

## Zusammenfassung

In diesem Beitrag werden einige sessionistische Gedanken über die Gruppe der vaskulären Nävi dargestellt.

- 1) Der Begriff des vaskulären Nävus ist unverzichtbar und kann nicht durch die Bezeichnung „kapilläre Malformation“ ersetzt werden.
- 2) Die Anordnung der Naevi flammei im Gesicht hat sehr wahrscheinlich nichts mit den Innervationsgebieten der Trigeminusäste zu tun.
- 3) Sturge-Weber-Syndrom und Klippel-Trenaunay-Syndrom sind topographische Varianten ein und desselben Mosaikphänotyps und könnten deshalb als Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom zusammengefaßt werden.
- 4) Vom wohlbekannteren Naevus flammeus ('port-wine stain') läßt sich heute ein Naevus roseus von hellroter oder blaßrosa Farbe unterscheiden ('rosé-wine stain').
- 5) Bei vaskulären Zwillingenävi (telangiectatischer Nävus gepaart mit Naevus anaemicus) handelt es sich offenbar um eine allelische Didymosis, während sich die Phacomatosis spilorosea (Naevus spilus maculosus gepaart mit Naevus roseus) als mögliches Beispiel einer nichtallelischen Didymosis interpretieren läßt.
- 6) Die Cutis marmorata telangiectatica congenita wird wahrscheinlich verursacht durch eine Letalmutation, die nur im Mosaik überleben kann, und sie tritt deshalb nahezu ausschließlich sporadisch auf. Wenn sie ausnahmsweise familiär vorkommt, läßt sich dies wohl am besten mit dem Konzept der para-

dominanten Vererbung erklären. Heterozygote sind gewöhnlich scheinungsfrei. Nur dann, wenn ein frühzeitiger postzygotischer Allelverlust zur Entwicklung eines homozygoten oder hemizygoten Zellklons führt, manifestiert sich die Krankheit als Mosaik.

## Schlüsselwörter

Vaskuläre Nävi, Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom, Naevus roseus, Didymosis, vaskuläre Zwillingenflecken, Phacomatosis spilorosea, Cutis marmorata telangiectatica congenita, Paradominanz

## Summary

In this article some heterodox thoughts on the group of vascular nevi are presented.

- 1) We cannot do without the term 'vascular nevus', and we cannot replace it by the word 'capillary malformation'.
- 2) Most likely, the distribution of facial nevi flammei does not have any causal relationship to the branches of the trigeminal nerve.
- 3) Sturge-Weber syndrome and Klippel-Trenaunay syndrome should be taken as topographical variants of the same mosaic phenotype, which is why they could be subsumed under the term 'Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay syndrome'.
- 4) From the well-known nevus flammeus ('port-wine stain') we can today distinguish a nevus roseus that is characterized by a light-red

or pale-pink color. This new vascular nevus could, therefore, also be called 'rosé-wine stain'.

- 5) Vascular twin nevi (paired telangiectatic nevus and nevus anaemicus) can be best explained as an example of allelic didymosis, whereas phacomatosis spilorosea (nevus spilus of the macular type associated with nevus roseus) can be taken as a possible example of non-allelic didymosis.
- 6) Cutis marmorata telangiectatica congenita is probably caused by a lethal mutation surviving by mosaicism, which is why it occurs virtually always as a sporadic trait. Exceptional familial cases may be best explained by the concept of paradominant inheritance. Heterozygous gene carriers are usually healthy. Only when an early postzygotic event of allelic loss gave rise to the development of a homozygous or hemizygous cell clone, the disorder would become manifest in a mosaic form.

## Keywords

Vascular nevi, Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay syndrome, nevus roseus, didymosis, vascular twin spots, phacomatosis spilorosea, cutis marmorata telangiectatica congenita, paradominant inheritance



**Abb 1** Kraniofazialer vaskulärer Nävus bei einem Säugling

Das Verteilungsmuster stimmt nicht mit dem Innervationsgebiet eines Trigeminasastes überein.

Daß auch auf dem Gebiet der vaskulären Nävi die Periode der rein klinischen und formalgenetischen Erkenntnisse bald durch molekulargenetische Fortschritte abgelöst werden möge, wäre sehnlich zu wünschen. Da die molekulare Datenlage bislang aber überaus dünn ist, mag es erlaubt sein, hier einige eher unzeitgemäße Betrachtungen aus der Sicht des Kliniklers anzustellen. Der Leser sei zuvor gewarnt, daß in den folgenden Abschnitten 2 bis 7 nicht etwa das gängige Lehrbuchwissen präsentiert wird. Ob die geschilderten Konzepte Bestand haben werden, bleibt abzuwarten. Um es mit einer Formulierung Alfred Polgars aus dem Jahre 1918 zu sagen: „Was gestern hätte geschrieben werden können, paßt eigentlich nicht mehr in die Zeitschrift. Was erst morgen reif wäre zur Niederschrift, schon eher“.

### **1. Vaskuläre Nävi sind nicht identisch mit „kapillären Malformationen“**

Die Arbeitsgruppe um John Mulliken hat den grundsätzlichen Unterschied zwischen Hämangiomen und „vaskulären Malformationen“ herausgearbeitet und popularisiert (Enjolras und Mulliken, 2000). Hämangiome sind benigne Neoplasien, die durch eine Dynamik des Wachstums und zumeist auch der spontanen Rückbildung gekennzeichnet sind. Hingegen sind „vaskuläre Malformationen“ einschließlich der kapillären Malformationen niemals neoplastisch; sie zeigen keine Wachstumstendenz und gewöhnlich auch keine spontane Rückbildung.

In diesem Beitrag geht es um jene vaskulären Nävi, die man alle auch als kapilläre Malformationen klassifizieren kann (Grevelink und Mulliken, 2003). Die Bezeichnung „vaskulärer Nävus“ ist aber viel präziser.

Die Begriffe sind keine Synonyme, denn nicht jede kapilläre Malformation ist ein vaskulärer Nävus. Zum Beispiel läßt sich der Unna-Fleck (Storchenbiß, „angel's kiss“) ohne weiteres als kapilläre Malformation einordnen, jedoch keineswegs als ein vaskulärer Nävus. Denn zum Begriff des Nävus gehört die Mosaiknatur der Hautveränderung (Happle, 1995). Daß der Storchenbiß kein Mosaikphänotyp sein kann, wird jedem Genetiker unmittelbar einleuchten. Jeder zweite Europäer trägt als Neugeborener (Enjolras und Mulliken, 2000) und auch als Erwachsener einen Unna-Fleck (van Baar et al., 1989), und betroffen sind immer dieselben medianen Areale (Glabella, Hinterhaupt, Nacken, Kreuzbeinregion). Wie in einem anderen Beitrag zu diesem Themenheft ausgeführt, gibt es noch weitere kapilläre Malformationen, die keine Nävi sind (Happle, 2006a).

Die Bezeichnung „Naevus flammeus“ ist somit unverzichtbar und kann auf keinen Fall durch „kapilläre Malformation“ ersetzt werden.

### **2. Faziale Naevi flammei spiegeln nicht die Dermatome des Trigemini wider**

Seit mehr als hundert Jahren tradieren unsere Textbücher in Bezug auf die fazialen Naevi flammei ein Dogma,

für das jede wissenschaftliche Evidenz fehlt. Die Verteilung dieser Nävi soll der kutanen Ausbreitung der drei Äste des Nervus trigeminus entsprechen (Enjolras und Mulliken, 2000; Grevelink und Mulliken, 2003), und man tut so, als sei dies das Selbstverständlichste von der Welt. Schaut man sich nun aber ohne vorgefaßte Meinung eine größere Zahl von Fotos dieser Hautanomalie an, dann zeigt sich, daß von einer Verteilung entsprechend dem ophthalmischen, maxillären oder mandibulären Trigeminasast keine Rede sein kann (Abb. 1) (Happle, 2006b).

Mit meiner abweichenden Ansicht bin ich glücklicherweise nicht ganz allein. Denselben ikonoklastischen Gedanken hat vor rund 35 Jahren auch schon Alexander (1972) geäußert.

Warum mir selbst die Unabhängigkeit vom Trigemini gut ins Konzept passen würde, will ich nicht verhehlen. Wenn alle Nävi Mosaik darstellen (Happle, 1995), dann können wir beim fazialen Naevus flammeus auf die Vorstellung einer Innervationsstörung ohne weiteres verzichten.

Wenn wir die verschiedenen archetypischen Mosaikmuster der menschlichen Haut betrachten (Happle, 1993a), dann will mir scheinen, daß die Verteilung der Naevi flammei sowohl im Gesicht als auch am übrigen Körper am ehesten einem Schachbrettmuster entspricht.

Meine Voraussage lautet: Sobald die Mosaiknatur der fazialen Naevi flam-



**Abb 2 Naevus roseus und Naevus flammeus zum Vergleich**

- (a) Naevus roseus (Beobachtung Prof. U.W. Schnyder, Zürich)  
 (b) Naevus flammeus

mei molekular bewiesen ist, wird das Trigenimus-Dogma aus unseren Lehrbüchern verschwinden.

### 3. Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom: ein unitarisches Konzept

Als Sturge-Weber-Syndrom bezeichnet man die Kombination eines fazialen Naevus flammeus mit – zumeist ipsilateralen – zentralnervösen vaskulären Anomalien oder Glaukom. Beim Klippel-Trenaunay-Syndrom<sup>1</sup> finden wir den Naevus flammeus einer Gliedmaße mit deren Riesenzwuchs kombiniert.

Unsere scholastische Tradition sieht das Sturge-Weber-Syndrom und das Klippel-Trenaunay-Syndrom als zwei verschiedene nosologische Entitäten an. Der hiervon abweichende unitarische Gedanke (Happle, 2003) müßte Genetikern eigentlich willkommen sein.

Daß sich aus der unterschiedlichen Lokalisation der kutanen und extrakutanen Anomalien unterschiedliche prognostische und therapeutische Konsequenzen ergeben, steht außer Frage.

Wenn wir aber für beide Syndrome das Mosaikkonzept als Arbeitshypothese akzeptieren, dann liegt es doch auf der Hand, daß die beiden Krankheiten ein und denselben Phänotyp darstellen (Happle, 1987). Die Namen spiegeln lediglich unterschiedliche topographische Manifestationen desselben Mosaiks wider. Selbstverständlich kann auch lediglich der Rumpf betroffen sein, und für diese

topographische Variante finden wir in der Literatur den Namen „Cobb-Syndrom“ (Fukutake et al, 1991).

Die Bezeichnung „Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom“<sup>2</sup> (Happle, 2003) ist zwar recht umständlich, würde aber zwanglos erklären, warum bei manchen Patienten beide Syndrome zusammen auftreten (Deutsch, 1976; Kiley et al., 2002); warum es mit den heutigen bildgebenden Verfahren möglich ist, bei Patienten mit Klippel-Trenaunay-Syndrom eine intrazerebrale Beteiligung festzustellen (Williams und Elster, 1992); und warum mitunter auch zusätzliche Anomalien im Sinne eines Parkes-Weber-Syndroms vorhanden sein können (Björkholm und Aschberg, 1980).

### 4. Naevus roseus, ein neuer vaskulärer Nävus

Der Naevus roseus (Abb. 2a) ist bislang als „Naevus flammeus“ subsumiert worden. Ich bin mir jedoch sicher, daß der Naevus roseus als eine eigenständige kutane Entität existiert (Happle, 2005a). Im Gegensatz zum Naevus flammeus (Abb. 2b), der von dunkelroter Farbe ist und deshalb im Englischen auch „port-wine stain“ genannt wird, ist der Naevus roseus hellrot oder blaßrosa und könnte deshalb auch als „rosé-wine stain“ bezeichnet werden.

Bei jenem vaskulären Nävus, der mit der Phacomatosis spilorosea assoziiert ist, handelt es sich ausnahmslos um einen Naevus roseus und niemals um einen Naevus flammeus (Happle, 2005b). Im Abschnitt 6 dieses Beitrags

wird die Phacomatosis spilorosea ausführlich dargestellt.

Wahrscheinlich ist der Naevus roseus mitunter auch mit der Vergrößerung einer Gliedmaße assoziiert. Dies würde bedeuten, daß es zwei verschiedene Phänotypen gibt, die man bisher als „Klippel-Trenaunay-Syndrom“ bezeichnet hat, und die man dann unterschiedlich benennen müßte. Weitere klinische Beobachtungen werden zeigen, ob diese Annahme zutrifft.

### 5. Allelische Didymosis: vaskuläre Zwillingenävi

Bei teleangiektatischen Nävi beobachten wir mitunter, daß sich ein Naevus anaemicus in unmittelbarer Nachbarschaft befindet, wobei sich die beiden vaskulären Nävi teilweise durchmischen können (Abb. 3). Die Annahme liegt nahe, daß es sich hier um eine Didymosis (*didymos* = Zwilling) handelt, wie wir sie aus Tierexperimenten (Graf, 1995) und bei Pflanzen (Abb.4) kennen (Happle et al., 1999). Da der eine Nävus durch Vasodilatation und der andere durch Vasokonstriktion gekennzeichnet ist, wird es sich wohl am ehesten um allelische Zwillingenflecken handeln (Happle, 1991). Beim Menschen steht der molekulare Beweis für dieses Konzept bislang noch aus.

### 6. Nichtallelische Didymosis: Phacomatosis spilorosea

Die Phacomatosis spilorosea (Abb. 5) ist durch das Zusammentreffen eines Naevus pilus („Kiebitz-Nävus“) vom makulösen Typ und eines Nae-



**Abb 3 Vaskuläre Didymosis**

Teleangiektatischer Nävus und Naevus anaemicus in unmittelbarer Nachbarschaft und sich teilweise durchmischend

(Beobachtung  
Dr. Elena de las Heras, Madrid)



**Abb 5 Phacomatosis spilorosea: Naevus spilus maculosus gepaart mit Naevus roseus**



**Abb 4 Allelische Didymosis bei einem Apfel**



**Abb 6 Cutis marmorata teleangiectatica congenita**

vus roseus gekennzeichnet (Happle, 2005b). Da diese beiden Nävi nicht allzu häufig sind, ist deren gemeinsames Auftreten bei ein und demselben Patienten sicherlich kein Zufall. Als eine mögliche Erklärung bietet sich das Konzept der nichtallelischen Zwillingflecken (Happle, 1999) an. Der Embryo wäre doppelt heterozygot, wobei sich die beiden Mutationen auf einem homologen Chromosomenpaar in unterschiedlicher Lokalisation gegenüberliegen. Durch eine früh auftretende postzygotische Rekombination entstünden zwei genetisch verschiedene Tochterzellen, die jeweils für eine der beiden Mutationen homozygot wären. Aus diesen beiden Zellen würden sich die zwei verschiedenen Nävi entwickeln.

Für zwei andere Typen der Phacomatosis pigmentovascularis (PPV) ist das ätiologische Konzept der nichtallelischen Didymosis ebenfalls vorgeschlagen worden (Happle 2005b). Die *Phacomatosis caesiflammea* ist durch das Zusammentreffen eines Naevus caesius (aberranter Mongolenfleck oder Naevus fuscocoeruleus [caesius = blau, blaugrau]) mit einem Naevus flammeus gekennzeichnet, während bei der *Phacomatosis caesiomarmorata* ein Naevus caesius mit Cutis marmorata teleangiectatica congenita kombiniert ist. Bei diesen beiden Typen der PPV gibt es jedoch ein klinisches Argument, das gegen die Hypothese der Zwillingflecken angeführt werden kann. Naevi caesii von erheblichem Ausmaß sind bei lateinamerikanischen oder asiatischen Neugeborenen sehr häufig vorhan-

den. Diese blaugrauen Flecken bilden sich in den ersten Lebensjahren oft spontan zurück, manchmal aber auch nicht. Es könnte sich bei der Kombination mit einem vaskulären Nävus somit auch um ein zufälliges Zusammentreffen handeln.

Für die Phacomatosis spilorosea kann dieser Einwand aber nicht gelten. Der molekulare Beweis ist allerdings bisher noch für keine Form der Didymosis beim Menschen erbracht worden.

### 7. Paradominante Vererbung der Cutis marmorata teleangiectatica congenita?

Die Cutis marmorata teleangiectatica congenita ist durch eine angeborene netzförmig verteilte Erythrozyanose mit Teleangiektasien – und später mitunter auch mit Ulzerationen – gekennzeichnet (van Lohuizen, 1922). Für manchen mag es zunächst ungewohnt erscheinen, diese Krankheit unter den vaskulären Nävi eingeordnet zu finden. Jedoch sind alle Kriterien, die eine Hautanomalie zu einem Nävus machen (Happle, 1995), hier erfüllt: Die CMTC ist eine sichtbare, umschriebene, langfristig bestehende Hautveränderung, die offenkundig ein Mosaik widerspiegelt (Abb. 6). Zugrunde liegt wahrscheinlich eine Letalmutation, die nur im Mosaikverband zusammen mit gesunden Zellen überleben kann (Happle, 1993a).

Die Hautkrankheit geht oft mit extrakutanen Anomalien einher, u.a. mit Makrozephalie („Makrozephalie-Cutis-marmorata-Syndrom“ [Clayton-

Smith et al., 1997]), Naevi flammei (paradoxaerweise im Gesicht median lokalisiert), hyper- oder hypoplastischen Gliedmaßen, Syndaktylie, Gaumenspalte, Glaukom oder geistiger Behinderung (Danarti et al., 2001). Solche zusätzlichen Defekte findet man bei ca. 70% der Patienten. Das Synonym van-Lohuizen-Syndrom verweist auf Cato van Lohuizen, eine niederländische Kinderärztin, die den Phänotyp im Jahre 1922 erstmals beschrieben hat. (Im Holländischen ist Cato ein weiblicher Vorname.)

Die CMTC tritt nahezu ausschließlich sporadisch auf, und dies ist mit der Letalgen-Theorie gut zu vereinbaren (Happle, 1993a). Nun gibt es aber auch einige Berichte über zwei oder gar mehr Betroffene innerhalb einer Familie. Manche Autoren haben deshalb einen autosomal dominanten Erbgang mit geringer Penetranz oder variabler Expression vermutet (Andreev und Pramatarov, 1979; Kurczynski, 1982; Toriello et al., 1988). Devillers et al. (1999) dachten an eine „multifaktorielle Verursachung“ oder an einen „dysmorphogenen Umweltfaktor“, um zu erklären, daß die CMTC ausnahmsweise familiär auftreten kann.

Mehr Plausibilität hat aus meiner Sicht das Konzept der paradominanten Vererbung (Happle, 1992; Danarti et al., 2001). Heterozygote Genträger sind im allgemeinen merkmalsfrei. Nur dann, wenn in einem frühen Entwicklungsstadium Allelverlust mit Ausschaltung des Wildtypallels auftritt, entsteht ein homozygoter oder

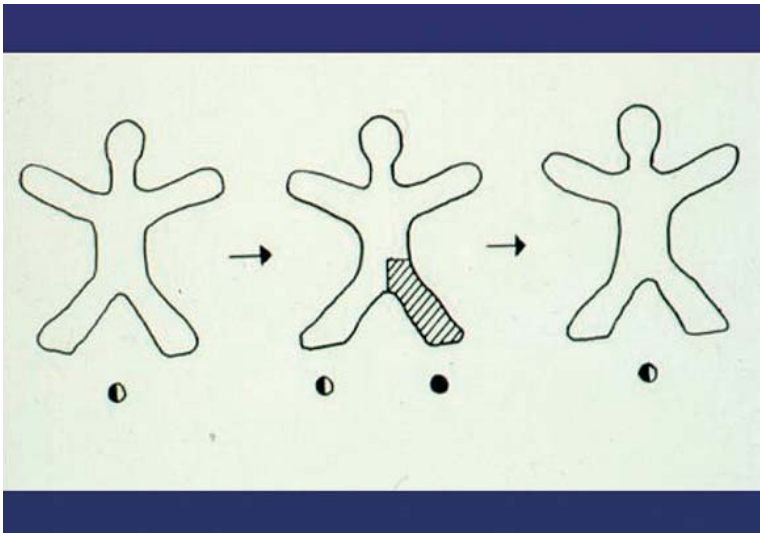


Abb 7 Paradoxie der Vererbung bei CMTC

Heterozygote sind gewöhnlich merkmalsfrei. Nur dann, wenn in einem frühen Stadium der Embryogenese das entsprechende Wildtypallel in einer Körperzelle verlorengelht, entsteht ein homozygoter oder hemizygoter Mosaikfleck.

hemizygoter Zellklon, der sich in einem Mosaikfleck manifestiert (Abb. 7). Diese Hypothese würde erklären, warum die CMTC zumeist sporadisch auftritt; warum die Patienten auch bei ausgedehntem Hautbefall praktisch immer auch gesunde Hautareale aufweisen, wie es bei einem Mosaikphänotyp zu erwarten ist; und warum die wenigen Stammbäume, in denen die Krankheit mehrmals verzeichnet ist, keinen einheitlichen Erbgang nach Mendel erkennen lassen (Hamm, 1999; Danarti 2001).

Das formalgenetische Konzept der Paradoxie war zuvor auch schon für das Klippel-Trenaunay-Syndrom vorgeschlagen worden (Happle, 1993b) und kann aus heutiger Sicht auf das Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay-Syndrom übertragen werden.

## 8. Ausblick

Auch wenn die hier vorgeschlagenen klinisch-genetischen Konzepte plausibel klingen mögen, müssen sie einstweilen als unbewiesene Annahmen betrachtet werden. Zukünftige molekulare Analysen werden zeigen, ob sie falsifiziert werden können oder sich bewähren.

Für die Erforschung der molekularen Basis vaskulärer Nävi wird es von entscheidender Bedeutung sein, daß der zu untersuchende Phänotyp exakt definiert wird. Denn mit hoher Wahrscheinlichkeit liegen den verschiedenen vaskulären Nävi unterschiedliche Genloci zugrunde. Für deren Auffinden wird es hilfreich sein, wenn wir den Begriff des vaskulären Nävus, in

dem das Mosaikkonzept anklingt, beibehalten und nicht durch das nebelhafte Modewort „kapilläre Malformation“, das alles mögliche bedeuten kann, ersetzen.

### Anmerkung

- 1) Zum Autor Trenaunay sei angemerkt, daß die Schreibweise „Trénaunay“, wie man sie oft und mitunter sogar in französischen Texten antreffen kann, falsch ist. Merke: Trenaunay gehört zu den wenigen Franzosen, die gar keinen Akzent haben!
- 2) Das Parkes-Weber-Syndrom ist im SWKT-Syndrom bereits enthalten, weil jener Weber, der dort an zweiter Stelle steht, mit Frederick Parkes Weber identisch ist. Den Namen Cobb lassen wir lieber weg, weil die neue Syndrombezeichnung ohnehin schon recht langatmig ist.

### Literatur

1. Alexander GL (1972). Sturge-Weber syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Hrsg. Handbook of Clinical Neurology, Bd. 14. American Elsevier, New York; S. 223-240.
2. Andreev VC, Pramatarov K (1979). Cutis marmorata telangiectatica congenita in two sisters. Br J Dermatol 101:345-350.
3. Baar H van, Perret C, Happle R (1989). Nuchal nevi flammei and alopecia areata. Dermatologica 179:52-53.
4. Björkholm M, Aschberg S (1980). Functional aspects on the Klippel-Trenaunay and related syndromes. Acta Derm Venereol 60:409-413.
5. Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, Tranebjaerg L, Magee A, Hennekam RCM, Mueller RF, Brueton L, Super M, Steen-Johnsen J, Donnai D (1997). Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly: a distinctive overgrowth syndrome. Clin Dysmorphol 6:291-302.
6. Devillers ACA, de Waard-van der Spek FB, Oranje AP (1999). Cutis marmorata telangiectatica congenita: clinical features in 85 patients. Arch Dermatol 135:34-38.
7. Deutsch J, Weissenbacher G, Widhalm K, Wolf G, Barsegar B (1976). Kombination von Sturge-Weber- und Klippel-Trenaunay-Syndrom. Klin Pädiatr 188:464-471.
8. Enjolras O, Mulliken JB (2000). Vascular malformations. In: Harper J, Oranje A, Prose N, Hrsg. Textbook of Pediatric Dermatology. Blackwell Science, Oxford; S. 975-996.
9. Fukutake T, Kawamura M, Moroo I, Asahina M, Hirayama K (1991). [Cobb syndrome and Klippel-Trenaunay-Weber syndrome.] Rinsho Shinkeigaku 31:275-279 (Japanisch mit englischer Zusammenfassung).
10. Graf U (1995). Analysis of the relationship between age of larvae at mutagen treatment and frequency and size of spots in the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. Experientia 51:168-173.
11. Grevelink SV, Mulliken JB (2003). Vascular anomalies and tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Hrsg. Dermatology in General Medicine, 6. Aufl. McGraw-Hill, New York; S. 1002-1009.
12. Hamm H (1999). Cutaneous mosaicism of lethal mutations. Am J Med Genet 85:342-345.
13. Happle R (1987). Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. J Am Acad Dermatol 16:899-906.
14. Happle R (1991). Allelic somatic mutations may explain vascular twin nevi. Hum Genet 86:321-322.
15. Happle R (1992). Paradoxical inheritance: a possible explanation for Becker's pigmented hairy nevus. Eur j Dermatol 2:39-40.
16. Happle R (1993a). Mosaicism in human skin: understanding the patterns and mechanisms. Arch Dermatol 129:1460-1470.
17. Happle R (1993b). Klippel-Trenaunay syndrome: is it a paradoxical trait? Br J Dermatol 128:465-466.
18. Happle R (1995). What is a nevus? A proposed definition of a common medical term. Dermatology 191:1-5.
19. Happle R (1999). Loss of heterozygosity in human skin. J Am Acad Dermatol 41:143-161.

20. Happle R (2003). Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay syndrome: what's in a name? *Eur J Dermatol* 13;223.
21. Happle R (2005a). Nevus roseus: a distinct vascular birthmark. *Eur J Dermatol* 15:231-214.
22. Happle R (2005b). Phacomatosis pigmento-vascularis revisited and reclassified. *Arch Dermatol* 141:385-388.
24. Happle R (2006a). Kapilläre Malformationen und Molekulargenetik im Jahre 2006: viel Lärm um nichts? *medgen* 18:339-341.
23. Happle R (2006b). Viewpoint 2. In: Chuong CM, Dhouailly D, Gilmore S, Forest L, Shelley WB, Stenn K, Maini P, Michon F, Parimoo S, Caudau S, Demongeot J, Zheng Y, Paus R, Happle R. What is the biological basis of pattern formation of skin lesions? *Exp Dermatol* 14:547-564.
25. Happle R, Koopman R, Mier PD (1990). Hypothesis: vascular twin naevi and somatic recombination in man. *Lancet* 335:376-378.
26. Kiley MA, Oxbury JM, Coley SC (2002). Intracranial hypertension in Sturge Weber/Klippel-Trenaunay-Weber overlap syndrome due to impairment of cerebral venous outflow. *J Clin Neurosci* 9:330-333.
27. Kurczynski TW (1982). Hereditary cutis marmorata telangiectatica congenita. *Pediatrics* 70:52-53.
28. Lohuizen CHJ van (1922). Über eine seltene angeborene Hautanomalie (Cutis marmorata telangiectatica congenita). *Acta Derm Venereol* 3:202-211.
29. Polgar A (1918). Der Friede. In: Weinzierl U, Hrsg. Alfred Polgar: Taschenspiegel. Löcker, Wien 1980; S. 59.
30. Toriello HV, Graff RG, Florentine MF, Lacina S, Moore WD (1988). Scalp and limb defects with cutis marmorata telangiectatica congenita: Adams-Oliver syndrome? *Am J Med Genet* 29:269-276.
31. Williams DW 3rd, Elster AD (1992). Cranial CT and MR in the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Am J Neuroradiol* 13:291-204.

**Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. Rudolf Happle  
 Universitäts-Hautklinik  
 Deutschhaus-Straße 9  
 35033 Marburg  
 happle@med.uni-marburg.de