

Aus der Klinik für Augenheilkunde
des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
Leiter: Univ. Prof. Dr. med. Michael H. Foerster

**Verlauf der Angiomatosis retinae -
Eine retrospektive ophthalmologische Studie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an dem medizinischen Fachbereich
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Heinichen
aus Nordhausen

Berlin 2002

Referent: PD Dr. med K.-M. Kreusel

Korreferent: Prof. Dr. H. Bleckmann

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der Freien
Universität Berlin

Disputation am 22.10.2002

Promoviert am 13.12.2002

Abstrakt: Verlauf der Angiomatosis retinae – Eine retrospektive ophthalmologische Studie

Hintergrund: Ziel dieser Studie war es, den Verlauf der Angiomatosis retinae sowie die Beziehung zwischen dem Auftreten retinaler Angiome und dem Vorliegen eines von Hippel-Lindau Syndrom (VHL) zu untersuchen sowie Empfehlungen für ein okuläres Screening bei VHL zu erarbeiten. Ein weiteres Ziel stellte die Differenzierung zwischen sporadischen und hereditären Angiomen dar. Desweiteren sollten die Beziehungen von okulären Veränderungen zu anderen typischen Organmanifestationen des VHL untersucht werden.

Patienten und Methode: 63 Patienten mit Angiomatosis retinae wurden hinsichtlich der Anzahl der Angiome, ihrer Größe und ihrer visuellen Funktion untersucht. Zusätzlich erfolgte eine umfassende Screeninguntersuchung nach weiteren VHL Manifestationen und eine molekulargenetische Untersuchung. Die Diagnose eines VHL basierte auf der Eigenanamnese und auf der Familienanamnese, auf dem Vorliegen häufiger VHL Läsionen und auf dem Nachweis einer Mutation des VHL Tumorsuppressorgens.

Ergebnisse: Die mittlere Beobachtungszeit betrug 5,8 Jahre. Bei Analyse einzelner Augen errechnete sich eine kumulative Prävalenz einer bilaterale Angiomatosis retinae von 100% im Alter von 56,4 Jahren. Für ein Alter von 61,1 Jahren errechnete sich ein Prävalenz der Erblindung im Sinne des Gesetzes von 41,1 %. Eine Erblindung im Sinne des Gesetzes betroffener Augen trat im Mittel im Alter von 23,2 Jahren ein. Als Risikofaktoren konnten die Angiomgröße, ein frühes Manifestationsalter und eine symptomatische Angiomatosis retinae identifiziert werden. Der Wachstumsbeginn großer Angiome konnte auf das Vorschulalter zurückgerechnet werden. Generell zeigen asymptotische Augen ein langsames Angiomwachstum. Bei kurzfristigen Kontrollen wurden

vorwiegend Mikroangiome entdeckt.. Größere Angiome wurden nur in Augen entdeckt, bei denen zusätzlich eine Netzhautablösung bestand oder bereits multiple Angiome vorlagen.

In dem von uns untersuchten Patientengut fanden sich alle typischen Organmanifestationen des VHL. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Zahl der retinalen Angiome und der Anzahl der betroffenen Organe gezeigt werden.

Das Vorliegen von multiplen Angiomen ging immer mit der Diagnose eines VHL einher. Ein einzelnes Angiom kann sporadisch auftreten aber auch die Erstmanifestation eines VHL darstellen und bedarf somit weiterer Abklärung. Besonders die molekulargenetische Diagnostik hat sich als wirkungsvollste Methode zur Aufdeckung eines VHL gezeigt.

Schlussfolgerung: Mit unserer Studie konnten wir in Anbetracht des hohen Risikos einer deutlichen Sehverschlechterung die besondere Bedeutung einer frühzeitigen ab dem 5. Lebensjahr beginnende und dauerhaft durchgeführten ophthalmologischen Screeninguntersuchung bei Genträger belegen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----------------|
| 1. Einleitung | Seite 6 |
| 1.1. Angiomatosis retinae | 6 |
| 1.2. Historischer Rückblick | 8 |
| 1.3. Klinisches Erscheinungsbild des VHL | 12 |
| 1.3.1. Okuläre Manifestation beim VHL | 16 |
| 1.3.2. Extraokuläre Manifestation beim VHL | 20 |
| 1.4. Genetik des VHL | 23 |
| 1.4.1. Funktion des VHL-Gens und seines Genproduktes | 28 |
| 1.5. Behandlungsmöglichkeiten der Angiomatosis retinae | 30 |
| 1.6. Screeninguntersuchungen | 34 |
| 1.6.1. Ophthalmologische Kontrolluntersuchungen | 36 |
| 1.7. Fragestellung | 37 |
| | |
| 2. Patienten und Methode | 38 |
| 2.1. Patientenauswahl | 38 |
| 2.2. Größenbestimmung retinaler Angiome | 40 |
| 2.3. Screening nach weiteren VHL-Organmanifestationen | 42 |
| 2.4. Molekulargenetische Diagnostik des VHL | 43 |
| 2.5. Diagnose des VHL | 44 |
| 2.6. Statistische Auswertung | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Ergebnisse | 46 |
| 3.1. Zeitpunkt und Art der Manifestation der Angiomatosis retinae | 46 |
| 3.2. Vorliegen eines VHL bei Angiomatosis retinae | 48 |
| 3.3. Verlauf der Angiomatosis retinae beim VHL | 52 |
| 3.3.1. Altersbezogene Prävalenz der Angiomatosis retinae | 52 |
| 3.3.2. Funduslokalisation und Prävalenz der Angiome | 54 |
| 3.3.3. Analyse des Wachstumsverhaltens retinaler Angiome | 56 |
| 3.3.4. Okuläre Befunde und deren funktionelle Auswirkungen | 62 |
| 3.4. VHL Organmanifestationen | 67 |
| 3.4.1. Auftreten weiterer Organläsionen im Rahmen des VHL | 67 |
| 3.4.2. Anzahl anderer Organläsionen versus Angiomzahl | 71 |
| 3.5. Screeninguntersuchung bei betroffenen Familien | 73 |
| 4. Diskussion | 76 |
| 4.1. Angiomatosis retinae und VHL | 76 |
| 4.2. Krankheitsverlauf der Angiomatosis retinae | 80 |
| 4.3. Korrelation der Angiomatosis retinae mit anderen VHL Organläsionen | 84 |
| 4.4. Screeninguntersuchungen durch den Ophthalmologen | 85 |
| 5. Zusammenfassung | 87 |
| 6. Farbabbildungen | 89 |

| | | |
|------------|-----------------------------|------------|
| 7. | Literaturverzeichnis | 92 |
| 8. | Danksagung | 107 |
| 9. | Lebenslauf | 108 |
| 10. | Widmung | 109 |