

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Klinischer und radiologischer Outcome interventioneller Therapieoptionen
vaskulärer Malformationen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Experimentelle Radiologie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Vanessa Franziska Schmidt

aus Sulzbach-Rosenberg

2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitende Zusammenfassung	1
2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten	6
2.1. Bildgebung von peripheren vaskulären Malformationen - aktuelle Konzepte und Zukunftsperspektiven	6
2.2. Interventionelle Behandlungsmöglichkeiten von extrakraniellen vaskulären Malformationen bei Kindern	11
2.3. Perkutane Sklerotherapie von venösen Malformationen an der Hand	15
2.4. Bildgesteuerte Embolisation von arteriovenösen Malformationen an der Hand unter Verwendung von Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH)	18
2.5. Bildgesteuerte Embolisation von arteriovenösen Malformationen im Gesicht.....	22
2.6. Perkutane Sklerotherapie von venösen Malformationen im Gesicht.....	24
2.7. Mosaik-RASopathie durch KRAS-Mutation G12D mit segmentalem Überwachstum und assoziierten peripheren vaskulären Malformationen	27
2.8. Klinisches Ergebnis und Lebensqualität der multimodalen Behandlung von extrakraniellen arteriovenösen Malformationen: Das APOLLON-Studienprotokoll.....	30
3. Abkürzungsverzeichnis.....	33
4. Abbildungsverzeichnis.....	34
5. Literaturverzeichnis	36

1. Einleitende Zusammenfassung

Diese kumulative Habilitation behandelt die Analyse des Outcomes von interventionellen Behandlungsmethoden im Spektrum der vaskulären Malformationen.

Vaskuläre Malformationen sind einerseits seltene Erkrankungen, und andererseits zeigen sie eine äußerst variable klinische Präsentation und Morphologie, woraus sich die große Herausforderung bei der korrekten Diagnostik als auch bei der adäquaten Therapie begründet. In der Regel ist eine lebenslange Begleitung der oft noch jungen Patienten erforderlich, welche in interdisziplinären, spezialisierten Zentren für Gefäßanomalien erfolgen sollte. Im Rahmen dieses Krankheitsbildes sind sowohl grundlegende Arbeiten zu molekulargenetischen Zusammenhängen mit den klinischen Phänotypen und dem Therapieansprechen, prospektive Arbeiten zum Outcome der unterschiedlichen multimodale Behandlungsmethoden und auch weiterführende experimentellen Arbeiten zur Evaluation potenzieller Biomarker (bsp. für das Rezidivrisiko) dringend notwendig. Hinsichtlich dieser weitreichend fehlenden Evidenz in diesem seltenen Krankheitsbild untersuchen die verschiedenen Teilprojekte dieses Habilitationsprojektes konkrete Fragestellungen, mit Fokus auf dem Outcome der interventionellen Behandlungsmethoden spezifischer Malformationstypen und -lokalisationen.

Angeborene Gefäßanomalien gehören zu den komplexesten Gefäßserkrankungen und zählen aufgrund Ihrer Seltenheit zu den ‚orphan diseases‘ [11]. Sie umfassen vaskuläre Tumore, mit zugrundeliegender erhöhter zellulärer Proliferation, insbesondere von Endothelzellen; und vaskuläre Malformationen, die auf variablen angiogenetischen und vaskulogenetischen Fehlbildungen der Gefäßreifung (Gefäßentwicklungsstörung) beruhen, und bereits bei Geburt vorliegen [35]. Während sich benigne vaskuläre Tumoren wie das infantile Hämangiom mit zunehmendem Alter des Patienten zurückbilden können, bilden sich vaskuläre Malformationen nie von selbst zurück, sondern nehmen kontinuierlich an Größe zu [47]. Die Erstdiagnose

erfolgt regelhaft im Kindesalter oder jugendlichen Alter, wobei die klinische Präsentation und Morphologie der Erkrankungsbilder sehr variabel sind. Aufgrund der Seltenheit sowie der heterogenen klinischen Präsentation und durch die bestehenden unterschiedlichen Terminologien und Klassifizierungen, wurden korrekte Diagnose und adäquate Therapie in der Vergangenheit häufig erschwert oder deutlich verzögert [30].

Da es sich bei Patienten mit vaskulären Malformationen meist um Kinder und Jugendliche handelt, die mit der Erkrankung regelhaft ein Leben lang konfrontiert sind, ist es von besonderer Bedeutung die krankheitsfreien Intervalle so lange wie möglich und die Verlaufskontrollen mit möglichst geringer Belastung, aber hoher Sensitivität zu gestalten. Hierfür sind umfassende wissenschaftliche Erkenntnisse von größeren Kohorten und speziellen Fragestellungen notwendig, um Evidenz für die vielfältigen Behandlungsmodalitäten in Bezug auf die verschiedenen Malformationstypen zu generieren. Damit kann ein wichtiger Beitrag geliefert werden, die technisch anspruchsvollen, multidisziplinären Therapien dieser ‚orphan disease‘ zu individualisieren. Durch weiterführende, teils experimentelle Analysen hinsichtlich molekulargenetischer Zusammenhänge und potenzieller Biomarker, die ebenso Teil der in dieser Habilitation beschriebenen Teilprojekte sind, soll ein Grundstein dafür gelegt werden, eine zukünftige Patientenstratifizierung zu ermöglichen, beispielsweise für Patienten, die neben der interventionellen Embolisation von einer zusätzlichen zielgerichteten systemischen Therapie profitieren könnten.

Teilprojekt 1 gibt einen Überblick über die malformationstyp-spezifische Bildgebung und stellt sowohl bereits etablierte Bildgebungsmodalitäten als auch weiterführende Perspektiven hinsichtlich neuartiger funktioneller und molekularer Bildgebungsansätze dar. Dabei werden insbesondere auch Pionierstudien hervorgehoben, die sich Verfahren, wie der Thermografie, der Positronenemissionstomografie (PET) und der multispektralen optoakustischen

Tomografie (MSOT) zu Nutze machten, um erfolgreich spezifische Biomarker für vaskuläre Malformationen zu ermitteln.

Im **Teilprojekt 2** erfolgt eine detaillierte Darstellung der klinischen Präsentation venöser, lymphatischer und arteriovenöser Malformationen bei Kindern, wobei die Besonderheiten der interventionellen Behandlungsoptionen hervorgehoben werden, einschließlich der spezifischen pädiatrischen Dosisbegrenzungen und der therapieassoziierten Nebenwirkungen.

Das Ziel des multizentrischen **Teilprojekts 3** war die Evaluation der Sicherheit und des Outcomes der perkutanen Sklerotherapie von venösen Malformation an der Hand, einschließlich des Handgelenkes, der Handwurzel und/oder der Finger. Zusammenfassend kann hier gezeigt werden, dass die Sklerotherapie mit geliertem Ethanol und/oder Polidocanol sowohl wirksam als auch sicher für die Therapie von venösen Malformationen an der Hand ist. Wiederholte Eingriffe können erforderlich sein, um eine adäquate Symptomreduktion sowie eine funktionelle Verbesserung zu erreichen. Zuvor chirurgisch oder minimalinvasiv vorbehandelte Patienten profitieren in ähnlicher Weise von der Sklerotherapie und weisen ebenso niedrige Komplikationsraten auf im Vergleich zu therapienaiven Patienten.

Im Rahmen des ebenso multizentrischen **Teilprojektes 4** wurde die Sicherheit und der Outcome der transarteriellen Embolisation zur Behandlung von arteriovenösen Malformationen der Hand unter Verwendung von Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH) zu untersucht. Zusammenfassend hat sich die bildgesteuerte Embolisation mit flüssigen Embolisationsmitteln auf EVOH-Basis als effektive Behandlungsmethode von arteriovenösen Malformationen an der Hand herausgestellt, wobei hier weiterführende Analysen bei Beteiligung der/s Finger/s im Vergleich zu den anderen anatomischen Kompartimenten ein erhöhtes Risiko für persistierende Symptome ergaben.

In **Teilprojekt 5** wurden die Sicherheit und der Outcome der bildgesteuerten Embolisation von arteriovenösen Malformationen, die primär das Gesicht betreffen, entweder allein oder in Verbindung mit einer anschließenden chirurgischen Resektion und Rekonstruktion in einer multizentrischen Analyse untersucht. Zusammenfassend ist die bildgesteuerte Embolisation sowohl sicher als auch effektiv bei der Behandlung extrakranieller arteriovenöser Malformationen im Gesicht. Anschließende chirurgische Resektionen nach der Embolisation können das klinische Ergebnis der Patienten erheblich verbessern, was die Notwendigkeit multimodaler Therapiekonzepte unterstreicht.

Hieran anknüpfend wurde im **Teilprojekt 6** die Sicherheit und der Outcome der bildgesteuerten Sklerotherapie mit geliertem Ethanol und/oder Polidocanol bei der Therapie von venösen Malformationen im Gesicht in einer multizentrischen Untersuchung evaluiert. Zusammenfassend stellt sich die bildgesteuerte Sklerotherapie bei der Behandlung von venösen Malformationen im Gesicht effektiv dar. Das klinische Ansprechen korreliert nicht zwingend mit der Größenreduktion der Läsionen in der Bildgebung. Trotz der komplexen Anatomie des Gesichtes sind die Verfahren sowohl für Erwachsene als auch für Kinder sicher.

Im **Teilprojekt 7** findet sich eine Arbeit über die große klinische und phänotypische Variabilität, die mit vaskulären Malformationen und assoziierten molekulargenetischen Mustern einhergeht. Der beschriebene und analysierte Phänotyp geht mit einem segmentalem Überwuchs des subkutanen Fettgewebes der rechten unteren Extremität mit kolokalisierten arteriovenösen und kapillären Malformationen und dysplastischen ableitenden Venen in Kombination mit einem Klumpfuß (Talipes equinovarus) des rechten Fußes einher. In Gewebebiopsien der betroffenen Extremität konnte eine Mosaik-KRAS-Mutation, c.35G>A (p.Gly12Asp) detektiert werden. Zusammenfassend stellt die Kombination von segmentalen Überwuchssyndromen und vaskulären Anomalien in Form von arteriovenösen und kapillären Malformationen stellt eine mögliche Manifestation einer Mosaik-RASopathie dar. Die genaue

molekulargenetische Analyse ist hierbei entscheidend für eine zielgerichtete molekulare Therapie, die ein zukünftiges Ziel in der Behandlung von Mosaik-RASopathien sein kann.

Das **Teilprojekt 8** gibt das prospektive Studienprotokoll mit dem Akronym 'APOLLON' wieder. Die Ziele dieser initiierten, multizentrischen Studie sind die Effektivität, die Sicherheit und der Outcome bei multimodaler Behandlung von Patienten mit extrakraniellen arteriovenösen Malformationen. Ergänzend beinhaltet das vorgestellte Studiendesign weiterführend auch eine explorative Komponente durch die Evaluation potenzieller Biomarker für Therapieansprechen und Rezidivrisiko. Zusammenfassend stellt 'APOLLON' eine offene Beobachtungsstudie mit ungleichen Studiengruppen dar, mit dem Ziel prospektive Evidenz für die multimodale Behandlung von arteriovenösen Malformationen zu generieren. Durch die Möglichkeit in einem multizentrischen, prospektiven Rahmen größere Populationen zu untersuchen, können die Ergebnisse zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der multimodalen Behandlungsergebnisse dieser seltenen Krankheit führen.

2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

2.1. Bildgebung von peripheren vaskulären Malformationen - aktuelle Konzepte und Zukunftsperspektiven

Teilprojekt 1:

Schmidt VF, Masthoff M, Czihal M, Cucuruz B, Häberle B, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives. **Mol Cell Pediatr.** 2021 Dec 7;8(1):19. doi: 10.1186/s40348-021-00132-w. PMID: 34874510; PMCID: PMC8651875.

Gefäßanomalien umfassen ein breites Spektrum vaskulärer Läsionen, die jeden Abschnitt des Körpers betreffen können. Hierzu gehören einerseits die vaskulären Tumore mit veränderter Zellproliferation, andererseits die vaskulären Malformationen mit zugrundeliegenden mesenchymalen und angiogenetischen Dysplasien [11, 27]. Während sich infantile Hämangiome als häufigste vaskuläre Tumoren mit zunehmendem Alter des Patienten regelmäßig zurückbilden, gehen vaskuläre Malformationen nie von selbst zurück, sondern nehmen häufig an Größe zu und wachsen proportional oder sogar überproportional mit dem Kind. Die am weitesten verbreitete Klassifikation von vaskulären Anomalien, die sich auf biologische, histopathologische, hämodynamischen und klinischen Befunden begründet, wird von der 'International Society for the Study of Vascular Anomalies' (ISSVA) bereitgestellt und regelmäßig aktualisiert [17, 28]. Angeborene vaskuläre Malformationen werden unterteilt in einfache Malformationen, kombinierte Malformationen, Malformationen der großen namensgebenden Gefäße und Malformationen in Verbindung mit anderen Anomalien (syndromale Gefäßmalformationen) [46]. Aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes in Abhängigkeit von der Größe der Läsion, der Lokalisation, dem betroffenen Gewebe und dem Subtyp der Malformation stellen vaskuläre Malformationen eine diagnostische Herausforderung dar [11]. Daher spielt neben der ausführlichen Anamnese und der

körperlichen Untersuchung die Bildgebung eine entscheidende Rolle bei der adäquaten Diagnostik und Klassifikation von vaskulären Malformationen. Die Bildgebung sollte es ermöglichen, die Flussdynamik präzise darzustellen, um die verschiedenen Subtypen von vaskulären Malformationen zu differenzieren ('fast-flow' vs. 'slow-flow'), insbesondere da bis zum aktuellen Zeitpunkt eine hohe Rate an Fehldiagnosen vorgefunden werden kann [11]. Darüber hinaus sollte die anatomische Ausdehnung mit Beteiligung der Gewebeart und der betroffenen Kompartimente für die entsprechende interdisziplinäre und multimodale Behandlungsplanung exakt abgebildet werden [36]. In der hier aufgeführten Arbeit wurde eine Literaturrecherche hinsichtlich der Bildgebung extrakranieller vaskulärer Malformationen in 'PubMed' mittels der Suchbegriffe 'Imaging', 'Vascular Malformations' und 'Vascular Anomalies' durchgeführt. Hierbei wurde der Schwerpunkt auf kürzlich veröffentlichte Arbeiten mit neuen Behandlungsstrategien gelegt. Diese Arbeit gibt somit einen Überblick über subtypspezifische Anforderungen an die Bildgebung, die aktuellen Konzepte und etablierte Bildgebungsmodalitäten für die genaue Diagnose von vaskulären Malformationen. Die adäquate Darstellung des zugrundeliegenden Phänotyps kombiniert mit dem zunehmenden Wissen über molekulargenetische Profile von Gefäßmalformationen sowie die weiterführenden Behandlungsstrategien machen neuartige Bildgebungsstrategien erforderlich.

Verschiedene Bildgebungskonzepte wie der farbkodierte Duplex-Ultraschall/kontrastverstärkte Ultraschall (CDUS/CEUS), 4D-Computertomographie-Angiographie (CTA), Magnetresonanztomographie (MRT) einschließlich der dynamischen kontrastverstärkten MR-Angiographie (DCE-MRA) und die konventionelle arterielle und venöse Angiographie sind in der klinischen Routine etabliert. Das molekulare und genetische 'Profiling' hat in jüngster Zeit zu einem besseren Verständnis der Pathogenese und des klinischen Verlaufs dieser Läsionen geführt. Da sich bestimmte molekulare Subtypen für zielgerichtete Therapien eignen, kann die Erfassung spezifischer Muster mittels molekularer Bildgebung die nicht-invasive Diagnostik von Gefäßmalformationen verbessern. Zu den

jüngsten Pionierstudien hinsichtlich der Bildgebung von vaskulären Malformationen gehören Verfahren der Thermografie, der Positronenemissionstomografie (PET) und die multispektrale optoakustische Tomografie (MSOT), die jeweils erfolgreich spezifische Biomarker für Gefäßmalformationen evaluierten [24, 25].

In den folgenden Abbildungen (Abb. 1-3) wird die Bildgebung der verschiedenen Subtypen der Gefäßmalformationen (venös, lymphatisch, arteriovenös) anhand ausgewählter Beispiele veranschaulicht.

Abbildung 1.

Abbildung 1 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives.

Schmidt VF, Masthoff M, Czihal M, Cucuruz B, Häberle B, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Mol Cell Pediatr. 2021 Dec 7;8(1):19. doi: 10.1186/s40348-021-00132-w. PMID: 34874510; PMCID: PMC8651875.

Abb. 1. Venöse Malformation (VM) eines vierjährigen Kindes am Unterarm mit ossärer Deformierung.

(a) Klinisch präsentierte sich die große, nicht-pulsierende, schmerzlose Weichteilmasse mit bläulicher Verfärbung und sichtbaren, dysplastischen Venen. Die Funktion des Handgelenks war signifikant eingeschränkt, die Fingerbeweglichkeit jedoch nur gering beeinträchtigt. Durch das hohe Gewicht des Arms musste der Junge seinen linken Arm mit der rechten Hand tragen. (b) Die Ultraschalluntersuchung zeigt kavernöse, dysplastische Venen (Pfeilspitze) der VM, die zum Teil thrombosiert (Sternchen) waren. (c) Der farbkodierte Duplex-Ultraschall offenbart langsamen Blutfluss innerhalb dieser dysplastischen Gefäße. (d) Die STIR-MRT-Bildgebung zeigt ein typisches, hyperintensives Signal mit mehreren hypointensen Läsionen, den sog. Phlebolithen (weiße Pfeilspitzen). Die T1-gewichtete MRT-Bildgebung nach Kontrastmittelgabe zeigt eine Anreicherung der großen venösen Hohlräume der VM (e). Die periprozedurale Aufnahme während der perkutanen Sklerotherapie (f) stellt die erfolgreiche Blutaspiration nach perkutanem Zugang zu den dysplastischen Gefäßen dar, bevor ein Kontrastmittel und anschließend ein Sklerosierungsmittel eingebracht wird. DSA-Bilder der VM nach

Kontrastmittelgabe über den perkutanen Zugang zeigen ein feines netzartiges Netzwerk dysplastischer Gefäße (g) und den Abfluss in tiefe Venen (h), welcher auf der MRT-Bildgebung nicht zu erkennen war (aus [37]).

Abbildung 2.

Abbildung 2 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives.

Schmidt VF, Masthoff M, Czihal M, Cucuruz B, Häberle B, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Mol Cell Pediatr. 2021 Dec 7;8(1):19. doi: 10.1186/s40348-021-00132-w. PMID: 34874510; PMCID: PMC8651875.

Abb. 2. Subkutane, lymphatische Malformation (LM) der linken Gesichtshälfte eines Jugendlichen.

(a) Das klinische Foto zeigt eine lokale Schwellung und mäßige Verfärbung der Wange (weiße Pfeile) sowie eine geringe Deviation des linken Nasenflügels (Sternchen). Die Patientin versürte unter der ästhetischen Deformation großen Leidensdruck, wobei die LM selbst schmerzlos war. (b) Das farbkodierte Duplex-Ultraschall-Bild bestätigt das Fehlen eines intraläsionalen Flusses und präsentiert lediglich eine fokale Vaskularisation entlang der Septen. (c) Die fettgesättigte STIR-MRT-Bildgebung zeigt flüssigkeitsgefüllte Hohlräume im Subkutangewebe der LM vom Mischtyp (Pfeil). (d) Nach Kontrastmittelgabe kommen nur die septalen Strukturen mit einer mäßigen Anreicherung (Pfeil) zur Darstellung. (e) Die perkutane Kontrastmittelgabe vor der Sklerotherapie während DSA offenbart eine partielle Kommunikation zwischen benachbarten Zysten der LM. Die Sklerotherapie führte zu einer subtotalen Regression der Läsion (aus [37]).

Abbildung 3.

Abbildung 3 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives.

Schmidt VF, Masthoff M, Czihal M, Cucuruz B, Häberle B, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Mol Cell Pediatr. 2021 Dec 7;8(1):19. doi: 10.1186/s40348-021-00132-w. PMID: 34874510; PMCID: PMC8651875.

Abb. 3. Arteriovenöse Malformation (AVM) der unteren Extremität mit begleitender Weichteilproliferation.

(a) Der fabkodierte Duplex-Ultraschall offenbart einen hohen Fluss im AVM-Nidus. (b) Das axiale MRT-Bild zeigt multiple, sog. 'Flow Voids' (Signalauslöschungsphänomen) als Zeichen des arterialisierten Flussmusters sowie eine, die AVM umgebende, Weichteilproliferation. Klinisch präsentierte sich die Läsion zum Zeitpunkt der Bildgebung mit Pulsationen ohne Nachweis von Ulzerationen. (c) Die dynamische MR-Angiographie zeigt eine rasche Füllung der AVM entlang der linken unteren Extremität bei nur anfänglichem Enhancement der Arterien des nicht betroffenen Beins. DSA-Bilder zum Zeitpunkt vor der Embolisation in der späten arteriellen Phase (d) und in der frühen venösen Phase (e) stellen die dilatierten Aneurysmen entlang des venösen Ausflusstrakts dar (aus [37]).

2.2. Interventionelle Behandlungsmöglichkeiten von extrakraniellen vaskulären Malformationen bei Kindern

Teilprojekt 2:

Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, Masthoff M, Deniz S, Sporns PB, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations. **Hamostaseologie**. 2022 Apr;42(2):131-141. doi: 10.1055/a-1728-5686. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263769.

Obwohl viele der Prinzipien hinsichtlich der interventionellen Behandlung, wie der bildgesteuerten Sklerotherapie und Embolisation, im Grundsatz ähnlich zu denen erwachsener Patienten sind, gibt es einige deutliche Unterschiede bei der Behandlung von vaskulären Malformationen bei Kindern [33, 47]. Von entscheidender Bedeutung ist, die Behandlung dieser chronischen Erkrankungen und ihre Auswirkungen auf das heranwachsende Kind längerfristig zu betrachten [9]. Diese Übersichtsarbeit gibt einen detaillierten Überblick über die klinische Präsentation venöser, lymphatischer und arteriovenöser Malformationen bei Kindern und hebt die Besonderheiten der interventionellen Behandlungsoptionen hervor, einschließlich der spezifischen pädiatrischen Dosisbegrenzungen und therapieassoziiierter Nebenwirkungen.

Zusammenfassend stellt die Festlegung des richtigen Therapiezeitpunkts eine Herausforderung dar, da das Verhalten der Läsion und ihr Fortschreiten nicht mit Sicherheit vorhergesagt werden können. Minimal-invasive, interventionelle Behandlungen stellen einen wichtigen Teil der multimodalen Therapiekonzepte bei Kindern dar, und es gibt mehrere sklerosierende und embolisierende Wirkstoffe mit jeweils spezifischen Eigenschaften. Zusätzlich zu den ohnehin schon komplexen Behandlungsentscheidungen sind bei den Eingriffen kinderspezifische Besonderheiten zu beachten, wie z. B. Dosisbegrenzungen und mögliche Nebenwirkungen. Neben diesen Maßnahmen sollten auch konservative Optionen, chirurgische Eingriffe und neue Behandlungsansätze wie molekulare, zielgerichtete Therapien

ergänzend und individuell eingesetzt werden, wobei diese das klinische Bild des Kindes und den Malformationstyp berücksichtigen müssen. Ein chirurgisches 'Debulking' nach entsprechender Größenreduktion kann die Funktionalität verbessern und gleichzeitig die Rezidivrate senken. Neuartige, kombinierte Strategien aus interventioneller Behandlung und ergänzenden zielgerichteten Medikamenten können zu besseren Behandlungsergebnissen und einer höheren Patientenzufriedenheit führen. Insgesamt sollte ein multidisziplinäres Konzept in spezialisierten, pädiatrischen Zentren für vaskuläre Anomalien angestrebt werden, in dem die kooperierenden Disziplinen weitreichende Erfahrungen in längerfristigen Therapiekonzepten einzubringen vermögen.

In den folgenden Abbildungen (Abb. 4-6) werden drei pädiatrische Patienten mit unterschiedlichen Malformationstypen (lymphatisch, venös, arteriovenös) und der jeweils gewählten Therapiekonzepte präsentiert.

Abbildung 4.

Abbildung 4 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations.

Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, Masthoff M, Deniz S, Sporns PB, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Hamostaseologie. 2022 Apr;42(2):131-141. doi: 10.1055/a-1728-5686. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263769.

Abb. 4. Perkutane, bildgesteuerte Sklerotherapie einer zervikothorakalen, lymphatischen Malformation bei einem 3-jährigen Kind.

(a) Das koronale, T2-gewichtete MRT-Bild zeigt sog. 'fluid levels' (Flüssigkeitsspiegel), die auf eine kürzlich stattgehabte Einblutung hinweisen (Pfeil). (b) Das axiale, T2-gewichtete MRT-Bild zeigt eine makrozystische, septierte Läsion (Pfeil), die den rechten Hals-Thorax-Bereich betrifft. (c) Nach Kontrastmittelapplikation präsentieren nur die septalen Strukturen eine deutliche Kontrastmittelaufnahme, während sich die zentralen Hohlräume ohne Anreicherung darstellen. (d-h) Fotografien und DSA-Bilder während der Drainage der makrozystischen Läsionen sowie (h-i) bei der Applikation des Sklerosierungsmittels (aus [42]).

Abbildung 5.

Abbildung 5 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations.

Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, Masthoff M, Deniz S, Sporns PB, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Hamostaseologie. 2022 Apr;42(2):131-141. doi: 10.1055/a-1728-5686. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263769.

Abb. 5. Venöse Malformation (VM) in Gesicht und Hals bei einem 1-jährigen Mädchen.

(a) Das koronale MRT-Bild der ausgedehnten VM zeigt T2-hyperintense, dysplastische, venöse Hohlräume mit einer Ausdehnung vom subkutanen Fettgewebe (Pfeil) bis in die Kaumuskulatur und die

tiefere Gewebe. (b) Das axiale MRT-Bild präsentiert die Beteiligung multipler Gewebeschichten bis in die paratrachealen Strukturen, aus welcher das konsekutive Risiko für eine Trachealstenose (Sternchen) oder -occlusion im Falle einer Volumenvergrößerung der Läsion resultiert; das untere linke Bild zeigt die CT-geführte Punktion der paratrachealen VM während der Sklerotherapie. (c) Die dynamische MR-Angiographie illustriert die ausschließlich späte Kontrastierung der VM (Pfeil), entsprechend der sog. 'slow-flow' Situation. (d) Das DSA-Bild nach perkutaner Punktion und Kontrastmittelinjektion zeigt die kommunizierende, dysplastische venöse Gefäße der Läsion mit Beteiligung von Gesicht und Hals (aus [42]).

Abbildung 6.

Abbildung 6 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations.

Schmidt VF, Olivieri M, Häberle B, Masthoff M, Deniz S, Sporns PB, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Hamostaseologie. 2022 Apr;42(2):131-141. doi: 10.1055/a-1728-5686. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263769.

Abb. 6. 'Fast-flow' arteriovenöse Malformation (AVM) bei einem 10-jährigen Mädchen.

(a) Die MRT-Angiographie zeigt eine typische Darstellung einer 'fast-flow' AVM im Bereich des rechten Knies, mit mehreren zuführenden Arterien, die aus der Arteria femoralis superficialis, der Arteria poplitea und der Arteria tibialis anterior entspringen sowie mit früher venöser Füllung der Vena femoralis aufgrund des AV-Shuntings. (b) Die koronalen und axialen MRT-Bilder lassen zum einen im Bereich des Knies (Pfeile) und zusätzlich in den ableitenden Venen (Pfeil) im subkutanen Fett sog. 'Flow voids' (Signalauslöschungsphänomen) als Zeichen eines arterialisierten, venösen Flusses in der Läsion erkennen. (c) Das DSA-Bild präsentiert mehrere dysplastische Arterien, die einen zentralen Nidus von mehreren Stellen aus versorgen. (d) Positionierung des Mikrokatheters innerhalb des AVM-Nidus für die anschließende transarterielle Embolisation. (e) Nach umfangreicher Embolisation ist innerhalb der dysplastischen AVM-Gefäße das ausgehärtete Embolisat EVOH (sog. 'EVOH Cast') darstellbar. (f) Das DSA-Bild nach der Behandlung zeigt eine subtotale Okklusion der AVM mit durchgängigen Arterien der unteren Extremitäten. In diesem Fall waren mehrere Embolisationssitzungen erforderlich, um eine vollständige Devaskularisierung der AVM zu erreichen (in [42]).

2.3. Perkutane Sklerotherapie von venösen Malformationen an der Hand

Teilprojekt 3:

Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Deniz S, Öcal O, Häberle B, Köhler M, Seidensticker M, Ricke J, Wohlgemuth WA, Brill R, Wildgruber M. Percutaneous Sclerotherapy of Venous Malformations of the Hand: A Multicenter Analysis. **Cardiovasc Intervent Radiol.** 2021 Oct;44(10):1543-1550. doi: 10.1007/s00270-021-02926-x. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286368; PMCID: PMC8478723.

Chirurgische Resektionen bei vaskulären Malformationen zeigen generell eine hohe Rezidivrate [20] und sind zudem in bestimmten Körperarealen nur begrenzt einsetzbar. Bei venösen Malformationen hat sich die perkutane Sklerotherapie mit verschiedenen Sklerosierungsmitteln wie Ethanol-Gel oder Polidocanol als minimalinvasive, therapeutische Alternative entwickelt [10, 16, 34]. Die Symptome der Patienten, die zur Vorstellung und einem Behandlungswunsch führen, variieren je nach Ausmaß und Lokalisation der Läsion und umfassen Schwellungen, rezidivierende oder chronische Schmerzen, motorische oder sensorische Beeinträchtigung, Entzündungen und Ulzerationen sowie ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse [45]. Auch die minimalinvasive Therapie der venösen Malformationen mittels perkutaner Sklerotherapie ist in den kleinen, anatomischen Kompartimenten wie an der Hand und dem Handgelenk, die sich durch eine dichte Innervation und viele kleine, funktionelle Einheiten charakterisieren, potenziell mit einem vermehrten Risiko für unerwünschte Ereignisse verbunden. Zudem kann an der Hand der Blutfluss in den terminalen Gefäßen der Finger schnell beeinträchtigt werden. Folglich sind höhere Raten von postoperativen Muskelkontrakturen, Verletzungen von nervalen Strukturen, eingeschränkte Mobilität und Kompartmentsyndromen an der Hand und dem Handgelenk beschrieben [4, 14]. Das Ziel dieser multizentrischen Studie war die Evaluation der Sicherheit und des Outcomes der perkutanen Sklerotherapie von venösen Malformation an der Hand, einschließlich des Handgelenkes, der Handwurzel und/oder der Finger.

Diese retrospektive, multizentrische Studie untersuchte an 29 Patienten mit venösen

Malformationen, welche primär an der Hand, einschließlich dem Handgelenk, der Handwurzel und/oder den Fingern lokalisiert waren, 81 stattgehabte, perkutane Sklerotherapien unter der Verwendung von Ethanol-Gel und/oder Polidocanol. Hierbei wurden klinische Befunde und Bildgebung ausgewertet, um das klinische Ansprechen, die Volumenreduktion der Läsionen und die Komplikationsrate zu evaluieren. Weitere Analysen wurden durch den Vergleich zwischen den verschiedenen Einordnungsstufen der angiographischen Puig-Klassifikation, zwischen der Art bzw. der Menge des injizierten Sklerosierungsmittels sowie zwischen vorbehandelten und therapienaiven Patienten durchgeführt.

Die durchschnittliche Anzahl der Eingriffe pro Patient betrug 2,8 ($\pm 2,2$). Die klinische Untersuchung beim letzten Follow-Up, die im Durchschnitt nach 9,2 Monaten erfolgte, ergab eine partielle Symptomreduktion in 78,9% (15/19), drei Patienten (15,8%, 3/19) waren symptomfrei und ein Patient (5,3%, 1/19) zeigte keine Besserung. Die MRT-Bildgebung nach der Behandlung ergab eine objektive Gesamtansprechrates von 88,9%. Frühe postprozedurale Komplikationen traten nach 5/81 Sklerotherapien (6,2%) auf und konnten vollständig durch konservative Mittel gelöst werden. Weder die Einordnung der venösen Malformation nach der Puig-Klassifikation noch die Art des Sklerosierungsmittels hatten einen Einfluss auf das klinische Ansprechen ($p=0,85$, $p=0,11$) oder die Komplikationsrate ($p=0,66$, $p=0,69$). Die Komplikationsrate stand in keinem Zusammenhang mit dem injizierten Volumen des Sklerosierungsmittels ($p=0,76$). Außerdem wurden keine signifikanten Unterschiede im klinischen Ansprechen ($p=0,11$) oder der Komplikationsrate ($p=0,89$) im Vergleich von vorbehandelten und therapienaiven Patienten festgestellt.

In der folgenden Abbildung (Abb. 7) wird die MRT-Bildgebung einer venösen Malformation zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen mehreren Sklerotherapie-Sitzungen gezeigt, wobei bildmorphologisch eine signifikante Volumenreduktion der Läsion im Verlauf der Therapie festzustellen ist.

Abbildung 7.

Abbildung 7 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Percutaneous Sclerotherapy of Venous Malformations of the Hand: A Multicenter Analysis.

Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Deniz S, Öcal O, Häberle B, Köhler M, Seidensticker M, Ricke J, Wohlgemuth WA, Brill R, Wildgruber M.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2021 Oct;44(10):1543-1550. doi: 10.1007/s00270-021-02926-x. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34286368; PMCID: PMC8478723.

Abb. 7. T1-gewichtete MRT-Bildgebung der hyperintens, venöse Malformation (VM) eines 23-jährigen, männlichen Patienten in den Intervallen zwischen mehreren Sklerotherapie-Sitzungen.

(a-c) Die koronalen und axialen MRT-Bilder zeigen hyperintense, röhrenförmige Strukturen, die die Thenar- und die Interdigitalregion der linken Hand betreffen und sich bis in die Kutis ausdehnen (Pfeile). (d-f) 4 Monate nach Behandlungsbeginn demonstrieren die MRT-Bilder eine Volumenreduktion der Läsion (Pfeile) im Vergleich zu (a-c). (g-i) 9 Monate nach Behandlungsbeginn präsentieren die koronalen und axialen MRT-Bilder eine weiter zunehmende Volumenreduktion um bis zu 50 % (Pfeile) im Vergleich zu (a-c) und (d-f) (aus [39]).

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die Sklerotherapie mit geliertem Ethanol und/oder Polidocanol sowohl wirksam als auch sicher für die Therapie von venösen Malformationen an der Hand ist. Wiederholte Eingriffe können erforderlich sein, um eine adäquate Symptomreduktion sowie eine funktionelle Verbesserung zu erreichen. Zuvor chirurgisch oder minimalinvasiv vorbehandelte Patienten profitieren in ähnlicher Weise von der Sklerotherapie und weisen ebenso niedrige Komplikationsraten auf im Vergleich zu therapienaiven Patienten.

2.4 Bildgesteuerte Embolisation von arteriovenösen Malformationen an der Hand unter Verwendung von Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH)

Teilprojekt 4:

Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Ehrl D, Deniz S, Öcal O, Seidensticker M, Ricke J, Köhler M, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. **Diagn Interv Radiol.** 2022 Sep;28(5):486-494. doi: 10.5152/dir.2022.21644. PMID: 36218151; PMCID: PMC9682556.

Genau wie bei den venösen Malformationen können sich auch die noch seltener auftretenden, arteriovenösen Malformationen an jeder Stelle des Körpers befinden. Somit ist es bei den zuletzt genannten ebenso wichtig, sich der anatomischen Besonderheiten und Komplexitäten in Abhängigkeit von der jeweiligen Lokalisation bei der Behandlung dieser sog. 'fast-flow' Läsionen bewusst zu sein [31]. Obwohl arteriovenöse Malformationen an der Hand in der Regel klein sind, können sie dort im Vergleich zu anderen Körperregionen zu erheblichen, klinischen Beeinträchtigungen führen, was sich insbesondere auf die begrenzte Weichteildeckung, die subtile Biomechanik und die dichte Innervation zurückführen lässt [5, 26]. Aufgrund der diffusen und infiltrativen Natur der Läsionen, der begrenzten Kompensationsfähigkeit des Blutflusses in den terminalen, arteriellen Gefäßen und der Notwendigkeit, eine weitestgehend normale Funktionalität der Hand und des Handgelenks zu erhalten, ist die Embolisation von arteriovenösen Malformationen an der Hand eine Herausforderung [2, 23]. Bereits veröffentlichte Studien über das Ergebnis der Embolisation von arteriovenösen Malformationen der Hand mit herkömmlichen Embolisationsmitteln wie z. B. purem Ethanol zeigen hohe Komplikationsraten von bis zu 76%. Zu diesen unerwarteten Ereignissen gehören neben systemischen Nebenwirkungen der Embolisationsmittel auch großflächige Hautnekrosen und permanente Folgeschäden wie Gelenkkontrakturen oder neuropathische Komplikationen [21, 32].

Da es jedoch keine Berichte über die Verwendung von weniger aggressiven Embolisationsmitteln zur Behandlung von arteriovenösen Malformationen an der Hand und dem Handgelenk gibt, war das Ziel dieser Studie, die Sicherheit und den Outcome der transarteriellen Embolisation zur Behandlung von arteriovenösen Malformationen der Hand unter Verwendung von Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH) zu untersuchen.

Eine retrospektive, multizentrische Kohorte aus 15 Patienten mit arteriovenösen Malformationen der Hand, welche in Form von 35 bildgesteuerten Embolisationen mittels EVOH behandelt wurden, wurde untersucht. Anamnese, Symptomatik sowie bildgebende Befunde wurden ausgewertet, um das klinische Ergebnis (symptomfrei, partielle Schmerzreduktion, keine Schmerzreduktion sowie Progression der Schmerzen trotz Embolisation), die Devaskularisation der Läsion (vollständig, 100%; nahezu vollständig, 90%-99%; erheblich, 70%-90%; teilweise, 30%-70%; und Versagen, 0%-30%), und peri- und postprozedurale Komplikationsraten (klassifiziert nach den Leitlinien der 'Cardiovascular and Interventional Society of Radiology' (CIRSE) [8]) zu ermitteln. Weitere Analysen wurde hinsichtlich der Beteiligung der verschiedenen anatomischen Kompartimente der Hand und hinsichtlich des injizierten Volumens des Embolisationsmittels durchgeführt.

Therapieindikationen waren Schmerzen (93,3%), Hautulzerationen (46,7%) und lokale Blutungen (33,3%). Die durchschnittliche Anzahl der Embolisationen betrug 2,3 ($\pm 1,1$). Bei 3 Patienten wurde eine geplante chirurgische Resektion nach stattgehabter Embolisation durchgeführt. Das klinische Ergebnis nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median 18 Monaten ergab ein Gesamtansprechen bei 11/15 Patienten (73,3%). Die Bildgebung bei der letzten Nachuntersuchung zeigte in 12/15 Patienten (80%) eine um 70-99% reduzierte Vaskularisation, darunter 2 Patienten (13,3%) mit einer nahezu vollständigen Devaskularisation von 90-99%. Peri- und postprozedurale Komplikationen traten bei 8,5% bzw. 31,5% auf, darunter 17,1% schwerwiegende Komplikationen, die in einem Fall eine zuvor nicht geplante Resektion erforderten. Die weiteren Analysen ergaben bei Beteiligung der/s

Finger/s im Vergleich zu den anderen anatomischen Kompartimenten ein erhöhtes Risiko für persistierende Symptome $p=0,049$). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen dem injizierten Volumen des Embolisationsmittels und der Komplikationsrate festgestellt ($p=0,372$).

In der folgenden Abbildung (Abb. 8) wird der klinische Verlauf einer 18-jährigen Patientin mit einer arteriovenösen Malformation an der distalen Handfläche sowie an zwei Fingern der rechten Hand dargestellt, einschließlich mehrerer transarterieller Embolisationen der Läsion, dem posttherapeutischen Auftreten einer Spätkomplikation nach der fünften Sitzung sowie der zweizeitigen chirurgischen Resektion nach Erreichen einer adäquaten Devaskularisation.

Abbildung 8.

Abbildung 8 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

**Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using
Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer.**

Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Ehrh D, Deniz S, Öcal O, Seidensticker M, Ricke J, Köhler M, Brill R, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Diagn Interv Radiol. 2022 Sep;28(5):486-494. doi: 10.5152/dir.2022.21644. PMID: 36218151; PMCID: PMC9682556.

Abb. 8. 18-jährige Patientin mit einer arteriovenösen Malformation (AVM) an der distalen Handfläche sowie am dritten und vierten Finger rechts.

(a) Die Fotografie zeigt die Läsion während der klinischen Untersuchung vor der Behandlung, mit Zeichen der periphereren Ischämie und lokalen Blutungen, entsprechend Stadium III nach der Schobinger-Klassifikation. Es wurde ein therapeutischen Vorgehen mit einer anschließenden chirurgischen Resektion nach vorausgehender, ausreichender minimal-invasiver Devaskularisation geplant. (b,c) Die koronale MR-Angiographie und das periprozedurale DSA-Bild zeigen die anatomische Ausdehnung der Läsion im Bereich der distalen Handwurzel und der beiden betroffenen Finger der rechten Hand. (d) Das DSA-Bild der ableitenden Venen nach direkten Punktion der Hauptabflussvene, die für die anschließende retrograde Embolisation mit EVOH verwendet wurde (Pfeil). (e) Darstellung des 'EVOH Cast' nach retrograder Embolisation (f,g) Die Fotografien der postprozeduralen

Spätkomplikation sechs Wochen nach der fünften Embolisations Sitzung mit sekundärer bakterieller Infektion und konsekutiver Extrusion des EVOH durch das angrenzende Gewebe (Pfeile). Der anschließende Versuch einer chirurgischen Resektion des EVOH an der Extrusionsstelle war ineffektiv und führte zu zunehmenden, distalen Nekrosen. (h) Die Fotografie zwei Monate nach der zuvor geplanten, chirurgischen Resektion (Amputation von zwei Fingern und einem Teil der Mittelhandknochen), welche fünf Monate nach der postprozeduralen Spätkomplikation erfolgreich durchgeführt werden konnte. Hier war die Patientin mit einer signifikanter Schmerzreduktion vorstellig (aus [40]).

Zusammenfassend hat sich die bildgesteuerte Embolisation mit flüssigen Embolisationsmitteln auf EVOH-Basis als effektive Behandlungsmethode von arteriovenösen Malformationen an der Hand herausgestellt.

2.5. Bildgesteuerte Embolisation von arteriovenösen Malformationen im Gesicht

Teilprojekt 5:

Schmidt VF, Masthoff M, Brill R, Sporns PB, Köhler M, Schulze-Zachau V, Takes M, Ehrl D, Pühr-Westerheide D, Kunz WG, Shemwetta MD, Mbuguje EM, Naif AA, Sarkar A, Ricke J, Seidensticker M, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Image-Guided Embolotherapy of Arteriovenous Malformations of the Face. **Cardiovasc Intervent Radiol**. 2022 Jul;45(7):992-1000. doi: 10.1007/s00270-022-03169-0. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35655034; PMCID: PMC9226106.

Generell betreffen vaskuläre Malformationen häufig den Kopf- und Halsbereich [37]. Somit gibt es einige Arbeiten über die bildgesteuerte Embolisation von Läsionen mit Lokalisation in diesem weiter gefassten Areal von Kopf und Hals [7, 12, 19], jedoch wurden kaum spezifische Analysen der Embolisation von arteriovenösen Malformationen vorgenommen, die primär das Gesicht betreffen [22]. Arteriovenöse Malformationen im Gesicht stellen aufgrund der komplexen Anatomie dieser Lokalisation, bestehend aus vielen kleinen Funktionseinheiten mit dichter Innervation und begrenzter Weichteildeckung, eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Folglich besteht ein erhebliches Risiko für Nervenverletzungen, Nekrosen und ästhetische Deformationen.

Ziel dieser multizentrischen Studie war die Evaluation der Sicherheit und des Outcomes der bildgesteuerten Embolisation von extrakraniellen arteriovenösen Malformationen, die primär das Gesicht betreffen, entweder allein oder in Verbindung mit einer anschließenden chirurgischen Resektion und Rekonstruktion.

Eine Kohorte von 28 Patienten mit arteriovenösen Malformationen, die primär das Gesicht betreffen, wurde retrospektiv ausgewertet. In dieser wurden fünfzig bildgesteuerte Embolisationen durchgeführt, meist mit Embolisationsmitteln auf EVOH-Basis. Die klinischen und bildgebenden Befunde wurden analysiert, um das Therapieansprechen (symptomfrei, partielle Reduktion der Symptome, keine Reduktion der Symptome und Progression der

Symptome trotz Embolisation), die Devaskularisation der Läsion (vollständig, 100 %; erheblich, 76-99 %; teilweise, 51-75 %; Versagen, <50 %; und Fortschreiten) und die Komplikationsraten (klassifiziert nach den CIRSE-Leitlinien [8]) zu evaluieren. In weiteren Analysen zum klinischen Ergebnis (n=24) wurden Patienten mit (n=12) und ohne (n=12) anschließende chirurgische Resektion nach der Embolisation verglichen.

Die mediane Anzahl der Therapiesitzungen betrug 2,0 (Bereich 1-4). Das klinische Ergebnis nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 12,4 Monaten (\pm 13,3; n=24) zeigte ein Therapieansprechen bei 21/24 Patienten (87,5%). Die Bildgebung zeigte eine vollständige Devaskularisation bei 14/24 Patienten (58,3%), einschließlich der 12 Patienten mit anschließender Operation sowie 2 weiteren Patienten, die ausschließlich eine Embolisation erhielten. Eine erhebliche Devaskularisation (76-99%) wurde bei 7/24 Patienten (29,2%) festgestellt sowie eine teilweise Devaskularisation (51-75%) bei 3/24 Patienten (12,5%). Komplikationen traten während/nach 12/50 Eingriffen (24,0%) auf, darunter waren 18,0% schwerwiegende Komplikationen. Patienten mit anschließender chirurgischer Resektion waren bei der letzten Nachuntersuchung häufiger symptomfrei als die Gruppe, die sich nur einer Embolisation unterzogen hatte ($p = 0,006$).

Zusammenfassend ist die bildgesteuerte Embolisation sicher und effektiv bei der Behandlung extrakranieller arteriovenöser Malformationen im Gesicht. Anschließende chirurgische Resektionen nach der Embolisation können das klinische Ergebnis der Patienten erheblich verbessern, was die Notwendigkeit multimodaler Therapiekonzepte unterstreicht.

2.6. Perkutane Sklerotherapie von venösen Malformationen im Gesicht

Teilprojekt 6:

Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Brill R, Sporns PB, Segger L, Schulze-Zachau V, Takes M, Köhler M, Deniz S, Öcal O, Mansour N, Ümütlü MR, Shemwetta MD, Baraka BM, Mbuguje EM, Naif AA, Ukweh O, Seidensticker M, Ricke J, Gebauer B, Wohlgemuth WA, Wildgruber M. Multicentered analysis of percutaneous sclerotherapies in venous malformations of the face. **Front Med (Lausanne)**. 2022 Dec 13;9:1066412. doi: 10.3389/fmed.2022.1066412. PMID: 36582288; PMCID: PMC9792481.

Ziel dieser multizentrischen Studie war es, die Sicherheit und das Ergebnis der bildgesteuerten Sklerotherapie mit geliertem Ethanol und/oder Polidocanol bei der Therapie von venösen Malformationen im Gesicht zu bewerten.

Eine multizentrische Kohorte von 68 Patienten mit venösen Malformationen im Gesicht wurde retrospektiv analysiert. Insgesamt wurden 142 bildgesteuerte Sklerotherapien mit geliertem Ethanol und/oder Polidocanol durchgeführt. Die klinischen und bildgebenden Befunde wurden ausgewertet, um das klinische Ansprechen, die Größenreduktion der Läsionen und die Komplikationsraten zu evaluieren. Weitere Analysen hinsichtlich der Komplikationsraten in Abhängigkeit von der Art und dem injizierten Volumen des Sklerosierungsmittels sowie ein Vergleich zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Patientengruppe wurde durchgeführt.

Die durchschnittliche Anzahl der Eingriffe pro Patient lag bei 2,1 ($\pm 1,7$) und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 8,7 Monaten ($\pm 6,8$ Monate). Das klinische Ansprechen (n=58) zeigte eine partielle Reduktion der Symptome bei 70,7% (41/58), 13/58 Patienten (22,4 %) waren symptomfrei, während nur 4/58 Patienten (6,9%) über keine Besserung der Symptome berichteten. Die MRT-Bildgebung nach der Behandlung (n=52) ergab eine objektive Gesamtansprechrates von 86,5% (45/52). Die Gesamtkomplikationsrate betrug 10,6% (15/142), darunter 4,2% (7/142) schwerwiegende Komplikationen, die zumeist (14/15, 93,3%) mit konservativen Mitteln behoben werden konnten. In einem Fall blieb eine

gering ausgeprägte Fazialisparese über längere Zeit bestehen. Die Komplikationsrate in der Untergruppe mit geliertem Ethanol war im Vergleich zu Polidocanol und der Kombination beider Sklerosierungsmittel signifikant höher (23,5 vs. 6,0 vs. 8,3%, $p=0,01$). Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Komplikationen zwischen der pädiatrischen und der erwachsenen Patientengruppe festgestellt (12,1 vs. 9,2%, $p=0,57$). Das klinische Ansprechen korrelierte nicht mit der Größenreduktion der Läsionen in der MRT.

Zusammenfassend stellt sich die bildgesteuerte Sklerotherapie bei der Behandlung von venösen Malformationen im Gesicht effektiv dar. Das klinische Ansprechen korreliert nicht zwingend mit der Größenreduktion der Läsionen in der Bildgebung. Trotz der komplexen Anatomie des Gesichtes sind die Verfahren sowohl für Erwachsene als auch für Kinder sicher.

In der folgenden Abbildung (Abb. 9) wird der klinische Verlauf eines 15-jährigen Patienten mit einer venösen Malformation der linken Gesichtshälfte mit Beteiligung der Wange und der Lippen dargestellt, einschließlich der klinischen und insbesondere funktionellen Präsentation des Patienten nach stattgehabter, perkutaner Sklerotherapie der Läsion sowie der zugehörigen MRT-Bildgebung.

Abbildung 9.

Abbildung 9 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Multicentered analysis of percutaneous sclerotherapies in venous malformations of the face.

Schmidt VF, Masthoff M, Goldann C, Brill R, Sporns PB, Segger L, Schulze-Zachau V, Takes M, Köhler M, Deniz S, Öcal O, Mansour N, Ümütlü MR, Shemwetta MD, Baraka BM, Mbuguje EM, Naif AA, Ukweh O, Seidensticker M, Ricke J, Gebauer B, Wohlgemuth WA, Wildgruber M.

Front Med (Lausanne). 2022 Dec 13;9:1066412. doi: 10.3389/fmed.2022.1066412. PMID: 36582288; PMCID: PMC9792481.

Abb. 9. Vierzehnjähriger, männlicher Patient mit einer venösen Malformation (VM) der nasalen, bukkalen, mentalen und labialen Anteile des linken Gesichts.

(a,b) Fotografien des Patienten mit deutlicher Schwellung und Deformierung der von der VM betroffenen Seite. Die oberflächliche, bläuliche Verfärbung der Haut ist durch einen Pfeil markiert. (c-e) Die koronalen und axialen, T2-gewichteten MRT-Bilder zeigen das typische hyperintense Signal der VM mit multiplen, hypointensen Läsionen, welche Phlebolithen darstellen (Pfeile). (f) Die periprozeduralen DSA-Bilder demonstrieren die perkutane Sklerotherapie der oropharyngealen Kompartimente, der Pfeil markiert den oral eingebrachten Angiokatheter. (g,h) Die klinischen Bilder präsentieren den Patienten 3 Jahre nach der Sklerotherapie mit reduzierter Schwellung der betroffenen Bereiche. Der Lippenschluss des Patienten ist vollständig möglich und es treten keine funktionellen Probleme bei der Nahrungsaufnahme auf. (i) In Konkordanz zur Symptomatik zeigt das axiale, T2-gewichtete MRT-Bild nach Behandlung ein reduziertes Volumen der VM (Pfeil) (aus [38]).

2.7. Mosaik-RASopathie durch KRAS-Mutation G12D mit segmentalem Überwachstum und assoziierten peripheren vaskulären Malformationen

Teilprojekt 7:

Schmidt VF, Wieland I, Wohlgemuth WA, Ricke J, Wildgruber M, Zenker M. Mosaic RASopathy due to KRAS variant G12D with segmental overgrowth and associated peripheral vascular malformations. **Am J Med Genet A**. 2021 Oct;185(10):3122-3128. doi: 10.1002/ajmg.a.62386. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114335.

RAS-Proteine gehören zu einer großen Familie der 21-kDa-Membran-assoziierten monomeren GTPasen, die zwischen einem an Guanosintriphosphat (GTP) gebundenen, aktivierten und einem an Guanosindiphosphat gebundenen, inaktivierten Zustand wechseln. KRAS, HRAS und NRAS sind die am besten untersuchten Mitglieder dieser Familie und spielen bekanntermaßen eine Schlüsselrolle bei der Signalübertragung der zellulären Wachstumsfaktoren und bei der Regulierung von Zellproliferation oder Differenzierung. Pathogene RAS-Mutationen, die über die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK) und andere nachgeschaltete Signalwege zu einer konstitutiven Überaktivierung führen (entweder durch eine beeinträchtigte GTPase-Aktivität oder eine beschleunigte Beladung mit GTP), sind als somatische Ereignisse in 30% der menschlichen Tumore zu detektieren [3, 6, 44]. RASopathien, die durch Keimbahnmutationen von Genen verursacht werden, die Komponenten des RAS/MAPK-Signalwegs kodieren, sind eine Gruppe von Entwicklungssyndromen mit teilweise überlappenden klinischen Phänotypen (Noonan-Syndrom etc.) [48]. Das Spektrum der pathogenen RAS-Mutationen bei Tumorerkrankungen des Menschen unterscheidet sich von dem Mutationsspektrum bei Keimbahn-RASopathien, und es wird angenommen, dass die klassischen onkogenen Mutationen (wie KRAS-Mutationen, die die Codons Gly12 und Gln61 betreffen) in der Keimbahn nicht toleriert werden. Diese Arten von pathogenen Mutationen können jedoch im Mosaizismus überleben, der aus postzygotischen Mutationsereignissen resultiert, die zu kongenitalen Anomalien oder Syndromen führen, die sich von Keimbahn-RASopathien unterscheiden, z. B. epidermale Nävi

und das Schimmelpenning-Syndrom [13]. In jüngerer Zeit wurden auch sporadische vaskuläre Malformationen entdeckt, welche durch Mosaikmutationen in Genen verursacht werden, die Komponenten des RAS/MAPK-Signalwegs kodieren [1, 29]. Es wird angenommen, dass der unterschiedliche klinische Phänotyp von Mosaik-RASopathien von dem betroffenen Zelltyp, dem Zeitpunkt der Mutation sowie dem Ausmaß und der Art der Aktivierung des Signalwegs abhängt [15, 18].

In diesem klinischen Bericht wird ein 3-jähriger männlicher Patient mit segmentalem Überwuchs des subkutanen Fettgewebes der rechten unteren Extremität mit kolokalisierten arteriovenösen und kapillären Malformationen und dysplastischen ableitenden Venen in Kombination mit einem Klumpfuß (Talipes equinovarus) des rechten Fußes beschrieben. In Gewebebiopsien der betroffenen Extremität konnte eine Mosaik-KRAS-Mutation, c.35G>A (p.Gly12Asp) detektiert werden, während diese Mutation in der DNA aus der Biopsie der normalen Extremität nicht zu detektieren war. Somit stellt dieser Fall einen weiteren Beleg für die große klinische und phänotypische Variabilität dar, die mit Mosaik-KRAS-Mutationen einhergeht. Der beschriebene Fall bestätigt, dass die Kombination von segmentalem Überwuchssyndromen und vaskulären Anomalien in Form von arteriovenösen und kapillären Malformationen eine mögliche Manifestation einer Mosaik-RASopathie darstellt. Die genaue molekulargenetische Analyse ist hierbei entscheidend für eine zielgerichtete molekulare Therapie, die ein zukünftiges Ziel in der Behandlung von Mosaik-RASopathien sein kann.

In der folgenden Abbildung (Abb. 10) wird die zugehörige MRT-Bildgebung des zuvor beschriebenen 3-jährigen Patienten mit RASopathie bei KRAS-Mosaik-Mutation dargestellt, worauf sich insbesondere auch der segmentale Überwuchs des subkutanen Fettgewebes der rechten, unteren Extremität des Patienten als auch die assoziierte, arteriovenöse Malformation und die kolokalisierten, dysplastischen Venen erkennen lassen.

Abbildung 10.

Abbildung 10 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Mosaic RASopathy due to KRAS variant G12D with segmental overgrowth and associated peripheral vascular malformations.

Schmidt VF, Wieland I, Wohlgemuth WA, Ricke J, Wildgruber M, Zenker M.

Am J Med Genet A. 2021 Oct;185(10):3122-3128. doi: 10.1002/ajmg.a.62386. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114335.

Abb. 10. 3-Tesla MRT-Bildgebung des Beckens und der unteren Extremitäten eines 3-jährigen, männlichen Patienten.

(a-c) Die axialen, T2-gewichteten MRT-Bilder beider unterer Extremitäten, die einen segmentalen Überwuchs des subkutanen Gewebes auf der rechten Seite präsentieren bei symmetrischer Abbildung der ossären Strukturen und der umgebenden Muskulatur. (d,e) Die koronale, T1-gewichteten MRT-Bilder nach KM-Gabe zeigen kolokalisierte, dysplastische und erweiterte, abführende Venen auf der rechten Seite. (f,g) Die dynamische MR-Angiographie demonstriert eine begleitende AVM der Iliakal- sowie der Tibiagefäße auf der rechten Seite. Pfeile markieren die frühe Kontrastierung der betroffenen venösen Strukturen aufgrund des AV-Shuntings (aus [43]).

2.8. Klinisches Ergebnis und Lebensqualität der multimodalen Behandlung von extrakraniellen arteriovenösen Malformationen: Das APOLLON-Studienprotokoll

Teilprojekt 8:

Schmidt VF, Masthoff M, Vielsmeier V, Seebauer CT, Cangir Ö, Meyer L, Mücke A, Lang W, Schmid A, Sporns PB, Brill R, Wohlgemuth WA, da Silva NPB, Seidensticker M, Schinner R, Küppers J, Häberle B, Haubner F, Ricke J, Zenker M, Kimm MA, Wildgruber M; APOLLON investigators. Clinical Outcome and Quality of Life of Multimodal Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations: The APOLLON Study Protocol. **Cardiovasc Intervent Radiol.** 2023 Jan;46(1):142-151. doi: 10.1007/s00270-022-03296-8. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261507; PMCID: PMC9810564.

Aufgrund der begrenzten Evidenz hinsichtlich der Behandlungsergebnisse von arteriovenösen Malformationen werden prospektive Daten dringend benötigt, insbesondere auch in Bezug auf den Outcome in Abhängigkeit des gewählten Behandlungsregimes. Die Ziele der in dieser Arbeit vorgestellten, prospektiven Studie mit dem Akronym 'APOLLON' sind, die Wirksamkeit, Sicherheit und das klinische Ergebnis nach multimodaler Behandlung von Patienten mit extrakraniellen arteriovenösen Malformationen zu analysieren. Nach klinischer und bildgebender (MRT-basiert) Diagnose sowie Studienaufklärung und -einwilligung sollen 146 Patienten (<4 Jahre und <70 Jahre), die sich der multimodalen Therapie in Zentren für Vaskuläre Anomalien unterziehen, in diese prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Die Behandlungsoptionen umfassen das konservative Management, die medikamentöse Therapie, die minimal-invasiven, bildgesteuerten Verfahren (Embolisation, Sklerotherapie) und chirurgische Prozeduren sowie eine Kombination der genannten therapeutischen Optionen. Das primäre Studienziel ist die von den Patienten anhand der standardisierten Fragebögen 'Short Form-36 Health Survey Version 2' (SF-36v2, für Kinder >13 Jahre und Erwachsene) und 'Short Form-10-Health Survey' (SF-10, für Kinder ≤13 Jahre) angegebene Lebensqualität sechs Monate nach Behandlungsabschluss. Darüber hinaus sollen hier das klinische Beschwerdebild (vom Arzt erhobene Symptomatik), MRT-Bildgebung

(radiologische Beurteilung der Devaskularisation), die Rezidivrate und die Therapiesicherheit analysiert werden. Zudem werden weitere Nachuntersuchungen mit den zuvor beschriebenen Erhebungen nach 12, 24 und 36 Monaten durchgeführt. Außerdem werden als explorative Komponente entsprechende Analysen aus dem peripheren, venösen Blut zu mehreren Zeitpunkten durchgeführt, um potenzielle Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie bzw. das Rezidivrisiko zu untersuchen.

Zusammenfassend stellt die hier beschriebene, initiierte, multizentrische APOLLON-Studie eine offene Beobachtungsstudie mit ungleichen Studiengruppen dar, mit dem Ziel prospektive Evidenz für die multimodale Behandlung von arteriovenösen Malformationen zu generieren. Das multizentrische Studiendesign mit der Möglichkeit, größere Populationen zu untersuchen, besitzt das Potential zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der multimodalen Behandlungsergebnisse dieser seltenen Krankheit zu führen.

In der folgenden Abbildung (Abb. 11) wird der Studienablauf, einschließlich der Evaluations- und Nachsorgezeitpunkte der Patienten entsprechend der Behandlungsmodalitäten, schematisch dargestellt.

Abbildung 11.

Abbildung 11 wurde aus Copyright Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation:

Clinical Outcome and Quality of Life of Multimodal Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations: The APOLLON Study Protocol.

Schmidt VF, Masthoff M, Vielsmeier V, Seebauer CT, Cangir Ö, Meyer L, Mücke A, Lang W, Schmid A, Sporns PB, Brill R, Wohlgemuth WA, da Silva NPB, Seidensticker M, Schinner R, Küppers J, Häberle B, Haubner F, Ricke J, Zenker M, Kimm MA, Wildgruber M; APOLLON investigators.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2023 Jan;46(1):142-151. doi: 10.1007/s00270-022-03296-8. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261507; PMCID: PMC9810564.

Abb. 11. Schematischer Überblick über die multimodalen Behandlungsmodalitäten und über die Evaluations- und Nachsorgezeitpunkte für die Studienteilnehmer.

Subjektive Lebensqualität, klinische Präsentation, Bildgebung (radiologische Evaluation der Devaskularisation), Rezidivrate und Therapiesicherheit (behandlungsassoziierte Morbidität) werden nach 6, 12, 24 und 36 Monaten nach abgeschlossener Behandlung sowohl bei Patienten mit der 'watch and wait' Strategie (blauer Pfeil) als auch für Patienten mit invasiver Behandlungsstrategie erhoben (roter Pfeil). Da bei Patienten mit invasiver Therapie bei jedem invasiven Behandlungszyklus die o. g. Erhebungen zusätzlich stattfinden, werden diese in der Abbildung als separater Arm dargestellt. Die Behandlungsarme bei Einschluss der Patienten stellen nicht zwingend eine fest definierte Modalität/Behandlungsstrategie dar, d. h. entsprechend der klinischen Präsentation können im Verlauf auch Behandlungsmodalitäten kombiniert werden, z. B. Embolisation mit anschließender chirurgischer Resektion. Zu jedem Zeitpunkt werden periphere Blutentnahmen zur Analyse von potenziellen Serum-Biomarkern und zirkulierenden Endothelzellen (CEC) entnommen (aus [41]).

3. Abkürzungsverzeichnis

AVM	Arteriovenöse Malformation
bzw.	beziehungsweise
CIRSE	Cardiovascular and Interventional Society of Radiology
d.h.	das heißt
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EVOH	Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
LM	Lymphatische Malformation
MRT	Magnetresonanztomographie
o.g.	oben genannt(e)
sog.	sogenannt(e)
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz (Sequenz der MRT-Bildgebung)
VM	Venöse Malformation
z.B.	zum Beispiel

4. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Venöse Malformation (VM) eines vierjährigen Kindes am Unterarm mit ossärer Deformierung.	8
Abb. 2. Subkutane, lymphatische Malformation (LM) der linken Gesichtshälfte eines Jugendlichen.	9
Abb. 3. Arteriovenöse Malformation (AVM) der unteren Extremität mit begleitender Weichteilproliferation.	10
Abb. 4. Perkutane, bildgesteuerte Sklerotherapie einer zervikothorakalen, lymphatischen Malformation bei einem 3-jährigen Kind.	13
Abb. 5. Venöse Malformation (VM) in Gesicht und Hals bei einem 1-jährigen Mädchen.	13
Abb. 6. 'Fast-flow' arteriovenöse Malformation (AVM) bei einem 10-jährigen Mädchen.	14
Abb. 7. T1-gewichtete MRT-Bildgebung der hyperintensiven, venöse Malformation (VM) eines 23-jährigen, männlichen Patienten in den Intervallen zwischen mehreren Sklerotherapie-Sitzungen.	17
Abb. 8. 18-jährige Patientin mit einer arteriovenösen Malformation (AVM) an der distalen Handfläche sowie am dritten und vierten Finger rechts.	20

Abb. 9. Vierzehnjähriger, männlicher Patient mit einer venösen Malformation (VM) der nasalen, bukkalen, mentalen und labialen Anteile des linken Gesichts.
.....26

Abb. 10. 3-Tesla MRT-Bildgebung des Beckens und der unteren Extremitäten eines 3-jährigen, männlichen Patienten.....29

Abb. 11. Schematischer Überblick über die multimodalen Behandlungsmodalitäten und über die Evaluations- und Nachsorgezeitpunkte für die Studienteilnehmer.
..... 32

5. Literaturverzeichnis

1. Al-Olabi, L., et al., Mosaic RAS/MAPK variants cause sporadic vascular malformations which respond to targeted therapy. *J Clin Invest*, 2018. **128**(4): p. 1496-1508.
2. Al-Qattan, M.M., K.A. Murray, and A. El-Shayeb, Arteriovenous vascular malformations confined to the hand: an algorithm of management based on a new classification. *J Hand Surg Br*, 2006. **31**(3): p. 266-73.
3. Aoki, Y., et al., The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat*, 2008. **29**(8): p. 992-1006.
4. Delgado, J., et al., Percutaneous sclerotherapy of foot venous malformations: evaluation of clinical response. *Clin Radiol*, 2014. **69**(9): p. 931-8.
5. Drapé, J.L., et al., Vascular lesions of the hand. *Eur J Radiol*, 2005. **56**(3): p. 331-43.
6. Dunnett-Kane, V., et al., Germline and sporadic cancers driven by the RAS pathway: parallels and contrasts. *Ann Oncol*, 2020. **31**(7): p. 873-883.
7. Fernández-Alvarez, V., et al., Management of extracranial arteriovenous malformations of the head and neck. *Auris Nasus Larynx*, 2020. **47**(2): p. 181-190.
8. Filippiadis, D.K., et al., Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017. **40**(8): p. 1141-1146.

9. Gibson, C.R. and A.M. Barnacle, Vascular anomalies: special considerations in children. *CVIR Endovasc*, 2020. **3**(1): p. 60.
10. Gorman, J., et al., Image guided sclerotherapy for the treatment of venous malformations. *CVIR Endovasc*, 2018. **1**(1): p. 2.
11. Greene, A.K., et al., Vascular anomalies in 5,621 patients: guidelines for referral. *J Pediatr Surg*, 2011. **46**(9): p. 1784-9.
12. Griauzde, J., et al., Endovascular Treatment of Arteriovenous Malformations of the Head and Neck: Focus on the Yakes Classification and Outcomes. *J Vasc Interv Radiol*, 2020. **31**(11): p. 1810-1816.
13. Groesser, L., et al., Postzygotic HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet*, 2012. **44**(7): p. 783-7.
14. Guevara, C.J., et al., Sclerotherapy of Diffuse and Infiltrative Venous Malformations of the Hand and Distal Forearm. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016. **39**(5): p. 705-710.
15. Hafner, C. and L. Groesser, Mosaic RASopathies. *Cell Cycle*, 2013. **12**(1): p. 43-50.
16. Hage, A.N., et al., Treatment of Venous Malformations: The Data, Where We Are, and How It Is Done. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2018. **21**(2): p. 45-54.
17. ISSVA Classification of Vascular Anomalies @2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies. Available at: issva.org/classification. Accessed November 16.

18. Jafry, M. and R. Sidbury, RASopathies. *Clin Dermatol*, 2020. **38**(4): p. 455-461.
19. Le Fourn, É., et al., Efficacy and safety of embolization in arteriovenous malformations of the extremities and head and neck: a retrospective study of 32 cases. *Eur J Dermatol*, 2015. **25**(1): p. 52-6.
20. Lee, B.B., et al., Diagnosis and Treatment of Venous Malformations. Consensus Document of the International Union of Phlebology (IUP): updated 2013. *Int Angiol*, 2015. **34**(2): p. 97-149.
21. Li, X., et al., Embolotherapy for High-Flow Arteriovenous Malformations in the Hands Using Absolute Ethanol with Coil-Assisted Dominant Outflow Vein Occlusion. *J Vasc Interv Radiol*, 2019. **30**(6): p. 813-821.
22. Li, X.Y., et al., Ethanol Embolization of Nasal Arteriovenous Malformations: A 10-Year, Single-Institution Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2022. **45**(4): p. 476-485.
23. Lim, C.S., et al., Incidence of major complication following embolo-sclerotherapy for upper and lower extremity vascular malformations. *Vascular*, 2021. **29**(1): p. 69-77.
24. Lobeek, D., et al., A Clinical Feasibility Study to Image Angiogenesis in Patients with Arteriovenous Malformations Using (68)Ga-RGD PET/CT. *J Nucl Med*, 2020. **61**(2): p. 270-275.
25. Masthoff, M., et al., Use of Multispectral Optoacoustic Tomography to Diagnose Vascular Malformations. *JAMA Dermatol*, 2018. **154**(12): p. 1457-1462.

26. Mendel, T. and D.S. Louis, Major vascular malformations of the upper extremity: long-term observation. *J Hand Surg Am*, 1997. **22**(2): p. 302-6.
27. Mulligan, P.R., et al., Vascular anomalies: classification, imaging characteristics and implications for interventional radiology treatment approaches. *Br J Radiol*, 2014. **87**(1035): p. 20130392.
28. Mulliken, J.B. and J. Glowacki, Classification of pediatric vascular lesions. *Plast Reconstr Surg*, 1982. **70**(1): p. 120-1.
29. Nikolaev, S.I., et al., Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med*, 2018. **378**(3): p. 250-261.
30. Noshier, J.L., et al., Vascular anomalies: A pictorial review of nomenclature, diagnosis and treatment. *World J Radiol*, 2014. **6**(9): p. 677-92.
31. Park, H.S., et al., Ethanol embolotherapy of hand arteriovenous malformations. *J Vasc Surg*, 2011. **53**(3): p. 725-31.
32. Park, U.J., et al., Treatment of arteriovenous malformations involving the hand. *Ann Vasc Surg*, 2012. **26**(5): p. 643-8.
33. Patel, P.A. and A.M. Barnacle, Re: Disorders of the lymphatic system of the abdomen. *Clin Radiol*, 2017. **72**(1): p. 91-92.
34. Rabe, E. and F. Pannier, Sclerotherapy in venous malformation. *Phlebology*, 2013. **28 Suppl 1**: p. 188-91.

35. Ricci, K.W., Advances in the Medical Management of Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol*, 2017. **34**(3): p. 239-249.
36. Sadick, M., et al., Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *Rofo*, 2018. **190**(9): p. 825-835.
37. Schmidt, V.F., et al., Imaging of peripheral vascular malformations - current concepts and future perspectives. *Mol Cell Pediatr*, 2021. **8**(1): p. 19.
38. Schmidt, V.F., et al., Multicentered analysis of percutaneous sclerotherapies in venous malformations of the face. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 1066412.
39. Schmidt, V.F., et al., Percutaneous Sclerotherapy of Venous Malformations of the Hand: A Multicenter Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2021. **44**(10): p. 1543-1550.
40. Schmidt, V.F., et al., Image-guided embolization of arteriovenous malformations of the hand using Ethylene-vinyl Alcohol Copolymer. *Diagn Interv Radiol*, 2022. **28**(5): p. 486-494.
41. Schmidt, V.F., et al., Clinical Outcome and Quality of Life of Multimodal Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations: The APOLLON Study Protocol. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2023. **46**(1): p. 142-151.
42. Schmidt, V.F., et al., Interventional Treatment Options in Children with Extracranial Vascular Malformations. *Hamostaseologie*, 2022. **42**(2): p. 131-141.

43. Schmidt, V.F., et al., Mosaic RASopathy due to KRAS variant G12D with segmental overgrowth and associated peripheral vascular malformations. *Am J Med Genet A*, 2021. **185**(10): p. 3122-3128.
44. Schubbert, S., K. Shannon, and G. Bollag, Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**(4): p. 295-308.
45. Sierre, S., D. Teplisky, and J. Lipsich, Vascular malformations: an update on imaging and management. *Arch Argent Pediatr*, 2016. **114**(2): p. 167-76.
46. Wassef, M., et al., [Classification of vascular tumours and vascular malformations. Contribution of the ISSVA 2014/2018 classification]. *Ann Pathol*, 2020.
47. Wildgruber, M., et al., Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights Imaging*, 2019. **10**(1): p. 30.
48. Zenker, M., Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr*, 2011. **23**(4): p. 443-51.