

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Mödder

PHACE(S): Assoziation oder Syndrom?
Neue Erkenntnisse zur Pathogenese
-Eine Studie von acht Fällen-

Dissertation

zur Erlangung eines Grades des Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andrea Dancasius

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med Joachim Windolf

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. Saleh

Korreferent: Prof. Dr. Schmidt

INHALTSVERZEICHNIS

LEGENDE - BEGRIFFE, ABKÜRZUNGEN UND ZEICHEN.....	A5
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Einführung in die Problemstellung.....	1
1.2 Das PHACE(S) Syndrom.....	1
1.3 Hämangiome.....	4
1.3.1 Das infantile klassische Hämangiom.....	4
1.3.2 Weitere gutartige vaskuläre Tumoren.....	5
1.4 Bildung der zervikofazialen Hämangiome.....	5
1.5 Physiopathologie der Angiogenese.....	6
2 ZIELSETZUNG.....	8
3 MATERIAL UND METHODEN.....	9
3.1 Studienart und Patientenkollektiv.....	9
3.2 Durchgeführte Untersuchungen.....	9
3.2.1 Klinische Untersuchungen.....	9
3.2.2 Bildgebende Untersuchungen.....	10
3.2.3 Mikroskopische und histochemische Untersuchungen.....	11
4 ERGEBNISSE.....	12
4.1 Hintere Schädelgrube und Dienzephalon.....	13
4.2 Herz, Aortenbogengefäße und Derivate.....	14
4.3 Auge und Orbita.....	15
4.4 Therapie und Evolution der Hämangiome.....	15
4.5 Makroskopie, Histologie und Immunhistochemie der Hämangiome.....	16
5 DISKUSSION.....	17
5.1 Erste Hypothese. Das PHACE(S) Syndrom ist eine genetische Erkrankung....	17
5.2 Zweite Hypothese. Das PHACE(S) Syndrom ist vorwiegend eine vaskuläre Erkrankung.....	19
5.3 Dritte Hypothese. Das PHACE(S) Syndrom ist eine durch vaskuläre Entwicklungsstörung der Pharyngealbögen entstandene Erkrankung	21
5.3.1 Die Pharyngealbögen.....	21
5.3.2 Physiologische Entwicklung und pathologische Varianten der betroffenen Strukturen des PHACE(S) Syndroms.....	24
5.3.2.1 Gefäße.....	24

A	Arterien.....	24
A.1	Arterien von Hals und Thorax.....	24
A.1.1	Embryologie.....	24
A.1.2	Anomalien des PHACE(S) Syndroms.....	25
A.1.3	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	25
A.2	Zerebrale Arterien.....	26
A.2.1	Embryologie.....	26
A.2.2	Anomalien des PHACES Syndroms.....	27
A.2.3	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	29
B	Venen.....	29
B.1	Anomalien des PHACES Syndroms.....	29
B.2	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien	30
C	Hämangiome.....	30
C.1	Extrakranielle Hämangiome.....	30
C.1.1	Anomalien des PHACES Syndroms.....	30
C.1.2	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	31
C.2	Intrakranielle Hämangiome.....	32
C.2.1	Anomalien des PHACES Syndroms.....	32
C.2.2	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	32
5.3.2.2	Herz.....	33
5.3.2.2.1	Embryologie.....	33
5.3.2.2.2	Anomalien des PHACES Syndroms.....	33
5.3.2.2.3	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	34
5.3.2.3	Auge.....	34
5.3.2.3.1	Embryologie.....	34
5.3.2.3.2	Anomalien des PHACES Syndroms.....	35

5.3.2.3.3	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	35
5.3.2.4	Hintere Schädelgrube.....	36
5.3.2.4.1	Embryologie.....	36
5.3.2.4.2	Anomalien des PHACES Syndroms.....	37
5.3.2.4.3	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	38
5.3.2.5	Sternum.....	38
5.3.2.5.1	Embryologie.....	38
5.3.2.5.2	Anomalien des PHACES Syndroms.....	39
5.3.2.5.3	Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien.....	39
6	EVOLUTIVITÄT DER ANOMALIEN.....	40
6.1	Evolution der Arterien.....	41
6.2	Histologie und Evolution der Hämangiome.....	44
7	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	46
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	48
9	ANHANG.....	52
9.1	Radiologische Patientenbilder.....	52
	Legende.....	69
9.2	Histologische Patientenbilder.....	71
	Legende.....	74
10	LEBENS LAUF.....	75
11	DANKSAGUNG.....	78
12	ZUSAMMENFASSUNG.....	79

LEGENDE - BEGRIFFE, ABKÜRZUNGEN UND ZEICHEN

AICA	Arteria cerebelli anterior inferior
Ang.	Angiopoetin
AP	Arteria pulmonalis
CD34	Marker der Endothelzelle
C-Kit	Rezeptor mit Tyrosinkinase- Funktion, Produkt des Onkogens C-kit
Endotheline	vom vaskulären Endothelium sezernierte Neuropeptide; starke vasokonstriktorische Wirkung
Glut 1	wichtigster Glukosetransporter der Blut-Hirn-Schranke, Marker des infantilen klassischen Hämangioms
inf.	inferior
kons*	elterliche Konsanguinität
li	links
LT	Lebenstag
MIB-1	Proliferationsindex: Zellen im Zellzyklus
ND	nicht dokumentiert
OMIM	Genetische Datenbank „Online Mendelian Inheritance in Man“
PICA	Arteria cerebelli posterior inferior
PDGFRA	Alpha-Rezeptor des von den Thrombozyten gebildeten Wachstumsfaktor; an karzinogenen Prozessen beteiligt
PDGFRB	Beta-Rezeptor des von den Thrombozyten gebildeten Wachstumsfaktor; induziert das Auftreten von glatter Muskulatur
P53	Apoptose- Marker
post.	posterior
re	rechts
SMA	Aktin der glatten Muskulatur (smooth muscle actine)
NCC	Neuralleistenzellen (neural crest cells)
VEGF	vaskulär- endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
+	Vorhandensein
-	Fehlen
↑	Zunahme
↓	Abnahme/ Regression
→	Einmündung
++	stark ausgeprägt

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung in die Problemstellung

PHACE(S) ist eine sehr seltene angeborene Erkrankung, die mit breitflächigen Hämangiomen im Gesichtsbereich und mit arteriellen Gefäßmalformationen im Kopf-Halsbereich und/oder mit Fehlbildungen des Kleinhirns, der Augen, des Herzens einhergeht. In einigen Fällen ist zusätzlich auch das Sternum betroffen. Ursprünglich ist PHACE(S) erstmals von Ilona Frieden als Syndrom beschrieben worden. Obwohl bisher kein pathogenetischer Zusammenhang zwischen den Anomalien nachgewiesen werden konnte, wird der Begriff „Syndrom“ von fast allen Autoren der Literatur beibehalten. In der OMIM (Online inheritance in man) Datenbank wird PHACE(S) als „Assoziation“ gelistet, jedoch als neurokutanes Syndrom definiert.

Das Interesse für vaskuläre Entwicklungsstörungen, die widersprüchlichen Angaben der Literatur und die fehlenden Kenntnisse zur Pathogenese waren eine Anregung diese Studie über PHACE(S) durchzuführen.

Das Necker-Enfants-Malades-Krankenhaus in Paris, ein Referenzzentrum für Patienten mit Hämangiomen, bot eine verhältnismäßig große Kohorte von PHACE(S) Patienten.

Um die Frage „PHACE(S) Assoziation oder Syndrom?“ zu klären, war das Ziel der Studie, einen gemeinsamen pathogenetischen Hintergrund für die verschiedenen Anomalien zu finden.

1.2 Das PHACE(S) Syndrom

Im Jahre 1996 beschrieb Ilona Frieden erstmals zwei Fälle von Kindern, die ein breitflächiges Hämangiom im Gesichtsbereich, zerebrale Arterienfehlbildungen und eine kongenitale Katarakt aufwiesen. Nach Aufarbeitung von 41 der medizinischen Literatur entnommenen, vergleichbaren Fallbeispielen, hat sie diese unterschiedlichen Anomalien unter dem Akronym PHACE Syndrom zusammengefasst [1]:

- **P** für Anomalien im Bereich der hinteren Schädelgrube (posterior fossa anomalia) und für sonstige zerebrale Anomalien
- **H** für zervikofaziales Hämangiom
- **A** für Missbildungen zerebraler Arterien

- **C** für Herzfehlbildungen (cardiac anomalia), Aortenisthmusstenose (coarctation of the Aorta) und sonstige Aortenfehlbildungen
- **E** für Anomalien im Bereich der Augen (eye anomalies)

Im Jahre 2002 beschrieben Slavotinek und al. einen neuen Fall von PHACE Syndrom, bei dem zusätzlich zu den oben beschriebenen Beispielen auch eine Sternumspalte (Sternum bifidum) und eine Gaumenspalte auftraten [2].

Anschließend wurden mehrere Fälle von PHACE Syndrom begleitet von Sternumspalten beschrieben, so dass dem Akronym PHACE ein

- **S** für Sternumfehlbildung angehängt wurde.

PHACE steht als Akronym für ein neurokutanes Syndrom, bei dem breitflächige, segmentale Gesichtshämangiome mit mindestens einem der folgenden extrakutanen Anomalien assoziiert sind: Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube, Fehlbildungen der zerebralen Arterien, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Augenanomalien. In einigen Fällen bestehen zusätzlich Mittellinienanomalien in Form einer Sternumspalte oder einer supraumbilikalen Mittelbauchraphe. Man spricht dann von einer PHACES Assoziation (OMIM no. 606519).

Die meisten Patienten wiesen nur eine einzige extrakutane Fehlbildung auf. Am häufigsten handelte es sich dabei um Fehlbildungen im Bereich der hinteren Schädelgrube oder um zerebrale vaskuläre Anomalien [3].

In mehreren Studien [1, 3] traten die verschiedenen Anomalien mit folgender Häufigkeit auf:

- Hämangiome 90%
- Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube 70%
- Arterielle Fehlbildungen 41%
- Fehlbildungen des Herzens und Aortenisthmusstenose 26%
- Augenfehlbildungen 23%
- Sternumspalte 7%

Folgende Anomalien wurden bisher in der Literatur beschrieben [1, 3-5] :

- Hämangiome: segmentale Hämangiome mit unterschiedlicher Lokalisation: im Gesicht im Bereich der drei Trigeminasäste, in der Halsregion, im Bereich der Parotis, der Orbita, des Innenohres, des Larynx, der Schleimhäute oder intrakranial

- Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube: «Dandy Walker Malformation», Mega Cisterna magna, Hypoplasie / Atrophie/ Enzephalomalazie einer Kleinhirnhälfte, Vermisdysplasie oder –aplasie
- Sonstige zerebrale Fehlbildungen: zerebrale Pachygyrie, zerebrale Hypoplasie, Corpus callosum und Septum pellucidum Fehlbildungen, Heterotopie der grauen Substanz
- Fehlbildungen der Zerebralarterien: Stenosen / Hypoplasien/ Agenesien (vorwiegend der Arteria carotis interna), Aneurysmata, Persistenz von Embryonalarterien, Anomalien der Arterienabgänge
- Herz- und Aortenfehlbildungen: Vorhofseptum- oder Ventrikelseptumdefekt, persistierender Duktus arteriosus Botalli, Pulmonalarterienstenose, partielle Lungenvenenfehlmündung, Herzklappenfehler, Aneurysmata der Aorta oder der Arteria subclavia, rechtsseitiger, doppelter, zervikaler oder unterbrochener Aortenbogen, Aortenisthmusstenose, Koronararterienanomalien, Stellungsanomalien der Arteria subclavia, persistierende linke Vena cava superior, Fallot Tetralogie, persistierendes Foramen ovale
- Augenfehlbildungen: Exophtalmus, Glaukom, Mikrophtalmus, Kryptophthalmus, Kolobom, hinteres Embryotoxon, Anomalie der Optikus-Papille «Morning glory Syndrom», peripapilläres Staphylom, Gefässanomalien der Retina, persistierende fötale Vaskulatur der Retina, Atrophie oder Hypertrophie der Irisgefäße, Angiom der Choroidea, Irishypoplasie, Optikushypoplasie, Katarakt, Nervus oculomotorius Parese, «Horner Syndrom».
- Mittelliniendefekte: Sternumspalte, Sternumagenesie, -hypoplasie, supraumbilikale Mittelbauchraphe
- Weitere seltene Malformationen: venöse Fehlbildungen, Hypopigmentierung entlang der Blaschko-Linien, tief sitzende Ohren, endokrine Störungen, Gaumenspalte

Das PHACES Syndrom betrifft hauptsächlich das weibliche Geschlecht. Im Jahre 2001 ermittelten Metry und andere in einer Kohorte von 116 bis zu dem Zeitpunkt beschriebenen PHACE-Fällen aus der Literatur und 14 eigenen Fällen 88% weibliche Patienten [3]. Auch 2006 beschrieben sie erneut eine Kohorte von 25 Patienten, von denen ebenfalls 88% weiblich waren [3].

Das PHACES Syndrom kommt in unterschiedlichen Populationen vor: bei den Kaukasiern, den Indianern und den Schwarz-Afrikanern [3, 6].

Die Ätiologie ist heutzutage noch unbekannt. Die meisten Autoren halten eine gemeinsame pathogenetische Basis der unterschiedlichen Anomalien für wahrscheinlich, und befürworten somit die Bezeichnung Syndrom. Ein Zusammenhang zwischen den Anomalien konnte bisher jedoch nicht hergestellt werden, so daß PHACE(S) als Assoziation in der OMIM Datenbank aufgelistet wird.

1.3 Hämangiome

Hämangiome sind gutartige Gefäßtumoren des Kindesalters. Die heutige Klassifikation unterscheidet das klassische infantile Hämangiom von den vielfältigen Gefäßmalformationen [7]. Seltene Gefäßtumoren wie die kongenitalen nicht involutiven Hämangiome « non involuting congenital hemangiomas » (NICH) oder die schnell involutiven kongenitalen Hämangiome « rapidly involuting congenital hemangiomas » (RICH) sind ebenfalls von den klassischen infantilen Hämangiomen abzugrenzen [8].

1.3.1 Das infantile klassische Hämangiom

Mit einer Prävalenz von 10% im ersten Lebenshalbjahr sind Hämangiome nicht nur die häufigsten Gefäßtumoren sondern auch die häufigsten gutartigen Tumoren des Kindesalters überhaupt. Das Geschlechterverhältnis beträgt je nach Studie zwischen 3 :1 bis maximal 5 :1 zugunsten der Mädchen [9]. Kaukasier und Frühgeborene sind ebenfalls häufiger betroffen [10-11]. Erstaunlicherweise findet man bei den Frühgeborenen eine Sex- Ratio von 1:1 vor [12]. Über die Hälfte aller Angiome sind im Kopf- und Halsbereich lokalisiert.

Die klassischen Hämangiome treten in den ersten Tagen nach der Geburt auf und nehmen nach der Geburt während der ersten 3 bis 9 Monate schnell zu. Mit zehn bis zwölf Monaten wird eine Plateauphase erreicht. Anschließend erfolgt eine langsame Involution die sich über mehrere Jahre erstrecken kann. Im Alter von 9 Jahren haben sich etwa 90% der Hämangiome vollständig zurückgebildet.

Die histopathologische Untersuchung zeigt in den Anfangsstadien eine ausgeprägte mitotische Proliferation der Endothelzellen und Perizyten. Diese formen dichte Zellnester mit feinen Gefäßlumina. Während der Phasen des Wachstumstillstands und der Involution flachen die Endothelzellen ab, die Mitosen verschwinden und die Basalmembranen verdicken sich. Immunhistochemisch sind die Endothelzellen des klassisch infantilen Hämangioms positiv für den Marker GLUT 1, einem Glukosetransportprotein.

1.3.2 Weitere gutartige vaskuläre Tumoren

Die nicht involutiven und die schnell involutiven kongenitalen Hämangiome haben bei der Geburt bereits ihre maximale Größe erreicht. Die NICH verändern sich während der Lebenszeit ohne Therapie nicht, während die RICH schnell nach der Geburt abnehmen und verschwinden.

Ihre klinische, radiologische und histologische Erscheinungsform ist derjenigen der klassischen Hämangiome ähnlich. Sie unterscheiden sich jedoch durch ihre Evolution und ein Fehlen der Expression des Markers GLUT 1 von den klassischen Hämangiomen. [8]

1.4 Bildgebung der zervikofazialen Hämangiome

Sonographisch und dopplersonographisch lassen sich die immaturren Hämangiome als hypervaskularisierte, gut von der Umgebung abgrenzbare Massen, darstellen, die im Vergleich zum subkutanen Fettgewebe entweder homogen isoechogen erscheinen oder heterogen mit hypoechogenen Anteilen [13]. Die Flußgeschwindigkeit ist im Vergleich zum normalen Kapillarbett erhöht und der Widerstand erniedrigt. Es besteht keine Arterialisierung des venösen Blutflusses.

In der kontrastmittelverstärkten Computertomographie zeigt das Hämangiom eine Kontrastmittelanreicherung während der arteriellen und venösen Phase. Während der

arteriellen Phase können die zuführenden Arterien und während der venösen Phase die abführenden Venen identifiziert werden.

In der Magnetresonanztomographie lassen sich die immaturren Hämangiome als scharf begrenzte, homogene, im Vergleich zur Muskulatur als hyperintense Massen in der T2 gewichteten Sequenz darstellen. In der T1 Wichtung erscheinen sie isointens im Vergleich zur Muskulatur und reichern nach Gadoliniuminjektion das Kontrastmittel gleichmäßig an. Meistens lassen sich lineare Hyposignale, die schnell zirkulierenden vaskulären Strukturen entsprechen, erkennen [13].

1.5 Physiopathologie der Angiogenese

Die Endothelzellen bilden sich im Mesoderm. Der endotheliale Wachstumsfaktor, VEGF (vascular endothelial growth factor), ist in seiner löslichen Form aktiv und übt eine doppelte Wirkung auf die Endothelzellen aus. Er regt die mitotische Proliferation an und erhöht gleichzeitig die Gefäßpermeabilität. Seine über den Rezeptor VEGF-R2 vermittelte Wirkung trägt zur Bildung von Vorläufern der Endothelzellen und zur Gestaltung einer primären Vaskulatur bei. Viele unterschiedliche Faktoren führen zu einer Umformung der primären Vaskulatur und zur Ausbildung eines komplexen Gefäßsystems mit Arterien, Venen und zwischengeschaltetem Kapillarnetz. Eine Aktivierung des VEGF-R1 Rezeptors führt zu einer Ausreifung der Endothelzellen und zur Strukturierung des Gefäßbettes. Bei Fehlen des VEGF-R1 Rezeptors, führen die Endothelvorläuferzellen, die in zu großer Anzahl auftreten, zu einem völlig strukturlosen Endothelnetz.

Gene der Gruppe Hox, sowie auch weitere Gene sollen ebenfalls an der Spezifikation der Endothelzelle beteiligt sein.

Angiopoetin 1 führt zu einer Stabilisierung und zu einem Ruhestand der Gefäße. Im Gegensatz dazu destabilisiert Angiopoetin 2 die Gefäße und führt zu einem Wiederauftreten von unreifen Endothelzellen [15]. In Anwesenheit des endothelialen Wachstumsfaktors VEGF beobachtet man ein Gefäßwachstum und in seiner Abwesenheit eine Gefäßregression, (Abb.1.1).

Die Ephrine B sorgen schon sehr früh für eine arteriovenöse Identifizierung der Gefäße. Das Ephrin B2 markiert das Endothelium der Arterien und Ephrin B4 das der Venen. Beim Erwachsenen hat man festgestellt, dass im Verlaufe der physiologischen oder tumoralen Angiogenese Ephrin B2 erneut exprimiert wird.

Die Gefäßneubildung erfolgt je nach ihrer Abstammung vom paraxialen oder splanchno-

pleuralen Mesoderm unterschiedlich. Aus dem paraxialen Mesoderm entsteht die Vaskulatur der dorsalen Körperregion und der Körperwand. Die Endothelzellen, die sich hier bilden, formen die dorsale und laterale Aorta, die hinteren Kardinalvenen, die intersegmentären Gefäße, die Vaskulatur der Meningen, der somitischen Derivate, die Gefäße von Pro- und Mesonephros und die der Gliedmaßen. Es handelt sich dabei um eine extrinsische Vaskulatur. Die intrinsische Vaskulatur wird von Endothelzellen gebildet, die aus dem splanchnopleuralen Mesoderm entstehen. Sie besitzen die Fähigkeit in Richtung ventrale Aorta zu migrieren und führen somit zur Entstehung der viszerale Gefäße. [14]

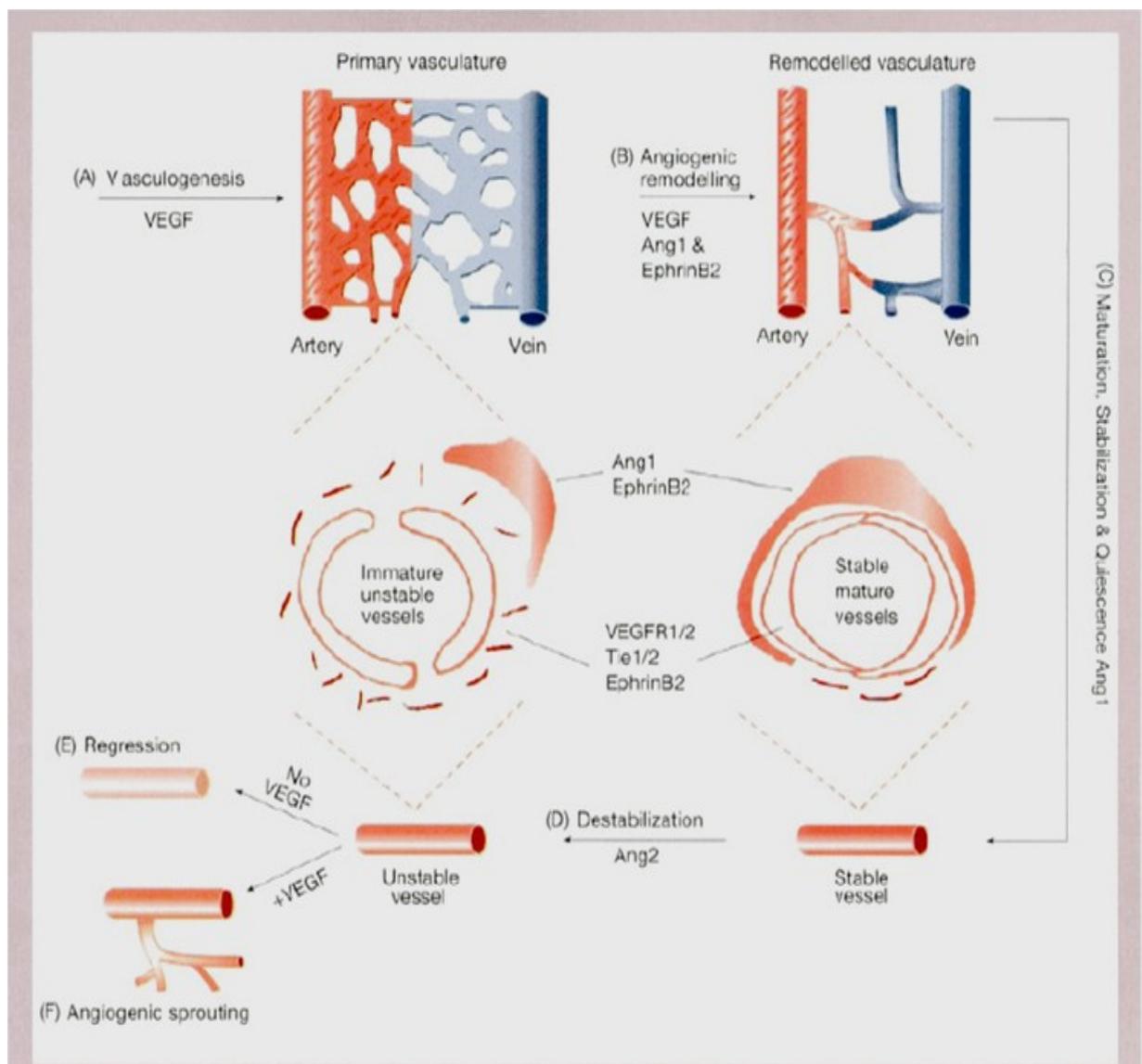


Abb.1.1 [15] Faktoren der Angiogenese

A Vasculogenese	D Destabilisierung	VEGF endothelialer Wachstumsfaktor
B Angiogene Umgestaltung	E Regression	Ang Angiopoetin
C Maturation, Stabilisierung und Ruhezustand	F Angiogene Sprossung	Tie Angiopoetin-Rezeptor

2 ZIELSETZUNG

Das Ziel dieser Studie ist es, nach genauer Beschreibung und Systematisierung der verschiedenen PHACES-Anomalien, im Hinblick auf einen gemeinsamen pathogenetischen Hintergrund der verschiedenen Anomalien, folgende Hypothesen zur Pathogenese zu überprüfen:

1. Das PHACE(S) Syndrom ist eine genetische Erkrankung.
2. Das PHACE(S) Syndrom ist vorwiegend eine vaskuläre Erkrankung. Die Anomalien im Bereich des Gehirns sind entweder primäre Gefäßanomalien oder Fehlbildungen, die sekundär durch diese Gefäßanomalien entstanden sind.
3. Das PHACE(S) Syndrom ist eine durch vaskuläre Entwicklungsstörung der Pharyngealbögen entstandene Erkrankung.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studienart und Patientenkollektiv

- Studienart: Wir haben eine retrospektive Studie durchgeführt. Patienten, bei denen die Untersuchungen nicht vollständig durchgeführt worden waren, wurden erneut einbestellt und die fehlenden Daten ergänzt.
- Einschlusskriterien: Alle im Necker Enfants Malades- Krankenhaus zwischen 1989 und 2005 betreuten Patienten mit PHACES Syndrom, die ein segmentförmiges Gesichtshämangiom, begleitet von intrakraniellen Anomalien, aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen.
- Kohorte: Die Kohorte bestand aus 8 Patienten, sieben Mädchen und einem Jungen. Zum Zeitpunkt ihrer letzten bildgebenden Untersuchung waren die Patienten zwischen 1 Monat und 10 Jahren alt.

3.2 Durchgeführte Untersuchungen

3.2.1 Klinische Untersuchungen

- Dermatologische Untersuchung mit genauer Beschreibung der Hämangiome bei allen Patienten
 - Auftrettsalter
 - Erscheinungsbild
 - tuberös
 - teleangiektatisch/ plan
 - Lokalisierung
 - Versorgungsgebiete des Nervus trigeminus : V1V2V3
 - zervikal
 - Seitenbestimmung
 - Postnatale Evolution
 - Volumenzunahme
 - keine Veränderung
 - Regression

- Augenärztliche Untersuchung bei 6 Patienten
 - Sehschärfentestung/ Untersuchung auf Refraktionsfehler
 - Untersuchung auf Stellungsanomalien
 - Spaltlampenuntersuchung
 - Fundusspiegelung

Bei 2 Patienten wurde keine augenärztliche Untersuchung dokumentiert, und bei den jüngeren Patienten wurde keine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt.

- Die klinische neurologische Untersuchung wurde für die meisten Patienten nicht dokumentiert.
- Eine kardiovaskuläre klinische Untersuchung wurde systematisch bei allen Patienten durchgeführt.
- Eine HNO-ärztliche Untersuchung mit starrer Fibroskopie wurde bei 1 Patienten wegen Dyspnoe und bei 3 Patienten systematisch durchgeführt.

3.2.2 Bildgebende Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde ein Schädel-MRT mit und ohne Gadoliniumgabe durchgeführt. Die einzige Ausnahme bildete der Patient acht, der früh verstarb. Bei ihm war eine Computertomographie mit und ohne Kontrastmittelverstärkung durchgeführt worden.

Zwei Patientinnen, die Anomalien der hinteren Schädelgrube aufwiesen, wurden zusätzlich mittels kontrastmittelverstärkter Multidetektorcomputertomographie des Schädels exploriert, um ihre Gefäßversorgung in dieser Region besser darzustellen. Ein zerebraler Angioscanner wurde ebenfalls bei einer Patientin mit voluminösen kompressiven Angiomen im Halsbereich durchgeführt, um eine Gefäßmalformation sowie eine sekundäre zerebrale Beteiligung auszuschließen.

Die Halsgefäße wurden mittels kontrastmittelverstärkter Multidetektorcomputertomographie von Hals und Thorax dargestellt. Diese Untersuchung wurde bei allen Patienten, die bereits eine zerebrale Angiographie oder eine Herz-Gefäß-Angiographie erhalten hatten, als überflüssig eingestuft. Bei einer Patientin sind die Halsgefäße nicht untersucht worden.

Eine Herzchographie wurde systematisch bei allen Patienten durchgeführt.

Das Sternum wurde anhand der CT-Aufnahmen bei 4 Patienten und anhand eines Röntgenthoraxbildes bei einem Patienten befundet. Die anderen Patienten hatten keine Bildgebung des Brustbeins.

Alle computertomographischen Aufnahmen, mit Ausnahme derjenigen des Patienten acht, wurden mit einem 64 Zeilen-Multidetektor-Computertomographen durchgeführt.

Die einzelnen durchgeführten Untersuchungen sind in der Tabelle 3.1 zusammengefaßt.

Tab. 3.1 BILDGEBENDE UNTERSUCHUNGEN

PATIENT	Kontrastmittelverstärktes CT des Schädels	Kontrastmittelverstärktes CT von Hals und Thorax	Schädel MRT	Herz Echo	Herz-Gefäß-Angiographie	Zerebrale Angiographie
1	-	-	+	+	-	-
2	+	+	+	+	-	-
3	-	-	+	+	+	-
4	+	+	+	+	-	-
5	-	-	+	+	-	+
6	+	+	+	+	-	-
7	-	+	+	+	-	-
8	+	-	-	+	-	+

3.2.3 Mikroskopische und histochemische Untersuchungen

Bei zwei unterschiedlichen Patienten wurde eine Biopsie eines Lidhämangioms und die eines zervikalen Hämangioms durchgeführt. Die Präparate wurden mikroskopisch befundet und auf immunhistochemische Marker getestet.

4 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse haben wir tabellarisch dargestellt. Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über Alter und Geschlecht der Patienten und fasst die Anomalien der hinteren Schädelgrube und des Diencephalons zusammen. In Tabelle 4.2 sind die kardialen Fehlbildungen sowie die vaskulären Anomalien im Bereich des Aortenbogens, der Aortenbogengefäße und ihrer Derivate dargestellt. Die Mittelliniendefekte werden ebenfalls in dieser Tabelle dargestellt. Tabelle 4.3 umfaßt die Anomalien im Bereich Auge und Orbita. Die Tabellen 4.4 und 4.5 befassen sich ausschließlich mit den Hämangiomen. Tabelle 4.4 zeigt die Evolution der Hämangiome und die angewendete Therapie. Bei zwei Patienten wurde eine Hämangiombiopsie durchgeführt. In Tab. 4.5 werden die makroskopischen, histologischen und immunhistochemischen Eigenschaften dieser Biopsiepräparate aufgelistet.

Tab. 4.1 HINTERE SCHÄDELGRUBE UND DIENZEPHALON

PATIENT	ALTER/ GESCHLECHT Zum Zeitpunkt der letzten Bildgebung	ANOMALE KONTRASTMITTELANREICHERUNG	VASKULÄRE ANOMALIEN Anomale Kontrastmittelanreicherung ausgenommen	KLEINHIRN- HÄLFTEN- Hypotrophie	VERMIS- Dysplasie	- DANDY- WALKER- Variante
1	4 Monate/ W	im Hypophysenstiel und ventral des Hirnstamms re	ND	+ re	+	+
2	4 Jahre/ W	-	-	-	-	-
3	10 Jahre/ W	-	Hypoplasie der A. vertebralis re	-	-	-
4	7 Monate/ W/ kons*	-	fehlende AICA li	+ li	+	+
5	5 Jahre/ W	-	fehlende PICA li	+ li	+	+
6	3 Jahre/ W	A. trigemina re → Angiom re → → Sinus cavernosus	fehlende AICA re persistierende A. trigemina re	-	-	-
7	7 Monate/ W	median, dorsal des Hirnstamms und unterhalb des IVten Ventrikels	ND	-	-	-
8	1 Monat/ M	A. meningea post. re → → durale Fistel re → Sinus lateralis re	-	-	-	-
SONSTIGES: Patientin 4: dünner Hypophysenstiel, Wachstumshormonmangel und Auftritt einer zentralen Fazialisparese im Alter von 11 Monaten						

Tab. 4.2 HERZ, AORTENBOGENGEFÄSSE UND DERIVATE

PATIENT	KUTANE HÄMANGIOME				INNERE HÄMANGIOME	ANOMALIEN der HALSGEFÄSSE		KARDIALE ANOMALIEN
	Lokalisation im Gesicht	Lokalisation am Hals	Angiomart bei Geburt	initiale Evolution/ Volumen	Lokalisation (Schleimhäute /Glottis/ innerer Gehörgang/ Parotisloge/ intrathorakal)	A.carotis interna	Truncus brachiocephalicus / A.carotis externa	Aortenbogen/ Pulmonalarterien/ Herz
1	V1V2V3 re	-	ND	↑ tuberös	Zunge, Gaumen re	hypoplastisch re Kollateralen re	-	-
2	V1V2V3 li	subkutan zervikal	plan, teleangiektatisch	↑ tuberös	Gaumen re	Aplasie/ Hypoplasie re	Truncus bicaroticus	-
3	V2V3 li V2V3 re	-	Nasenspitze: tuberös, Wangen : teleangiektatisch	spontane ↓	Zunge/ hufeisenförmig-nicht obstruktiv-infraglottisch/ Parotisloge re	Stenose li	Hypoplasie des Truncus brachiocephalicus, der A. vertebralis re und der A. thoracica int. re, Stenosen und multiple Kollateralen der A. carotis ext. li	Aortenisthmusstenose/ Herzinsuffizienz
4	V1V2V3 li	Hals li, re	plan, Auftreten am 2ten LT	↑ tuberös	infraglottisch/ mediastinal li	Hypoplasie li	linksseitiger Truncus brachiocephalicus	rechtsseitiger Aortenbogen/ Aneurysma AP li
5	V1V2V3 li	-	plan, teleangiektatisch	↑ tuberös	Konjunktiva, Gaumen und Wange li/ äusserer Gehörgang li/ Parotisloge li	-	-	-
5								
6	V1V2V3 re	-	plan, teleangiektatisch	↑ tuberös um den 15 LT	Gaumen	-	angulärer Abgang der A. subclavia re	-
7	V1 V3 li V3 re	Hals li	plan, Auftritt in der 1ten Lebenswoche	↑ tuberös	innerer Gehörgang li/ Parotisloge li/ intrathorakal apikal li	-	-	-
8	V1V2V3 re	-	ND	↑	Gaumen re/ Larynx re	-	-	gesteigertes Herzzeitvolumen

SONSTIGES: Patientin 7: angeborene supraumbilikale Mittelbauchraphe

Tab. 4.3 AUGE und ORBITA

PATIENT	ANGIOME der ORBITA	ANGIOME der Augenlider	vaskuläre + strukturelle ANOMALIEN	A. ophthalmica	VOLUMEN↑ + kompletter Lidverschluss	Amblyopie	Stellungsfehler und Refraktionsfehler
1	+ re	+ re	unspezifische Anomalie der Retina re	ND	+ mit 1 Monat	Amaurose re	Exophtalmus
2	+ li	+ li	-	ND	+ mit 3 Monaten	+ li	Strabismus li
3	+ li	+ li	Morning Glory Syndrom li Angiome der Choroidea und Konjunktiva li	ND	-	+ li	Exophtalmus li
4	-	+ li	ND	ND	+	ND	
5	extrakonal li	+ li	Venendilatation der Retina, erhöhter Augeninnendruck	ND	+	+ li	Exophtalmus li
6	extrakonal re	+ re	papilläres Staphylom re Pupillenerweiterung	Volumen ↑ re	+	+ re	Exophtalmus re Myopie re
7	-	-	ND	-	-	ND	
8	+ re	+ re	zwei Angiome der Iris re	Volumen ↑ re	+	+ re	

Tab. 4.4 THERAPIE und EVOLUTION der HÄMANGIOME

Patient	Glukokortikoide	Regression unter Glukokortikoidtherapie	Exzereze des Lid-Hämangioms	Tracheostoma	Exitus
1	+	-	+	-	-
2	+	+	-	-	-
3	-	+ spontan	-	-	-
4	+	- ,auch unter Vincristin -	-	+	-
5	+	+ mit Nekrose	-	-	-
6	+	+	-	-	-
7	+	+	-	-	-
8	+	+	-	-	+

Tab. 4.5 MAKROSKOPIE, HISTOLOGIE UND IMMUNHISTOCHEMIE DER HÄMANGIOME

Patient	1	4
Alter	3 Monate	1 Jahr
Lokalisation	Augenlid	Hals
Makroskopie	ND	multinodulär, lobulär
Histologie	kapilläres, vorwiegend immatures Hämangiom: zeldichte Bereiche mit verschlossenen Kapillarlumina und einigen offenen Kapillaren Histobild 1.A	kapilläres, vorwiegend matures Hämangiom : offene Kapillaren und wenige zeldichte Bereiche mit verschlossenen Kapillarlumina Histobild 4.A
Proliferation und Apoptose = Wachstum		
MIB-1	positiv +++ : hohe Anzahl an Interstitialzellen, Zellen am Lumenrand meistens negativ Histobild 1.F	positiv +++: hohe Anzahl an Interstitialzellen, Zellen am Lumenrand meistens negativ Histobild 4.I
P53	positiv+: Interstitialzellen und Endothelzellen am Rande offener Lumina	positiv+ :wenigeInterstitialzellen und Endothelzellen am Rande offener Lumina
Differenzierung		
Glut1	Endothelzellen um offene Lumina Histobild 1.E	Endothelzellen um offene Lumina Histobild 4.F
CD34	Apex und Zytoplasma der Endothelzellen am Lumenrand Histobild 1.B	Apex und Zytoplasma der Endothelzellen am Lumenrand Histobild 4.C
Endothelin	negativ Histobild 1.D	negativ Histobild 4.E
SMA	positiv rund um alle Lumina	positiv rund um alle Lumina Histobild 4.B
Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität		
C-kit	negativ, Mastzellen vorhanden Histobild 1.C	negativ, Fehlen von Mastzellen Histobild 4.D
PDGFR-A	Negativ Histobild 1.G	Negativ Histobild 4.G
PDGFR-B	diffus positiv Histobild 1.H	diffus positiv Histobild 4.H

*Begriffe und Abkürzungen siehe Legende

5 DISKUSSION

5.1 Erste Hypothese

Das PHACES Syndrom ist eine genetische Erkrankung

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der letzten bildgebenden Untersuchung innerhalb unserer Patientengruppe betrug 1 Jahr und 7 Monate. 7 der 8 Patienten unserer Kohorte waren Mädchen, vier davon französischer Herkunft. Bei einer Patientin stammten die Eltern aus Marokko, bei einer anderen aus Tunesien. Eine dritte unserer Patientinnen war schwarzafrikanischer Abstammung.

In unserer Studie überwog der Anteil an Mädchen, und das Geschlechterverhältnis war mit 7:1 vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Literatur [3]. Damit liegt es deutlich höher als für die klassisch infantilen Hämangiome, wo es zwischen 3:1 und 5:1 variiert [9].

Der einzige männliche Patient unserer Studie war französischer Abstammung und von einer besonders schweren Form des PHACE Syndroms betroffen. Er wies eine durale Fistel im Bereich des rechten Sinus lateralis auf, sowie Hämangiome, von denen eines bis in die Glottisregion vordrang. Im Alter von 7 Monaten verstarb er an Herzinsuffizienz durch Volumenbelastung. Die deutliche weibliche Prädominanz wirft die bereits von mehreren Autoren evozierte Hypothese einer X dominanten Krankheit auf, die mit schwereren Folgen und potentieller Letalität für die Jungen einhergeht. Um diese Hypothese zu untermauern, haben Metry und andere kürzlich versucht, die Schwere der Erkrankung bei Mädchen und Jungen zu vergleichen. In ihrer retrospektiven Studie haben sie 213 weibliche und 59 männliche Fälle aus der Literatur sowie 17 neue eigene Fälle männlicher Patienten eingeschlossen [3]. Die Autoren stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen der männlichen und weiblichen Kohorte fest. Ein Unterschied ließ sich nur für die strukturellen zerebralen Anomalien nachweisen. Diese stellen ein hohes Risiko dar, was die Morbidität und Mortalität anbetrifft, und waren in der männlichen Gruppe im Vergleich zur weiblichen häufiger vorhanden. Einer der 17 neu beschriebenen männlichen Patienten wies ebenfalls eine Durafistel auf, die bereits in der Neugeborenenperiode zu einer Herzinsuffizienz durch Volumenbelastung führte. Unseren Fall miteinbegriffen, sind es die einzigen in der Literatur beschriebenen Fälle von PHACE mit einer Durafistel, und sie betreffen nur männliche Patienten. Da kein signifikanter Unterschied der Schwere der Erkrankung zwischen Mädchen und Jungen nach der Geburt beschrieben wurde, könnte sich der deutliche Zahlenunterschied zwischen männlicher und weiblicher Kohorte durch einen frühen intrauterinen Tod oder ein

Versterben kurz nach der Geburt, noch vor Diagnosestellung, erklären lassen. Möglicherweise tritt eine Durafistel mit letalem Ausgang noch häufiger bei männlichen Patienten auf, die, wie wir annehmen, sich durch den frühen Tod der Diagnose entziehen.

Eine besonders schwere Form von PHACE wies auch die Patientin 4 auf, deren Eltern tunesischer Herkunft waren. Bei dem Paar bestand als Cousin und Cousine ersten Grades eine Blutsverwandschaft. Ihre Tochter mußte sich, wegen eines ausgedehnten Hämangioms im Hals- Thoraxbereich, das Trachea und Bronchen komprimierte, einer Tracheotomie unterziehen (Patientenbild 4a, m-p).

Bisher konnte kein Beweis für eine genetische Pathogenese des PHACE(S) Syndroms erbracht werden. Keine familiäre Häufung ist bisher in der Literatur beschrieben worden, konventionelle Karyotypbestimmungen waren unauffällig und zytogenetische, an Lymphozyten und Hautfibroblasten durchgeführte Untersuchungen, zeigten keine numerischen oder strukturellen Mosaikformen. Ebenfalls unauffällig war die Suche einer 21q11 Mikrodeletion mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, die bei zwei Patienten durchgeführt wurde [3].

Von der Hypothese ausgehend, dass es sich um eine X dominante Erkrankung handeln könne, haben Levin und andere die X- chromosomale Inaktivierung bei einer Patientin mit PHACES Syndrom und ihrer gesunden Mutter getestet [16].

Bei der Inaktivierung des X-Chromosoms handelt es sich um einen Regulationsmechanismus der Genexpression bei weiblichen Individuen, bei dem in allen Körperzellen ein X-Chromosom stochastisch stillgelegt wird. Die Inaktivierung erfolgt sehr früh während der Embryogenese. Dabei entsteht ein funktionelles Mosaik, bei dem 50% der Zellen das mütterliche X-Chromosom und 50% das väterliche Chromosom exprimieren. Ein einmalig inaktiviertes X-Chromosom bleibt während der somatischen Zellteilungen inaktiv. Eine Reaktivierung erfolgt nur in der Keimbahn [17].

Eine randomisierte X-Inaktivierung kann für einen bestimmten Genpool einen Selektionsvorteil darstellen. Dieses wurde im Rahmen von X-dominanten Erbkrankheiten beobachtet und zwar erfolgte eine negative Selektion der mutierten Gene, was zu einer Abnahme der Schwere des Erkrankungsbildes bei Frauen führte [18].

Levin und andere haben eine stochastische Inaktivierung des X-Chromosoms bei ihrer PHACES-Patientin und eine selektive Inaktivierung bei der gesunden Mutter festgestellt. Daraufhin haben sie die Hypothese eines X-dominanten Erbgangs aufgestellt, bei dem die Konduktorinnen aufgrund einer selektiven Inaktivierung des kranken X-Chromosoms gesund sind und weibliche Personen mit der Mutation und einer stochastischen X- Inaktivierung

krank sind [16]. Selbst wenn diese Hypothese der X-Inaktivierung plausibel erscheint, ist sie noch lange nicht bewiesen. Es handelt sich hier nur um einen isolierten und atypischen Fall eines PHACES Syndroms, bei dem die Patientin auch eine Mikrognathie und Angiome im Bereich der Extremitäten aufwies.

Abschließend halten wir die Hypothese, dass eine dominante Neumutation auf dem X-Chromosom für das PHACE(S) Syndrom verantwortlich sein könnte, für wahrscheinlich. Die Richtigkeit dieser Hypothese müßte jedoch noch nachgewiesen werden.

5.2 Zweite Hypothese

Das PHACES Syndrom ist vorwiegend eine vaskuläre Erkrankung. Die Anomalien im Bereich des Gehirns sind entweder primäre Gefäßanomalien oder Fehlbildungen, die sekundär durch diese Gefäßanomalien entstanden sind.

Eine vaskuläre Systematisierung der Anomalien des PHACE(S) Syndroms ist möglich. Unter Miteinbeziehung der gesamten PHACE(S)-Fälle der Literatur sowie die unserer Patientengruppe konnten wir feststellen, daß bei diesen Patienten hauptsächlich das Herz, der Aortenbogen, die Aortenbogengefäße mit ihren Gefäßzweigen und/oder ihre Versorgungsgebiete betroffen waren.

Sowohl die strukturellen Kleinhirnanomalien als auch die nicht angiomatösen vaskulären Anomalien befanden sich in unserer Patientengruppe, falls vorhanden, immer ipsilateral des Gesichtshämangioms. Bei 4 von 8 Patienten befanden sich alle Anomalien streng unilateral, bei 3 Patienten waren sowohl die extrakraniellen Hämangiome als auch die weiteren Anomalien bilateral lokalisiert, und nur bei einer einzigen Patientin fand sich eine, dem Gesichtshämangiom kontralateral gelegene Gefäßmißbildung. Es handelte sich dabei um die Patientin 2, die ein linksseitiges Gesichtshämangiom und eine Hypoplasie/Aplasie der rechten A. carotis interna aufwies. Auffällig war bei dieser Patientin, daß die betroffene Carotisarterie atypisch aus einem Truncus bicaroticus hervorging (Patientenbild 2a). Innerhalb unserer Kohorte konnte man damit eine Lateralisierung aller Anomalien feststellen, wobei die nicht angiomatösen Anomalien immer auf der Seite der Hämangiome anzutreffen waren.

Des Weiteren sind wir der Fragestellung nachgegangen, ob die Hämangiome zur Entstehung der Stenosen beitragen, oder ob umgekehrt die Stenosen die Entstehung der Angiome fördern könnten. Ein vaskuläres Steal-Phänomen durch die Hämangiome könnte eine Stenosenbildung im Bereich der minderperfundierte Kollateralgefäße begünstigen. So würde

zum Beispiel ein über die A. Carotis externa ausgeübtes Steal-Phänomen zu einer Stenose im Bereich der homolateralen A. carotis interna führen. Diese Hypothese traf auf alle Patienten zu, mit Ausnahme der Patientin 3. Diese Patientin wies auch multiple, dem Angiom vorgeschaltete Stenosen auf, die im Bereich des Truncus brachiocephalicus und der A. carotis externa gelegen waren, und die sich durch diese Theorie nicht erklären ließen (Patientenbild 3a,d). Auch die Hypothese, nach der die vaskulären Stenosen durch eine Blutflußerhöhung in einem kollateralen System die Hämangiombildung induziert, ließ sich nicht belegen. Bei der Hälfte all unserer Patienten waren die Hämangiome im Gesichtsbereich ohne vorgeschaltete Stenosen kollateraler Halsarterien vorhanden. Mit Hilfe dieser hämodynamischen Hypothesen ließen sich somit weder die Entstehung der Stenosen noch die der Hämangiome erklären.

Wir haben versucht, eine andere Theorie aufzustellen, bei der die Gefäßstenosen und Gefäßhypoplasien durch Minderperfusion zu sekundären strukturellen Anomalien führen. Bei einer unserer Patientinnen, die eine Zerebellumhypoplasie aufwies, fehlte ipsilateral die Arteria cerebelli anterior inferior (Patientenbild 4h,n,r). Auch haben wir keine Patientin in unserer Kohorte gefunden, die eine Kleinhirnhypoplasie ohne begleitende Gefäßanomalie aufwies. Als Gegenargument zur aufgestellten Theorie fanden sich eine Patientin mit einer ausgeprägten Hypoplasie der A. vertebralis (Patientenbild 3a,h) und eine Patientin mit einer fehlenden A. cerebelli anterior inferior (Patientenbild 6a-c), die beide ein normales Zerebellum aufwiesen. Beachtenswert ist auch die Tatsache, dass die Kleinhirnfehlbildungen, auch unabhängig vom PHACE(S) Syndrom, häufig von Anomalien der zuführenden Gefäße begleitet werden.

Eine rein vaskuläre Ätiologie für diese Erkrankung wurde bisher in der Literatur nicht evoziert und ist auch nach Überprüfung in unserer Kohorte als unwahrscheinlich zu betrachten.

5.3 Dritte Hypothese

Das PHACE(S) Syndrom ist eine durch vaskuläre Entwicklungsstörung der Pharyngealbögen entstandene Erkrankung

5.3.1 Die Pharyngealbögen

Die 5 Pharyngealbögen des menschlichen Embryos sind Wülste, die sich durch Mesenchymverdichtung in der zukünftigen Kopf- Halsregion bilden. Innen sind sie vom Entoderm und außen vom Ektoderm umhüllt. In dem Mesenchym eines jeden Pharyngealbogens formt sich sowohl quergestreifte Muskulatur als auch Knorpel, aus dem sich später die Gesichtsknochen bilden. Jeder Branchialbogen wird von einem eigenen Nerven und einer eigenen Pharyngealarterie durchzogen. [19]

Zu Beginn der fünften Schwangerschaftswoche formen sich die dritten und vierten Pharyngealbögen, (Abb 5.1).

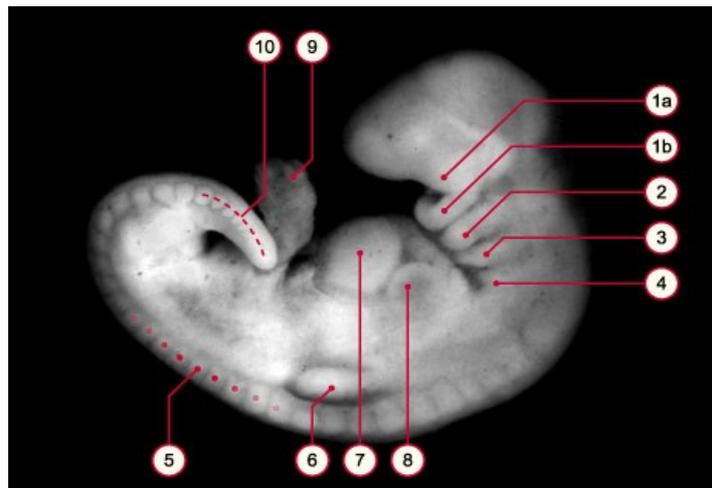


Abb. 5.1 Mausembryo: Pharyngealbögen

1a	Maxillarwulst	5	Somiten
1b	Mandibularwulst	6	Wülste der oberen Gliedmaßen
2	2ter Branchialbogen	7	Herz linker Ventrikel
3	3ter Branchialbogen	8	Herz linkes Atrium
4	4ter Branchialbogen		

[UNC School of Medicine, Embryo Images Online www.med.unc.edu/embryo_images]

Die nicht vaskulären Strukturen wie Muskeln, Nerven, Gesichtsknochen und Knorpel sind beim PHACE(S) Syndrom unauffällig. Es sind die Gefäße, die Regionen der ehemaligen Pharyngealbögen versorgen, die Anomalien zeigen.

Sie sind im Kopf-Hals-Bereich und in der oberen Thoraxregion lokalisiert.

Die Hox-Gene, eine Gruppe von Genen mit einem gemeinsamen Nucleotidsegment auch als Homeobox bezeichnet, sind bei der Entstehung der Branchialbögen impliziert. Die Homeobox kodiert für die Homeodomäne von Transkriptionsfaktoren. Diese setzt sich aus 60 Aminosäuren zusammen und kann die DNA auf spezifische Weise binden. [20] Die entsprechenden Transkriptionsfaktoren der Hox-Gene können dadurch weitere untergeordnete Zielgene kontrollieren. Auf diese Weise spielen sie eine Mediatorenrolle bei der Organisation des Körperplans entlang der antero-posterioren Achse [21-22]. Die Anzahl der bisher bekannten Hox Gene beträgt 39, und sie sind auf 4 verschiedenen Chromosomen lokalisiert. Sie werden von Zellen aller drei Keimblätter exprimiert, so auch von den Zellen der Neuralleiste, die dem Rhombenzephalon entstammen. Während der frühen Embryogenese werden die Hox-Gene gemäß den Rhombomergrenzen exprimiert [23]. Die Zellen der Neuralleiste des Thelenzephalons, Dienzephalons und der Rhombomere 1 und 2 exprimieren keine Hox-Gene. Hox-negative Zellen der Neuralleiste, die dem Mesenzephalon und den Rhombomeren (r) 1, 2 et und teils 3 entstammen, formen den ersten Branchialbogen. Die Branchialbögen 2-5 werden von Neuralleistenzellen der Rhombomere r3 bis r8 gebildet, die Hox Gene exprimieren [24-26].

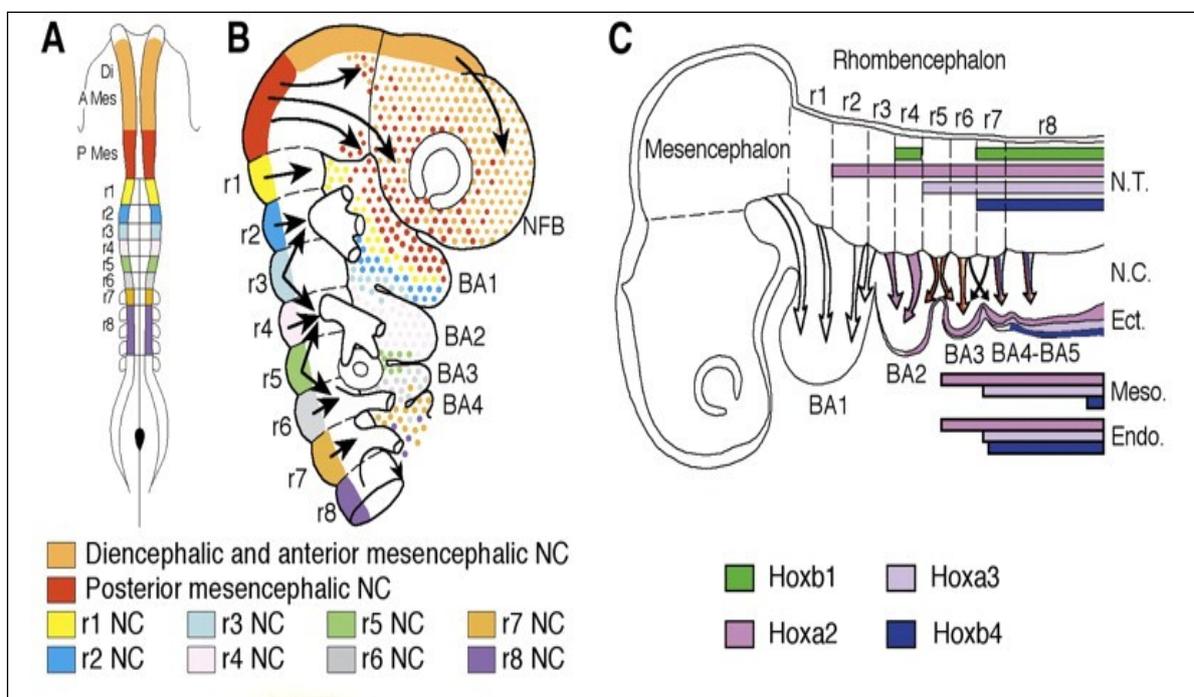


Abb. 5.2 [26] Hox-Genexpression in den verschiedenen Rhombomeren und Beteiligung dieser an der Bildung der Branchialbögen

• r: Rhombomer	• BA: Branchialbogen	• NC: Neuralleiste	• Mes: Mesenzephalon	• Di: Diencephalon
• Endo: Endoderm	• Meso: Mesoderm	• Ect: Ektoderm	• A: anterior	• P: posterior

Während der Aktivierung der Hox-Gene wird ihr Territorium dekondensiert und durch eine Schleife nach außen geschleust, wo sie mit Genen anderer Chromosomen interagieren können. Dieser Prozess konnte sowohl für das Hox B-Gen auf Chromosom 4C als auch für das Hox D-Gen auf Chromosom 3 beobachtet werden. Verschiedene Gene auf verschiedenen Chromosomen kolokalisieren somit in Anwesenheit einer hohen Konzentration an RNAPII und formen einen Transkriptionskomplex [27], (Abb. 5.3(b)).

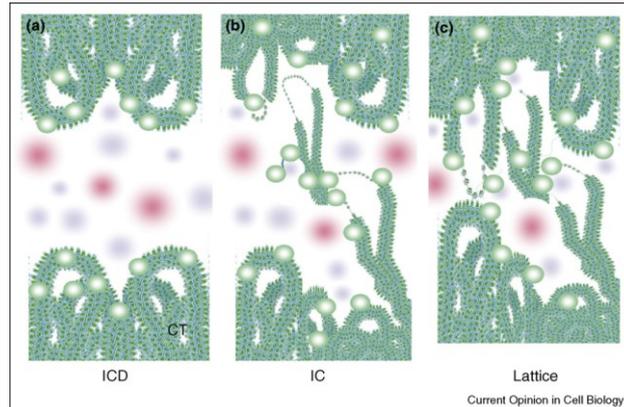


Abb. 5.3 [27] Chromosomenterritorien-Modelle

- a Interchromosomendomänen- Model**
alle aktiven Gene befinden sich an der Oberfläche der Chromosomenterritorien, die voneinander abgegrenzt sind.
- b Interchromatinkompartiment-Model**
Schleifen von dekondensiertem Chromatin mit aktiven Genen eines CT's werden in ein gegenüberliegendes CT eingeschleust.
- c Gittermodell**
Verflechtung von peripheren Chromatinfasern aneinanderliegender CT's.
- Legende:**
- Blau: RNAP II
 - Rosa: Spleissfaktoren
 - Grüne Ringe: aktive Gene
 - CT: Chromosomenterritorium

5.3.2 Physiologische Entwicklung und pathologische Varianten der betroffenen Strukturen des PHACE(S) Syndroms

5.3.2.1 Gefäße

A Arterien

A.1 Arterien von Hals und Thorax

A.1.1 Embryologie

Die ersten vaskulären Netze bilden sich während der dritten Schwangerschaftswoche im Mesoderm. Die ersten großen Gefäße, die sich formen, sind die dorsalen Aortae. Sie bilden sich im dorsalen Mesenchym der Embryonalplatte. Ihr zervikaler Anteil beteiligt sich an der Entstehung des Branchialapparats. Die ventralen Aorten fusionieren und formen den Aortensack, aus dem fünf symmetrische Gefäße hervorgehen. Diese durchlaufen jeweils den zugehörigen Branchialbogen, um sich dann an die dorsalen Aorten anzuschließen. Ende der fünften Schwangerschaftswoche bildet sich beidseits der Canalis Caroticus zurück, ein Segment der Aorta dorsalis, das jeweils den dritten und vierten Aortenbogen verbindet. Die 3^{ten} Aortenbögen verwandeln sich in die rechte und linke A. carotis communis und A. carotis interna. Der distale Anteil der A. carotis interna stammt von dem cranialen Anteil der dorsalen Aortae. Die externen Carotisarterien bilden sich sekundär aus den Arteriae carotides communaes. Während der siebten Schwangerschaftswoche verliert die Aorta dorsalis ihre Anschlüsse mit der linken Aorta dorsalis und mit dem 6^{ten} Aortenbogen. Sie behält dabei ihren Anschluß an den 4^{ten} rechten Aortenbogen. Anschließend bildet sie sich zurück und ein kleiner Teil, der überbleibt bildet den zentralen Anteil der rechten A. subclavia. Distal wird diese Arterie von der 7^{ten} Intersegmentalarterie und proximal vom 4^{ten} Aortenbogen gebildet. Die linke Arteria subclavia bildet sich vollständig aus der linken 7^{ten} Intersegmentalarterie, die ihrerseits aus der dorsalen Aorta stammt. Der kranial-deszendierende Teil des Aortenbogens und die Pulmonalarterien mit Ausnahme ihrer Gabelung, bilden sich aus dem 4ten Aortenbogenpaar. Aus dem 6^{ten} linken Aortenbogen entsteht der Ductus arteriosus Botalli und die Gabelung der Pulmonalarterien. Ein kleiner Teil der 1^{ten} Aortenbögen formt die Maxillararterien und Stapesarterien. Alle anderen Anteile der Branchialbogenarterien involuieren. Der Aortensack bildet die Mitte des Aortenbogens und den gesamten Truncus brachiocephalicus. Aus dem Aortenstamm bildet sich der endgültige Aortenstamm und der Pulmonalarterienstamm.

A.1.2 Anomalien des PHACE(S) Syndroms

In unserer Kohorte von 8 Patienten fanden sich folgende Anomalien:

- Aortenbogen: rechtsseitiger Aortenbogen (Patientenbild 4d) und Aortenisthmusstenose (Patientenbild 3c)
- A. carotis interna : ausgeprägte Hypoplasie mit oder ohne Kollateralen (Patientenbild 1g, 2a-d, 3g,i und 4e-g)
- A. carotis externa: multiple Stenosen (Patientenbild 3d)
- A. carotis communis: Truncus bicaroticus (Patientenbild 2a)
- Truncus brachiocephalicus: langstreckige Stenose (Patientenbild 3a, e) und linksseitiger Truncus brachiocephalicus (Patientenbild 4d, e)
- A. thoracica interna : Hypoplasie (Patientenbild 3a,b)
- A. vertebralis: Hypoplasie (Patientenbild 3a,h)

In der Literatur wurden weitere arterielle Anomalien des PHACES Syndroms beschrieben. Darunter zählt ein persistierender Ductus arteriosus Botalli, eine der häufigsten Anomalien und, weniger häufig, ein doppelter oder zervikal gelegener Aortenbogen oder eine Abgangs anomalie der A. subclavia [3].

A.1.3 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

Alle oben beschriebenen Arterien entstammen dem 3^{ten}, 4^{ten} und 6^{ten} Aortenbogen, sowie den proximalen Anteilen der dorsalen und ventralen Aortae. Diese Beobachtung läßt die Frage nach einem gemeinsamen Ursprung all dieser fehlgebildeten Gefäße aufkommen.

In Studien, die an Huhn-Rebhuhn Chimären durchgeführt wurden, konnte nachgewiesen werden, daß sich Hox-positive Zellen der Neuralleiste, lokalisiert in Höhe der Rhombomere r4-r8, an der Bildung des 3^{ten}, 4^{ten} und 6^{ten} Branchialbogens beteiligen und die Tunica media der bleibenden Arterien bilden[28-29]. Die Grenzen der durch Neuralleistenzellen gebildeten Gefäßhülle befinden sich etwa auf Höhe des Anschlusses des Duktus arteriosus Botalli mit der Pulmonalarterie und der Aorta dorsalis. Die distalen Anteile der Aorta und der Pulmonalarterie werden nicht von Neuralleistenzellen („neural crest cells“- NCC) gebildet [30]. Die Rhombomere (r) 6,7,8 tragen zur Bildung der ventralen Aorta bei. R7 und r8 beteiligen sich an der Entstehung des Truncus brachiocephalicus, der Aorten- und

Pulmonalklappe und des distalen Truncus arteriosus. Der Ductus arteriosus Botalli wird von NCC, die von r8 stammen, umhüllt. [30]

Alle vaskulären Anomalien des Halses und des Thorax des PHACES Syndroms befinden sich in einem Bereich, wo die Arterien von Hox-positiven Neuralleistenzellen gebildet werden. Eine Anomalie im Bereich dieser Zellen, zum Beispiel durch Mutation von Hox-Genen, könnte für diese arteriellen Anomalien verantwortlich sein.

A.2 Zerebrale Arterien

A.2.1 Embryologie

In Studien, die an Huhn-Rebhuhn Chimären durchgeführt wurden, konnte nachgewiesen werden, daß Neuralleistenzellen, die vom posterioren Dienzephalon, anterioren Mesenzephalon und Rhombenzephalon stammen, sich von der Neuralleiste lösen und in Richtung des vorderen Schädels wandern. An dieser Stelle treffen sie auf Endothelvorläuferzellen, die dem Mesoderm entstammen. Zusammen beteiligen sie sich bereits ab der Aortenklappe an der Bildung des Gefäßbaums. Die NCC umhüllen jedes, dem Aortenbogen entstammende Gefäß, bis einschließlich der A. carotis externa. Sie liefern alle Bestandteile der Gefäße mit Ausnahme der Endothelzellen. Die zerebrale Grenze der durch Neuralleistenzellen geformten Gefäßhülle, befindet sich im Bereich der A. communicans posterior (Abb.5.4). Das paraxiale Mesoderm liefert alle Bestandteile der Gefäßwände der Arterien der hinteren Schädelgrube sowie für die Aa. cerebri posteriores. Das Endothelium aller Kopfarterien entstammt dem Kopfmesoderm. [30]

In den oben erwähnten Studien konnte beobachtet werden, daß im Falle eines fokalen Neuralzellverlustes eines Rhombomers, diese von Neuralleistenzellen der angrenzenden Rhombomere ersetzt werden [30].

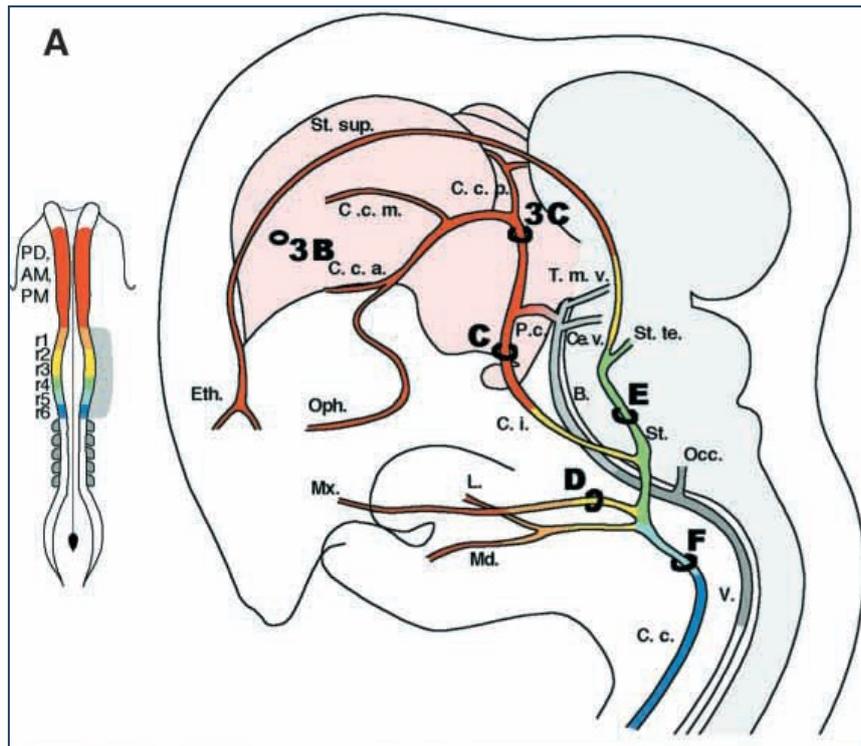


Abb. 5.4 [30] Beteiligung der Neuralleistenzellen am kranialen Gefäßwandaufbau

- | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| • bunt: Neuralleistenzellen | • grau: mesodermale Zellen | • r: Rhombomer |
| • PD: posteriores Dienzephalon | • AM: anteriores Mesenzephalon | • PM: posteriores Mesenzephalon |

A.2.2 Anomalien des PHACES Syndroms

Bei einer Patientin finden wir eine Stellungsanomalie der A. cerebri media, (Patientenbild 4o). In der Literatur wurden mehrfach Stellungsanomalien sowie proximale Stenosen und Verschlüsse der A. cerebri anterior, media und posterior beschrieben, [3, 31-32].

In unserer Kohorte wiesen 50% aller Patienten Anomalien der A. carotis interna auf, die allesamt zerebral folgenlos blieben:

- Stenose der linken A. carotis interna (Patientenbild 3d,g,i)
- schwere Hypoplasie der rechten A. carotis interna mit vielfachen Kollateralen (Patientenbild 1g)
- ausgeprägte Hypoplasie der rechten A. carotis interna mit quasi fehlendem intrakranialen Segment (Patientenbild 2b-d)
- ausgeprägte Hypoplasie der linken A. carotis interna ohne Kollateralbildung (Patientenbild 4 e-g)

Die Arteria carotis interna ist eines der am häufigsten betroffenen Gefäße des PHACE(S) Syndroms in der Literatur. Es wurden Aneurysmen, Stenosen, Gefäßverschlüsse, abnorme Gefäßverläufe sowie anomale Gefäßzweige der A. carotis interna beschrieben [1, 3, 31-32].

Im Bereich der hinteren Schädelgrube findet man beim PHACE(S) Syndrom pathologische Kontrastmittelanreicherungen, bei denen es sich wahrscheinlich um Hämangiome handelt, persistierende embryonale Gefäße sowie, innerhalb unserer Patientengruppe, arterielle Anomalien.

Bei einer unserer Patientinnen fanden wir im kontrastmittelverstärkten Hals-Thorax-CT im Alter von 10 Jahren eine Hypoplasie der rechten A. vertebralis (Patientenbild 3a,h). Angiographisch war im Alter von 2 Jahren nur eine Stenose im Bereich ihres Abgangs erkennbar gewesen. Bei unseren Patienten fanden sich außerdem weitere, bisher in der Literatur nicht beschriebene, Anomalien des PHACE Syndroms:

- ausgeprägte Hypoplasie der A. cerebelli anterior inferior (Patientenbild 4h)
- fehlende Darstellung der Arteria cerebelli anterior inferior im kontrastmittelverstärkten CT (Patientenbild 6a-c)
- fehlende Darstellung der A. cerebelli posterior inferior in der Angiographie bei der Patientin 5 (Abbildung nicht vorhanden)

Als Besonderheit wies der einzige männliche Patient unserer Kohorte eine Durafistel im Bereich des Sinus lateralis auf. (Patientenbild 8 a,b) Eine Durafistel bei einem männlichen Patienten wurde auch von Metry und anderen beschrieben [3].

Die weiteren pathologischen Kontrastmittelanreicherungen werden im Kapitel „Hämangiome“ besprochen.

Embryonalarterien der künftigen hinteren Schädelgrube, die sich physiologischer Weise zurückbilden müssten, persistieren gehäuft bei Patienten mit dem PHACES Syndrom. [3] Es handelt sich dabei um primitive carotido- basiläre Anastomosen, welche Verbindungen zwischen der vorderen, künftigen A. carotis, und der hinteren, künftigen A. basilaris, Gefäßversorgung darstellen. Sie tragen den Namen der Gefäße, die sie begleiten: A. trigemina, A. otica, Hypoglossus Arterie [33-34]. Die A. trigemina ist das am häufigsten beschriebene persistierende Gefäß [3, 31, 35-37].

Bei einer unserer Patientinnen befand sich rechtsseitig eine große, von der A. basilaris abgehende Arterie, die in Richtung der A. carotis interna zog. Es handelte sich dabei, von der Lokalisation her, sehr wahrscheinlich um eine persistierende A. trigemina, (Patientenbild 6a-c).

In der Literatur fanden wir auch einen Fall einer älteren Patientin mit persistierender A. hypoglossa, homolateraler Stenose der A. carotis interna, Hypoplasie der A. vertebralis und Stenose der A. subclavia, jedoch ohne Gesichtshämangiom, der einem inkompletten PHACES Syndrom ähneln könnte [34].

Auch die Persistenz von fötalen retinalen Gefäßen bei PHACE(S) Patienten wurde in der Literatur beschrieben [5].

A.2.3 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

Stellungsanomalien sowie proximale Stenosen und Verschlüsse der A. cerebri anterior, media und posterior befinden sich in Bereichen, wo keine Hox Gene mehr exprimiert werden. Es wäre dennoch möglich, daß man sich im Rahmen des PHACE(S) Syndroms hier noch in einem Bereich befindet, wo die Gefäßwand noch durch Hox positive NCC gebildet wird, und dass die Übergangszone etwas höher als in den Tierexperimenten üblich (Abb.5.4), gelegen ist. Alle bleibenden Gefäße der hinteren Schädelgrube entstammen vollständig dem paraxialen Mesoderm des Rhombenzephalons. Die A. vertebralis Stenose bei unserer Patientin könnte noch im Bereich der Übergangszone zwischen Hox-positiven NCC und paraxialem Mesoderm liegen. Welche Strukturen an der Bildung der embryonalen carotido-basilären Anastomosen beteiligt sind, ist bisher nicht bekannt. Die hypoplastischen oder fehlenden zerebellären Gefäße unserer Patientenkohorte, werden integral von Zellen des paraxialen Mesoderms gebildet und ließen sich schwieriger durch eine Hox-Gen-Hypothese der NCC begründen.

B VENEN

B.1 Anomalien des PHACES Syndroms

In unserer Patientengruppe finden wir stark gewundene und dilatierte Drainage-Venen der Angiome: eine große Vena retromandibularis, die ein Angiom der Parotisloge drainiert (Patientenbild 3i) und (Patientenbild 7a,b), eine stark dilatierte rechte Vena jugularis, die den Abfluss eines Gesichtsangioms gewährleistet (Patientenbild 3f), ein gewundenes und dilatiertes brachiales und thorakales Venennetz, das ein zervikales und intrathorakales Angiom drainiert (Patientenbild 4c,i).

Eine unserer Patientinnen weist eine im Augenfundus dokumentierte venöse Dilatation der Retinavenen ohne okuläres Angiom, mit jedoch extrakonalem Orbitahämangiom im MRT

(Patientenbild 5b,c) auf. Es handelt sich dabei sehr wahrscheinlich in allen Fällen um sekundär, durch die Drainage der Angiome hervorgerufenen Veränderungen der Venen. Den Angaben der Literatur nach, sind primäre venöse Anomalien selten. In einigen Fällen wurde eine Persistenz der linken Vena cava superior berichtet (3).

B.2 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

An einer Persistenz der linken superioren Vena cava scheinen Neuralleistenzellen beteiligt zu sein [38].

C Hämangiome

Bei unseren Patienten wurden sowohl unilaterale als auch bilaterale Hämangiome gefunden. Man kann sie in zwei große Gruppen unterteilen: die intrakraniellen und die extrakraniellen Hämangiome.

C.1 Extrakranielle Hämangiome

C.1.1 Anomalien des PHACES Syndroms

Bei den Patienten unserer Kohorte befanden sich die Hämangiome im Schädelbereich, im Bereich des Halses und in der oberen Thoraxregion, die eine untere Grenze zu bilden schien. Ebenfalls nicht betroffen waren die Arme. Im Gesichtsbereich waren die Hämangiome im Bereich eines, zweier oder aller drei Trigemini-versorgungsgebiete lokalisiert. Meistens waren sie unilateral lokalisiert, kamen aber auch bilateral vor. 2 von 8 Patienten wiesen außerdem ein kutanes Halshämangiom auf. Bei 6 von 8 Patienten waren auch der Pharynx und/oder der Gaumen betroffen (Patientenbild 6h). 2 von 8 Patienten wiesen ein Hämangiom im Bereich der Zunge auf. Bei 4 von 8 Patienten waren Hämangiome in der Parotisloge lokalisiert (Patientenbild 3i, 6h, 7h). Bei einer Patientin konnte klinisch ein den äußeren Gehörgang obstruierendes Angiom beobachtet werden. Eine infraglottische Beteiligung (Patientenbild 4m), supraglottische oder glottische Beteiligung wurde bei 3 von 8 Patienten festgestellt. Einer der 8 Patienten wies ein mediastinales Hämangiom auf, das sich bis hin zu den Pulmonalarterien ausdehnte (Patientenbild 4a-b, j-m,) und bei Patientin 7 wurde ein Hämangiom der Pleuraspitze entdeckt.

Die glottisnahen Hämangiome können durch Kompression der Luftwege ein vitales Risiko darstellen. Bei Patientin 4 mußte deshalb eine Tracheotomie durchgeführt werden. Die visuelle Prognose wird durch okuläre und periokuläre Hämangiome gefährdet. Eine solche Lokalisation war in unserer Patientengruppe sehr häufig. Eine palpebrale Lokalisation fand sich bei 7 von 8 Patienten und eine intra-orbitale Lokalisation bei 5 von 8 Patienten (Patientenbild 1a-f, 5c, 6g,i).

Okuläre Hämangiome wurden bei 2 von 8 Patienten festgestellt, beim Patienten 8 im Bereich der Iris und beim Patienten 3 im Bereich der Konjunktiva und der Choroidea.

C.1.2 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

In Studien, die an Wachtel- Huhn Chimären durchgeführt wurden, konnte man feststellen, daß im Falle einer Cotransfektion von Zellen des Dienzephalons mit den Genen Hoxa3 und Hoxb4, diese sich in Perizyten umwandeln, die mit den Kapillarendothelzellen des prosenzephalischen Neuroepitheliums in enger Verbindung stehen (Abb.5.5). Man hat gleichfalls solche Perizyten im Bereich der Choroidea entdeckt, die eine normale Bildung der Choroidalgefäße verhinderten. An ihrer Stelle bildeten sich um die optischen Vesikel weite Blutlakunen [25], (Abb.5.5). Möglicherweise spielt ein solcher Prozess bei der Entstehung der Hämangiome eine Rolle.

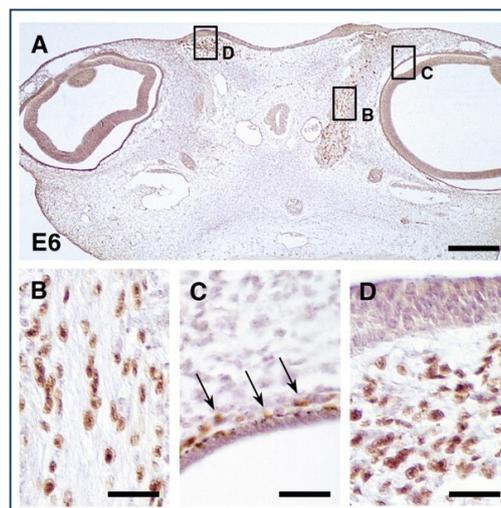


Abb. 5.5 [25]

Cotransfektion von Dienzephalonzellen mit Hoxa3 und Hoxb4

- A Bildung von Blutlakunen um die optischen Vesikel
- B,C, D Umwandlung von Zellen des Dienzephalons in Perizyten
- B Perizyten (Pfeile), die mit den Kapillarendothelzellen des prosenzephalischen Neuroepithel in Verbindung stehen

C.2 Intrakranielle Hämangiome

C.2.1 Anomalien des PHACES Syndroms

Die zweite große Gruppe der Hämangiome wird von denjenigen Strukturen gebildet, von denen wir vermuten, daß es sich um intrakranielle Hämangiome handelt, da diese Strukturen in allen MRT-Sequenzen das gleiche Verhalten wie die Weichteilhämangiome aufwiesen. Einer unserer Patienten wies ein Hämangiom des inneren Gehörgangs auf (Patientenbild 7h). Bei 3 von 8 unserer Patienten waren extraparenchymatöse Hämangiome im Bereich der hinteren Schädelgrube sowie Hämangiome im Bereich des Hypophysenstiels vorhanden. Ähnliche Lokalisationen wurden in der Literatur bereits beschrieben. In unserer Kohorte fanden wir Hämangiome im Bereich des Hirnstammes und des Hypophysenstiels (Patientenbild 1a,c), unterhalb des IVten Ventrikels (Patientenbild 7g,h), zwischen dem Hirnstamm und dem rechtem Temporallappen und rechtsseitig parasellär (Patientenbild 6i,b). Das letztgenannte Hämangiom zeigte eine Verbindung zur A. trigemina und zum Sinus cavernosus.

C.2.2. Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

Die Tatsache, daß bei einer unserer Patientinnen das intrakranielle Hämangiom von der A. trigemina versorgt zu werden scheint (Patientenbild 6a,b), und die carotido-basilären Anastomosen im PHACES Syndrom häufig persistieren, läßt die Hypothese aufstellen, daß die Angiome von einem persistierenden Kapillarnetz dieser Arterien abstammen könnten, eventuell aber auch von venösen Plexi, da sie sich essentiell an der Hirnstammoberfläche befinden.

Die intrakraniellen Lokalisationen der Angiome, die wir bei unseren Patienten vorfanden, sowie die in der Literatur beschriebenen Fälle, könnten sich gut durch diese Theorie erklären lassen. Die intrakraniellen Hämangiome befinden sich hauptsächlich im Bereich der hinteren Schädelgrube an der Basis der Leptomeningen [39]. Eine Prädilektionsstelle der Hämangiome scheint der Kleinhirnbrückenwinkel zu sein [39]. An dieser Stelle tritt der Nervus vestibulo-cochlearis aus, der während der Embryonalzeit von der A. otica begleitet wird. Unsere Patientin, die ein Hämangiom an der Basis des vierten Ventrikels, nicht weit entfernt vom Kleinhirnbrückenwinkel, aufwies, hatte ebenfalls ein Hämangiom, das sich in den inneren Gehörgang ausdehnte. In der Literatur finden wir auch Fallbeschreibungen mit Hämangiomen, die hinter dem vierten Ventrikel, im Kleinhirnbrückenwinkel oder im inneren

Gehörgang gelegen sind [3, 40]. Ihrer Lokalisation nach, könnten diese Hämangiome einem ehemaligen Kapillarnetz der A. otica entsprechen.

Argumente zugunsten dieser Theorie der Persistenz von embryonalen Gefäßnetzen sind für die extrakraniellen Hämangiome schwieriger zu finden. Hämangiome der Gesichtsregion, des Gaumens, der Orbita, der Zunge, der Parotisloge, des Platysmas, der Wangenschleimhaut und der parasellären Region, befinden sich auf der Trajektorie des Nervus trigeminus und könnten von einem ehemaligen Gefäßnetz der A. trigemina stammen. Die bei unseren Patienten durchgeführten Hämangiombiopsien im Bereich des Augenlids und des Halses zeigten eine für den Transporter Glut 1 positive Markierung (histologisches Patientenbild 1e und 4 f). Er ist im Bereich der zerebralen Gefäße zu finden, wo er eine Rolle im Bereich der Bluthirnschranke spielt. Dieses könnte ein Hinweis für einen gemeinsamen Ursprung der zerebralen Gefäße und der extrakraniellen Hämangiome sein.

Die retroorbitären Hämangiome, meist extrakranial lokalisiert, sowie die Hämangiome der Choroidea und der Iris, können von einem ehemaligen Gefäßnetz der primitiven A. ophtalmica und der A. hyaloidea stammen. Das Pendant der zerebralen carotido-basilären Anastomosen auf zervikaler Ebene stellen die proatlantischen, Intersegmentalarterien dar. Sie formen suboccipital eine Anastomose zwischen der A. carotis interna und der A. vertebralis. Die zervikalen Hämangiome könnten aus einem solchen ehemaligen Gefäßnetz dieser Arterien stammen.

5.3.2.2 Herz

5.3.2.2.1 Embryologie

Die Herzvorwölbung bildet sich im splanchnopleuralen Mesoblast, in einer hufeisenförmigen Region, die man als kardiogene Zone bezeichnet. Sie befindet sich am kranialen Pol der Embryonalplatte. Als Folge von Signalen, die vom Endoblast ausgehen, verschmelzen die Endothelrohre miteinander, die dem splanchnopleuralen Mesoblast entstammen. Sie bilden somit die lateralen Endokardschläuche. Diese Schläuche vereinigen sich später zum primitiven Herzschauch. Zwischen der fünften und achten Schwangerschaftswoche wird der Herzschauch mittels Biegung, Vorwölbung und Septation umgebildet. Es formen sich dabei die vier definitiven Herzkammern. Die afferenten und efferenten Gefäße schließen sich schon vor ihrer Fusion an die lateralen Endokardschläuche an. Die dorsalen Aorten stellen die primitive Ausflussbahn dar. Die primitive afferente Bahn wird von 3 primitiven Venen auf jeder Seite gebildet.

5.3.2.2.2 Anomalien des PHACES Syndroms

Keiner unserer Patienten wies Herzfehlbildungen auf. Bei 2 von 8 unserer Patienten fanden sich Anomalien der Aorta. Eine Patientin wies eine Aortenisthmusstenose auf (Patientenbild 3c) und eine andere einen rechtsseitigen Aortenbogen (Patientenbild 4d).

Während die Aortenanomalien doch recht häufig vorkommen, werden in der Literatur etwas weniger häufig Herzfehler vom Typ offenes Foramen ovale, Ventrikel- oder Vorhofseptumdefekt beschrieben. Eher selten findet man Pulmonalklappenstenosen, Aortenklappenanomalien, eine Fallot Tetralogie oder eine Lungenvenenfehlöffnung [3, 36].

5.3.2.2.3 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

Bei der Entstehung der betroffenen Strukturen sind Neuralleistenzellen impliziert [31]. Die Rhombomere r7 und r8 beteiligen sich an der Bildung der Aortenklappe, Pulmonalklappe und des Pulmonalarterienstammes [30]. Weitere Anomalien wie ein persistierendes Foramen ovale, ein isolierter ASD oder VSD lassen sich nicht durch Anomalien der Neuralleistenzellen erklären. Es sind jedoch auch die Herzfehler, die in der normalen Bevölkerung am häufigsten vorkommen, so dass ein Zufall nicht auszuschließen ist.

5.3.2.3 Auge

5.3.2.3.1 Embryologie

Die Bildung der Augen beginnt Anfang der vierten Schwangerschaftswoche mit der Entstehung einer Ausbuchtung der Neuralfalten des künftigen Dienzephalons. Erst formen sie den Sulcus opticus, danach bildet sich daraus das Augenbläschen. Dieses stülpt sich zum Augenbecher ein und daraus differenziert sich die Retina. An der Kontaktstelle zwischen Augenbecher und oberflächlichem Ektoblast bildet sich die Augenlinse. Eine gelatinöse Matrix wird zwischen Retina und Linse abgesondert und formt den Glaskörper. Die meisten Strukturen formen sich zwischen der vierten und zehnten Schwangerschaftswoche. Ursprünglich vaskularisieren die A. haloidea und ihre entsprechende Vene die Linse. Sie passieren dabei den Augenbecherspalt und den Glaskörperkanal. Um den vierten und fünften Schwangerschaftsmonat ist die Hornhaut noch in der Ausformphase, die Pupillenmembran

reißt ein und formt die Pupille, die Augenlider verschmelzen und die Glaskörpergefäße bilden sich zurück. Was übrig bleibt, formt sich zu den Arteria und Vena zentralis retinae.

Die Endothelzellen der Cornea und die Bindegewebszellen der Augen (Sclera, Choroidea, die Interstitialzellen der okulomotorischen Muskeln und der Tränendrüsen) leiten sich von Neuralleistenzellen des posterioren Diencephalons ab, die keine Hox-Gene exprimieren [30, 41].

5.3.2.3.2 Anomalien des PHACES Syndroms

3 von 8 unserer Patienten wiesen primär nicht vaskuläre Anomalien auf. Alle waren im Bereich des Augenfundus lokalisiert. Eine Patientin wies ein papilläres Staphylom auf, eine andere ein „Morning Glory“ Syndrom, und bei einer Patientin wurde eine unspezifische Retinaanomalie beschrieben.

Ein Morning Glory Syndrom wurde bei PHACES Patienten häufiger beschrieben [3, 5] .

Es handelt sich dabei um eine seltene angeborene Anomalie der Optikus-Papille, die den englischen Namen der Prunkwinde *Ipomoea tricolor* trägt. Die Veränderungen am Augenhintergrund sind eine große Papille mit trichterförmigem Sehnervkopf und weißem Fleck im Zentrum, ein erhöhter Pigmentring um die Scheibe herum und dünne, gestreckte Gefäße, die von dem Ring wie Radspeichen ausstrahlen. Arterien und Venen sind nicht zu unterscheiden. Am häufigsten und meist nur einseitig sind Mädchen betroffen. (Orphanet no.ORPHA35737, Juli 2005).

In der Literatur wurden weitere Anomalien wie eine Mikrophtalmie, eine Kryptophtalmie, Kolobome verschiedener Lokalisation, ein posteriores Embryotoxon, eine Irishypoplasie, eine Opticushypoplasie, eine Katarakt sowie eine Sklerokornea beschrieben [3, 5].

5.3.2.3.3 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

Eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung des Auges spielt das Gen Pax 6. Eine Pax6-Gen Mutationen konnte bei Anomalien wie einer Aniridie, einem Morning Glory Syndrom, einer Optikushypoplasie, einem Kolobom, einer persistierender Proliferation der A. hyaloidea sowie einer kongenitalen Katarakt festgestellt werden [42-43].

In Tierversuchen konnte eine Suppression der Pax6 Gen-Expression durch Hox-Gene nachgewiesen werden. So zum Beispiel unterdrücken *Hoxa3* und *Hoxb3* die Pax6 Gen-

Expression im Rhombomer 5 [44], Hoxb1 im Rhombomer 4 [45] und Hoxa2 im Rhombomer 1 [46].

Eine ektoische Expression dieser Hox-Gene im Dienzephalon könnte die Pax 6 Gen-Expression im Bereich der Vorläuferzellen des Auges unterdrücken und somit für die okulären Anomalien verantwortlich sein.

In Huhn-Wachtel Experimenten konnte nachgewiesen werden, dass bei einer Transplantation von Hoxa2 und Hoxa3 exprimierenden Neuralleistenzellen des Hirnstammes und der kardialen Leiste ins Dienzephalon, diese normal in die periokuläre Region wanderten, ohne jedoch die verschiedenen Corneaschichten bilden zu können. Ihre Verteilung erfolgt ektoisch, und sie formen Pigmentmassen hinter der Cornea und im Limbusbereich [47].

5.3.2.4 Hintere Schädelgrube

5.3.2.4.1 Embryologie

Die Neurulation beginnt in der dritten Schwangerschaftswoche und um die zwölfte Schwangerschaftswoche sind alle bleibenden Strukturen vorhanden. Die primäre Neurulation führt zur Entstehung fast des gesamten Nervensystems: Großhirn, Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark.

In der dritten Schwangerschaftswoche formt sich die Neuralplatte durch eine lokale Ektodermverdickung auf der Dorsalseite des Hensen Knotens. Diese vertieft sich anschließend zur Neuralrinne. Die Falten über der Neuralrinne nähern sich und verschmelzen zum Neuralrohr. Mesenchym schiebt sich zwischen das Neuralrohr und das Oberflächenektoderm und bildet dadurch die Epidermis.

Die Umwandlung der Ektodermzellen in Neuroblasten wird durch die Proteine Chordin und Noggin gefördert, die im axialen Mesoderm (Hensen- Knoten) gebildet werden. Sie binden sich an BMP4 und verhindern somit dessen epidermisierende Wirkung. Damit führen sie zu einer irreversiblen neuroektodermalen Differenzierung.

Die Anlage des Rhombenzephalons ist in segmentale Abschnitte, Rhombomere entlang der antero-posterioren Achse, unterteilt. Zur Determinierung der antero-posterioren Achse des Neuralrohres spielen mehrere Gene, unter anderem die Hox-Gene, eine Rolle. Ihre Expression beginnt entlang der dorsalen Achse (Neuralrohr, Neuralleiste, paraxiales Mesoderm und Oberflächenektoderm) im Bereich des Rhombenzephalons. Der rostrale Anteil des Neuralrohres krümmt sich nach ventral und bildet zwei Beugen, die Scheitelbeuge und die Nackenbeuge. Die Nackenbeuge trennt das Rhombenzephalon vom Mesenzephalon. Die

Seitenwände des Rhombenzephalons werden durch eine Rotationsbewegung um die Longitudinalachse auseinandergedrängt. Gleichzeitig entstehen zwei sekundäre Bläschen, aus denen das Myel- und das Mesenzephalon hervorgehen. Durch eine Ausweitung des Neuralrohrlumens entsteht der vierte Ventrikel. Um die sechste Schwangerschaftswoche wird das Ventrikeldach zu einer feinen ependymären Membran ausgezogen, die von Mesenchym unterfüttert wird. Diese bilden zusammen den Plexus choroideus. Die Foramina Luschka und Magendi formen sich im Bereich des Ventrikeldaches. Das Kleinhirn geht aus dem oberen Anteil des Metenzephalons hervor und formt sich aus den Rautenlippen der dorsalen Flügelplatte. Der Boden des Metenzephalons wird von der Brücke gebildet. [19]

5.3.2.4.2 Anomalien des PHACES Syndroms

Bei 3 von 8 unserer Patienten fand sich eine Vermisdysplasie, eine Verkleinerung einer Zerebellumhemisphäre und eine Zyste des vierten Ventrikels, ohne Anhebung des Tentorium cerebelli, im Zusammenhang mit einer „Dandy-Walker“ Variante (Patientenbild 1a-h, 4n-r, 5a-e).

Die hemisphärische Zerebellumhypoplasie, Vermisdysgenesien sowie die „Dandy-Walker“ und „Dandy-Walker-variant“ Malformation sind die am häufigsten angetroffenen strukturellen Hirnanomalien des PHACES Syndroms. [3, 36]. Zusammenfassend handelt es sich dabei um Anomalien des Kleinhirns.

Die „Dandy-Walker“ Malformation definiert sich durch einen nach oben rotierten, dysplastischen Vermis und eine zystische Dilatation des IVten Ventrikels mit Anhebung des Tentorium cerebelli (OMIM no. 220200).

Eine de novo Mutation mit Deletion von 3q24 wurde bei mehreren Patienten mit einer isolierten „Dandy-Walker“ Malformation beschrieben [48]. Häufiger tritt bei diesen Patienten ein Hydrozephalus auf. Eine „Dandy-Walker“ Malformation wurde auch in Assoziation mit Herzfehlern oder einer Gaumenspalte beschrieben. Die meisten Patienten weisen eine psychomotorische Retardierung, eine Ataxie oder eine axiale Hypotonie auf. Die geistige Retardierung dieser Patienten korreliert mit dem Grad der Anomalie der Vermislobulierung [49].

Keiner unserer Patienten wies eine Dandy-Walker Anomalie auf. Bei all unseren Patienten mit Kleinhirnfehlbildungen handelte es sich um eine „Dandy-Walker“ Variante. Diese ist definiert durch eine Vermishypoplasie und eine zystische Dilatation des vierten Ventrikels, die weniger ausgeprägt sind als bei der Dandy-Walker-Malformation. Auch ist das Volumen

der hinteren Schädelgrube nicht vergrößert, so dass das Tentorium zerebelli nicht angehoben wird [3, 50].

Äußerst selten treten beim PHACES Syndrom Anomalien des Corpus callosum oder des Septum pellucidum auf, und nur vereinzelt wurden eine Polymikrogyrie, eine Heterotopie der grauen Substanz oder eine Mikrozephalie beschrieben [3].

5.3.2.4.3 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhandenen Anomalien

Mittels retroviraler und mikrochirurgischer Methoden an Hühnerembryos und Wachtel-Huhnchimären konnte der Einfluss der segmentalen Expression, beziehungsweise der Nonexpression von Hox-Genen auf die Kleinhirnentwicklung getestet werden. Das Zerebellum bildet sich normalerweise aus dem Hox-Gen negativen Rhombomer 1. Bei einer forcierten Expression von Hoxa2-Genen in diesem Rhombomer kommt es zu einem Verlust von Kleinhirngranulazellen und einem reduzierten Kleinhirnvolumen [46]. Weitere, sich aus r1 bildende Strukturen, wie der Locus coeruleus und der Nucleus trochlearis der Pons, sind nicht betroffen.

5.3.2.5 Sternum

5.3.2.5.1 Embryologie

Das Sternum und die Pektoral Muskeln bilden sich aus der lateralen Mesodermplatte. Die Entwicklung des Sternums beginnt während der sechsten Schwangerschaftswoche. Zuerst bilden sich zwei Mesenchymleisten in der vorderen Thoraxwand, die anschließend aufeinander zuwachsen und in der neunten Schwangerschaftswoche in der Mitte miteinander verschmelzen. Es bilden sich Corpus und Manubrium sterni. Im fünften Schwangerschaftsmonat beginnt die Ossifikation des Sternums und schreitet in kranio-kaudaler Richtung bis kurz nach der Geburt fort. [19]

5.3.2.5.2 Anomalien des PHACES Syndroms

Nur eine unserer Patientinnen wies eine Sternumanomalie auf. Es handelte sich dabei um eine verspätete und irreguläre Ossifikation des Sternums, jedoch ohne Sternalspalte (Patientenbild 3b). Eine weitere Mittellinienanomalie in Form einer supraumbilikalen Mittelbauchraphe lag bei der Patientin 7 vor.

In der Literatur sind mehrfach Fälle beschrieben, bei denen PHACES Anomalien von Sternum-Fehlbildungen aber auch von anderen Mittelliniendefekten wie einer supraumbilikal Mittelbauchraphe oder einer über dem Sternum gelegenen kutanen Atrophie begleitet werden. Bei vielen dieser Fälle handelt es sich jedoch um atypische Formen wie zum Beispiel mit einem kleinen oder völlig fehlendem Gesichtshämangiom oder mit Angiomen in atypischer Lokalisation wie zum Beispiel im Bereich der Arme. Auch assoziierte atypische Anomalien wie eine Zervikalzyste oder eine Hautdepigmentierung können vorhanden sein. Bei mehreren Patienten aus der Literatur wurde zusammen mit einer Sternumspalte auch eine Anomalie der A. subclavia beschrieben. Sternumfehlbildungen können auch innerhalb von komplexen polymalformativen Syndromen, die das PHACES Syndrom als ein Teil miteinschließen, vorkommen [2, 51-56].

5.3.2.5.3 Übertragung der embryologischen Kenntnisse auf die vorhanden Anomalien

Die meisten der sternalen Anomalien resultieren aus einer fehlenden Fusion der lateralen Mesenchymplatten in der achten Schwangerschaftswoche. Die Ätiologie der Sternumspalte ist bis dato nicht vollständig geklärt. Eine der Haupthypothesen impliziert eine Mutation der Gene Hoxb 2 und Hoxb4. Bei Mäusen konnte nachgewiesen werden, daß ein gleichzeitiger Funktionsverlust von Hoxb2 und Hoxb4 zu Fusionsdefekten der Mittellinie führt. Homozygote Mäuse für mutierte Hoxb2 und Hoxb4 Allele weisen Sternumspalten mit verschiedener Penetranz auf, aber nur, wenn gleichzeitig mehrere benachbarte Hox B-Gene betroffen sind und vor allem, wenn Hoxb2 und Hoxb4 gleichzeitig betroffen sind [57].

6 EVOLUTIVITÄT DER ANOMALIEN

Auf der Suche nach einer möglichen Ätiologie des PHACE(S) Syndroms haben uns die Beobachtungen an unseren Patienten sowie eine Revue der Literatur dazu veranlasst, der Evolutivität der verschiedenen Anomalien des PHACE(S) Syndroms eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

6.1 Evolution der Arterien

Einen besonderen Stellenwert nimmt die Arteria carotis interna ein, da sie das am häufigsten betroffene Gefäß des PHACE(S) Syndroms darstellt.

Bei der Durchführung von Versuchen, um die Rolle der Hox-Gene bei der Bildung der verschiedenen Branchialgefäßen zu identifizieren, wurde festgestellt, dass ein homozygoter Funktionsverlust des Gens *Hoxa3* bei Mäusen, zu bilateralen Anomalien der A. carotis communis führt. Die Migration der Neuralleistenzellen in Richtung des 3^{ten} Branchialbogens und die initiale Entwicklung der 3ten Aortenbogenarterie verläuft normal. Mit Beginn der Differenzierung des 3^{ten} Branchialbogens jedoch beginnt die Involution der 3^{ten} Branchialarterie. Der Branchialbogen bleibt hypoplastisch und seine Fusion mit dem 2ten und 4ten Branchialbogen sind verzögert [58]. Die Arterien des 4^{ten} und 6^{ten} Branchialbogens verbreitern sich und formen den Aortenbogen und den Ductus arteriosus Botalli. Die Arteria Carotis communis, die normalerweise aus der 3ten Aortenbogenarterie hervorgeht, formt sich nicht. Es sind die Carotiskanäle, die dem Abschnitt der dorsalen Aorten zwischen den 3^{ten} und 4^{ten} Aortenbogenarterien entsprechen, aus denen die interne und externe Carotisarterie hervorgehen. Sie können sich in eine kurze A. carotis communis umwandeln, oder die A. carotis communis kann fehlen. Die Konsequenzen sind beidseitig eine kurze oder fehlende A. carotis communis und rechtsseitig ein langer Truncus brachiocephalicus mit einer angulären A. subclavia, da sie höher abgeht [59], (Abb.6.1).

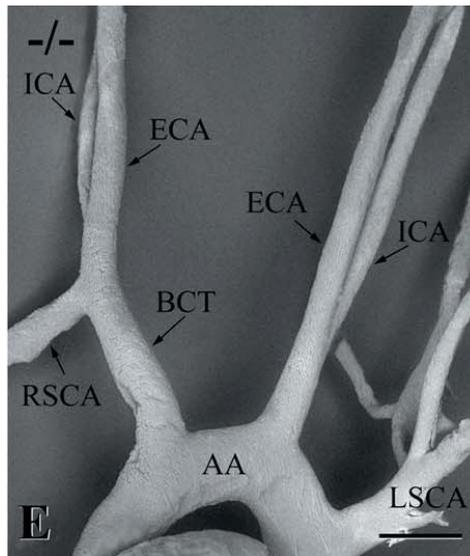


Abb. 6.1 [59]

Kurze commune Carotisarterterien bei Hoxa3 Null Maus-Mutanten

- | | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| • AA: Aortenbogen | • BCT : Truncus brachiocephalicus |
| • ICA : A. carotis interna | • LSCA : A subclavia sinister |
| • ECA : A. carotis externa | • RSCA : A subclavia dexter |

In unserer Patientengruppe fanden sich mehrere Anomalien der A. carotis communis:

- Abgangsanomalie der linken A. carotis communis, die aus dem Truncus brachiocephalicus hervorgeht. Sie trennt sich dabei viel früher von diesem bicarotischen Truncus als die A. carotis communis dextra, (Patientenbild 2a).
- gemeinsamer Abgang vom Aortenbogen der rechten A. carotis communis mit einem linken Truncus brachiocephalicus, aus dem die linke A. carotis communis hervorgeht, (Patientenbild 4d,e)
- eine kurze A. carotis communis sinistra, (Patientenbild 7e,f)

Eine tiefe Bifurkation der A. carotis communis bei Patienten mit dem PHACE(S) Syndrom wurde auch in der Literatur bereits beschrieben [31], jedoch finden sich weder in der Literatur noch in unserer Kohorte Fälle mit fehlender A. carotis communis.

In den verschiedenen Mausversuchen, die bei homozygoten Hoxa3 Null-Mutanten durchgeführt wurden, konnte keine Hypoplasie oder Stenose der A. carotis festgestellt werden. Aufgrund der Tatsache, daß sie alle vor der Geburt verstarben und die Studien an Embryos durchgeführt wurden, wissen wir nicht, wie die Evolution der A. carotis interna nach diesem Zeitpunkt gewesen wäre. In einem frühen embryologischen Stadium konnte nachgewiesen werden, dass die A. carotis zwar kleiner ist, aber normal von Fasern des Ganglion superius umgeben wird. Das Ganglion erscheint zudem hypertroph, (Abb.6.2). Die

Autoren dieses Versuchs schreiben diese Hypertrophie einer normalen Faseraussendung des Ganglions superius bei fehlendem Carotistruncus zu [60]. Es ist die A. carotis interna, die in diesem Falle die Fasern für den Barorezeptor erhält [59].

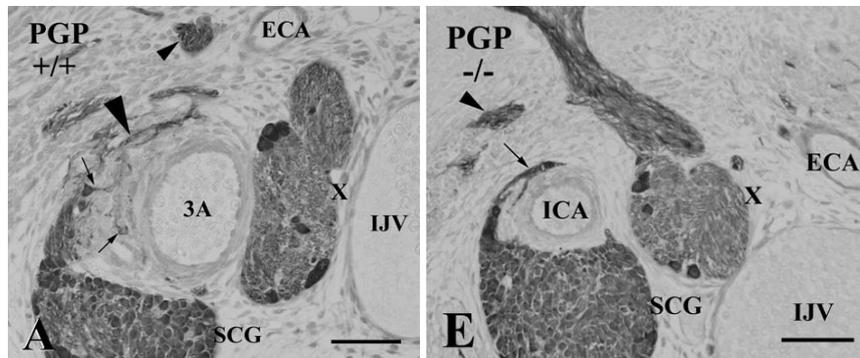


Abb. 6.2 [60]

Hypertrophes Ganglion superius mit Faseraussendung zur internen Carotisarterie bei Hoxa3-Null Mausmutanten

<ul style="list-style-type: none"> ● +/+ : Wildtyp 5 (Abb. A) ● 3A: 3te Aortenbogenarterie 	<ul style="list-style-type: none"> ● -/- homozygote Mutante (Abb. E) ● Rudiment der A carotidis communa (grosser Pfeil)
<ul style="list-style-type: none"> ● Polyclonales anti-humanes Protein (PGP) Färbung 	
<ul style="list-style-type: none"> ● Ganglion cervicale superior (SCG) ● Nervenfasern des SCG (kleiner Pfeil) 	<ul style="list-style-type: none"> ● A. carotis interna (ICA) ● A. carotis externa (ECA)

Nach Durchsicht der Literatur und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Patientenkohorte vermuten wir daß, die A. carotis interna sich initial zwar korrekt formt, sich später aber wieder zurückbildet. Folgende Argumente sprechen dafür: Keiner unserer Patienten wies eine komplette Agenesie der A. carotis interna auf. Bei jedem unserer Patienten fand sich mindestens ein Residuum dieser Arterie. Hinzu kommen in der Literatur beschriebene Fälle von PHACE(S) Syndrom hinzu, in welchen eine Evolution der A. carotis interna in Richtung einer ausgeprägten Stenose mit darauffolgendem Verschluss und postnatalem Hirninfarkt stattfand [31-32]. In einem Fall konnte die zeitlich aufeinanderfolgende Veränderung der Carotiswand dokumentiert werden. Die im MRT im Alter von 7 Monaten morphologisch unauffällige Wand der A. carotis interna zeigte im Alter von 9 Monaten eine ausgeprägte Wandverdickung mit Lumenreduzierung [31]. Eine ähnliche Beobachtung machten wir bei einer unserer Patientinnen. Im MRT, das im Alter von 1.5 Jahren durchgeführt wurde, fanden wir eine Lumenverkleinerung der A. carotis interna sinistra mit entsprechender Wandverdickung, die in der T1-Wichtung im Hypersignal auftrat (Patientenbild 3i). Die im Alter von 2 Jahren durchgeführte Gefäßangiographie sowie die im

Alter von 10 Jahren durchgeführte kontrastverstärkte Computertomographie zeigt eine ausgedehnte Stenose der linken A. carotis interna (Patientenbild 3d,g). Man könnte sich fragen, ob eine übersteigerte Innervation der A. carotis interna, zum Beispiel durch ein hypertrophes Ganglion zervikale superius, zu einer Vermehrung der glatten Muskelzellen sowie einer verstärkten Kontraktion zu einer Stenose an dieser Stelle beitragen könnten. Dieses würde zwar die erhöhte Frequenz der Stenosen an dieser Stelle erklären, nicht jedoch ihre Ursache, da sich Stenosen auch an anderen Stellen bilden. Hinweise für eine postnatale Stenosenbildung scheint es auch im Bereich der proximalen anterioren, posterioren und mittleren Zerebralarterie zu geben, da Hirninfarkte in diesen Versorgungsgebieten bei Neugeborenen und Säuglingen beschrieben wurden [31-32]. Bei der Patientin 3 unserer Kohorte konnte die Evolution einer Stenose zeitlich beobachtet werden. Im Alter von 2 Jahren bestand nur eine Stenose der Basis der A. vertebralis dextra, die gefäßangiographisch dokumentiert wurde. Im Alter von 10 Jahren jedoch, war im kontrastmittelverstärkten CT die gesamte rechte A. vertebralis hypoplastisch. (Patientenbild 3a,h). Diese Prozesse der Gefäßverengung mit oder ohne vollständigen Gefäßverschluß weisen Ähnlichkeiten mit dem Schluß des Ductus arteriosus nach der Geburt sowie mit der Bildung einer Aortenisthmusstenose auf, die häufig selber auch im PHACE(S) Syndrom angetroffen wird [3]. Der einzige Unterschied zu diesen beiden bekannten Prozessen besteht darin, daß die Gefäßveränderungen des PHACES Syndroms etwas später auftreten können, ohne jedoch das Säuglingsalter zu überschreiten und auch etwas langsamer vor sich gehen können, da auch Gefäßstenosen mit Kollateralgefäßbildung vorkommen.

Eine der Haupthypothesen zu der Entstehung der Aortenisthmusstenose geht davon aus, daß ektopisches Duktusgewebe im Bereich des Aortenisthmus zu einer Konstriktion der Aorta, ähnlich derjenigen beim Duktusverschluß, führt [61]. Der Duktusverschluß wird durch eine hohe subendotheliale Migration von glatten Muskelzellen erreicht. Diese beteiligen sich an der Verdickung der Intima und bilden Endothelialkissen. Das « endothelial binding » Protein sowie weitere endotheliale Faktoren induzieren diese Migration [62-63]. Die Kontraktion der glatten Muskelzellen scheint auch eine wichtige Rolle zu spielen, da eine Myorelaxation durch PGE1 den Duktusverschluß hemmt [64]. Paradoxerweise finden wir im PHACES Syndrom eine erhöhte Anzahl von Fällen mit persistierendem Duktus arteriosus[3], während physiologischerweise beständige Gefäße sich zurückbilden oder eine Involution zu beginnen scheinen.

6.2 HISTOLOGIE UND EVOLUTION DER HÄMANGIOME

Das vitale und funktionelle Risiko bei Hämangiomen wird vorwiegend von ihrer Lokalisation und ihrer Evolution bestimmt. Periorbitäre Angiome können über verschiedenste Mechanismen zu einer Amblyopie führen: über einen durch Druck auf das Auge hervorgerufenen Astigmatismus oder eine Myopie, über einen durch Verlagerung des Augapfels induzierten Strabismus, über einen vollständigen Lidverschluss oder durch direkte Kompression des Sehnervs. In unserer Kohorte wiesen 4 von 8 unserer Patienten ein retroorbitäres Hämangiom auf, davon hatten 2 Patienten einen Exophthalmus und 1 Patientin einen Exophthalmus und einen Strabismus. 7 von 8 unserer Patienten wiesen ein Lidhämangiom auf und bei 6 dieser Patienten hatte dieses zum vollständigen Lidverschluß geführt. 5 von 8 unserer Patienten waren amblyop und 1 Patientin hat eine Amaurose. Nur 3 von 8 Patienten wiesen zusätzliche Fundusanomalien auf. Bei 2 Patienten wurde kein Sehtest dokumentiert.

Auch Angiome im Glottisbereich bedürfen einer besonderen Aufmerksamkeit, da sie durch eine Obstruktion der Luftwege die Vitalprognose verschlechtern können. Eine rechtzeitige Therapieeinleitung sowie die Kenntnis der spontanen Verlauf und die Evolution unter Therapie der Angiome ist von großer Bedeutung. In neueren Studien scheint die Therapie mit dem Betablocker Propranolol vielversprechend zu sein [65-66].

Um die im Hämangiom ablaufenden Prozesse besser zu verstehen, haben wir bei zwei Patientinnen, im Rahmen von chirurgischen Eingriffen, Biopsien von Hämangiomen im Hals- und Lidbereich durchgeführt.

Die Histologie dieser Angiome ist identisch mit derjenigen der klassisch infantilen Hämangiome. Ebenso wie beim klassisch infantilen Hämangiom lässt sich in den Biopsiepräparaten unserer beiden Patientinnen der GLUT1 Transporter in den Endothelzellen nachweisen (histologisches Patientenbild 1e, 4f). GLUT 1 ist der Hauptglucosetransporter der Blut-Hirnschranke. Er ist in großen Mengen in den zerebralen Endothelzellen und in den Erythrozyten vorhanden (OMIM no. 138140). Er könnte für einen gemeinsamen Ursprung des Endotheliums der Hirngefäße und des Endotheliums der infantilen klassischen Hämangiome und der Hämangiome des PHACE(S) Syndroms stehen.

Trotz dieser histologischen Ähnlichkeit mit den klassisch infantilen Hämangiomen, finden sich auch Unterschiede. Bei 2 von 8 unserer Patienten sind die Hämangiome nach der Geburt, am zweiten Lebenstag beziehungsweise am siebten Lebenstag aufgetreten. Bei allen anderen jedoch waren sie bei der Geburt bereits vorhanden.

In der Literatur wurden zwei antenatale Fälle eines inkompletten PHACE(S) Syndroms beschrieben. Bei den 2 Föten wurde eine Dandy Walker-Malformation, in einem Fall mit einer A. carotis Stenose und in einem anderen Fall mit einer Kryptophtalmie assoziiert. Im ersten Fall erfolgte ein spontaner Abort in der 30ten Schwangerschaftswoche und im zweiten Fall, provoziert, in der 36ten Schwangerschaftswoche. Keiner der Föten wies ein Hämangiom auf [67]. In einer anderen Studie, die von Rossi und anderen 2001 durchgeführt wurde, sind die Hämangiome bei allen seinen PHACE(S) Patienten nach der Geburt aufgetreten [39]. Dieses führte zu der Vermutung, daß sich die Hämangiome erst spät in sichtbarer Form bilden. Auch wenn dieser Vorgang erst spät stattfindet, muß er jedoch nicht immer postnatal stattfinden, wie es aus den Beobachtungen unserer Patientengruppe hervorgeht.

Die spontane Evolution der Gesichtshämangiome nach der Geburt bei den Patienten unserer Kohorte geht in Richtung einer Volumenzunahme innerhalb einiger Monate. Diese konnte bei den meisten Patienten durch eine finale Evolution in Richtung eines kompletten Lidverschlusses gut dokumentiert werden. Bei einer einzigen Patientin fand eine spontane Regression statt. Da 7 von 8 Patienten einer systemischen Glukokortikoidtherapie unterzogen wurden, kann über die weitere Spontanevolution der Angiome keine Aussage getroffen werden. Bei 5 von 7 mit Glukokortikoiden behandelten Patienten fand eine Regression des Gesichtshämangioms statt, bei einer Patientin unter Nekrosenbildung. Bei 2 von 7 Patienten zeigte die konservative Therapie jedoch keine Wirkung und es mußte chirurgisch eingegriffen werden.

7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Das PHACE(S) Syndrom beinhaltet vaskuläre und strukturelle Anomalien, die im Bereich des Schädels, des Halses und des Thorax lokalisiert sind.

Die vaskulären Anomalien des PHACES Syndroms lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

1. persistierende embryonale und fötale Gefäße – carotido-basiläre Anastomosen, persistierende fötale Retinagefäße, linke Vena cava superior, doppelter Aortenbogen und als letztes nicht involutives Gefäß der persistierende Ductus arteriosus Botalli
2. Stenosen und Hypoplasien von physiologischerweise bleibenden Arterien, die sich erst nach Entstehung des Gefäßes bilden und wahrscheinlich einem Prozess einer beginnenden oder einer vollendeten Gefäßinvolution entsprechen und
3. Hämangiome, von denen wir annehmen, daß sie aus immaturren embryonalen Gefäßnetzen entstehen, die nicht involuiert sind.

Sehr wahrscheinlich liegt diesen Gefäßanomalien somit eine Involutions- und Apoptosestörung zugrunde. An der Entstehung der betroffenen Gefäße sind Hox-Gen-exprimierende Zellen der Neuralleiste und des Mesoderms auf Höhe des Rhombenzephalons beteiligt. Ein umschriebener Verlust der Hoxa3 Genexpression könnte für die Anomalien der A. carotis interna verantwortlich sein und eine forcierte Hoxa3 und Hoxb4 Expression im Dienzephalon für die okulären Hämangiome.

Die strukturellen Fehlbildungen des PHACES Syndroms betreffen das Kleinhirn, welches ebenfalls aus dem Rhombenzephalon hervorgeht, allerdings aus dem Hox –Gen negativen Rhombomer r1, das Auge, das aus dem Dienzephalon hervorgeht und das Sternum, das sich aus den lateralen Mesodermplatten bildet. In Tierversuchen an Mäusen konnte gezeigt werden dass Anomalien von Hox-Genen, die im Rhombenzephalon exprimiert werden, an der Entstehung dieser Fehlbildungen beteiligt sein können. So führt eine forcierte Expression von Hoxa2 im Rhombomer r1 zu einer isolierten Kleinhirnmalformation, eine forcierte Hoxa2 und Hoxa3 Expression im Dienzephalon zu Augenfehlbildungen und ein Funktionsverlust der Gene Hoxb2 und Hoxb4 zu einer Sternumspalte.

Wir vermuten somit, dass der gemeinsame Nenner aller Anomalien des PHACES Syndroms Hox-Gene sind, die im Rhombenzephalon exprimiert werden. Hox-Gene zeigen eine zeitlich und räumlich kolineare Expression. Eine Dysregulation dieser programmierten Genexpression könnte diese verschiedenen Anomalien erklären. Für den Fall, daß sich die oben beschriebenen Tierversuche auf den Menschen übertragen lassen, könnte eine Dysregulation der Genexpression von Hoxa2 und Hoxa3 im Rhomb- und Dienzephalon und bei

Sternumbeteiligung auch von Hoxb2 und Hoxb4 vermuten. Diese räumliche Dysregulation würde die fehlende Expression dieser Hox-Gene in bestimmten Regionen und die forcierte Expression derselben Hox-Gene in anderen normalerweise nicht exprimierten Regionen erklären. Wenn auch aktuell bisher kein Zusammenhang zwischen Hox-Genen und der physiologischen Involution von Gefäßen in der Literatur beschrieben wurde, wären diese Gene dennoch exzellente Kandidaten, da sie einer räumlichen und zeitlichen Regulation unterliegen und auch bei der Gefäßentstehung, wie bereits beschrieben, eine zentrale Rolle spielen. Bei unseren Patienten fanden wir eine räumliche und zeitliche Störung des Involutionsprozesses, die sich mit dem Modell einer räumlich-zeitlichen Hox-Gen-Dysregulation auch gut vereinbaren ließe.

Bisher wurden einige wenige Faktoren beschrieben, die eine Regulatorfunktion auf verschiedene Hox-Gene ausüben, so zum Beispiel das UTX Protein. Der Funktionsverlust des homologen UTX-Proteins beim Zebrafisch führt zu posterioren Entwicklungsdefekten [68-69]. Das für das UTX Protein kodierende Gen wurde beim Menschen auf dem Chromosom Xp 11.2 entdeckt, und entzieht sich der X-Inaktivierung [70]. Ein Defekt oder Ausfall eines ähnlichen Hox-Gen Regulatorproteins im Bereich der anterioren Entwicklungsachse, welches sich nicht der X-Inaktivierung entzieht, könnte für die Entstehung der Anomalien des PHACES Syndroms verantwortlich sein. Die Tatsache, daß die Sex-Ratio zugunsten des weiblichen Geschlechts beim PHACES Syndrom mit 7:1 auch im Vergleich zu den klassisch infantilen Hämangiomen deutlich erhöht ist, jedoch keine familiären Fälle bekannt sind, weist auf eine X-chromosomal dominante De novo Mutation hin.

Damit spricht alles für einen gemeinsamen genetischen Hintergrund der gesamten PHACE(S) Anomalien und stellt gleichzeitig eine Befürwortung des Begriffes „Syndrom“ dar.

Die erstellten Schlußfolgerungen basieren auf den klinischen, radiologischen und anatomopathologischen Ergebnissen unserer Studie nach Vergleich mit den Angaben Literatur und den aktuellen, größtenteils aus Tierversuchen gewonnenen, embryologischen Kenntnissen. Sie benötigen weitere paraklinische Studien, um bestätigt zu werden.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Frieden, I.J., V. Reese, and D. Cohen, *PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities.* Arch Dermatol, 1996. **132**(3): p. 307-11.
2. Slavotinek, A.M., et al., *Report of a child with aortic aneurysm, orofacial clefting, hemangioma, upper sternal defect, and marfanoid features: possible PHACE syndrome.* Am J Med Genet, 2002. **110**(3): p. 283-8.
3. Metry, D.W., et al., *The many faces of PHACE syndrome.* J Pediatr, 2001. **139**(1): p. 117-23.
4. Poetke, M., T. Frommeld, and H.P. Berlien, *PHACE syndrome: new views on diagnostic criteria.* Eur J Pediatr Surg, 2002. **12**(6): p. 366-74.
5. Metry, D.W., et al., *A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications.* Am J Med Genet A, 2006. **140**(9): p. 975-86.
6. Chiller, K.G., D. Passaro, and I.J. Frieden, *Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex.* Arch Dermatol, 2002. **138**(12): p. 1567-76.
7. Enjolras, O., *Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations.* J Dermatol, 1997. **24**(11): p. 701-10.
8. Mulliken, J.B. and O. Enjolras, *Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links.* J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(6): p. 875-82.
9. Cohen, M.M., Jr., *Hemangiomas: their uses and abuses.* Am J Med Genet A, 2007. **143**(3): p. 235-40.
10. Cheung, D.S., M.L. Warman, and J.B. Mulliken, *Hemangioma in twins.* Ann Plast Surg, 1997. **38**(3): p. 269-74.
11. Amir, J., et al., *Strawberry hemangioma in preterm infants.* Pediatr Dermatol, 1986. **3**(4): p. 331-2.
12. Achauer, B.M., C.J. Chang, and V.M. Vander Kam, *Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients.* Plast Reconstr Surg, 1997. **99**(5): p. 1301-8.
13. Lambot, K., et al., *[Immature hemangiomas in infants: MR and Doppler-US imaging features].* J Radiol, 2005. **86**(2 Pt 1): p. 151-7.
14. Pardanaud, L., D. Myon, and A. Eichmann, *L'embryologie des vaisseaux,* in *Médecine/sciences.* 2001. p. 543-51.
15. Yancopoulos, G.D., et al., *Vascular-specific growth factors and blood vessel formation.* Nature, 2000. **407**(6801): p. 242-8.
16. Levin, J.H. and S.G. Kaler, *Non-random maternal X-chromosome inactivation associated with PHACES.* Clin Genet, 2007. **72**(4): p. 345-50.
17. Jeanpierre, M., et al., eds. *Génétique médicale.* 2004, Masson: Paris.
18. Morleo, M. and B. Franco, *Dosage compensation of the mammalian X chromosome influences the phenotypic variability of X-linked dominant male-lethal disorders.* J Med Genet, 2008. **45**(7): p. 401-8.
19. Larsen, W.J., ed. *Embryologie Humaine.* 2 ed. 2003, De Boeck: Bruxelles.
20. Gehring, W.J., M. Affolter, and T. Burglin, *Homeodomain proteins.* Annu Rev Biochem, 1994. **63**: p. 487-526.
21. Gehring, W.J., *Exploring the homeobox.* Gene, 1993. **135**(1-2): p. 215-21.
22. Krumlauf, R., *Hox genes in vertebrate development.* Cell, 1994. **78**(2): p. 191-201.

23. Trainor, P.A. and R. Krumlauf, *Patterning the cranial neural crest: hindbrain segmentation and Hox gene plasticity*. Nat Rev Neurosci, 2000. **1**(2): p. 116-24.
24. Couly, G., et al., *The regeneration of the cephalic neural crest, a problem revisited: the regenerating cells originate from the contralateral or from the anterior and posterior neural fold*. Development, 1996. **122**(11): p. 3393-407.
25. Creuzet, S., et al., *Negative effect of Hox gene expression on the development of the neural crest-derived facial skeleton*. Development, 2002. **129**(18): p. 4301-13.
26. Creuzet, S., G. Couly, and N.M. Le Douarin, *Patterning the neural crest derivatives during development of the vertebrate head: insights from avian studies*. J Anat, 2005. **207**(5): p. 447-59.
27. Heard, E. and W. Bickmore, *The ins and outs of gene regulation and chromosome territory organisation*. Curr Opin Cell Biol, 2007. **19**(3): p. 311-6.
28. Le Lievre, C.S. and N.M. Le Douarin, *Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos*. J Embryol Exp Morphol, 1975. **34**(1): p. 125-54.
29. Jiang, X., et al., *Fate of the mammalian cardiac neural crest*. Development, 2000. **127**(8): p. 1607-16.
30. Etchevers, H.C., et al., *The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain*. Development, 2001. **128**(7): p. 1059-68.
31. Burrows, P.E., et al., *Cerebral vasculopathy and neurologic sequelae in infants with cervicofacial hemangioma: report of eight patients*. Radiology, 1998. **207**(3): p. 601-7.
32. Drolet, B.A., et al., *Early stroke and cerebral vasculopathy in children with facial hemangiomas and PHACE association*. Pediatrics, 2006. **117**(3): p. 959-64.
33. Wismer, G.L., *Circle of Willis variant analogous to fetal type primitive trigeminal artery*. Neuroradiology, 1989. **31**(4): p. 366-8.
34. Fantini, G.A., L.M. Reilly, and R.J. Stoney, *Persistent hypoglossal artery: diagnostic and therapeutic considerations concerning carotid thromboendarterectomy*. J Vasc Surg, 1994. **20**(6): p. 995-9.
35. Heyer, G.L., et al., *The cerebral vasculopathy of PHACES syndrome*. Stroke, 2008. **39**(2): p. 308-16.
36. Oza, V.S., et al., *PHACES association: a neuroradiologic review of 17 patients*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(4): p. 807-13.
37. Baccin, C.E., et al., *A report of two cases with dolichosegmental intracranial arteries as a new feature of PHACES syndrome*. Childs Nerv Syst, 2007. **23**(5): p. 559-67.
38. Kaneko, Y., et al., *Congenital pulmonary-systemic collateral vein without obstructed left atrial egress is associated with conotruncal anomalies*. Pediatr Cardiol, 2004. **25**(1): p. 58-61.
39. Rossi, A. and P. Tortori-Donati, *Agenesis of bilateral internal carotid arteries in the PHACE syndrome*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(8): p. 1602.
40. Ersoy, S. and A.J. Mancini, *Hemifacial infantile hemangioma with intracranial extension: a rare entity*. Pediatr Dermatol, 2005. **22**(4): p. 309-13.
41. Johnston, M.C., et al., *Origins of avian ocular and periocular tissues*. Exp Eye Res, 1979. **29**(1): p. 27-43.
42. Azuma, N., et al., *Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(6): p. 1565-70.
43. Zaghoul, N.A. and S.A. Moody, *Alterations of rx1 and pax6 expression levels at neural plate stages differentially affect the production of retinal cell types and maintenance of retinal stem cell qualities*. Dev Biol, 2007. **306**(1): p. 222-40.

44. Gaufo, G.O., K.R. Thomas, and M.R. Capecchi, *Hox3 genes coordinate mechanisms of genetic suppression and activation in the generation of branchial and somatic motoneurons*. Development, 2003. **130**(21): p. 5191-201.
45. Gaufo, G.O., P. Flodby, and M.R. Capecchi, *Hoxb1 controls effectors of sonic hedgehog and Mash1 signaling pathways*. Development, 2000. **127**(24): p. 5343-54.
46. Eddison, M., et al., *Segmental identity and cerebellar granule cell induction in rhombomere 1*. BMC Biol, 2004. **2**: p. 14.
47. Lwigale, P.Y., G.W. Conrad, and M. Bronner-Fraser, *Graded potential of neural crest to form cornea, sensory neurons and cartilage along the rostrocaudal axis*. Development, 2004. **131**(9): p. 1979-91.
48. Grinberg, I., et al., *Heterozygous deletion of the linked genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy-Walker malformation*. Nat Genet, 2004. **36**(10): p. 1053-5.
49. Boddaert, N., et al., *Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation*. Neuroradiology, 2003. **45**(5): p. 320-4.
50. Laing, F.C., et al., *Sonography of the fetal posterior fossa: false appearance of megacisterna magna and Dandy-Walker variant*. Radiology, 1994. **192**(1): p. 247-51.
51. Mazereeuw-Hautier, J., S. Syed, and J.I. Harper, *Sternal malformation/vascular dysplasia syndrome with linear hypopigmentation*. Br J Dermatol, 2006. **155**(1): p. 192-4.
52. Durusoy, C., et al., *PHACES syndrome presenting as hemangiomas, sternal clefting and congenital ulcerations on the helices*. J Dermatol, 2006. **33**(3): p. 219-22.
53. Vermeer, S., et al., *A unique case of PHACES syndrome confirming the assumption that PHACES syndrome and the sternal malformation-vascular dysplasia association are part of the same spectrum of malformations*. Clin Dysmorphol, 2005. **14**(4): p. 203-6.
54. Tastekin, A., et al., *Superior sternal cleft and minor hemangiomas in a newborn*. Genet Couns, 2003. **14**(3): p. 349-52.
55. Boulinguez, S., et al., *Cervicofacial hemangioma and a minor sternal malformation: inclusion in PHACES syndrome?* Pediatr Dermatol, 1998. **15**(2): p. 119-21.
56. Schanen, N.C., et al., *A new Rett syndrome family consistent with X-linked inheritance expands the X chromosome exclusion map*. Am J Hum Genet, 1997. **61**(3): p. 634-41.
57. Manley, N.R., et al., *Hoxb2 and hoxb4 act together to specify ventral body wall formation*. Dev Biol, 2001. **237**(1): p. 130-44.
58. Chisaka, O. and Y. Kameda, *Hoxa3 regulates the proliferation and differentiation of the third pharyngeal arch mesenchyme in mice*. Cell Tissue Res, 2005. **320**(1): p. 77-89.
59. Kameda, Y., et al., *Disruption of the Hoxa3 homeobox gene results in anomalies of the carotid artery system and the arterial baroreceptors*. Cell Tissue Res, 2003. **311**(3): p. 343-52.
60. Kameda, Y., et al., *Homeobox gene hoxa3 is essential for the formation of the carotid body in the mouse embryos*. Dev Biol, 2002. **247**(1): p. 197-209.
61. Liberman, L., et al., *Effectiveness of prostaglandin E1 in relieving obstruction in coarctation of the aorta without opening the ductus arteriosus*. Pediatr Cardiol, 2004. **25**(1): p. 49-52.
62. Boudreau, N., E. Turley, and M. Rabinovitch, *Fibronectin, hyaluronan, and a hyaluronan binding protein contribute to increased ductus arteriosus smooth muscle cell migration*. Dev Biol, 1991. **143**(2): p. 235-47.
63. Hinek, A., J. Boyle, and M. Rabinovitch, *Vascular smooth muscle cell detachment from elastin and migration through elastic laminae is promoted by chondroitin*

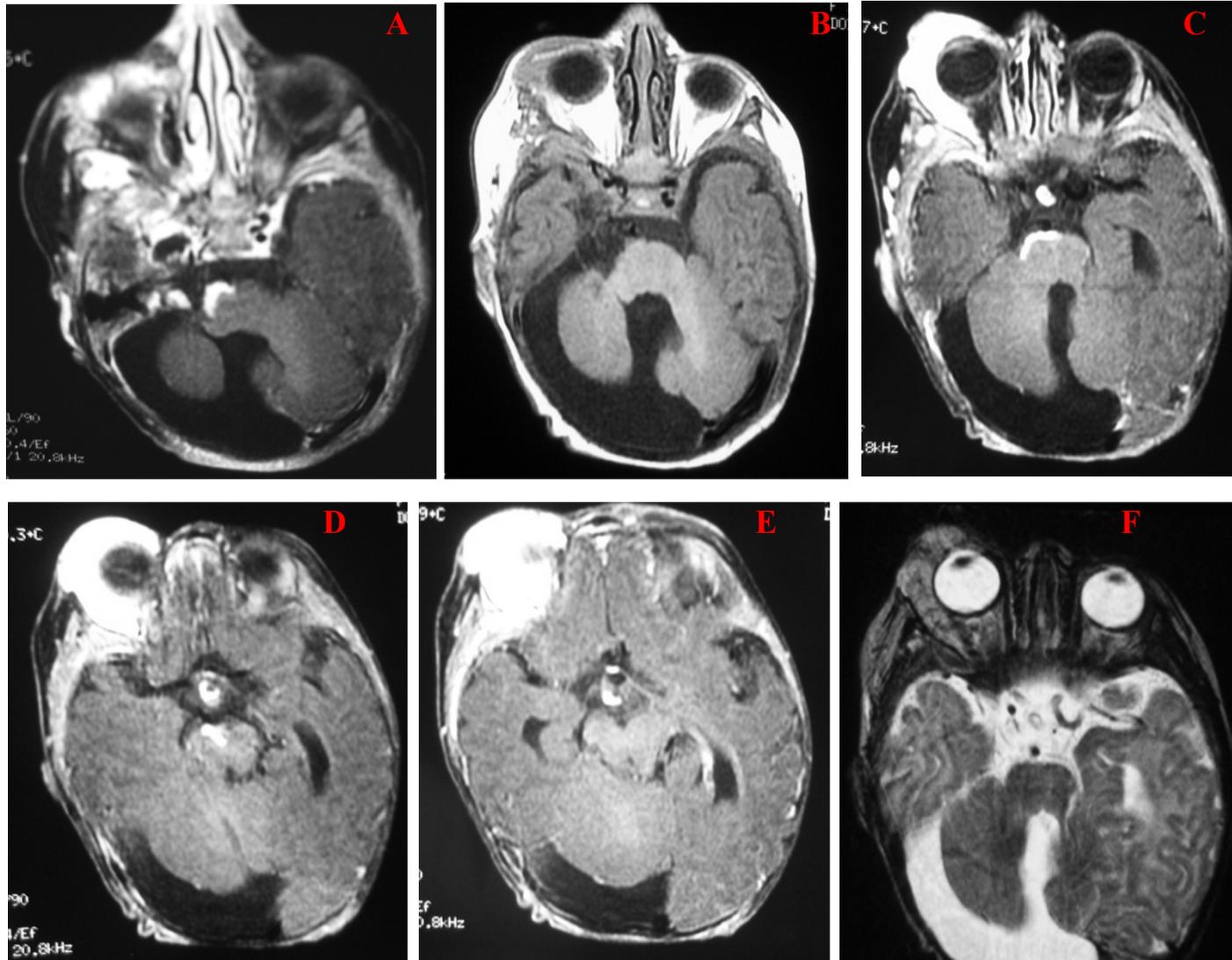
- sulfate-induced "shedding" of the 67-kDa cell surface elastin binding protein.* Exp Cell Res, 1992. **203**(2): p. 344-53.
64. Eguchi, S., et al., *Effects of prostaglandin E1 on vascular ATP-sensitive potassium channels.* J Cardiovasc Pharmacol, 2007. **50**(6): p. 686-91.
 65. Denoyelle, F., et al., *Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. **73**(8): p. 1168-72.
 66. Leaute-Labreze, C., et al., *Propranolol for severe hemangiomas of infancy.* N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2649-51.
 67. Carles, D., et al., *Fetal presentation of PHACES syndrome.* Am J Med Genet A, 2005. **132A**(1): p. 110.
 68. Agger, K., et al., *UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development.* Nature, 2007. **449**(7163): p. 731-4.
 69. Lan, F., et al., *A histone H3 lysine 27 demethylase regulates animal posterior development.* Nature, 2007. **449**(7163): p. 689-94.
 70. Greenfield, A., et al., *The UTX gene escapes X inactivation in mice and humans.* Hum Mol Genet, 1998. **7**(4): p. 737-42.

9 ANHANG

9.1 RADIOLOGISCHE PATIENTENBILDER

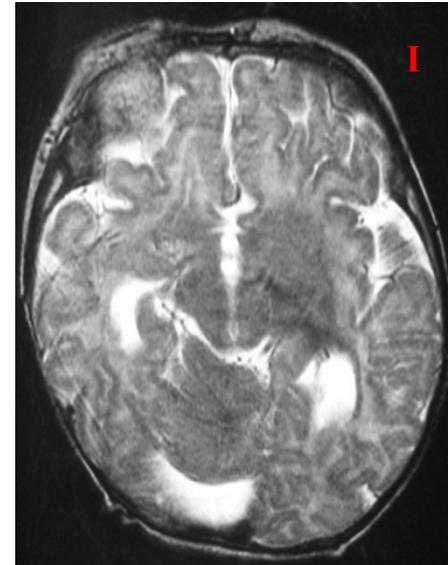
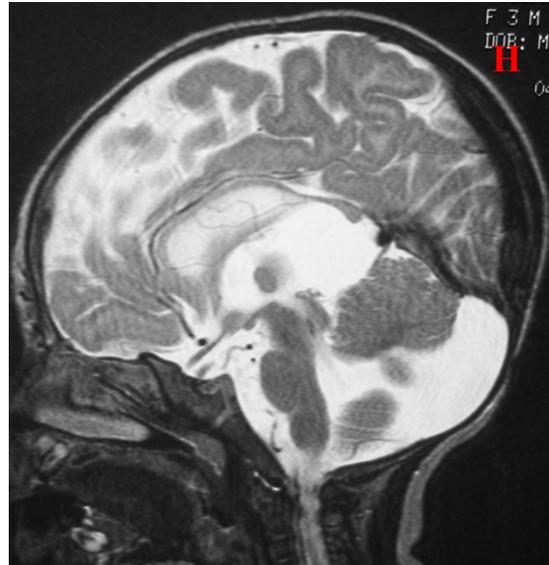
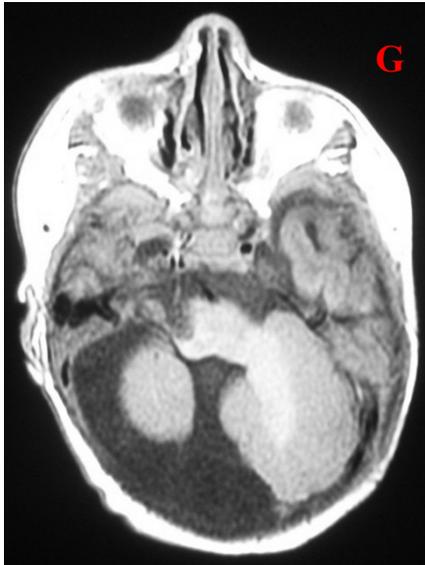
Patientin 1

Schädel-MRT im Alter von 4 Monaten



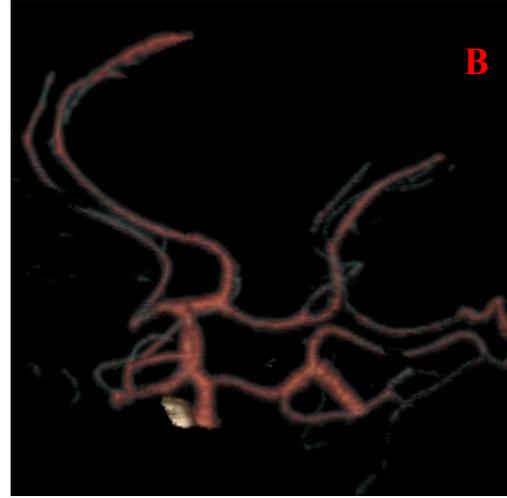
Patientin 1

Schädel-MRT im Alter von 4 Monaten

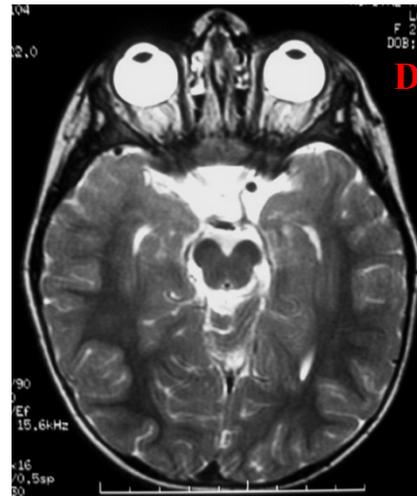


Patientin 2

Kopf- und Hals-CT im Alter von 4 Jahren

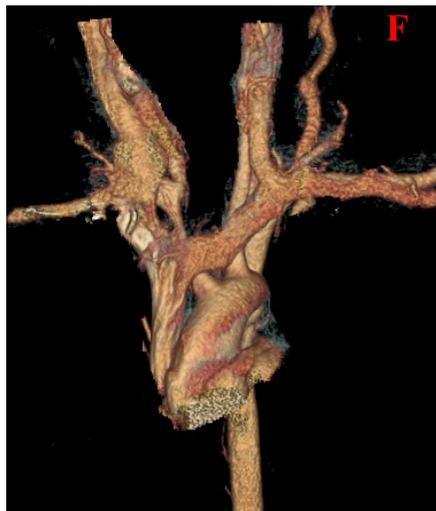
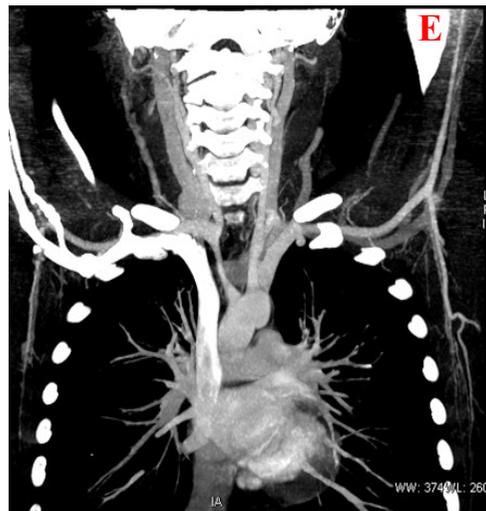
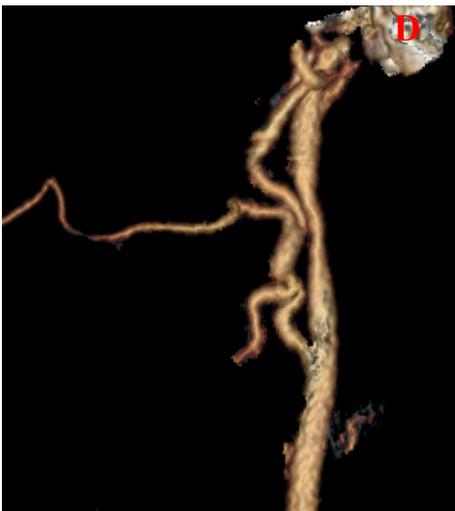
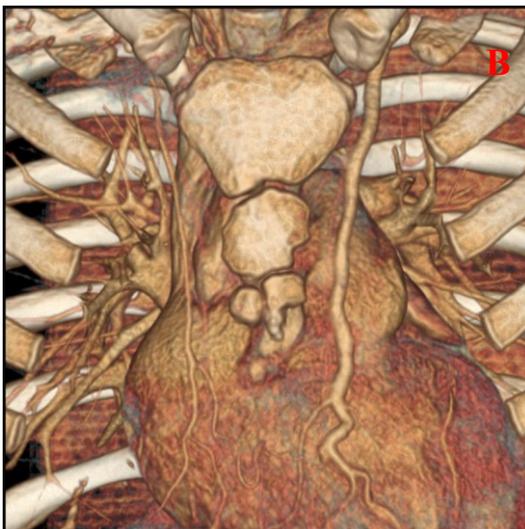


Schädel-MRT im Alter von 3 Jahren



Patientin 3

Hals- und Thorax-CT im Alter von 10 Jahren

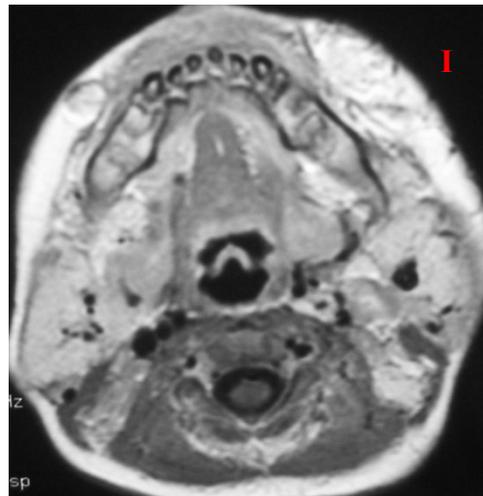


Patientin 3

Hals- und Thorax CT im Alter von 10 Jahren

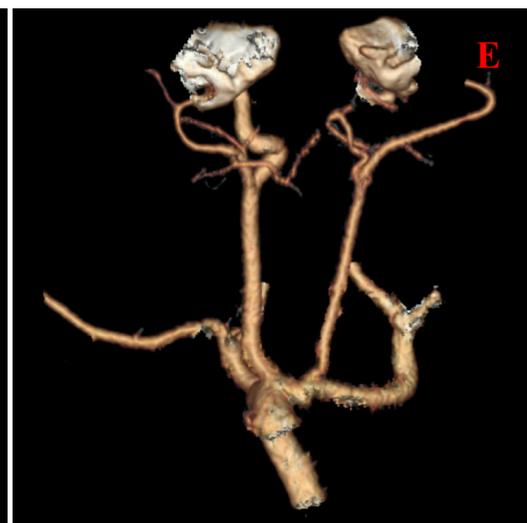
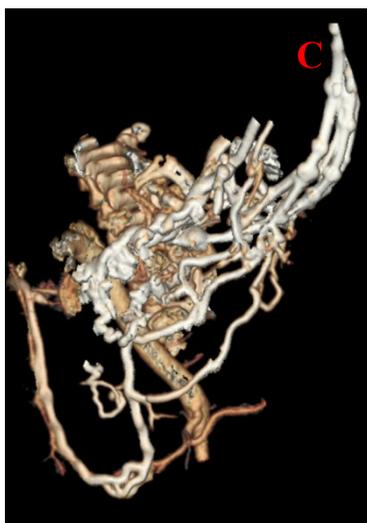
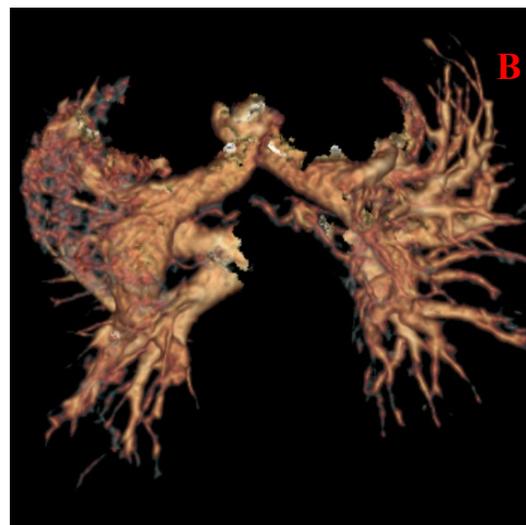
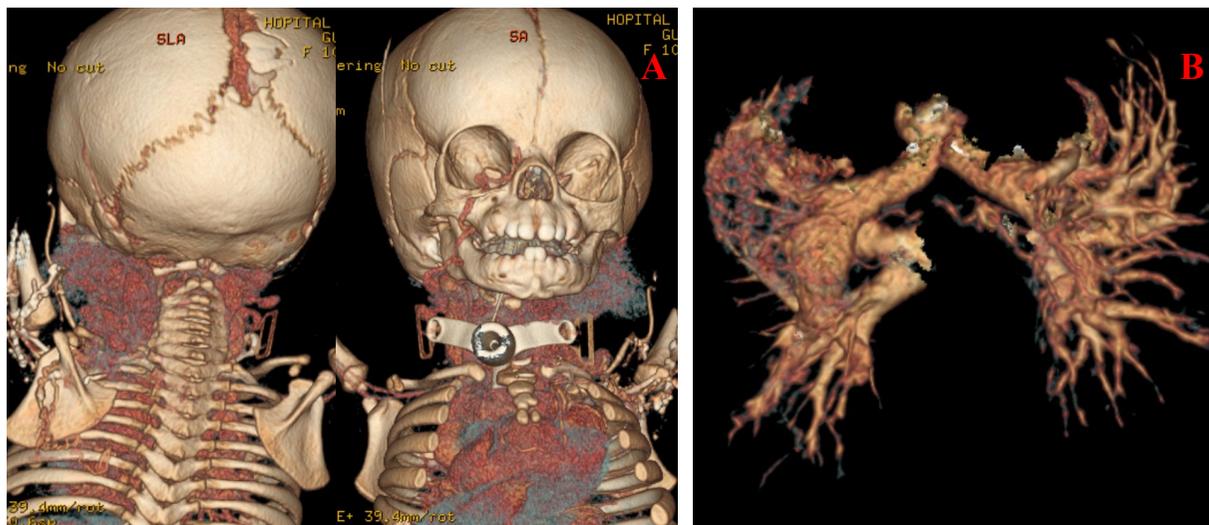


Schädel-MRT im Alter von 1 ½ Jahren



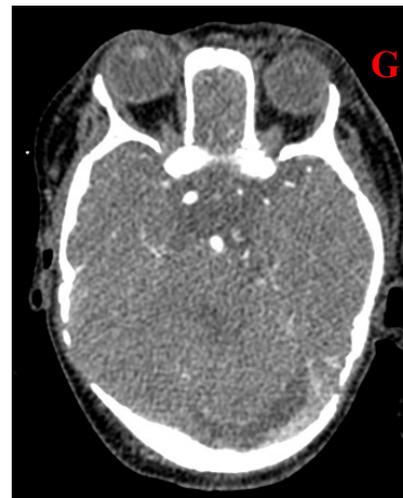
Patientin 4

Kopf-Hals- und Thorax-CT im Alter von 7 Monaten



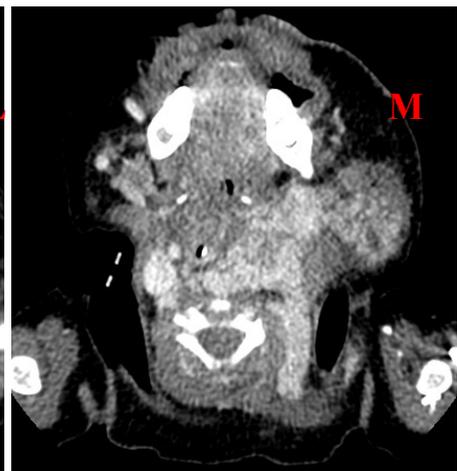
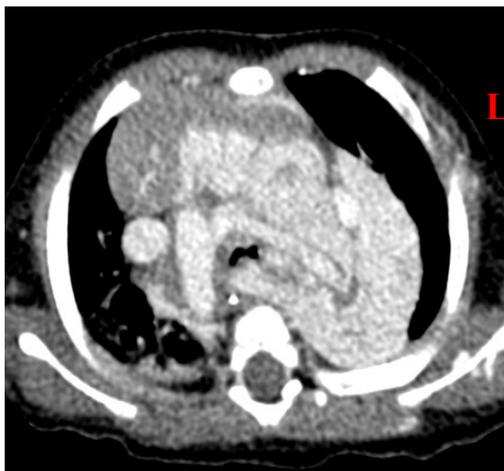
Patientin 4

Kopf-CT im Alter von 7 Monaten



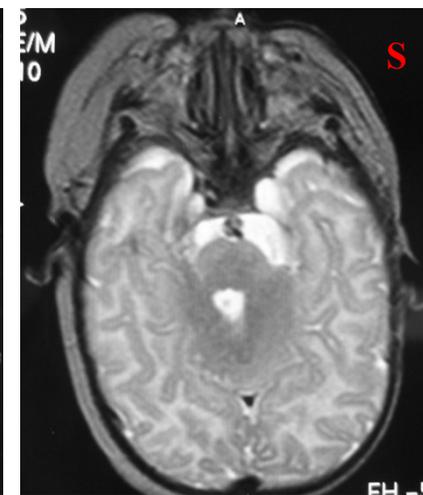
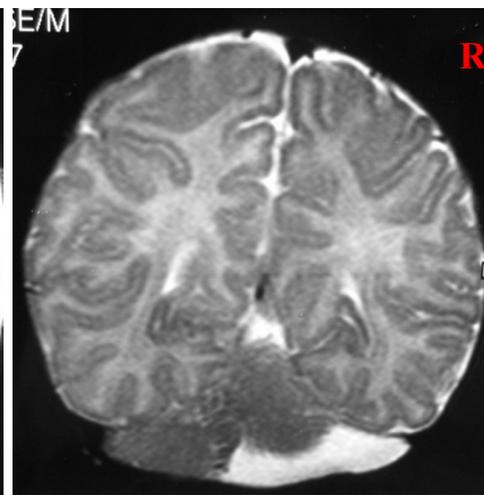
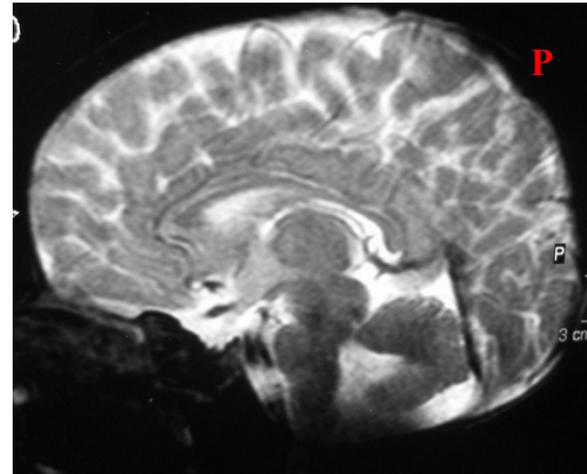
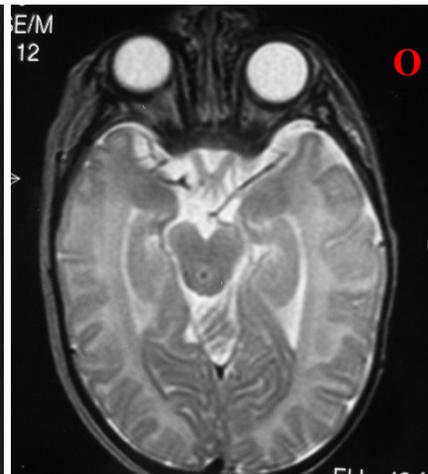
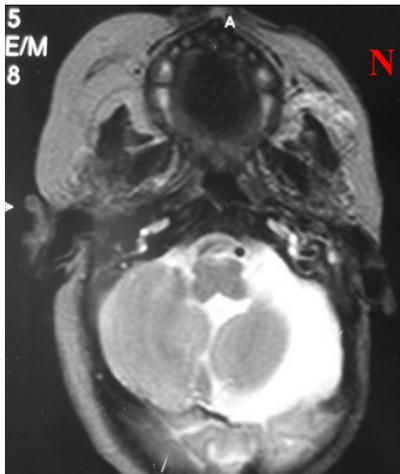
Patientin 4

Kopf-Hals- und Thorax-CT im Alter von 7 Monaten



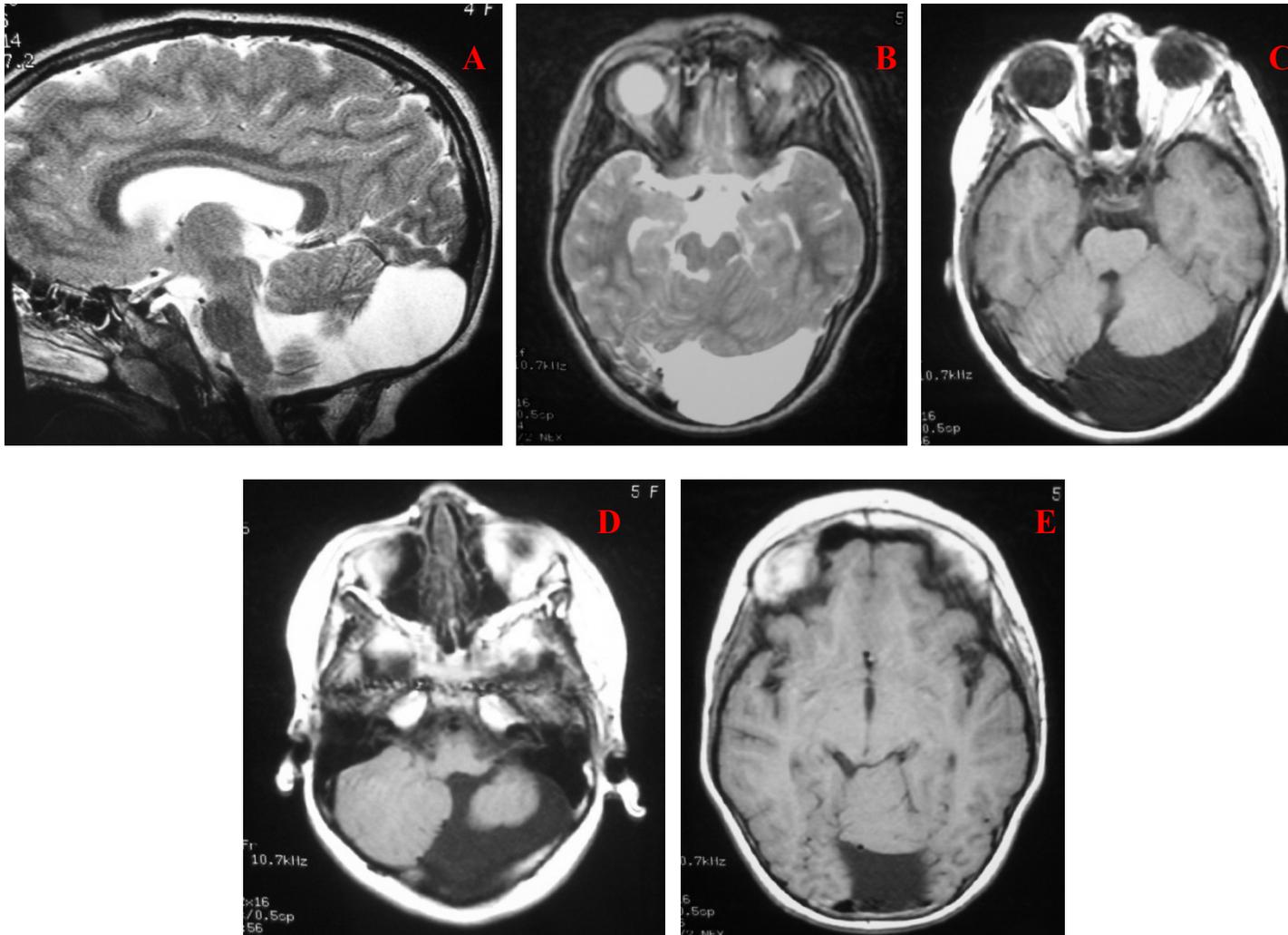
Patientin 4

Schädel-MRT



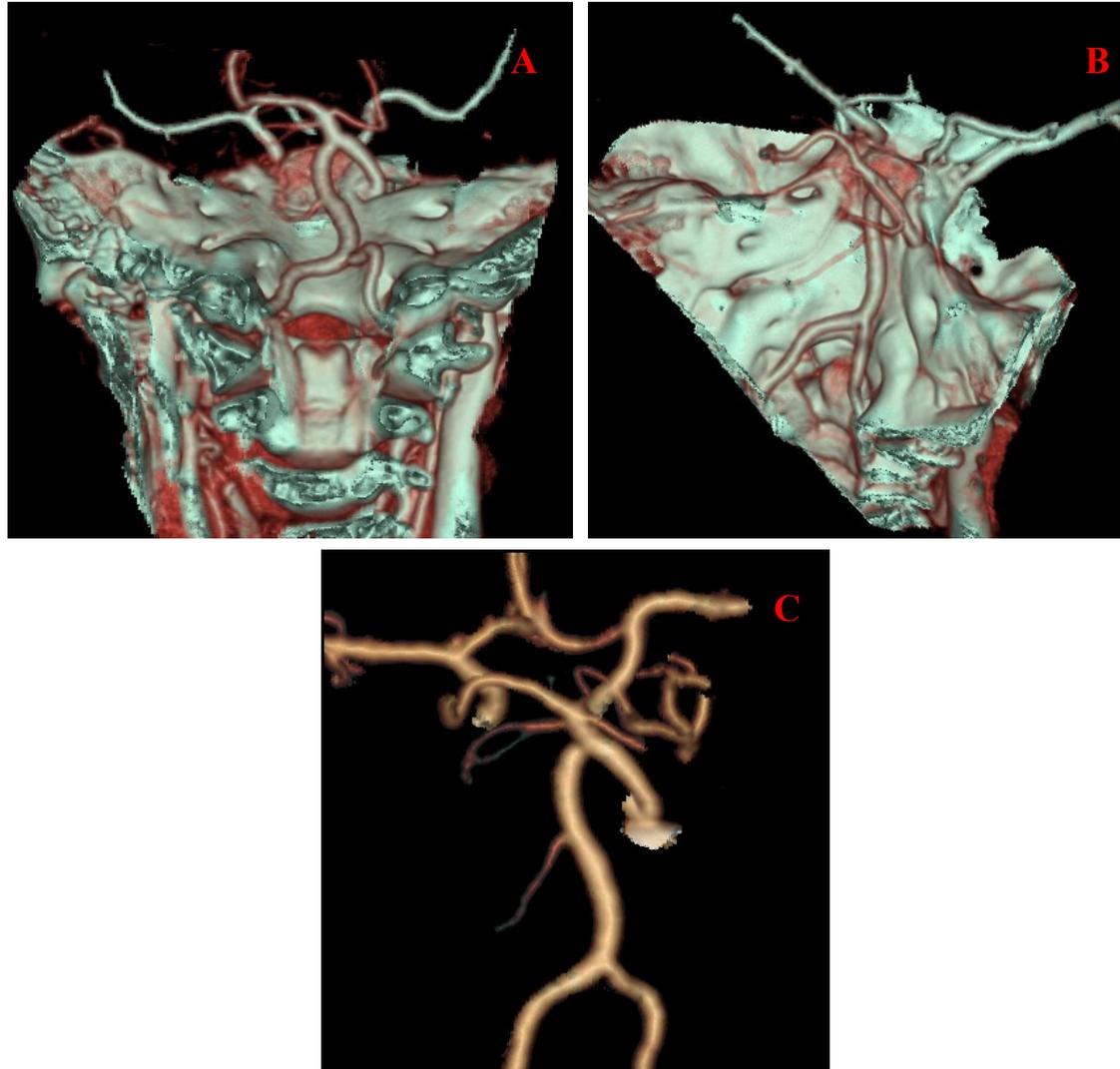
Patientin 5

Schädel-MRT im Alter von 5 Jahren



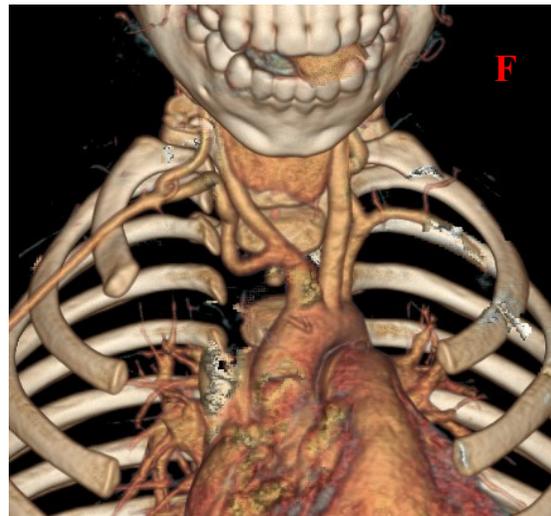
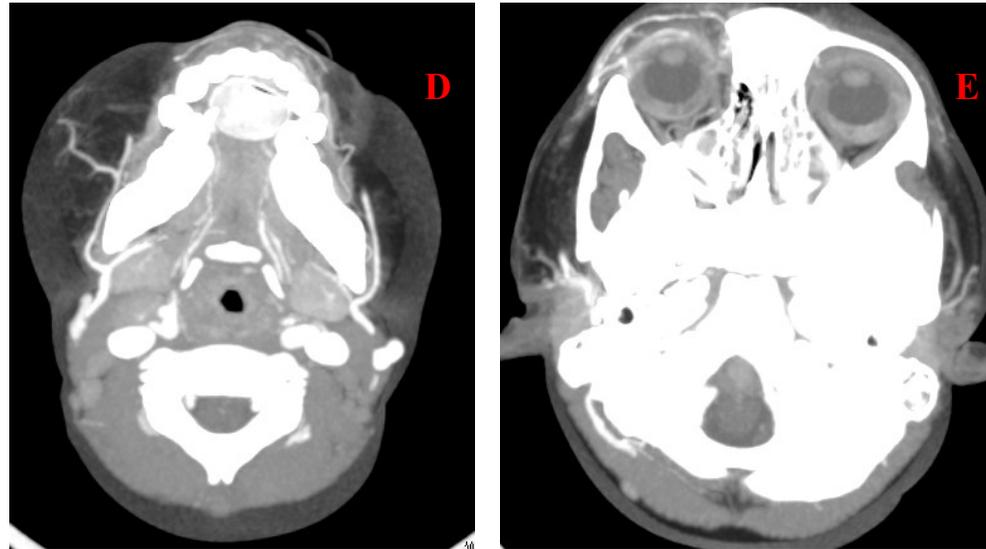
Patientin 6

Kopf und Hals-CT im Alter von 3 Jahren



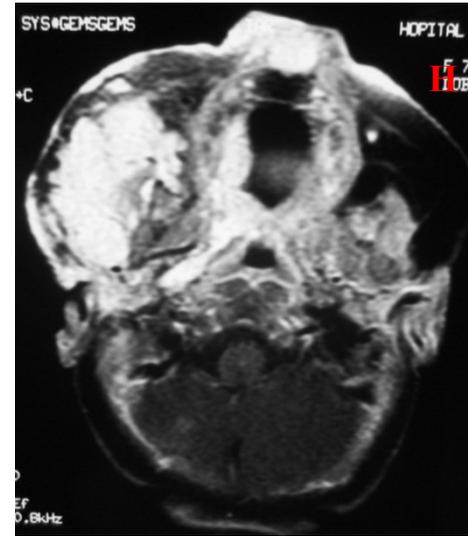
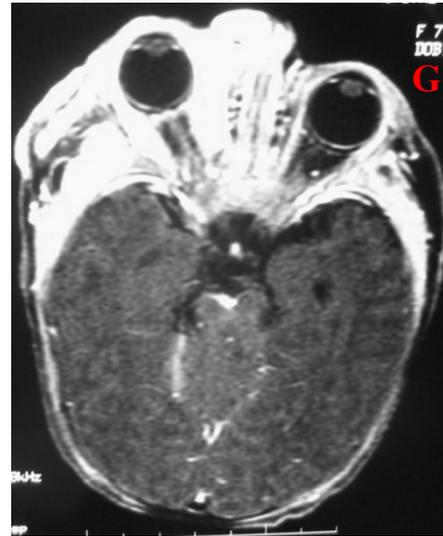
Patientin 6

Kopf-Hals- und Thorax-CT im Alter von 3 Jahren



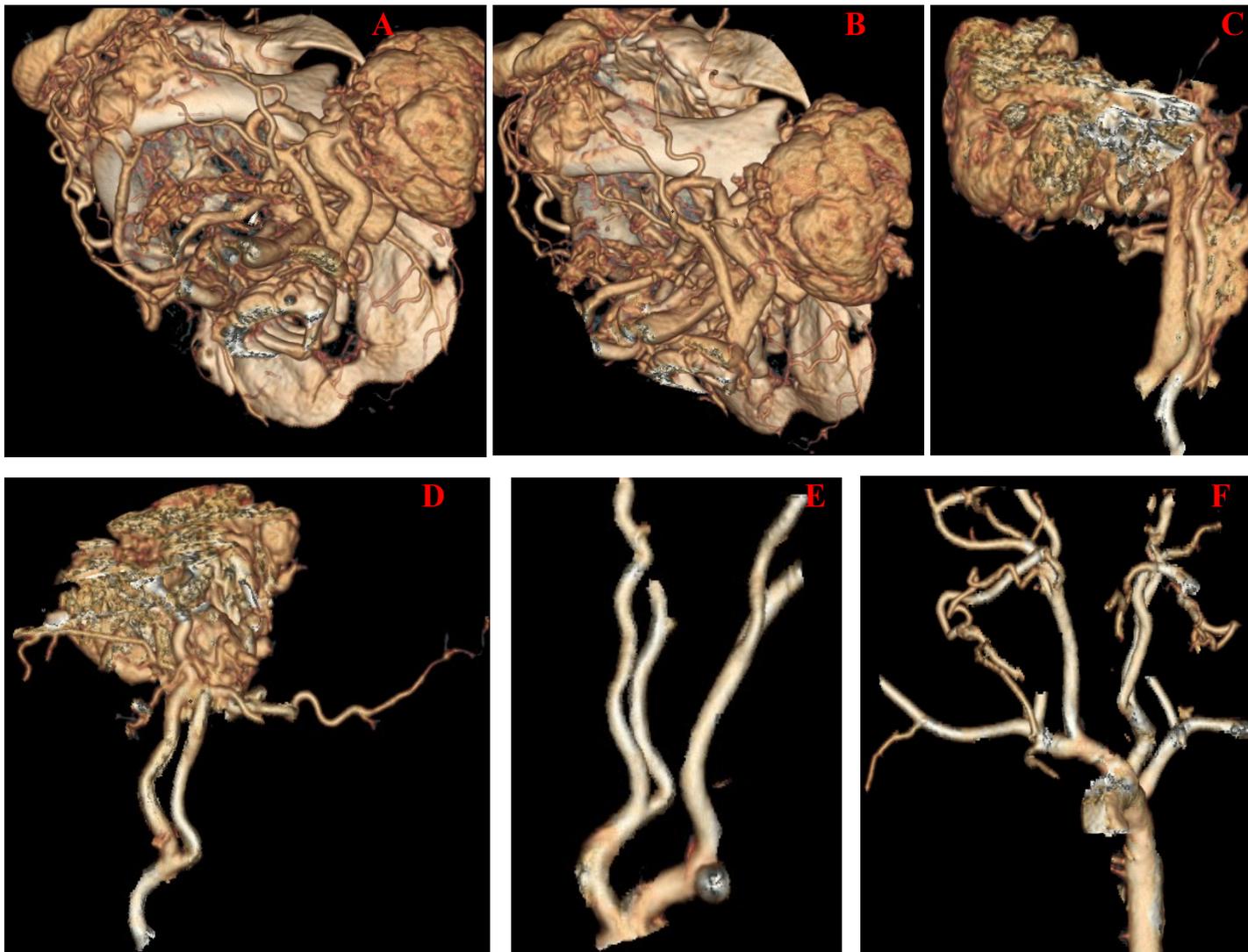
Patientin 6

Schädel-MRT im Alter von 2 Monaten



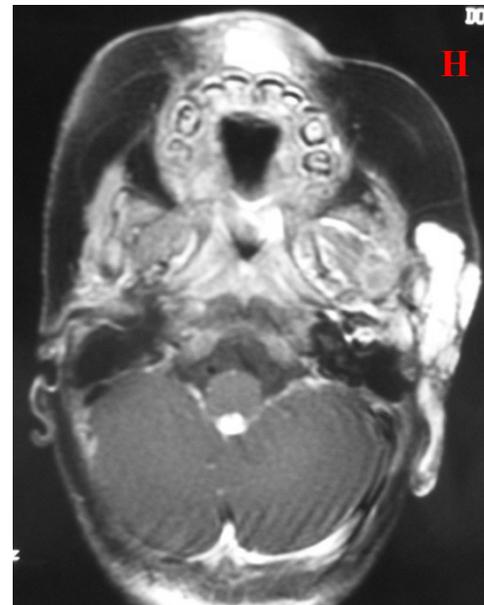
Patientin 7

Hals- und Thorax-CT im Alter von 7 Monaten



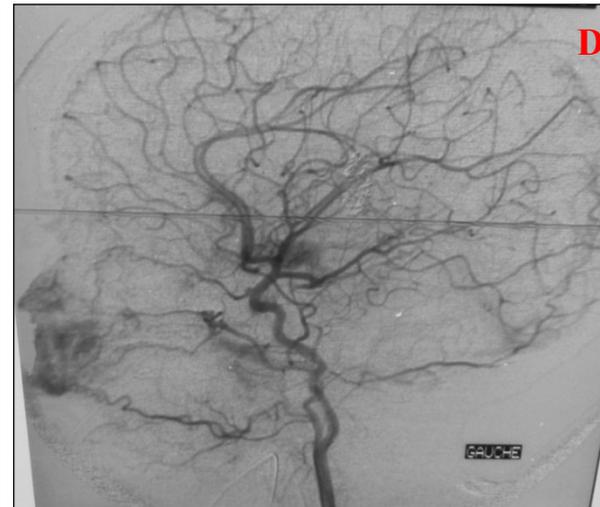
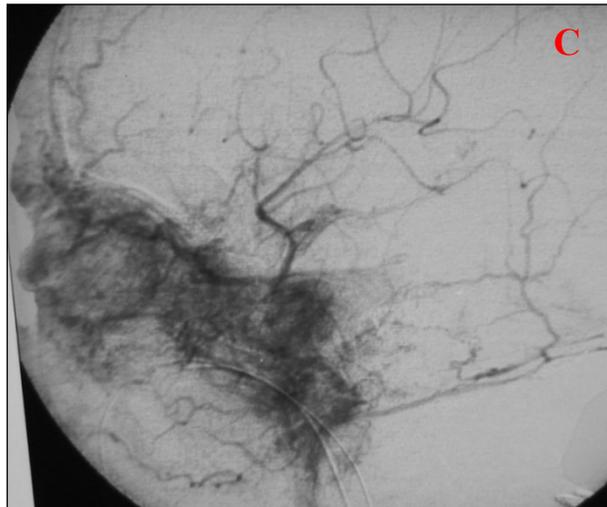
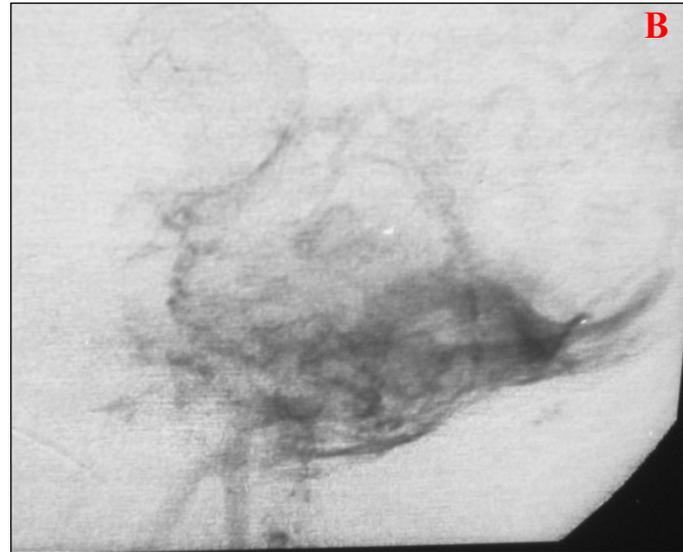
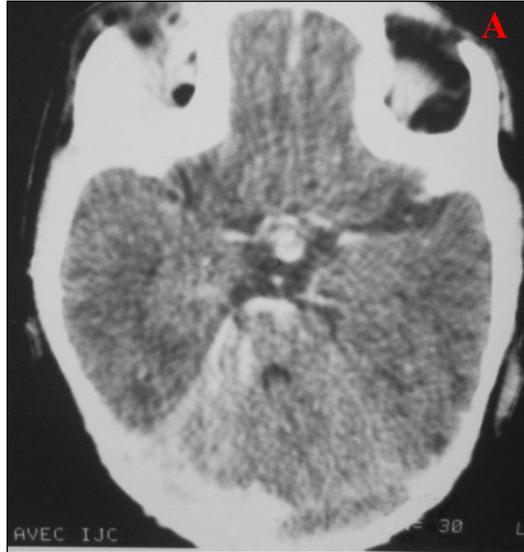
Patientin 7

Schädel-MRT im Alter von 4 Monaten



Patient 8

Kopf-CT / Katheter-Angiographie von Kopf und Hals im Alter von 1 Monat



LEGENDE

Patientin 1

Schädel-MRT

(gadoliniumverstärkte T1-Wichtung, T2-Wichtung, axiale und sagittale Schnitte)

Abb. A-I: Dandy Walker Variante rechts: Kleinhirnhälftenhypotrophie, Vermisdysplasie, zystisch dilatierter IVter Ventrikel ohne Tentoriumanhebung

Abb. A-E: anomale Kontrastmittelanreicherung im Bereich der rechten Hirnstammoberfläche und des Hypophysenstiels

Abb. A-F: rechtsseitiges Lidhämangiom

Abb. B,C: extrakonales Orbitahämangiom

Patientin 2

Kopf-Hals-CT

(Kontrastmittelverstärkung, axiale Schnitte, 3-D Rekonstruktionen)

Abb. A (post. Ansicht): Truncus bicaroticus (gemeinsamer Abgang der linken A. carotis communis mit dem Truncus brachiocephalicus), Aplasie/Hypoplasie der rechten A. carotis interna

Abb. B ,C: Aplasie der intrakraniellen A. carotis interna

Schädel-MRT

(T2- Wichtung, axialer Schnitt)

Abb. D: Aplasie der intrakraniellen A. carotis interna

Patientin 3

Hals- und Thorax-CT

(Kontrastmittelverstärkung, axiale und sagittale Schnitte, 3-D Rekonstruktionen, Maximum-Intensitäts-Projektionen)

Abb. A, E: langstreckige Stenose des Truncus brachiocephalicus

Abb. A, H: Hypoplasie der rechten A. vertebralis

Abb. A, B: Hypoplasie der rechten A. thoracica interna

Abb. C: Aortenisthmusstenose

Abb. D: multiple Stenosen im Bereich der linken A. carotis externa

Abb. D, G: Stenose der linken A. carotis interna

Schädel-MRT

(T1-Wichtung, axialer Schnitt)

Abb. I: Stenose und Gefäßwandverdickung der linken A. carotis interna

Patientin 4

Kopf-Hals-Thorax-CT

(Kontrastmittelverstärkung, axiale und sagittale Schnitte, 3-D Rekonstruktionen, Maximum-Intensitäts-Projektionen)

Abb. A-C, I-M: infraglottisches und mediastinales Hämangiom

Abb. M: Kompression der Trachea durch das Hämangiom

Abb. C,I: dilatierte thorakale und brachiale Drainagevenen

Abb. D,E: rechtsseitiger Aortenbogen und linker Truncus brachiocephalicus

Abb. F,G: Hypoplasie der linken A. carotis interna

Abb. O: Abgangs anomalie der linken A. cerebri media

Abb. H: fehlende linke AICA

Schädel-MRT

(T1- und T2-Wichtung, axiale und sagittale Schnitte)

Abb. N-R: Dandy-Walker Variante links: Kleinhirnhälftenhypotrophie, Vermisdysplasie, zystisch dilatierter IVter Ventrikel ohne Tentoriumanhebung

Abb. S: fehlende Darstellung der linken A. carotis communis

Patientin 5

Schädel-MRT

(T1 und T2-Wichtung, axiale und sagittale Schnitte)

Abb. A-E: Dandy-Walker Variante links: Kleinhirnhälftenhypotrophie, Vermisdysplasie, zystisch dilatierter IV ter Ventrikel ohne Tentoriumanhebung

Abb. B, C: extrakonales Orbitahämangiom links

Patientin 6

Kopf-Hals und Thorax CT

(Kontrastmittelverstärkung, axiale Schnitte, 3D-Rekonstruktion)

Abb. A-C: persistierende A. trigemina rechts, fehlende AICA rechts

Abb. B: rechtsseitig paraselläres Hämangiom mit zuführender A. trigemina und Drainage in den rechten Sinus lateralis

Abb. F: angulärer Abgang der rechten A. subclavia

Abb. D: vermehrtes subkutanes Fettgewebe nach Kortikosteroidtherapie und Rückbildung des rechtsseitigen Gesichtshäangioms. Noch deutlich sichtbar Drainagevene.

Abb. E: dilatierte Augenlidvenen rechts

Schädel-MRT

(gadoliniumverstärkte T1-Wichtung, axiale Schnitte)

Abb. G,D: Kontrastmittelanreicherung rechtsseitig und ventral des Hirnstammes

Abb. G-I: extrakonales Orbitahämangiom rechts, Hämangiom der Parotisloge und des Pharynx rechts

Patientin 7

Hals- und Thorax-CT

(Kontrastmittelverstärkung, 3D-Rekonstruktionen)

Abb. A-D: retromandibuläres Hämangiom links, bis in die Parotisloge reichend

Abb. A,B: dilatierte Drainagevenen

Abb. D: A. carotis externa als zuführendes Gefäß

Abb. E, F: kurze A. carotis communis

Schädel-MRT

(gadoliniumverstärkte T1-Wichtung, axiale und sagittale Schnitte)

Abb. G, H: Kontrastmittelanreicherung unterhalb des IVten Ventrikels

Abb. H: Hämangiom der Parotisloge und des inneren Gehörgangs rechts

Patient 8

Schädel-CT

(Kontrastmittelverstärkung, axialer Schnitt)

Abb. A: Kontrastmittelanreicherung im Bereich des Sinus lateralis rechts

Katheter-Angiographie von Kopf und Hals

Abb. B: Durale Fistel des rechten Sinus lateralis

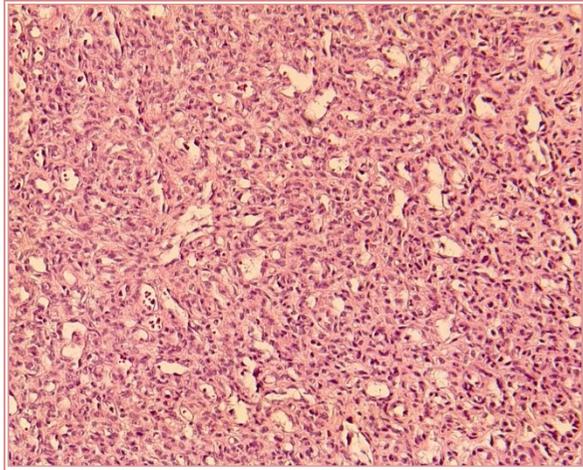
Abb.C-D: Darstellung des Gesichtshäangioms rechts

9 ANHANG

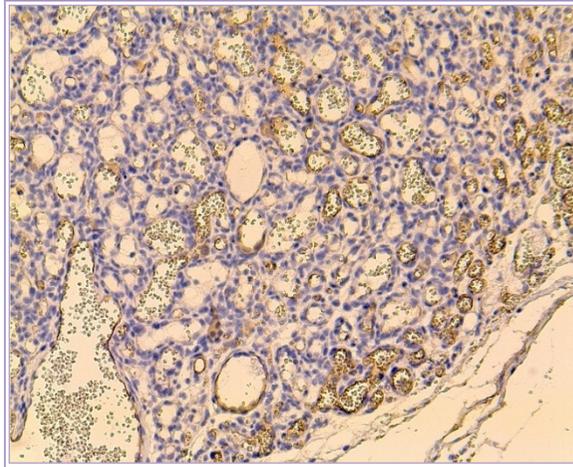
9.2 HISTOLOGISCHE PATIENTENBILDER

Patientin 1

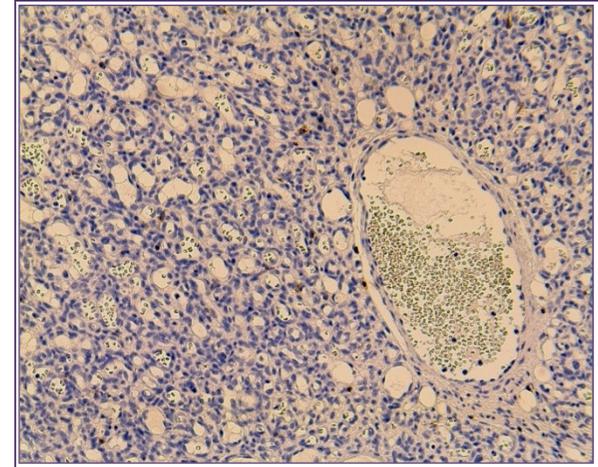
im Alter von 1 Monat



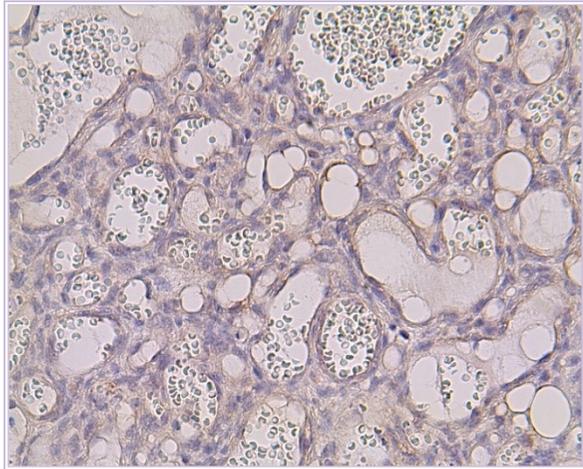
1.A



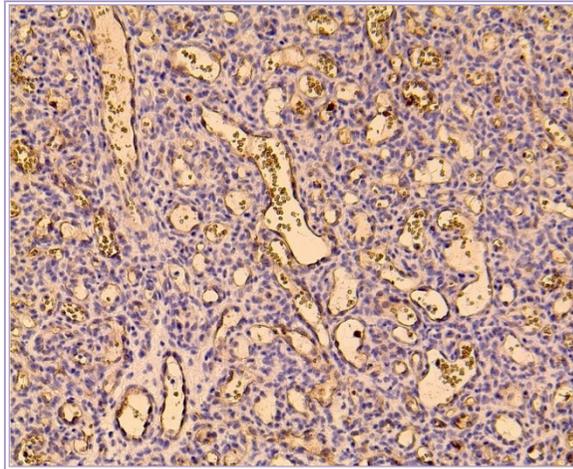
1.B



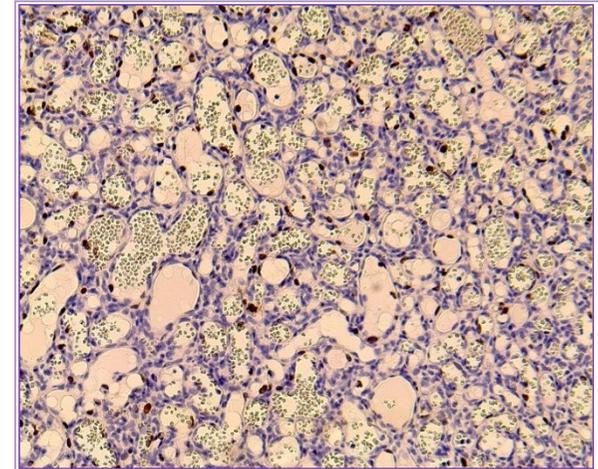
1.C



1.D



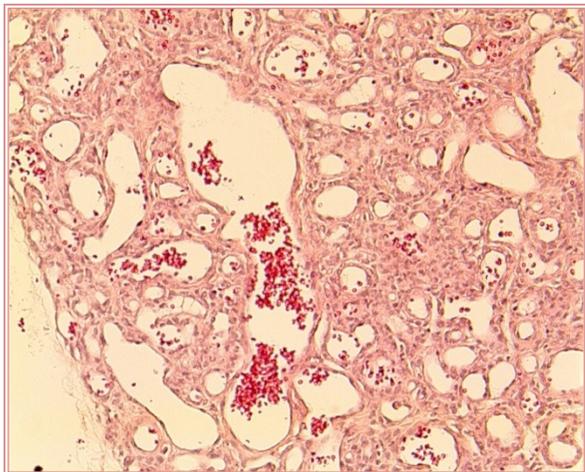
1.E



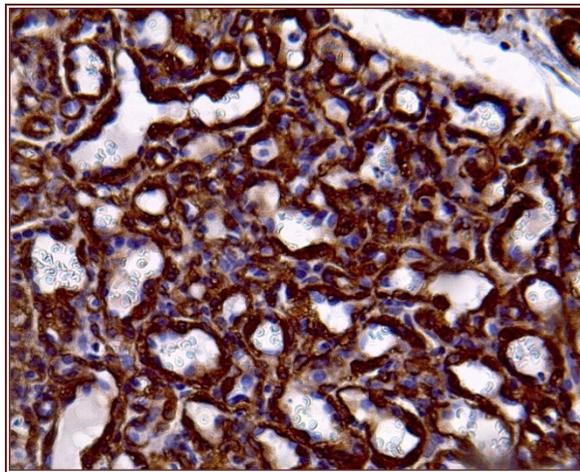
1.F

Patientin 4

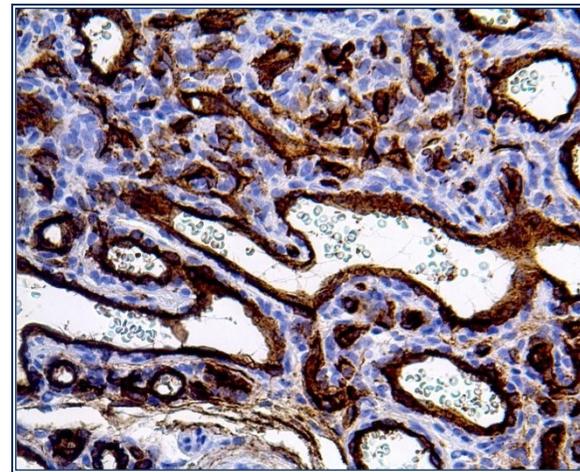
im Alter von 12 Monaten



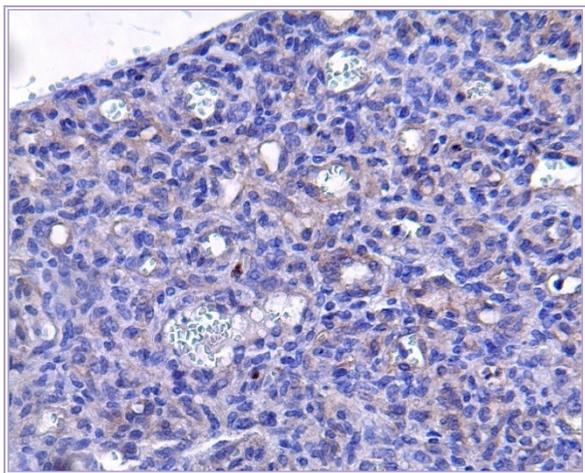
4.A



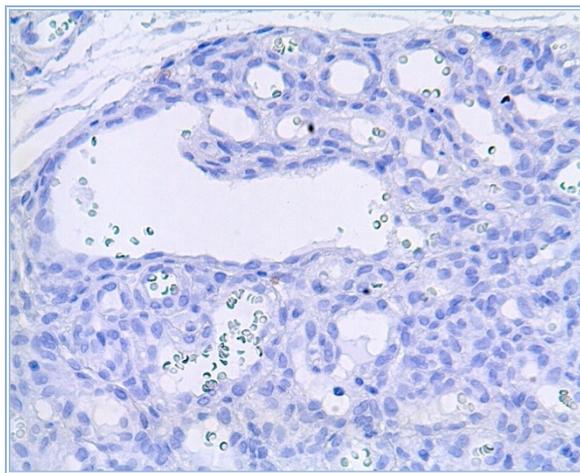
4.B



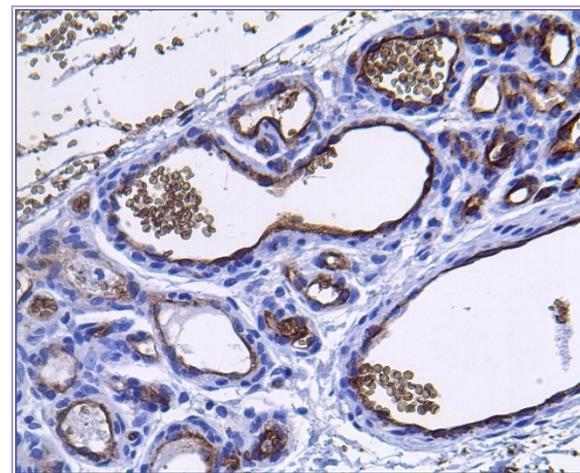
4.C



4.D



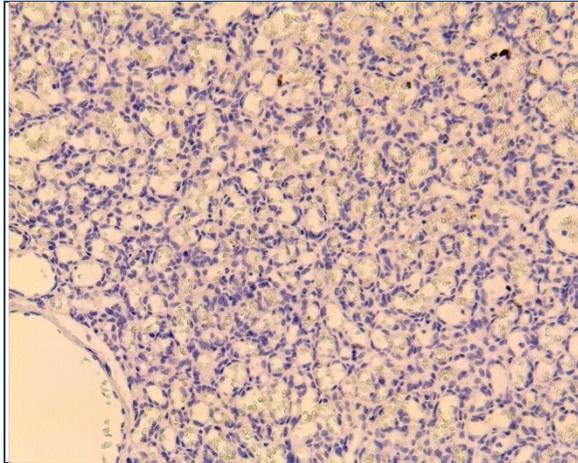
4.E



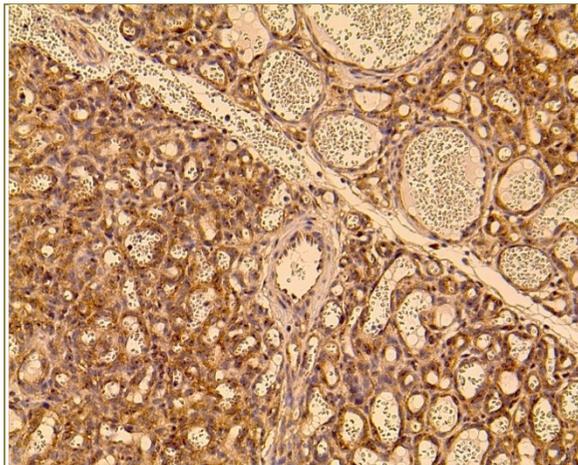
4.F

Patientin 1

im Alter von 1 Monat



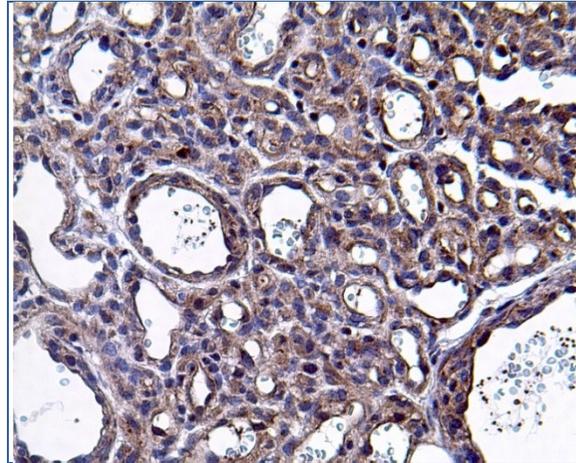
1.G



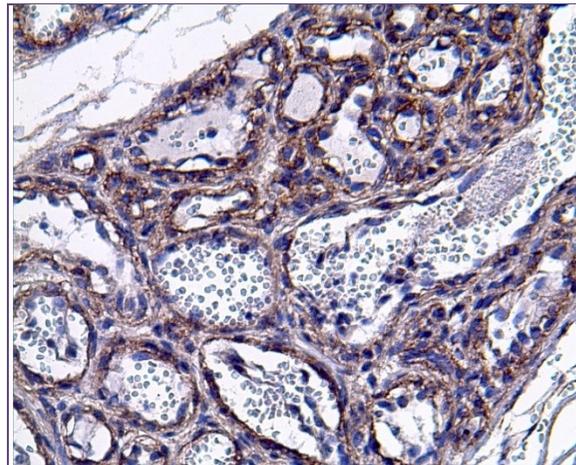
1.H

Patientin 4

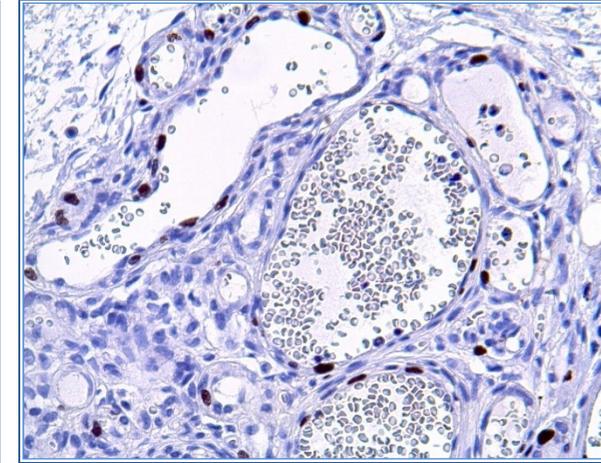
im Alter von 12 Monaten



4.G



4.H



4.I

Patientin 1

- A. HE Färbung
- B. CD 34 Markierung
- C. C-KIT Markierung
- D. Endothelin Markierung
- E. Glut 1 Markierung
- F. Mib1 Markierung
- G. PDGFR A Markierung
- H. PDGFR B Markierung

Patientin 4

- A. HE Färbung
- B. SMA Markierung
- C. CD 34 Markierung
- D. C-KIT Markierung
- E. Endothelin Markierung
- F. Glut 1 Markierung
- G. PDGFR A Markierung
- H. PDGFR B Markierung
- I. Mib1 Markierung

10 LEBENSLAUF

ANDREA DANCASIUS

- Familienstand: verheiratet
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtsdatum: 24.02.1976
- Geburtsort: Kronstadt

Fremdsprachen

Fließend Englisch und Französisch

Ausbildung

Studium

- Juni 1995 Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife am *Städtischen Gymnasium am Kothen in Wuppertal*, Leistungskurse: Mathematik und Biologie
- 1995 –1998 Studium an der *Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität- Düsseldorf*
- August 1997 Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung
- August 1998 Ablegen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
- 1998 – 2000 Studium an der Medizinischen Fakultät *Necker- Enfants Malades- Universität Paris V* mittels *Erasmus-Stipendium*
Viertes und fünftes Studienjahr
- 2000- 2002 Fortsetzung und Abschluss des Studiums an der *Medizinischen Fakultät der Heinrich- Heine- Universität- Düsseldorf*
- August 2001 Bestehen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
- 2001-.2002 Praktisches Jahr an den *Universitätskliniken der Heinrich- Heine- Universität- Düsseldorf*
- Nov. 2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

- Nov. 2004 Fachkunde im Strahlenschutz in der Röntgenthoraxdiagnostik
Ärztekammer Niedersachsen
- Feb. 2009 Facharztabschluss für Kinder- und Jugendmedizin-
Ärztekammer Nordrhein
- Sept. 2009 Medizinische Genetik, Master 1 für Lebenswissenschaften und Gesundheit
Medizinische Fakultät der Universität Paris Descartes-Paris V

Ärztliche Ausbildung

Tätigkeit als Assistenzärztin

März 2003 – August 2004

Abteilungen für Kinderneurologie, Allgemeine Pädiatrie und Endokrinologie
*Kinderklinik auf der Bult Hannover und Kreiskrankenhaus Hameln-
Lehrkrankenhäuser der Universität Hannover*

Nov.2004 – April 2005

Abteilungen für Neonatologie, Intensivmedizin und Allgemeine Pädiatrie
Florence Nightingale Krankenhaus Düsseldorf

Mai 2005 – Oktober 2005

Abteilung für Neonatologie und Neugeborenenintensivmedizin
Krankenhaus Saint Vincent de Paul -Universität Paris V

Nov. 2005 – Oktober 2006

Abteilung für Kinderradiologie
Krankenhaus Necker Enfants Malades- Universität Paris V

Nov. 2006 – Mai 2007

Abteilung für Allgemeine Kinderintensivmedizin
Krankenhaus Necker Enfants- Malades- Universität Paris V

Mai 2007 – Oktober 2007

Abteilung für Kinderkardiologie

Krankenhaus *Necker Enfants- Malades- Universität Paris V*

Nov. 2007 – Mai 2008

Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

Krankenhaus *Louis Mourier- Universität Paris VII*

Juni 2008- Dez. 2008

Abteilung für Neonatologie und Neugeborenenintensivmedizin

Krankenhaus *Saint Vincent de Paul- Universität Paris V*

Tätigkeit als Fachärztin

April 2009- Mai 2009

Abteilung für Neonatologie und Neugeborenenintensivmedizin

Krankenhaus *Saint Vincent de Paul- Universität Paris V*

Seit Juni 2009

Abteilung für Neonatologie und Neugeborenenintensivmedizin

Krankenhaus *Louis Mourier- Universität Paris VII*

Wissenschaftliche Arbeiten und Publikationen:

Lyon 2006

Mündliche Mitteilung auf dem *Kongress der Französischen Gesellschaften für Pädiatrie*: « Nierenarterienstenosen im Kindesalter: Beitrag der neuen multispiralen Computertomographie. »

11 DANKSAGUNG

Für die erteilte Lehre auf dem Gebiet der Radiologie an meiner Heimatsuniversität Düsseldorf und die freundliche Annahme des Dissertationsthemas möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Mödder, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Andreas Saleh und Herrn Dr. med. Jörg Schaper bedanken.

Für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas, die Geduld und konstruktive Kritik bei der Fertigstellung möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Francis Brunelle bedanken. Mein Dank geht auch an Frau Priv. Doz. Dr. med. Nathalie Boddaert.

Für die ermutigenden Gespräche und die freundliche Genehmigung, die histologischen Bilder in die Dissertation übernehmen zu dürfen, möchte ich mich ganz lieb bei Herrn Professor Dr. med. Francis Jaubert bedanken.

Für die freundliche Einarbeitung in das Fachgebiet der Kinderradiologie möchte ich mich bei dem gesamten Team der Kinderradiologie aus der Kinderklinik Necker-Enfants Malades-Paris bedanken.

Für die Beratung bei speziellen genetischen Fragen möchte ich mich herzlich bei Frau Priv. Doz. Dr. med. Tania Attié-Bitach und Frau Dr. Heather C. Etchevers bedanken.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Familie und meine Freunde, die jeder auf ihre Weise zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen haben.

12 ZUSAMMENFASSUNG

PHACE(S) steht als Akronym für eine neurokutanes Syndrom, bei dem breitflächige, segmentale Gesichtshämangiome mit mindestens einem der folgenden extrakutanen Anomalien assoziiert sind: Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube, Fehlbildungen der zerebralen Arterien, kardiovaskuläre Fehlbildungen oder Augenanomalien. Seltener zählt ein Mittelliniendefekt wie eine Sternumspalte dazu. Auch wenn die meisten Wissenschaftler PHACE(S) als Syndrom bezeichnen, konnte bis dato keine gemeinsame Pathogenese der Anomalien nachgewiesen werden. Ziel der Studie war es, genau dieser Frage nachzugehen. Drei mögliche Hypothesen zur Ätiologie, dazu zählen ein genetischer Hintergrund, eine rein vaskuläre Genese sowie eine vaskuläre Induktionsstörung der Pharyngealbögen, wurden an acht Patienten überprüft. Die verschiedenen Anomalien innerhalb der Patientengruppe wurden mithilfe klinischer, radiologischer und histologischer Methoden genau beschrieben und anschließend systematisiert. Unter Einbeziehung der aktuellen embryologischen Kenntnisse und nach Durchsicht der Literaturkasuistiken kristallisiert sich folgende ontogenetische Einteilung heraus: Die Anomalien des PHACE(S) lassen sich in vaskuläre und in strukturelle Anomalien einteilen. Die vaskulären Anomalien des PHACES Syndroms lassen sich ihrerseits in drei Gruppen untergliedern: 1. persistierende embryonale und fötale Gefäße, 2. Stenosen und Hypoplasien von physiologischerweise bleibenden Arterien, 3. Hämangiome, aus immaturren Gefäßnetzen bestehend. Die Summe dieser Anomalien sowie ein nachgewiesener aktiver Prozess des Gefäßverschlusses durch Gefäßwandveränderungen deuten auf eine Involutions- und Apoptosestörung hin. Die strukturellen Fehlbildungen des PHACES Syndroms betreffen Kleinhirn, Auge und Sternum. Eine rein vaskuläre Ursache für diese Anomalien konnte anhand der gewonnenen Patientendaten ausgeschlossen werden. Auch die Hypothese einer vaskulären Entwicklungsstörung der Pharyngealbögen konnte als alleinige Ursache ausgeschlossen werden. Vielmehr wies alles auf einen genetischen Hintergrund hin. Im Rhombenzephalon exprimierte Hox-Gene, darunter Hoxa2, Hoxa3, Hoxb2 und Hoxb4, konnten als gemeinsamer Nenner für alle betroffenen Strukturen festgehalten werden. Ein Verlust der Hox-Gen-Expression oder eine forcierte Expression dieser in sonst nicht exprimierten Territorien, konnten in Tierversuchen einzelne dem PHACE(S) ähnliche Anomalien hervorrufen. Eine Dysregulation der programmierten kolinear räumlichen und zeitlichen Hox-Gen-Expression könnte zu diesen Anomalien führen, müsste beim Menschen jedoch noch nachgewiesen werden. Die deutlich weibliche Prädominanz ohne familiäre Fallhäufung deutet auf eine X- dominante De novo Mutation hin.