

3. Ergebnisse

3.1. Zeitpunkt und Art der Manifestation der Angiomatosis retinae

Das mittlere Alter aller 63 Patienten bei Erstvorstellung betrug $23,9 \pm 11,7$ (5,6-62,5) Jahre, der mittlere Beobachtungszeitraum $5,8 \pm 4,9$ Jahre, mit einer Spanne von 0 bis 17,8 Jahren. Das mittlere Manifestationsalter der Angiomatosis retinae war $21,9 \pm 10,9$ (5,6 – 57,4) Jahre. Patienten mit sporadischen Angiomen zeigten im Vergleich zu VHL-Patienten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Manifestationsalters ($26,5 \pm 13,9$ vs. $21,2 \pm 10,4$ Jahre, $p=0,2$).

Bei 37 Patienten bestand bei Erstvorstellung eine unilaterale Angiomatosis, bei 26 Patienten bestanden bilaterale Angiome (Tab.2). Bei 24 Patienten sahen wir nur ein einzelnes Angiom, bei den anderen Patienten hingegen multiple Angiome. Bei 42 Patienten lag eine symptomatische Angiomatosis vor. 19 Patienten waren asymptomatisch. Bei 5 asymptomatischen Patienten wurde die Angiomatosis retinae als Zufallsbefund festgestellt, bei 5 Patienten wurden asymptomatische Angiome durch eine aufgrund des Vorliegens anderer VHL-suspekter Läsionen veranlasste ophthalmologische Untersuchung gefunden. Bei 11 Patienten wurde eine asymptomatische Angiomatosis im Verlauf von ophthalmologischen Screeninguntersuchungen diagnostiziert, die aufgrund einer nachgewiesenen oder möglichen Genträgerschaft für eine VHL-Mutation veranlasst wurden.

Sechs dieser zuletzt erwähnten Patienten waren Kinder mit nachgewiesener Genträgerschaft für ein VHL, die prospektiv ophthalmologisch untersucht wurden. Das mittlere Alter dieser Kinder bei Diagnose der Angiomatosis war $11,8 \pm 2,5$ (8,9-14,4) Jahre.

Tab. 2: Ophthalmologische Anamnese und Befunde bei Erstvorstellung

Symptomatische Angiomatosis	42 Patienten (67%)
Zufallsbefund	5 Patienten (8%)
Screening bei anderen VHL-Läsionen	5 Patienten (8%)
Screening bei Genträgerschaft	11 Patienten (17%)
Einzelnes Angiom	24 Patienten (38%)
Multiple unilaterale Angiome	10 Patienten (16%)
Multiple bilaterale Angiome	24 Patienten (38%)

Die genannten Zahlen beziehen sich auf alle 63 untersuchten Patienten.

3.2. Vorliegen eines VHL bei Angiomatosis retinae

Zur Frage der Prävalenz des VHL bei Vorliegen einer Angiomatosis retinae wurden alle Indexpatienten (alle nicht-verwandten Patienten, bzw. der jeweils erste Patient aus einer betroffenen Familie) ausgewertet (n=41). Die Patienten wurden durch die Auswertung der Eigen- oder Familienanamnese, der Screeninguntersuchung nach anderen VHL-Läsionen und der molekulargenetischen Analyse auf das Vorliegen eines VHL untersucht (Tab.3). Eigen- oder familienanamnestisch konnte bei 21 Patienten (51%) ein VHL diagnostiziert werden. Bei acht dieser Patienten bestand eine positive Eigenanamnese bezüglich weiterer VHL-Läsionen (bei 6 Patienten für ZNS-Hämangioblastome, bei 2 Patienten für Phäochromozytome). Bei 18 Patienten bestand eine positive Familienanamnese.

Tab. 3.: Diagnose eines VHL bei allen Indexpatienten

Positive Eigen- oder Familienanamnese	51 % aller Patienten
Positives Screening	78 % aller Patienten
Mutation des VHL-Gens	81 % aller Patienten
De novo Mutation	12 % aller VHL Patienten
Klinische Antizipation	18 % aller VHL Patienten

41 Indexpatienten wurden ausgewertet. Die Angaben über die Mutation beziehen sich auf die 33 Patienten mit VHL.

Bei insgesamt 46 Patienten konnten weitere VHL-Läsionen nachgewiesen werden. Diese waren in absteigender Häufigkeit spinale Hämangioblastome, zerebelläre Hämangioblastome, Nierenzysten, Pankreaszysten, Nierenkarzinome und Phäochromozytome (Tab. 4).

Tab. 4: Prävalenz weiterer VHL-Läsionen bei allen Indexpatienten

Läsion	Alter bei Diagnose	Prävalenz
Spinale Hämangioblastom	27,9±2,2	45 %
Zerebelläres Hämangioblastom	27,1±3,0	42 %
Nierenzysten	39,3±3,3	39 %
Pankreaszysten	36,8±3,0	39 %
Nierenzellkarzinom	36,2±4,8	18 %
Phäochromozytom	26,0±4,5	18 %

Die Daten beziehen sich auf 33 Indexpatienten mit VHL. 25 hatten ein komplettes Screening, 2 Patienten hatten ein inkomplettes Screening nach weiteren VHL-Läsionen. Bei 6 Patienten standen nur anamnestische Informationen zur Verfügung.

Das mittlere Alter bei Diagnose einer gravierenden anderen VHL-Läsion (ZNS-Hämangioblastom, Nierenkarzinom oder Phäochromozytom) betrug 29,5 Jahre. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte das Vorliegen zumindest einer dieser Läsionen bei 80 % der Patienten im Alter von 33,5 Jahren (Abb. 4).

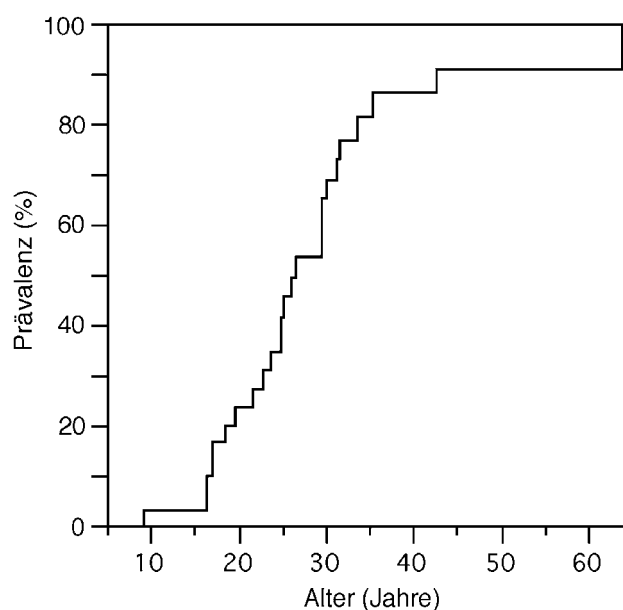


Abb. 4: Prävalenz weiterer gravierender VHL-Läsionen (ZNS-Hämangioblastom, Phäochromozytom oder Nierenkarzinom) bei allen 33 Indexpatienten mit VHL

Nach Auswertung des Vorliegens weiterer VHL-Läsionen und unter Berücksichtigung der anamnestischen Daten konnte bei 78% der Patienten ein VHL diagnostiziert werden. Die molekulargenetische Methode konnte bei 93% der Patienten mit VHL eine Mutation des VHL-Gens nachweisen. Bei 2 Patienten konnte ein VHL-Syndrom nur genetisch nachgewiesen werden. Diese Patienten hatten weder eine positive Eigen- oder Familienanamnese für die Erkrankung, noch konnte trotz eines vollständigen Screenings eine weitere VHL-Läsion gefunden werden.

Unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Ergebnisse konnte somit bei 33 Patienten (81%) ein VHL diagnostiziert werden. Unter Einbeziehung aller untersuchten Angehörigen dieser Indexpatienten bestand somit bei 55 Patienten ein VHL. Bei allen Patienten mit multiplen

Angiomen lag ein VHL-Syndrom vor. Bei 5 von 13 Patienten (38%) mit nur einem einzelnen Angiom konnte ebenfalls ein VHL-Syndrom diagnostiziert werden. Bei den 15 Patienten mit VHL ohne offensichtliche Familienanamnese wurden die Gründe für das scheinbare Fehlen einer familiären Erkrankung untersucht. Bei 4 dieser Patienten konnte bei beiden Elternteilen keine Mutation des VHL-Gens nachgewiesen werden, so dass höchstwahrscheinlich eine Neumutation eines VHL vorlag. Bei 6 dieser 15 Patienten konnte bei einem Elternteil die auch beim betroffenen Kind vorhandene Mutation des VHL-Gens gefunden werden ohne das bisher ein Anhalt für eine VHL-Erkrankung bestand. Somit bestand eine klinische Antizipation der VHL-Erkrankung beim betroffenen Kind. Bei den verbleibenden 5 Patienten ohne eine Familienanamnese standen die Eltern nicht für die genetische Diagnostik zur Verfügung.

3.3. Verlauf der Angiomatosis retinae beim VHL

3.3.1. Altersbezogene Prävalenz der Angiomatosis retinae

Bei insgesamt 55 Patienten lag der Angiomatosis retinae ein VHL zugrunde. Bei Erstvorstellung hatten 28 Patienten eine einseitige okuläre Erkrankung, während bei 24 Patienten bilaterale Angiome bestanden. Bei 3 Patienten bestanden initial keine Angiome, jedoch wurden diese im Verlauf des follow-up festgestellt (jeweils 10, 14 und 28 Monate nach Erstvorstellung). Am Ende des Beobachtungszeitraum von im Mittel 5,8 (0-17,8) Jahren bestand bei 15 Patienten eine unilaterale und bei 40 Patienten eine bilaterale okuläre Erkrankung, sodass in 86% der Augen eine Angiomatosis vorlag. Bei Betrachtung einzelner Patienten zeigte sich eine kumulative Prävalenz der Angiomatosis von 95% im Alter von 35,8 Jahren sowie von 100% im Alter von 55,3 Jahren (Abb.5).

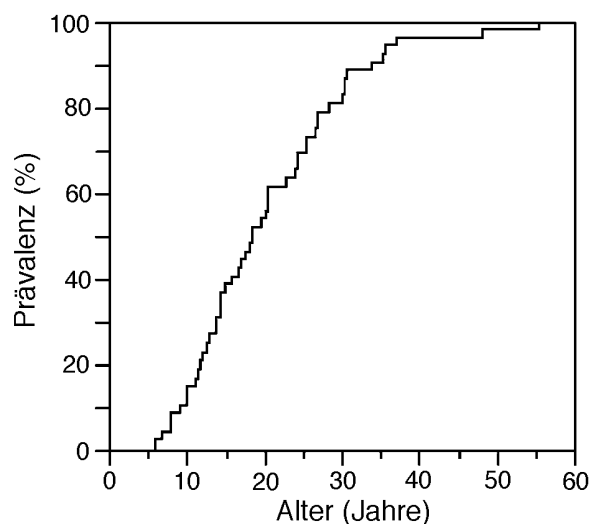


Abb. 5: kumulative Prävalenz der Angiomatosis retinae bei allen VHL-Patienten (n=55)

Bei Analyse einzelner Augen mittels der Kaplan-Meier-Methode errechnete sich eine altersbezogene Prävalenz der Angiomatosis retinae von 100% im Alter von 56,4 Jahren (Abb.6).

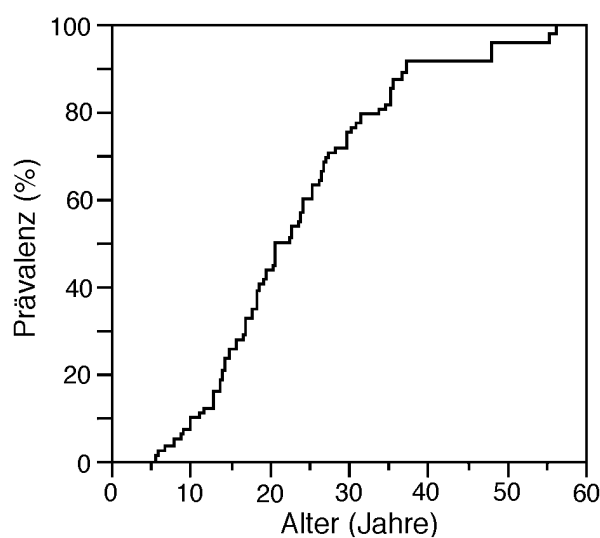


Abb. 6: Kaplan-Meier Analyse der Prävalenz der Angiomatosis retinae für individuelle Augen (109 Augen ausgewertet). Im Alter von 56.4 Jahren beträgt die errechnete Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer bilateralen Erkrankung 100%

3.3.2. Funduslokalisierung und Prävalenz der Angiome

Insgesamt wurden 429 Angiome dokumentiert. 251 dieser Angiome traten im Verlauf neu auf. Die mittlere Anzahl von Angiomen betroffener Augen betrug $5,1 \pm 6,5$ (Spannbreite 1-32), die mittlere Angiomzahl pro Patient betrug $8,1 \pm 9,2$ (Spannbreite 1-36). Die Fundusposition der gefundenen Angiome pro Auge ist in Abbildung 7 gezeigt.

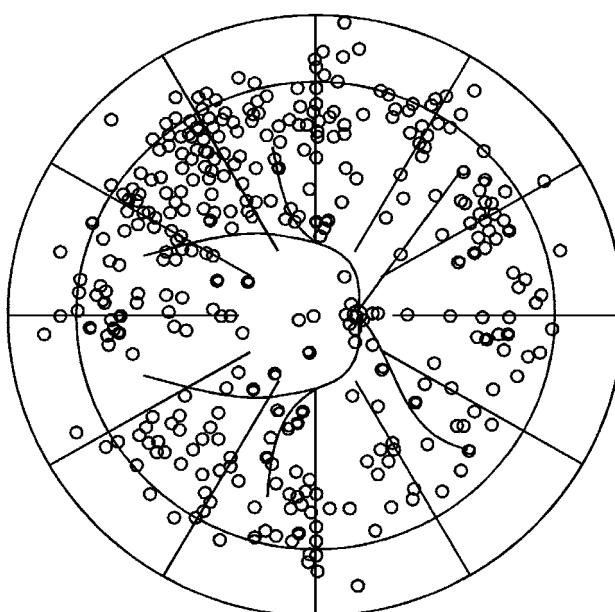


Abb. 7: Fundusposition aller dokumentierten Angiome. Um Angiome rechter und linker Augen simultan zu zeigen, wurde der Fundus der linken Augen gespiegelt und die Abbildungen wurden übereinander projiziert. Jeder Kreis entspricht einem Angiom, unabhängig von der Angiomgröße.

Die Angiome zeigten keine gleichmäßige Anordnung auf dem Fundus, sondern fanden sich bevorzugt im temporal oberen Quadranten (37%), seltener im nasal oberen Quadranten (24%), temporal unteren Quadranten (22%) sowie im nasal unteren Quadranten (13%). Angiome fanden sich selten an der Papille (3%) oder in der Makula (1%). Eine exakte

Bestimmung des altersbezogenen Auftretens der Angiome war in 88 Augen möglich. Bei 13 Augen war die Dokumentation bezüglich des Zeitraums vor Erstvorstellung unvollständig oder nicht verfügbar. Bei 8 Augen konnte keine Auswertung erfolgen wegen eines Zustandes nach Enukleation (3 Augen), mangelnden Funduseinblickes bei Katarakt (2 Augen) oder Vorliegen einer totalen Netzhautablösung (3 Augen). Die altersbezogene Prävalenz aller dokumentierten Angiome ist in Abb.8 gezeigt. Die größte Anzahl von Angiomen fand sich in den Lebensaltern von 10 – 40 Jahren, 90% der Angiome traten zwischen dem 10. und dem 46. Lebensjahr auf, jedoch zeigten sich Angiome in allen Altersstufen zwischen 5 und 68 Jahren.

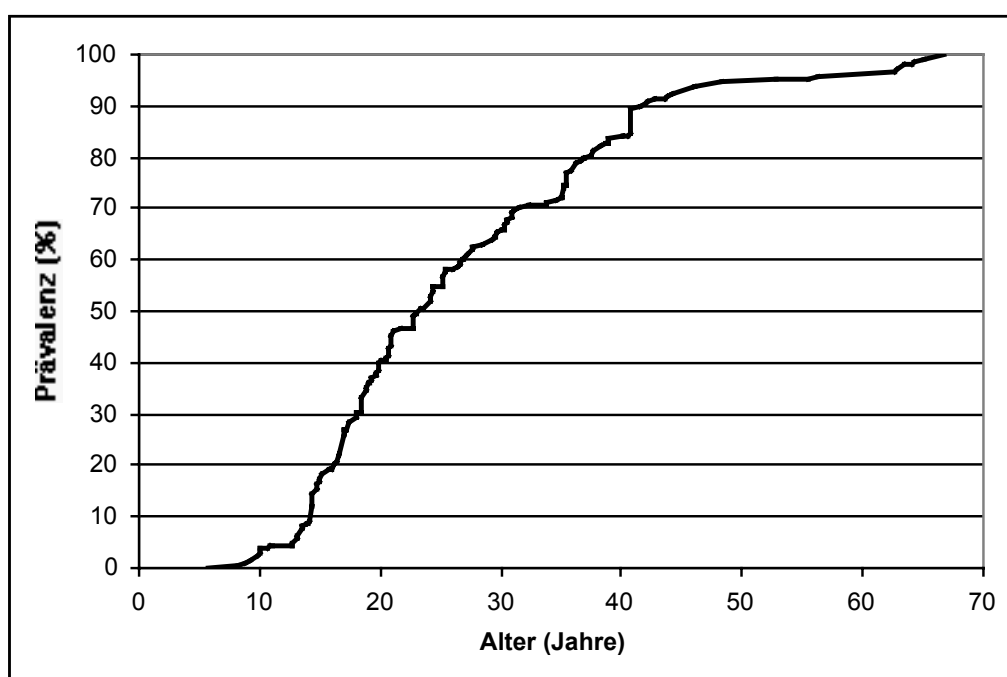


Abb. 8: Altersbezogene Prävalenz aller gefundenen Angiome (n=429). Alle dokumentierten Angiome sind kumuliert dargestellt.

3.3.3. Analyse des Wachstumsverhalten retinaler Angiome

Für die Analyse des Wachstumsverhaltens wurde das am betreffenden Kontrolltermin jeweils größte neu aufgetretene Angiom pro Auge und das seit der letzten Untersuchung verstrichene Zeitintervall betrachtet (Tab. 5).

Neu aufgetretene Angiome entsprachen fast ausschließlich der Größe I oder II. Das mittlere Zeitintervall bis zur Diagnose eines neuen Angioms der Größe I oder II betrug im Mittel 1,0 bzw. 3,0 Jahre. Alle diese Angiome ließen sich komplikationslos mittels Laserkoagulation in 1 oder 2 Sitzungen behandeln. In 8 Augen von 6 Patienten traten Angiome der Größe III und größer während des Verlaufes auf. Bei einem dieser Patienten mit einem neuen Angiom der Größe III war das Zeitintervall zur letzten Kontrolluntersuchung mit 6,6 Jahren sehr lang. Die anderen Patienten zeigten die neuen großen Angiome zwischen 6 und 24 Monate nach der letzten Kontrolle. Bei allen diesen letztgenannten Augen bestanden multiple Angiome (im Mittel $14,9 \pm 7,2$ Angiome gegenüber $2,5 \pm 2,2$ Angiome bei allen anderen Augen mit Angiomen, $p < 0,0001$) und bei 6 dieser Augen bestand eine durch eine Netzhautablösung komplizierte Angiomatosis. Fünf dieser Angiome erforderten wiederholte Laserkoagulationen, bei zwei Angiomen wurde eine Rutheniumapplikatortherapie durchgeführt und bei einem Auge erfolgte eine Vitrektomie. Bei einem Auge wurde aufgrund des weit vorangeschrittenen Befundes auf eine Behandlung verzichtet.

Bei 3 Kindern (mittl. Alter bei Erstvorstellung 10,9 Jahre) mit nachgewiesener Genträgerschaft bestanden initial keine retinale Angiome, jedoch trat im Verlauf bei einem mittleren Alter von $12,1 \pm 3,5$ Jahren eine

Angiomatosis retinae auf. Das mittlere Intervall der Screeninguntersuchungen betrug 10 Monate (min. 6, max. 14 Monate). Alle Angiome hatten die Größe I oder II und konnten komplikationslos mittels Laserkoagulation behandelt werden.

Tab. 5: Intervall vom letzten Untersuchungstermin bis zur Diagnose eines Angioms der entsprechenden Größe

Angiomgröße	I	II	III	IV	V
Mittl. Untersuchungsintervall (Jahre)	1,0	3,0	2,2	1,1	1,9
SD	1,4	4,1	2,9	0,2	-
Min. Intervall (Jahre)	0,01	0,2	0,5	0,9	-
Max. Intervall (Jahre)	7,6	14,6	6,6	1,2	-
Anzahl ausgewerteter Intervalle	71	23	4	3	1
Gesamtzahl = 102					

Nur das größte neu aufgetretene Angiom wurde ausgewertet. Angiomgrößenklassifizierung, Kapitel 2.2., Patienten und Methoden.

Um Aufschluss über die Wachstumsgeschwindigkeit retinaler Angiome zu erhalten wurde ferner der Zusammenhang zwischen dem größten gefundenen Angiom bei Diagnose der Angiomatosis retinae und dem Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt untersucht. Die Regressionsanalyse der Daten aller Patienten, von denen ein Fundusbild des entsprechenden

Angiomas zur Größenbestimmung zur Verfügung stand (n=51) zeigt die Abb.9.

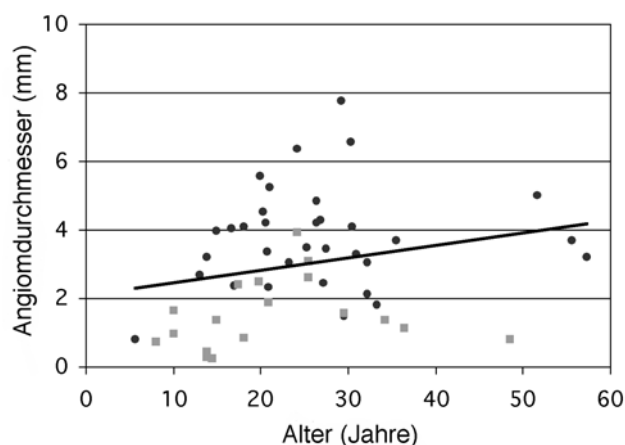
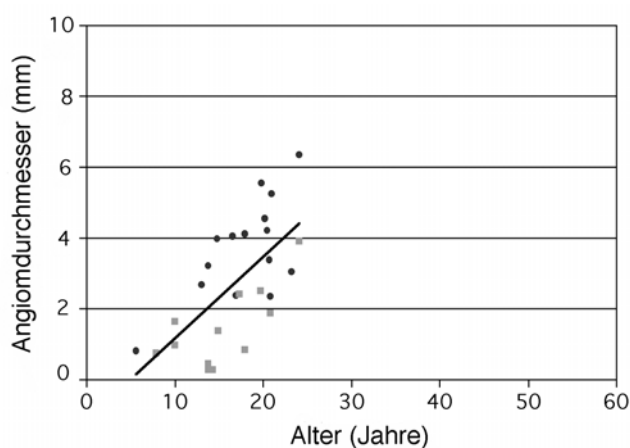


Abb. 9.: Beziehung von Angiomgröße und Patientenalter. Der Durchmesser des größten Angioms bei Erstvorstellung ist gegen das Patientenalter aufgetragen. Die lineare Regression zeigt nur eine schwache Korrelation ($R^2=0,06$). Kreise entsprechen symptomatischen, Quadrate asymptomatischen Angiomen.

Bei Betrachtung aller Patienten fand sich lediglich eine geringe positive Korrelation zwischen Patientenalter und Angiomgröße. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden als Zeitpunkt des Beginns des Angiomwachstums bei Unterstellung einer linearen Zunahme des Angiomdurchmessers über der Zeit wies bei Betrachtung aller Patienten einen „absurden“ Wert, nämlich ein Alter von $-57,8$ Jahren auf. Unter der Annahme, dass die mangelnde Korrelation von Angiomgröße und Lebensalter darauf zurückzuführen ist, dass neben jungen Patienten, die möglicherweise ein schnelles Angiomwachstum aufweisen, auch ältere Patienten mit nur kleinen, sich nicht verändernden Angiomen, eingeschlossen wurden, wurde sukzessive der jeweils älteste Patient ausgeschlossen und dann

eine neue Regressionsanalyse durchgeführt („jackknife-Verfahren“, s. 2.6.). Ein Beispiel einer solchen Regressionsanalyse, in die nur Patienten



mit einem Lebensalter von unter 25 Jahren bei Diagnose eingeschlossen wurden, zeigt die Abb.10.

Abb. 10: Beziehung Angiomgröße und Patientenalter, Regressionsanalyse von Patienten unter 25 Jahren Lebensalter. Es zeigt sich eine positive Korrelation ($R^2=0,42$). Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der x-Achse weist auf ein Angiomentstehungsalter von ca. 5 Jahren hin.

Die von diesen sukzessiven Regressionsanalysen erhaltenen Korrelationskoeffizienten und die Schnittpunkte der Regressionsgeraden mit der x-Achse (Interzept) wurden jeweils gegen das Alter des ältesten noch eingeschlossenen Patienten aufgetragen (Abb. 11 und Abb. 12).

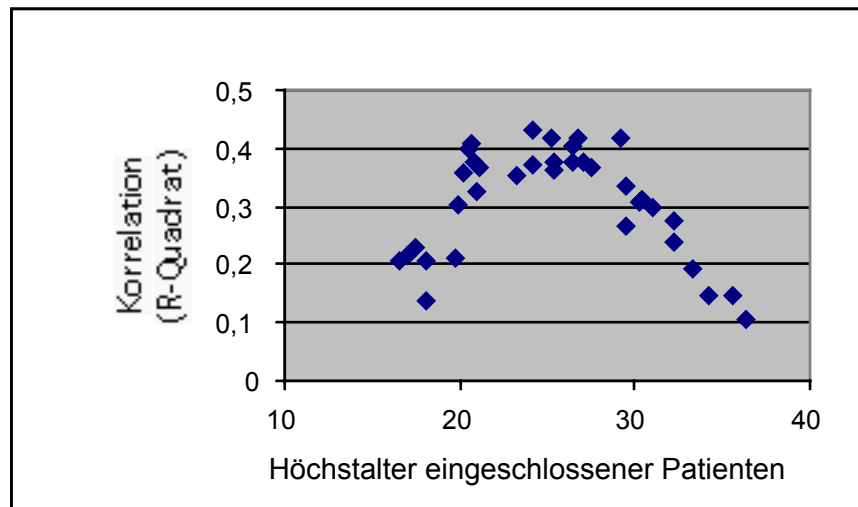


Abb. 11: Korrelationskoeffizienten repetitiver Regressionsanalysen („jackknife“-Verfahren), der älteste Patient wurde sukzessive ausgeschlossen. Der x-Achsenwert gibt den jeweils ältesten eingeschlossenen Patienten an.

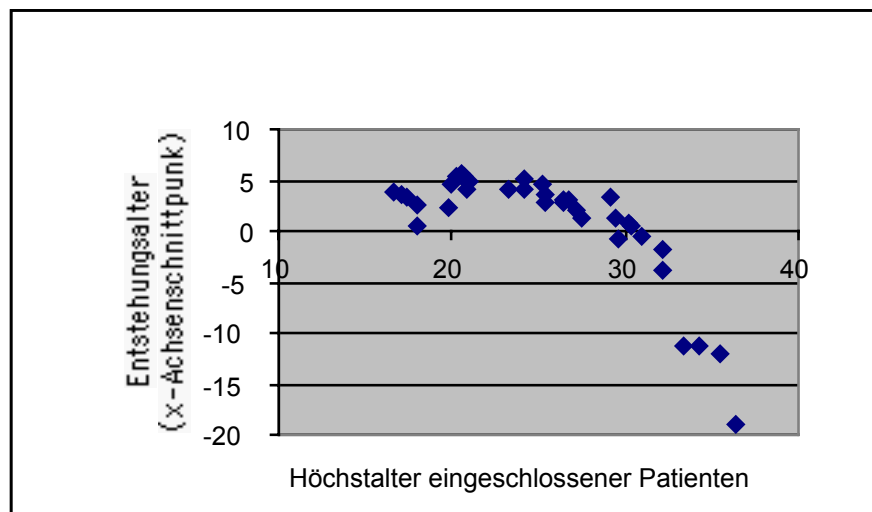


Abb. 12: Auftragung der x-Achsen Schnittpunkte der Regressionsgeraden repetitiver Regressionsanalysen („jackknife“-Verfahren“) gegen das Höchstalter eingeschlossener Patienten. Für den Bereich akzeptabler Korrelationskoeffizienten (höchstes Einschlussalter 20-30 Jahre) ergab sich ein Mittelwert des x-Achsen Schnittpunktes von 4,1 Jahren.

Es zeigt sich, dass sich für einen Bereich zwischen 20 und 30 Jahren als maximales Einschlussalter ein „stabiler“ Bereich des Korrelationskoeffizienten zwischen etwa 0,3 und 0,45 ergab. Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der x-Achse als angenommenes Angiomentstehungsalter lag für diese Patientengruppen im Mittelwert bei 4,1, so dass dieser Wert als mittleres Angiomentstehungsalter bei Unterstellung einer linearen Zunahme des Angiomdurchmessers angenommen werden konnte.

3.3.4. Okuläre Befunde und deren funktionelle Auswirkungen

Bei Erstvorstellung waren als Folge einer Angiomatosis retinae 3 Augen von 3 Patienten enukleiert und 18 Augen zeigten eine Erblindung im Sinne des Gesetzes (i.S.d.G.) entsprechend einem Visus von 0,02 oder schlechter. Bei einer Patientin bestand eine Erblindung eines Auges aus anderer Ursache. Der mittlere Visus der nicht erblindeten Augen betrug $0,67 \pm 0,43$. 48 Augen zeigten bei Diagnose eine asymptotische Angiomatosis, während bei 46 Augen eine symptomatische Erkrankung vorlag. Diese Augen zeigten keinen Unterschied bezüglich des Manifestationsalters oder des Beobachtungszeitraumes. Jedoch zeigten symptomatische Augen im Vergleich größere Angiome, wiesen wesentlich häufiger eine durch eine Netzhautablösung komplizierte Angiomatosis auf und entwickelten im Verlauf eine größere Anzahl von Angiomen und häufiger eine Erblindung im Sinne des Gesetzes (Tab.6).

Im Verlauf mussten zwei weitere Augen enukleiert werden und 4 weitere Augen erlitten eine Visusminderung auf 0,02 oder schlechter, so dass am Ende des Beobachtungszeitraumes bei insgesamt 27 von 109 Augen (24,8%) eine Erblindung i.S.d.G. vorlag. Eine Erblindung im Sinne des Gesetzes betroffener Augen trat im Mittel im Alter von $23,2 \pm 11,9$ Jahren ein. Die Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des Auftretens einer Erblindung i.S.d.G. eines Auges aufgrund einer Angiomatosis retinae ist in Abb. 13 gezeigt

Tab 6.: Vergleich von Augen mit symptomatischer und asymptomatischer Angiomatosis bei Diagnose (VHL-Patienten)

	Asymptomatisch	Symptomatisch	p
Anzahl Augen	48	46	
Alter bei Diagnose	23.5±1.4	21.0±1.6	0.25
Alter bei letztem follow-up	28.1±10.8	30.1±12.6	0.4
Visus bei Diagnose	0.92±0.7	0.23±0.3	<0.0001
Letzter Visus	0.84±0.28	0.18±0.3	<0.0001
Angiomgröße (mm)	1.2±0.2	3.8±0.3	<0.0001
Komplizierte Angiomatosis	0	25	<0.0001
Anzahl Angiome	2.6±0.9	7.2±0.9	0.0005
Erblindung i.S.d.G.	1	20	<0.0001

94 Augen wurden ausgewertet. Als komplizierte Angiomatosis wurde das Vorliegen einer exsudativen oder traktiven Netzhautablösung bei Diagnose gewertet. Die Angiomzahl bezieht sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Angiomgröße entspricht dem maximalen Angiomdurchmesser des größten Angioms bei Diagnose.

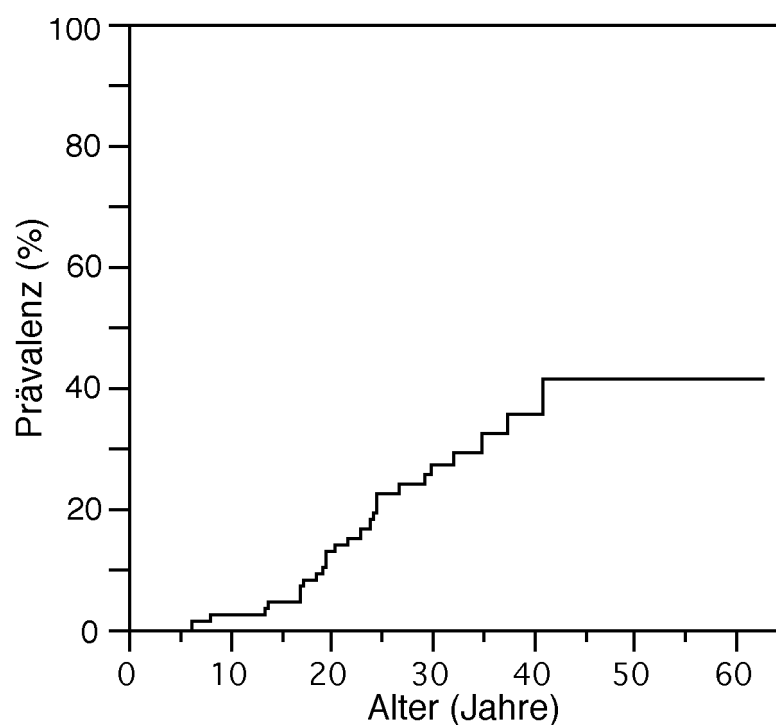


Abb.13: Kaplan-Meier-Analyse der Erblindung im Sinne des Gesetzes (Visus 0,02 oder schlechter) durch eine Angiomatosis retinae. Im Alter von knapp über 40 Jahren zeigten sich 41,1% der Augen gesetzlich blind.

Für ein Alter von knapp über 40 Jahren errechnete sich ein Anteil von 41,1% i.S.d.G. erblindeter Augen. Eine Analyse der Risikofaktoren für eine solche erhebliche Sehverschlechterung zeigt die Tabelle 7. Es zeigte sich, dass gesetzlich erblindete Augen ein früheres Manifestationsalter und größere Angiome als nicht-erblindete Augen aufwiesen. Insbesondere zeigte sich ein hohes Risiko für eine Erblindung i.S.d.G. bei Bestehen einer symptomatischen Angiomatosis retinae.

Tabelle 7: Risikofaktoren für das Auftreten einer Erblindung im Sinne des Gesetzes

Faktor	Gesetzlich blinde Augen	Nicht-blinde Augen	p
Manifestationsalter (Jahre)	18.6±2.0	23.8±1.6	0.03
Angiomgröße (n=51)	4.6±0.5 mm	1.9±0.2 mm	<0.0001
Symptomatisch/ asymptomatisch	20/1	21/44	<0.0001
Unkomplizierte/komplizierte Angiomatosis (n=79)	1/16	53/9	<0.0001
Anzahl der Angiome (n=88)	5.0±1.1	3.3±0.6	0.18
Anzahl Laserbehandlungen (n=88)	0.4±0.2	1.3±0.2	0.004
Kryotherapie/ keine Kryotherapie	2/25	6/61	1.0
Brachytherapie/ keine Brachytherapie	4/23	16/51	0.4
Anzahl vitreoretinale Operationen	0.7±0.2	0.1±0.1	0.003

94 Augen mit Angiomatosis wurden ausgewertet. Bei Angabe einer geringeren Anzahl waren die Angaben für die fehlenden Augen unvollständig. Angiomgröße, Bestehen einer komplizierten Angiomatosis und Symptome beziehen sich auf den Befund bei Diagnose. Die Anzahl der Angiome sowie die betreffenden Therapiemodalitäten beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

So entwickelten 20 von 41 (49%) symptomatischen Augen eine solche gravierende Sehverschlechterung, während diese nur bei einem von 49 (2%) asymptomatischen Augen eintrat.

Bei Augen mit gesetzlicher Erblindung wurde eine größere Anzahl von vitreoretinalen Eingriffen durchgeführt. Die Durchführung einer Kryotherapie oder Rutheniumapplikatorbestrahlung zeigte sich nicht als ein Risikofaktor. Laserkoagulationen wurden häufiger an nicht-erblindeten Augen durchgeführt.

3.4. Weitere VHL-Organmanifestationen

3.4.1. Auftreten weiterer Organläsionen im Rahmen des VHL

Bei 43 Patienten (78%) war die Angiomatosis das erste Zeichen eines zugrundeliegenden VHL. Das mittlere Manifestationsalter dieser Patienten betrug 17,5 Jahre. Bei 7 Patienten (13%) war die erste Läsion des VHL ein zerebelläres Hämangioblastom, welches im Mittel im Alter von 21,6 Jahren (Spanne 18,5 – 26,8 Jahre) auftrat. Bei 3 Patienten (5,4%) war die erste Läsion ein spinale Hämangioblastom (mittleres Manifestationsalter 31,3 Jahre, Spanne 21,8 – 42,7 Jahre) und bei 2 Patienten (3,6%) war es ein juveniles Phäochromozytom, welches im Alter von jeweils 9,3 und 11,8 Jahren auftrat.

Die durchgeführten Screeninguntersuchungen zeigten eine Vielfalt weiterer VHL-Läsionen bei den untersuchten Patienten. Die unten stehende Tabelle gibt Auskunft über die Art und Anzahl in unserem Patientenkollektiv (Tab. 8).

Als häufigste Läsion fand sich das zerebelläre Hämangioblastom (Abb.13) bei 40% aller Patienten.

Die zweithäufigste Läsion war das spinale Hämangioblastom, welches bei 38,9% der Patienten gefunden wurde (Abb. 14).

Neben Pankreaszysten und Nierenzysten fanden sich bei 14,5% ein Nierenzellkarzinom (Abb.15) und bei 19,9% ein Phäochromozytom (Abb.16).

Tab. 8: Art und Anzahl aller gefundenen Organläsionen

Läsion	Anzahl Patienten	Mittl. Alter \pm SD (Spannbreite)
Zerebelläres Hämangioblastom	22 (40.0%)	25.8 \pm 9.1 (13.2-52.4 Jahre)
Spinales Hämangioblastom	21 (38.9%)	27.8 \pm 8.8 (14.2-44.9 Jahre)
Nierenzysten	21 (38.9%)	35.3 \pm 11.3 (14.1-67.1 Jahre)
Pankreaszysten	19 (34.5%)	33.2 \pm 12.6 (14.1-67.1 Jahre)
Nierenkarzinom	8 (14.5%)	36.0 \pm 11.8 (26.4-63.8 Jahre)
Phäochromozytom	6 (10.9%)	23.9 \pm 10.6 (9.3-36.5 Jahre)

Die prozentualen Angaben beziehen sich auf alle VHL-Patienten (n=55). Altersangaben beziehen sich auf das Alter bei Diagnose der entsprechenden Läsionen. Da nicht bei allen Patienten eine komplette Screeninguntersuchung erfolgte, sind diese Zahlen als Untergrenze der tatsächlichen Prävalenz anzusehen.

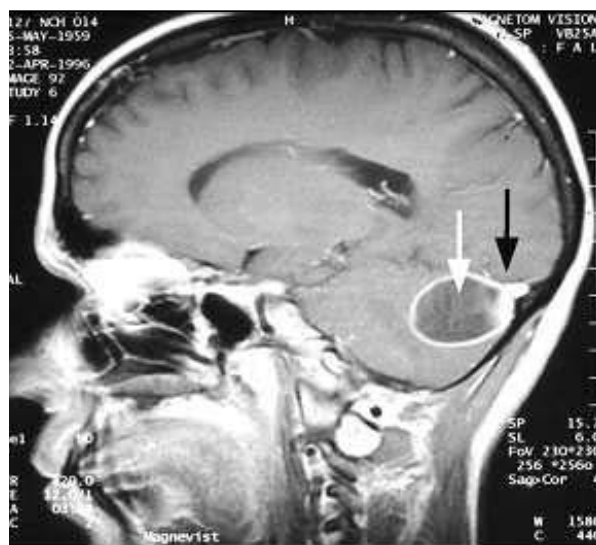


Abb.13: Hämangioblastom im Bereich der rechten Kleinhirnhemisphäre einer 36-jährigen Patientin, die bis auf gelegentliche Kopfschmerzen neurologisch unauffällig war (schwarzer Pfeil=solider Anteil, weißer Pfeil=Zyste).

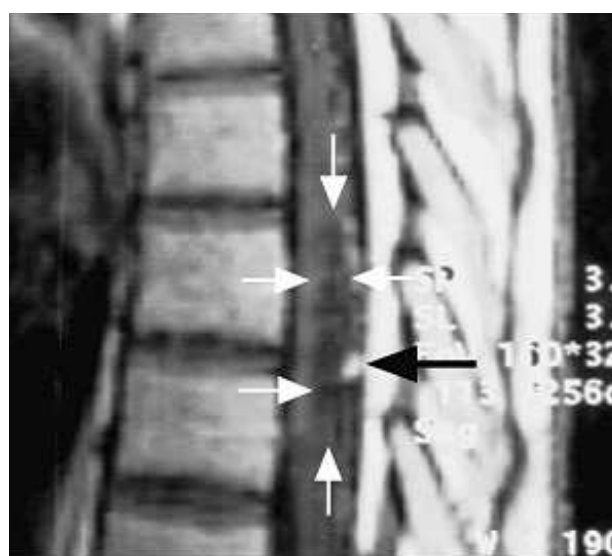


Abb 14: Kernspintomografische Darstellung eines spinalen Hämangioblastoms (schwarzer Pfeil) mit ausgeprägten zystischen Anteilen (weißer Pfeil) in Höhe Th7/8 bei einer 34-jährigen Patientin. Die Patientin war neurologisch unauffällig.



Abb. 15: Das CT des Abdomens der in Abb. 14 gezeigten Pat. zeigte neben einigen Nierenzysten eine solide Raumforderung der rechten Niere, die Histologie nach organerhaltender Exstirpation bestätigte ein klarzelliges Nierenkarzinom. Ophthalmoskopisch fand sich an einem Auge ein kleines präorales retinales Angiom. Das andere Auge war seit 14 Jahren nach Lichtkoagulation multipler Angiome amaurotisch.



Abb. 16: Phäochromozytom der rechten Nebenniere von ca. 6 cm Durchmesser bei einem 30-jährigen Patienten. Die Katecholaminausscheidung im 24 h Sammelurin war auf das doppelte der Norm erhöht, die 24 h Blutdruckmessung war unauffällig. Der Patient war subjektiv beschwerdefrei.

3.4.2. Anzahl anderer Organläsionen versus Angiomanzahl

Um herauszufinden, ob eine Korrelation zwischen der Anzahl der ausgebildeten Angiome und der Ausbildung anderer Organläsionen des VHL besteht, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt.

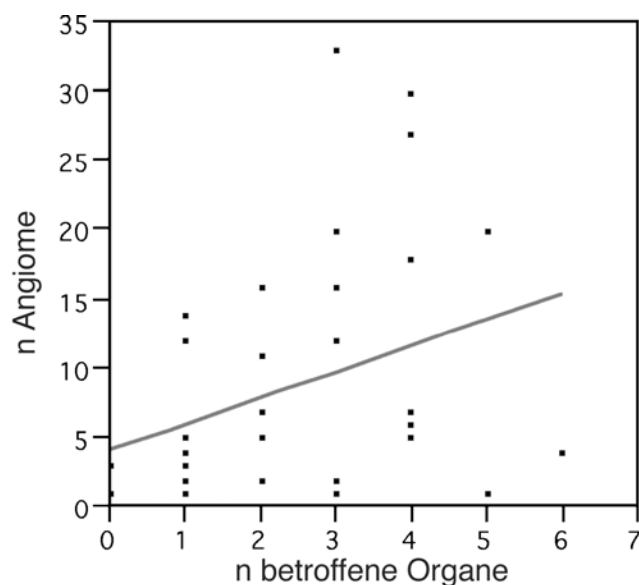


Abb. 18: Korrelation der Anzahl betroffener anderer Organsysteme zur Gesamtzahl aufgetretener Angiome. 38 Patienten mit vollständig erfaßten anderen betroffenen Organen wurden ausgewertet. R-Quadrat = 0,12, $p = 0,03$.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Gesamtzahl aufgetretener Angiome und der Zahl betroffener anderer Organe (Abb.18). Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der univariaten Analyse der Prävalenz spezifischer Organläsionen und der Gesamtzahl aufgetretener Angiome bei betroffenen im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten. Es zeigte sich eine höhere Prävalenz von Pankreaszysten bei Patienten mit höherer Gesamtzahl von Angiomen sowie ein Trend zur vermehrten Ausbildung

von ZNS-Hämangioblastomen. Für andere Organläsionen zeigte sich kein Zusammenhang zur Angiomanzahl.

Tab. 9: Vergleich der Gesamtzahl aufgetretener Angiome zu anderen Läsionen

Läsion	Mit Läsion	Ohne Läsion	p
ZNS-Hämangioblastom	10,8±1,8	5,1±2,4	□0,0 8
Nierenzellkarzinom	7,4±2,9	8,5±1,6	0,74
Phäochromozytom	11,8±3,8	7,9±1,5	0,35
Nierenzysten	10,1±1,9	5,0±4,0	0,25
Pankreaszysten	12,1±1,9	5,6±1,9	0,02

Eine univariate Analyse wurde bei 38 Patienten durchgeführt, bei denen die Gesamtzahl der Angiome und die Prävalenz der anderen Läsionen vollständig erfasst wurden. Die numerischen Angaben in Spalte 2 und 3 bezeichnen den Mittelwert±SE aller im Beobachtungszeitraum aufgetretener Angiome.

3.5. Screeninguntersuchung bei betroffenen Familien

Ausgehend von den 33 Indexpatienten erfolgten Screeninguntersuchungen nach weiteren Betroffenen in 19 Familien. Es wurden zwischen einem und sieben Angehörige pro Familie, insgesamt 42 Angehörige auf das Vorliegen eines VHL untersucht. Bei 22 Angehörigen konnte ein VHL diagnostiziert werden. Bei 2 dieser Patienten waren eigenanamnestisch bereits VHL-Läsionen behandelt worden, ohne dass die Diagnose der Grunderkrankung gestellt wurde (1 retinales Angiom, 1 zerebelläres Hämangioblastom). Bei 5 Angehörigen wurde eine Genträgerschaft festgestellt, jedoch traten bisher keine VHL-Läsionen auf. Die bei den anderen Angehörigen gefundenen oder im Verlauf aufgetretenen Läsionen zeigt die Tabelle 10. Mit 88% stellt das retinale Angiom die häufigste Manifestationsart dar. Spinale Hämangioblastome und Nierenzysten fanden sich mit jeweils 47% am zweithäufigsten. Es konnten in dieser Patientengruppe spinale und zerebrale Manifestationen festgestellt werden, jedoch keine Phäochromozytome.

Bei 16 Angehörigen konnte ein VHL durch Nachweis des Fehlens der Familienmutation ausgeschlossen werden. Bei 4 Angehörigen konnte keine Diagnose gestellt werden, da in den betroffenen zwei Familien die Mutation nicht nachweisbar war. Ophthalmoskopisch waren diese 4 Patienten unauffällig.

Die Untersuchungen erfolgten solange die molekulargenetische Methode nicht zur Verfügung stand ophthalmologisch, überdies wurde eine Empfehlung für eine klinische Screeninguntersuchung ausgesprochen.

Nachdem die molekulargenetische Methode zur Verfügung stand (seit 1995) und falls der Mutationsnachweis in der betroffenen Familie möglich war, erfolgte zunächst nur eine ophthalmologische und eine molekulargenetische Untersuchung. Bei Nachweis der Genträgerschaft beim Probanden wurde dann ein klinisches Screening empfohlen.

Tab. 10 : VHL-Läsionen bei Angehörigen

Läsion	n	%
Retinales Angiom	15	88
Spinales Hämangioblastom	8	47
Nierenzysten	8	47
Zerebelläres Hämangioblastom	7	41
Pankreaszysten	6	35
Nierenzellkarzinom	2	12
Phäochromozytom	0	0

Die Daten beziehen sich auf 17 Angehörige mit nachgewiesener Genträgerschaft, bei denen VHL-Läsionen diagnostiziert wurden. Mit n wird die Zahl der Patientin mit der entsprechenden Läsion bezeichnet.

Ein Beispiel für die Aufdeckung eines familiären VHL zeigt die Abb. 19. Ausgehend von einer Indexpatientin, bei der eine Angiomatosis retinae und ein ZNS Hämangioblastom bestand konnte ein VHL bei 7 weiteren Familienangehörigen diagnostiziert werden. Bei den verschiedenen

Mitgliedern der Familie konnten retinale Angiome, ZNS-Hämangioblastome und bei der Mutter der Indexpatientin ein Nierenkarzinom und bei ihrem Sohn ein ZNS-Hämangioblastom diagnostiziert werden.

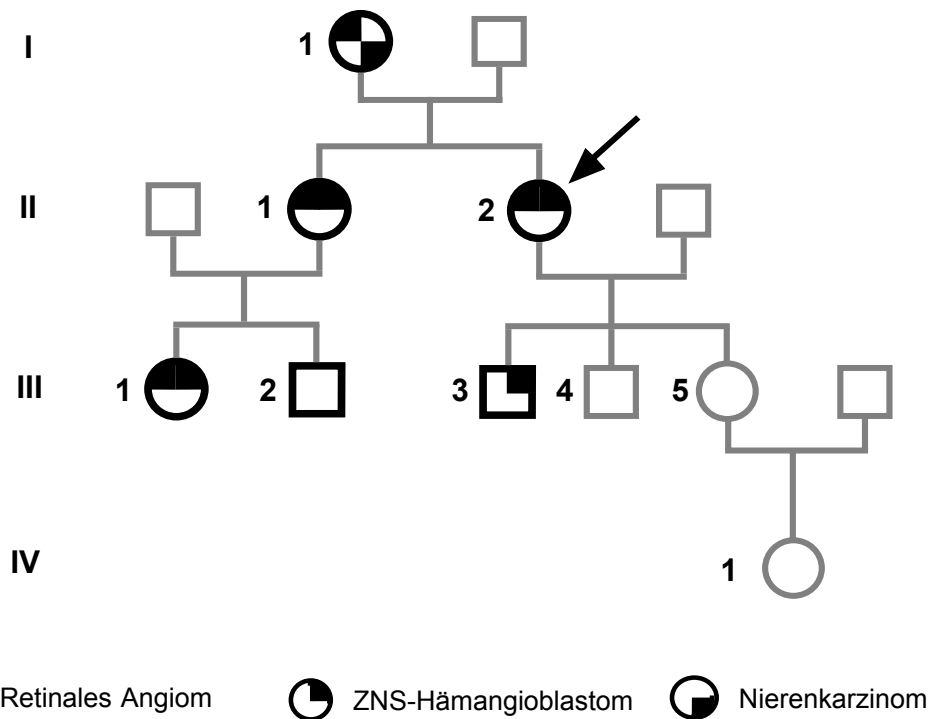


Abb. 19: Stammbaum einer vier Generationen umfassenden Familie mit VHL-Erkrankung. Genträger sind durch schwarze Symbole markiert, Nicht-Genträger erscheinen grau. Der schwarze Pfeil kennzeichnet die Indexpatientin. Die aufgetretenen Organläsionen sind entsprechend der unten gezeigten Legende gekennzeichnet.