

S. POURHASSAN ■ W. SANDMANN ■ (Hrsg.)

GefäÙerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

S. POURHASSAN W. SANDMANN (HRSG.)

Gefäßkrankungen im Kindes- und Jugendalter

MIT 99 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN
IN 187 EINZELDARSTELLUNGEN UND 35 TABELLEN

 Springer

Dr. med. SIAMAK POURHASSAN
Klosterstraße 12 (Kleiner Markt)
46145 Oberhausen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. WILHELM SANDMANN
Klinik für Gefäßchirurgie
St. Bernhard-Hospital Kamp-Lintfort
Bürgermeister-Schmelzing-Straße 90
47475 Kamp-Lintfort

ISBN 978-3-7985-1759-2 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der
Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten
sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin

Springer-Verlag GmbH, ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
springer.de

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Redaktion: Dr. Annette Gasser Herstellung: Klemens Schwind
Umschlagabbildung: Felix Reza Pourhassan (5 Jahre)
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg
Satz: K + V Fotosatz GmbH, Beerfelden
Druck und Bindung: Stürtz GmbH, Würzburg

SPIN 12029600

85/7231-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

■ Vorwort

Von dem griechischen Philosophen Heraklit stammt der Satz: „Der Krieg ist der Vater aller Dinge.“ Für die Entstehung dieses Buches gilt im übertragenen Sinne: „Komplikationen und Misserfolge bilden die Motivation für Verbesserungen und Fortschritte.“ Vor genau 35 Jahren operierte ich an der hiesigen Düsseldorfer Universitätsklinik im Rahmen meiner Ausbildung ein 2 ½-jähriges Mädchen an einem Leistenbruch. Ein assistierender Oberarzt hielt mir damals eine bandförmige Struktur, gefasst mit 2 Pinzetten, zur Durchtrennung hin, und auf meine Frage, um was es sich denn dabei handele, erhielt ich die Antwort: „Das Ligamentum rotundum“. Tatsächlich war es jedoch die A. femoralis communis, und es entstand Aufregung und Panik: Erstens war der mit der Gefäßchirurgie bestens vertraute Pionier derselben, mein verehrter Lehrer Prof. Dr. med. Karl Kremer, urlaubsbedingt ortsabwesend, und zweitens schlugen alle Versuche der durchaus in Gefäßchirurgie erfahrenen Oberärzte bei der Rekonstruktion – End-zu-End-Anastomose, Thrombektomie und wiederholte End-zu-End-Anastomose, Veneninterposition, Thrombektomie und Erneuerung der Veneninterposition etc. – fehl.

Die Ursache für den Misserfolg erklärt sich durch die Anwendung gefäßchirurgischer Techniken, welche beim Erwachsenen zwar zum Ziel führen können, beim Kind jedoch nicht die speziellen Reaktionen des unausgereiften Gefäßsystems berücksichtigen. (Ich habe dieses Mädchen im Alter von 9 Jahren anlässlich der Nachuntersuchung iatrogen entstandener Gefäßverletzungen wiedergesehen, und trotz dieses Vorfalls suchte mich die Patientin 25 Jahre später noch einmal auf. Da mein Interesse an kindlichen Gefäßerkrankungen inzwischen bekannt geworden war, wollte sie meinen Rat bezüglich einer doch noch möglichen Gefäßrekonstruktion aufgrund der mittlerweile bei ihr eingetretenen Beinlängenverkürzung.)

Gefäßerkrankungen im Kindesalter sind glücklicherweise selten, erzeugen aber eine gewisse Hilflosigkeit bei Eltern und den mit Kindern befassten Ärzten, da diese dann auf fachspezi-

fischen Rat angewiesen sind. Die Erklärung für die immer wieder vorkommende Einstufung von „Inoperabilität“ bzw. für Misserfolge findet sich darin, dass häufig entweder aus der Gefäßchirurgie am Erwachsenen entlehnte Therapieprinzipien empfohlen bzw. angewendet werden, welche das noch nicht abgeschlossene Wachstum im kindlichen Organismus ignorieren, oder aber weniger invasive Maßnahmen – z. B. Ballondilatation und Stenteinlage – zur Behandlung von dysplastischen sowie iatrogen verursachten Stenosen und Verschlüssen zum Einsatz kommen. Damit soll dem Kind nicht zuviel zugemutet werden, letztendlich aber ist damit weder eine kurative noch eine dauerhafte Lösung geschaffen.

Vor diesem Hintergrund erschien es uns angebracht, die Beiträge, welche aus unserer *Vaskulär Synoptischen Konferenz (VASYNKON)* zum Thema „Kindliche Gefäßerkrankungen“ hervorgegangen sind, in Buchform vorzulegen, damit im Bedarfsfalle Ratschläge und Empfehlungen von Fachleuten zu diesem Thema vorhanden sind.

Damit schließen wir eine auffällige Lücke im deutschsprachigen Schrifttum, welche derzeit allerdings gleichermaßen auch in der internationalen Literatur klafft. Natürlich ist das Buch in diesem Zusammenhang auch eine Plattform für die Präsentation eigener operativer Erfahrungen, welche an mehr als 300 Kindern mit Gefäßerkrankungen im Laufe der Jahre gewonnen wurden und zeigen, dass die Herstellung einer normalen Gefäßanatomie vor dem Hintergrund von Gefäßdysplasien, seien diese nun stenosierender oder aneurysmatischer Art, genauso möglich geworden ist wie die Korrektur von traumatisch oder iatrogen entstandenen Gefäßläsionen.

Im Rahmen unserer fortgesetzten Bemühungen um die Behandlung von Kindern mit Gefäßerkrankungen sind wir jederzeit auch offen für Mitteilungen aus der Leserschaft etwa zu unkonventionellen Therapieverfahren oder neuen genetischen Erkenntnissen.

Wir danken dem Steinkopff Verlag und seinen Mitarbeitern sehr für die freundliche Aufnahme unseres Vorschlags und die Beratung, aber auch für den Impetus, die Idee dieses Buches in die Praxis umzusetzen. Wir hoffen, dass damit ein guter Ratgeber zur Verfügung steht – mögen Ärzte wie Patienten davon profitieren können.

Düsseldorf, im Dezember 2009

WILHELM SANDMANN

■ Inhaltsverzeichnis

■ Embryologie des Blutgefäßsystems	1
J. MÄNNER	
■ Hämangiome und vaskuläre Fehlbildungen – genetische Grundlagen	10
A. S. QUANTE, T. O. GOECKE	
■ Genetische Grundlagen des Marfan Syndroms und verwandter Krankheitsbilder	17
A. S. QUANTE, T. O. GOECKE	
■ Vaskulitiden bei Kindern und Jugendlichen	20
T. NIEHUES, O. SANDER	
■ Raynaud-Phänomen Klinik, Diagnostik und Therapie	38
C. FAHRIG	
■ Kawasaki-Syndrom	43
K. G. SCHMIDT	
■ Therapieoptionen bei kindlichen arteriellen Aneurysmen	55
W. SANDMANN, S. POURHASSAN	
■ Therapie von kongenitalen vaskulären Malformationen .	70
D. A. LOOSE	
■ Differenzialtherapie von Hämangiomen	92
R. GRANTZOW	
■ Fehlbildungen der V. cava inferior – Therapie	97
M. PILLNY, W. SANDMANN, B. TEKATH, W. HEINEN, S. LEHMANN, R. B. ZOTZ, H. MEYER	

■ Thrombosen im Kindesalter	108
U. NOWAK-GÖTTL, C. HELLER, R. KNÖFLER, A. E. KULOZIK, A. KOSCH, K. KURNIK, W. MUNTEAN, R. SCHOBESS, W. STREIF, B. ZIEGER	
■ Infantile Arterienkalzifikation Angeborener Defekt im extrazellulären Pyrophosphatstoffwechsel	127
F. RUTSCH	
■ Gefäßveränderungen bei Stoffwechselerkrankungen im Kindes- und Jugendalter	136
T. REINEHR	
■ Hypertonie im Kindesalter	147
W. RAUH	
■ Operative Therapie der Aortenisthmusstenose	161
B. KORBMACHER, E. GAMS	
■ Abdominelle Koarktation und Nierenarterienstenose im Kindesalter	170
A. HEUSCH, A. VOICULESCU	
■ Möglichkeiten und Indikation der rekonstruktiven Gefäßchirurgie zur Behebung angeborener und/oder erworbener Stenosen und Verschlüsse des Gefäßsystems im Kindesalter	182
W. SANDMANN, S. POURHASSAN	
■ Coarctatio abdominalis und renovaskulärer Hypertonus im Kindesalter Endovaskuläre Therapieverfahren bei Gefäßerkrankungen im Kindesalter	245
H. BERGER	
■ Urämische Vaskulopathie im Kindesalter	250
U. QUERFELD	
■ Gefäßveränderungen nach Nierentransplantation im Kindesalter	257
P. F. HOYER, B. KRANZ, U. VESTER	
■ Verletzungen mit Gefäßbeteiligung im Kindesalter	265
C. PROBST, F. HILDEBRAND, C. KRETTEK	
■ Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V.	270
■ Sachverzeichnis	272

■ Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med.
HERMANN BERGER
Abteilung für
Interventionelle Radiologie
Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität
Ismaninger Straße 22
81675 München

Dr. med. CLEMENS FAHRIG
Ev. Krankenhaus Hubertus
Klinik für Innere Medizin
Gefäßzentrum
Spanische Allee 10–14
14129 Berlin

Prof. Dr. med.
RAINER GRANTZOW
Kinderchirurgische Klinik
und Poliklinik im Dr. von
Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität
Lindwurmstraße 4
80337 München

PD Dr. med. ANDREAS HEUSCH
Kinderkardiologie
und -pneumologie
Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin
Helios Klinikum Wuppertal
Standort Barmen
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

Prof. Dr. med. PETER F. HOYER
Klinik für Kinderheilkunde II
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Prof. Dr. med.
BERNHARD KORBMACHER
Klinik für Thorax-
und Kardiovaskularchirurgie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. DIRK A. LOOSE
Facharztklinik Hamburg
Martinistraße 78
20251 Hamburg

PD Dr. med. JÖRG MÄNNER
Abteilung für Anatomie
und Embryologie
Zentrum Anatomie
Universität Göttingen
Kreuzberggring 36
37075 Göttingen

Prof. Dr. med. TIM NIEHUES
Zentrum für Kinder-
und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld

Prof. Dr. med.
ULRIKE NOWAK-GÖTTL
Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Westfälische Wilhelms-
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Dr. med. MICHAEL PILLNY
Abteilung für Gefäßchirurgie
Elisabeth-Krankenhaus
Röntgenstrasse 10
45661 Recklinghausen

Dr. med. SIAMAK POURHASSAN
Klosterstraße 12 (Kleiner Markt)
46145 Oberhausen

Dr. med. CHRISTIAN PROBST
Medizinische Hochschule
Hannover
Unfallchirurgische Klinik
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Dr. med. ANNE QUANTE
629 West 115th Street #4A
New York, NY 10025
USA

Prof. Dr. med. UWE QUERFELD
Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt Nephrologie
Campus Virchow Klinikum
Mittelallee 8
13353 Berlin

Prof. Dr. med. WOLFGANG RAUH
Abteilung für Kinder-
und Jugendmedizin
Krankenanstalt Mutterhaus
der Borromäerinnen
Feldstraße 16
54290 Trier

PD Dr. med. THOMAS REINEHR
Vestische Kinder-
und Jugendklinik Datteln
Universität Witten-Herdecke
Dr. Friedrich-Steiner Straße 5
45711 Datteln

PD Dr. med. FRANK RUTSCH
Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Prof. Dr. med. Dr. h.c.
WILHELM SANDMANN
Klinik für Gefäßchirurgie
und Nierentransplantation
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
seit 01.10. 2009
Klinik für Gefäßchirurgie
St. Bernhard-Hospital
Kamp-Lintfort
Bürgermeister-Schmelzing-
Straße 90
47475 Kamp-Lintfort

Prof. Dr. med.
KLAUS G. SCHMIDT
Klinik für Kinderkardiologie
und Pneumologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

■ Embryologie des Blutgefäßsystems

J. MÄNNER

Einleitung

Das Herz-Kreislauf-System ist das erste seine definitiven Funktionen erfüllende Organsystem des menschlichen Embryos. Im Gegensatz zum reifen Herz-Kreislauf-System handelt es sich beim embryonalen und fetalen Herz-Kreislauf-System nicht um ein über die Zeit morphologisch scheinbar stabiles, d.h. um ein im Anschluss an seine Etablierung allenfalls geringfügigen morphologischen und funktionellen Veränderungen unterworfenen System, sondern um ein Organsystem, dessen Gestalt und Physiologie sich parallel zu den tief greifenden gestaltlichen und physiologischen Veränderungen des embryonalen Gesamtorganismus permanent ändert. Um Einblicke in die Komplexität und Dynamik der Entwicklung des embryonalen Gefäßsystems zu ermöglichen, sollte sich eine Darstellung dieser Entwicklung nicht allein auf die Beschreibung zeitlich definierter anatomischer Ist-Zustände beschränken, sondern die diesen Ist-Zuständen zugrunde liegenden Entwicklungsprozesse herausarbeiten.

Ziel des vorliegenden Beitrags ist es, den außerhalb der Entwicklungsbiologie stehenden Leser mit den grundlegenden entwicklungsbiologischen Prozessen vertraut zu machen, die zur Ausbildung des normalen postnatalen Phänotyps des Blutgefäßsystems führen. Hierbei wurde bewusst auf eine detaillierte Darstellung des derzeitigen Kenntnisstands der molekularbiologischen Grundlagen dieser Prozesse verzichtet. Der hieran interessierte Leser sei auf eine Vielzahl exzellenter Übersichtsartikel verwiesen [6, 19].

Mechanismen der Gefäßbildung

Die Wand embryonaler Gefäßanlagen und der daraus hervorgehenden Blutgefäße (Arterien, Venen und Kapillaren) besteht lange lediglich aus einer Endothelschicht [28]. Embryonale Arterien und Venen ähneln somit in ihrem Wandbau den Kapillaren des reifen Organismus.

Die Neubildung endothelialer Gefäßanlagen erfolgt im Mesenchym und dürfte zu einem erheblichen Teil durch epigenetische Faktoren, wie dem lokalen Sauerstoffgehalt und pH-Wert des Gewebes, beeinflusst sein. Sie beginnt mit der Bildung disseminierter, knötchenförmiger Zellaggregate aus mesenchymalen Zellen (Abb. 1a). Im extraembryonalen Mesenchym des Dottersacks enthalten derartige „vaskulogene“ Zellaggregate sowohl hämatogene (Hämozytoblasten) als auch endotheliale (Angioblasten) Vorläuferzellen [7, 22, 23], während sie im intraembryonalen Mesenchym lediglich endotheliale Vorläuferzellen enthalten sollen [6].

Im weiteren Verlauf der Entwicklung wandeln sich die vaskulogenen Zellaggregate in zystische, von einem Endothel begrenzte Gefäßanlagen um (Abb. 1b), die aufgrund ihrer zunächst noch disseminierten Lage im Mesenchym als Blut- (mit Blutzellen enthaltendem Lumen) oder Gefäßinseln (ohne Blutzellen) bezeichnet werden [7, 22, 23]. Die aus den vaskulogenen Zellaggregaten hervorgegangenen Blut- bzw. Gefäßinseln wachsen in die Länge und gehen Verbindungen miteinander ein. Hierdurch entstehen primitive, zunächst noch nicht durchblutete endotheliale Gefäßplexus, die den kapillaren Gefäßplexus des reifen Kreislaufsystems ähneln (Abb. 1c). Laut neueren molekularbiologischen Daten lassen sich bereits in derartigen Gefäßplexus lokal voneinander getrennte arterielle und venöse Endothelzellpopulationen unterscheiden, es ist jedoch noch offen, welche Faktoren für eine derartig frühe Spezifizierung von arteriellen und venösen Endothelien verantwortlich sind [6, 19].

Rein visuell lässt sich in diesen primitiven Gefäßplexus noch keine strukturelle oder funktionelle Differenzierung in arterielle, venöse und kapillare Bereiche erkennen (Abb. 2a). Dies ändert sich jedoch, sobald ein derartiger Gefäßplexus Anschluss an bereits durchblutete Teile des Herz-Kreislauf-Systems bekommt. Durchblutete Gefäßplexus durchlaufen Umbauprozesse, die zur Ausbildung visuell erkennbarer arterieller und venöser

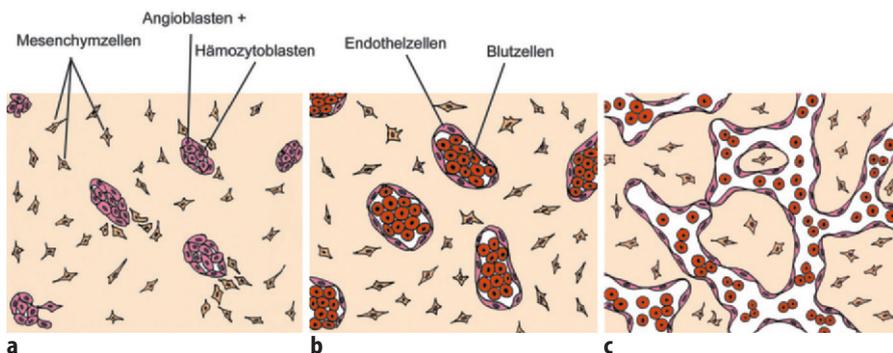


Abb. 1a–c. Vaskulogenese. **a** Bildung vaskulogener Zellaggregate aus Mesenchymzellen. **b** Umwandlung von vaskulogenen Zellaggregaten in Blut- bzw. Gefäßinseln. **c** Bildung eines primitiven Gefäßplexus durch Vereinigung von Blut- bzw. Gefäßinseln

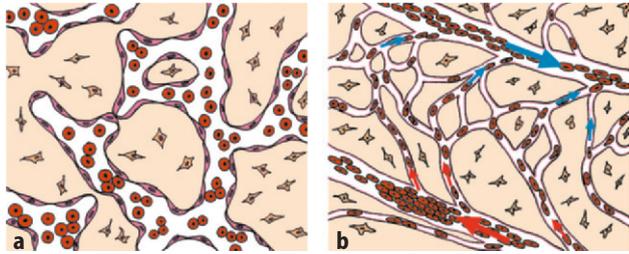


Abb. 2 a, b. Remodelling. Entstehung eines primitiven durchbluteten Gefäßsystems (**b**, rote Pfeile arterielle Seite, blaue Pfeile venöse Seite) durch Umbau (Remodelling) eines primitiven Gefäßplexus (**a**)

Gefäßbäume mit dazwischen geschaltetem Kapillarbett führen, wobei sich Arterien und Venen nicht aufgrund ihrer Struktur, sondern lediglich aufgrund ihrer Topographie oder der Richtung des in ihnen zu beobachtenden Blutstroms identifizieren lassen (Abb. 2 b).

Experimentelle Studien an Hühnerembryonen haben gezeigt, dass die als *Remodelling* bezeichneten Umbauprozesse ausbleiben, wenn ein primitiver Gefäßplexus nicht durchblutet wird [12, 15]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich die oben genannte initiale Spezifizierung von arteriellen und venösen Endothelien unter experimentell veränderten Strömungsmustern ändern kann [12]. Das Remodelling endothelialer Gefäßplexus dürfte somit zu einem Großteil von hämodynamischen Faktoren abhängen.

Die oben beschriebene Bildung primitiver endothelialer Gefäßplexus aus mesenchymalen Angioblasten wird heute allgemein mit dem Terminus *Vaskulogenese* gekennzeichnet [20, 21]. Die Vaskularisierung embryonaler und extraembryonaler Gewebe (Chorion/Plazenta und Dottersack) kommt jedoch nicht ausschließlich durch Vaskulogenese zustande. Im Anschluss an die Bildung primitiver Gefäßplexus erfolgt sie zu einem erheblichen Teil auch über die Bildung von endothelialen Gefäßsprossen, die von bereits bestehenden Gefäßen auswachsen (Abb. 3 a–c) [10], was heute allgemein mit dem Terminus *Angiogenese* gekennzeichnet wird [20, 21].

Das Verzweigungsmuster des aus dem Remodelling von primitiven endothelialen Gefäßplexus hervorgegangenen Blutgefäßsystems ist das Ergebnis eines Zusammenspiels von genetischen und epigenetischen Faktoren (z. B. Sauerstoffgehalt, Hämodynamik, Struktur des umgebenden Gewebes). Wie bereits erwähnt, ist das initial etablierte Verzweigungsmuster der embryonalen Blutgefäße keine feststehende Größe. Entsprechend den sich ständig ändernden genetischen (Genexpressionsmustern) und epigenetischen Verhältnissen im Embryo unterliegt dessen Blutgefäßsystem einem kontinuierlichen Umbau und Wachstum. Dies wird durch die primär endotheliale Wandstruktur seiner Gefäße begünstigt. Mit zunehmender Größe des Embryos und dem damit einhergehenden Anstieg verschiedener hämodynamischer Parameter kann die Integrität der arteriellen und venösen Gefäßabschnitte durch rein endotheliale Wände nicht mehr aufrechterhalten wer-

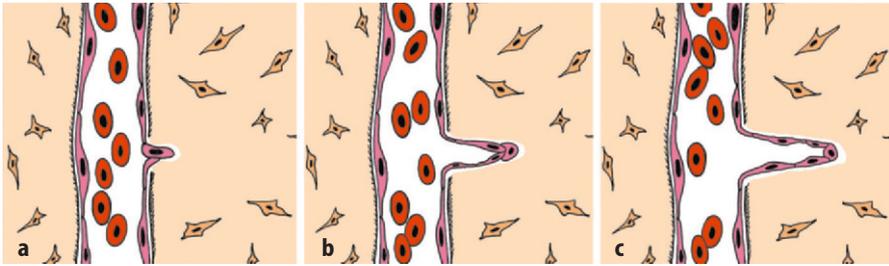


Abb. 3 a–c. Angiogenese. Entstehung von neuen endothelialen Gefäßen durch Aussprossung von bereits vorhandenen Gefäßen

den. Die Gefäßwände erhalten zu diesem Zeitpunkt Verstärkung durch die Rekrutierung von Glattmuskelzellen und Fibroblasten sowie die Synthese von extrazellulären Matrixkomponenten wie Elastin und Kollagen [8]. Hierdurch entsteht der vielschichtige Wandbau reifer Arterien und Venen. Dessen Aufbau beginnt an der ventralen Wand der dorsalen Aorten und in den herznahen Gefäßen und schreitet von hieraus in die Peripherie fort. Diese Tatsache und eine Vielzahl experimentaler Daten legen nahe, dass die Rekrutierung von Gefäßmuskelzellen und der Aufbau einer vielschichtigen Gefäßwand stark von hämodynamischen Faktoren beeinflusst werden [8].

Über die Herkunft der Gefäßmuskelzellen ist derzeit noch relativ wenig bekannt. Ursprünglich wurde angenommen, dass sie generell aus dem die endothelialen Gefäße umgebenden örtlichen Mesenchym rekrutiert werden. Laut neueren embryologischen Daten ist dies nicht überall der Fall. So konnte z. B. gezeigt werden, dass die Gefäßmuskulatur der Aorta ascendens und des Truncus pulmonalis sowie der aus den Pharyngealbogenarterien hervorgehenden Arterien nicht aus den ortsständigen Mesodermzellen der embryonalen Kopf-/Halsregion, sondern aus Zellen der kranialen Neuralleiste stammt [1, 9, 11]. Die Muskulatur der Koronargefäße und der Gefäße des Darms scheint zum überwiegenden Teil aus dem Mesothel des embryonalen Epikards bzw. des viszeralen Peritoneums zu stammen [5, 16, 27]. Bisher konnte nicht geklärt werden, ob die genannten lokalen Unterschiede in der embryonalen Herkunft der Gefäßmuskulatur spezifische physiologische oder pathophysiologische Relevanzen besitzen.

Zeitlicher und räumlicher Ablauf der frühembryonalen Gefäßentwicklung

Die Entwicklung des menschlichen Herz-Kreislauf-Systems beginnt gegen Ende der 2. Entwicklungswoche (4. gynäkologische Schwangerschaftswoche) mit der Bildung extraembryonaler Gefäßanlagen im Mesenchym des Dotter-

sacks, des Chorions und des Haftstiels. Die Bildung intraembryonaler Blutgefäße erfolgt im intraembryonalen Mesenchym und beginnt somit erst mit der Bildung des Mesoderms in der 3. Entwicklungswoche (5. SSW). Die intraembryonale Gefäßbildung erfolgt initial, ähnlich wie im Dottersack, in enger topographischer Beziehung zum Endoderm, d.h. im viszeralen Teil des Seitenplattenmesoderms. Die dem Ektoderm anliegenden Teile des Seitenplattenmesoderms sollen nur geringe angiogene Potenzen besitzen [2]. Die Gefäßbildung im viszeralen Teil des Seitenplattenmesoderms beginnt in der Peripherie der Keimscheibe und schreitet von dort nach medial fort. Der dabei entstehende Gefäßplexus wird als primitiver viszeraler Gefäßplexus bezeichnet. Aus seinen medialen, am Übergang zum intermediären Mesoderm gelegenen Anteilen bilden sich bereits vor dem Einsetzen der Blutzirkulation die parallel zur Körperlängsachse verlaufenden paarigen dorsalen Aorten, die an ihren kaudalen Enden über die paarigen Nabelarterien Anschluss an das extraembryonale Gefäßnetz des Haftstiels und Chorions und an ihren kranialen Enden über das erste Pharyngealbogenarterienpaar (fälschlicherweise oft als „Kiemenbogenarterien“ bezeichnet) Anschluss an den arteriellen Pol des sich entwickelnden Herzens erhalten. Die lateral von den paarigen Aorten gelegenen Anteile des primitiven viszeralen Gefäßplexus stehen in Verbindung mit dem extraembryonalen Gefäßnetz des Dottersacks.

Das paarige viszerale Seitenplattenmesoderm liefert nicht nur die Endothelien für den oben genannten viszeralen Gefäßplexus, sondern auch das Endo- und Myokard des frühembryonalen Herzens. Diese, im Allgemeinen als Herzfelder bezeichneten Bereiche des rechten und linken Seitenplattenmesoderms werden in der 3. Entwicklungswoche (5. SSW) unter dem Einfluss des Endoderms und axialer Strukturen (Neuralrohr und Chorda dorsalis) in der kranialen Hälfte der Keimscheibe spezifiziert und determiniert (für eine aktuelle Übersicht s. Männer [14]). Die kranialen Enden der anfangs voneinander getrennten rechten und linken Herzfelder vereinigen sich rostral der späteren Bukkopharyngealmembran in der Mittellinie, wodurch ein hufeisenförmiges Areal entsteht. Durch Spaltbildung innerhalb dieses Mesodermbereichs entsteht die primitive Perikardhöhle. Das dem Endoderm anliegende Epithel der primitiven Perikardhöhle (viszerales Mesoderm) liefert das Myokard des zukünftigen Herzschauchs, das der Körperwand anliegende Epithel (parietales Mesoderm) das perikardiale Serosaepithel. Durch die Bildung des Vorderdarms und die gleichzeitig erfolgende Abfaltung und Krümmung des Embryos kommt es zur Vereinigung der bisher noch getrennten Abschnitte des rechten und linken Herzfelds in der Körpermitte ventral vom Vorderdarm. Hierdurch entsteht eine zunächst schlauchförmige Herzanlage, deren äußere Wand aus primitivem Myokard besteht. Entgegen einer häufig in Lehrbüchern zu findenden Darstellung [17, 24] kommt das Lumen des embryonalen Herzschauchs beim Menschen und vielen anderen Wirbeltieren nicht durch die Fusion bereits vorhandener paariger Endothelröhren zustande, sondern vielmehr über die Bildung eines lokalen endokardialen Gefäßplexus aus anfänglich voneinan-

der isolierten Gefäßinseln und ist von Anfang an als ein in der Medianebene gelegener unpaarer Gefäßschlauch zu erkennen [3, 4, 25, 26].

Das kranial gelegene arterielle Ende des endokardialen Gefäßschlauchs erhält über den so genannten Saccus aorticus und das erste Pharyngealbogenarterienpaar Anschluss an die bereits beschriebenen paarigen dorsalen Aorten. Das kaudal gelegene venöse Ende des endokardialen Gefäßschlauchs schließt über paarige Venenstämme, die so genannten Sinushörner, an den oben genannten viszeralen Gefäßplexus (paarige Dottervenen) und an das extraembryonale Gefäßsystem des Haftstiels und Chorions (paarige Nabelvenen) an. Später folgt der Anschluss über paarige Vv. cardinales communes (Ductus Cuvieri) an die Körpervenen des Embryos (Vv. cardinales anteriores und posteriores).

Mit der Bildung eines primitiven Herzschauchs und dem Anschluss seiner kaudalen und kranialen Enden an das primitive Blutgefäßsystem sind die strukturellen Voraussetzungen für eine funktionierende Blutzirkulation bereits gegen Ende der 3. Entwicklungswoche (5. SSW) vorhanden. Häodynamisch wirksame Herzaktionen beginnen zu Anfang der 4. Entwicklungswoche (6. SSW). Das schlauchförmige Herz zeigt peristaltoide Kontraktionswellen, die an seinem venösen Ende beginnen und in Richtung des arteriellen Endes über den Herzschauch laufen. Die Etablierung einer suffizienten Blutzirkulation ist eine entscheidende Voraussetzung für die weitere Entwicklung des Embryos und seines Gefäßsystems.

Asymmetrischer Umbau und Unterteilung in systemische und pulmonale Strombahnen

Ursprünglich werden sowohl die arterielle als auch die venöse Seite des embryonalen Blutgefäßsystems bilateral symmetrisch angelegt, und es ist noch keine Teilung in die 2 hintereinander geschalteten systemischen und pulmonalen Kreisläufe vorhanden. Dies ändert sich im Lauf der weiteren Entwicklung: Sowohl das arterielle als auch das venöse Gefäßbett erfahren ab der 5. Entwicklungswoche (7. SSW) Umgestaltungen, in deren Folge die ursprüngliche bilaterale Symmetrie zugunsten einer rechts- oder linksseitigen Dominanz stellenweise verloren geht. Der bilateral asymmetrische Umbau des kardiovaskulären Systems und die Unterteilung in systemische und pulmonale Strombahnen sind auf der venösen Seite eng miteinander verknüpft. Am venösen Pol des Herzens erfolgt die Unterteilung in systemische und pulmonalvenöse Strombahnen senkrecht zur Rechts-links-Achse des Körpers. Der ursprünglich ungeteilte Vorhof des embryonalen Herzschauchs wird durch die Bildung des Vorhofseptums (gebildet aus Septum primum und secundum) in einen rechten und linken Vorhof geteilt. Das gemeinsame Mündungssegment der embryonalen Körpervenen, der so genannte Sinus venosus, behält seine Verbindung zum rechten und verliert

seinen Anschluss an den linken Vorhof, während die Lungenvenen eine dauerhafte Verbindung lediglich zum linken Vorhof etablieren. Die Körpervenen des Embryos durchlaufen einen Umbauprozess, der die geschilderte Rechtsverlagerung des Sinus venosus widerspiegelt. Bekanntermaßen bleiben die systemische und pulmonalvenöse Strombahn trotz der eben geschilderten Vorgänge während des gesamten vorgeburtlichen Lebens auf Vorhofebene direkt miteinander verbunden. Der kulissenartige Aufbau des Vorhofseptums aus 2 unvollständigen Septen – dem Septum primum und secundum –, ermöglicht es, dass ein Teil des in den rechten Vorhof strömenden Bluts entsprechend den pränatalen Druckverhältnissen über den zwischen Septum secundum und primum gelegenen Spaltraum in den linken Vorhof gelangt und somit den Lungenkreislauf umgeht.

Auf der arteriellen Seite des embryonalen Gefäßsystems sind v.a. die herznahen Pharyngealbogenarterien und die dorsalen Aorten von einem bilateral asymmetrischen Umbau betroffen. Dieser aus den embryologischen Lehrbüchern bekannte Prozess trägt allerdings nicht entscheidend zur Trennung von systemischer und pulmonalarterieller Strombahn bei. Am arteriellen Pol des embryonalen Herzens erfolgt die Trennung der beiden Strombahnen nämlich nicht senkrecht zur Rechts-links-Achse, sondern quer zur kraniokaudalen Körperachse. Der ursprünglich ungeteilte Saccus aorticus wird durch das Vorwachsen des zwischen den Abgängen des 4. und 6. Pharyngealbogenarterienpaars gelegenen Septum aortico-pulmonale in einen kranial gelegenen systemischen und einen kaudal gelegenen pulmonalen Abschnitt geteilt. Das zur pulmonalen Strombahn gehörende 6. Pharyngealbogenarterienpaar mündet, wie auch alle übrigen Pharyngealbogenarterien (1.–4.), in die zum Körperkreislauf gehörenden paarigen dorsalen Aorten. Eine vollständige Trennung des systemischen und pulmonalarteriellen Gefäßbetts hängt deshalb nicht nur von der Bildung des Septum aortico-pulmonale, sondern auch von der Unterbrechung der als Ductus arteriosus bezeichneten distalen Abschnitte der 6. Pharyngealbogenarterien ab.

Entwicklungsbiologische Studien der letzten 10 Jahre haben gezeigt, dass die Grundlagen für die bilateral asymmetrische Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems und weiterer innerer Organe bereits während der Phase der Mesodermbildung, d.h. zu Beginn der 3. Entwicklungswoche (5. SSW), gelegt werden und in hohem Maß genetisch bedingt sind. Während dieses Zeitraums erhalten die rechts und links von der Chorda dorsalis gelegenen Hälften der Keimscheibe molekulare rechts- bzw. linksseitige Identitäten. Dies erfolgt über Signalkaskaden, die sich vom Primitivknoten ausgehend über das Mesoderm ausbreiten [13, 18]. Störungen dieses Prozesses, insbesondere solche, die eine bilaterale Links- oder Rechtsseitigkeit determinieren (so genannte Isomerien), können dazu führen, dass die Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems in Richtungen geht, die zu Fehlbildungen führt, die nur schwer mit einem postnatalen Überleben vereinbar sind (z. B. Aortenbogenanomalien, Interruption der V. cava inferior, total anomale Lungenvenenfehlmündungen).

Literatur

1. Bergwerff M, Verberne ME, De Ruiter MC, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC (1998) Neural crest contribution to the developing circulatory system: implications for vascular morphology? *Circ Res* 82:221–231
2. Christ B (1990) Grundlagen der embryonalen Gefäßbildung. In: Hinrichsen KV (Hrsg) *Humanembryologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 205–211
3. De Ruiter MC, Poelmann RE, VanderPlas-de Vries, Mentink MM, Gittenberger-de Groot AC (1992) The development of the myocardium and endocardium in mouse embryos. Fusion of two heart tubes? *Anat Embryol* 185:461–473
4. De Ruiter MC, Poelmann RE, Mentink MM, Vaniperen L, Gittenberger-de Groot AC (1993) Early formation of the vascular system in quail embryos. *Anat Rec* 235:261–274
5. Dettman RW, Denetclaw W, Ordahl CP, Bristow J (1998) Common epicardial origin of coronary vascular smooth muscle, perivascular fibroblasts, and intermyocardial fibroblasts in the avian heart. *Dev Biol* 193:169–181
6. Eichmann A, Yuan L, Moyon D, Lenoble F, Pardanaud L, Breant C (2005) Vascular development: from precursor cells to branched arterial and venous networks. *Int J Dev Biol* 49:259–267
7. Evans HM (1911) Die Entwicklung des Blutgefäßsystems. In: Keibel F, Mall FP (Hrsg) *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Hirzel, Leipzig
8. Hungerford JE, Little CD (1999) Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: building a multilayered vessel wall. *J Vasc Res* 36:2–27
9. Kirby ML, Waldo KL (1995) Neural crest and cardiovascular patterning. *Circ Res* 77:211–215
10. Kurz H (2000) Physiology of angiogenesis. *J Neurooncol* 50:17–35
11. Le Lievre CS, De Douarin NM (1975) Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimeric quail and chick embryos. *J Embryol Exp Morphol* 34:125–154
12. Le Noble F, Moyon D, Pardanaud L et al (2004) Flow regulates arterial-venous differentiation in the chick embryo yolk sac. *Development* 131:361–375
13. Levin M (2005) Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. *Mech Dev* 122:3–25
14. Männer J (2006) Extracardiac tissues and the epigenetic control of myocardial development in vertebrate embryos. *Ann Anat* 188:199–212
15. Männer J, Seidl W, Steding G (1995) Formation of the cervical flexure: an experimental study on chick embryos. *Acta Anat* 152:1–10
16. Männer J, Perez-Pomares JM, Macias D, Munoz-Chapuli R (2001) The origin, formation and developmental significance of the epicardium: a review. *Cells Tissues Organs* 169:89–103
17. Moore KL, Persaud TV (1996) *Embryologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen*, 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York
18. Raya A, Belmonte JC (2004) Sequential transfer of left-right information during vertebrate embryo development. *Curr Opin Genet Dev* 14:575–581
19. Ribatti D (2006) Genetic and epigenetic mechanisms in the early development of the vascular system. *J Anat* 208:139–152
20. Risau W (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671–674
21. Risau W, Flamme I (1995) Vasculogenesis. *Ann Rev Cell Dev Biol* 11:73–91
22. Sabin FR (1917) Preliminary note on the differentiation of angioblasts and the method by which they produce blood-vessels, blood-plasma and red blood-cells as seen in the living chick. *Anat Rec* 13:199–204

23. Sabin FR (1920) Studies on the origin of blood-vessels and of red blood corpuscles as seen in the living blastoderm of chicks during the second day of incubation. *Carnegie Contrib Embryol* 272:214–262
24. Sadler TW (2003) *Medizinische Embryologie. Die menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*, 10. Aufl. Thieme, Stuttgart New York
25. Steding G, Seidl W (1990) Cardio-vaskuläres System. In: Hinrichsen KV (Hrsg) *Humanembryologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 205–294
26. Steding G, Seidl W, Kluth D, Schulze M (1980) Die Entstehung des Endokard. Untersuchungen an Hühnerembryonen. *Verh Anat Ges* 74:365–375
27. Wilm B, Ipenberg A, Hastie ND, Burch JB, Bader DM (2005) The serosal mesothelium is a major source of smooth muscle cells of the gut vasculature. *Development* 132:5317–5328
28. Wilting J, Brand-Saberi B, Kurz H, Christ B (1995) Development of the embryonic vascular system. *Cell Mol Biol Res* 41:219–232

■ Hämangiome und vaskuläre Fehlbildungen – genetische Grundlagen

A. S. QUANTE, T. O. GOECKE

Einleitung

Hämangiome und vaskuläre Fehlbildungen sind häufige Gefäßanomalien. Genetische Faktoren spielen in ihrer Pathogenese eine bedeutende Rolle. Verschiedene Gene, die mit vaskulären Fehlbildungen assoziiert sind, wurden bereits identifiziert (Tabelle 1) [21, 26].

Hämangiome

Der überwiegende Anteil an Gefäßanomalien betrifft Hämangiome (OMIM 602089). Sie sind gutartige Tumoren des Gefäßendothels. Ein Hämangiom tritt bei etwa 10–12% aller Neugeborenen im ersten Lebensjahr auf und bildet sich in 80–90% der Fälle spontan zurück. Über die genetische Grundlage von Hämangiomen ist nur wenig bekannt. Die meisten treten sporadisch auf, einige Familien mit autosomal-dominantem Erbgang wurden beschrieben. Gegenwärtig ist ein Genlocus (5q31-33) identifiziert [24].

Vaskuläre Fehlbildungen

Vaskuläre Fehlbildungen entstehen während der Embryonalentwicklung und betreffen Arterien, Kapillaren, Venen, arteriovenöse Shunts oder kombinierte Fehlbildungen. Sie sind meist bei der Geburt präsent, aber in der Regel zu diesem Zeitpunkt noch nicht klinisch manifest. Sie vergrößern sich proportional zum Körperwachstum, können aber auch durch die hormonelle Umstellung in der Pubertät oder Traumen stimuliert werden. Eine Reihe von vaskulären Fehlbildungen tritt assoziiert mit Fehlbildungssyndromen auf.

Tabelle 1. Genetische Grundlagen vaskulärer Fehlbildungen

Krankheit	Gen	Locus	Vererbungsmodus	OMIM
■ Venöse Fehlbildungen				
– Familiäre venöse Fehlbildung	<i>tie2</i>	9p21	Autosomal-dominant	# 600195, 600122
– Glomuvenöse Malformation	<i>Glomulin</i>	1p22-21	Autosomal-dominant	# 138000, 601749
– Klippel-Trenaunay-Syndrom	<i>aggf1</i>	5q13.3	Autosomal-dominant? Sporadisch?	# 149000, 608464
– Proteus-Syndrom	<i>pten</i>	10q23.31	Autosomal-dominant? Sporadisch?	# 176920, 601728
■ Kapillar-venöse Fehlbildungen				
– Zerebrale Kavernome	<i>krit1</i>	7q11.2-q21	Autosomal-dominant	# 116860, 604214
	<i>mgc4607</i>	7p13	Autosomal-dominant	# 116860, 607929
	<i>pdcd10</i>	3q26.1	Autosomal-dominant	# 116860, 609118
■ Arteriovenöse Fehlbildungen				
– Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie	<i>Endoglin</i>	9q34.1	Autosomal-dominant	# 187300, 131195
	<i>acvr11</i>	12q11-q14	Autosomal-dominant	# 187300
	?	5q31.5-32	?	?
– Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie/ juvenile Polyposis	<i>madh4</i>	18q21.1	Autosomal-dominant	# 175050, 600993
■ Kapillare Fehlbildungen				
– Naevus flammeus	<i>rasa1</i>	5q13.3	Autosomal-dominant	# 163000, 139150
■ Lymphatische Fehlbildungen				
– Hereditäres Lymphödem Typ I	<i>vegf3</i>	5q35.3	Autosomal-dominant	# 153100, 136352
– Hereditäres Lymphödem Typ II	<i>foxc2</i>	16q24.3	Autosomal-dominant	# 153200, 602402
– Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie	<i>sox18</i>	20q13.33	Autosomal-dominant, Autosomal-rezessiv	# 607823, 601618
– Anhidrotische ektoдерmale Dysplasie mit Immundefizienz, Osteopetrose und Lymphödem	<i>nemo</i>	Xq28	X-chromosomal-rezessiv	# 300301, 300248
– Cholestasis-Lymphödem-Syndrom	?	15q	Autosomal-rezessiv	# 214900

Vaskuläre Fehlbildungen werden nach Bezug auf das Gefäßsystem in venöse, arterielle, kapillare und lymphatische Fehlbildungen eingeteilt [21, 25] (Tabelle 1).

■ Venöse Fehlbildungen

Das klinische Spektrum venöser Fehlbildungen reicht von umschriebenen kutanen Formen bis zu ausgedehnten invasiven Malformationen, die in jedem Organsystem vorkommen können. Klinisch imponieren sie meist als bläuliche, weiche, kompressible Läsion ohne Überwärmung oder Pulsation [7]. Bisher konnten Veränderungen in 2 Genen (*tie2* und *Glomulin*) identifiziert werden. Aktivierungen des *tie2*-Gens [23] führen zu familiären venösen Fehlbildungen (OMIM 600195), ein Syndrom, das mit einer progressiven Bildung multipler venöser Fehlbildungen in der Haut und im Magen-Darm-Trakt einhergeht.

Veränderungen im *Glomulinen* [1] führen zu glomuvenösen Malformationen (GVM, OMIM 138000), die in der Regel druckschmerzhaft sind. Die wenigen Familien, bei denen GVM identifiziert wurden, zeigen eine autosomal-dominante Vererbung mit unvollständiger Penetranz [12].

Venöse Fehlbildungen sind Hauptbestandteil der beiden folgenden Fehlbildungssyndrome.

Klippel-Trenaunay-Syndrom

Das Klippel-Trenaunay-Syndrom (OMIM 149000) umfasst venöse und/oder kapillare Malformationen und geht mit einer Hypertrophie der betroffenen Extremität einher [15]. Nahezu alle beschriebenen Fälle waren sporadisch. Es wurden aber auch einige Familien mit autosomal-dominanter Vererbung beschrieben. Die Ursache ist bisher unklar. Bei 3 Patienten konnte eine chromosomale Veränderung [t(5;11)(q13.3;p15.1) [27]; t(8;14)(q22.3;q13) [26]; Ring Chromosom 18 [22]] identifiziert werden. Die Charakterisierung der Bruchpunkte der balancierten Translokation t(5;11)(q13.3;p15.1) führte zur Identifizierung des verantwortlichen Gens: *aggf1*, einem angiogenen Faktor [20]. Bei einigen wenigen Patienten konnte eine Veränderung im *aggf1*-Gen gefunden werden.

Proteussyndrom

Das Proteussyndrom (OMIM 176920) ist durch den Großwuchs einzelner Strukturen und durch vaskuläre Malformationen bedingt, die sowohl das venöse als auch das kapillare bzw. lymphatische Gefäßsystem betreffen können [11]. Von einem proteusartigen Syndrom spricht man, wenn bestimmte Merkmale des Proteussyndroms vorliegen, jedoch die diagnostischen Kriterien nicht erfüllt sind. In 20% der Betroffenen und in 50% der

Betroffenen eines proteusähnlichen Syndroms konnte eine Keimbahnmutation im *pten*-Gen nachgewiesen werden [6]. Bei Patienten, bei denen eine Mutation im *pten*-Gen vorliegt, muss individuell ein erhöhtes Risiko für maligne Tumorerkrankungen diskutiert werden.

■ Kapillar-venöse Fehlbildungen

Kapillar-venöse Fehlbildungen treten bevorzugt im Gehirn auf und werden als zerebrale Kavernome (OMIM 116860) bezeichnet und machen etwa 5–13% aller vaskulären Fehlbildungen im Gehirn aus. Sie sind als konnatale Fehlbildungen anzusehen, werden jedoch in der Regel erst zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr durch zerebrale Blutungen, epileptische Anfälle oder neurologische Defizite manifest. Zerebrale Kavernome kommen in bis zu 50% der Fälle gehäuft familiär vor. Der Vererbungsmodus ist autosomal-dominant, wobei die Penetranz unvollständig ist. Es konnten bis heute 3 Gene auf 3 verschiedenen Genloci bestimmt werden: Zum einen können Loss-of-Function-Mutationen des *krit1*-Gens (CCM1) bei etwa 40%, zum anderen genetische Veränderungen des *mgc4607*-Gens (CCM2) bei etwa 20% und des Weiteren Veränderungen des *pdc10*-Gens (CCM3) bei etwa 40% der familiären Formen nachgewiesen werden [3].

■ Arteriovenöse Fehlbildungen

Diese Malformationen sind durch arteriovenöse Shunts gekennzeichnet. Eine typische und gefährliche Lokalisation ist das zentrale Nervensystem: intrakranielle arteriovenöse Malformationen (OMIM 108010). Das Manifestationsalter ist sehr variabel, intrakranielle Blutungen oder epileptische Anfälle sind die häufigste Präsentationsform. Die meisten Fälle treten sporadisch auf, familiäre Prädispositionen wurden beschrieben [28].

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Bei der Osler-Rendu-Weber-Krankheit oder hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT, OMIM 187300) handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die zur Bildung von arteriovenösen Malformationen und multiplen Teleangiektasien in verschiedenen Organsystemen, mit Prädisposition von Haut, Lunge, Leber, Magen-Darm-Trakt und Gehirn führt. Die klinische Ausprägung ist altersabhängig und sehr variabel [10]. Es gibt mindestens 3 Genorte, die mit dem Krankheitsbild des Morbus Osler assoziiert sind. Bei 2 davon (9q33-34 und 12q) ist das Gen bereits bekannt: *Endoglin* [17] und *acvrl1* [16]. Bisher durchgeführte Studien zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnten keinen Unterschied zwischen Patienten mit *Endoglin*- und *acvrl1*-Mutationen feststellen [18]. Ver-

änderungen im *madh4*-Gen führen zu Morbus Osler in Kombination mit juveniler Polyposis [9]. Alle bisher identifizierten Gene kodieren für Proteine, die im TGF β -Signalweg involviert sind.

■ Kapillare Fehlbildungen

Kapillare Fehlbildungen stellen sich als kutane Gefäßektasien häufig in Form eines Naevus flammeus dar. Sie zeigen sich als rote und im Hautniveau gelegene Flecken. Der Naevus flammeus (OMIM 163000) tritt bei etwa 0,3% der Neugeborenen auf, meist sporadisch, es sind jedoch Familien mit dominanter Vererbung beschrieben. Bei Letzteren konnte bereits ein Gen identifiziert werden: *rasa1* [5].

Naevi flammei können ein Hinweis auf eine andere assoziierte vaskuläre Fehlbildung sein wie das Sturge-Weber- oder das Klippel-Trenaunay-Syndrom (s. Venöse Fehlbildungen).

Sturge-Weber-Syndrom

Das Sturge-Weber-Syndrom (OMIM 185300) beinhaltet vaskuläre Fehlbildungen an der Haut und in den Leptomeningen, die zu Epilepsie, neurologischen Anfällen und Retardierung führen können. Eine genetische Ursache konnte bisher nicht identifiziert werden [19].

■ Lymphatische Fehlbildungen

Beim hereditären Lymphödem unterscheidet man zwischen Typ I (OMIM 153100), das kongenital auftritt und durch Veränderungen im *vegfr3*-Gen [13] verursacht wird, und Typ II (OMIM 153200), das meist erst zu Beginn der Pubertät auftritt und durch Veränderungen im *foxc2*-Gen [8] hervorgerufen wird. Die Vererbung ist autosomal-dominant.

Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie

Die Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie (OMIM 607823) ist ein weiteres Syndrom, das bei der Geburt oder in der Kindheit zu einem Lymphödem führt. Es wird abhängig vom Mutationstyp sowohl dominant als auch rezessiv vererbt. Alle bisher beschriebenen Familien wiesen genetische Veränderungen im *sox18*-Gen auf [14].

Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefizienz, Osteopetrose und Lymphödem

Ein weiteres, sehr seltenes, X-chromosomal vererbtes Syndrom, das neonatal zu Lymphödemen führt, ist die anhidrotische ektodermale Dysplasie, die weiterhin mit Immundefizienz und Osteopetrose (OMIM 300301) einhergeht. Ursächlich sind genetische Veränderungen im *nemo*-Gen [4].

Cholestasis-Lymphödem-Syndrom

Auch das Cholestasis-Lymphödem-Syndrom (OMIM 214900) führt neben schwerer neonataler Cholestasis bereits im Kindesalter zu Lymphödem. Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Ein Genlocus konnte auf dem Chromosom 15q identifiziert werden [2].

Literatur

1. Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB et al (2002) Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations (“glomangiomas”). *Am J Hum Genet* 70:866–874
2. Bull LN, Roche E, Song EJ et al (2000) Mapping of the locus for cholestasis-lymphedema syndrome (Aagenaes syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 67:994–999
3. Craig HD, Gunel M, Cepeda O et al (1998) Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet* 7:1851–1858
4. Doffinger R, Smahi A, Bessia C et al (2001) X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling. *Nat Genet* 27:277–285
5. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB et al (2003) Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 73:1240–1249
6. Eng C (2003) PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 22:183–198
7. Ernemann U, Hoffmann J, Gronewaller E et al (2003) Hemangiomas and vascular malformations in the area of the head and neck. *Radiologe* 43:958–966
8. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC et al (2001) Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 10:1185–1189
9. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E et al (2004) A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 363:852–859
10. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr (1995) Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333:918–924
11. Hoeger PH, Martinez A, Maerker J et al (2004) Vascular anomalies in Proteus syndrome. *Clin Exp Dermatol* 29:222–230
12. Iqbal A, Cormack GC, Scerri G (1998) Hereditary multiple glomangiomas. *Br J Plast Surg* 51:32–37

13. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K et al (2000) Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 67:295–301
14. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D et al (2003) Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 72:1470–1478
15. Jacob AG, Driscoll DJ, Shaughnessy WJ et al (1998) Klippel-Trenaunay syndrome: spectrum and management. *Mayo Clin Proc* 73:28–36
16. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA et al (1996) Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 13:189–195
17. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW et al (1994) Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8:345–351
18. Shovlin CL, Hughes JM, Scott J et al (1997) Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet* 61:68–79
19. Sujansky E, Conradi S (1995) Outcome of Sturge-Weber syndrome in 52 adults. *Am J Med Genet* 57:35–45
20. Tian XL, Kadaba R, You SA et al (2004) Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 427:640–645
21. Tille JC, Pepper MS (2004) Hereditary vascular anomalies: new insights into their pathogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:1578–1590
22. Timur AA, Sadgephour A, Graf M et al (2004) Identification and molecular characterization of a de novo supernumerary ring chromosome 18 in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome. *Ann Hum Genet* 68:353–361
23. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd et al (1996) Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 87:1181–1190
24. Walter JW, Blei F, Anderson JL et al (1999) Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet* 82:77–83
25. Wang QK (2005) Update on the molecular genetics of vascular anomalies. *Lymph Res Biol* 3:226–233
26. Wang Q, Timur AA, Szafranski P et al (2001) Identification and molecular characterization of de novo translocation t(8;14)(q22.3;q13) associated with a vascular and tissue overgrowth syndrome. *Cytogenet Cell Genet* 95:183–188
27. Whelan AJ, Watson MS, Porter FD et al (1995) Klippel-Trenaunay-Weber syndrome associated with a 5:11 balanced translocation. *Am J Med Genet* 59:492–494
28. Yokoyama K, Asano Y, Murakawa T et al (1991) Familial occurrence of arteriovenous malformation of the brain. *J Neurosurg* 74:585–589

■ Genetische Grundlagen des Marfan-Syndroms und verwandter Krankheitsbilder

A. S. QUANTE, T. O. GOECKE

Einleitung

Das Marfan-Syndrom (MFS, OMIM 154700) ist eine der häufigsten erblichen Bindegewebeerkrankungen, das verschiedene Organsysteme, insbesondere das kardiovaskuläre, skeletale und okuläre Organsystem betrifft. 15–30% der Fälle treten sporadisch auf, 70–80% familiär. Die Diagnose wird klinisch anhand der Symptome gestellt, wenn die so genannten „Ghenter Kriterien“ erfüllt sind [3]. Die klinische Ausprägung ist sehr variabel, sowohl inter- als auch intrafamiliär, und reicht bis zu einer schweren neonatalen Form des Marfan-Syndroms [1, 12].

Genetik

■ Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt, d.h. die Veranlagung kann von Generation zu Generation und unabhängig vom Geschlecht mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an Nachkommen weitergegeben werden [5].

Die „klassische“ Form des Marfan-Syndroms ist auf Mutationen im *Fibrillinen* (*fn1*) zurückzuführen [6]. Diese sind vielzählig und über das gesamte Gen verteilt [2]. Mutationen werden bei 66% [7] bis 91% [8] der Patienten gefunden. Sie führen zu einer fehlerhaften Produktion von Fibrillin. Diese Form des Marfan-Syndroms wird als Typ 1 (MFS1) bezeichnet.

Bei mehreren Patienten, die die Ghenter-Kriterien für das Marfan-Syndrom erfüllten, konnten keine Mutationen im *Fibrillinen*, jedoch im *tgfb2*-Gen nachgewiesen werden [10]. Diese Form des Marfan-Syndroms erhielt die Bezeichnung Typ 2 (MFS2).

■ Loeys-Dietz-Syndrom

Vor kurzem wurde das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) beschrieben, das dem Marfan-Syndrom sehr ähnlich ist. Die betroffenen Patienten erfüllen nicht die Ghenter-Kriterien, weisen aber mit dem MFS überschneidende Symptome (Aortenaneurysmen und -dissektionen) und darüber hinaus gehende sehr charakteristische Krankheitszeichen auf, insbesondere Hypertelorismus, Gaumenspalte und/oder Uvula bifida und eine generalisierte arterielle Tortuosität. Bei allen beschriebenen Patienten konnte eine Mutation im *tgfbr1*- oder *tgfbr2*-Gen nachgewiesen werden [9].

■ Gemeinsamkeiten von Marfan- und Loeys-Dietz-Syndrom

Interessanterweise handelt es sich bei MFS und LDS um genetisch bedingte Syndrome, die nicht nur klinisch ein sich überlappendes Symptomenspektrum aufweisen, sondern sich auch auf molekularer Ebene überschneiden. Ursächlich sind verschiedene Gene des TGF β -Signalwegs: *Fibrillin*, *tgfbr1* und *tgfbr2*. Fibrillin reguliert die TGF β -Aktivität [11]. Im TGF β -Signalweg wurden sowohl bei Patienten mit Marfan-Syndrom als auch bei solchen mit Loeys-Dietz-Syndrom Mutationen entdeckt.

Therapeutische Bedeutung

Die molekularbiologischen Erkenntnisse bieten einen interessanten therapeutischen Ansatz. In einem Marfan-Maus-Modell konnte gezeigt werden, dass Losartan, ein Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antagonist, das TGF β antagonisiert, zu einem Rückgang der Symptome führt. Klinische Studien dazu sind bereits in der Planung [4].

Patienten, die charakteristische Zeichen des Marfan- oder des Loeys-Dietz-Syndroms aufweisen, sollten auf die Betreuung in spezialisierten Zentren hingewiesen werden.

Prinzipiell stehen genetische Testungen für die Gene *Fibrillin*, *tgfbr1* und *tgfbr2* zur Verfügung. Mit einer solchen Testung kann die Diagnose ggf. bestätigt, aber nie völlig ausgeschlossen werden. Eine prädikative Diagnostik weiterer Familienangehöriger ist nur möglich, wenn bei einem Betroffenen in der Familie eine genetische Veränderung nachgewiesen wurde. Bei Untersuchungen auf Keimbahnmutation sollten die möglichen Ergebnisse und deren Konsequenzen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer im Rahmen einer Beratung vorab dargelegt werden. Dies gilt insbesondere auch für die prädikative Diagnostik weiterer (symptomloser) Risikoträger und wenn eine pränatale Diagnostik in Betracht gezogen wird.

Literatur

1. Boileau C, Jondeau G, Mizuguchi T et al (2005) Molecular genetics of Marfan syndrome. *Curr Opin Cardiol* 20:194–200
2. Collod-Beroud G, Le Bourdelles S, Ades L et al (2003) Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat* 22:199–208
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al (1996) Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417–426
4. Habashi JP, Judge DP, Holm TM et al (2006) Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312:117–121
5. Kainulainen K, Pulkkinen L, Savolainen A et al (1990) Location on chromosome 15 of the gene defect causing Marfan syndrome. *N Engl J Med* 323:935–939
6. Lee B, Godfrey M, Vitale E et al (1991) Linkage of Marfan syndrome and a phenotypically related disorder to two different fibrillin genes. *Nature* 352:330–334
7. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I et al (2001) Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med* 161:2447–2454
8. Loeys B, De Backer J, Van Acker P et al (2004) Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat* 24:140–146
9. Loeys BL, Chen J, Neptune ER et al (2005) A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 37:275–281
10. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T et al (2004) Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 36:855–860
11. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE et al (2003) Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 33:407–411
12. Tiecke F, Katzke S, Booms P et al (2001) Classic, atypically severe and neonatal Marfan syndrome: twelve mutations and genotype-phenotype correlations in FBN1 exons 24–40. *Eur J Hum Genet* 9:13–21

■ Vaskulitiden bei Kindern und Jugendlichen

T. NIEHUES, O. SANDER

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

■ Definition

Der SLE ist eine chronisch entzündliche, bisweilen in Schüben verlaufende Autoimmunerkrankung. Neben anderen Autoimmunphänomenen wie Arthritis, Serositis, Fieber oder Zytopenien ist er auch durch Gefäßentzündungen im Rahmen von Immunkomplexen, Komplement- und Gerinnungsaktivierung gekennzeichnet. Diese kann quasi jede Stelle im Körper, typischerweise aber die Haut, Niere und das zentrale Nervensystem betreffen. Typischerweise treten antinukleäre Autoantikörper unterschiedlicher Spezifität auf, die insbesondere gegen doppelsträngige DNA gerichtet sind. Die Erkrankung ist im Kindesalter sehr selten, und Kinder und Jugendliche mit einem SLE machen weniger als 5% der Patienten in einer kinderrheumatologischen Sprechstunde aus. Die Betroffenen bedürfen einer sehr intensiven Betreuung, da schwere Komplikationen nicht selten sind. Der SLE ist bei Mädchen etwa 5-mal häufiger als bei Jungen. Kinder und Jugendliche mit afroamerikanischem, asiatischem oder spanisch-südamerikanischem ethnischen Hintergrund erkranken schwerer als kaukasische Patienten.

■ Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie

Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle, da bei eineiigen Zwillingen bis zu 58% der Paare konkordant für den SLE sind, während dies bei zweieiigen Zwillingen bei höchstens 6% der Fall ist. Zu den Genen, die für einen SLE prädisponieren, gehören die für die Komplementfaktoren C1Q, C2 und C4. Insbesondere Patienten mit einem defekten C4A-Allel entwickeln häufiger einen Lupus erythematoses. Darüber hinaus gibt es HLA-Assoziationen, insbesondere bei Patienten mit HLA B 8, HLA DR3 und HLA DQW2. Schließlich scheinen normale Allele für die Fc γ R-Rezeptoren, die auf Monozyten und Makrophagen für die Clearance von Autoantikörpern und Immunkomplexen zuständig sind, eine prädisponierende Rolle zu spie-