

Laser- und Lichttherapie von kapillären Malformationen (Nävi flammei)

Laser- and Light Therapy of Capillary Malformations (Port-Wine Stains)

Autoren

A. Klein, W. Bäumlner

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344223>
 Akt Dermatol 2013; 39: 263–267
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Annette Klein
 Klinik und Poliklinik für
 Dermatologie
 Universitätsklinikum Regensburg
 93042 Regensburg
 Annette.Klein@klinik.uni-regensburg.de

Zusammenfassung

▼
 Kapilläre Malformationen (Nävi flammei) werden bei unter 1% der Neugeborenen beobachtet. Sie treten überwiegend im Kopf-Hals-Bereich auf und können sehr stigmatisierend für die Betroffenen sein. Blitzlampen-gepumpte gepulste Farbstofflaser stellen weiterhin die Therapie der Wahl dar und können bereits im Säuglingsalter

eingesetzt werden. Aber auch inkohärente Lichtquellen wie die Hochenergetische Blitzlampe (HBL) werden zunehmend erfolgreich eingesetzt. Während bei den meisten Patienten eine gute Aufhellung des Nävus flammeus durch die Laser- oder HBL-Therapie erzielt werden kann, wird nur selten ein komplettes Verschwinden der Läsion erreicht. Daher wären neue, effektivere Therapieoptionen wünschenswert.

Einleitung

▼
 Kapilläre Malformationen (Nävi flammei) treten mit einer Inzidenz von 3 pro 1000 Neugeborenen auf [1]. Nach der weltweit gültigen Klassifikation der „International Society for the Study of Vascular Anomalies“ (ISSVA) werden sie den vaskulären Malformationen zugerechnet. Die Einführung des Konzepts der selektiven Photothermolyse und der gepulsten Farbstofflaser (577/585 nm) hat die Behandlung von kapillären Malformationen revolutioniert [2, 3]. Auch nach mehr als 20 Jahren ist die Farbstofflasertherapie noch der Goldstandard zur Behandlung von kapillären Malformationen mit einer geringen Nebenwirkungsrate bei sachgerechter Anwendung [4]. Bei frühem Therapiebeginn im Kleinkindesalter sind die Erfolgsaussichten etwas günstiger als im Erwachsenenalter mit Aufhellungsraten von 50–60%. Es sind jedoch mehrere Therapiesitzungen erforderlich, die bei Kleinkindern in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden sollten. Für Farbstofflaser-resistente Patienten stehen alternativ weitere Laser- und Lichtsysteme zur Verfügung, die bei einzelnen Patienten zu einer zusätzlichen Aufhellung führen können.

Kapilläre Malformationen können prinzipiell an jeder Körperlokalisierung auftreten. In unserem eigenen Patientenkollektiv (ca. 2400 Patienten, Stand März 2013) finden sich $\frac{2}{3}$ der Läsionen im Kopf-Hals-Bereich. Im Kleinkindes- und Jugend-

alter stellen sich Nävi flammei als plane, rote Makulae dar (◉ **Abb. 1 a**), die sich ohne Therapie im Laufe der Zeit in knotige, dunkelrote Läsionen umwandeln können. Ein Teil der Patienten entwickelt zudem Weichteilhypertrophien (◉ **Abb. 2**), die insbesondere an den Lippen chirurgisch behandelt werden können. Vor allem bei periorbitalen Nävi flammei muss auch an andere assoziierte vaskuläre Fehlbildungen, wie das Sturge-Weber-Krabbe-Syndrom, gedacht werden, die einer entsprechenden Abklärung bedürfen (◉ **Abb. 2**). Hier kann es durch choroidale Beteiligung zu ophthalmologischen Komplikationen kommen, sowie zur Entwicklung von neurologischen Beschwerden (v.a. epileptische Anfälle) durch assoziierte leptomeningeale vaskuläre Fehlbildungen. Kapilläre Malformationen können aber auch mit nicht-vaskulären Fehlbildungen vergesellschaftet sein, wie dem Proteus-Syndrom oder der Phacomatosis pigmentovascularis, oder Teil komplexer vaskulärer Fehlbildungssyndrome sein (Klippel-Trenauay-Syndrom, Parkes-Weber-Syndrom) [5]. Histologisch finden sich bei kapillären Malformationen ektatische Gefäße in der Dermis mit Gefäßdurchmessern von 10–150 µm in planen Läsionen und Gefäßdurchmessern bis zu 500 µm in hypertrophen Läsionen [6]. Die Pathogenese ist bisher nicht vollständig geklärt, jedoch findet sich eine Störung der Gefäßinnervation mit Reduktion des Gefäßtonus [7]. Bei kapillären Malformationen-arteriovenösen Malformationen



Abb. 1 Kapilläre Malformation periorbital und Wange rechts. **a** Läsion vor Therapie bei einem 2 Monate alten Säugling. **b** Zustand nach 3 vollflächigen Laserbehandlungen mit dem langgepulsten Farbstofflaser (585 nm; 12 J/cm²; 5 mm; 1,5 ms) mit deutlicher Aufhellung v. a. der lateralen Anteile.

(CM-AVM) oder familiären Nävi flammei konnten RASA1-Mutationen als Ursache identifiziert werden [8].

Farbstofflasertherapie

Farbstofflaser (pulsed dye laser, PDL) sind die am häufigsten verwendeten Geräte zur Behandlung von kapillären Malformationen. Initial wurde vor allem der Blitzlampen-gepulste Farbstofflaser (FPDL) zur Therapie von Nävi flammei eingesetzt [2, 9], später kamen dann Farbstofflaser mit variabler Wellenlänge (585–600 nm) und längeren Impulsdauern ($\geq 1,5$ ms) zum Einsatz (long-pulsed tunable dye laser, LPTDL). Höhere Wellenlängen und längere Impulsdauern sind vor allem bei tiefer liegenden und ektatischeren Gefäßen von Vorteil. Allerdings ist der Absorptionskoeffizient des Zielchromophors Oxyhämoglobin bei 595 nm geringer als bei 585 nm, sodass bei höheren Wellenlängen auch höhere Energiedichten und Impulsdauern verwendet werden müssen. Die gleichzeitige Anwendung einer Oberflächenkühlung ermöglicht die Applikation von höheren Energiedosen ohne Schädigung der Epidermis [10]. Etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten sprechen gut auf die PDL-Therapie an, wobei mehrere Behandlungen erforderlich sind (► **Abb. 1 b**). Die stärksten Aufhellungen lassen sich durch die ersten 3–5 Therapiesitzungen erzielen [11, 12]. Faziale kapilläre Malformationen sprechen besser auf eine



Abb. 2 16-jährige Patientin mit bilateraler kapillärer Malformation des Gesichts im Rahmen eines Sturge-Weber-Krabbe-Syndroms. Angiomatose des rechten Auges mit Glaukom sowie weit fortgeschrittener glaukomatöser Optikusatrophie. Weichteilhypertrophie der Unterlippe und insbesondere der rechten Oberlippe mit Verziehung der Mittellinie. Weichteilhypertrophie der rechten Wange mit resultierender Gesichtsasymmetrie. Zustand nach 13 vollflächigen Laserbehandlungen mit dem langgepulsten Farbstofflaser (595 nm; 16 J/cm²; 5 mm; 1,5 ms).

Lasertherapie an als solche im Bereich des Stammes oder der Extremitäten [13, 14]. Auch im Gesichtsbereich variieren die Therapieergebnisse je nach Lokalisation. Zentrozifal wird ein schlechteres Ansprechen beobachtet als im lateralen Bereich, da hier die Hautdicke zunimmt [15]. Die Behandlungsergebnisse hängen auch von der Farbe des Nävus flammeus ab. So sprechen dunklere oder sogar bläuliche Läsionen mit z.T. auch tief in der Dermis liegenden Gefäßen oder Läsionen mit sehr dünnen Gefäßen ($< 20 \mu\text{m}$) schlechter auf eine PDL-Therapie an. Insgesamt sprechen etwa 20–30% der Patienten überhaupt nicht auf die PDL-Therapie an [16].

Zahlreiche Studien haben die Effektivität des Farbstofflasers untersucht. In einer retrospektiven Studie von Chapas et al. [17] wurden 49 Kleinkinder mittels Farbstofflasertherapie behandelt (595 nm; 7,75–9,5 J/cm²; 1,5 ms; 10 mm). Nach einer durchschnittlichen Behandlungsanzahl von 9,3 Sitzungen zeigte sich eine mittlere Aufhellung von 88,6%. In einer eigenen retrospektiven Studie mit 961 Kindern und Erwachsenen ergaben sich nach durchschnittlich 7,1 Behandlungssitzungen folgende Aufhellungsraten für den FPDL (585 nm; 5–9 J/cm²; 0,45 ms; 5–7 mm): komplette Aufhellung bei 6,9%, 75–95% Aufhellung bei 40,4%, 50–75% Aufhellung bei 38,5% und weniger als 50% Aufhellung bei 14,2%. Für zervikale Regionen und den Stamm ergaben sich bessere Ansprechraten als für das Gesicht und die Extremitäten [18]. In einer weiteren Studie verglichen wir den FPDL (585 nm; 5,75–7 J/cm²; 0,45 ms; 7 mm) mit dem LPTDL (585–600 nm; 11–20 J/cm²; 1,5 ms; 5 mm) bei 62 Patienten mit unbehandeltem Nävus flammeus [19]. Bei 30 Patienten wurden die besten Resultate mit dem LPTDL erzielt und bei 12 Patienten mit dem FPDL. Bei 20 Patienten ergab sich kein Unterschied zwischen den Geräten. Hinsichtlich der unterschiedlichen Wellenlängen ergab sich eine Tendenz zu Gunsten der 585 nm. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass durch den Farbstofflaser mit längerer Im-

pulsdauer und höheren Wellenlängen eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse möglich ist. Auch in einer Untersuchung von Chang et al. [20], die die Effektivität von 585 und 595 nm verglichen, ergab die kürzere Wellenlänge die besseren Ergebnisse. Eine retrospektive chinesische Studie an 184 Kindern und Erwachsenen fand bei 62,5% exzellente Aufhellungsraten, bei 20,7% gute Ergebnisse und nur bei 16,8% der Patienten unbefriedigende Ergebnisse nach im Mittel 6 Therapiesitzungen mit dem PDL (595 nm; 8–12 J/cm²; 3 ms; 7 mm). In dieser Studie zeigten vor allem kapilläre Malformationen im Gesichtsbereich ein sehr gutes Ansprechen [14]. Auch japanische Autoren erzielten bei ⅔ der Feuermal-Patienten gute bis exzellente Ergebnisse mit dem PDL (595 nm; 12 J/cm²; 10 ms; 7 mm) [21].

Auch wenn etwa 30% der kapillären Malformationen nicht auf die PDL-Therapie ansprechen, so bleibt der Farbstofflaser doch das Therapeutikum der Wahl für plane Läsionen. Generell werden folgende PDL-Parameter verwendet: Wellenlänge von 585–600 nm, Energiedichte von 5–18 J/cm², Impulsdauer von 0,45–10 ms und eine Spotgröße von 5–10 mm.

Nebenwirkungen der Farbstofflasertherapie

Generell wird die Farbstofflasertherapie gut vertragen mit einer geringen Rate an persistierenden Nebenwirkungen. Im Allgemeinen treten während oder unmittelbar nach der Laserbehandlung temporäre Nebenwirkungen wie Schmerzen, Brennen, Schwellung, Erythem und Purpura auf. Auch können Krusten, Blasenbildung, Infektionen, vorübergehende Hypo- oder Hyperpigmentierungen beobachtet werden. Als dauerhafte Veränderungen treten gelegentlich Narben oder auch Pigmentverschiebungen auf. Daher ist eine ausführliche Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen zwingend erforderlich. Risikofaktoren wie die Einnahme lichtsensibilisierender Medikamente, Bräunung oder eine Neigung zur Bildung hypertropher Narben sollten vorab ausgeschlossen werden.

Wimmershoff et al. [18] evaluierten die Nebenwirkungsrate bei Nävi-flammei-Patienten, die mittels PDL behandelt worden waren. Am häufigsten traten temporäre Hyperpigmentierungen auf (16,3%), gefolgt von Hypopigmentierungen bei 6,4% und atrophen Narben bei 4,6%. Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt jedoch auch vom Hauttyp und von der Lokalisation ab. Bei asiatischen Patienten mit kapillären Malformationen wurden Hyperpigmentierungsraten über 40% nach PDL-Therapie beobachtet, die sich im Verlauf jedoch wieder zurückbildeten [20]. Gerade die Behandlung im Bereich der Extremitäten scheint mit erhöhten Nebenwirkungsraten verbunden zu sein. Sommer et al. [13] behandelten 39 Patienten mit kapillären Malformationen der unteren Extremität mit einer Nebenwirkungsrate von 92%. Bei 87% traten vorübergehende Hyperpigmentierungen auf, bei 10% Hypopigmentierungen und 15% wiesen Texturveränderungen der Haut auf.

Unabhängig von diesen möglichen Nebenwirkungen, kann es auch zu Rezidiven oder Teilrezidiven kommen. Nach einer Studie von Troilius et al. [22] kommt es bei 26% der Patienten zu einem Rezidiv nach Beendigung der PDL-Therapie (mehrere Monate bis 8 Jahre). Andere Autoren fanden Rezidivraten von 40–50% 2–4 Jahre nach Beendigung der PDL-Therapie [9]. An einem eigenen Patientenkollektiv (147 Probanden), deren letzte PDL-Therapie mindestens ein Jahr zurücklag, kam es in 16,3% der Fälle zu einem Nachdunkeln des Nävus flammeus, welches seltener bei

Kindern unter 10 Jahren beobachtet wurde. Eine frühzeitige Behandlung könnte also auch die Rezidivrate senken.

Neben einer ausführlichen Anamnese und der Wahl der geeigneten Laserparameter je nach Hauttyp und Lokalisation ist die wichtigste Maßnahme zur Vermeidung von Nebenwirkungen die Durchführung einer Probe-Behandlung mit den jeweiligen Parametern. Eine Evaluation der Laser-Ergebnisse sollte frühestens nach 4–6 Wochen erfolgen. Behandelte Areale sollten für mindestens 4–6 Wochen nicht der Sonne exponiert werden.

Einsatz weiterer Lasersysteme

Auch andere Lasersysteme können zur Therapie von kapillären Malformationen angewendet werden. So eignen sich z.B. der Alexandritlaser (755 nm) oder der Neodymium-Yttrium-Aluminium-Granat- (Nd:YAG-) Laser (1064 nm) aufgrund ihrer höheren Eindringtiefe insbesondere zur Behandlung von hypertrophen oder nodulären kapillären Malformationen. Der Nd:YAG-Laser kann auch gegebenenfalls in Kombination mit dem PDL angewendet werden („hybrid laser“) [23]. Hier macht man sich die Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin durch Hitze zunutze. Methämoglobin weist im infraroten Spektralbereich einen etwa dreifach höheren Absorptionskoeffizienten auf als Oxyhämoglobin. Yang et al. [24] verglichen den PDL (595 nm; 8 J/cm²; 1,5 ms; 7 mm) mit dem gepulsten Nd:YAG-Laser (1064 nm; 40–130 J/cm²; 4–10 ms; 5–7 mm) an 17 Patienten mit Nävus flammeus. Nach 3 Behandlungssitzungen konnten für beide Lasersysteme Aufhellungsraten von 50–70% erzielt werden. Die Patienten bevorzugten jedoch den Nd:YAG-Laser, aufgrund der weniger stark resultierenden Purpura. In einer weiteren Studie wurden PDL, Alexandritlaser, Nd:YAG-Laser (auch frequenzverdoppelt) und die HBL an 16 Patienten mit therapierefraktären Nävi flammei verglichen [25]. Hier zeigte sich der Alexandritlaser den anderen Lasersystemen überlegen mit Aufhellungen bei 10 der 16 Patienten. Allerdings zeigten sich durch die Alexandritlaserbehandlung auch Hyperpigmentierungen und Narbenbildung bei vier Patienten. Ein Therapieversuch ist v.a. bei PDL-refraktären Nävi flammei gerechtfertigt, jedoch sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen mit Vorsicht behandelt werden.

Hochenergetische Blitzlampen

Hochenergetische Blitzlampen (HBL) emittieren inkohärente Strahlung der Wellenlänge 500–950 nm und ermöglichen Impulsdauern im ms-Bereich. Sie decken damit zum einen die Oxyhämoglobin-spezifischen Wellenlängenbereiche zwischen 577 und 600 nm ab, erlauben aber auch eine tiefere Penetration durch ihre höheren Wellenlängenbereiche. Wir verglichen in einer Studie an 25 Kindern und Erwachsenen die Effektivität der HBL (555–950 nm; 11–17,3 J/cm²; 8–14 ms; 10×48 mm) im Vergleich zum FPD (585 nm; 6 J/cm²; 0,45 ms; 7 mm) und dem LPTDL (585–600 nm; 12–18 J/cm²; 1,5 ms; 5 mm) nach einmaliger Probebehandlung. Während sich zwischen LPTDL und HBL keine signifikanten Unterschiede ergaben, war die Blitzlampe dem FPD doch überlegen. Im Gegensatz dazu zeigte sich der PDL (595 nm; 8–14 J/cm²; 0,45–1,5 ms; 7–10 mm) in einer anderen Studie mit 20 Feuermal-Patienten nach einmaliger Behandlung der Blitzlampe (500–670 nm und 870–1400 nm; 22–46 J/cm²; 5–10 ms; 10×16 mm) deutlich überlegen (65% vs. 30%

Aufhellung) [26]. Die Blitzlampe kann damit insbesondere bei PDL-resistenten Patienten versuchsweise eingesetzt werden.

Alternative Therapieverfahren

Der therapeutische Nutzen der Photodynamischen Therapie (PDT) zur Behandlung von kapillären Malformationen ist aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bisher unklar [27–29]. Dabei wird eine photosensibilisierende Substanz intravenös verabreicht. In Anwesenheit von Sauerstoff soll es nach Beleuchtung mit einer geeigneten Lichtquelle zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies kommen und konsekutiv durch photothermische und photochemische Effekte zur Zerstörung der Gefäßwand. Praktische Probleme, wie die verlängerte Photosensibilisierung nach intravenöser Verabreichung von Porphyrin-Vorstufen, limitieren allerdings den Einsatz.

Ein Grund für die Therapieresistenz eines Teils der kapillären Malformationen könnte der in Kapillaren vorherrschende niedrige Hämatokrit-Wert sein, da dieser eine sehr variable Hämoglobin-Konzentration und damit eine nur variable Verfügbarkeit des Zielchromophors Hämoglobin bedingt. Abhilfe könnte hier die intravenöse Verabreichung eines alternativen, besser verfügbaren, exogenen Zielchromophors wie Indocyaningrün (ICG) schaffen. ICG ist ein zugelassenes Medizinprodukt und wird seit 1956 in der medizinischen Diagnostik angewendet [30]. Der Farbstoff wird relativ rasch unverändert über die Leber bzw. Galle ausgeschieden. Der Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 810 nm ist optimal geeignet, um das Absorptionsspektrum von ICG zu treffen (Absorptionsmaximum um 805 nm). Erste Untersuchungen deuten auf eine Effektivität der ICG-augmentierten Diodenlasertherapie bei der Behandlung von Nävi flammei hin [31]. Hier müssen jedoch die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden.

Ein weiterer neuer Therapieansatz besteht in dem Einsatz von antiangiogenetischen Medikamenten. Es ist bekannt, dass es nach der Lasertherapie zu einer Neoangiogenese kommt, die für Rezidive aber auch Therapieresistenzen ursächlich sein könnte [31, 32]. In einigen Studien hat sich ein positiver Effekt durch die topische Anwendung von Rapamycin oder Imiquimod als antiangiogenetische Medikamente gezeigt [33, 34]. Aber auch hier müssen weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden.

Fazit für die Praxis

- ▶ Obwohl viele unterschiedliche Laser- und Lichtsysteme für die Behandlung von kapillären Malformationen eingesetzt wurden, bleibt die PDL-Therapie weiterhin das Standardverfahren.
- ▶ Die PDL-Therapie mit Wellenlängen von 585–600 nm, unterschiedlichen Impulsdauern (0,45–10 ms) in Kombination mit epidermaler Kühlung stellt ein sicheres und effektives Therapieverfahren dar.
- ▶ Da nur bei ca. 10–20% der Patienten eine komplette Aufhellung der kapillären Malformation durch die PDL-Therapie erreicht werden kann, wären neue, effektivere Therapieverfahren wünschenswert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Laser- and Light Therapy of Capillary Malformations (Port-wine Stains)

Capillary malformations (port-wine stains) have an incidence below 1% in neonates. The majority of lesions occur in the head and neck area and may have important cosmetic and psychological implications for the patients. Flashlamp-pumped pulsed dye lasers are still the treatment of choice for the therapy of capillary malformations and can already be used in infancy. Incoherent light sources like Intense pulsed light (IPL) devices are effective for the treatment of capillary malformations, as well. Laser and IPL treatment achieves good clearance in the majority of port-wine stains, but complete clearance is rare. Thus, new therapeutic options are urgently required.

Literatur

- 1 Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 58–68
- 2 Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983; 220: 524–527
- 3 Tan OT, Sherwood K, Gilchrist BA. Treatment of children with port-wine stains using the flashlamp-pulsed tunable dye laser. *N Engl J Med* 1989; 320: 416–421
- 4 Klein A, Bäuml W, Landthaler M et al. Laser and IPL treatment of port-wine stains: therapy options, limitations, and practical aspects. *Lasers Med Sci* 2011; 26: 845–859
- 5 Hulsmann RFJH. Congenital angiodyplastic syndromes associated with primary or secondary varicosis and/or phlebectasias. *Scope Phlebology Lymphol* 1995; 2: 8–16
- 6 Fiskerstrand EJ, Svaasand LO, Kopstad G et al. Photothermally induced vessel-wall necrosis after pulsed dye laser treatment: lack of response in port-wine stains with small sized or deeply located vessels. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 671–675
- 7 Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 1986; 122: 177–179
- 8 Boon LM, Mulliken JB, Viskula M. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 265–269
- 9 Orten SS, Waner M, Flock S et al. Port-wine stains. An assessment of 5 years of treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1174–1179
- 10 Zenzie HH, Altshuler GB, Smirnov MZ et al. Evaluation of cooling methods for laser dermatology. *Lasers Surg Med* 2000; 26: 130–144
- 11 Koster PH, van der Horst CM, Bossuyt PM et al. Prediction of portwine stain clearance and required number of flashlamp pumped pulsed dye laser treatments. *Lasers Surg Med* 2001; 29: 151–155
- 12 Nguyen CM, Yohn JJ, Huff C et al. Facial port wine stains in childhood: prediction of the rate of improvement as a function of the age of the patient, size and location of the port wine stain and the number of treatments with the pulsed dye (585 nm) laser. *Br J Dermatol* 1998; 138: 821–825
- 13 Sommer S, Seukeran DC, Sheehan-Dare RA. Efficacy of pulsed dye laser treatment of port wine stain malformations of the lower limb. *Br J Dermatol* 2003; 149: 770–775
- 14 Liu H, Dang Y, Chai X et al. Treatment of port-wine stains with the 595-nm pulsed dye laser: a pilot study in Chinese patients. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 646–649
- 15 Nagore E, Requena C, Sevilla A et al. Thickness of healthy and affected skin of children with port wine stains: potential repercussions on re-

- sponse to pulsed dye laser treatment. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1457–1461
- 16 Renfro L, Geronemus RG. Anatomical differences of port-wine stains in response to treatment with the pulsed dye laser. *Arch Dermatol* 1993; 129: 182–188
 - 17 Chapas AM, Eickhorst K, Geronemus RG. Efficacy of early treatment of facial port wine stains in newborns: a review of 49 cases. *Lasers Surg Med* 2007; 39: 563–568
 - 18 Wimmershoff MB, Wenig M, Hohenleutner U et al. [Treatment of port-wine stains with the flash lamp pumped dye laser. 5 years of clinical experience]. *Hautarzt* 2001; 52: 1011–1015
 - 19 Scherer K, Lorenz S, Wimmershoff M et al. Both the flashlamp-pumped dye laser and the long-pulsed tunable dye laser can improve results in port-wine stain therapy. *Br J Dermatol* 2001; 145: 79–84
 - 20 Chang CJ, Kelly KM, Van Gemert MJ et al. Comparing the effectiveness of 585-nm vs 595-nm wavelength pulsed dye laser treatment of port wine stains in conjunction with cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med* 2002; 31: 352–358
 - 21 Asahina A, Watanabe T, Kishi A et al. Evaluation of the treatment of port-wine stains with the 595-nm long pulsed dye laser: a large prospective study in adult Japanese patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 487–493
 - 22 Troilius A, Wrangsjo B, Ljunggren B. Patients with port-wine stains and their psychosocial reactions after photothermolytic treatment. *Dermatol Surg* 2000; 26: 190–196
 - 23 Alster TS, Tanzi EL. Combined 595-nm and 1,064-nm laser irradiation of recalcitrant and hypertrophic port-wine stains in children and adults. *Dermatol Surg* 2009; 35: 914–918; discussion 918–919
 - 24 Yang MU, Yaroslavsky AN, Farinelli WA et al. Long-pulsed neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser treatment for port-wine stains. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 480–490
 - 25 McGill DJ, MacLaren W, Mackay IR. A direct comparison of pulsed dye, alexandrite, KTP and Nd:YAG lasers and IPL in patients with previously treated capillary malformations. *Lasers Surg Med* 2008; 40: 390–398
 - 26 Faurschou A, Togsverd-Bo K, Zachariae C et al. Pulsed dye laser vs. intense pulsed light for port-wine stains: a randomized side-by-side trial with blinded response evaluation. *Br J Dermatol* 2009; 160: 359–364
 - 27 Evans AV, Robson A, Barlow RJ et al. Treatment of port wine stains with photodynamic therapy, using pulsed dye laser as a light source, compared with pulsed dye laser alone: a pilot study. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 266–269
 - 28 Qin ZP, Li KL, Ren L et al. Photodynamic therapy of port-wine stains – a report of 238 cases. *Photodign Photodyn Ther* 2007; 4: 53–59
 - 29 Gao K, Huang Z, Yuan KH et al. Side-by-side comparison of photodynamic therapy (PDT) and pulsed dye laser (PDL) treatment of port-wine stain (PWS) birthmarks. *Br J Dermatol* 2012 Nov 8. [Epub ahead of print]
 - 30 Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y et al. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit* 1997; 13: 81–89
 - 31 Klein A, Szeimies RM, Bauml W et al. Indocyanine green-augmented diode laser treatment of port-wine stains: clinical and histological evidence for a new treatment option from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2012; 167: 333–342
 - 32 Finley JL, Barsky SH, Geer DE et al. Healing of port-wine stains after argon laser therapy. *Arch Dermatol* 1981; 117: 486–489
 - 33 Jia W, Sun V, Tran N et al. Long-term blood vessel removal with combined laser and topical rapamycin antiangiogenic therapy: implications for effective port wine stain treatment. *Lasers Surg Med* 2010; 42: 105–112
 - 34 Chang CJ, Hsiao YC, Mihm MC Jr et al. Pilot study examining the combined use of pulsed dye laser and topical Imiquimod versus laser alone for treatment of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med* 2008; 40: 605–610