

4. Diskussion

4.1. Angiomatosis retinae und VHL

Mit Angiomatosis retinae wird das Auftreten kapillärer retinaler Angiome bezeichnet. Diese sind gutartige vaskuläre Tumore der Netzhaut, die meistens ein typisches ophthalmoskopisches Erscheinungsbild zeigen und bei peripherer Lage und frühzeitiger Behandlung keine Visusminderung verursachen. Das Auftreten retinaler Angiome kann sporadisch oder hereditär im Rahmen eines VHL beobachtet werden. Die Angiomatosis retinae ist bei vielen VHL-Patienten das erste Symptom dieser Erkrankung [23, 26, 31]. Das Auftreten ist meist im dritten Lebensjahrzehnt zu beobachten [6, 10]. Die Behandlungsmöglichkeiten für kleinere Angiome bestehen in der Argonlaserkoagulation und der Kryokoagulation, bei größeren Angiomen in der Rutheniumapplikatortherapie [44, 110, 113, 118, 123]. Die Behandlung größerer Angiome wird durch exsudative und traktive Netzhautablösungen erschwert [11, 44]. Das Risiko einer erheblichen Visusminderung bei symptomatischen Angiomen ist sehr hoch [34] und daher ist ein Screeningprogramm nach kleinen präsymptomatischen Angiomen erforderlich, wobei jedoch noch keine Langzeituntersuchungen hinsichtlich des Wachstumsverlauf vorliegen. Das VHL wird durch eine Mutation des „VHL-Gens“ verursacht. Gemäß den derzeitigen Vorstellungen hat es die Funktion eines klassischen Tumorsuppressor-Gens, entsprechend dem Retinoblastom-Gen [35]. Nach Knudson's „second hit“-Hypothese ist zu erwarten, dass Tumoren innerhalb eines VHL multipel auftreten und sich bereits früh manifestieren.

Bei der sporadischen Variante dieser Tumore hingegen ist nur mit singulären Tumoren zu rechnen, welche sich im späteren Lebensalter manifestieren [35]. Dieser Zusammenhang konnte für das zerebelläre Hämangioblastom und auch für das Nierenzellkarzinom bestätigt werden [82]. Bisher wurde jedoch noch nicht gezeigt, ob dieser Zusammenhang auch für das retinale Angiom alleine gilt. Daher untersuchten wir Patienten mit Angiomatosis retinae im Hinblick auf das Vorliegen eines VHL. Besondere Beachtung schenken wird dem Zusammenhang zwischen der Anzahl der Angiome (solitär oder multipel) und dem Vorliegen eines VHL sowie den Gründen für das scheinbare Fehlen eines VHL. Im Unterschied zu zerebellären Hämangioblastomen und Nierenzellkarzinomen, welche häufiger sporadisch auftreten, finden sich retinale kapilläre Angiome jedoch häufiger bei Patienten mit einem VHL als sporadisch [34, 83]. Da aber das retinale Angiom häufig die Erstmanifestation dieser Erkrankung darstellt und das Erkrankungsalter sehr variabel sein kann [6, 10, 31] ist das zugrundeliegende VHL nicht immer offensichtlich. Darüber hinaus kann die Erkrankung auch durch das Vorliegen einer Neumutation verschleiert werden. Bei Auftreten einer Hauptläsion und einer weiteren Haupt- oder Nebenläsion des VHL bei einem Patienten wird dies als hinreichend für die Diagnose eines VHL erachtet [28].

Entsprechend Knudson's „second hit“-Hypothese lag bei allen unseren Patienten mit multiplen Angiomen ein VHL-Syndrom vor. Dies stimmt mit den von Maher et al. [6] erhobenen Daten überein. Bei 8 von 13 Patienten mit nur einem einzelnen Angiom konnte kein VHL nachgewiesen werden,

sodass wahrscheinlich ein sporadisches Angiom bestand. Hinsichtlich des Manifestationsalter zeigten diese beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Daten von Chang et al. [38], der beträchtliche Unterschiede des Manifestationsalters sporadischer und hereditärer retinaler Angiome fand, wie es Knudson's „second hit“-Hypothese entspricht. Jedoch handelt es sich hier lediglich um eine Literaturanalyse unter Einbeziehung von Daten aus einer Zeit, als die vollen diagnostischen Möglichkeiten einschließlich der genetischen Diagnostik für ein VHL-Screening noch nicht zur Verfügung standen, so dass ein VHL vermutlich erheblich unterdiagnostiziert wurde. Mit den neuesten optimierten Analysetechniken erreicht man für die genetische Untersuchung inzwischen eine Sensitivität von annähernd 100% [87]. In einer aktuellen klinischen und molekulargenetischen Studie konnten auch Webster et al. [2] keine Unterschiede hinsichtlich des Manifestationsalters sporadischer und hereditärer Angiome feststellen.

Nicht bei allen Patienten war das zugrundeliegende VHL offensichtlich, denn nur bei 62% der Patienten mit VHL bestand eine positive Eigen- oder Familienanamnese. Bei 12% der VHL-Patienten konnte als Ursache für das Fehlen der Familienanamnese eine Neumutation der Erkrankung nachgewiesen werden, was in guter Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur ist [72]. Bei 18% der VHL-Patienten konnte jedoch die Genträgerschaft eines Elternteils nachgewiesen werden, ohne dass die Erkrankung bei diesem vorlag. Dieses Phänomen der klinischen Antizipation kann der bekannten unvollständigen Penetranz oder auch

dem sehr variablen Manifestationsalter des VHL zugeschrieben werden [6]. Bei 5 Patienten mit nur einem einzigen Angiom bei Erstvorstellung konnte ein VHL nachgewiesen werden. Bei 3 dieser 5 Patienten konnte die Diagnose durch den Nachweis weiterer VHL-Läsionen gestellt werden. Bei 2 Patienten mit nur einem Angiom und fehlender Eigen- und Familienanamnese konnte ein VHL genetisch nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit den Studien von Gläsker et al. welche zeigten, dass bei Patienten mit zerebellärem Hämangioblastom die molekulargenetische Methode der klinischen VHL-Diagnostik überlegen ist [138]. In einer Studie von Webster et al. über solitäre retinale Angiome hingegen konnten bei 17 Patienten keine Mutation gefunden werden [34]. Eine Ursache für diesen Unterschied könnte die zwischenzeitliche Verbesserung der molekulargenetischen Methodik [87] sein. So gelang es in unserer Serie bei 93 % der Patienten mit einem VHL eine Mutation nachzuweisen.

Mit den von uns erarbeiteten Daten konnten wir zeigen, dass eine gründliche Suche nach einer Mutation des VHL-Gens sowie nach weiteren Organmanifestationen im Rahmen des VHL notwendig ist, da bei Betroffenen schon in jungen Jahren ein hohes Risiko der Manifestation ernsthafter Läsionen besteht. So konnten wir zeigen, dass das mittlere Alter bei Diagnose einer gravierenden anderen VHL-Läsion (ZNS-Hämangioblastom, Nierenkarzinom oder Phäochromozytom) 29,5 Jahre betrug. Bei 80% der Patienten lag im Alter von 33,5 Jahren zumindestens eine dieser gravierenden Läsionen vor.

4.2. Krankheitsverlauf der Angiomatosis retinae

Datenmaterial über die natürliche Entwicklung der retinalen Angiome, welches einer verbesserten Vorsorgeuntersuchung dienen könnte, gibt es kaum. Ein Ziel dieser Studie war es, die Entwicklung der retinalen Angiome beim VHL zu untersuchen und hieraus Empfehlungen für eine verbesserte Vorsorgeuntersuchung zu geben. Zusätzlich wurden Faktoren, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen so wie Korrelationen zwischen dem Auftreten retinaler Angiome und anderer Organmanifestationen der VHL-Erkrankung untersucht.

Die prozentuelle Wahrscheinlichkeit der Manifestation einer retinalen Angiomatose im Rahmen eines VHL ist in großen Studien mit 49-68% beschrieben worden, im Durchschnitt sind die Patienten bei Auftreten 25 Jahre alt [6, 10, 34]. Das Risiko als Genträger eine retinale Angiomatose zu entwickeln wurde auf 70% im Alter von 60 Jahren berechnet [6].

Wir konnten zeigen, dass das Risiko einer bilateralen Manifestation für Patienten, bei denen sich bereits eine retinale Angiomatose entwickelt hatte, 100% im Alter von 56 Jahren beträgt. Der Prozentsatz der Augen, die im Sinne des Gesetzes erblindeten konnte auf 44% im Alter von 61 Jahren berechnet werden. Ein besonderes Risiko für eine Erblindung hatten Augen, bei denen große symptomatische Angiome oder eine Netzhautablösung bestand. Patienten mit komplizierter retinaler Angiomatose waren jünger als die Patienten ohne Komplikationen. Diese Befunde stimmen mit denen von Webster et al. [34]. überein, die ein kumulatives Risiko für einen schweren dauerhaften Visusverlust bei

Patienten mit retinaler Angiomatose auf 60% berechnet haben [34]. Weiterhin konnten wir zeigen, dass das Risiko eines Visusverlustes am höchsten vor dem Erreichen des 20. Lebensjahres war und das symptomatische Augen ein höheres Erblindungsrisiko haben. Wie Webster konnten auch wir feststellen, dass sich die retinale Angiomatose in jedem Lebensalter manifestieren kann. Der jüngste Patient in unserer Studie, bei dem erstmals ein retinales Angiom diagnostiziert werden konnte, war 5,5 Jahre, der älteste Patient 55 Jahre alt.

Das Größenwachstum der Angiome betrachtend bestätigen unsere Ergebnisse die klinische Beobachtung eines sehr langsamen Angiomwachstums. Die Auswertung der Angiomgröße bei Erstdiagnose durch eine Regressionsanalyse untermauert die Vermutung, dass große Angiome, die bei jungen Erwachsenen symptomatisch werden, in der Kindheit zu wachsen beginnen. Dies unterstützt die Empfehlung für eine frühzeitige ophthalmologische Screeninguntersuchung, die mit dem Erreichen des 5. Lebensjahres beginnen sollte, um Angiome in einem Stadium zu entdecken, in dem eine Laserkoagulationstherapie mit guten Erfolgsaussichten durchgeführt werden kann [30, 32]. Durch die von uns durchgeführten prospektiven Screeninguntersuchungen bei Kindern, bei denen eine positive Familienanamnese oder eine Mutation des VHL-Gens vorlag, ist es uns gelungen, Angiome frühzeitig zu entdecken und zu behandeln. Die früheste Behandlung wurde bei einem 8 Jahre alten Kind durchgeführt.

Die große Mehrheit der neu entdeckten Läsionen waren Mikroangiome, die durchschnittlich ein Jahr nach der letzten Kontrolle entdeckt wurden. Größere Angiome wurden bei kurzfristigen Kontrollen nur in Augen entdeckt, bei denen zusätzlich eine Netzhautablösung bestand oder bereits multiple Angiome vorlagen. In Augen, bei denen zusätzlich eine die Behandlung komplizierende Amotio retinae bestand, entwickelten sich eine größere Zahl neuer Angiome. Dies korreliert mit den Ergebnissen von Webster et al, der in Augen mit einer Netzhautablösung eine größere Zahl von sekundären Angiomen im Bereich der Netzhautablösung gefunden hat [34]. Im Durchschnitt entwickelten die von uns untersuchten VHL Patienten 7,8 Angiome bis zu einem mittleren Alter von 29,3 Jahren. Hier besteht ein deutlicher Unterschied im Vergleich zu der genannten Studie von Webster et al. Bei den von Webster untersuchten Patienten mit Angiomatosis retinae wurden nur 1,85 Angiome bei einem medianen Alter von 31 Jahren gefunden. Während es sich bei der Studie von Webster um eine Querschnittsstudie an unselektierten VHL-Patienten handelte, stellen unsere Patienten ein selektiertes Patientengut dar, da uns viele symptomatische Patienten aus anderen Kliniken aufgrund des schweren Verlaufs der Angiomatosis retinae zugewiesen wurden. Dieses könnte eine Ursache für die wesentlich höheren Angiomzahlen darstellen.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen das Konzept einer jährlichen ophthalmologischen Kontrolle der VHL-Patienten. Bei Patienten mit komplizierter Angiomatosis retinae jedoch zeigte sich die Notwendigkeit von kurzfristigeren Kontrollen. Die Entdeckung retinaler Angiome in einem

präsymptomatischen Stadium ist eine Notwendigkeit, um gute Behandlungsergebnisse erzielen zu können, weil die Behandlungsprognose von großen symptomatischen Angiomen durch traktive und exsudative Netzhautablösungen nachhaltig verschlechtert wird [31, 34, 118]. Diese Aussage können wir durch unsere Untersuchungsergebnisse untermauern. So konnten wir in unserem Patientengut feststellen, dass bei Augen mit bereits symptomatischer Angiomatosis retinae im Vergleich größere Angiome vorlagen, die häufiger mit einer komplizierenden Netzhautablösung einhergingen und im weiteren Verlauf eine größere Anzahl von Angiomen entwickelten. Insbesondere Webster [34] konnte in seiner Studie zeigen, dass bei Erreichen des 40. Lebensjahres das Risiko einer Visusminderung bei symptomatischen Augen bei 82% und bei asymptomatischen Augen bei 35% liegt.

Kreusel et al. berichten, dass die Erfolgsaussichten einer Behandlung großer retinaler Angiome durch die Einführung der Ruthenium-applikatortherapie verbessert worden sind, aber eher mit einem geringen Behandlungserfolg zu rechnen ist falls exsudative oder traktive Netzhautablösungen die Situation verschlechtert haben [44]. Trotz einer großen Anzahl durchgeführter vitreoretinaler Eingriffe war das Risiko einer deutlichen Visusverschlechterung bei diesen Augen sehr hoch.

4.3. Korrelation der Angiomatosis retinae mit VHL Organläsionen

Eine systematische Aufarbeitung der Krankengeschichte, die bei fast allen Patienten durchgeführt werden konnte, zeigte das ganze Spektrum der verschiedenen Organmanifestationen, die beim VHL auftreten können, insbesondere das Vorkommen des Nierenzellkarzinoms als besonders schwere Komplikation.

Unsere Daten konnten eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung der retinalen Angiomatose und der Anzahl der betroffenen Organe zeigen. Ein positiver Trend konnte auch für das Auftreten von ZNS Hämangioblastomen und Pankreaszysten gezeigt werden.

Diese Aussagen stimmen gut mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Webster überein, die eine höhere Wahrscheinlichkeit der Manifestation von symptomatischen zerebellären Hämangioblastomen oder solider Nierenveränderungen festgestellt hatten, falls eine Angiomatosis retinae vorlag [139].

4.4. Screeninguntersuchungen durch den Ophthalmologen

Empfehlungen zum ophthalmologischen Screening sind bereits von mehreren Arbeitsgruppen ausgesprochen worden. Es wurde empfohlen, das Screening in halbjährlichen [10, 31] bis jährlichen [6, 32] Abständen durchzuführen. Als Beginn wurde ein Lebensalter von 5 [43] oder 6 Jahren [10] vorgeschlagen. Der Beginn des Screenings wurde vom frühesten in der betreffenden Serie beobachteten Manifestationsalter [31] der Angiomatosis abgeleitet bzw. mit der ab einem Alter von 5 Jahren zu erwartenden Kooperation der Kinder bei der Untersuchung begründet [43]. Longitudinale Betrachtungen wurden nur von einer Arbeitsgruppe anhand von Fallbeispielen mitgeteilt [31]. Es wurde eine Tumorvergrößerung bzw. Entwicklung von neuen Tumoren innerhalb von 6 Monaten beobachtet, daher wurde zur sofortigen Therapie neuer Läsionen geraten.

Lamiell et al. [10] empfahlen ophthalmologische Untersuchungen alle 6 bis 12 Monate ab einem Alter von 6 Jahren, ohne jedoch Angaben über das früheste Manifestationsalter in ihrer Serie zu machen.

Eine jährliche indirekte und direkte Ophthalmoskopie mit FAG wird im Rahmen des „Cambridge Screening Protocol“ von Maher empfohlen [6].

Anhand von longitudinalen Beobachtungen an vielen Patienten konnten wir ein nur sehr langsames Angiomwachstum bei unkomplizierter Angiomatosis retinae belegen. Diese Beobachtung unterstützt die Empfehlung einer Screeninguntersuchung, die mit dem 5. Lebensjahr beginnen sollte. Hierdurch erhält man die Möglichkeit, mit einer einfachen Laserkoagulation Angiome in ihrem frühesten Entwicklungsstadium

erfolgreich zu behandeln. Durch ein prospektives Screening konnten wir asymptotische retinale Angiome bei Risikokindern bereits im Alter von 8 Jahren diagnostizieren und erfolgreich behandeln. Unsere Daten sind mit dem Konzept einer jährlichen Screeninguntersuchung bei unkomplizierter Angiomatosis retinae vereinbar. Auch bei betroffenen Kindern und Jugendlichen erscheint eine halbjährliche Untersuchung, wie sie in dem Screeningprotokoll der Selbsthilfegruppe „VHL family alliance“ empfohlen wird [132], nicht zwingend erforderlich. Übereinstimmend mit Maher et al. [6] können wir jedoch schließen, dass bei Patienten mit multiplen Angiomen oder einer durch eine Netzhautablösung komplizierten Angiomatosis die Kontrollintervalle verkürzt werden müssen. So entwickelten 20 von 41 (49%) symptomatische Augen eine Erblindung i.S.d.G., während dies nur bei einem von 49 (2%) symptomatischen Augen eintrat.