklerotherapie (OK-432) und Laserbehandlung

Eine Kombination dieser drei Verfahren wurde nur bei einer sehr ausgeprägten, lymphatischen Malformation im Stadium V angewandt. Trotz Ausschöpfung aller Therapieoptionen kam es vor allem thorakal zur Größenprogredienz und im Alter von etwa 1,5 Jahren verstarb der kleine Patient.

5.8.5 Weitere Behandlungsalternativen

Als supportive Therapie insbesondere bei Größenzunahme einer lymphatischen Malformation bei akutem Infekt sind Steroide und Antibiotika zu nennen. Bei der Steroidgabe unterscheidet man die intrazystische/lokale und systemische Gabe. Steroide können systemisch bei akuter Größenzunahme oder präinterventionell gegeben werden, um eine Ödembildung zu verhindern, bzw. bestehende Ödeme zu mindern. Die intrazystische Applikation kann bei einer Sklerotherapie zusätzlich zum eigentlichen Sklerosierungsmittel erfolgen. Man geht davon aus, dass die Steroide bei systemischer Gabe die lymphoide Hypertrophie vermindern und zudem die Gefäße innerhalb der lymphatischen Malformation stabilisieren, so dass es zu verminderter Blutung und Flüssigkeitsosmose ins Gewebe kommt und sich die malformierten, lymphatischen Gefäße zurückentwickeln (67).

Bei sehr großen lymphatischen Malformationen ist außerdem die interdisziplinäre Zusammenarbeit unerlässlich: Zum Beispiel eine Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische und zahnärztliche Behandlung bei skeletalen und dentalen Problemen, wie erschwerter Dentalhygiene, mandibulärer Prognathie oder Malokklusion, oder auch die phoniatische Betreuung bei Sprechstörungen und Physiotherapie (67).

5.8.6 Abwartendes Verhalten / „wait-and-see“

Ein abwartendes Verhalten ist nur bei asymptomatischen Patienten indiziert. Schwere, lebensbedrohliche Funktionseinschränkungen bedürfen einer frühzeitigen Therapie. Bei kleinen lymphatischen Malformationen ohne signifikantes funktionelles oder ästhetisches Defizit kann mit der definitiven Behandlung bis zur späten Kindheit

abgewartet und der spontane Verlauf mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen beobachtet werden. Da gelegentlich Regressionen makrozystischer Malformationen beobachtet werden, ist eine Verlaufsbeobachtung auch bei größeren Malformationen zu diskutieren, insbesondere wenn diese im posterioren Halsdreieck lokalisiert sind (48).

Jedoch muss die „wait-and-see“-Strategie sehr kritisch abgewogen werden, da auch bei kleinen Malformationen immer die Gefahr der akuten Größenzunahme durch Infektionen, Einblutungen oder Trauma besteht. Eine zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Operation kann durch die beschriebenen Komplikationen zusätzlich erschwert werden (67).

Im vorliegenden Patientengut kam die Wait-and-see-Strategie in drei Fällen zur Anwendung. Dabei kam es in zwei Fällen zu einer spontanen Größenreduktion. Dies verdeutlicht einen möglichen Stellenwert des abwartenden Verhaltens bei asymptomatischen lymphatischen Malformationen.

5.9 Ausblick

Die gesammelten Daten zeigen einige unerwartete Ergebnisse, die durchaus einen Hinweis auf die Ätiologie lymphatischer Malformationen geben können.

Die vorliegende Analyse zeigt, dass lymphatische Malformationen an Hals und Mundboden rechts seltener auftreten als links. Insbesondere kommen im untersuchten Kollektiv keine lymphatischen Malformationen im Stadium I rechts vor. Darüber hinaus gab es keine lymphatischen Malformationen im Stadium VI nach de Serres. Die Tatsache, dass Malformationen im Stadium I nur links lokalisiert waren, es keine beidseitigen infrahyoidalen Malformationen gibt und somit rechts nur cervikale Malformation mit gleichzeitiger Kieferwinkel- oder Mundbodenbeteiligung auftraten, deutet darauf hin, dass die Ursache insbesondere bei den makrozystischen, cervikalen Malformationen eventuell in einer fehlerhaften Aussprossung der Lymphgefäße, bzw. einer fehlerhaften Verbindung des Ductus thoracicus mit dem Venensystem zu suchen ist. Dafür spricht auch, dass diese lymphatischen Malformationen in dem Bereich der großen Halslymphgefäße auftreten. Hier ist also wahrscheinlich die „zentrifugale

Lymphgefäßentwicklung“ gestört, während die Ursache für die mikrozystischen, infiltrierenden Läsionen an Mundboden und Zunge in der „zentripetalen Lymphgefäßentwicklung“ liegen könnte. Die häufige Lokalisation tief im Gewebe, abseits der großen Lymphwege, sowie das infiltrierende Wachstum lassen sich eher mit versprengtem, lymphatischem Gewebe oder vermehrtem Wachstum der kleinen Lymphkapillaren vereinbaren. Es ist jedoch auch möglich, dass der morphologische Typ der Malformationen auch durch das umgebende Gewebe und den dadurch bedingten Widerstand mit bedingt wird. Diese Theorie wird durch das Auftreten von gemischten Malformationen gestützt.

Ein Bezug zum Lymphgefäßverlauf lässt sich für lymphatische Malformationen an Hals und Kieferwinkel herstellen. Hier finden sich die Malformationen häufig in den Bereichen der physiologischen Lymphgefäße. Die mikrozystischen Läsionen des Mundbodens dagegen liegen nicht in einem bestimmten Lymphabflussgebiet und beschränken sich auch nicht auf ein solches, was die häufige Mittellinienüberschreitung zeigt.

Es konnte gezeigt werden, dass der CDS, als Maß für die Schwere des Krankheitsbildes, mit dem morphologischen Typ, der Lokalisation, dem Stadium nach de Serres und dem Geschlecht korreliert. Ebenso gibt es eine Beziehung zwischen morphologischem Typ und Lokalisation, bzw. Stadium nach de Serres.

Die Assoziation zwischen Geschlecht und dem CDS lässt sich durch die unterschiedliche Lokalisation der Malformationen beim männlichen und weiblichen Geschlecht erklären. So bedingt die relativ große Anzahl an makrozystischen Läsionen im Stadium I auf der linken Seite bei Frauen den etwas höheren CDS, während dieser bei Männern aufgrund der beidseitig lokalisierten Läsionen im Stadium V niedriger ausfällt. Es bleibt jedoch unklar, warum diese geschlechterspezifischen Unterschiede in der Verteilung auftreten. Dies ist in weiteren Studien abzuklären.

Das Stadium nach de Serres (15) bezieht sich nur auf die Lokalisation der Malformation und nicht auf den morphologischen Typ. Da der CDS auch von letzterem beeinflusst wird und gerade in den mittleren de Serres-Stadien alle morphologischen Typen vorkommen können, ist die Erhebung der morphologischen Einteilung auch prognostisch relevant und spielt insbesondere bei der Frage der operativen Therapie

eine große Rolle. Für eine erste Prognoseabschätzung ist das Stadium nach de Serres jedoch ein gutes und einfaches Einteilungskriterium.

Über die für das jeweilige Stadium beste Therapieform lässt sich anhand der gesammelten Daten leider nur schwer eine allgemeingültige Aussage machen. Zum einen wurde nicht regelmäßig eine Follow up Untersuchung durchgeführt, zum anderen waren die Patienten mehrfach voroperiert und das angewandte Therapieverfahren wurde nicht randomisiert ausgewählt. Hier wäre eine randomisierte, vergleichende Studie, zum Beispiel zwischen chirurgischer Exstirpation und Sklerosierung notwendig.

Die chirurgische Therapie ist immer noch das am häufigsten angewandte Verfahren, das insbesondere bei makrozystischen Malformationen in niedrigen Stadien ein gutes, kuratives Ergebnis verspricht. Neuere Studien (11) zeigen jedoch auch ein sehr gutes Ansprechen eben dieser makrozystischen, lymphatischen Malformationen auf eine Sklerosierungstherapie. Bei mikrozystischen Malformationen von Mundhöhle/Zunge und Mundboden hat sich die Lasertherapie bewährt. Gerade bei größeren lymphatischen Malformationen ist hingegen eine kombinierte Therapie aus chirurgischer Teilexstirpation und Sklerosierung/Lasertherapie am ehesten Erfolg versprechend.

Insgesamt zeigte sich im untersuchten Kollektiv bei mikrozystischen und gemischten lymphatischen Malformationen eine deutlich höhere Rate an Residualmalformationen nach Therapie als bei makrozystischen lymphatischen Malformationen, was Daten der Literatur entspricht.

Hinsichtlich geeigneter Therapieverfahren besteht noch weiterer Forschungsbedarf, bei der Wahl der geeigneten Therapie sollten immer patientenbezogene, individuelle Faktoren mit bedacht werden.

6. Zusammenfassung

Lymphatische Malformationen sind seltene, benigne, kongenitale Malformationen der Lymphgefäße, die überall am Körper lokalisiert sein können, meistens jedoch im Kopf-Hals-Bereich auftreten. Die lymphatischen Malformationen sind - wenn auch nicht immer sichtbar - bei Geburt bereits vorhanden, wachsen proportional zum Größenwachstum der betroffenen Kinder und treten geschlechtsunspezifisch auf. Sie zeichnen sich an Kopf und Hals fast immer durch eine weiche, nicht druckschmerzhaftige Schwellung aus, die durch Kompression und Infiltration wichtiger Strukturen wie Trachea, Pharynx oder Mandibula zu schweren funktionellen und ästhetischen Einschränkungen führen kann. Lymphatische Malformationen werden nach der International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) zu den vaskulären Malformationen gezählt, bei denen man makrozystische, mikrozystische und gemischte lymphatische Malformationen unterscheidet. Zur Diagnostik ist neben dem klinischen Bild, die Sonografie und eine Bildgebung mittels MRT ausschlaggebend. Als Therapie ist die chirurgische Resektion neben der Sklerotherapie am gebräuchlichsten. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Verteilung und Lokalisation von lymphatischen Malformationen von Hals und Mundboden zu analysieren, sowie Rückschlüsse auf Prognose, geeignete Therapieformen und ggf. auch die Ätiologie ziehen zu können.

Für diese Arbeit wurden die Daten von 761 Patienten mit vaskulären Anomalien, die im Zeitraum von 1997–2010 im Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, behandelt wurden, ausgewertet. 48 Patienten (24 weiblich, 24 männlich) erfüllten die Einschlusskriterien „Lymphatische Malformation“ und „Lokalisation am Hals und/oder Mundboden“ und wurden im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet. In 44% der Fälle trat die lymphatische Malformation links, in 21% rechts und in 35% beidseits auf. In 27% war die Malformation makrozystisch, in 45% mikrozystisch und in 27% gemischt. 10,4% der Patienten konnten in Stadium I nach de Serres (unilateral infrahyoidal) eingeteilt werden, 31% in Stadium II (unilateral suprahyoidal), 23% in Stadium III (unilateral supra- und infrahyoidal), 10,4% in Stadium IV (bilateral suprahyoidal) und 25% in Stadium V (bilateral supra- und infrahyoidal). Der erreichte Cologne-Disease-Score (CDS) als Maß für die Schwere des Krankheitsbildes lag in 16,8% bei 1-4 Punkten, in 18,9% bei 5-7 Punkten und in 64,6% bei 8-10 Punkten.

Die erhobenen Daten zeigen, dass große lymphatische Malformationen bei Geburt in der Regel diagnostiziert werden, während bei späterer Diagnosestellung die

lymphatischen Malformationen im Durchschnitt kleiner sind, niedrigere Stadien nach de Serres aufweisen, häufiger makrozystisch sind und öfter die linke Körperseite betreffen. Der CDS korreliert mit dem Stadium nach de Serres (niedriges Stadium – hoher CDS) und mit dem mikroskopischen Typ (makrozystische Malformation - hoher CDS). Weiterhin zeigen die ausgewerteten Daten, dass makrozystische Malformationen fast ausschließlich cervical lokalisiert sind, während mikrozystische überwiegend den Mundboden infiltrieren. Dies verdeutlicht auch die Tatsache, dass im untersuchten Patientenkollektiv in Stadium I nur makrozystische und in Stadium IV nur mikrozystische Malformationen auftraten. Makrozystische Malformationen traten nur in den Stadien I-III nach de Serres auf, mikrozystische dagegen in den Stadien II-V und gemischte in den Stadien II, III und V. Die Tatsache, dass bei späterer Diagnosestellung im Durchschnitt kleinere, makrozystische lymphatische Malformationen in niedrigeren Stadien nach de Serres auftreten, lässt sich gut mit der Annahme vereinbaren, dass die lymphatischen Malformationen bereits seit Geburt angelegt sind, aber insbesondere kleine, symptomarme Malformationen erst im Verlauf durch Größenprogredienz auffallen. Trotz des ausgeglichenen Geschlechterverhältnisses zeigten sich innerhalb der Stadienverteilung nach de Serres Unterschiede – so traten lymphatische Malformationen im Stadium I nur bei weiblichen Patienten auf, während deutlich mehr männliche Patienten eine lymphatische Malformation im Stadium V aufwiesen.

Für die Therapie der lymphatischen Malformationen gibt es verschiedene Ansätze. Die chirurgische Therapie war im untersuchten Kollektiv das am häufigsten angewandte Verfahren, das insbesondere bei makrozystischen Läsionen in niedrigen Stadien ein gutes, kuratives Ergebnis verspricht. Neuere Studien zeigen jedoch auch ein sehr gutes Ansprechen dieser makrozystischen, lymphatischen Malformationen auf eine Sklerosierungstherapie, welche auch im untersuchten Kollektiv durchgeführt wurde. Bei mikrozystischen Läsionen von Zunge und Mundboden hat sich die Lasertherapie bewährt. Bei größeren lymphatischen Malformationen ist hingegen eine kombinierte Therapie am ehesten Erfolg versprechend. Insgesamt zeigte sich im untersuchten Kollektiv bei mikrozystischen und gemischten lymphatischen Malformationen eine deutlich höhere Rate an Residualmalformationen nach Therapie als bei makrozystischen Malformationen, was Daten der Literatur entspricht. Hinsichtlich der besten Therapie besteht jedoch noch weiterer Forschungsbedarf. Außerdem sollten bei der Wahl der geeigneten Therapie die patientenbezogenen, individuellen Faktoren mit bedacht werden.

7. Abstract

Lymphatic malformations are rare, benign, congenital malformations of the lymphatic vessels, which can be located anywhere on the body but mostly occur in the head and neck region. They are – sometimes not yet visible - existing already congenitally and they grow in proportion to the growth in size of the affected children and occur independently of gender. In the head and neck region they are characterized by a soft swelling without tenderness of palpation, which - via compression and infiltration of important structures as the trachea, the pharynx or the mandibula - can cause severe functional and aesthetic impairments. According to the International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) lymphatic malformations belong to the vascular malformations which were differentiated into macrocystic, microcystic and combined lymphatic malformations. Besides the clinical appearance sonography and especially MRI diagnostics are crucial for diagnosis. There are various approaches for the treatment of lymphatic malformations: beside sclerotherapy surgical resection is most common. The aim of the present study was to analyze the distribution and localization of lymphatic malformations of the head and neck, in order to draw conclusions about the prognosis, an adequate therapy and if applicable the aetiology.

The data from 761 patients with vascular anomalies, who were treated at the University Clinic Giessen and Marburg, site Marburg, Department of Otorhinolaryngology, between 1997 and 2010, were analyzed. 48 patients (24 male, 24 female) fulfilled the inclusion criteria “lymphatic malformation” and “localization in the neck or floor of mouth”. The lymphatic malformations were located in 44% left-sided, in 21% right-sided and in 35% on both sides. 27% of the lesions were macrocystic, 45% microcystic and 27% mixed. 10,4% of the patients belonged to stage I according to de Serres (unilateral infrahyoidal), 31% to stage II (unilateral suprahyoidal), 23% to stage III (unilateral supra- and infrahyoidal), 10,4% to stage IV (bilateral suprahyoidal) and 25% to stage V (bilateral supra- and infrahyoidal). 16,8% of the patients scored a Cologne-Disease-Score (CDS) of 1-4 points, 18,9% 5-7 points and 64,6% 8-10 points.

The results show that large lymphatic malformations normally are diagnosed at birth, while later diagnosed lymphatic malformations are on average smaller and are categorized in lower stages according to de Serres. Furthermore they are more often macrocystic and are frequently located on the left side of the body. The Cologne-Disease-Score correlates with the stage according to de Serres (low stage - high CDS)

and the microscopic type (macrocytic lymphatic malformation - high CDS). Further the evaluated data show that macrocytic malformations are localized almost exclusively cervical while microcystic malformations infiltrate predominantly the floor of the mouth. This is confirmed by the fact that in the evaluated patient population in stage I only macrocytic and in stage IV only microcystic lymphatic malformations occurred. Macrocytic malformations occurred only in stages I-III, microcystic in contrast appeared in stages II-V while mixed malformations occurred in stages II, III and V. The fact that later diagnosed lymphatic malformations are smaller, in lower stages according to de Serres and more often macrocytic is consistent with the assumption, that lymphatic malformations exist since birth, but that especially small, less symptomatic lesions are detected later by progredient growth. Despite the balanced gender ratio differences appeared in the distribution of the stages according to de Serres. Lymphatic malformations in stage I occurred only in females, whereas in stage V a clear preponderance of males occurred.

There are different approaches for the treatment of lymphatic malformations. In our data surgical treatment was the most frequently used method that showed good curative results especially for macrocytic lesions in low stages. For just these macrocytic lesions in low stages recent studies also show very good results with sclerotherapy. Also this therapy was performed in the evaluated patient population. For microcystic lesions of the tongue and floor of mouth the laser therapy has proven to be a good therapeutic option. Especially in patients with larger lymphatic malformations, however, a combined therapy is most likely to be effective. Overall the evaluated patient population showed for microcystic and mixed malformations a considerable higher rate in residual malformations after therapy than for macrocytic malformations. These results are in accordance with other publications. But there is still need for further research to find the best therapy. Moreover, for choosing the appropriate therapy the patient-related, individual factors should be taken into consideration.

8. Literaturverzeichnis

1. *Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE.* Nonsurgical therapies for lymphangiomas: A systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 138: 418-424 (2008)
2. *Akyuz C, Yaris N, Kutluk MT, Buyukpamukcu M.* Benign vascular tumors and vascular malformations in childhood: a retrospective analysis of 1127 cases. *Turkish Journal of Pediatrics* 39: 435-445 (1997)
3. *Alqahtani A, Nguyen NT, Flageole H, Shaw K, Laberge J-M.* 25 Years' experience with lymphangiomas in children. *Journal of Pediatric Surgery* 34: 1164-1168 (1999)
4. *Avni FE, Massez A, Cassart M.* Tumours of the fetal body: a review. *Pediatric Radiology* 39: 1147–1157 (2009)
5. *Belov S.* Classification, terminology and nosology of congenital vascular defects; aus: *Belov S, Loose DA, Weber J: Vascular Malformations; Periodica Angiologica* 16, Einhorn-Press-Verlag GmbH, Reinbeck S. 25-28 (1989)
6. *Benninghoff, Drenckhahn D.* Anatomie – Makroskopische Anatomie, Embryologie, Zellbiologie Band 2. 16.Auflage, Elsevier Verlag München: S.142-143/168-179 (2004)
7. *Blei F.* Congenital lymphatic malformations. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1131: 185–194 (2008)
8. *Bloom DC, Perkins JA, Manning SC.* Management of lymphatic malformations. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 12: 500–504 (2004)
9. *Bruyère F, Noel A.* Lymphangiogenesis in vitro and in vivo models. *FASEB Journal* 24: 8 –21 (2010)
10. *Cahill AM, Nijs ELF.* Pediatric vascular malformations: Pathophysiology, diagnosis, and the role of interventional radiology. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 34: 691–704 (2011)
11. *Churchill P, Otal D, Pemberton J, Ali A, Flageole H, Walton JM.* Sclerotherapy for lymphatic malformations in children: a scoping review. *Journal of Pediatric Surgery* 46: 912–922 (2011)
12. *Claesson G, Kuylenstierna R.* OK-432 therapy for lymphatic malformation in 32 patients (28 children). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 65: 1–6 (2002)
13. *Cohen MM Jr.* Vascular update: Morphogenesis, tumors, malformations, and molecular dimensions. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140: 2013–2038 (2006)
14. *Davies D, Rogers M.* Morphology of lymphatic malformations: A pictorial review. *Australasian Journal of Dermatology* 41: 1–7 (2000)
15. *de Serres LM, Sie KC, Richardson MA.* Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 121: 577-582 (1995)
16. *Dubois J, Alison M.* Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatric Radiology* 40: 895–905 (2010)
17. *Eivazi B, Sierra-Zuleta F, Ermisch S, Hellmeyer L, Schmidt S, Werner JA.* Die Therapie von pränatal diagnostizierten Lymphangiomen – Multimodales Vorgehen und eine interdisziplinäre Herausforderung. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 213: 155– 160 (2009)

18. *Galambos C, Nodit L.* Identification of lymphatic endothelium in pediatric vascular tumors and malformations. *Pediatric and Developmental Pathology* 8: 181–189 (2005)
19. *Giese D.* Lymphatische Malformationen im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung von Prognose und Spätergebnissen. Dissertation, Klinik für Kinderchirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin (2005)
20. *Grasso DL, Pelizzo G, Zocconi E, Schleef J.* Lymphangiomas of the head and neck in children. *ACTA otorhinolaryngologica italica* 28: 17-20 (2008)
21. *Hamoir M, Plouin-Gaudon I, Rombaix P.* Lymphatic malformations of the head and neck: A retrospective review and a support for staging. *Head and Neck* 23: 326–337 (2001)
22. *Hancock BJ, St-Vil D, Luks FI, Di Lorenzo M, Blanchard H.* Complications of lymphangiomas in children. *Journal of Pediatric Surgery* 27: 220-226 (1992)
23. *Hering P, Schwarzmaier H-J.* Einführung in die Lasermedizin (Sachkunde) – Fortbildungsveranstaltung Institut für Lasermedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/MedFak/LaserMedizin/Laserkurs/skript/LaserkursSkript.PDF> [Stand 30.3.14]
24. *Hovius SER, Borg DH, Paans PR, Pietermann H.* The diagnostic value of magnetic resonance imaging in combination with angiography in patients with vascular malformations: A prospective study. *Annals of Plastic Surgery* 37: 278-285 (1996)
25. *Huang HY, Ho CC, Huang PH, Hsu SM.* Co-expression of VEGF-C and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in endothelial cells of lymphangioma. Implication in autocrine or paracrine regulation of lymphangioma. *Laboratory Investigation* 81: 1729–1734 (2001)
26. *Jackson IT, Carreno R, Potparic Z, Hussain K.* Hemangiomas, vascular malformations and lymphovenous malformations: Classification and methods of treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 91: 1216-1230 (1993)
27. *Jain RK, Padera TP.* Lymphatics make the break. *Science* 299: 209–210 (2003)
28. *Jeltsch M, Tammela T, Alitalo K, Wilting J.* Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. *Cell and Tissue Research* 314: 69–84 (2003)
29. *Jugpal SA, Arun KG.* Vascular malformations. *Plastic and Reconstructive Surgery* 121: 195e – 206e (2008)
30. *Kathary N, Bulas DI, Newman KD, Schonberg RL.* MRI imaging of fetal neck masses with airway compromise: utility in delivery planning. *Pediatric Radiology* 31: 727-731 (2001)
31. *Landing BH, Farber S.* Tumors of the cardiovascular system. *Atlas of Tumor Pathology Sect III, Fasc.7*
32. *Lazar DA, Olutoye OO, Moise Jr. KJ, Ivey RT, Johnson A, Ayres N, Olutoye OA, Rodriguez MA, Cass DL.* Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses—fetal and maternal outcomes. *Journal of Pediatric Surgery* 46: 817–822 (2011)
33. *Lee BB, Villavicencio JL.* Primary lymphoedema and lymphatic malformation: Are they the two sides of the same coin? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 39: 646-653 (2010)

34. *Loukas M, Bellary SS, Kuklinkski M, Ferraiuola J, Yadav A, Shoja MM, Shaffer K, Tubbs RS.* The lymphatic system: A historical perspective. *Clinical Anatomy* 24: 807-816 (2011)
35. *Margaris KN, Black RA.* Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities. *Journal of the Royal Society Interface* 9: 601-612 (2012)
36. *McGill TJ, Mulliken JB.* Vascular anomalies of the head and neck. In: Cummings CW, Friedrickson JM, Harker LA, et al, editors. *Otolaryngology – Head and neck surgery*, vol 1. 2nd ed. St. Louis: Mosby. S.333–346 (1993)
Zitiert nach: *Acevedo JL, Shah RK, Brietzke SE.* Nonsurgical therapies for lymphangiomas: A systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 138: 418-424 (2008)
37. *Mentzel T, Kutzner H.* Lymphgefäßtumoren der Haut und des Weichgewebes. *Pathologie* 23: 118–127 (2002)
38. *Miccoli S, Tempesta A, Corsalini M, Maiorano E, Favia G.* Oro-facial lymphatic malformation: management with a new three steps laser protocol. *Annali di Stomatologia* 2: 1-48 (2013)
39. *Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE.* Vascular anomalies. *Current problems in surgery* 37: 519- 584 (2000)
40. *Mulliken JB, Glowacki J.* Hemangioma and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plastic and Reconstructive Surgery* 69: 412-420 (1982)
41. *Mulliken JB, Glowacki J.* Classification of pediatric vascular lesions. *Plastic and Reconstructive Surgery* 70: 120-121 (1982)
42. *Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F, Campisi C, Boccardo F.* Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. *The American Journal of Medicine* 125: 134-140 (2012)
43. *Norgall S, Papoutsis M, Rössler J, Schweigerer L, Wilting J, Weich HA.* Elevated expression of VEGFR-3 in lymphatic endothelial cells from lymphangiomas. *BMC Cancer* 7: 105 (2007)
44. *Oliver G, Harvey N.* A stepwise model of the development of lymphatic vasculature. *Annals of the New York Academy of Sciences* 979: 159-165 (2002)
45. *Pan W-R, Le Roux CM, Briggs CA.* Variations in the lymphatic drainage pattern of the head and neck: Further anatomic studies and clinical implications. *Plastic and Reconstructive Surgery* 127: 611-620 (2011)
46. *Partanen TA, Alitalo K, Miettinen M.* Lack of lymphatic vascular specificity of vascular endothelial growth factor receptor 3 in 185 vascular tumors. *Cancer* 86: 2406 –2412 (1999)
47. *Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL, Hoffer FA, Egbert MA.* Lymphatic malformations: Current cellular and clinical investigations. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 142: 789-794 (2010)
48. *Perkins JA, Manning SC, Tempero RM, Cunningham MJ, Edmonds JL, Hoffer FA, Egbert MA.* Lymphatic malformations: Review of current treatment. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 142: 795-803 (2010)
49. *Phillips HE, McGahan JP.* Intrauterine fetal cystic hygroma: sonographic detection. *American Journal of Roentgenology* 136: 799–802 (1981)
50. *Power D.* Remarks on cystic lymphangioma in childhood: Its differential diagnosis and treatment. *The British Medical Journal* 1189-1191 (1896)

51. *Ribatti D, Crivellato E.* The embryonic origins of lymphatic vessels: an historical review. *British Journal of Haematology* 149: 669–674 (2010)
52. *Savas JA, Ledon J, Franca K, Chacon A, Zaiac M, Nouri K.* Carbon dioxide laser for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum): a systematic review. *Dermatologic surgery* 39: 1147–1157 (2013)
53. *Schneider M, Othman-Hassan K, Christ B, Wilting J.* Lymphangioblasts in the avian wing bud. *Developmental Dynamics* 216: 311–319 (1999)
54. *Sidoroff A.* Epidemiologie kutaner vaskulärer Neu- und Fehlbildungen im Kindesalter. *Handchirurgie, Mikrochirurgie und Plastische Chirurgie* 41: 65–69 (2009)
55. *Smith RJH.* Lymphatic malformations. *Lymphatic Research and Biology* 2: 25–31 (2004)
56. *Smith RJ, Burke DK, Sato Y.* OK-432 therapy for lymphangiomas. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 122: 1195–1199 (1996)
57. *Srinivas CR, Kumaresan M.* Lasers for vascular lesions: Standard guidelines of care. *Dermatosurgery Specials* 77: 349–368 (2011)
58. *Sun Y, Jia J, Zhang W, Liu B, Zhang Z, Zhao Y.* A reproducible in-vivo model of lymphatic malformation in rats. *Journal of Comparative Pathology* 145 (4): 390–398 (2011)
59. *Thompson JE, Keiller VH.* Lymphangioma of the neck. *Annals of Surgery* 77: 385–396 (1923)
60. *Tille JC, Pepper MS.* Hereditary vascular anomalies - New insights into their pathogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 24: 1578–1590 (2004)
61. *van der Putte, S C.* The early development of the lymphatic system in mouse embryos. *Acta Morphologica Neerlandico-Scandinavica* 13: 245–286 (1975)
62. *Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB.* Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biology* 20: 327–335 (2001)
63. *Werner JA, Eivazi B, Folz BJ, Dünne AA.* State of the Art zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. *Laryngo-Rhino-Otologie* 85: 883–891 (2006)
64. *Werner JA, Bien S, Dünne A, Seyberth H, Folz BJ, Lippert BM.* Fortgeschrittene extrakranielle Hämangiome und vaskuläre Malformationen. *Deutsches Ärzteblatt* 99: 188–193 (2002)
65. *Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA.* Sclerotherapy of lymphangiomas of the head and neck. *Head and Neck* 33: 1649–1655 (2011)
66. *Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Sesterhenn AM, Werner JA.* Evaluation of children with lymphatic malformation of the head and neck using the cologne disease score. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 73: 955–958 (2009)
67. *Wiegand S, Eivazi B, Zimmermann AP, Neff A, Barth PJ, Sesterhenn AM, Mandic R, Werner JA.* Microcystic lymphatic malformations of the tongue - diagnosis, classification and treatment. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 135: 976–983 (2009)

68. *Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, von Rautenfeld DB, Folz BJ, Mandic R, Werner JA.* Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Archiv* 453: 1–8 (2008)
69. *Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD, Jackson DG, Oliver G.* An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *The EMBO Journal* 21: 1505-1513 (2002)
70. *Wilting J, Buttler K, Rossler J, Norgall S, Schweigerer L, Weich HA, Papoutsi M.* Embryonic development and malformation of lymphatic vessels. *Novartis Foundation Symposium* 283: 220-9, 238-241 (2007)
71. *Wilting J, Papoutsi M, Christ B, Nicolaidis KH, von Kaisenberg CS, Borges J, Stark GB, Alitalo K, Tomarev SI, Niemeyer C, Rössler J.* The transcription factor Prox1 is a marker for lymphatic endothelial cells in normal and diseased human tissues. *The FASEB Journal*, express article 10.1096/fj.01-1010fje. (2002)
72. *Wilting J, Neeff H, Christ B.* Embryonic lymphangiogenesis. *Cell and Tissue Research* 297: 1–11(1999)
73. *Wittekindt C, Michel O, Streppel M, Roth B, Quante G, Beutner D, Guntinas-Lichius O.* Lymphatic malformations of the head and neck: introduction of a disease score for children, Cologne Disease Score (CDS). *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 70: 1205-1212 (2006)
74. *Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, Mancuso AA, Cacciarelli AA, Madrazo BL, Mafee MF, Dalen K.* Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis. *Radiographics* 12: 1175–1189 (1992)
75. *Zhou Q, Zheng JW, Mai HM, Luo QF, Fan XD, Su LX, Wang YA, Qin ZP.* Treatment guidelines of lymphatic malformations of the head and neck. *Oral Oncology* 47: 1105–1109 (2011)

9. Anhang

Anhang 1 - Tabelle 1: Patientenübersicht

Anhang 2 - Tabelle 2-6: Therapieübersicht nach de Serres

Anhang 3 - Abb. 22: Übersicht über die Lokalisation der einzelnen Fälle

Anhang 4 - Lebenslauf

Anhang 5 - Akademische Lehrer

Anhang 6 - Danksagung

Anhang 7 - Ehrenwörtliche Erklärung

Tabelle 1: Patientenübersicht

Fall	Geschlecht	Alter bei Diagnosestellung in Jahren	Alter bei Erstvorstellung in Jahren	Lokalisation	Seite	Stadium nach de Serres	CDS	Morphologische Einteilung (mikro-/makrozystisch/gemischt)
1	w	Geburt	1	Hals	li	I	10	makro
2	w	43	43	Hals	li	I	9	makro
3	w	40	40	Kieferwinkel	li	II	10	makro
4	w	7	19	Hals	li	I	10	makro
5	w	1	1,5	Hals, Kieferwinkel	li	III	9	makro
6	w	Geburt	0,25	Hals, Hämangiom rechte Ohrmuschel	li	I	9	makro
7	w	Geburt	18	Mundboden, Kieferwinkel, Larynx, Zunge	bds	IV	4	mikro
8	w	17	19	Mundboden	re	II	9	makro
9	m	0,5	6	Hals, Kieferwinkel	re	III	10	makro
10	m	Geburt	Geburt	Hals, Kieferwinkel, Mundboden, Zungengrund	bds	V	2	gemischt
11	m	pränatal	11	Hals, Mundboden, Zunge, Zungengrund, Larynx, Trachea, Pharynx, Gesicht, Parotis	bds	V	3	mikro
12	w	Geburt	1	Hals	li	I	8	makro
13	m	Geburt	12	Hals, Mundboden, Zunge, Zungengrund, Tonsillen, Larynx, Trachea, Pharynx, Gesicht, Parotis, Thorax	bds	V	6	gemischt
14	w	Geburt	3	Hals, Mundboden, Zungengrund, Larynx, Parotis	bds	V	1	gemischt
15	m	1	5	Mundboden	li	II	8	gemischt
16	m	Geburt	4	Mundboden, Kieferwinkel, Zunge, Gesicht, Parotis	li	II	7	mikro
17	m	3	3	Hals	li	III	8	gemischt
18	m	Geburt	2	Hals, Kieferwinkel, Mundboden, Thorax	bds	V	5	mikro
19	w	Geburt	0,1	Kieferwinkel	li	III	10	gemischt
20	m	Geburt	21	Kieferwinkel, Parotis	li	II	10	gemischt
21	w	Geburt	6	Kieferwinkel, Parotis	re	III	9	makro
22	w	Geburt	34	Hals, Kieferwinkel	li	III	10	mikro
23	m	Geburt	Geburt	Pharynx, Mundboden, Parotis	li	III	8	mikro
24	w	6	8	Kieferwinkel	li	II	8	gemischt
25	w	pränatal	Geburt	Hals, Mundboden, Parotis, Gesicht	bds	V	9	mikro

26	w	Geburt	27	Kieferwinkel	re	II	10	makro
27	m	19	19	Pharynx	bdS	IV	9	mikro
28	m	1	1	Mundboden, Kieferwinkel	li	II	9	mikro
29	m	Geburt	18	Hals, Larynx, Thorax, Hämangiom kranial	li	III	10	mikro
30	m	pränatal	Geburt	Hals, Mundboden, Zungengrund, Thorax	bdS	V	1	gemischt
31	w	Geburt	17	Zunge, Mundboden, Larynx, Pharynx	bdS	V	5	mikro
32	m	0,3	Geburt	Mundboden, Zunge	bdS	IV	7	mikro
33	m	pränatal	2	Kieferwinkel, Wange, Parotis, Zunge, Mundboden	re	II	3	mikro
34	w	Geburt	14	Hals	li	III	10	makro
35	m	1	3	Mundhöhle, Orbita	li	II	8	mikro
36	w	10	39	Kieferwinkel, Mundboden, Wange, Pharynx	re	II	6	mikro
37	m	25	25	Tonsilla palatina	re	II	10	mikro
38	w	Geburt	5	Hals, Mundboden, Parotis, Kieferwinkel, Zunge, Thorax	re	III	7	gemischt
39	w	16	22	Pharynx	re	II	9	mikro
40	w	9	9	Tonsilla palatina	bdS	IV	10	mikro
41	w	Geburt	Geburt	Hals, Zunge, Mundboden, Kieferwinkel, Parotis, Larynx, Pharynx, Thorax	bdS	V	2	gemischt
42	m	Geburt	43	Unterlippe, Mundboden, Zunge, Mundhöhle	re	II	8	mikro
43	m	Geburt	1	Zunge, Mundboden, Kieferwinkel, Pharynx	bdS	V	6	gemischt
44	m	0,75	3	Hals, Thorax	li	III	9	gemischt
45	m	Geburt	42	Zunge, Zungengrund, Mundboden	bdS	IV	10	mikro
46	w	15	17	Hals, Mundboden, Kieferwinkel	li	II	10	makro
47	m	Geburt	2	Zunge, Mundboden, Hals, Pharynx, Thorax	bdS	V	4	mikro
48	m	pränatal	6	Hals, Mundboden, Larynx, Kieferwinkel, Gesicht, Zunge	bdS	V	5	mikro

Tabelle 2: Verlaufs- und Therapieübersicht der Patienten im Stadium I nach de Serres

Fall	Initiale Symptome	Therapie	Alter bei Therapie	operative Komplikationen	Vorbehandlung	Alter bei Vorbehandlung	Residuum	Verlaufsbeobachtung (auch anamnestic)	Follow up in Marburg	Follow up - Dauer
1	Zervikale Schwellung	wait-and-see	/	/	/		ja	Größenschwankung nach Einblutung und Infektion	spontaner Größenrückgang, nur noch kleine Läsion	6
2	Zervikale Schwellung	chirurgische Exstirpation	43	/	/		nein		kein Rezidiv	9 Monate
4	Druckgefühl/Ziehen bei Z.n. Vor-Op	wait-and-see	/	/	chirurgische Exstirpation	11	ja		/	/
6	Hämangiom Ohr, Zervikale Schwellung	chirurgische Exstirpation	2	/	Lasertherapie Hämangiom Ohrmuschel	1,5 Monate	nein		kein Rezidiv	1
12	Zervikale Schwellung	chirurgische Exstirpation	5 Monate	Serombildung	/	2,5 Monate	nein		kein Rezidiv	1,5

Tabelle 3: Verlaufs- und Therapieübersicht der Patienten im Stadium II nach de Serres

Fall	Initiale Symptome	Therapie	Alter bei Therapie	operative Komplikationen	Vorbehandlung	Alter bei Vorbehandlung	Residuuum	Verlaufssymptome (auch anamnestisch)	Follow up in Marburg	Follow up-Dauer
3	Schwellung Mundboden	wait-and-see (chirurgische Exstirpation von Pat. abgelehnt)	40	/	/	/	ja	spontane Größenreduktion	Sono: nicht mehr nachweisbar	9 Monate
8	Schwellung Mundboden	chirurgische Exstirpation (Mundboden)	19	/	/	/	nein	/	Sono: V.a. Rezidiv	3 Monate
15	Hämangiom Zunge, Größenzunahme, rezidivierende Blutungen Zunge	Nd:YAG-Laserbehandlung Zunge chirurgische Exstirpation Mundboden und Laserbehandlung Zunge	5 5	/	/	/	nein	/	/	/
16	Schwellung Mundboden, Blutungen Zunge	Laserbehandlung Zunge chirurgische Exstirpation (Mundboden) CO ₂ -Nd:YAG-Laserbehandlung (Zunge, Wange)	4 4 5	/	Sklerosierung (OK-432)	3	ja	Größenreduktion ab 1. LJ	/	/
20	infektassozierte Schwellung mit Mundöffnungsbehinderung	i.v. Antibiotika- und Cortisontherapie Resttonsillektomie	11 11	/	/	/	ja	Chirurgische Exstirpation oder Sklerosierung im Verlauf angedacht	/	/
24	Schwellung, V.a. Lymphknotenvergrößerung	chirurgische Exstirpation 2x Sklerosierung (Volona)	9 9/9	/	chirurgische Exzision	6	ja	vermehrt Schmerzen im 8. LJ	/	/
26	Schwellung Kieferwinkel	3x Sklerosierung (Ethibloc)	28	/	Radiotherapie	2	ja	/	/	/
28	infektassozierte Schwellung Kieferwinkel	chirurgische Exstirpation	1	Serombildung	/	/	/	/	kein Rezidiv	1
33	Schwellung, Malokklusion, Makroglossie, Dyspnoe,	chirurgische Teilexstirpation (1.Schritt: laterale Parotidektomie) Tracheostomarevision/Seromentlastung	1 1 1	Serombildung	chirurgische Teilexstirpation, Tracheotomie, mehrfach	0-1	ja	Mundschluss erst im 5 LJ. möglich	/	/

Tabelle 4: Verlaufs- und Therapieübersicht der Patienten im Stadium III nach de Serres

Fall	Initiale Symptome	Therapie	Alter bei Therapie	operative Komplikationen	Vorbehandlung	Alter bei Vorbehandlung	Residuum	Verlaufssymptome (auch anamnestisch)	Follow up in Marburg	Follow up-Dauer
5	zervikale Schwellung	chirurgische Exstirpation und Adenotomie	1,5	/	/	/	nein	/	/	/
9	infektassozierte Schwellung, Größenprogredienz	chirurgische Exstirpation	6	/	/	/	nein	/	kein Rezidiv	7 Monate
17	zervikale Schwellung	Zweitmeinungsanfrage: Rat sekundäre Wundheilung abzuwarten, chirurgische Exstirpation im Verlauf	/	/	chirurgische Exstirpation	?	ja	Wundheilungsstörung nach Exstirpation	/	/
19	Schwellung Hals/Parotis	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu wait-and-see	/	/	/	/	ja	/	/	/
21	Schwellung Kieferwinkel	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu Sklerosierung (OK-432) oder chirurgischer Exstirpation	/	/	/	/	ja	/	/	/
22	Schwellung Hals/Parotis	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu chirurgischer Exstirpation	/	/	chirurgische Exstirpation	6 Monate	ja	Postoperativ Schmerzsymptomatik	/	/
23	Schwellung Hals/Pharynx, Dysphagie	Tonsillektomie chirurgische Exstirpation	19	/	chirurgische Teillexstirpation chirurgische Teillexstirpation 4x "Punktion"	Geburt 7 ?	ja	/	/	/
29	Größenprogredienz, postoperativ Recurrensparese li	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu wait-and-see	/	/	chirurgische Teillexstirpation chirurgische Exstirpation (Hals, Thorax) operative Behandlung Häm-angiom (Stamm-/Kleinhirn)	Geburt 4 6	ja	/	/	/
34	Schwellung Kieferwinkel, infektassozierte Größenzunahme/Druckdolenz	chirurgische Exstirpation	14	/	i.v. Antibiotikabehandlung	14	?	Schwellung seit Geburt, im 14.LJ infektassoziert akute Größenprogredienz	/	/

38	Schwellung Mundboden/Parotis/Hals, rezidivierend Otitiden	Sklerosierung (OK-432) chirurgische Teillexstirpation (Parotis)	5 5	/	chirurgische Teillexstirpation	6 Monate	ja	/	/
44	infektassozierte Schwellung	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu wait-and-see	/	/	chirurgische Teillexstirpation	/	ja	2 Monate postoperativ Halsabszess mit Spaltung	/

Tabelle 5: Verlaufs- und Therapieübersicht der Patienten im Stadium IV nach de Serres

Fall	Initiale Symptome	Therapie	Alter bei Therapie	operative Komplikationen	Vorbehandlung	Alter bei Vorbehandlung	Residuum	Verlaufsbeobachtung (auch anamnestisch)	Follow up in Marburg	Follow up - Dauer
7	Makroglossie, rezidivierende Blutungen der Zunge	chirurgische Teilresektion Zunge/Mundboden mit Tracheostomaanlage	18	/	Mehrfach chirurgische Behandlungen	nicht bekannt	ja	/	/	/
27	Husten, Leukoplakie Pharynx	Narbenrevision Probeexzision Laserchirurgische Exzision	19 19	/	/	/	nicht bekannt	/	/	/
32	Schwellung Mundboden, Zungenprotusion, Malokklusion	chirurgische Teilresektion Zunge	1	/	chirurgische Exstirpation Mundboden i.v. Antibiotika- und Cortisonbehandlung	3 Wochen 11 Monate	ja	/	kein Interventionsbedarf	6 Monate
40	rezidivierende Tonsillitiden	Tonsillektomie und Adenotomie	8	intraoperativ vermehrte Blutungsneigung	/	/	nein	/	/	/
45	Schwellung Zunge, Mundboden	Zweitmeinungsanfrage	43	/	chirurgische Zungenteilresektion Antibiotikabehandlung	10 43	ja	rezidivierende Schwellung der Zunge, Infektion	/	/

Tabelle 6: Verlaufs- und Therapieübersicht der Patienten im Stadium V nach de Serres

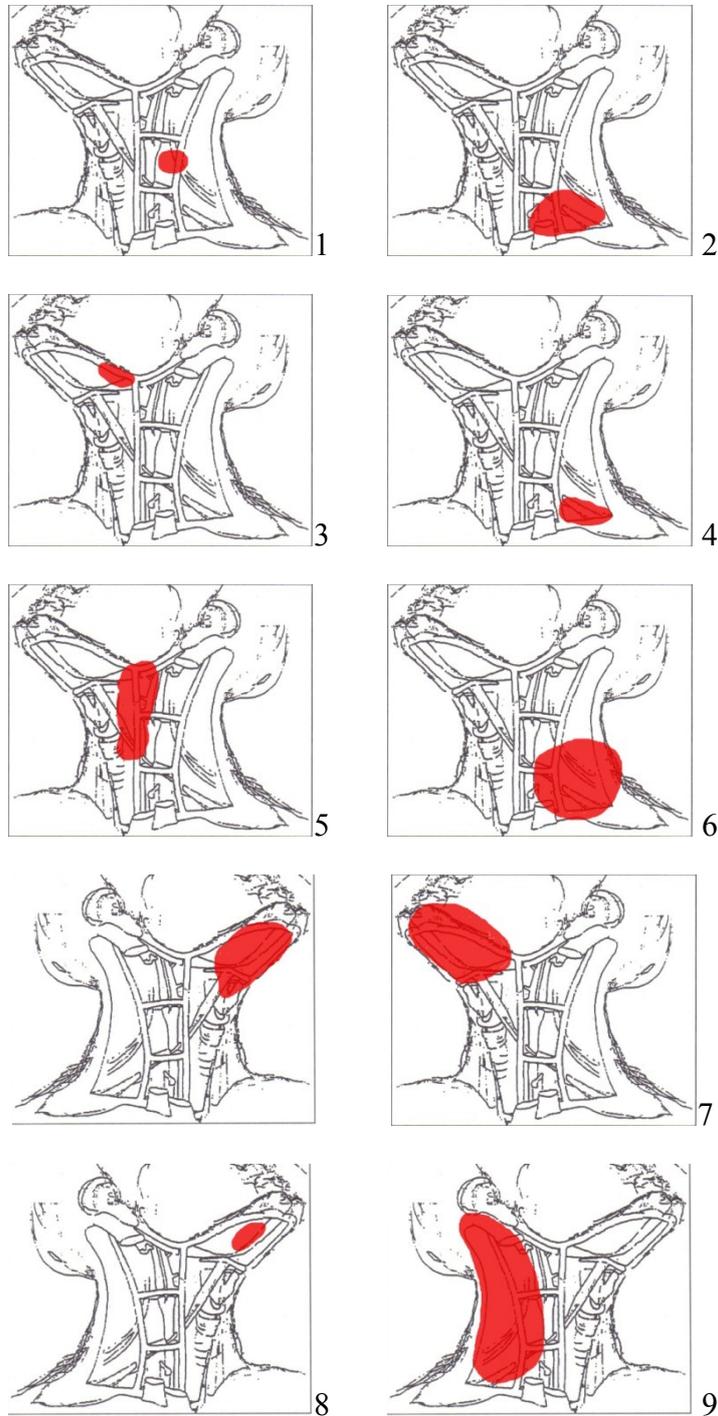
Fall	Initiale Symptome	Therapie	Alter bei Therapie	operative Komplikationen	Vorbehandlung	Alter bei Vorbehandlung	Residuum	Verlaufssymptome (auch anamnestisch)	Follow up in Marburg	Follow up-Dauer
10	Schwellung Hals/Kieferwinkel, Dyspnoe	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu Sklerosierung (OK-432)	/	/	Tracheostomaanlage, Teilextirpation (Hals) und Punktion (Zungengrund)	1 Woche	ja	/	/	/
11	Schwellung Gesicht/Mundboden, Dyspnoe, Malokklusion, Mandibulohypertrophie, Makroglossie	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu wait-and-see	/	/	Tracheostomaanlage u. Teilextirpation Teilextirpation (Zunge, Mundboden) Embolisation chirurgische Teilextirpation	2 Wochen 2 4 5	ja	nach 2. Operation Facialisparese, Embolisation ohne Erfolg	/	/
13	Schwellung, Dysphagie, Blutungen (Mundhöhle)	Tonsillektomie	12	/	5x chirurgische Behandlung/PEG-Anlage Sklerosierung (Ethanol)	1 11	ja	Tracheostoma nicht gewünscht	Laserbehandlung (Zunge) geplant	4 Monate
14	Schwellung Mundboden/Zunge, Dyspnoe, Makroglossie, Malokklusion, Mandibulohypertrophie	chirurgische Teilextirpation (Zunge, Mundboden)	3	Nahtdehiszenz	chirurgische Teilextirpation Laserbehandlung (Zunge) mehrfach Sklerosierung (OK-432) Tracheostoma- und PEG-Anlage	1 Monat 2 Monate 2-4 Monate 4 Monate	ja	/	kein Interventionsbedarf	10 Monate
18	Schwellung Hals, Dyspnoe, ?	chirurgische Teilextirpation (Hals) u. Tracheostoma chirurgische Teilextirpation (Thorax)	2 2	/	mehrfach Sklerosierung (Bleomycin)	ab 3. Woche	ja	/	deutliche Größenprogenz	1,5
25	pränatal: zervikale Schwellung	EXIT-Prozedur chirurgische Teilextirpation (Hals)	Geburt 2 Wochen	/	/	/	ja	Extubation (3Wochen), gute Zungenbeweglichkeit, gute Nahrungsaufnahme	kein Interventionsbedarf	2

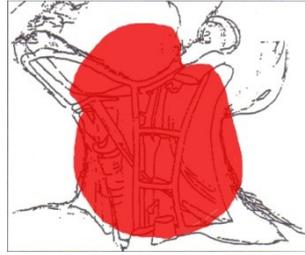
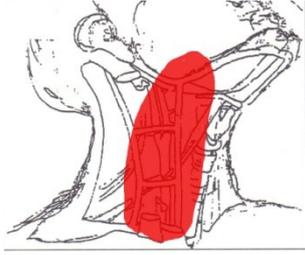
30	pränatal: zervikale Schwellung	EXIT-Prozedur chirurgische Teilresection (Hals) Laserektion (Hypopharynx) Laserbehandlung Tracheotomie Thorakoskopie/Nd:YAG-Laser 4x Sklerosierung (OK-432)	Geburt 2 Wochen 1 Monat 2 Monate 2 Monate 5 Monate 10-16 Monate	/	/	ja	trotz Behandlung größtenprogradiert, vor allem thorakal	Tod, kurz nach letzter Sklero- sierung	2
31	Schwellung Zunge/Mund- boden, Dyspnoe, rezidivierende Blutungen (Zunge)	i.v. Antibiotika- und Cortisongabe Retracheotomie u. chirurgische Teilresection (Hals) Laserektion (partielle Epiglottektomie) CO ₂ -Laserbehandlung (Pharynx)/ Nd:YAG-Laserbehandlung (Zunge/Mundboden) Stomaverschluss Laserbehandlung (Zunge) CO ₂ - u. Nd:YAG-Laserbehandlung (Zunge)	19 21 21 21 22 23 25	/	Tracheotomie Tracheostomaverschluss 39x Laserbehandlung	ja	/	/	/
41	Schwellung Zunge/Mund- boden, Dysphagie (Magensonde), Mundsoor	chirurgische Teilresection u. Tracheostoma PEG-Anlage	1 Woche 6 Monate	Wundin- fektion	/	ja	Aspirations- pneumonie im Verlauf	kein Interven- tionsbe- darf	10 Monate
43	Malokklusion, rezidivierende Blutungen Zunge	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu chirurgischer Teilresection (Zunge, Mundboden)	/	/	5x Sklerosierung Zunge/Halse (Bleomycin/Äthoxysklerol)	ja	/	/	/

47	Schwellung Hals/Mundboden, Dyspnoe (Tracheostoma), Dysphagie (PEG), Makroglossie, Blutungen Zunge	Zweitmeinungsanfrage	/	/	Chirurgische Teilextirpation (Hals/Mundboden) Tracheostomaanlage PEG-Anlage Behandlung mit Cortison u. Vincristin	2 Monate 2 Monate 4 Monate 4 Monate	ja	Abszess submandibulär (4 Monate), Lasetherapie Zunge geplamt (2 Jahre)	/	/
48	Schwellung Hals/Zunge, Stridor, gestörte Sprachentwicklung	Zweitmeinungsanfrage: Rat zu chirurgischer Exstirpation	/	/	konservative Abszessbehandlung chirurgische Teilresektion Hals Tracheotomie Nd:YAG-Laserbehandlung (Pharynx, Zunge) 2x operative Behandlung u. Tracheostomaentfernung chirurgische Teilresektion u. Sklerosierung (OK-432) Sklerosierung (OK-432)	3 Monate 7 Monate 7 Monate 2 3/4 6 7	ja	/	/	/

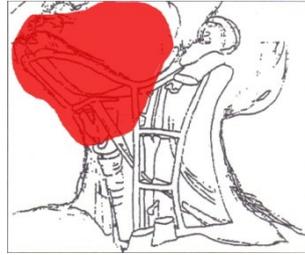
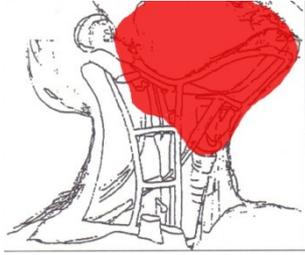
Anhang 3

Abbildung 22: Übersicht über die Lokalisation der lymphatischen Malformationen der einzelnen Fälle

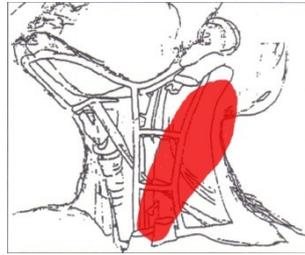




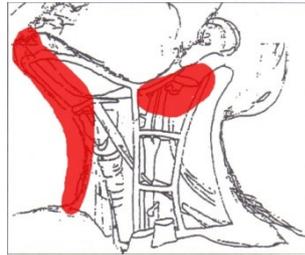
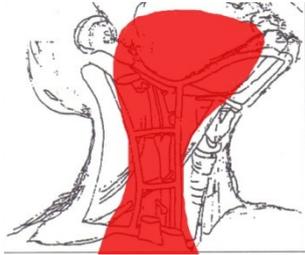
10



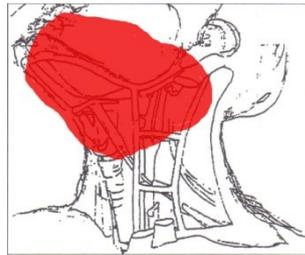
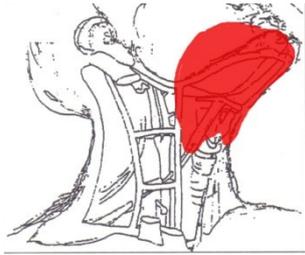
11



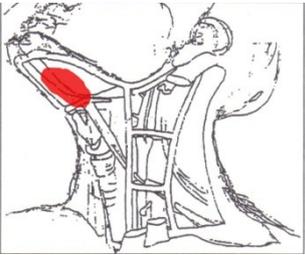
12



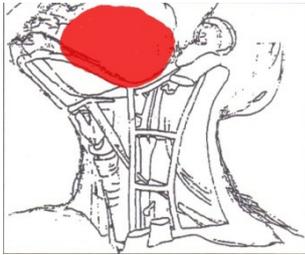
13



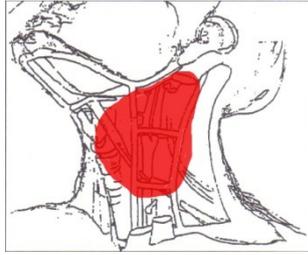
14



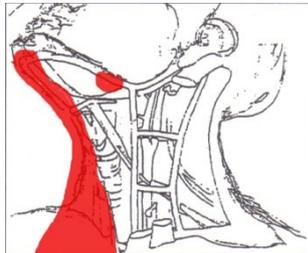
15



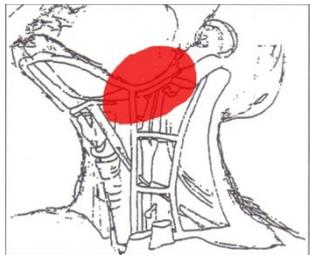
16



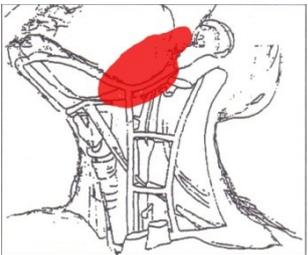
17



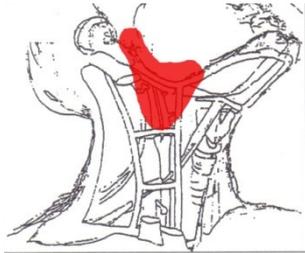
18



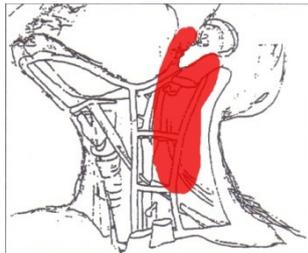
19



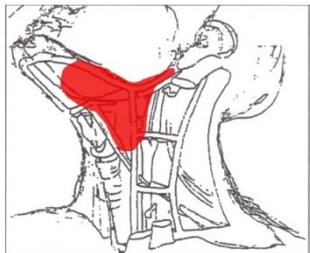
20



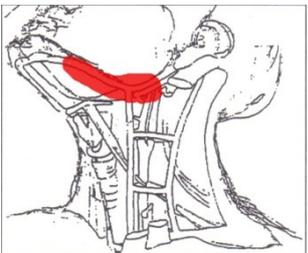
21



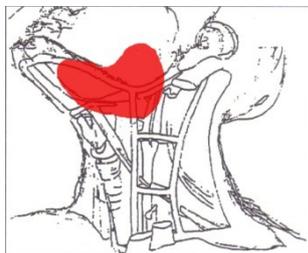
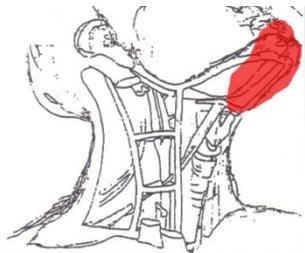
22



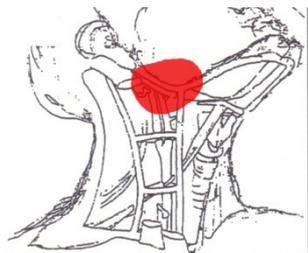
23



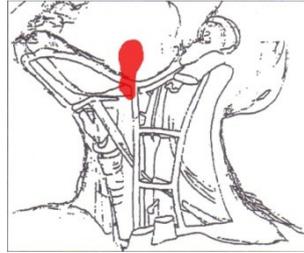
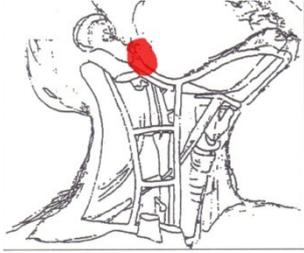
24



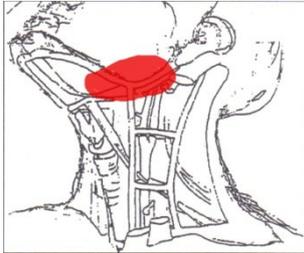
25



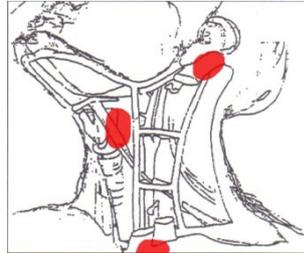
26



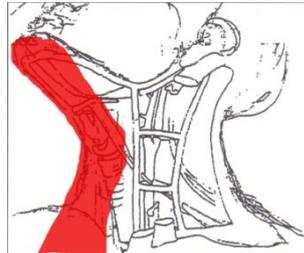
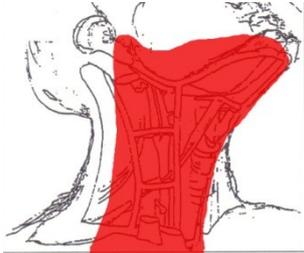
27



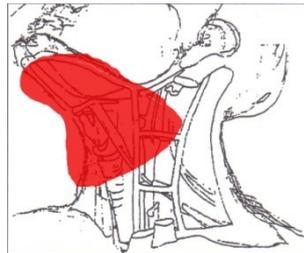
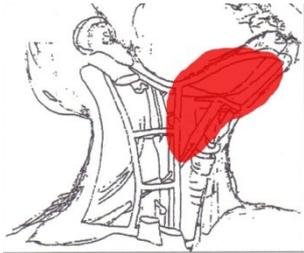
28



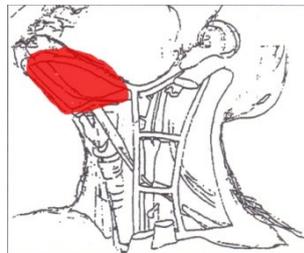
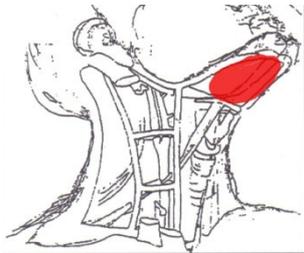
29



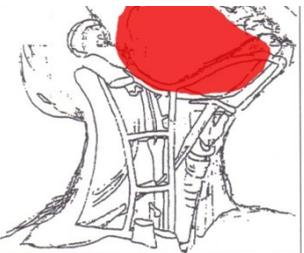
30



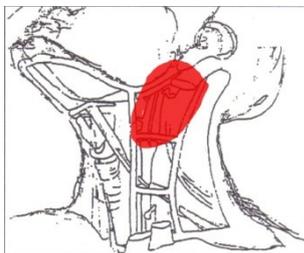
31



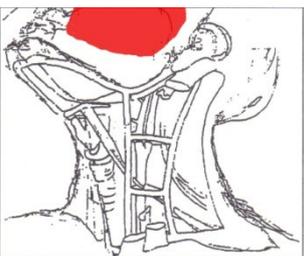
32



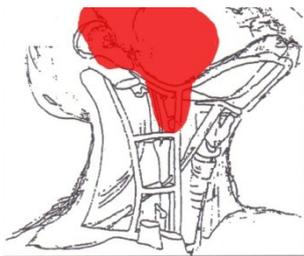
33



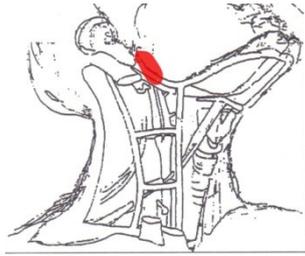
34



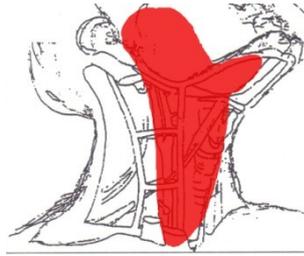
35



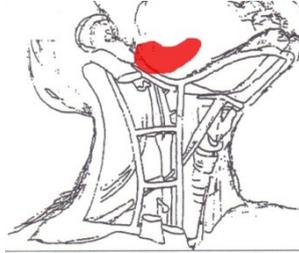
36



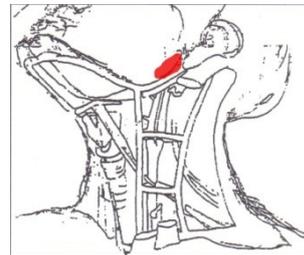
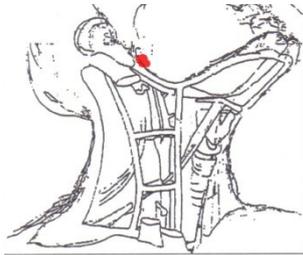
37



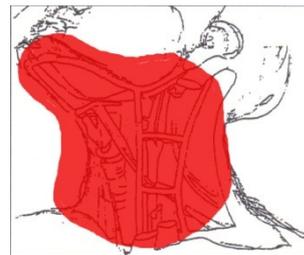
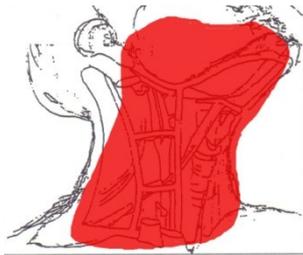
38



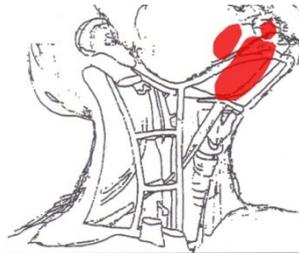
39



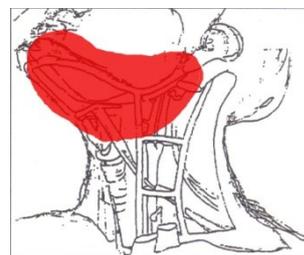
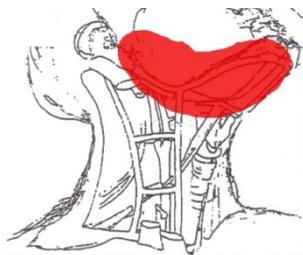
40



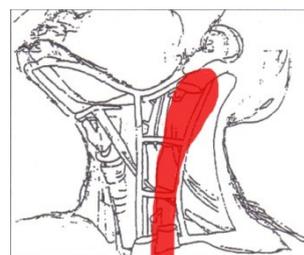
41



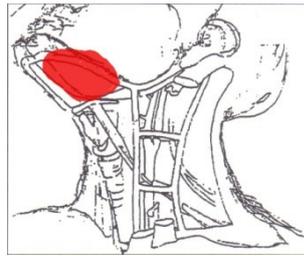
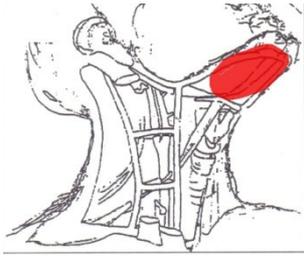
42



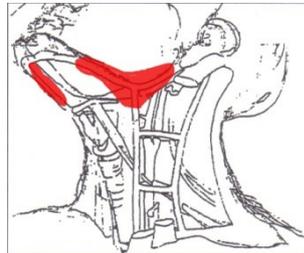
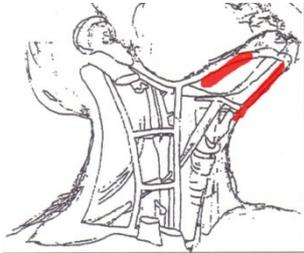
43



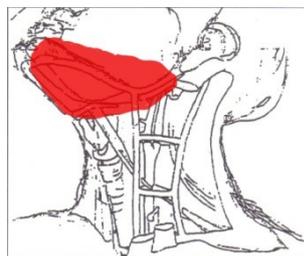
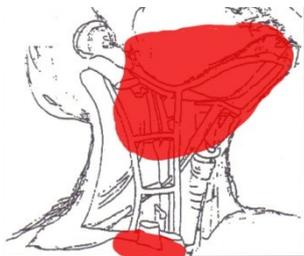
44



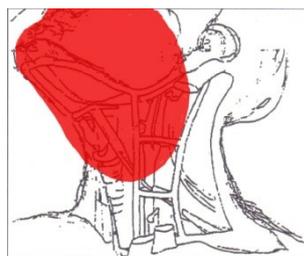
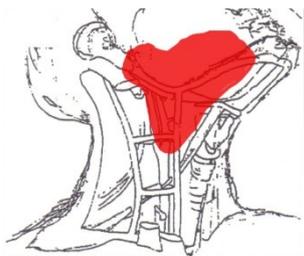
45



46



47



48

Anhang 4: Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren (in alphabetischer Reihenfolge):

Bartsch, Becker, Becker, Behr, Bein, Berger, Bien, Engelhart-Cabillic, Fuchs-Winkelmann, Gress, Hertl, Hofmann, Hoyer, Kircher, Klose, Kruse, Lohoff, Maier, Maisch, Mandic, Moll, Moosdorf, Neff, Neubauer, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Renz, Ruchholtz, Schmidt, Sekundo, Sesterhenn, Teymoortash, Vogelmeier, Werner, Wulf, Wagner, Zovko.

Anhang 5: Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jochen A. Werner bedanken, der mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen und damit mein Interesse an der HNO weckte.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Susanne Wiegand vor allem für ihre engagierte und intensive Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Gleichzeitig möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg, für die Bereitstellung der Daten der Patienten und die Mithilfe bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Ausdrücklich möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während der gesamten Arbeit begleitet und unterstützt haben.