

Erbliche Gefäßfehlbildungen

Ute Felbor (Institut für Humangenetik, Biozentrum, Universität Würzburg),
Manfred Gessler (Institut für Physiologische Chemie I, Biozentrum, Universität Würzburg)

„*Nomenclature is the major obstacle to our understanding and management of vascular birthmarks*“ (Mulliken und Young, 1988). Der plastische Chirurg am Children's Hospital der Harvard Medical School John B. Mulliken bemüht sich seit 1982 um eine inzwischen international weit verbreitete Klassifikation von Gefäßtumoren und -malformationen (Mulliken und Glowacki, 1982). Entsprechend dieser Klassifikation werden proliferierende Hämangiome mit spontan einsetzender Involution meist vor dem 13. Lebensjahr abgegrenzt von vaskulären Malformationen, die lebenslang persistieren, häufig eine zum Wachstum des Kindes proportionale Größenzunahme aufweisen und unter Hormoneinflüssen, Traumata und Stress expandieren können. Zentrale Motivation für diese grundlegende Unterscheidung ist die Therapierelevanz. Die Wahl der Behandlungsform orientiert sich innerhalb der Gruppe der vaskulären Malformationen am Gefäßtyp (arteriovenöse, venöse, kapilläre und lymphatische) und an den Flusscharakteristika. Folglich wurden vaskuläre Malformationen in Hochfluss- und Niederfluss-Malformationen weiter unterteilt, wobei die verschiedenen anatomischen Gefäßtypen auch gemischt in vaskulären Malformationen vorkommen können. Bezüglich der kontrovers diskutierten Klassifikation von Mulliken und Glowacki sowie der Behandlungsstrategien sei an dieser Stelle auf eine übersichtliche Darstellung von Werner et al. im Deutschen Ärzteblatt (2002), die sich anschließende Diskussion (Jg. 99, Heft 27, A1911-2) und den Beitrag „Vaskuläre Nävi: Was gibt es Neues aus klinisch-genetischer Sicht?“ von Rudolf Happle in der vorliegenden Ausgabe verwiesen.

Dieser Themenband erhebt nicht den Anspruch, eine molekulare Klassifikation vaskulärer Malformationen wagen zu wollen. Über die in der Regel lokalisiert vorkommenden vaskulären Malformationen hinaus befassen sich die Übersichtsarbeiten auch mit Gefäßkrankheiten, die ganze Stromgebiete betreffen (Loeys-Dietz-Syndrom, familiäre pulmonalarterielle Hypertonie) sowie mit einer degenerativen Arteriopathie (CADASIL). Die Auswahl und

Gruppierung der Themen wurde unter Einbeziehung molekulargenetischer, biochemischer, zell- und entwicklungsbiologischer Erkenntnisse getroffen. Berücksichtigt wurden aber auch ganz pragmatische Gesichtspunkte wie die Häufigkeit der jeweiligen Erkrankung oder das Spektrum der dazugehörigen humangenetischen Diagnostikangebote im deutschsprachigen Raum.

Zum molekularen Verständnis der Vaskulo- und Angiogenese haben deutschsprachige Autoren wesentlich beigetragen (Risau, 1997; Augustin, 2003). Georg Breier erläutert zusammenfassend, wie der Prozess der Angiogenese molekular gesteuert wird. In den letzten Jahren zeigte sich, dass ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl von Liganden, Rezeptoren und Zell-Matrix-Interaktionen an der Ausbildung des ersten primitiven embryonalen Gefäßsystems beteiligt ist. Die gleichen Mechanismen sind auch am nachfolgenden Gefäßwachstum und -umbau beteiligt ebenso wie bei späteren Regenerations- und Neoangiogeneseprozessen. Mit der Nutzung dieses Wissens für antiangiogenetische Strategien in der Therapie von Tumoren und pathologischen Neovaskularisierungen hat das noch junge Forschungsfeld der vaskulären Biologie inzwischen bereits den Schritt in die Klinik getan.

In diesem komplexen Netzwerk der angiogenetischen Kontrolle finden sich immer mehr Stellglieder, deren Mutation Ursache genetisch bedingter Gefäßveränderungen sein kann. Im Mittelpunkt der nächsten drei Beiträge dieses Bandes stehen Mutationen in Rezeptor-Genen der BMP/TGF- β Signaltransduktionskaskade. Die Marfan-Typ-II-, Loeys-Dietz- und vaskulären Ehlers-Danlos-Syndrome sowie die familiäre pulmonalarterielle Hypertonie gehen mit Veränderungen im arteriellen Gefäßsystem einher. Die vaskulären Fehlbildungen beim Morbus Osler bestehen aus direkten arteriovenösen Verbindungen. Eine wichtige Erkenntnis der letzten Jahre ist, dass das extrazelluläre Matrixprotein Fibrillin-1 auch für die lokale Konzentration und die Regulation der TGF- β -Aktivierung relevant zu sein

scheint (Kaartinen und Warburton, 2003) und dass das Marfan-Syndrom nicht nur auf Mutationen eines reinen Strukturproteins beruht. Somit sind Fibrilline auch als Matrixproteine zu sehen, die die Angiogenese regulieren, ebenso wie intaktes Kollagen XVIII, das für die Regression der Vasa hyaloidea im embryonalen Auge essentiell ist und bei Defizienz zum Knobloch-Syndrom führt (Sertié et al., 2000; Stahl et al., 2005).

Die im darauf folgenden Kapitel vorgestellte familiäre Kavernomatose gehört mit einer Prävalenz von 1:2000-1:10.000 (Denier et al., 2006) zwar definitionsgemäß zu den seltenen Erkrankungen, ist bezüglich ihrer Häufigkeit jedoch mit anderen autosomal dominanten Erkrankungen wie Neurofibromatose und Chorea Huntington vergleichbar. Die angiographisch okkulten Malformationen zählen zu den venösen Niederflussläsionen nach Mulliken. Durch Mutationen in den Genen *CCM1*, *CCM2* und *CCM3* sind Kavernome inzwischen als eine unverwechselbare Krankheitsgruppe etabliert. Eine kombinierte DNA- und RNA-basierte Diagnostik, die in Deutschland erst seit 2005 angeboten wird, ermöglicht bei der familiären Kavernomatose eine Mutationsdetektionsrate von über 90%.

Auf dem Gebiet der kapillären und venösen Malformationen konnte mit der Identifizierung von Mutationen in den *TIE2*-, *RASA1*- und *Glomulin*-Genen durch die Arbeitsgruppe um Mikka Vikkula ein entscheidender Durchbruch erzielt werden. Eine wichtige Aufgabe besteht derzeit darin, die molekulargenetischen Befunde mit klinischen Beobachtungen und Klassifikationen zu einer einheitlichen und fundierten Systematik dieser Erkrankungen zusammenzuführen. Diese Probleme werden vor allem in den beiden Beiträgen von Rudolf Happle kritisch beleuchtet.

Die zu den vaskulären Malformationen zählenden und durch eine Fehlentwicklung der Lymphgefäße verursachten hereditären Lymphödeme werden in einem eigenen Beitrag von Christian Bader und Michael Detmar herausgestellt. Inaktivierende Muta-

tionen im Lymphangiogeneserezeptor VEGFR3 wurden beispielsweise in Patienten mit Nonne-Milroy-Lymphödem gefunden. Damit ist der im adulten Organismus nahezu ausschließlich im lymphatischen Endothel exprimierte VEGFR3 der einzige VEGF-Rezeptor für den bislang menschliche Keimbahnmutationen beschrieben wurden. Bei einer für das *VEGFR2*-Gen beschriebenen Missense-Mutation, die die Kinasedomäne von VEGFR2 betrifft, handelt es sich dagegen um eine somatische Veränderung, die nur im isolierten Hämangiomgewebe vorliegt (Walter et al., 2002).

Die Genetik der Hämangiome ist bis heute weitgehend unverstanden. Kapilläre Hämangiome der Netzhaut können als Manifestation des von Hippel-Lindau-Syndroms auftreten, so dass bei Erstmanifestation einer Angiomatosis retinae das Vorliegen eines von Hippel-Lindau-Syndroms durch eine molekulargenetische Untersuchung abgeklärt werden sollte. Das VHL-Protein spielt unter anderem eine wesentliche Rolle in der Regulation Hypoxie-induzierbarer Faktoren wie dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF. Zahlreiche humangenetische Labore bieten eine molekulargenetische Diagnostik an. Das von Hippel-Lindau-Syndrom wird daher in diesem Themenband stellvertretend für vaskuläre Tumoren von *Jochen Decker* thematisiert.

Abschließend wird von *Andreas Fischer* eine zerebrale, autosomal dominant vererbte, degenerative Arteriopathie (CADASIL) behandelt, die die häufigste hereditäre Ursache ischämischer Schlaganfälle ist. Eine Mutationsanalyse des *NOTCH3*-Gens wird ebenfalls von mehreren humangenetischen Laboreinrichtungen im deutschsprachigen Raum durchgeführt. Die dieser zerebrovaskulären Krankheit zugrunde liegende progressive Degeneration glatter Gefäßmuskulatur hat zu der Erkenntnis geführt, dass NOTCH-Signale nicht nur für die Embryonalentwicklung, sondern auch für die lebenslange Homöostase der Blutgefäße wichtig sind.

Literatur

Augustin HG (2003) Angiogeneseforschung – Quo vadis? *Ophthalmologie* 100:104-110.

Denier C, Labauge P, Bergametti F, Marchelli F, Riant F, Arnoult M, Maciazek J, Vicaut E, Brunereau L, Tournier-Lasserre E (2006) Genotype-phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients. *Ann Neurol*, online publiziert am 13. Oktober 2006.

Kaartinen V, Warburton D (2003) Fibrillin controls TGF- β activation. *Nat Genet* 33:331-332.

Mulliken JB, Glowacki J (1982) Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 69:412-422.

Mulliken JB, Young AE (1988) *Vascular birthmarks: Hemangiomas and malformations*. W.B. Saunders Company, Philadelphia.

Risau W (1997) Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671-674.

Stahl S, Gätzner S, Müller T, Felbor U (2005) Endostatin phenylalanines 31 and 34 define a receptor binding site. *Genes Cells* 10:929-939.

Sertié AL, Sossi V, Camargo AA, Zatz M, Brahe C, Passos-Bueno MR (2000) Collagen XVIII, containing an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth, plays a critical role in the maintenance of retinal structure and in neural tube closure (Knobloch syndrome). *Hum Mol Genet* 9:2051-2058.

Walter JW, North PE, Waner M, Mizeracki A, Blei F, Walker JWT, Reinisch JF, Marchuk DA (2002) Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma. *Genes Chromosomes Cancer* 33:295-202.

Werner JA, Bien S, Dünne AA, Seyberth H, Folz BJ, Lippert BM (2002) Fortgeschrittene extrakranielle Hämangiome und vaskuläre Malformationen. *Deutsches Ärzteblatt* 99:A188-A193.