

## **1. Einleitung**

### **1.1. Angiomatosis retinae**

Kapilläre retinale Angiome oder Angiomatosis retinae sind gutartige vaskuläre retinale Tumore, die klinisch sehr gut differenziert werden können und sich eindeutig von anderen vaskulären retinalen Erkrankungen unterscheiden [1]. Als echte Neubildung aus gewucherten Kapillarsprossen werden sie auch als Hämangioblastome definiert. Sie können entweder sporadisch [2] oder im Rahmen eines von Hippel-Lindau Syndroms (VHL) [3] vorkommen.

Das VHL ist ein autosomal-dominant vererbtes multisystemisches Tumorsyndrom, das durch die Keimbahnmutation eines Tumorsuppressorgens, welches auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 (3p25-26) lokalisiert ist, verursacht wird [4, 5]. Die Erkrankung besitzt eine hohe Penetranz, eine variable Expressivität [6] und wird den Phakomatosen zugeordnet [7]. Die Prävalenz beträgt ca. 1:40.000 [3, 8]. Betroffene sind prädisponiert, in multiplen Organen gutartige aber auch bösartige Tumore zu entwickeln. Besonders häufig und frühzeitig kommt es zu einer retinalen und zerebralen Manifestation von Hämangioblastomen [6, 9-11]. Dadurch besteht gerade für den Augenarzt die Möglichkeit, frühzeitig die Diagnose einer Angiomatosis retinae als erstes Zeichen der Manifestation des VHL zu stellen. Hierdurch können schwerwiegende Komplikationen durch andere Organmanifestationen und durch die frühzeitige Behandlung der retinalen Angiome eine Erblindung

vermieden werden. Prospektive Screeningprogramme werden bereits durchgeführt, jedoch liegen keine Langzeituntersuchungen vor.

Von großer therapeutischer und diagnostischer Bedeutung ist die Differenzierung zwischen der Angiomatosis retinae im Rahmen des VHL und sporadisch entstehenden kapillären retinalen Angiomen, deren Häufigkeit auf 1:110.000 geschätzt wird [2] .

## 1.2. Historischer Rückblick

Zum ersten Mal machte 1864 der Ophthalmologe Vigla die Beobachtung, dass bei einem Patienten, der an einem Hirntumor verstorben war, retinale angiomatöse Veränderungen eine Erblindung verursacht hatten [12]. Die erste Illustration eines typischen Angioms findet man in dem Lehrbuch der ophthalmologischen Pathologie von Panas und Remy 1879 [13] und in dem 1886 publizierten ophthalmologischen Atlas von Galezowski [14]. Ein typisches zerebelläres Hämangioblastom wird 1872 erstmals von Jackson [15] beschrieben. Der englische Ophthalmologe Wood [16] beschrieb 1892 seine funduskopische Entdeckung einer Netzhautablösung mit ungewöhnlicher Dilatation der retinalen Gefäße. Um 1894 präsentierte der englische Ophthalmologe Collins [17] die histopathologischen Ergebnisse der Untersuchungen des Auges, welches zuvor von Wood beschrieben worden war, sowie die des Auges der Schwester dieses Patienten. Bei dem Geschwisterpaar ließ sich eine Manifestation retinaler Angiome zeigen. Collins hatte insgesamt drei enukleierte Augen dieses Geschwisterpaares untersucht und den intraretinalen Wachstumsprozess als „capillary naevus“ beschrieben. Hier zeigte sich erstmals ein Hinweis darauf, dass es sich bei den beschriebenen histopathologischen Veränderungen um eine familiäre Erkrankung handeln könnte. Es war der deutsche Ophthalmologe Eugen von Hippel, Augenarzt in Heidelberg und Göttingen, geboren am 3. August 1867 in Königsberg, der als erster die familiäre Genese der retinalen Angiome erkannte [18]. 1903 etablierte Eugen von Hippel mit seiner Veröffentlichung „Über eine sehr

seltene Erkrankung der Netzhaut“ [19, 20] die Angiomatosis retinae als ein eigenständiges okuläres Krankheitsbild. War bisher immer von einer seltenen Erkrankung der Netzhaut die Rede, wurde erst 1911 der Begriff der Angiomatosis retinae geprägt, nachdem von Hippel die enukleierten Augen untersuchen konnte und eine Anhäufung von Kapillaren in dem tumorösen Teil der Netzhaut fand und diese als angiomatöse Läsion beschrieb [21].

1921 konnte Brandt [22] die Resultate einer Autopsie eines der Patienten veröffentlichen, dessen Auge von v. Hippel untersucht worden war. Es fanden sich multiple Tumore im Kleinhirn und im Rückenmark sowie zystische Manifestationen an den Nieren und am Pankreas.

Später war es der schwedische Pathologe Arvid Lindau (1892-1952), der 1926 feststellte, dass retinale Hämangioblastome im Zusammenhang mit generalisierten angiomatösen Veränderungen des zentralen Nervensystems zu sehen sind [23]. Zwanzig Prozent der von ihm untersuchten Fälle waren familiär, jedoch konnte Lindau nicht auf ein bestimmtes Vererbungsmuster schließen [23, 24]. Im weiteren Verlauf seiner Untersuchungen stellte er fest, dass auch viszerale Manifestationen in betroffenen Familien zu beobachten waren. Besonders häufig waren Nieren und Pankreas betroffen. 1927 fasste Lindau [24] seine Forschungsergebnisse in der Entität zusammen, welche er „Angiomatosis des zentralen Nervensystems“ nannte. Diese Entität charakterisierte er als das Auftreten von Hämangioblastomen des Kleinhirns, der Medulla oblongata und des Myelons, retinaler Angiome sowie eine Beteiligung

viszeraler Organe in Form von Nieren- und Pankreaszysten, Nierenkarzinomen, Tumoren der Nebennieren und des Nebenhodens [25]. Die von Hippel-Lindau Erkrankung wurde 1932 von van der Hoeve [7] dem Formenkreis der Phakomatosen zugeordnet, dem er bis dahin die tuberöse Sklerose (M. Bournville-Pringle) und die Neurofibromatose zurechnete. Die charakteristische klinische Erscheinungsform der Phakomatosen sind Hautläsionen zusammen mit einer Affektion des ZNS sowie viszerale Neoplasmen. Der Begriff Phakomatose leitet sich aus dem griechischen Wort „Phakos“ für Fleck oder auch Geburtsmal ab. Van der Hoeve mußte jedoch die Definition der Phakomatosen bald ändern, da Hautläsionen beim VHL sehr selten sind. Die Phakomatosen beschrieb er dann als eine Gruppe von Erkrankungen mit Tumoren, deren betroffene Organe sich im wesentlichen aus einem Keimblatt entwickeln. 1942 wurde dann die Ataxia teleangiectatica und 1960 das Sturge-Weber-Syndrom den Phakomatosen zugeordnet. Zum ersten Mal wurden diagnostische Kriterien für das VHL 1964 von Melmon und Rosen [26] definiert: Zwei oder mehrere Hämangioblastome bei einem Patienten oder ein einzelnes Hämangioblastom zusammen mit einer viszeralen Manifestation. In ihrem Artikel stellten sie die Untersuchungsergebnisse einer großen betroffenen Familie vor und prägten den Begriff der „von Hippel-Lindau“ Erkrankung. Die untersuchte Familie umfasste drei Generationen und es wurden zwölf Fälle der VHL-Erkrankung entdeckt. Einer dieser Fälle war asymptomatisch und wurde im Rahmen einer Screeninguntersuchung festgestellt. Melmon und Rosen betonten hier erstmals die erfolgreiche

operative Behandlung des zerebellären Hämangioblastoms unter der Voraussetzung, dass die Diagnose frühzeitig genug gestellt wird und leiteten daraus die Empfehlung zur Screeninguntersuchung nach weiteren Manifestationen bei bereits Erkrankten und zu prospektiven Screeninguntersuchungen bei Blutsverwandten ab. Weiterhin betonten sie die Notwendigkeit der engmaschigen und über einen langen Zeitraum ausgerichteten Screeninguntersuchung.

### **1.3. Klinisches Erscheinungsbild des VHL**

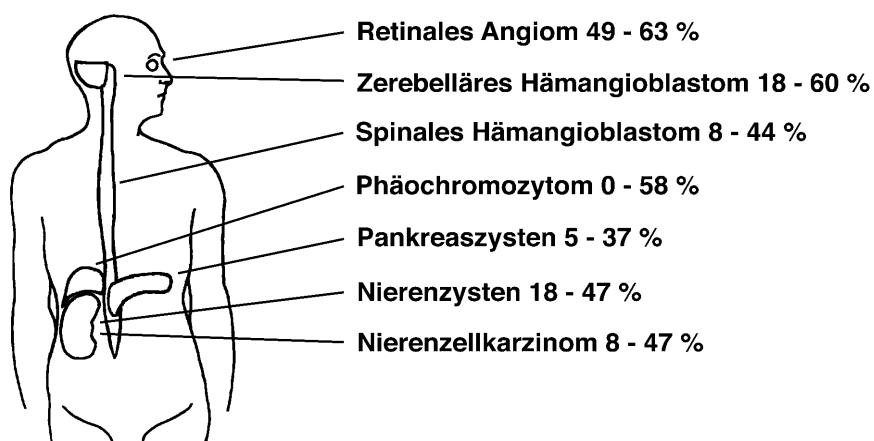
Melmon und Rosen [26] stellten 1964 eine Übersicht von in der Literatur beschriebenen VHL-Fällen und eigene Untersuchungsergebnisse einer VHL-Familie vor. Sie beobachteten, dass die ersten Symptome der „von Hippel-Lindau“ Erkrankung meistens auf die Manifestation retinaler und zentralnervöser Hämangioblastome zurückzuführen sind.

Anhand einer Studie, in der insgesamt 50 Betroffene aus 9 Familien untersucht wurden, konnten Horton et al. [9] 1976 erstmals Prävalenzziffern für die einzelnen Organmanifestationen angeben. Insgesamt gaben sie bei den untersuchten Familien 25 unterschiedliche Läsionen an. Am häufigsten fand sich die Angiomatosis retinae (58%) gefolgt von den zerebellären Hämangioblastomen (36%) und den Nierenzellkarzinomen (28%). Für den größten Teil der Morbidität und Mortalität waren sechs Manifestationen des VHL als Ursache anzusehen. Neben retinalen Angiomen und zentralnervösen Läsionen (zerebelläre, medulläre, spinale) waren das Phäochromozytom und das Nierenzellkarzinom für die Krankheitserscheinungen verantwortlich.

Horton stellte für das von ihm untersuchte Patientenkollektiv weiterhin fest, dass als Todesursache das zerebelläre Hämangioblastom gefolgt vom Nierenzellkarzinom im Vordergrund stand. Er erkannte, dass retinale Angiome für einen langen Zeitraum existieren können bevor sie symptomatisch werden und dass ihr Wachstumsverhalten von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ist.

Green [27] berichtete 1986 über eine VHL-Familie aus Neufundland mit 38 Familienmitgliedern. Auch hier zeigte sich, dass die retinale Manifestation an erster Stelle der Manifestationshäufigkeit stand.

In einer großen Studie berichtete Lamiell [10] 1989 über eine VHL-Familie aus Hawaii mit 221 Mitgliedern aus 6 Generationen in der 43 Mitglieder Manifestationen des VHL vorwiesen. Mit einem einfachen Screeningprotokoll konnte das VHL bei 28 Mitgliedern neu diagnostiziert werden, bei 11 war es möglich das VHL in einem präsymptomatischen Stadium nachzuweisen. In einer umfangreichen Analyse der zwischen 1931 und 1983 erschienenen Literatur konnte Neumann [28] 1987 eine umfassende Charakterisierung des VHL liefern. Er wertete insgesamt 338 Fälle aus, um Angaben über die Verteilung der Läsionen (Abb.1) und über den Zeitpunkt der Manifestation machen zu können. Die Prävalenz der Läsionen variierte von Familie zu Familie beträchtlich.



**Abb 1.** : Art und Häufigkeit der wichtigsten Organmanifestationen bei von Hippel-Lindau Syndrom (modifiziert nach Neumann [28], numerische Angaben nach Lamiell [10]).



Neumann berechnete die kumulierte Verteilung des Manifestationsalters für das VHL und für die einzelnen Läsionen und konnte so eine Einschätzung darüber liefern, zu welchem Zeitpunkt mit einer Manifestation zu rechnen ist. Er leitete daraus die Empfehlung ab, dass sich Angehörige von Familien mit VHL ab dem 10. Lebensjahr einer regelmäßigen Screeninguntersuchung nach VHL-Läsionen unterziehen sollten.

Die diagnostischen Minimalkriterien, die für die Diagnose eines VHL notwendig sind, konnten von Neumann [28] genauer definiert werden. Es zeigte sich, dass es für die Diagnose des VHL ausreicht, wenn bei dem Patienten ein retinales Angiom oder ein zentralnervöses Hämangioblastom vorliegt und bei ihm oder einem Verwandten ersten Grades eine weitere der sogenannten häufigen Läsionen (retinales Angiom, ZNS-Hämangioblastom, Nierentumoren oder -zysten, Pankreaszysten, Phäochromozytom oder Nebenhodenzystadenom) gefunden wird.

1990 wurde von Maher et al. [6] eine Studie mit 152 VHL-Patienten aus England vorgestellt, die sich mit dem klinischen Erscheinungsbild und dem Verlauf des VHL beschäftigte. Es wurden erstmals Zahlen über die Höhe der Wahrscheinlichkeit, bestimmte Läsionen im Rahmen des VHL zu entwickeln, präsentiert. So wurde berechnet, dass im Alter von 60 Jahren ein zerebelläres Hämangioblastom bei 84%, ein retinales Angiom bei 70% und ein Nierenzellkarzinom bei 69% der Patienten vorliegt. Das durchschnittliche Manifestationsalter für das Nierenzellkarzinom lag bei 44

Jahren, für das zerebelläre Hämangioblastom bei 29 Jahren und für die Angiomatosis retinae bei 25,4 Jahren.

Neumann [3] veröffentlichte 1991 die Ergebnisse einer Studie an 92 betroffenen Patienten aus 29 Familien aus dem Freiburger Raum. Er legte besonderes Augenmerk auf das Muster der Organmanifestation des VHL innerhalb der verschiedenen betroffenen Familien. Es zeigte sich, dass Familien mit einer hohen Inzidenz von Phäochromozytomen ein hohes Risiko für das Auftreten retinaler Angiome besitzen jedoch sehr selten Hämangioblastome des ZNS entwickeln. Es fiel weiter auf, dass die Angiomatosis retinae sehr viel häufiger im Zusammenhang mit einem VHL auftritt als sporadisch. Renale Läsionen, Pankreaszysten und Phäochromozytome hingegen waren sehr viel häufiger sporadisch. Ein VHL konnte bei 86% der Patienten mit Angiomatosis retinae diagnostiziert werden. Bei Patienten mit einem Hämangioblastom des ZNS oder Phäochromozytom konnte ein VHL nur in jeweils 19% der Fälle diagnostiziert werden. Die Prävalenz für das VHL wurde für den Raum Freiburg mit 1/38951 Einwohner kalkuliert.

Inzwischen sind 40 Manifestationsmöglichkeiten des VHL in 14 verschiedenen Organen beschrieben worden [6, 9, 10, 26]. Es ist sehr selten, dass ein Individuum alle der in Kapitel 1.3. aufgeführten Organmanifestationen entwickelt; eine hohe klinische Variabilität ist die Regel □ [6, 29].

### **1.3.1. Okuläre Manifestation beim VHL**

Die typische okuläre Läsion des VHL ist das kapilläre retinale Angiom [21, 23] auch als Angiomatosis retinae bezeichnet. Anfänglich stellt es sich als diskreter gräulich-rötlicher Knoten dar, der kaum von einem Mikroaneurysma zu unterscheiden ist.. Mit zunehmenden Wachstum ist es ein kugelförmiger vaskulärer Tumor mit dilatierten und geschlängelten zuführenden Arterien und drainierenden Venen. Die Tumoren wachsen in der Regel endophytisch in Richtung des Glaskörpers. Mitunter wachsen sie aber auch exophytisch und breiten sich in oder unter der Netzhaut aus. Andere wieder zeigen ein kombiniertes Wachstum. Retinale Angiome sind gutartig und in ihren frühen Stadien asymptomatisch. Die fortgeschrittenen Stadien der Angiomatosis retinae führen zu Visusverlust durch retinales Exsudat, Membranbildung, Glaskörperblutungen und exsudative Netzhautablösung [30, 43]. Wenn es nicht möglich ist das Tumorwachstum zu stoppen und die Netzhaut wieder anzulegen kommt es in den meisten Fällen zu einem nicht mehr behershbaren Sekundärglaukom, welches dann die Enukleation des Auges notwendig macht. Das Vorliegen einer Netzhautablösung macht die Behandlung der Angiomatosis retinae sehr schwierig und die Gefahr der Erblindung ist sehr groß [11, 44].

In mehreren großen klinischen Studien [6, 9, 10, 27, 31] konnte gezeigt werden, dass retinale Angiome im Mittel in der dritten Lebensdekade auftreten und dass sie häufig die erste Manifestation des VHL darstellen. Webster [2] bestätigte die Existenz von Angiomen ohne Vorliegen eines VHL und gab die Prävalenz der sporadischen oder auch

solitären Angiome ohne Vorliegen eines VHL mit 1:110000 an. Gleichzeitig bemerkte er aber, dass eine genaue Einschätzung der Häufigkeit schwierig ist, weil das VHL durch inkomplette Penetranz und Neumutationen dazu führen kann, dass bei Patienten mit einem scheinbar sporadischen Angiom und negativer Familiengeschichte dennoch ein nicht erkanntes VHL vorliegen kann. Das Alter bei Erstvorstellung, Ausmaß der Sehinderung, Komplikationen, Morphologie und anatomische Lokalisation der sporadischen Angiome sei mit denen im Rahmen des VHL zu beobachtenden Angiomen identisch. Obwohl die meisten Angiome zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt entdeckt werden, kann das zeitliche Auftreten der Angiome sehr variabel sein. Retinale Angiome sind bereits bei Kleinkindern [27, 31] beschrieben worden. Es gibt aber auch retinale Angiome, die bei älteren Patienten erstmalig diagnostiziert wurden [31-33]. Maher [6] berechnete für das Alter von 5 Jahren die Wahrscheinlichkeit einer retinalen Angiomatose mit <1%, für das Alter von 10 Jahren mit 5% und für das Alter von 60 Jahren mit 70% bei VHL.

Ridley et al. [31] beobachteten in ihrem Patientengut eine große Variabilität in Bezug auf das Manifestationsalter, Tumorwachstum und Aggressivität des Tumorbefalls. Einige Augen entwickelten nur zwei kleine Angiome und blieben über Jahre hinweg stabil. Andere Augen verschlechterten sich sehr schnell. Innerhalb von 6 Monaten konnte sowohl eine deutliche Größenzunahme als auch die Neuentstehung eines Angioms beobachtet werden. Aus ihren Beobachtungen heraus wurde die Empfehlung einer

lebenslangen ophthalmologischen Kontrolle gegeben, die bereits im Kindesalter beginnen sollte. Jedes Angiom sollte sofort behandelt werden.

Webster [34] untersucht 1999 insgesamt 183 VHL-Patienten und konnte bei 124 (67,8%) ein oder mehrere Angiome entdecken. Die durchschnittliche Anzahl von Angiomen bei VHL-Patienten betrug 1,85 (0-15). Die Prävalenz der Angiomatose stieg mit zunehmenden Alter nicht an. Die Wahrscheinlichkeit mit 50 Jahren eine schwerwiegende Visusminderung zu erleiden lag bei allen VHL-Patienten bei 35% und bei 55% für VHL-Patienten mit Angiomatosis retinae.

Typischerweise liegen die retinalen Angiome in der temporalen oberen Fundusperipherie. In 8% der Fälle finden sich Angiome parapapillär [34, 39, 40] und in sehr seltenen Fällen im weiteren Verlauf des N. opticus [41, 42], wo sie sich klinisch als raumfordernde orbitale Tumoren darstellen können. Als weitere ophthalmologische Befunde bei VHL werden von einigen Autoren die sogenannten „twin vessels“ beschrieben. Dabei handelt es sich definitionsgemäß um eine retinale Arterie und eine retinale Vene, die über mindestens 1 Papillendurchmesser (PD) in einem Abstand, der höchstens dem Durchmesser einer retinalen Vene entspricht, parallel verlaufen. Es wird vermutet, dass bei Vorliegen eines solchen Befundes das Risiko retinale Angiome zu entwickeln erhöht sein könnte [36, 37]. Die Entwicklung eines Angioms aus derartigen Veränderungen ist jedoch nicht beschrieben worden.

Es sind vereinzelt Fälle beobachtet worden in denen sich ein retinales Angiom spontan zurückgebildet hat [45]. Darüberhinaus wurden fibrosierte

Angiome beobachtet die auch nach jahrelanger Nachbeobachtung keinerlei Wachstumstendenzen erkennen ließen[46]. Diese Beobachtungen stellen jedoch nicht den regulären Verlauf der Angiomentwicklung dar.

Die histopathologische Untersuchung retinaler Angiome zeigt eine Zusammensetzung aus proliferierten kapillären und glialen Zellen. Hiermit entsprechen die Angiome in ihrem Aufbau den zerebellären Hämangioblastomen [23, 47, 48]. Generell stellen die für das VHL typischen retinalen und zerebellären Hämangioblastome eine echte Neubildung aus gewucherten Kapillarsprossen dar. Die dünnwandigen Kapillaren, die miteinander anastomosieren, sind von knötchenförmigen Zellverbänden, insbesondere aus plumpen, vakuolären Zellen durchsetzt. Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten, dass die Fenestrierung der Kapillaren Grundlage für die Exsudation ist [49].

Analog der retinalen Neovaskularisationen wächst fibrovaskuläres Gewebe, das von dem Angiom unterschieden werden kann, durch Defekte der Membrana limitans interna in den vitreoretinalen Zwischenraum oder in den Glaskörper und führt zu Traktionen. Zudem kann sich in seltenen Fällen wegen des vorliegenden Schrankendefekts in dem Tumor eine proliferative Vitreo-Retinopathie entwickeln [50].

### 1.3.2 Extraokuläre Manifestationen beim VHL

In den meisten Studien [9, 10, 51, 52] zeigte sich, dass nach der retinalen Manifestation ZNS-Läsionen an zweiter Stelle der Manifestationshäufigkeit stehen, gefolgt von abdominellen Manifestationen. Das Hämangioblastom des Kleinhirns ist die klassische ZNS-Manifestation. Es wird in der Regel in Form eines kleinen muralen, d.h. in der Zystenwand gelegenen, soliden Tumorknotens mit begleitender großen Zyste symptomatisch [53]. Neben den zerebellären Hämangioblastomen mit einer Häufigkeit von 44-72% treten spinale Hämangioblastome zu 13-59% und medulläre Hämangioblastome zu 5% auf. Im Durchschnitt finden sich zerebrale Hämangioblastome im Alter von 29 Jahren und treten somit später auf als die retinalen Hämangioblastome [9, 54]. Mehr als 90% der intrakraniellen Hämangioblastome findet man in der Fossa posterior [55, 56]. Sehr selten treten supratentorielle Hämangioblastome auf. Selten wurden Hämangioblastome entlang des intraorbitalen [41] und intracraniellen Verlaufes [42] des N. opticus beschrieben. Es kann sowohl zu einer einseitigen Manifestation [57] als auch zu einer bilateralen Manifestation am Nervus optikus kommen [58].

Bei 18-20% der VHL-Patienten können Phäochromozytome festgestellt werden [10, 59]. Untersuchungen an einer großen Anzahl betroffener Familien aus der Freiburger Region und Fällen aus der Literatur zeigen eine große Streubreite der Prävalenz dieser Läsion von 0% bis 92%, im Durchschnitt ca. 14% [3]. Bei Patienten mit einem Phäochromozytom

konnte Neumann umgekehrt feststellen, dass 19% von ihnen auch ein VHL vorwiesen [60].

Nierenzellkarzinome entwickeln sich bei 31-45% der VHL-Patienten [6, 61, 62]. Die Tumoren treten in der Regel bilateral und multifokal auf, häufig assoziiert mit multiplen Nierenzysten [63]. Das Durchschnittsalter für die Manifestation eines Nierenzellkarzinoms in einer großen klinischen Studie betrug 33 Jahre (29-69 Jahre) [28], dies ist ca. 20 Jahre früher als das Manifestationsalter beim primären Nierenzellkarzinom. Die Zusammenhänge zwischen Nierenzysten und Nierenzellkarzinom sind nicht genau bekannt. Nierenzysten können bei 18-47% der VHL Patienten gefunden werden [28].

Die häufigere Manifestation des VHL am Pankreas kommt in Form einer Zyste und seltener als seröses mikrozystisches Zystadenom oder als Adenokarzinom vor. Je nach untersuchter Familie und Methodik schwanken die prozentuellen Angaben zwischen 0% [27] und 93% [28, 64]. Üblicherweise findet man Veränderungen des Pankreas im Alter von 20-40 Jahren im Rahmen von Screeninguntersuchungen.

Papilläre Zystadenome der Nebenhoden werden bei ca. 10-37% der Männer mit VHL gefunden [9, 10]. Wenn die Zystadenome bilateral diagnostiziert werden, ist dieses fast pathognomonisch für das VHL [65].

Zu den seltenen Läsionen zählen Veränderung [66] wie das Adenom, Angiom, Karzinom oder Zysten der Leber [67], Angiome oder Zysten der Milz und der Lunge [67], Angiome der Haut, mikrozystische (seröse) Zystadenome und Inselzelltumore des Pankreas, das Karzinoid des



Pankreas [68], das medulläre Schilddrüsenkarzinom, das Hypophysenadenom, das Astrozytom, das Ependymom, das Meningeom, das Plexus choroideus Papillom [69], das Adenom des Saccus endolymphaticus [70], das Neuroblastom, die Syringomyelie, Ovarialzysten und mesenchymale Hamartome des Samenstranges [68].

#### 1.4. Genetik des VHL

Moller [71] hat 1929 erstmals erkannt, dass das VHL einem autosomal-dominanten Erbgang folgt. Bereits Lindau [24] hatte 1927 festgestellt, dass in 20% seiner Fälle eine familiäre Erkrankung vorlag, konnte jedoch keine Aussage über ein Vererbungsmuster machen. Autosomal dominant bedeutet, dass wenn ein Elternteil Träger eines Merkmals ist, das Risiko für die Nachkommen dieses Merkmal ebenfalls zu tragen bei 50% liegt, unabhängig von Geschlecht und Geburtenfolge. Der autosomal-dominante Erbgang des VHL kann durch die inkomplette Penetranz, durch das sehr unterschiedliche Manifestationsalter [6] und durch das Vorliegen einer Neumutation [72] verschleiert werden. Bei etwa 40% der Patienten liegt nach heutigen klinischen und genetischen Befunden eine Neumutation vor [73].

In den 80er Jahren entdeckte man bei der Untersuchung von Nierenkarzinomzellen, dass hier eine genetische Veränderung am kurzen Arm des Chromosoms 3 stattgefunden hatte. Da beim VHL das Nierenzellkarzinom zum Manifestationsbild gehört konzentrierte sich die Suche nach dem VHL-Gen bald auf den kurzen Arm dieses Chromosoms. Mittels „linkage“ Analyse bei großen Familien konnte 1988 das Gen für das VHL auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 lokalisiert werden [5]. 1993 wurde das dem VHL zugrundeliegende Gen identifiziert und kloniert (3p25-26) [4].

Auf Grund des klinischen Erscheinungsbildes eines Multitumorsyndroms wird vermutet, dass das normale VHL-Gen die Funktion eines Tumor-

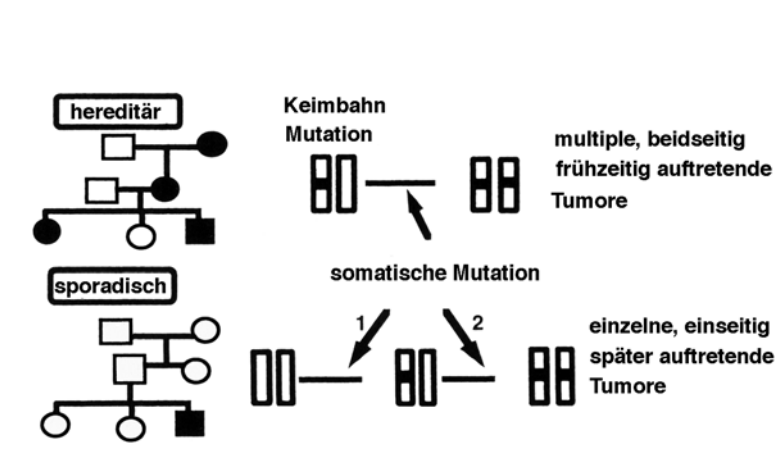
Suppressor Gens besitzt [3, 74]. Die Funktion eines Tumor-Suppressor Gens besteht darin Zellwachstum zu kontrollieren. Falls es zum Ausfall beider Genkopien kommt, kann es die Funktion nicht mehr erfüllen und es kommt zu einem unkontrollierten Zellwachstum und damit zur Entstehung eines Tumors [80, 81].

Knudson [35] hatte diese Gesetzmäßigkeit mit seiner „second hit“ Hypothese (Abb. 2) anhand von Untersuchungen am Retinoblastom beschrieben. Bei der hereditären Form dieses Tumors wird ein defektes Allel vererbt, während es im Laufe des Lebens zu einer Mutation des zweiten intakten Allels kommt. Bedingt durch die bereits vorliegende Mutation eines Allels kommt es bei hereditären Tumorerkrankungen zu relativ frühen Manifestationen. Bei der sporadischen Retinoblastomerkrankung hingegen müssen Mutationen beider Allele im Laufe des Lebens stattfinden, damit es zu einer Tumormanifestation kommt. Dementsprechend zeigen sporadische Retinoblastome ein späteres Manifestationsalter und treten nur als solitäre Tumoren auf. Diese Theorie wird durch das unterschiedliche Manifestationsalter des sporadischen Nierenzellkarzinoms und des sporadischen zerebellären Hämangioblastoms im Vergleich zu deren Auftreten im Rahmen des VHL untermauert [82]. Die Nierenkarzinome treten beim VHL früher und multifokal auf [9, 62]. Bei sporadischen Formen ist ein einzelner Tumor zu einem späteren Zeitpunkt zu erwarten.

Gemäß der diagnostischen Kriterien für das VHL und entsprechend Knudson's „second hit“ Hypothese sollte beim Auftreten multipler Angiome

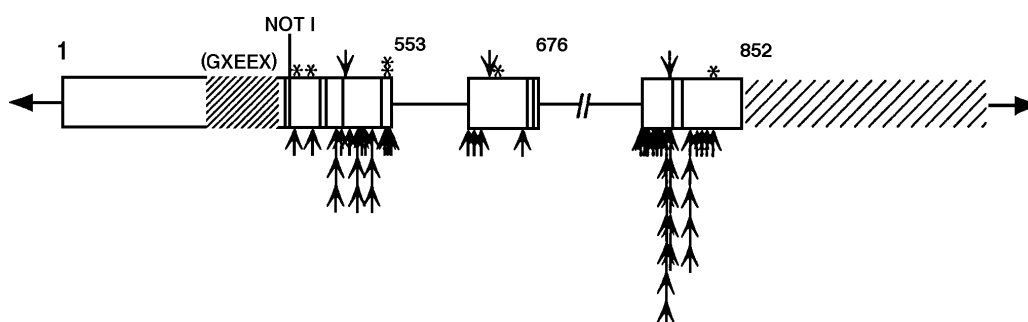
immer ein VHL zugrunde liegen [28, 35]. Allerdings ist noch nicht eindeutig gezeigt worden, ob dieses auch für das retinale Angiom alleine gilt oder ob multiple retinale Angiome auch ohne ein zugrundeliegendes VHL als sogenannter „M. von Hippel“ [36, 37] auftreten können. Das von Knudson postulierte frühere Manifestationsalter hereditärer Tumore im Vergleich zu sporadischen Tumoren wurde vor kurzem anhand einer Literaturanalyse [38] für das retinale Angiom demonstriert. Dieses Ergebnis konnte von Webster [2] allerdings nicht bestätigt werden.

Der Verlust beider Allele des VHL-Gens, der „loss of heterozygosity“ (LOH) konnte sowohl in sporadischen als auch im Rahmen eines VHL aufgetretenen Nierenzellkarzinomen [75, 76], Phäochromozytomen [77] und ZNS-Hämangioblastomen [78] nachgewiesen werden.



**Abb. 2** : Knudson's Hypothese, aus Quesnel [79]

Das VHL-Gen (Abb. 3) ist ein relativ kleines Gen. Es besteht aus drei Exons und codiert für ein Protein von 213 Aminosäuren.



**Abb. 3.:** Molekulare Struktur des VHL-Gens. Die 3 Exons sind als Rechtecke gezeichnet. Exon 1 enthält die Nucleotide 1-553, Exon 2 die Nucleotide 554-676 und Exon 3 die Nucleotide 677 – 852. Pfeile und Sternchen bezeichnen die in VHL-Familien gefundene Mutationen. Nach unten zeigende Pfeile bezeichnen Insertionen, nach oben zeigende Pfeile Nucleotid-Substitutionen. Sternchen bezeichnen ein Stop-Kodon. Vertikale Linien innerhalb eines Exons markieren Deletionen. Ein „hot spot“ für Mutationen befindet sich bei Nucleotid 712 und 713. Alle Keimbahnmutationen befinden sich in Richtung 3' von der NOT I Stelle in Exon 1 (nach[83])

Derzeit sind fast 300 Mutationen des VHL-Gens beschrieben [56, 84, 85].

Durch die Identifikation des VHL-Gens besteht inzwischen die Möglichkeit einer molekulargenetischen Diagnostik [4, 86]. Dazu wird aus den Lymphozyten die DNA isoliert und mittels spezifischer Primer durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) vervielfältigt. Anschließend werden diese Amplifikationsprodukte durch die Methode des „single strand conformational polymorphism“ (SSCP) aufgetrennt [89]. Die verbesserte Diagnostik wird durch die neuen Techniken „quantitative Southern blotting“ und „fluorescence in situ hybridization“ erreicht, die es erlauben, auch ein vollständiges Fehlen des VHL-Gens festzustellen [87].

Mit den aktuellen Untersuchungsverfahren lässt sich bereits in fast allen betroffenen Familien eine Mutation des VHL-Gens nachweisen [87].

Von der American Society of Clinical Oncology [88] wird die molekulargenetische Diagnostik seit 1996 als Teil des Standardmanagements beim VHL empfohlen.

#### **1.4.1. Funktion des VHL-Gens und seines Genproduktes**

Iliopoulos [90] konnte mittels Antikörpern, die gegen die Oberfläche des VHL-Proteins gerichtet waren, ein 213 Aminosäuren langes Protein mit einem Molekulargewicht von 28-30 kDa darstellen. In einem Versuch, die Funktion des VHL-Proteins aufzuklären haben verschiedene Gruppen nach Zellproteinen gesucht, die das VHL-Protein spezifisch binden [91-95]. Zwei dieser Proteine sind Elongin B und Elongin C. Wenn sich diese beiden Proteine an ein drittes, Elongin A genannt, binden, entsteht ein Elongin oder S III genannter Transkriptions-Elongationskomplex [93, 96]. Die Aufgabe eines Transkriptions-Elongations-Komplexes ist ein Anhalten der Transkriptionsmaschinerie zu verhindern. Durch eine Kompetition zwischen dem VHL-Protein und Elongin A für die Bindung an Elongin B und C kann das VHL-Protein die Elongin/S III Aktivität hemmen [92]. Daher wird angenommen, dass die Tumorsuppressoraktivität des VHL-Proteins durch seine Fähigkeit zur Hemmung der Transkription bestimmter Zielgene zustande kommt.

Die Suche nach solchen Zielgenen war dadurch geleitet, dass VHL-assoziierte Neoplasmen typischerweise stark vaskularisiert sind und angiogenetische Peptide wie den vasoendothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) im Übermaß produzieren [48, 97-99]. Auch das vasoproliferativ wirkende Erythropoetin (Epo) konnte vermehrt in VHL-assoziierten Neoplasmen isoliert werden [100, 101]. Dieses gab Anlass zu der Vermutung, dass das VHL-Protein eine Rolle bei der Zellantwort auf den Sauerstoffgehalt der Umgebung spielt. Tatsächlich zeigte sich, dass VHL-

defiziente Tumorzellen sowohl unter normoxischen als auch unter hypoxischen Bedingungen große Mengen Hypoxie-induzierbarer mRNA, wie VEGF-mRNA produzieren [102-104].

Viele VHL-assoziierte Mutationen befinden sich allerdings außerhalb der Elongin B/Elongin C bindenden Domäne [85]. Dieses mag ein Hinweis darauf sein, dass das VHL-Protein andere biochemische Aktivitäten über die Bindung an Elongine hinaus entfaltet. So konnte gezeigt werden, dass das VHL-Protein im endoplasmatischen Retikulum Komplexe mit Fibronectin bildet und der Aufbau einer extrazellulären Fibronectin-Matrix in VHL-defizienten Zellen erheblich gestört ist [105]. Der Verlust der Fibronectin-Matrix ist ein Kennzeichen vieler transformierter Zellen [106]. Daher könnte auch die Beeinflussung der Fibronectinmatrix bei der tumorsuppressiven Aktivität des VHL-Proteins eine Rolle spielen.



### **1.5. Behandlungsmöglichkeiten der Angiomatosis retinae**

Obwohl eine spontane Regression retinaler Angiome in Einzelfällen [45, 107] beschrieben wurde ist es unbedingt erforderlich, retinale Angiome effektiv zu behandeln, da nur ein frühzeitiges Erkennen und Behandeln den Erhalt eines ausreichenden Visus ermöglicht [31].

Für die Behandlung sind verschiedene Methoden beschrieben worden, die teilweise nur noch von historischem Interesse sind. Als eine der ersten Therapiemöglichkeiten wurde die Diathermie 1939 von Weve [108] durchgeführt. Als weitere Behandlungsmöglichkeiten wurde die Lichtkoagulation mit Xenonlicht [109-111], die Lasertherapie mit dem Argonlaser [112-114], die Kryokoagulation [115-118] und die Ruthenium-106 Brachytherapie [44, 119-121] durchgeführt.

Für kleinere periphere Angiome hat sich die indirekte und direkte Photokoagulation etabliert, die 1959 durch Meyer-Schwickerath [109] eingeführt wurde [11, 110, 112-114, 122]. Goldberg [113] kam zu dem Schluss, dass eine direkte Argonlaserkoagulation von peripheren Angiomen  $<0,8$  PD erfolgreich ist. Nach einigen Monaten kam es jedoch in einigen Fällen zu einer Reperfusion der Angiome. Diese Ergebnisse konnten auch von Apple [112] bestätigt werden. Eine Koagulation der „feeding vessels“ habe im Vergleich zur direkten Koagulation der Angiome deutliche Nachteile. Der Verschluss einer zuführenden Arterie zieht zwangsläufig einen Infarkt der von ihr versorgten Netzhaut nach sich. Hierbei entstehen entsprechend große Gesichtsfeldausfälle. Technisch sei es einfacher eine direkte Koagulation des Angioms durchzuführen. Weitere

Vorteile der direkten Koagulation bestehen in der geringeren entzündlichen Reaktion der benachbarten Retina und des Glaskörpers [113].

Goldberg [111, 113] berichtet auch von den Grenzen der Argon Laserkoagulation. Bei der Behandlung von größeren Angiomen mit einem Durchmesser von 2 – 3 PD konnte keine ausreichende langfristige Narbenbildung beobachtet werden, es verblieb ein weiterhin aktives Angiom. Die Grenzen der Photokoagulation konnte Wessing [110] in einer Serie von 55 Augen verdeutlichen. Bei der Photokoagulationsbehandlung von Angiomen bis zu einer Größe von 2 PD konnten 20% der Tumore nicht zerstört werden.

Häufigste Komplikationen der Laserkoagulation ist die exsudative Ablatio retinae, die sich innerhalb von 10-20 h ausbilden kann [11, 110, 118]. Weitere Komplikationen stellen die Glaskörperblutung und die Traktionsamotio dar. Diese Komplikationen können besonders dann gesehen werden, wenn das Angiom bereits sekundäre Veränderungen verursacht hat [109, 110, 123].

□ Angiome, die größer sind als 2-2,5 PD und sehr weit peripher liegen und Angiome mit darunter liegenden subretinalen Exsudaten können durch eine Kryokoagulation [31, 115-118] behandelt werden. Erstmals wurde die Kryotherapie von Lincoff [117] durchgeführt. Hierdurch kann das Angiom und die benachbarte choroidale und retinale Vaskularisation zerstört werden. Es bildet sich eine chorioretinale Narbe aus; die versorgenden Gefäße obliterieren. Bei der Behandlung von peripher des Äquators gelegenen Angiomen soll die Kryotherapie der Laserkoagulation überlegen

sein. Wie bei der Laserbehandlung muss teilweise die Behandlung wiederholt werden. Als Hauptkomplikationen kommt es zu einer exsudativen Netzhautablösung und proliferativen Vitreoretinopathie [31].

Für die Behandlung von größeren (ca. 2 PD) peripher gelegenen Angiomen ist die Brachytherapie mit Ruthenium 106 Applikatoren beschrieben worden [11, 44, 124]. In der Studie von Kreusel et al. [44] wurden Hämangiome behandelt, die im Durchschnitt 2 PD (entsprechend 3,8mm) groß waren. Die Studie zeigte, dass man Hämangiome bis zu einem Durchmesser von 5,0 mm (2,5 PD) ohne Vorliegen einer exsudativen Ablösung der Netzhaut sicher mit der Brachytherapie behandeln kann, wohingegen bei größeren Hämangiomen oder einer bereits bestehenden exsudativen Amotio die Resultate schlechter sind. Nach der Bestrahlung kommt es zu einer langsamen Zurückbildung der Angiome. Nach 5-14 Monaten hatten sich die Angiome und ihre „feeder vessels“ unter Zurückbleiben einer avaskulären chorioretinalen Narbe zurückgebildet.

Vitreoretinale Chirurgie der im natürlichen Verlauf oder nach Kryo- oder Laserkoagulation entstandenen traktiven oder rhegmatogenen Netzhautablösung ist mehrfach beschrieben worden [118, 125-127]. Durch eine pars plana Vitrektomie (ppV) können Traktionen entfernt und der Zug auf die Netzhaut entlastet werden. Kommt es zu einer Wiederanlage der Netzhaut, kann das Pigmentepithel das subretinale Exsudat resorbieren [128]. Machemer [128] hebt hervor, dass es nicht nur wichtig ist, die Glaskörperstränge zu entfernen sondern auch die abnormalen Gefäße, im

Fall des VHL die Angiome mit ihren „feeder vessels“, zu behandeln. Intraoperativ bieten sich hier der Endolaser und die Endokryokoagulation an. Ohne Behandlung der Gefäße ist die Wiederanlage der Netzhaut nur von kurzer Dauer und die subretinalen Exsudate bilden sich schnell wieder aus.

Lommatzsch [11] betont, dass trotz der neu hinzugekommenen Behandlungsmöglichkeiten die Prognose letztendlich von der Anzahl und Größe der Tumoren und von den sekundären retinalen Veränderungen bestimmt wird. Auch Kreusel et al. berichten, dass falls bereits eine exsudative Ablatio, Lipidexsudationen, Glaskörperblutungen, präretinale Strangbildung oder eine traktive Netzhautablösung vorliegt eine erfolgreiche Therapie immer schwieriger wird [44].

## 1.6. Screeninguntersuchungen

1989 gelang es Lamiell [10] mit einem einfachen Screeningprogramm präsymptomatische VHL-Patienten innerhalb einer großen Familie zu identifizieren. In weiteren großen Studien [6, 28, 32, 83, 129] konnten Screeningprogramme an das spezielle Risikoprofil der VHL-Patienten angepasst werden. Durch die inzwischen als Basisuntersuchung empfohlene genetische Diagnostik [88, 130] können diese Screeninguntersuchungen in Familien mit einer nachweisbaren Mutation auf die Genträger beschränkt werden. Momentan bestehen folgende Empfehlungen [83, 131, 132] zur Basisuntersuchung von VHL-Patienten und deren Angehörigen:

- MRT-Untersuchung des Zerebellums und des Myelons mit dem Kontrastmittel Gadolinium.
- Basis MRT-Untersuchung des Abdomens hinsichtlich eines Nierenzellkarzinoms und eines Phäochromozytoms
- Sonographie der Nebenhoden
- 24-Stunden Sammelurinuntersuchung bezüglich Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung und Vanillinmandelsäure hinsichtlich eines Phäochromozytoms
- 24-Stunden Blutdruckmessung bei Verdacht auf ein Phäochromozytom
- ophthalmologische Untersuchung
- HNO Untersuchung

Zusätzlich zu der Basisuntersuchung müssen regelmäßige weitere Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Bei sorgfältiger Kontrolle, möglichst frühzeitiger Diagnose und entsprechender Behandlung ist es möglich, die Morbidität und die Mortalität der Erkrankung erheblich zu reduzieren [10].

Hardwig und Robertson [51] formulierten drei wichtige Punkte, die für die Behandlung von VHL Patienten wichtig sind:

- Lebensrettende Chirurgie kann sicherer durchgeführt werden, wenn Tumoren möglichst früh entdeckt werden.
- Da VHL eine Multisystemerkrankung ist, ist es wichtig für den Arzt, der ein einzelnes Hämangioblastom entdeckt, eine interdisziplinäre Diagnostik zu veranlassen.
- Da VHL eine genetische Erkrankung ist, muss der behandelnde Arzt bestimmen, ob es sich im Einzelfall um eine Neumutation handelt oder ob der Erkrankte ein Mitglied einer betroffenen Familie darstellt.

### **1.6.1. Ophthalmologische Kontrolluntersuchungen**

Das frühzeitige Entdecken von retinalen Angiomen ist wichtig für die Diagnosestellung und verbessert die Visusprognose durch die Möglichkeit einer frühzeitigen Behandlung [2, 11, 32].

Von besonderer Bedeutung ist die Entdeckung von kleinen präsymptomatischen Läsionen, die bei peripherer Funduslokalisation ohne Funktionseinschränkung erfolgreich photokoaguliert werden können [129, 133].

Bereits 1986 gab Ridley [31] die Empfehlung mit ophthalmologischen Kontrolluntersuchungen im Kindesalter zu beginnen und diese ein Leben lang fortzuführen. Die neuesten Empfehlungen gehen dahin, Kinder ab dem 5.-6. Lebensjahr in Abständen von einem halben Jahr bis einem Jahr zu untersuchen [43]. Die angeführten Untersuchungsempfehlungen basieren jedoch nicht auf Verlaufsbeobachtungen sondern leiten sich lediglich von Prävalenzbeobachtungen ab. Klinische Langzeituntersuchungen des Verlaufs der Angiomatosis retinae zur Fundierung von Screeningempfehlungen liegen noch nicht vor.

### **1.7. Fragestellungen**

Zu folgenden Punkten soll im Rahmen dieser Studie eine Aussage getroffen werden:

- Beziehung der Angiomatosis retinae zum VHL
  
- Charakterisierung des Langzeitverlaufs der Angiomatosis retinae
  
- Erstellung von Richtlinien zur ophthalmologischen Screeninguntersuchung bei VHL
  
- Beziehung okulärer Veränderungen zu anderen häufigen Organmanifestationen des VHL