

H.P.H. Neumann¹ · M. Cybulla¹ · S. Gläsker² · C. Coulin² · V. Van Velthoven² ·
A. Berlis³ · C. Hader³ · O. Schäfer⁴ · M. Treier⁴ · I. Brink⁵ · W. Schultze-Seemann⁶ ·
C. Leiber⁶ · K. Rückauer⁷ · B. Junker⁸ · F.J. Agostini⁸ · A. Hetzel⁹ · C.C. Boedeker¹⁰

¹ Abt. für Nephrologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

² Abt. für Neurochirurgie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

³ Abt. für Neuroradiologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁴ Abt. für Diagnostische Radiologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁵ Abt. für Nuklearmedizin, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁶ Abt. für Urologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁷ Abt. für Viszerale Chirurgie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁸ Abt. für Ophthalmologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

⁹ Abt. für Neurologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

¹⁰ Abt. für Otorhinolaryngologie, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg

Von-Hippel-Lindau-Erkrankung

Interdisziplinäre Patientenversorgung

Die Historie der Von-Hippel-Lindau-(VHL-)Erkrankung verliert sich im Dunkel der Medizingeschichte schon in den 1870er Jahren, obwohl die Erkrankung selbst viel älter sein dürfte. Durch heute gut behandelbare Erkrankungen, speziell die Infektionskrankheiten, hatten die Menschen noch Anfang des 20. Jahrhunderts eine so niedrige Lebenserwartung, dass man die polysymptomatische VHL-Erkrankung trotz der familiären Fährten nicht zurückverfolgen konnte.

Eugen von Hippel, Ophthalmologe in Heidelberg und Göttingen (■ **Abb. 1**), lieferte 1904 und 1911 ausführliche, man darf sagen klassische Beschreibungen der Angiomatosis retinae (■ **Abb. 2**) und prägte für die Erkrankung diesen Begriff [10, 11]. Nach unseren Recherchen fällt die Erstbeschreibung der Erkrankung Panas und Remy zu [23]. Collins dürfte das Verdienst zukommen, hereditäre retinale Angiome zuerst beschrieben zu haben. Er deutete allerdings die Veränderungen, die er bei Geschwistern beschrieb, als Nävus [5]. Der andere Namensgeber ist der schwedische Pathologe Arvid Lindau, der an der Universität Lund als Professor für Pathologie und Infektionskrankheiten wirkte. Er

verfasste 1926 seine „Studien über Kleinhirnzysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae“ [13]. Diese heute noch sehr lesenswerte Schrift ist seine Dissertationsarbeit und enthält inhaltlich alles Wesentliche, was heute mit der Von-Hippel-Lindau-Krankheit verbunden wird. Lindau machte zunächst seine Studien an seiner Ausbildungsuniversitätsklinik, dem Seraphimer Hospital in Stockholm, dessen Gebäude heute noch erhalten ist. Er besuchte auf einer ausgedehnten Studienreise auch die Sammlungen pathologischer Kleinhirntumorpräparate in Lund, Umea, Göteborg, Uppsala, Malmö, Kopenhagen, Leipzig, Frankfurt, Berlin und Prag. Parallelen der Tumoren der Retina und des Kleinhirns ließen ihn darauf schließen, dass die Tumoren identisch sind, sodass er von einer Angiomatosis des Zentralnervensystems sprach. Seine Beschreibungen und systematischen Auswertungen der Literatur vor 1926 umfassen auch Tumoren von Nieren (Nierenkarzinome), Nebennieren (Phäochromozytome) und Zysten des Pankreas [13]. Lindau wies auch auf besondere Erkrankungen bei Verwandten hin, wenn gleich er die hereditäre Natur der Erkran-

kung weder erkannte noch postulierte. Lindau war nach allem, was der Verfasser aus Literatur und Gesprächen mit seinem Sohn Jan Lindau in Erfahrung bringen konnte, deskriptiv brillant, fachlich hoch interessiert und menschlich bescheiden. 1926 war Lindau zusammen mit seiner Frau zu einem längeren Studienaufenthalt als Volontär bei Prof. Ludwig Aschoff im Institut für Pathologie in Freiburg tätig (■ **Abb. 3**). Im Rahmen seiner weiteren Ausbildung besuchte Lindau Zentren in den USA und kam hier in Kontakt mit Harvey Cushing. Cushing erkannte die Bedeutung des Werks von Lindau und propagierte seine Namensnennung für die Erkrankung [7].

Entwicklungen hinsichtlich der VHL-Erkrankung in Freiburg

Die systematische Erforschung der VHL-Erkrankung mit dem Ziel einer interdisziplinär ausgerichteten Optimierung der Versorgung der Patienten begann in Freiburg 1983 [1]. Ein Stammbaum des Freiburger Instituts für Humangenetik dokumentierte, dass sich die Problematik bis zu Personen, die um 1810 geboren wur-



Abb. 1 ▲ Eugen von Hippel, Ophthalmologe in Heidelberg und Göttingen



Abb. 2 ▲ Arvid Lindau mit seiner Ehefrau 1927 als Volontär im Institut für Pathologie bei Prof. Aschoff in Freiburg

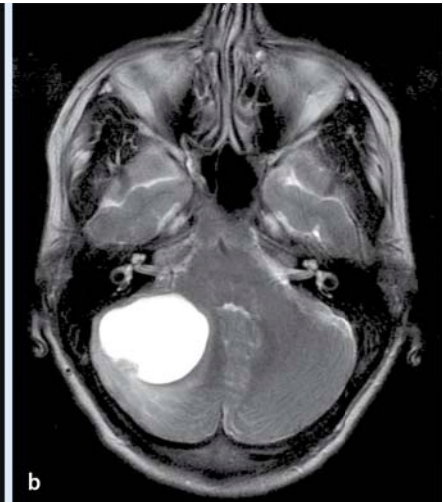
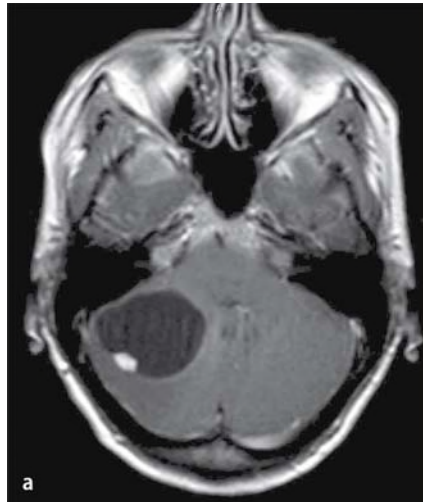


Abb. 3 ▲ 34-jährige Patientin mit überwiegend zystischem Hämangioblastom der rechten Kleinhirnhemisphäre. Ein 8 mm großer, homogener Kontrastmittel aufnehmender Tumorknoten liegt am dorsalen Zystenrand (a). Kompression des angrenzenden Kleinhirnparenchyms und perifokales Ödem (b). (a T1-w transversal mit KM, b T2-w transversal)



Abb. 4 ◀ Solides Hämangioblastom der Medulla oblongata einer 32-jährigen Patientin. (T1-w sagittal mit KM)

den, zurückverfolgen lässt [17]. Das geographische Zentrum ist dabei der obere Teil des Schwarzwalds, östlich von Lahr im Schwarzwald, in dem in der Folge weitere Familien identifiziert wurden. Jedoch konnte erst 1995 mit molekulargenetischen Methoden gezeigt werden, dass diese Familien dieselbe Mutation des VHL-Gens aufweisen, und dass zumindest einige miteinander verwandt sind [4]. Es verwundert nicht, dass schon früh Freiburger Autoren über Tumoren der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung berichteten. Der Freiburger Augenarzt Gam-

per beschrieb die Angiomatosis retinae 1918 [8]. Zum Klassiker wurde der Bericht von Fränkel über ein bilaterales Phäochromozytom bei einer 18-jährigen Patientin aus Wittenweier bei Lahr, die als Erstbeschreibung dieses Tumors weltweit gilt [6]. Wenngleich die Kriterien für das Vorliegen einer Von-Hippel-Lindau-Erkrankung in beiden Fällen nicht gegeben sind, liegt es nahe zu vermuten, dass beide Patienten sie aufwiesen; ein genetischer Nachweis wäre anhand von Tumormaterial möglich, das jedoch nicht mehr vorhanden ist.

Komponenten der VHL-Erkrankung

Die VHL-Erkrankung manifestiert sich in benignen oder malignen Tumoren oder Zysten (■ Tab. 1). Klassische Läsionen sind retinale Angiome (Hämangioblastome), Hämangioblastome von Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark, Nierenkarzinome und Nierenzysten, adrenale und extraadrenale Phäochromozytome, multiple Pankreaszysten, Inselzelltumoren des Pankreas, Tumoren des Endolymphsackes des Innenohrs und Zystade-

Zusammenfassung · Abstract

nome der Nebenhoden bzw. breiten Mutterbänder (■ **Abb. 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10;** [14, 16]). Die Zahl der betroffenen Organe und Organsysteme variiert sehr. Multiple Läsionen und beidseitiger Befall von paarigen Organen sind häufig. Malignität im Sinne von Metastasen kann bei Nierenkarzinomen im Verlauf eintreten [22]. Selten ist dies auch bei Inselzelltumoren oder bei Phäochromozytomen der Fall. Gutartige Tumoren von Augen und ZNS können bei entsprechender Lage und Größe schwere Dauerschäden mit Erblindung, Lähmungen oder Ertaubung bewirken. Vor 1987 waren Hämangioblastome des Kleinhirns die häufigste Todesursache, gefolgt von Nierenkarzinomen [19]. Die rechtzeitige Diagnose und Verlaufskontrollen sind die Basis einer wirksamen und oft sehr erfolgreichen Therapie.

Diagnose und Klassifikation

Meilenstein der modernen VHL-Forschung war die Identifizierung des VHL-Gens, welches durch die Gruppe um Berton Zbar an den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland 1993 auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 (3p25–26) lokalisiert wurde [12]. Dadurch wurde erstmals gezeigt, dass zugrunde liegende Mutationen bei Familien oder Einzelpersonen nachgewiesen werden können. Mehrere hundert verschiedene Mutationen sind inzwischen bekannt. Von der bunten Phänomenologie der VHL-Erkrankung wurde eine Einteilung vorgenommen, die als Typ 1 und Typ 2 mit den Subtypen 2A, 2B und 2C international Verwendung findet [3, 14]. Sie basiert auf der Beobachtung, dass Phäochromozytome und Nierenkarzinome nur selten bei VHL-Patienten oder in einer VHL-Familie gemeinsam auftreten. Danach wurde als Typ 1 VHL ohne Phäochromozytom und Typ 2 VHL mit Phäochromozytom bezeichnet. Subtyp 2A zeigt Phäochromozytome aber keine Nierenkarzinome, Subtyp 2B Phäochromozytome und (wie 1 und 2A) Nierenkarzinome und Subtyp 2C ausschließlich Phäochromozytome. Diese auf Ausschließlichkeit beruhende scharfe Trennung lässt sich jedoch nicht beibehalten. In der neuen WHO-Klassifikation wird Ausschließlichkeit durch vorrangiges Vorkommen ersetzt ([24]; ■ **Tab. 2**).

H.P.H. Neumann · M. Cybulla · S. Gläser · C. Coulin · V. Van Velthoven · A. Berlis · C. Hader · O. Schäfer · M. Treier · I. Brink · W. Schultze-Seemann · C. Leiber · K. Rückauer · B. Junker · H.T. Agostini · A. Hetzel · C. Boedecker

Von-Hippel-Lindau-Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung

Zusammenfassung

Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom ist eine hereditäre Tumorerkrankung. Die interdisziplinäre Versorgung der Patienten ist von zentraler Bedeutung, weil die Erkrankung nicht nur die Augen, sondern zahlreiche weitere Zielorgane betrifft. Klassische Veränderungen sind Hämangioblastome von Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark, Nierenkarzinome, Phäochromozytome, Pankreaszysten und Inselzelltumoren sowie Tumoren des Endolymphsacks des Innenohrs. Das Untersuchungsprogramm umfasst die augen-

ärztliche Untersuchung, MRT von Kopf, Rückenmark und Abdomen. Jährliche Kontrollen werden empfohlen. Die Durchführung der Untersuchungen, die die Grundlage einer rechtzeitigen und meist erfolgreichen Therapie darstellen, ist eine organisatorische Herausforderung.

Schlüsselwörter

Von Hippel-Lindau-Erkrankung · Retinale Angiome · Hämangioblastome · Nierenkarzinome · Phäochromozytome

Von Hippel-Lindau disease. Interdisciplinary patient care

Abstract

Von Hippel-Lindau disease is an important hereditary tumor syndrome with a clear option for effective treatment if diagnosed in time. Interdisciplinary cooperation is the key to successful management. Major components of the disease are retinal capillary hemangioblastomas, hemangioblastomas of cerebellum, brain stem and spine, renal clear cell carcinomas, pheochromocytomas, multiple pancreatic cysts and islet cell carcino-

mas, tumors of the endolymphatic sac of the inner ear, and cystadenomas of the epididymis and broad ligament. A well structured screening program should be performed at yearly intervals.

Keywords

Von Hippel-Lindau disease · Retinal angiomas · Hemangioblastoma · Renal clear cell carcinoma · Pheochromocytoma

Tab. 1 Zielorgane mit häufigen und seltenen Manifestationen der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung [20]

Auge	Retinale Angiome ^a Hämangioblastom des N. opticus	48%
ZNS	Hämangioblastom ^a Astrozytom Papillom des Plexus choroideus Ependymom Neuroblastom	52% 0,3%
Niere	Nierenkarzinom Nierenzysten	22% 33%
Pankreas	Multiple Zysten ^a Seröses Zystadenom Inselzelltumor Hämangioblastom Adenokarzinom	22% 1% 1%
Nebennieren	Phäochromocytom ^a (adrenal und extraadrenal)	29%
Paraganglien	Hämangioblastom	–
Hypophyse	Adenom	0,3%
APUD-Zellen	Karzinoid	1%
Nebenhoden	Zystadenom ^a und Zysten (bei Männern)	8%
Hoden	Keimzelltumor	–
Mesosalpinx	Zystadenom	–
Leber	Zysten Angiom, Adenom, Karzinom	1%
Milz	Zysten Angiom	0,3%
Lunge	Zysten Angiom	–
Knochen	Zysten	–
Haut	Angiom Angioblastom	–
Ohr	Tumor des Endolymphsacks	3%

Die Prozentangaben beziehen sich auf das Vorkommen im eigenen Patientengut.

^aKlassische Läsionen

Die prozentuale Verteilung der wichtigsten Merkmale der VHL-Erkrankung ist anhand von 327 Patienten dargestellt, die zumindest eine Läsion zeigen (■ **Tab. 1**). Es handelte sich um Daten, die das Internationale Freiburger VHL-Register 1998 zusammengefasst hat. In anderen Registern sind die Prozentangaben für das Vorkommen der verschiedenen Veränderungen bei VHL-Patienten etwas abweichend (z. B. [14]). Stellt man die Frage, wie viele aller Patienten mit einer bestimmten Erkrankung jedoch ohne bekanntes VHL-Syndrom mögliche VHL-Mutationsträger sind, so liegt die Rate im Fall von Hämangioblastomen des ZNS bei 22% [9]. Für die Angiomatosis retinae liegen keine Daten vor, es ist aber von mindestens 25% auszugehen. Für Phäochromozytome liegt dieses Risiko zwischen 10% und 13% [2,

21] und für klarzellige Nierenkarzinome mit etwa 1% deutlich niedriger [22].

Anforderungen an eine Spezialsprechstunde für die VHL-Erkrankung

Eine Sprechstunde für die VHL-Erkrankung muss sich den Problemen und Wünschen der Patienten stellen und sich nach ihnen richten [20]. Zwei zentrale Charakteristika sind zu beachten:

1. Die VHL-Erkrankung ist selten. Für Deutschland beträgt die geschätzte Patientenzahl etwa 1000–2000.
2. Die VHL-Erkrankung führt überwiegend ab dem 2.–4. Lebensjahrzehnt zu Symptomen. Sie ist somit eine Erkrankung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Eine Patienten-anlaufstelle im Sinne einer Spezial-

Tab. 2 Klassifikation der Von-Hippel-Lindau-Erkrankung

VHL-Typ	Phänotyp
Typ 1	Vorwiegend ohne Phäochromozytom
Typ 2A	Vorwiegend mit Phäochromozytom, aber ohne Nierenkarzinom
Typ 2B	Vorwiegend mit Phäochromozytom und mit Nierenkarzinom
Typ 2C	Vorwiegend ausschließlich Phäochromozytom

sprechstunde muss somit die komplexen Probleme der Erkrankungen erfassen und steht hierfür unter hohem Zeitdruck, weil die Patienten in Ausbildung oder Arbeit stehen und weite Anfahrwege haben.

Um diesen Gegebenheiten Rechnung zu tragen, benötigt die Spezialsprechstunde eine Koordination und Kooperation mit diversen Disziplinen. Die Besuche der Patienten sind sorgfältig vorzubereiten. Dies gilt in besonderem Maße für Erstuntersuchungen. Alle wichtigen vorhandenen Dokumente sollten vor einer Vorstellung durchgesehen werden, um die gegebene Situation möglichst vollständig zu erfassen. Die Untersuchungen sollten sich an einem Standardprogramm orientieren, das individuell modifiziert werden kann. Wichtig ist, dass die Vorstellung mit allen Standarduntersuchungen an einem Tage erfolgt. Die Komponenten der Spezialsprechstunde sind hier aufgelistet. Ein Beispiel für die zeitliche Abfolge zeigt

■ Infobox 1.

Vorstellung beim koordinierenden Arzt

Als Koordinator fungiert günstigerweise ein Internist. Die fachspezifische Ausbildung kann entsprechend der Vielfalt der Läsionen bei VHL eine onkologische, endokrinologische oder nephrologische sein. Im Vorstellungsgespräch sind die aktuellen Beschwerden und Probleme zu erfragen. Dabei sollten die Bereiche aller wichtigen Organe angesprochen werden: Sehvermögen, Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarksbeeinträchtigungen, Zeichen einer Nierentumorerkrankung sowie Hinweise für ein Phäochromozytom; dies sind Hypertonie, Schweißatta-

Infobox 1: Ablauf der Untersuchung eines Patienten mit VHL-Erkrankung

- 08.⁰⁰ Gespräch mit dem ärztlichen Koordinator, allgemeine Untersuchung, Labor (allgemein, Genetik, Katecholamine)
- 09.⁰⁰ Viszerale Diagnostik durch MRT mit Kontrastmittel
- 11.⁰⁰ Neuroradiologische Diagnostik durch MRT mit Kontrastmittel: Kopf und Rückenmark
- 14.⁰⁰ Augenuntersuchung
- 15.⁰⁰ Zweites Gespräch mit dem ärztlichen Koordinator
- 16.⁰⁰ Zusatzkonsil je nach Befundlage: Interdisziplinäre Konsile (Urologie, endokrine Chirurgie, Neurochirurgie, HNO, Neurologie, Humangenetik)
- Ärztlicher Bericht

cken und Herzsensationen. Gefragt werden sollte auch nach Tinnitus oder Hörproblemen. Angesprochen werden sollte die Familie auf etwaige gesundheitliche Probleme. Falls Auffälligkeiten, insbesondere für Tumorkrankheiten gegeben sind, ist ein detaillierter Stammbaum zu erstellen. Falls noch nicht erfolgt, kann dabei auf die Möglichkeit einer genetischen Testung von Angehörigen eingegangen werden. Die Patienten sollten abschließend eine Perspektive für den Ablauf und die Erwartungen zum Vorstellungstag erhalten. Hinzuweisen ist darauf, dass neue Befunde interdisziplinär besprochen werden müssen, was aus Zeitgründen bisweilen am Vorstellungstag nicht möglich ist.

An das Gespräch schließt sich die Vorbereitung von Laboruntersuchungen an. Zur Bestimmung der Katecholamine muss der Patient einen 24-h-Urin mitbringen; angefordert werden sollten Adrenalin, Noradrenalin und die Metanephrine. Eine Blutabnahme erfolgt unter verschiedenen Aspekten, die wahlweise zu beachten sind. Metanephrine können auch im Plasma bestimmt werden. Bei geplanten CT-Untersuchungen ist die Bestimmung von Kreatinin und basalem TSH notwendig. Zeichnet sich eine Operation ab, so sind anschließend entsprechende Zusatzuntersuchungen zu empfehlen. Liegt eine solide Raumforderung des Pankreas vor, so empfiehlt es sich, Blutzucker, Insulin, C-Peptid und Gastrin zu bestimmen. Eine Hypertonie erfordert die Erstellung eines 24 h-Blutdruckprofils, das in der Regel vom Hausarzt übernommen werden kann.

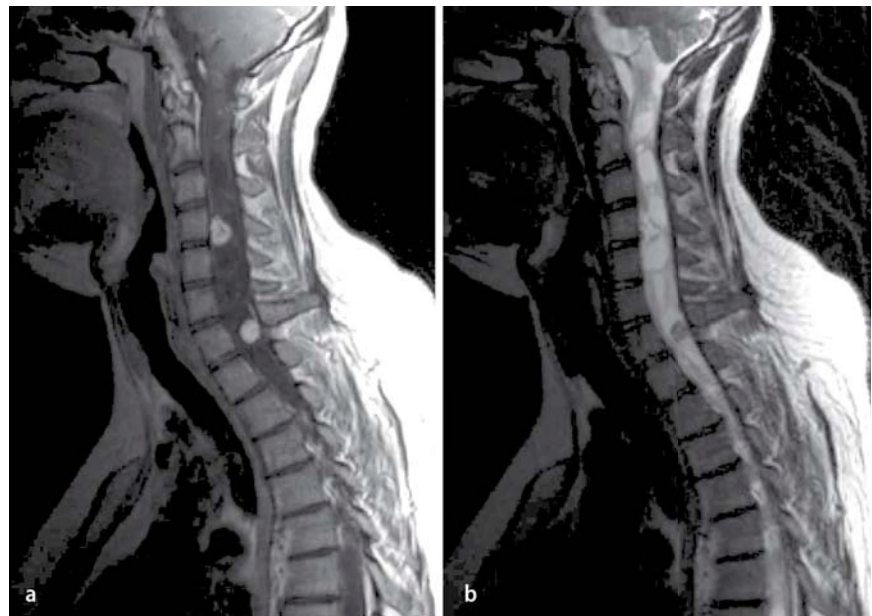


Abb. 5 ▲ Zwei Hämangioblastome des zervikalen Rückenmarks mit komplexen intramedullären Zysten und ausgedehntem, bis in den Hirnstamm reichendem Ödem des Rückenmarks eines 25-jährigen Patienten. Deutliche KM-Anreicherung der soliden Tumore (a), die Zysten sind etwas heller als das ödematös veränderte Zervikalmark (b). (a T1-w sagittal mit KM, b T2-w sagittal)



Abb. 6 ► Nierenzysten und -Karzinom

Ist eine molekulargenetische Analyse des VHL-Gens auf die zugrunde liegende Mutation noch nicht erfolgt, sollte in Absprache mit einem humangenetischen Zentrum die entsprechende Vorbereitung mit Blutabnahme erfolgen.

Viszerale Diagnostik

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aktuell die Standarduntersuchung für

abdominelle Manifestationen der VHL-Erkrankung. Für eine detaillierte Beurteilung der Anatomie und zur Differenzierung von pathologischen Veränderungen ist die Kontrastmittelgabe unverzichtbar. Hierdurch können Läsionen bis zu 1 mm entdeckt werden. Es empfiehlt sich, die Manifestationsspektren der Familie und der gegebenen Mutation als Orientierung hinsichtlich der zu erwartenden Läsionen zu nutzen. Bei Verdacht auf Vor-

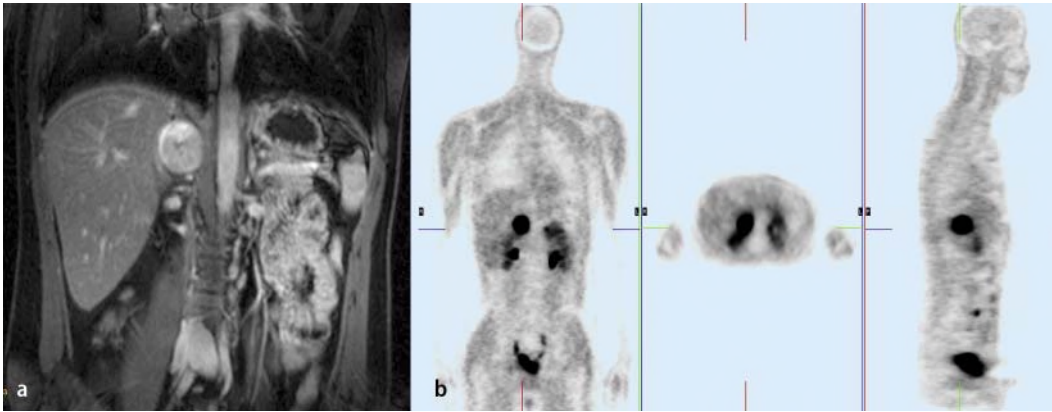


Abb. 7 ▶ 20-jähriger Patient mit Phäochromozytom der rechten Nebenniere. **a** Magnetresonanztomographie, Ansicht von vorn; **b** DOPA-PET (Positronenemissionstomographie) mit Ansicht von vorn, von oben und von der Seite. Graue Hintergrundstrukturen, die die Lokalisationen erleichtern. Massiv schwarz: Tumor. Weiterhin sieht man die beiden Nierenbecken und die Harnblase, die Wege, über die das nukleare Kontrastmittel ausgeschieden wird.

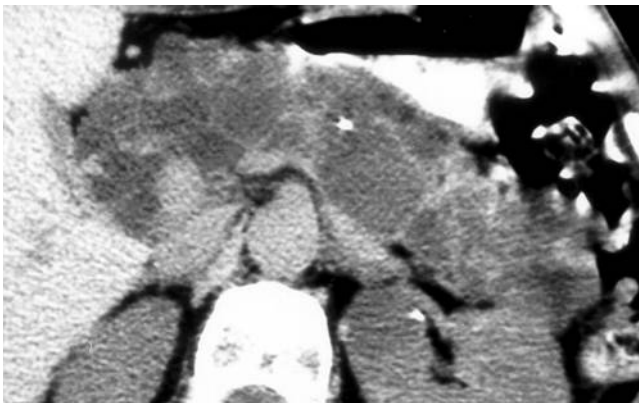


Abb. 8 ◀ Multiple Pankreaszysten bei einer 50-jährigen VHL-Patientin

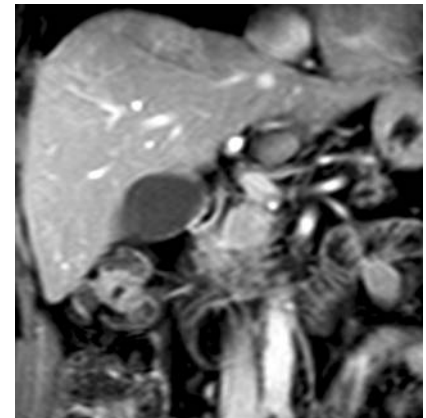


Abb. 9 ▶ Inselzelltumor des Pankreas bei einem 65-jährigen Patienten

liegen von Phäochromozytomen sollte eine ergänzende nuklearmedizinische Untersuchung erfolgen. Standardverfahren ist hier die Szintigraphie mit ^{123}I - oder ^{131}I -Metaiodobenzylguanidin (MIBG), die jedoch zeitaufwendig ist, da die entscheidende Messung erst nach 48 h beendet ist. Als sensitiver hat sich die nur 2 h benötigende Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -6-Fluoro-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) erwiesen. Trotz höherer Kosten ist dieser überlegenen Diagnostik der Vorzug zu geben – insbesondere, wenn eine Operation notwendig wird.

Die CT-Untersuchung des Abdomens mit Kontrastmittel stellt eine Alternative dar, die nur noch in Ausnahmefällen, z. B. bei Herzschrittmacherträgern (keine MRT möglich) oder Klaustrophobie zum Einsatz kommt.

Besondere Sorgfalt ist beim Vergleich aktueller Aufnahmen mit denen früherer

Untersuchungen aufzuwenden. Größenänderungen müssen akribisch analysiert und für jede Läsion angegeben werden. Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit wegen Unterschieden von Schnittebene, Schichtdicke und verwandter Sequenz müssen beachtet und in die Beurteilung mit einbezogen werden. Infolgedessen sollten Untersuchungen standardisiert und wenn möglich durch den gleichen Untersucher erfolgen.

Der heutige VHL-Patient ist in aller Regel sehr gut informiert und durch wachsende Tumoren verständlicherweise beunruhigt. Deshalb sollten die Läsionen einzeln angesprochen werden, auch wenn sie zahlreich sind. Bisweilen ist auch ein Rückgriff auf ältere Untersuchungsdokumente notwendig, was bei der Archivierung von Krankenakten beachtet werden sollte. Vorbefund und Verlauf der Erkrankung sind die Basis, auf der die Intervalle für die folgenden Kontrollen oder

die Entscheidungen zu Operationen beruhen. Als Regel gelten als Operationsindikationen Nierenkarzinome über 3–4 cm, Inselzelltumoren über 2 cm und klinische Aktivität von Phäochromozytomen.

Neuroradiologische Untersuchung

Die fortgeschrittene Spezialisierung und Differenzierung innerhalb der Radiologie bringt es mit sich, dass Patienten mit einem so komplexen Krankheitsbild wie der VHL-Erkrankung durch ausgewiesene Neuroradiologen hinsichtlich der Läsionen des ZNS untersucht werden sollten. Standardverfahren ist auch hier die Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel. Die Schichtdicke wird zum Nachweis der oft nur Stecknadelkopf-großen Läsionen eng gewählt. Die Schnittführung bei der Untersuchung des Kopfes erfolgt in koronarer, transversaler und sagittaler Ebene. Das Screening des Rücken-

marks sieht sagittale Schichten vor, die bei tumorverdächtigen spinalen Strukturen zusätzlich mit transversaler Schnittführung abgeklärt werden.

Die Tumoren werden ausgemessen und mit Vorbildern verglichen. Große Bedeutung bei den ZNS-Tumoren haben der Nachweis und die Größe von Zysten. Wichtig ist die Erkennung eines perifokalen Ödems, weil sich hieraus eine gewisse Aktivität ableiten lässt. Mit einem aktuell erreichten Auflösungsvermögen von etwa 1 mm in der Magnetresonanztomographie ist bisweilen die Frage, ob nur ein Gefäßabschnitt oder ob ein kleiner Tumorknoten vorliegt, nicht zu beantworten.

Die Indikation zur Operation ergibt sich aus Lage, Größe und Größenzunahme sowohl der soliden Tumoren als auch der häufig nachweisbaren Tumorzysten. Leitlinie sind Beschwerden und eventuelle neurologische Ausfälle. Hierfür ist in der Regel eine fachneurologische Untersuchung notwendig. Der neurologische Status ist entscheidend zur Beurteilung von bereits vorliegenden neurologischen Schäden und der Differenzierung von prä- und postoperativen Ausfällen.

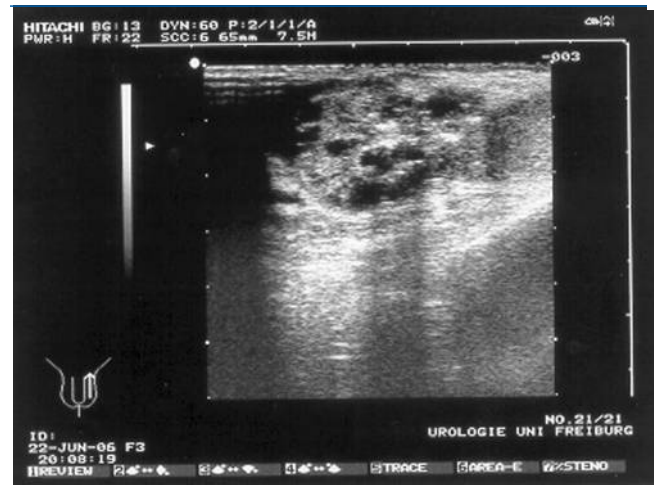
Die prinzipielle Indikation für oder gegen eine Operation wird vom Neurochirurgen gestellt [26]. Hierfür ist in der Regel eine konsiliarische Beurteilung anhand der klinischen Beschwerden und der neuroradiologischen Bilder ohne Anwesenheit des Patienten ausreichend. Die Details sind im Falle, dass zur Operation geraten wird, bei einer zweiten Vorstellung des Patienten ausführlich zu besprechen.

Die MRT-Untersuchung des Kopfes ist so durchzuführen, dass die sehr seltenen, ebenfalls bei der VHL-Erkrankung vorkommenden Endolymphsacktumoren (ELST) des Innenohrs miterfasst werden können. Bei Hörminderung oder vestibulär bedingtem Schwindel sollte ergänzend eine Dünnschicht-CT der Felsenbeine angefertigt werden.

Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung ist der Teil des Untersuchungsprogramms, bei denen die Patienten stets innerhalb des gegebenen Zeitrahmens untersucht, im Detail über den Befund aufgeklärt und behandelt wer-

Abb. 10 ▶ Sonographie des Nebenhodenkopfes rechts mit Darstellung eines partiell zystischen Tumors des Nebenhodenkopfes, typischer Befund bei Nebenhodenzystadenomen bei VHL-Patienten



den können. Dieses Themenheft enthält hierzu zwei separate Darstellungen. Als Leitlinie gilt, dass Angiome durch Lasertherapie koaguliert werden, außer wenn sie in der Nähe der Papille, der Makula oder großer Gefäße liegen. Die Augenuntersuchung findet sinnvollerweise nach dem MRT des Abdomens und dem MRT des ZNS am frühen Nachmittag statt. Zu beachten ist, dass diese Untersuchung in Mydriasis erfolgt, die ca. 3 h anhält. Deshalb sollte bei Anfahrt mit dem Auto eine Begleitperson mitfahren.

Eine detaillierte Darstellung der gesamten Literatur zur Angiomatosis retinae erarbeitete Dieter Schmidt, der bis 2005 das Projekt in Freiburg als Ophthalmologe betreute [25].

Zweite Besprechung mit dem ärztlichen Koordinator

Die Patienten sollten am Vorstellungstag Gelegenheit haben, mit dem ärztlichen Koordinator ein zweites Mal zu sprechen. Bei gut strukturiertem und entsprechend abgelaufenem Untersuchungsprogramm ist der mittlere Nachmittag ein günstiger Termin. Der Patient erhält hierbei die Möglichkeit, die gegebenen Probleme nochmals anzusprechen und über seine Eindrücke zu berichten. Augenärztlicher Befund und eventuelle vorläufige MRT-Befunde geben Anhaltspunkte, ob weitere Untersuchungen erforderlich sind. Der Koordinator kann auf die evtl. notwendigen Konsile verweisen. Zu klären ist zu diesem Zeitpunkt – soweit möglich –, ob ein operativer Eingriff dringlich ist. Hierzu sollten eventuelle Vorstellungen beim Chirurgen, Urologen oder Neu-

rochirurgen für den Nachmittag oder den kommenden Tag kurzfristig festgelegt werden.

Konsil des Urologen

Die Operationsindikation ist bei Nierentumoren bei Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung eine komplexe und schwierige Thematik. Dies gilt insbesondere dann, wenn die kontralaterale Niere schon entfernt ist oder die zu operierende Niere schon voroperiert ist. Hierfür sollte deshalb ein ausreichender Zeitrahmen verfügbar sein.

Eine Ultraschalluntersuchung der Hoden ist bei der Erstuntersuchung von Männern zu empfehlen. Sie zielt auf den Nachweis von Nebenhodenzystadenomen, die bei beidseitigem Vorliegen eine Ursache von Kinderlosigkeit sein können. Eine maligne Entartung ist nicht beschrieben, sodass eine operative Entfernung nur bei Beschwerden indiziert ist.

Konsil des Chirurgen

Die Entfernung des Phäochromozytoms hat Priorität vor eventuellen weiteren Eingriffen, z. B. in der Neurochirurgie. Vor einer Operation ist eine Alpha- und Betablockade über ca. 7 Tage zu empfehlen und die erreichte Normotonie zu dokumentieren. Das chirurgische Konsil sollte entsprechend internationaler Empfehlungen an einen Kollegen gerichtet werden, der in der endoskopischen Nebennierenchirurgie Erfahrungen ausweisen kann. Ziel sollte eine Nebennieren erhaltende Entfernung des Phäochromozytoms sein. Berichte aus jüngster Zeit wei-

sen darauf hin, dass weder Tumorgöße noch Vorliegen mehrerer Tumoren oder vorausgegangene abdominelle Operationen Hindernisse für einen endoskopischen Eingriff sind [27].

Konsil des HNO-Arzt

Hinweise für das Vorliegen eines Tumors des Endolymphsackes des Innenohrs können Hörminderung, Schwindel oder Ohrgeräusche sein. Bei gegebener Situation ist ein HNO-Konsil mit Audiometrie einzuholen.

Ärztlicher Bericht

Der ärztliche Bericht fasst alle Untersuchungsergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen zusammen. Er richtet sich primär an den Arzt am Heimatort. Der Patient sollte eine Kopie erhalten. Er erhält damit eine vollständige Übersicht und kann gezielt Fragen stellen. Der Bericht stellt auch die wesentliche Grundlage für Verlaufskontrollen dar. Wenn nicht Einzelaspekte andere Intervalle vorgeben, sind Kontrollen in Jahresabständen internationaler Standard.

Humangenetische Beratung

Jeder Patient mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung sollte eine genetische Beratung erhalten. Günstigerweise erfolgt diese vor der genetischen Untersuchung. Nach Erhalt des Ergebnisses, d. h. eines Mutationsnachweises sollte ein zweites Gespräch mit dem Humangenetiker stattfinden. Derzeit können in nahezu allen familiären Fällen Mutationen gefunden werden. Bei Einzelfällen ist die Mutationsfindungsrate etwas niedriger, aber immer noch sehr hoch. In Abhängigkeit von der Zahl bisher bekannter Fälle kann ein Risikospektrum für die gegebene Mutation erläutert werden. Dies ist jedoch eher selten, weil inzwischen mehrere hundert verschiedene VHL-Mutationen bekannt sind.

Es ist von großer Bedeutung, abschließend festzuhalten, dass die Tumurvorsorge und rechtzeitige Behandlungsplanung zentrale Anliegen bei der Betreuung von Patienten mit Von-Hippel-Lindau-Erkrankung sind. Ohne Zweifel stellt diese Krankheit auch eine außerordentliche

seelische Belastung des Patienten dar, die teilweise auch von der inzwischen bundesweit ansprechbaren Selbsthilfegruppe aufgefangen werden kann (s. Beitrag auf Seite 127). Eine eingehende Erörterung dieser Problematik ist im Rahmen dieser Übersicht nicht möglich. Für Patienten, Angehörige und betreuende Ärzte steht ein Leitfaden zur Von-Hippel-Lindau-Erkrankung zur Verfügung, der von der VHL-Selbsthilfegruppe herausgegeben wird ([18]; <http://www.hippel-lindau.de>).

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. H.P.H. Neumann

Medizinische Klinik, Abt. für Nephrologie,
Sektion Präventive Medizin
Albert-Ludwigs-Universität
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Bausch B, Boedeker CC, Berlis A et al. (2006) Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Ann New York Acad Sci* 1073: 112–137
2. Bausch B, Borozdin W, Neumann HPH et al. (2006) Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New Engl J Med* 354: 2729–2731
3. Böhlín T, Plate KH, Haltia M et al. (2000) Von Hippel-Lindau disease and capillary haemangioblastoma. In: Kleihues P, Caweneek WK (eds) *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. World Health Organization, Lyon, pp 223–226
4. Brauch H, Kishida T, Glavac D et al. (1995) Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 95: 551–556
5. Collins ET (1894) Intra-ocular growths. Two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes. *Transact Ophthalmol Soc U K* 14: 141–149
6. Fränkel F (1886) Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 103: 244–263
7. Fulton JF (1946) *Harvey Cushing: A biography*. Thomas, Springfield
8. Gamper F (1918) Ein klinischer und histologischer Beitrag zur Kenntnis der Angiomatosis retinae. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 61: 525–551

9. Glaesker S (2001) Hämangioblastome des Zentralen Nervensystems und die Von Hippel-Lindau Krankheit. In: *Medicine*. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
10. Hippel von E (1911) Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen „sehr seltenen Erkrankung der Netzhaut“. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 79: 350–377
11. Hippel von E (1904) Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 59: 83–86
12. Latif F, Tory K, Gnarr J et al. (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. [see comment]. *Science* 260: 1317–1320
13. Lindau A (1926) Studien über Kleinhirnzysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. *Acta Pathol Microbiol Scand*
14. Lonser RR, Glenn GM, Walthers M et al. (2003) von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059–2067
15. Neumann HP (1993) Arvid Lindau on his 100th birthday. *Pathologie* 14: 178–180
16. Neumann HP (1987) Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 16: 220–226
17. Neumann HP (1988) Das von Hippel-Lindau Syndrom. Epidemiologische und Prospektive Untersuchung in Südbaden. In: *Medical Department*. Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
18. Neumann HP (2005) Die Von Hippel-Lindau Erkrankung. Ein Leitfaden für Betroffene und Ärzte. Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V., Books on Demand GmbH, Norderstedt
19. Neumann HP (1987) Prognosis of von Hippel-Lindau syndrome. *Vasa* 16: 309–311
20. Neumann HP (1998) Von Hippel-Lindau Krankheit. Prävention und Rezidiv-Prophylaxe bei einem hereditären Tumorsyndrom. Ein Modellprojekt. Hufeland-Preisschrift, Selbstverlag
21. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al. (2002) Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. [see comment]. *New England Journal of Medicine* 346: 1459–1466
22. Neumann HP, Bender BU, Berger DP et al. (1998) Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 160: 1248–1254
23. Panas F, Remy DA (1879) *Anatomie pathologique de l'Oeil*. Delahaye, Paris
24. Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D et al. (2006) Von Hippel-Lindau disease and capillary hemangioblastoma. In: *WHO Classification of Tumours of the Nervous System*. IARC, Lyon, France
25. Schmidt D (2006) Angiomatosis retinae als Teilerkrankung des von Hippel-Lindau-Syndroms. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
26. Van Velthoven V, Reinacher PC, Klisch J et al. (2003) Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease. *Neurosurgery* 53: 1306–1313; discussion 1313–1304
27. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA et al. (2006) Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World J Surg* 30: 1–10