



Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.

Augenveränderungen

Inhalt:

1. VHL-Rundbrief Juni/2017; Heft 2; Jahrgang 18
Ein Betablocker für die Behandlung von Hämangiomen bei VHL!
2. VHL-Rundbrief Dez./2013; Heft 4; Jahrgang 14
Vorträge Informationsveranstaltung Erfurt 2013
Thema: Therapie retinaler Angiome
3. VHL-Rundbrief Dez./2012; Heft 3; Jahrgang 13
Vorträge Informationsveranstaltung Hamburg 2012
Thema: Augenbeteiligung bei VHL: Was tun um das Sehvermögen zu erhalten?
4. VHL-Rundbrief Nov./2010; Heft 4; Jahrgang 11
Vorträge Informationsveranstaltung Köln 2010
Thema: Therapeutische Möglichkeiten bei Angiomatosis retinae
5. von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung
März 2010
Beitrag: Augenveränderungen
PD Dr. Kreusel, Berlin und Prof. Dr. Agostini, Freiburg
6. VHL-Rundbrief Nov./2009; Heft 4; Jahrgang 10
Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2009
Thema: Kontrolle und Behandlung retinaler Angiome
7. VHL-Rundbrief Mai/2008; Heft 2; Jahrgang 9
Angiomatosis retinae
von Prof. Dr. Dieter Schmidt und Dr. Hansjürgen Agostini, Universitäts-Augenklinik Freiburg
8. VHL-Rundbrief Nov./2005; Heft 4; Jahrgang 6
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Dresden 2005
Vortrag Dr. Kreusel
Thema: Kontrolle und Behandlung von retinalen Hämangiomen
9. VHL-Rundbrief Nov./2004; Heft 4; Jahrgang 5
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Münster 2004
Vortrag Dr. Anastassiou
Thema: Behandlung von retinalen Hämangiomen bei Von Hippel – Lindau
10. VHL-Rundbrief Mai/2004; Heft 2; Jahrgang 5
Augenbeteiligung beim von Hippel-Lindau Syndrom
von Dr. K.M. Kreusel, Chefarzt für den Bereich des hinteren Augenabschnittes, Augenklinik
Berlin-Marzahn
11. VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte - Hrsg.
Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.,
Nov. 2002
Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg
Beitrag: Augenveränderungen
12. VHL-Rundbrief Nov./ 2001; Heft 4; Jahrgang 2
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2001
Vortrag Dr. K.M. Kreusel, Augenklinik des Universitätsklinikums
Benjamin Franklin Berlin
Thema: Augenbeteiligung bei VHL - Verlauf und Therapie

13. VHL-Rundbrief Nov./2000; Heft 4; Jahrgang 1
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Koblenz 2000
Vortrag Dr. G. Anastassiou, Universitätsklinikum Essen, Zentrum
für Augenheilkunde
Thema: Augenbehandlung bei der von Hippel – Lindau´schen Erkrankung
14. VHL-Rundbrief Aug./2000; Heft 3; Jahrgang 1
Langzeitergebnisse der Laserbehandlung einer
retinalen Angiomatose bei der von Hippel-Lindau Erkrankung.
Von Prof. Dr. D. Schmidt, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Augenklinik

VHL-Rundbrief Juni/2017; Heft 2; Jahrgang 18 Ein Betablocker für die Behandlung von Hämangiomen bei VHL!

Die EMA (European Medicine Agency) hat dem Medikament "Propranolol hydrochloride" als erstes Medikament für die Behandlung von VHL (von Hippel-Lindau) den "Orphan Drug Designation" zuerkannt. Orphan Drug Designation bedeutet, dass erste klinische Untersuchungen ergeben haben, dass Propranolol das Wachstum von Netzhauttumoren stoppen kann. Dies gilt insbesondere für bislang nur schwer zu therapierende zentral gelegene Netzhauttumoren.

Propranolol aus der Medikamentengruppe der Betablocker, ein ursprünglich für Herzpatienten entwickelter Wirkstoff, kann nun auch bei der Behandlung von Hämangiomen (Tumoren auf der Netzhaut) eingesetzt werden.

Wie wirkt Propranolol?

Das Medikament Propranolol gehört in die Gruppe der Blutdrucksenkenden (Betablocker) Arzneimittel. Es kommt jedoch auch bei einer Vielzahl anderer Herz-Kreislauf-Erkrankungen zum Einsatz. Hierbei handelt es sich um ein seit Jahrzehnten im Handel verfügbares Präparat (1964 kam es erstmals auf den Markt). Inzwischen ist es für eine Vielzahl an Indikationen zugelassen.

Erfolgreich verlief z.B. die Behandlung von Säuglingen mit angeborenem Hämangiom, dem sogenannten Blutschwamm. Es wird angenommen, dass Propranolol die Durchblutung des Hämangioms verringert. Im weiteren Verlauf ist zu beobachten, dass sich dies positiv auf die Rückbildung des Hämangioms auswirkt.

Dosierung und Voraussetzungen:

Da Propranolol den Herzschlag verlangsamt, darf es nur von VHL-Betroffenen **eingegenommen** werden, die vorher von einem Kardiologen untersucht worden sind. Mit 3mg/kg ist die Dosierung zudem recht hoch, so dass es am Tag in drei Dosen genommen werden sollte.

Eine zukunftsweisende Behandlung?

Seit langem wird eine medikamentöse Behandlung **retinaler Angiome** bei VHL herbeigesehnt. Nun ist es also keine Zukunftsmusik mehr: mit dem Schlucken einer Tablette können diese **behandelt werden**.

Interessant ist diese Art der Therapie für VHL-**Betroffene**, da **retinale Angiome** oft und wiederholt auftreten. Die Standardtherapie kleiner Angiome ist hierbei die Laserbehandlung (Laserkoagulation). Durch einen Laserstrahl wird ein Wärmeeffekt im Bereich des Angioms erzeugt und dieses zerstört. Anstelle des Angioms bildet sich eine Narbe. Da eine Laserung normalerweise unkompliziert und schnell **durchgeführt** werden kann, sollte dieser Therapie der Vorzug gegeben werden. Bei Netzhauttumoren am Sehnervkopf oder der Stelle des schärfsten **Sehens** ist eine Laserbehandlung nicht angezeigt. Hier könnte die Behandlung mit Propranolol eine echte Verbesserung bedeuten.

Wie kam es zu der Entdeckung?

Frau Dr. Karina Villar-Gomez, Ärztin, Schwester einer VHL-Betroffenen und Mitglied im Vorstand der spanischen VHL Selbsthilfegruppe, beschäftigte sich mit dem Wirkstoff Propranolol, da dieser auch bereits eine Zulassung von Blutschwämmen (Hämangiomen) bei Säuglingen **erhalten hatte**. Die Überlegung war, "wenn es Hämangiomen bei Säuglingen hilft, warum nicht auch bei VHL-Betroffenen?". Im Rahmen einer ersten, kleinen klinischen Studie **konnte** eine Wirkung auf Hämangiome der Augen bei VHL festgestellt werden. Dies ist jedoch nur der erste Schritt **auf dem Weg** zur Zulassung als Medikament auf dem europäischen Markt.

Wie geht es nun weiter?

In der kommenden Zeit müssen nun **weitere** klinische Studien belegen, dass Propranolol die **in es** gesetzten Erwartungen erfüllt. Ist dies der Fall, bekommt Propranolol die Zulassung für den europäischen Markt. Damit es dann jedoch auch in Deutschland von den Augenärzten **verschrieben** werden kann, muss eine Bewertung im G-BA (gemeinsamer Bundesausschuss) erfolgen, auch das wird seine Zeit in Anspruch nehmen.

Unter dem Begriff des "off-label-use" können Ärzte schon jetzt Propranolol VHL-Betroffenen verschreiben, es muss jedoch immer **eine** Genehmigung bei der jeweiligen Krankenkasse eingeholt werden.

VHL-Rundbrief Dez./2013; Heft 4; Jahrgang 14
Vorträge Informationsveranstaltung Erfurt 2013
Vortrag PD Dr. K.-M. Kreusel, Chefarzt der Klinik für Augenheilkunde an den
DRK Kliniken Berlin Westend
Thema: Therapie retinaler Angiome

Herr PD Dr. Kreusel ist seit vielen Jahren an den DRK-Kliniken Westend in Berlin tätig. Aus einer Arztpraxis innerhalb der DRK-Kliniken hat sich in den letzten Jahren eine Hauptabteilung mit mehreren Augenärzten entwickelt.

Überblick

Das Auge ist wie eine Kamera aufgebaut. Die Hornhaut und die Linse entsprechen dem Objektiv und die Netzhaut (Retina) dem Film. Auf der Netzhaut beginnt bereits die Informationsverarbeitung bevor sie über den Sehnervenkopf (Papille) ins Gehirn weitergeleitet wird. Das Scharfsehen erfolgt über die Stelle des schärfsten Sehens (Makula oder gelber Fleck), welcher sich neben dem Sehnervenkopf befindet. Der äußere Bereich der Netzhaut (Netzhautperipherie) dient dem Wahrnehmen von Bewegungen und größerer Objekte.

Angiomatosis retinae

Unter Angiomatosis retinae versteht man die Ausbildung retinaler Angiome (Gefäßveränderungen auf der Netzhaut). Anatomisch entsprechen sie den Hämangioblastomen des Kleinhirns. Die Angiome treten am Häufigsten in der Peripherie der Netzhaut auf und sollten behandelt werden, bevor sie Symptome machen. Aus den Angiomen kann Flüssigkeit austreten und diese wandert zusammen mit Fetten in die Netzhautmitte. Dort können die entstandenen Netzhautablösungen zu Sehstörungen führen. Die jährlichen Kontrolluntersuchungen sollen verhindern, dass es so weit kommt und Angiome behandelt werden, bevor Symptome auftreten. Retinale Angiome können in jedem Lebensalter auftreten, gehäuft aber zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, aber auch schon bei Jugendlichen, seltener bei kleinen Kindern, aber auch noch im hohen Alter.

Augenuntersuchung

Damit retinale Angiome entdeckt werden können, muss die komplette Netzhaut untersucht werden (Funduskopie). Vorher wird mit einem Medikament die Pupille weitgetropft. Es kann zwischen der indirekten - und der direkten Funduskopie unterschieden werden. Bei der indirekten Funduskopie hält der Augenarzt ein Vergrößerungsglas mit einem Abstand vor das Auge, während bei der direkten Funduskopie ein Kontaktglas direkt auf die Hornhaut gesetzt wird. Das Risiko ein Angiom mit dem Kontaktglas zu übersehen ist größer, da der vergrößerte Ausschnitt kleiner ist und deshalb Areale eventuell nicht untersucht werden. Durch die geringere Vergrößerung gibt die indirekte Funduskopie einen besseren Überblick, ganz kleine Angiome können aber eher übersehen werden. Auf alle Fälle sollte die Funduskopie von einem Augenarzt durchgeführt werden, der viel Übung hat.

Bei einem unklaren Befund kann die Fluoreszenzangiographie hilfreich sein. Der Patient bekommt einen Farbstoff gespritzt. Mit einer speziellen Kamera werden dann Fotos vom Augenhintergrund gemacht um die Gefäßstrukturen sichtbar zu machen.

Die Oculäre Cohärenz Tomographie (OCT) ist ein bildgebendes Verfahren mit dem die Dicke der Netzhaut gemessen und die einzelnen Netzhautschichten dargestellt werden können. Ein Laser tastet dabei die Netzhaut ab und erzeugt die Bilder. Die OCT ermöglicht es, Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhautmitte darzustellen und hilft Therapieerfolge zu beurteilen.

Behandlung der Angiomatosis retinae

Je nach Größe und Lage der Angiome gibt es unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten: Kleine in der Peripherie gelegene Angiome kommen am häufigsten vor und werden am besten mit dem Laser behandelt. Als klein werden Angiome einer Größe von deutlich weniger als einem Millimeter bezeichnet, die trotzdem schon Probleme verursachen können, wenn Flüssigkeit austritt und sich diese in der Mitte der Netzhaut ansammelt. Die Laserung sollte so erfolgen, dass der Tumor direkt behandelt wird

und nicht – wie früher gelehrt – durch Lasernarben umstellt wird, so dass der Tumor von der Blutversorgung abgetrennt wird.

Mittelgroße und große Angiome werden am besten mit dem Ruthenium-Applikator behandelt. Diese Methode ist seit kurzem auch in den DRK-Kliniken Westend möglich. Bei dem Ruthenium-Applikator handelt es sich um ein silbernes Metallplättchen, welches mit dem radioaktiven Material Ruthenium beschichtet ist. Dieses Plättchen wird dem Patienten auf den Augapfel aufgenäht und nach einer genau berechneten Zeit wieder entfernt. Es sind schwache radioaktive Strahlen, die nicht tief in das Gewebe eindringen, maximal bis in die Mitte des Augapfels, und den Tumor zerstören. Bei dieser Behandlung können auch Komplikationen auftreten, wie Blutungen oder eine Netzhautablösung, die Ergebnisse sind jedoch besser als bei der Kryotherapie (Vereisen des Tumors) oder der Laserung von größeren Angiomen.

Angiome am Sehnervkopf werden auch juxtapapilläre Angiome genannt. Diese zu behandeln ist nicht einfach und das therapeutische Vorgehen muss individuell entschieden werden.

Eine Möglichkeit ist die Protonentherapie. Sie ist sehr aufwendig. Zunächst werden dem Patienten 3-4 kleine nicht-magnetische Metallclips auf die Lederhaut genäht. Diese ermöglichen es mit Hilfe von Röntgen die ideale Position zu bestimmen, so dass das Angiom zerstört werden kann, der Sehnervkopf aber geschont wird. Die Protonenbestrahlung erfolgt über mehrere Tage in kurzen Sitzungen.

Bei der pars plana Vitrektomie wird mit Hilfe eines Saug- und Schneidgerätes (Cutter) zunächst der Glaskörper entfernt und dann direkt auf der Netzhaut operiert. Dabei können aufgetretene Membrane (Häutchen, die an der Netzhaut ziehen) oder Angiome entfernt werden. Oft kommt die Vitrektomie bei Komplikationen als letzte Maßnahme zum Einsatz.

Das Wissen um die krankmachenden Veränderungen einer VHL-Mutation eröffnet neue Therapieoptionen. Das VHL-Gen hat die Aufgabe das Entstehen von Tumoren zu verhindern (Tumorsuppressor-Gen). Ist das VHL-Gen verändert (mutiert) kann diese Aufgabe nicht mehr ausgeführt werden und Tumore entstehen. Das VHL-Protein reguliert über den Signalstoff HiF (Hypoxia Inducible Factor) den Sauerstoffgehalt in einer Zelle. Wenn das VHL-Protein gestört ist, sammelt sich HiF in der Zelle an, stimuliert andere Proteine (u. a. VEGF) und löst ein Gefäßwachstum aus, welches den Tumor wachsen lässt. Der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ist der bekannteste Faktor der Gefäßwachstum fördert. Seit einiger Zeit gibt es nun Medikamente, welche sich gegen VEGF richten. Sie unterdrücken das Entstehen neuer Blutgefäße und verhindern so, dass Tumoren nicht weiter wachsen. Bei der Anti-VEGF-Therapie bekommt der Patient im Abstand von mehreren Wochen das Medikament ins Auge gespritzt. Dieses ist laut Aussagen einiger Teilnehmer nicht schmerzhaft. Erste Therapieversuche durch Medikamenteninjektion in das Auge das Wachstum von Angiomen zu stoppen oder rückgängig zu machen haben bisher noch nicht die erhofften Ergebnisse gebracht. Jedoch gibt es viele neue Entwicklungen in diesem Bereich sodass die Hoffnung berechtigt ist dass sich für die Behandlung von VHL-Patienten in Zukunft neue Optionen ergeben.

Zusammenfassung:

VHL-Betroffene sollten mindestens jährliche eine Augenuntersuchung durchführen, um neue Angiome früh zu finden. Die Standardtherapie kleiner peripherer Angiome ist die Laserkoagulation. Ein symptomloses peripheres Angiom kann fast immer ohne Funktionsbeeinträchtigung behandelt werden. Für die Therapie großer oder komplizierter Angiome steht eine breite Palette therapeutischer Möglichkeiten zur Verfügung. Die lokale oder systemische medikamentöse Therapie könnte in Zukunft von Bedeutung werden.

VHL-Rundbrief Dez./2012; Heft 3; Jahrgang 13
Vorträge Informationsveranstaltung Hamburg 2012
Vortrag PD Dr. A. Schüler, stellv. ärztlicher Direktor der Augenklinik Universitätsallee Bremen
Thema: Augenbeteiligung bei VHL: Was tun um das Sehvermögen zu erhalten?

Dr. Schüler ist stellvertretender ärztlicher Direktor der Augenklinik Universitätsallee in Bremen. Davor war er als Oberarzt an den Universitätskliniken in Berlin und Essen tätig.

Mit der plakativen Aussage „Kann in´s Auge gehen – Sehvermögen erhalten geht! eröffnete Dr. Schüler seinen Vortrag. Angiome der Netzhaut (auch retinale Angiome oder angiomatosis retinae, von Hippel – Tumor genannt) treten nicht nur bei VHL-Betroffenen sondern auch nicht erblich (sporadisch) bedingt auf. Diese sporadischen Angiome sind aber mit einer Häufigkeit von einer erkrankten Person auf 110.000 Einwohner (1:110.000) sehr selten. Die meisten Angiome in der Netzhaut treten im Rahmen einer VHL-Erkrankung auf, wobei man von einer Häufigkeit von 1:39.000 ausgeht. Auch treten die sporadischen Angiome später (30-40. Lebensjahr) und nur in einem Auge auf. Das häufigste Erkrankungsalter liegt bei VHL-Betroffenen zwischen 20-30 Jahren. Siebzig Prozent aller VHL-Betroffenen haben im Alter von 60 Jahren mindestens einen Tumor in den Augen entwickelt. Das Risiko die Sehkraft auf einem Auge zu verlieren liegt bei ca. 35 Prozent.

Das Auge funktioniert im Prinzip wie eine Kamera. Die vorne im Auge liegende Hornhaut und Linse entsprechen dem Objektiv. Das Licht wird durch diese Optik auf die **Stelle des schärfsten Sehens (Makula)** und die Netzhaut gebündelt. Die Netzhaut entspricht also dem Film bzw. heutzutage der Chip in der Kamera. Neben der Makula ist der **Sehnervkopf (Papille)** für das Sehen von großer Bedeutung, denn darüber werden die optischen Eindrücke an das Gehirn weitergeleitet und verarbeitet. Die Netzhaut wird durch viele kleine Blutgefäße versorgt. In diesen Netzhautgefäßen entwickeln sich die Angiome.

Tritt ein Netzhautangiom auf, verursacht es zunächst oft überhaupt keine Symptome. In diesem Zustand möchten die Augenärzte das Angiom entdecken. Sind sie sich nicht sicher, ob ein Angiom vorliegen könnte, kann eine **Gefäßdarstellung (Angiographie)** helfen. Dabei wird dem Patienten ein Farbstoff in die Vene gespritzt, der sich dann im ganzen Körper, als auch im Auge, verteilt. Mit einer Kamera wird aufgenommen, wie der Farbstoff durch die Blutgefäße fließt, und der Augenarzt kann daran erkennen, ob tatsächlich ein Befund vorliegt.

Wird ein Angiom nicht frühzeitig diagnostiziert und wächst kann es zu Symptomen kommen, wie z.B. unscharfes Sehen, Flimmern und/oder Glaskörpertrübungen. Aus den größeren Angiomen kann Flüssigkeit austreten, die dann in und unter die Netzhaut wandert und diese leicht anschwillt und anhebt, was eine Sehverschlechterung zur Folge haben kann. Die austretende Flüssigkeit beinhaltet auch Fette (Exudate), die sich auf der Netzhaut ablagern. Wandert die Flüssigkeit und/oder die Exudate zur Stelle des schärfsten Sehens, führt dies zu unscharfem Sehen. Im weiteren unbehandelten Verlauf können Membrane entstehen, die in den Glaskörper hineinwachsen und dadurch einen Zug auf die Netzhaut ausüben, was zu einer Netzhautablösung führen kann. Es kann somit gesagt werden, dass nicht die Angiome an sich, sondern die damit verbundenen Komplikationen, bis hin zur Erblindung führen können.

Die Angiome treten am Häufigsten am Rande (Peripherie) der Netzhaut auf und sind dort gut behandelbar. Angiome an der Papille oder der Makula kommen glücklicherweise seltener vor, sind aber auch deutlich schwieriger zu behandeln. Je nach Lage und Größe gibt es unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten.

Die häufigste und komplikationsärmste Therapieform ist die **Laserung**. Die Laserung kommt bei kleinen bis mittelgrößeren Netzhautangiomen zum Einsatz, wenn diese sich an der Peripherie befinden. Die Laserung erfolgt oftmals gleich nach Entdeckung des Angioms und wird ambulant durchgeführt. Das Angiom wird bei der Laserung durch die entstehende Hitze zerstört und es bleibt eine Narbe zu-

rück. Ähnlich wie die Laserung wirkt die **Vereisungstherapie**. Hiermit können manchmal noch Angiome in der Peripherie behandelt werden, die für eine Laserung schon etwas zu groß sind.

Bei größeren Angiomen kann eine Laserung oder Vereisung nicht mehr genügen. In diesen Fällen kann eine Bestrahlung der Netzhaut, z.B. durch einen **Ruthenium-Applikator** nötig werden. Dabei wird dem Patienten vorübergehend auf die Lederhaut ein Strahlenträgerplättchen genäht. Durch die abgegebene Strahlung wird der Tumor zerstört. Damit nicht so viel umgebendes gesundes Netzhautgewebe mitzerstört wird, sollte der Applikator eine dem Einzelfall angepasste Größe und Form haben. Nur auf diese Therapie spezialisierte Kliniken verfügen über eine entsprechende Auswahl an Strahlenträgern und können die Therapie dadurch sehr präzise und individuell durchführen. Hier sollte der Patient sich genau erkundigen.

Retinale Angiome an der Makula oder Papille sind oft weder durch Laserung noch durch einen Ruthenium-Applikator seherhaltend zu behandeln. Es würde hier für das Sehen wichtiges gesundes Gewebe zerstört, und damit das Sehvermögen generell beeinträchtigt.

Angiome mit der Lokalisation werden eventuell zunächst engmaschig beobachtet, denn ihr Wachstum kann auch sehr langsam fortschreiten, so dass ein früher Eingriff noch nicht nötig ist. Wird eine Therapie unvermeidbar, kommt gegebenenfalls eine **Protonenbestrahlung** in Frage. Sie kann in Deutschland z.B. in den Universitätsaugenkliniken in Essen und Berlin durchgeführt werden. Vor der eigentlichen Therapie werden dem Patienten zunächst Metallclips auf die Lederhaut genäht. Mit deren Hilfe kann mittels Röntgen die genaue Position des Tumors im Auge festgelegt werden und der Behandlungsstrahl wird so exakt auf das Angiom ausgerichtet. Bei dieser sehr präzisen, individuellen Therapie wird entsprechend der Form des Tumors ein kleines Loch in eine Metallplatte gefräst, durch die dann die Protonenstrahlen geschickt wird. Die Bestrahlung erfolgt dabei in mehreren Etappen und die ganze Behandlung kann sich über 2 Wochen erstrecken.

Bei größeren Komplikationen, wie eine Membran oder einer **Netzhautablösung**, kann eine Operation die beste Therapie sein. Dabei wird in der Regel der Glaskörper entfernt (Vitrektomie) und der Tumor direkt auf der Netzhaut behandelt. Dieser Eingriff erfordert eine sehr große Expertise seitens des Chirurgen. Ziel dieser Operationen ist es das Sehvermögen so gut wie möglich zu erhalten.

Seit einiger Zeit gibt es auch medikamentöse Verfahren (Medikament **Lucentis/Avastin**) um ein Angiom zu behandeln. Dieses ist jedoch bislang kein Standardverfahren sondern eher als experimentell anzusehen. Dem Patienten wird dabei ein Medikament ins Auge gespritzt, welches die Neubildung von Gefäßen verhindert. Das Medikament verhindert so das Wachstum des Tumors. Das Medikament muss alle paar Wochen erneut gespritzt werden. Wird die Behandlung gestoppt, kann das Gefäßwachstum jedoch weiter voranschreiten. Diese Methode kommt evtl. in Frage, wenn andere Behandlungsformen nicht mehr verwendet werden können. Zum Beispiel wenn das Risiko einer Sehverschlechterung durch die Laser- oder Strahlenbehandlung im Einzelfall hoch erscheint und keine anderen Alternativen bestehen.

Die Photo-dynamische Therapie (**PDT**) mit dem Medikament Visudyne hat nach Ansicht von Herrn Dr. Schüler als Therapie von retinalen Angiomen keinen so hohen Stellenwert mehr. Diese Therapieform kommt in Einzelfällen noch zum Einsatz, als Ergänzung oder als Ersatz für eine Laserbehandlung oder eine Vereisungstherapie.

Um die Bedeutung der Kontrolluntersuchungen zu betonen, verwies Dr. Schüler auf eine Publikation von Herrn Dr. Kreusel aus Berlin. Dr. Kreusel hat bei 20 VHL-Patienten mit retinalen Angiomen untersucht, welche noch nicht erkrankten Verwandten ebenfalls VHL-Genträger sind. Bei 29 deren Verwandten wurden eine VHL-Genträgerschaft gefunden. Bei diesen 29 Patienten erfolgten über mindestens 8 Jahre eine regelmäßige augenärztliche Vorsorgeuntersuchung. Retinale Angiome konnten in dieser Gruppe dadurch früh erkannt und behandelt werden. Nach 8 Jahren war in dieser Gruppe, die augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen wahrnahmen, nur ein Auge erblindet. In der ursprünglichen Gruppe von 20 Patienten, bei denen die Diagnose erst spät gestellt wurde, waren nach derselben Zeit 12 Augen erblindet. Diese Zahlen zeigen deutlich, dass eine Erblindung infolge retinaler Angiome durch eine regelmäßige augenärztliche Vorsorgeuntersuchung der Augen, mit hoher Sicherheit verhindert werden kann.

Zusammenfassend kommt es bei der Behandlung von retinalen Angiomen im Rahmen eines von Hippel Lindau Syndroms besonders auf die rechtzeitige Diagnose an. Ohne Therapie kann die Erkrankung zur Erblindung des betroffenen Auges führen. Im frühen Stadium der Erkrankung ist die Therapie der Netzhautangiome oft gut möglich, ohne dass das Sehvermögen zu sehr leidet. Die Bedeutung der mindestens jährlichen Augenhintergrundsuntersuchungen, auch wenn noch keine Befunde erhoben wurden, kann daher nicht genug betont werden. Sind schon erste Netzhautangiome aufgetreten, muss evtl. auch häufiger kontrolliert werden.

VHL-Rundbrief Nov./2010; Heft 4; Jahrgang 11
Vorträge Informationsveranstaltung Köln 2010
Vortrag Dr. Gök, Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen
Thema: Therapeutische Möglichkeiten bei Angiomatosis retinae

Dr. Gök ist Oberarzt an der Universitätsaugenklinik Essen und betreut mit anderen Oberärzten und Fachärzten gemeinsam jeden Mittwoch die Tumorsprechstunde. In die Tumorsprechstunde kommen wöchentlich ca. 70-80 Patienten, die sich mit einem tumorösen Prozeß im Auge entweder erstmalig zur weiteren Beurteilung und Therapie vorstellen oder zu einer Verlaufskontrolle nach einer Therapie kommen. Neben der Universitätsklinik Freiburg und den DRK-Kliniken-Berlin Westend (Dr. Kreusel) sieht die Augenklinik Essen die meisten VHL-Betroffenen mit Augenbeteiligung.

Dr. Gök leitete seinen Vortrag mit der Frage ein: „**Warum sind kapilläre retinale Angiome so gefährlich?**“ Nach seinen Ausführungen sind retinale kapilläre Angiome deshalb so gefährlich, weil sie starke „sekundäre Veränderungen“ verursachen können, die die Sehkraft stark beeinträchtigt oder sogar unbehandelt zur Erblindung führen kann.

Aus den krankhaften Angiomen bei von Hippel-Lindau Patienten kommt es zum Flüssigkeitsaustritt, die sich unter der Netzhaut sammelt (Netzhautödem) und zu einer Netzhautablösung führen kann. Diese Flüssigkeitsansammlungen können auch in Kombination mit Fettablagerungen (Lipidexsudate) vorkommen, die sich dann oftmals an der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) ansammeln und dadurch die Sehkraft reduzieren können. Daneben kann es zur Ausbildung von bindegewebigen Strängen (Membranen) auf der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum kommen, die auch nach Therapien der Gefäßtumore entstehen können. Bei Zunahme dieser Membranen kommt es zu einer starken Zugwirkung auf die Netzhaut, die schließlich zu einer „traktiven“ Netzhautablösung führt, und ebenfalls zu einer Sehverschlechterung bis hin zu einer Erblindung beitragen kann.

Aufbau der retinalen Angiome

Bei einem retinalen Angiom handelt es sich um eine Gefäßwucherung mit dünnen Gefäßwänden, die von Stützzellen dicht umgeben ist. Diese Gefäßwucherungen sind quasi kompakt umhüllt und können gegenüber Therapien das retinale Angiom sehr widerstandsfähig machen.

Ziel einer jeden **Therapie** von retinalen Angiomen ist neben der Beseitigung des Gefäßtumors die Verdrängung und Reduzierung der sekundären Veränderungen wie z. B. Membranen.

Im Folgenden werden die seit längerem bekannten und bewährten Therapieformen beschrieben. Darüber hinaus werden neuere Therapieformen kurz vorgestellt.

Laserkoagulation (Laserbehandlung)

Das Veröden des Angioms durch einen Argonlaser ist die am häufigsten eingesetzte Therapie. Ziel der Laserung ist es den Tumor komplett zu zerstören ohne jedoch die zu- und abgehenden Blutgefäße zu lasern, da dies zu Komplikationen führen kann.

Für eine Laserbehandlung sind Angiome mit einer Größe bis ca. 1 mm ($\frac{1}{2}$ - 1 Papillendurchmesser) geeignet. Größere Angiome zu lasern kann riskant sein, da in ca. 20% der Fälle die Angiome erneut auftreten. Außerdem kann ein mehrmaliges Lasern des Angioms erforderlich sein. Auch wenn die Laserkoagulation in der Regel ambulant durchgeführt wird, besteht in seltenen Fällen die Gefahr, dass es zu Blutungen kommen kann. Auch kann eine sekundär entstandene laserbedingte Narbenbildung einen Zug auf der Netzhaut ausüben, die zu einer Netzhautablösung führen kann.

Kryobehandlung (Kältebehandlung)

Die Kryo- oder Kältebehandlung ist eine Therapieform, die es seit den 60er Jahren gibt. Sie ist geeignet für Angiome bis zu einem zweifachen Papillendurchmesser. Aufgrund der besseren Erreichbarkeit mit der Kältesonde liegen die zu behandelnden Angiome meist am äußersten Rand der Netzhaut. Dabei wird mit einer Kältesonde der Tumor von außen vereist. Bei der Kryotherapie können die gleichen Komplikationen wie beim Lasern auftreten, das Risiko der Entstehung sekundärer Komplikationen (z. B. Membranbildung oder Zunahme einer Exsudation) ist jedoch größer.

Strahlentherapie mittels Applikatoren (Brachytherapie)

Die Brachytherapie ist eine Therapieform, mit der Angiome von bis zu 5 mm behandelt werden können. Die Ergebnisse sind besonders gut, wenn sich die Angiome an der Peripherie der Netzhaut befinden. Bei der Brachytherapie wird dem zu behandelnden Auge ein strahlendes Plättchen (Applikator) mit der Größe eines ca. 5-Cent Stücks hinten auf die Lederhaut im Bereich des Angioms von außen aufgenäht und verbleibt dort für einen genau berechneten Zeitraum, die notwendig ist um das Angiom zu zerstören. In einer zweiten Sitzung wird der Strahlenträger anschließend wieder entfernt. Die Innenseite des Applikators besteht aus einem radioaktiven Material wie z. B. Ruthenium. Während der Anliegezeit des Applikators wird der Patient stationär isoliert. Durch den Applikator wird ein größeres Angiom, das weder mit Laser noch mit der Kältebehandlung erfolgreich behandelt werden kann, zerstört.

Durch die Verödung der Angiome mittels Brachytherapie können sekundär Narbenstränge entstehen, die bis zum Sehnervenkopf und Sehzentrum gehen und an der Netzhaut ziehen. Auch hier droht dann die Gefahr einer Sehverschlechterung oder im fortgeschrittenen Stadium eine Erblindung.

Vitrektomie (Glaskörperchirurgischer Eingriff)

Die Vitrektomie ist eine Therapieform, die meist bei fortgeschrittenen Stadien zum Einsatz kommt. Insbesondere wenn sekundäre Veränderungen, wie z.B. eine traktiv bedingte Netzhautablösung vorliegen, kann die Vitrektomie diese bessern oder sogar beseitigen. Sie kann aber auch in Kombination mit anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie der Laserkoagulation zum Einsatz kommen. Bei der Vitrektomie wird dem Patienten der Glaskörper entfernt und der Chirurg kann direkt auf der Netzhaut arbeiten. Der Glaskörper wird nach einer Vitrektomie durch einen künstlichen Glaskörperersatz z. B. Silikonöl ersetzt. Auch andere Glaskörpertamponaden wie BSS (balanced salt solution), Luft oder Gas kommen abhängig von der Notwendigkeit in Frage. Im Falle des Silikonöls wird das behandelnde Auge stabilisiert und drückt die Netzhaut an. Im Gegensatz zu Luft oder Gas, ist es mit einem Silikonöl gefüllten Glaskörper, möglich zu fliegen oder in die Berge zu gehen. Auch kann eine zusätzliche Brachytherapie nach der Vitrektomie durchgeführt werden.

Neue Methoden:

Strahlentherapie mit Protonen

Über die Bestrahlung mit Protonen bei retinalen kapillären Gefäßtumoren ist relativ wenig bekannt. Die bisherigen Literaturangaben haben sich auf therapeutisch schwer zugängliche Gefäßtumore, insbesondere am hinteren Augenpol beschränkt und zeigen einen stabilisierenden Effekt.

Es ist ein sehr aufwendiges und teures Verfahren, dass nur in wenigen Zentren durchgeführt werden kann. Die Bestrahlung mit Protonen hat im Vergleich zu anderen Bestrahlungsformen den Vorteil, dass die Strahlendosis steil abfällt, so dass benachbarte Strukturen in der Regel nicht beschädigt werden (Bragg-Peak). Bevor die Protonenbestrahlung zum Einsatz kommen kann, müssen dem Patienten zur Markierung Clips (Tantalumclips) auf die Lederhaut genäht werden, damit das zu bestrahlende Gebiet, in dem sich das Angiom befindet, genau definiert werden kann. Anschließend wird eine Gesichtsmaske angefertigt, damit der Patient bei der Bestrahlung seinen Kopf nicht bewegen kann. Die Vorbereitungen für eine Protonenbestrahlung dauern wenige Tage. Die eigentliche Bestrahlung dauert täglich nur wenige Sekunden.

Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT stellt eine weitere therapeutische Möglichkeit in der Behandlung von retinalen kapillären Angiomen dar. Dieses Verfahren wird meist bei zentral gelegenen Tumoren eingesetzt, die schwer therapeutisch zugänglich sind und auf die bisher herkömmlichen Methoden unzureichend reagiert haben oder gar nicht damit behandelt werden können. Zudem kommt die PDT auch bei Angiomen zum Einsatz, die in der Nähe zum Sehen wichtiger Strukturen lokalisiert sind (z. B. Sehnerv). Bei der PDT wird dem Patienten ein photosensitivierendes Medikament (Visudyne®) in die Vene, seinem Körpergewicht entsprechend, gespritzt. Es reichert sich in den krankhaften Gefäßen des Angioms an und erst durch ein Laserlicht reagiert das Medikament und führt zu einem Verschluss des krankhaften Gefäßes (Photothrombose) und damit zur Zerstörung des Gefäßtumors mit anschließender Narbenbildung. Die PDT kann und muss manchmal mehrfach eingesetzt werden, um den erwünschten Erfolg

zu erzielen. Die PDT kann bei vorbehandelten Augen zu unerwünschten Reaktionen (z. B. Exsudationen) führen.

Bisherige „Pilot-Studien“ und Fallberichte zeigen, dass die PDT einen positiven Effekt neben der Inaktivierung des retinalen Angioms auf die Sehstärke und auf die Rückbildung von Exsudationen hat. Allerdings liegen bisher keine prospektiven Studien vor. Der Einsatz der PDT wird meist individuell abhängig vom Augenbefund des Patienten entschieden und muss bei der Krankenkasse beantragt werden.

Anti-VEGF Therapie

Die Anwendung von anti-VEGF Medikamenten (Lucentis®, Avastin® oder Mucagen®) in der Behandlung von retinalen Gefäßtumoren ist relativ neu. In der Annahme, dass durch eine Blockade von Gefäßzellrezeptoren ein Stillstand des Gefäßwachstums dieser Tumore und Rückgang sekundärer Komplikationen herbeigeführt werden kann, hat sich nicht eindeutig bestätigt. Bisher wurden diese Medikamente in der Behandlung der altersbedingten feuchten Makuladegeneration (AMD) erfolgreich angewandt und sind für diese auch zugelassen.

Diese Medikamente können sowohl intravitreal (in den Glaskörper) oder systemisch verabreicht werden. Die bisherigen Veröffentlichungen zeigen ermutigende Resultate insbesondere bei systemischer Behandlung mit anti-VEGF Medikamenten. Eine systematische prospektive Studie existiert derzeit nicht. Bis zur Zulassung des Medikamentes in der Behandlung von kapillären retinalen Angiomen wird das anti-VEGF Medikament „off-label“ angewandt und darf nur mit eindeutiger Zustimmung des Patienten gegeben werden.

von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung März 2010

Beitrag: Augenveränderungen

PD Dr. Kreusel, Berlin und Prof. Dr. Agostini, Freiburg

Zusammenfassung

Angiomatosis retinae bezeichnet Gefäßtumoren der Netzhaut, sogenannte kapilläre retinale Angiome. Diese bilden häufig die erste klinische Erscheinung der VHL-Erkrankung und treten bei der Mehrzahl der Betroffenen im Laufe des Lebens auf. Da kapilläre retinale Angiome meistens langsam wachsen und erst spät Symptome wie Sehverschlechterung oder Gesichtsfeldausfall verursachen, können sie durch regelmäßige augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig entdeckt und häufig ohne Nachteil für das Sehvermögen behandelt werden. Die Standardtherapie für kleinere Tumoren der mittleren und äußeren Netzhautbereiche ist die Laserbehandlung. Für größere oder komplizierte Angiome bzw. Angiome im Bereich des Sehnervenkopfes stehen verschiedene weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Allgemeines

Im Rahmen eines VHL-Syndroms treten kapilläre retinale Angiome (andere Bezeichnungen: retinale Hämangiolastome, Angiomatosis retinae, von Hippel-Tumoren) auf. Diese gutartigen Tumoren bilden sich aus Gefäßzellen der Netzhaut des Auges. Retinale Angiome weisen in ihrer Feinstruktur eine große Ähnlichkeit zu Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems auf. Die Angiome bilden sich häufig im Außenbereich (Peripherie) der Netzhaut (peripheres Angiom), seltener am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom). Die Behandlung durch den Augenarzt richtet sich nach der Lokalisation des Angioms.

Das periphere retinale Angiom kann vom Augenarzt meistens anhand seines typischen Aussehens erkannt werden. Ein größeres Angiom sieht in der Regel aus wie eine orangerote Kugel, die von stark erweiterten und geschlängelten Blutgefäßen versorgt wird (Abb. 2).

Kleine Angiome können zunächst wie ein kleiner runder Blutfleck aussehen, ohne dass die zu- und abführenden Gefäße besonders auffallen. Die aus einem grösseren Angiom austretende Flüssigkeit kann sich unter der Netzhaut ansammeln und eine Netzhautablösung verursachen (seröse Amotio). Auch kann die Flüssigkeit unter der Netzhaut wandern und dann eine Netzhautschwellung (Ödem) oder Fettablagerungen (Lipidexsudate) bilden. Geschieht dies an der Stelle des schärfsten Sehens (Makulaödem), vermindert sich die Sehschärfe oder es treten verzerrte Seheindrücke auf. Neben der Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut kann es auch zur Ausbildung von Membranen auf der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum kommen, welche den Befund zusätzlich komplizieren.

Ein weniger typisches Erscheinungsbild zeigt das Angiom auf oder unmittelbar neben dem Sehnervenkopf (juxtapapillär) (Abb. 3). Durch die Nähe des Sehnervenkopfes zur Stelle des schärfsten Sehens kann ein Flüssigkeitsaustritt aus einem juxtapapillären Angiom früh zur Ansammlung von Gewebwasser in der Netzhautmitte und damit zur Sehverschlechterung führen.

Differentialdiagnostik

Retinale Angiome treten nicht nur im Rahmen eines VHL-Syndroms auf, sondern können auch bei sonst gesunden Personen vorliegen (sporadisches Angiom). In diesem Fall findet sich immer nur ein einzelnes Angiom. Sind mehr als ein Angiom am Augenhintergrund zu finden, ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines VHL-Syndroms groß; Zusatzuntersuchungen bei Internisten und Neurologen sowie eine Mutationsanalyse sind dann ratsam.

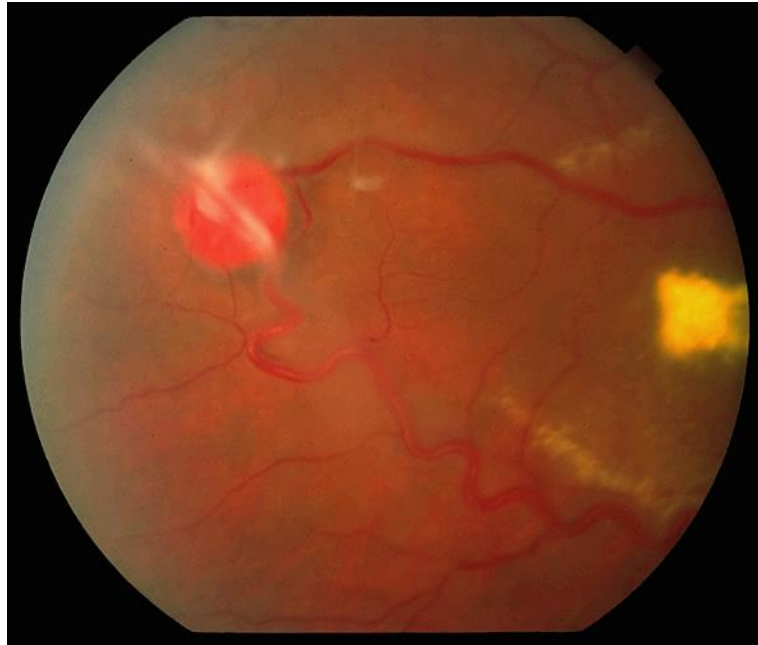


Abb. 2: Großes peripheres retinales Angiom mit ausgeprägt erweiterten und geschlängelten Gefäßen. An der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) die am rechten Bildrand zu sehen ist, hat das Angiom zu einer Ablagerung von gelblichen Fettstoffen (Lipiden) geführt, die eine Sehverschlechterung verursachen.

Vorsorgeuntersuchungen

Augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen sollten durch einen Augenarzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Untersuchung und Behandlung von VHL-Patienten hat, da gerade die Entdeckung kleiner Angiome durch Übung erleichtert wird. Voraussetzung für eine gründliche Untersuchung der Netzhaut ist das Weitstellen der Pupille (Mydriasis) durch pupillenerweiternde Augentropfen. Die Pupillenerweiterung hält etwa 3 bis 4 Stunden an, in dieser Zeit besteht Lese- und Fahruntüchtigkeit. Die Netzhautuntersuchung (Funduskopie) kann dann durch ein Kontaktglas, welches auf die zuvor betäubte Hornhaut aufgesetzt wird, oder durch die „indirekte Funduskopie“ erfolgen. Bei letzterer hält der Untersucher am ausgestreckten Arm eine Lupe vor das Auge des Patienten und schaut mit Hilfe einer Untersuchungsbrille oder der Spaltlampe in das Auge hinein. Die Untersuchungen sollten spätestens mit dem Einschulungsalter beginnen und jährlich wiederholt werden. Größere Abstände sind unzweckmäßig, da die augenärztliche Untersuchung einfach, gefahrlos und preiswert ist. Auch andere Augenerkrankungen, die häufiger als die Angiomatosis retinae sind, werden somit früh erkannt und können behandelt werden. Eine Vergrößerung der Intervalle oder völliges Einstellen der Untersuchung im Alter ist nicht zu empfehlen, da sich bei einer kleinen Zahl Patienten auch noch im höheren Alter neue Angiome bilden. Bei verdächtigen Befunden oder nach Behandlungen werden selbstverständlich kurzfristigere Kontrollen festgelegt. Die Diagnose retinaler Angiome erfordert manchmal die Durchführung einer Fluoreszein-Angiografie (FAG). Dabei wird der Farbstoff Fluoreszein in eine Vene gespritzt um dann in alle Blutgefäße des Körpers, also auch in die retinalen Angiome, verteilt zu werden. Mit einem Spezialfilter können die Angiome dann fotografiert und besonders deutlich sichtbar gemacht werden.

Häufigkeit

Ein Angiom der Netzhaut ist bei vielen Menschen mit VHL-Syndrom das erste wahrgenommene Zeichen der Erkrankung. Zum Teil ist dies dadurch bedingt, dass ein retinales Angiom schon erhebliche Beschwerden machen kann, wenn es nur wenig größer als einen Millimeter ist, während andere VHL-Veränderungen wie z.B. Kleinhirn- oder Rückenmarkshämangioblastome dieser Größe noch nicht einmal sicher mit der Kernspintomographie nachweisbar sind, geschweige denn irgendwelche Ausfälle verursachen. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens retinaler Angiome kann innerhalb einer betroffenen Familie sehr unterschiedlich sein. Erstmals entdeckt werden sie am häufigsten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Angiome der Netzhaut können jedoch schon beim Kleinkind auftreten.

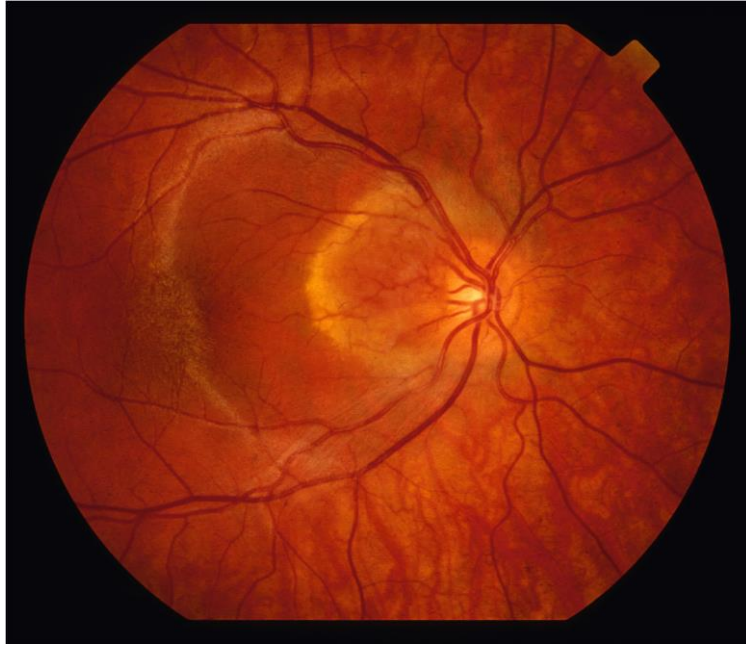


Abb. 3: Am Rande des Sehnervenkopfes gelegenes (juxtapapilläres) Angiom. Durch einen Flüssigkeitsaustritt aus dem Angiom ist es zu einer Schwellung der Netzhautmitte (Makulaödem) und dadurch zu einer Sehverschlechterung gekommen.

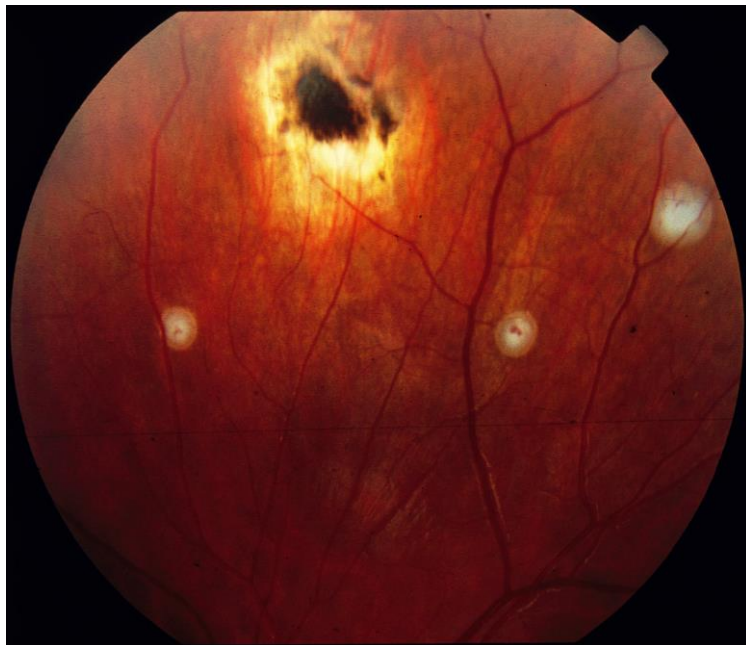


Abb. 4: Augenhintergrund unmittelbar nach Laserung dreier kleiner Angiome. Die Lasereffekte erscheinen zunächst weißlich bis sich nach etwa 14 Tagen eine pigmentierte Narbe ausbildet wie sie im oberen Bildbereich zu erkennen ist.

Therapie

Das häufigste Problem bei großen oder sehr zentral gelegenen Tumoren ist die schleichend einsetzende und schmerzlose Sehverschlechterung; der Patient sieht auf dem betroffenen Auge „nebelig“. Seltener ist der Ausfall des peripheren Gesichtsfeldes durch eine Netzhautablösung das erste Symptom eines Angioms. Da Angiome nur langsam wachsen, steht in der Regel ein längerer Zeitraum zur Verfügung, um ein Angiom durch eine Routineuntersuchung schon dann zu entdecken, wenn es noch klein ist und keine Beschwerden macht. Zwar gibt es Angiome, die nachweislich über einen langen

Zeitraum nicht wachsen und also auch keine Probleme verursachen, aber für die Mehrzahl der Angiome ist davon auszugehen, dass ein Wachstum erfolgen wird. Daher ist eine sofortige Behandlung eines neu entdeckten Angioms anzustreben. Ausgenommen hiervon sind Angiome am Sehnervenkopf und unter Umständen auch die sehr seltenen Angiome an der Stelle des schärfsten Sehens.

Die Standardtherapie für kleine periphere Angiome ist die Laserbehandlung (Laserkoagulation). Dabei wird durch einen Laserstrahl ein Wärmeeffekt im Bereich des Angioms erzeugt und dieses zerstört. An der Stelle des Angioms bildet sich dann eine Narbe welche das Sehen in der Regel nicht stört. Während bei kleinen Angiomen in der Regel eine einmalige Laserbehandlung für eine vollständige Vernarbung ausreichend ist, können bei größeren Angiomen mehrere Laserbehandlungen erforderlich sein. Eine wichtige Voraussetzung für die Entdeckung kleiner, peripherer Angiome ist - wie zuvor besprochen - die regelmäßige Voruntersuchung durch einen mit dem Krankheitsbild vertrauten Augenarzt.

Ist ein Angiom für eine Laserbehandlung zu groß, kann eine Kältebehandlung (Kryotherapie) oder eine Rutheniumapplikatorbestrahlung sinnvoll sein. Ein Rutheniumapplikator ist ein radioaktiv beschichtetes Metallplättchen von der Größe einer Münze. Dieses wird an der Stelle des Angioms auf den Augapfel aufgebracht, dort für einige Tage belassen und bewirkt eine Bestrahlung des Angioms unter Schonung anderer Strukturen des Auges. In den folgenden Wochen und Monaten kommt es dann zu einer langsamen Vernarbung des Angioms. Die Rutheniumapplikatorbestrahlung ist komplikationsärmer und effektiver bei der Behandlung größerer peripherer Angiome als die Laser- oder Kryotherapie, steht aber nur in wenigen spezialisierten Zentren (Essen, Berlin) zur Verfügung.

Im Falle des Vorliegens oder Eintretens einer Netzhautablösung, bei Sehverschlechterung durch ein Häutchen (Membran) auf der Netzhautoberfläche oder bei einer Glaskörperblutung kann eine Operation mit Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) erforderlich sein. Mit diesem Verfahren kann direkt an der Netzhautoberfläche operiert werden, um Membranen von der Netzhaut zu entfernen oder auch Flüssigkeit unter der Netzhaut abzusaugen. Abschließend kann ein Ersatz des Glaskörpers durch Silikonöl erforderlich werden, welches die Netzhaut dauerhaft an der Unterlage hält und so eine erneute Netzhautablösung verhindert. Eine Vitrektomie wird nur bei schwierigen Fällen einer Angiomatosis retinae durchgeführt, sie kann in solchen Fällen das Sehvermögen stabilisieren und eine Erblindung verhindern.

Eine Sonderstellung nimmt das Angiom am Sehnervenkopf ein (juxtapapilläres Angiom). Durch seine Lage gestaltet sich die Behandlung schwierig, denn es besteht bei jeder Behandlungsart immer auch ein Risiko den Sehnerven zu schädigen und dadurch eine Sehverschlechterung und Gesichtsfeldausfälle zu verursachen. Juxtapapilläre Angiome werden erst dann behandelt, wenn sie Beschwerden verursachen. Es gibt vielfältige Vorschläge zur Behandlung dieser Angiome, so z.B. die Laserbehandlung, die photodynamische Therapie (PDT; eine Behandlung mittels eines lichtempfindlichen Medikaments welches als Infusion verabreicht wird, sich im Angiom anreichert und dann durch einen Laserstrahl aktiviert wird), die Vitrektomie oder die Protonenbestrahlung (Bestrahlung mit einem Teilchenstrahl von außen), ohne dass man eine generelle Empfehlung abgeben könnte. Behandlungsansätze mit Medikamenten, die das Gefäßwachstum hemmen und in das Auge oder als Infusion gegeben werden, sind bisher Einzelfällen ohne andere Therapiemöglichkeit vorbehalten und ersetzen die etablierten Behandlungsmöglichkeiten nicht.

Bei der Wahl des Therapieverfahrens ist die Erfahrung des Behandlers entscheidend und die Behandlung sowohl juxtapapillärer als auch größerer peripherer Angiome sollte Augenärzten vorbehalten bleiben, die Erfahrungen mit einer größeren Anzahl VHL-Patienten haben. Bei Einhaltung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen und frühzeitiger Behandlung neuer Angiome lässt sich eine schwerwiegende Sehverschlechterung durch die Angiomatosis retinae meistens verhindern.

Literatur

1. Salazar FG, Lamiell JM. Early identification of retinal angiomas in a large kindred von Hippel-Lindau disease. *Am J Ophthalmol.* 1980 Apr;89(4):540-5
2. Karsdorp N, Elderson A, Wittebol-Post D, Hene RJ, Vos J, Feldberg MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: new strategies in early detection and treatment. *Am J Med.* 1994 Aug;97(2):158-68
3. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, Wessing A, Foerster MH. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology.* 1998 Aug;105(8):1386-92
4. Webster AR, Maher ER, Moore AT. Clinical characteristics of ocular angiomatosis in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch Ophthalmol.* 1999 Mar;117(3):371-8
5. Junker B, Schmidt D, Agostini HAT. Angiomatosis retinae. *Ophthalmologie* 2007; 104: 107-113

VHL-Rundbrief Nov./2009; Heft 4; Jahrgang 10
Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2009
Vortrag Herr PD Dr. K.-M. Kreuzel, Augenzentrum DRK-Kliniken Berlin
Thema: Kontrolle und Behandlung retinaler Angiome

Im Rahmen eines VHL treten kapilläre retinale Angiome in der Netzhaut des Auges auf (andere Bezeichnungen: retinales Hämangioblastom, „Angiomatosis retinae“, „von Hippel-Tumor“). Es handelt sich um gutartige Tumoren, die sich aus Gefäßzellen bilden und in ihrer Struktur eine Ähnlichkeit zu Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems aufweisen. Kapilläre retinale Angiome können in der Netzhautperipherie (peripheres Angiom) oder am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom) auftreten.

Periphere Angiome finden sich überwiegend in den äußeren Bereichen der Netzhaut, an der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) treten sie hingegen selten auf. Periphere Angiome können vom Augenarzt anhand ihres Aussehens meistens leicht erkannt werden. Ein größeres Angiom sieht oft aus wie eine orange-rote Kugel, die von stark erweiterten und geschlängelten Blutgefäßen versorgt wird. Kleine Angiome hingegen sehen zunächst aus wie ein kleiner runder Blutfleck. Die aus einem Angiom austretende Flüssigkeit kann sich unter der Netzhaut ansammeln und eine Netzhautablösung verursachen. Auch kann die Flüssigkeit eine Netzhautschwellung (Ödem) oder Fettablagerungen (Lipidexsudate) in der Makula bilden und dadurch zu einer Sehverschlechterung führen. Bei Fortschreiten der Erkrankung kann es auch zur Ausbildung von Membranen auf der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum kommen, welche den Befund zusätzlich komplizieren. Ein weniger typisches Erscheinungsbild zeigt das retinale Angiom am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom). Diese kann bei einem Flüssigkeitsaustritt ebenfalls zur Ausbildung eines Makulaödems und damit zur Sehverschlechterung führen.

Retinale Angiome treten nicht nur im Rahmen eines VHL auf sondern können auch bei sonst gesunden Personen vorliegen. Dieser Fall eines dann sporadisch genannten Angioms ist jedoch seltener als das Auftreten bei VHL, auch findet sich bei sporadischem Auftreten immer nur ein einzelnes Angiom. Bei VHL-Patienten finden sich im Gegensatz dazu oft schon bei der Diagnose mehr als ein Angiom oder es treten im weiteren Verlauf neue Angiome auf.

Der Zeitpunkt des Auftretens retinaler Angiome beim VHL kann sehr unterschiedlich sein. Der häufigste Zeitraum für die erstmalige Diagnose retinaler Angiome ist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Das retinale Angiome ist häufig die erste feststellbare Veränderung eines VHL. Das häufigste Symptom ist die schleichend und schmerzlos einsetzende Sehverschlechterung, seltener ist es der Ausfall des peripheren Gesichtsfelds durch eine Netzhautablösung. Eine Sehverschlechterung tritt in der Regel allerdings erst bei größeren Angiomen auf. Da Angiome nur langsam wachsen bedeutet das, dass in der Regel ein langer Zeitraum zur Verfügung steht um ein Angiom durch eine Routineuntersuchung zu entdecken bevor es Symptome macht. Eine sofortige Behandlung eines neu entdeckten Angioms ist anzustreben. Ausgenommen hiervon sind Angiome am Sehnervenkopf und unter Umständen auch die seltenen Angiome in der Makula.

Die Standardtherapie für kleine Angiome ist die Laserkoagulation. Dabei wird ein Wärmeeffekt im Bereich des Angiomes erzeugt und dieses wird in eine Narbe umgewandelt. Diese Narbe stört das Sehen in der Regel nicht, da sich die meisten Angiome in den Außenbereichen der Netzhaut befinden. Sollte ein Angiom für eine Laserbehandlung zu groß sein, kann eine Therapie durch eine Kältebehandlung (Kryotherapie) oder ein Rutheniumapplikator sinnvoll sein. Bei letzterem handelt es sich um ein radioaktiv beschichtetes Metallplättchen, welches an der Stelle des Angioms vorübergehend auf den Augapfel aufgebracht und für einige Tage belassen wird. In der Folge kommt es zur langsamen Umwandlung des Angioms in eine Narbe. Eine Komplikation nach der Behandlung größerer Angiome ist die Netzhautablösung, die sich entweder von selber wieder zurückbilden kann, oder manchmal auch weitere Operationen erfordert. Die Rutheniumapplikatorbestrahlung ist komplikationsärmer und effektiver bei der Behandlung großer Angiome als die Laser- oder Kryotherapie, steht aber nur in wenigen spezialisierten Zentren (Essen, Berlin-Steglitz) zur Verfügung. Im Falle einer Netzhautablösung,

bei einer Membranbildung oder bei einer Glaskörperblutung kann eine Vitrektomie (Entfernung des Glaskörpers) erforderlich sein. Eine Vitrektomie ist eine Operation, die bei schwierigen Fällen einer Angiomatosis retinae durchgeführt wird, sie kann zu einer dauerhaften Stabilisierung des Sehvermögens führen und eine Erblindung verhindern.

Eine Sonderstellung nimmt das Angiom am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom) ein. Die Behandlung ist hier schwierig, denn es besteht immer auch ein Risiko den Sehnerven zu schädigen und dadurch eine Sehverschlechterung und Gesichtsfeldausfälle zu verursachen. Im Allgemeinen werden juxtapapilläre Angiome erst dann behandelt wenn sie Symptome verursachen. Es gibt vielfältige Vorschläge zur Behandlung dieser Angiome wie die Laserbehandlung, die Vitrektomie oder die Protonenbestrahlung, ohne dass man eine generelle Empfehlung für die Behandlung dieser speziellen Angiome abgeben könnte.

Periphere Angiome können bei VHL-Patienten, regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen vorausgesetzt, früh entdeckt und durch eine einfache Laserkoagulation behandelt werden. Die Vorsorgeuntersuchungen sollten durch einen Augenarzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Untersuchung und Behandlung von VHL- Patienten hat, da gerade die Entdeckung kleiner Angiome viel Übung erfordert. Voraussetzung für eine gründliche Untersuchung der Netzhaut ist das Weitstellen der Pupille durch pupillenerweiternde Augentropfen. Die Netzhautuntersuchung oder „Funduskopie“ kann dann durch ein Kontaktglas oder durch die indirekte Funduskopie erfolgen. Vorsorgeuntersuchungen sollten jährlich erfolgen und zum Zeitpunkt der Einschulung begonnen werden. Größere Abstände sind unzureichend, da die ophthalmologische Untersuchung einfach, gefahrlos und preiswert ist, auch andere mögliche Augenerkrankungen mit erkannt werden können und es erfahrungsgemäß nicht immer leicht ist zu behalten, in welchem Jahr die letzte Augenuntersuchung war. Eine Vergrößerung der Intervalle oder völliges Einstellen der Untersuchung im Alter ist nicht zu empfehlen, da sich bei einer kleinen Zahl Patienten auch noch im höheren Alter nachweislich neue Angiome gebildet haben. Bei verdächtigen Befunden oder nach Behandlungen werden selbstverständlich kurzfristigere Kontrollen festgelegt.

VHL-Rundbrief Mai/2008; Heft 2; Jahrgang 9

Angiomatosis retinae

von Prof. Dr. Dieter Schmidt und Dr. Hansjürgen Agostini, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Eine Angiomatosis retinae (Erkrankung mit Gefäßtumoren der Netzhaut) tritt sporadisch (ohne zusätzliche Organbeteiligung) oder beim von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) auf.

Wesentliche Beschreibungen retinaler Hämangioblastome durch Eugen von Hippel erfolgten in der Zeit von 1895 bis 1911. Er prägte den Begriff "Angiomatosis retinae" als einheitliches, abgegrenztes Krankheitsbild. E. v Hippel beschrieb ausführlich den klinischen Befund seiner Patienten und wies auf das Tumorwachstum mit späterem Sekundärglaukom (erhöhter Augendruck, der sekundär, also durch die Gefäßtumore entsteht und unbehandelt schleichend zur Sehminderung bis zur Erblindung führen kann) und Erblindung hin. Die histologischen (feingeweblichen, mikroskopischen) Untersuchungen zeigten, dass es sich bei den *retinalen* (netzhautbedingten) und den *zerebellären* (kleinhirnbedingten) Tumoren um gleichartige Veränderungen handelt, die als Hämangioblastome (Blutgefäßtumore) aufgefasst werden.

Zu den Minimalkriterien des Syndroms gehören ein Merkmal des VHL eines Indexpatienten (der erkrankten Person) und zusätzlich eines Verwandten ersten Grades mit einer typischen Läsion (Schädigung) des VHL.

Bereits im Kindesalter können retinale Hämangioblastome auftreten, vor dem 10. Lebensjahr bei etwa 5% der Patienten. Die meisten Patienten mit Angiomatosis retinae erkranken im Alter zwischen 10 und 40 Jahren.

Im allgemeinen wird die Krankheit bis zum 30. Lebensjahr manifest.

Durch eine DNA-basierte (genetische Untersuchung der Desoxyribonukleinsäure aus dem Blut nachzuweisen) Diagnostik kann das relative Risiko eines asymptomatischen Verwandten (einer Person, die keine Sehbeschwerden hat) eines Genträgers schon früh nachgewiesen werden.

Kleine retinale Hämangioblastome der äußeren Anteile der Netzhaut werden mit Photokoagulation (durch Lichtstrahlen mit dem Laser), große Tumore eher mit Kryokoagulation (durch Vereisung) behandelt. Als zusätzliche neuere Methoden wurden Protonentherapie (Strahlenbehandlung), Ruthenium-Bestrahlung (schwache Strahlenbehandlung mit radioaktiver Substanz), Glaskörperausschneidung (Vitrektomie), Photodynamische Therapie (PDT) (Laserbestrahlung nach vorheriger Farbstoffinjektion), transpupillare Thermotherapie (Wärmebehandlung durch die Pupille) und systemische oder lokale Therapie zur Inhibition (Hemmung) des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) (in den Glaskörper des Auges zu injizierende Substanzen zur Hemmung der Gefäßwucherungen der Netzhaut) angegeben. Die seit mehr als 20 Jahren bestehende interdisziplinäre (Zusammenarbeit mehrerer Spezialisten unterschiedlicher Fachrichtungen) Freiburger VHL-Studie hat gezeigt, dass eine umfangreiche Familienuntersuchung zur Früherkennung der Erkrankung erforderlich ist.

Wird ein Gen-Träger ermittelt, so sind in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen der multiplen und rezidivierend (wiederholt erneut entstehenden) auftretenden Tumore erforderlich.

Frühzeitige Familienuntersuchung erforderlich

Eine umfassende Familienvorsorgeuntersuchung ist bei allen Patienten mit einem kapillären (aus winzigen Blutgefäßen bestehenden) Hämangioblastom der Retina zu fordern, da mit einer einfachen Untersuchung mit dem Kontaktglas oder auch modernen bildgebenden Verfahren (Computertumogramm oder Kernspintomogramm) Tumore frühzeitig erkannt werden können. Kleine Tumore sind im allgemeinen günstig zu behandeln.

Angiomatosis retinae als häufige Erkrankung

Neumann & Wiestler stellten bei 86% der in Freiburg behandelten Patienten mit VHL eine Angiomatosis retinae, bei 19% ein Hämangioblastom des Zentralnervensystems und bei 19% ein Phäochromozytom (Tumore der Nebenniere) fest.

Juxtapapilläre Hämangioblastome bei VHL

Frühe Sehstörungen bei Patienten mit VHL

McCabe und Mitarbeiter fanden, dass Sehstörungen bei 23 Patienten mit juxtapapillären (neben oder auf dem Sehnervenkopf) Hämangioblastomen bei VHL häufiger in frühem Alter auftraten (durchschnittlich im Alter von 20 Jahren) im Vergleich zu 45 Patienten mit Hämangioblastomen ohne VHL. Bei den letzteren betrug das durchschnittliche Alter *44 Jahre*. Exsudate (Wasseransammlungen mit Eiweiß- und Fettablagerungen) der Netzhautmitte führen frühzeitig zur Sehverschlechterung (**Garcia-Arumí und Mitarbeiter**).

Häufigkeit der juxtapapillären Hämangioblastome bei Patienten mit VHL

Webster et al. fanden juxtapapilläre Hämangioblastome bei 26 (14,8%) von 175 *Genträgern* oder 29 (8,3%) von 350 Augen.

Solitäre oder multiple Hämangioblastome

Multiple (zahlreiche) retinale Hämangioblastome unter Patienten mit Angiomatosis retinae sind diagnoseweisend für ein VHL. **Schmidt und Mitarbeiter** fanden bei 69 Patienten mit 152 Hämangioblastomen, dass bei 35% der Patienten nur *ein* Hämangioblastom pro Auge vorhanden war. Zwei Tumore pro Auge zeigten sich bei 27%, drei und mehr Hämangioblastome bei 19% der Patienten.

Moderne Therapieverfahren

Die Photo- und Kryokoagulationen sind die am besten etablierten (eingeführten) Verfahren zur Behandlung retinaler Hämangioblastome. Die Koagulationsbehandlungen retinaler Tumore der äußeren und mittleren Netzhautperipherie sind weiterhin zu empfehlen. Es wurde vorgeschlagen, kleine Tumoren (weniger als 0,8 Papillendurchmesser) mit Laser-*Photokoagulation* zu behandeln, größere Tumoren und sehr peripher gelegene Tumoren mit Vereisung (Kryokoagulation). Nach unserer Erfahrung kann eine Laserbehandlung von Hämangioblastomen in der Peripherie auch noch bei einer Tumorgöße von 1 bis 2 Papillendurchmessern erfolversprechend sein, jedoch sind häufige Sitzungen in etwa vierwöchigen Abständen hierbei erforderlich, deshalb wird bei dieser Tumorgöße in der Netzhautperipherie eine Vereisung als günstiger angesehen. Bei größeren Tumoren wird aufgrund langjähriger Erfahrungen durch Bornfeld und Kreuzel die Brachytherapie (Behandlung mit radioaktiven Substanzen) mit Beta-Applikatoren (Ruthenium) empfohlen. Zusätzliche moderne Verfahren wie die Therapie mit SU5416 zur Hemmung der VEGF-Rezeptoren (Medikamenten, die Botenstoffe binden), die Injektion von Antikörpern oder Antikörperfragmente gegen Wachstumsfaktoren in das Auge oder die Photodynamische Therapie (PDT) wurden bisher nur an wenigen Patienten ausgeführt. Die PDT weist gegenüber der Laser- oder Vereisungsbehandlung bei kleineren Tumoren keinen wesentlichen Vorteil auf.

Schwierig zu behandeln sind Patienten mit juxtapapillären Tumoren und großen retinalen Hämangioblastomen sowie mit bereits aufgetretenen Sekundärveränderungen der Netzhaut, insbesondere mit Makulaschäden (Schäden der Stelle des schärfsten Sehens der Netzhaut, auch „gelber Fleck“ genannt) oder mit Netzhautablösung (Amotio retinae). Bei diesen schweren retinalen (die Netzhaut betreffend) Befunden sind *kombinierte* Verfahren zu empfehlen, beispielsweise eine Glaskörperausschneidung (Vitrektomie) mit einer Endolaserkoagulation (Laserbehandlung nach einer Vitrektomie während der Operation) des Tumors. Auch eine Vitrektomie mit Diathermiekoagulation (Behandlung mit einer erhitzten Nadel während der Operation) unter Sicht des Tumors könnte hilfreich sein. Auch die Protonentherapie bietet sich bei juxtapapillären Tumoren an. Die Behandlung mit Medikamenten, die Botenstoffe binden, um Wachstum zu reduzieren, ist in Einzelfällen erfolgreich gewesen.

VHL-Rundbrief Nov./2005; Heft 4; Jahrgang 6
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Dresden 2005
Vortrag Herr PD Dr. Kreusel, Berlin
Thema: Kontrolle und Behandlung von retinalen Hämangiomen

Allgemein

Retinale Hämangiome sind oft die ersten Tumoren bei VHL Betroffenen. Über die Hälfte der Betroffenen bekommen sie im Laufe ihres Lebens. Dank der Kontrolluntersuchungen sowie der verbesserten Diagnostik kann heute gesagt werden, dass die Lebenserwartung von VHL Patienten im Vergleich zur normalen Bevölkerung nicht geringer ist.

Der hintere Augenabschnitt besteht aus der Netzhaut, dem Sehnervenkopf (Papille) sowie der Stelle des schärfsten Sehens (Makula). Retinale Angiome treten häufig zwischen dem 2. und 4. Lebensjahrzehnt auf. Es kann aber auch jedes andere Lebensalter betroffen sein, d.h. auch kleine Kinder sowie ältere Betroffene können daran erkranken. Deshalb sollten die Kontrolluntersuchung ein Leben lang ab dem 5. Lebensjahr jährlich durchgeführt werden.

Beim retinalen Angiom handelt es sich um einen Gefäßtumor. Oftmals ist das Gefäßnetz dieses Tumors „undicht“. Er verliert dann Flüssigkeit und Fette, die oft zur Stelle des schärfsten Sehens wandern und sich dort ablagern, obwohl der Tumor sich an der Peripherie (Außenbereich) der Netzhaut befindet. Diese Ablagerungen können dann zur Sehverschlechterung und/oder zur Netzhautablösung führen.

Die meisten retinalen Angiome treten in der Peripherie der Netzhaut auf und eher selten an der Papille bzw. der Makula. Die Tumoren in der Peripherie lassen sich sehr gut behandeln, sie frühzeitig zu entdecken erfordert hingegen viel Erfahrung und ist daher oft das eigentliche Problem.

Nicht wenige Betroffene sind auf einem Auge blind. Dies ist u.a. damit zu erklären, dass die Augen oftmals als erstes betroffen sind und die Diagnose VHL zu dem Zeitpunkt noch nicht gestellt war und somit keine Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt wurden. Eine Untersuchung belegt, dass das Risiko auf einem Auge zu erblinden ganz entscheidend davon abhängt, ob Beschwerden (Symptome) vorlagen oder nicht. Wird im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung ein asymptomatischer Tumor entdeckt, beträgt das Risiko auf dem Auge zu erblinden weniger als 5 Prozent. Das Risiko der Erblindung steigt hingegen bei einem Tumor, der bereits Symptome verursacht auf über 50 Prozent an.

Vorsorgeuntersuchung

Dr. Kreusel betonte, dass das Ziel der Kontrolluntersuchungen ist, Tumoren zu entdecken bevor sie Symptome machen.

Ab dem Alter von 5 Jahren sollte die Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden. Sogar Säuglinge können, ohne Narkose, einfach untersucht werden.

Um den Augenhintergrund genau untersuchen zu können, muss die Pupille weit getropft werden. Der Patient ist dann für wenige Stunden fahrtüchtig. Die eigentliche Untersuchung des Augenhintergrundes sollte durch die **Indirekte Ophthalmoskopie** erfolgen. Dabei hält der untersuchende Augenarzt eine Lupe vor das Auge des Patienten und durch die Vergrößerung kann er den gesamten Augenhintergrund inklusive der Peripherie untersuchen. Alternativ kann die Untersuchung mittels eines Kontaktglas erfolgen, diese ist jedoch schwieriger in der Handhabung und deutlich unangenehmer für den Patienten.

Liegt ein unsicherer Befund vor, kann mit Hilfe der **Fluoreszenzangiographie** abgeklärt werden, ob tatsächlich ein Angiom vorliegt. Es handelt sich dabei um eine Farbstoffuntersuchung, mit deren Hilfe die Gefäße der Netzhaut genau dargestellt werden können. Es ist keine Kontrastmitteluntersuchung, allergische Reaktionen sind deutlich seltener als die auf Röntgenkontrastmittel.

Die Vorsorgeuntersuchung sollte jährlich erfolgen, bei komplizierten Fällen auch häufiger. Die Frage, ob in der Pubertät generell häufiger untersucht werden sollte, konnte Dr. Kreusel verneinen, dafür liegen statistisch keine Hinweise vor.

Dr. Kreusel berichtete anschließend von einer größeren Untersuchung, die von ihm in Berlin durchgeführt wurde. Ausgangspunkt der Untersuchung waren Patienten, bei denen VHL diagnostiziert worden war. Anschließend wurden die Geschwister und weitere Familienangehörige untersucht und ein Gentest durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass es in den Familien 23 Genträger gab, also Angehörige, die ebenfalls den genetischen Defekt haben, bei denen jedoch noch kein Tumor diagnostiziert worden war.

Bei diesen Genträgern wurde auch eine Vorsorgeuntersuchung durchgeführt, um Tumoren rechtzeitig behandeln zu können. Von den insgesamt 23 Genträgern wurden bei 11 schon bei der ersten Untersuchung ein Angiom entdeckt, die alle jedoch noch keine Symptome gemacht hatten. Bei den anderen 12 Genträgern wurden wiederholte Augenuntersuchung durchgeführt. Bei 5 sind im Laufe der Jahre Angiome gefunden worden. Insgesamt wurden innerhalb von 7 Jahren bei 16 von 23 Patienten retinale Angiome diagnostiziert. Diese Ergebnisse lassen laut Dr. Kreusel den Schluss zu, dass fast alle VHL Patienten retinale Angiome bekommen.

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Familienuntersuchung: Familienangehörige sollten einen Gentest machen lassen, denn bei den Genträgern besteht ein 50-prozentiges Risiko, dass bereits retinale Angiome vorliegen.

Behandlung:

Kleine und an der Peripherie gelegene Tumoren sollten mit Laser behandelt werden. Die **Laserkoagulation** funktioniert ähnlich einem Brennglas. Die durch die Laserbehandlung entstehende Vernarbung führt fast nie zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens. Bei unsachgemäßer Laserung kann es zu Problemen kommen, z.B. wenn der Tumor nur „umzingelt“ wird anstatt ihn auch direkt zu verbrennen oder wenn große Angiome gelasert werden.

Mittelgroße bis große Netzhaut-Angiome sollten mit einem **Rutheniumapplikator** behandelt werden. Es handelt sich dabei um ein radioaktives Plättchen, welches unter Narkose außen auf die Lederhaut angebracht wird. Es verbleibt einige Tage im Auge und bestrahlt den Tumor. Anschließend wird der Applikator wieder entfernt. Im Verlauf der nächsten Wochen wird durch die Bestrahlung der Tumor zerstört und es verbleibt eine Narbe. Gegenüber der Kryotherapie, bei der der Tumor mit Kälte behandelt wird, hat die Behandlung mit dem Applikator den Vorteil, dass das Risiko einer Netzhautablösung geringer ist. Die Behandlung mit dem Rutheniumapplikator ist nur in wenigen Zentren in Deutschland möglich, u.a. in Berlin–Steglitz und in Essen.

Mit der **Protonenbestrahlung** können Tumoren behandelt werden, die sich in der Nähe des Sehnervkopfes bzw. der Stelle des schärfsten Sehens befinden. Bei dieser sehr aufwendigen Behandlungsmethode werden dem Patienten vor der eigentlichen Bestrahlung 4 Clips auf die Lederhaut genäht. Mit Hilfe dieser Clips kann der Tumor dann genau lokalisiert werden. Es wird eine Gesichtsmaske sowie ein Beißholz angefertigt, damit sich der Patient bei der Bestrahlung nicht bewegen kann und der Protonenstrahl genau den Tumor trifft. Diese Behandlung ist in Deutschland nur in Berlin-Steglitz möglich. Das **Risiko** einer Netzhautablösung ist bei kleinen Tumoren sehr gering. Bei größeren Tumoren kann es vorkommen, dass der Tumor bei der Behandlung Flüssigkeiten absondert, die eine Sehverschlechterung bzw. eine Netzhautablösung verursachen können. Diese Ablagerungen werden jedoch in der Regel vom Körper im Verlaufe eines Jahres abgebaut, so dass es wieder zu einer Sehverbesserung kommt. Jedes Angiom sollte sofort behandelt werden, abwarten kann zu Komplikationen führen. Eine Ausnahme bilden jedoch Tumoren am Sehnervkopf, hier muss über eine Behandlung individuell entschieden werden.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Kontrollen jährlich durchgeführt werden sollten, auch bei bisher nicht erkrankten Genträgern. Die Standardtherapie ist die Laserung. Asymptomatische Angiome können fast immer erfolgreich gelasert werden. Bei größeren Angiomen gibt es verschiedene Therapiemöglichkeiten. Der Erfolg der Behandlung hängt hier aber sehr von der Erfahrung des behandelnden Arztes mit der VHL Erkrankung ab.

VHL-Rundbrief Nov./2004; Heft 4; Jahrgang 5

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Münster 2004

Vortrag Dr. Anastassiou, Oberarzt am Zentrum für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Essen

Thema: Behandlung von retinalen Hämangiomen bei Von Hippel - Lindau

Dr. Anastassiou ging in seinem Vortrag zunächst auf die therapeutische Überlegungen ein. Neben Lage, Größe und Anzahl der Angiome sind auch die mit dem Angiom einhergehenden möglichen Begleitsymptome Grundlage für die Entscheidung über die geeignete Therapie.

Lage: Angiome am bzw. auf dem Sehnervkopf sind sehr schwierig zu behandeln. Auch ein Tumor an der Makula, der Stelle des schärfsten Sehens, ist problematisch. Tumoren am Rand (Peripherie) der Netzhaut sind hingegen gut zu behandeln, hier sind Größe und Anzahl der Tumoren von größerer Bedeutung bei der Therapiewahl.

Größe: Angiome mit einer Größe von bis zu 1,5 - 2 Millimeter können mit einem Laser gut behandelt werden, für größere Tumoren gibt es andere Behandlungsmöglichkeiten.

Anzahl: Hat ein Patient mehrere Angiome, hängt die Therapiewahl davon ab, ob die Angiome dicht bei einander liegen, oder weiter von einander entfernt sich befinden.

Neben den eigentlichen Angiomen sind die damit einhergehenden Probleme häufig mitentscheidend für die Therapiewahl. Aus den Angiomen kann Flüssigkeit austreten oder es kommt zu Fettabsonderungen, die sich dann unter der Netzhaut sammeln, diese Flüssigkeit kann zur Netzhautablösung um das Angiom führen. Flüssigkeit kann sich auch – weg vom eigentlichen Tumor - unter der Netzhaut (Ödem) an der Stelle des schärfsten Sehens sammeln, was eine sofortige Verschlechterung der Sehschärfe zur Folge hat. Dieses sog. „zystoides Makulaödem“ ist eine Reaktion des Auges auf die krankhafte Netzhautgefäße. Schließlich kann es durch das Angiom zur Bildung von Membranen kommen, die an der Netzhaut ziehen und in den Glaskörper (ins Auge) gehen. Dieser Zug auf der Netzhaut kann zu verzerrtem Sehen oder Doppelbildern sowie ebenfalls zur Netzhautablösung führen.

Therapiemöglichkeiten:

Da die meisten Netzhautangiome in der Peripherie auftreten, ist die Behandlung mit dem **Laser** in den meisten Fällen die beste Therapiemöglichkeit. Der Vorläufer der **Laserkoagulation**, die Lichtkoagulation, wurde in den 50-er Jahren des letzten Jahrhunderts in Essen entwickelt und weltweit zum ersten Mal eingesetzt. Mit dem Laser wird der Tumor sowie die zuführenden und abfließenden Blutgefäße zerkocht und die Netzhaut vernarbt. Die Narbe führt zwar zu einer Minderung des Gesichtsfeldes, diese wird vom Patienten in der Regel aber überhaupt nicht wahrgenommen. Die Laserkoagulation ist nur bedingt geeignet, wenn die Angiome größer als 1,5 – 2 Millimeter sind oder sich mehrerer Angiome in unmittelbarer Nähe zueinander befinden. Der Behandlung mit dem Laser ist ein minimaler Eingriff, der ambulant durchgeführt werden kann und recht schmerzlos ist. Die Erfahrung mit dieser Behandlungsmethode ist sehr groß und mögliche Komplikationen sind bekannt.

Die **Kryotherapie (Kältekoagulation)** ist ein älteres Verfahren um Angiome zu behandeln, die durch Laser nicht in den Griff zu bekommen waren. Dabei wird der Augapfel an der Stelle, an der sich innen das Angiom befindet, von außen mittels einer Kältesonde auf etwa -80°C vereist. Diese Behandlung wird unter örtlicher Betäubung durchgeführt da sie sonst schmerzhaft sein kann. Bei der Kryotherapie wird viel Fläche um das Angiom mit zerstört. Der Effekt durch Kältetherapie ist in relativ kurzer Zeit sehr stark, dieses kann eine Sehverschlechterung zur Folge haben. Die Kältekoagulation wird in Essen nur noch sehr selten durchgeführt. Es besteht die Gefahr, dass das Angiom wieder kommt, denn durch die Kältebehandlung werden sie häufig inaktiviert aber nicht komplett zerstört.

Bestrahlung mit Rutheniumapplikatoren

Die Behandlung mit einem Rutheniumapplikator kann dann angezeigt sein, wenn das Angiom groß ist und sich weit weg vom Sehzentrum gelegen ist. Der Applikator ist ein radioaktiv beschichtetes Metallplättchen von der Größe einer 1 € Münze und wird dem Patienten auf den Augapfel genäht, genau

dort, wo sich der Tumor befindet. Je nach Größe des Tumors und der Strahlung verbleibt der Applikator in der Regel 2-3 Tage im Auge und wird dann wieder entfernt. Es sind also zwei kleinere Operationen notwendig. Die Strahlung bewirkt, dass das Angiom und die Gefäße im Verlauf von Wochen und Monaten zerstört wird, auf der Netzhaut verbleibt nur eine Narbe. Es ist eine sehr präzise Bestrahlung, so dass andere Strukturen des Auges geschont werden. Sollte schon vor der Bestrahlung die Netzhaut um das Angiom abgelöst sein, kann unter Umständen die Bestrahlung bewirken, dass sich die Netzhaut wieder anlegt. Im Vergleich zur Laser- oder Kryobehandlung ist die Bestrahlung mit dem Rutheniumapplikator bei größeren Angiomen komplikationsärmer und effektiver.

Bestrahlung mit Protonenbestrahlung

Angiome, die sich an der Makula oder dem Sehnervkopf befinden, sind sehr schwer behandelbar und werden in der Regel nur behandelt, wenn sie Symptome verursachen. Eine mögliche Behandlungsform ist die Bestrahlung mit Protonen. Sie hat im Vergleich zu anderen Bestrahlungsformen den Vorteil, dass die Strahlung außerhalb des bestrahlten Gebietes sehr gering ist und die umliegenden Strukturen wie Makula oder Sehnervkopf nicht oder nur im geringen Umfang geschädigt werden. Vor der eigentlichen Bestrahlung werden dem Patienten Clips auf dem Augapfel genäht, die eine exakte Bestrahlung des Tumors ermöglichen. Die Bestrahlung erfolgt in mehreren Sitzungen und dauert 2-3 Wochen. Sie kann in Europa nur in wenigen Zentren durchgeführt werden. Für deutsche Patienten stehen das Zyklotron in Berlin und in Nizza zu Verfügung.

Chirurgischer Eingriff bei Angiomen

Ein chirurgischer Eingriff kann dann erforderlich sein, wenn es zu einer Netzhautablösung gekommen ist, der Zug auf der Netzhaut durch Membrane zunimmt, es zu Blutungen in den Glaskörper gekommen ist oder ein Angiom sich auf dem Sehnervkopf befindet. Bei der sogenannten Vitrektomie wird der Glaskörper sowie mögliche Membrane entfernt. Gegebenenfalls wird vorhandene Flüssigkeit unter der Netzhaut abgesaugt und das Angiom behandelt. Der Glaskörper wird anschließend mit „Silikonöl“ verfüllt. Das „Silikonöl“ sorgt dafür, dass die Netzhaut angelegt bleibt. Bei der Vitrektomie handelt es sich um eine Hochrisikoperation, die nur dann durchgeführt wird, wenn die Ärzte keine andere Chance sehen und die Gefahr sehr groß ist die Sehkraft völlig zu verlieren.

Neue Behandlungsmethoden:

Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT ist ein relativ neue Behandlungsmethode, die bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) erfolgreich eingesetzt wird. Dabei wird dem Patienten ein Stoff injiziert, der durch einen Laser aktiviert wird. Dort, wo der Stoff aktiviert wird, kommt es zur Zerstörung der Gefäße und der Tumor schrumpft. Es entstehen keine Narben und somit keine Schädigung der Netzhaut.

Die guten Erfolge bei der AMD führten dazu, dass die PDT auch bei Aderhauthämangiomen angewandt wurde und auch dort ist sie erfolgreich.

In Essen wurde die PDT auch bei 4 VHL Betroffenen durchgeführt. Die Behandlung verursachte bei den Patienten zum Teil starke Absonderungen, da die Gefäßzellen auseinander brachen und Flüssigkeit austrat. Diese Reaktion war nach einigen Wochen reversibel. Durch eine erneute PDT Behandlung verringerten sich die Absonderungen und die Sehkraft stieg bei einem Patienten von 40 auf 80 Prozent. Eine PDT kommt jedoch nicht bei Angiomen am oder auf dem Sehnervkopf in Frage, da die Augenklinik in Essen befürchtet, dass bei der Aktivierung des Farbstoffs auch der Sehnervkopf durch den Laserspot geschädigt wird. Die PDT kann nach Meinung von Dr. Anastassiou eine Alternative zum Rutheniumapplikator bei peripheren bis mittelperipheren Tumoren sein. Bis lang gibt es keine wissenschaftliche Publikation über die Erfahrung mit der PDT bei retinalen Angiomen. Die Kosten von € 1500 pro Behandlung werden von der Krankenkasse nicht bezahlt.

Antikörpertherapie

Eine zukünftig weitere mögliche Behandlungsform kann die Antikörpertherapie sein. Bei dieser Therapie wird dem Patienten ein Medikament entweder als Infusion verabreicht oder ins Auge injiziert, das die Entstehung von neuen Gefäßen verhindert (Antiangiogenese).

Bei der klinischen Erprobung des Medikaments SU 5416 wurden auch Patienten mit retinalen Angiomen behandelt. In 2002 wurde ein erster Bericht publiziert. Dort wurde berichtet, dass sich die Seh-

schärfe durch die Gabe von SU 5416 gebessert hat, der Tumor jedoch unverändert groß blieb solange wie das Medikament verabreicht wurde. Über ähnliche Erfahrungen wurde in 2003 berichtet: das Sehen besserte sich, die Tumore blieben jedoch unverändert. Nach dem Abbruch der Therapie kam es wieder zur Sehverschlechterung. Die Sehverbesserung während der Therapie wird darauf zurückgeführt, dass durch die bessere Durchblutung die Flüssigkeitsansammlung an der Makula reduziert wird. Das bislang erprobte Medikament ist also in der Lage die Sehkraft zu steigern, kann aber den Tumor nicht zerstören, so dass nach Beendigung der Therapie die alten Probleme wieder auftreten.

In der sich anschließenden Diskussion berichtete Dr. Anastassiou, dass 20-30 Prozent der sogenannten Mikroangiome wieder von alleine – also ohne Therapie – sich zurückbilden. Trotzdem ist eine Laserkoagulation zu empfehlen, weil so mit minimalem Risiko die höchste Effektivität einer Behandlung zu erwarten ist. Das seit einigen Jahren verwandte „Silikonöl“ als intraokulare Tamponade nach einer Vitrektomie muss nicht unbedingt nach einer vorgegebenen Zeit entfernt werden.

VHL-Rundbrief Mai/2004; Heft 2; Jahrgang 5
Augenbeteiligung beim von Hippel-Lindau Syndrom
von Dr. K.M. Kreusel, Chefarzt für den Bereich des hinteren Augenabschnittes,
Augenklinik Berlin-Marzahn

Im Rahmen eines VHL treten sogenannte kapilläre retinale Angiome auf. Das sind gutartige Tumoren der Netzhaut des Auges die sich aus Gefäßzellen bilden und ein feines Gefäßgeflecht bilden, ähnlich den Kapillaren, den feinsten Blutgefäßen des Körpers. Andere Bezeichnungen für das kapilläre retinale Angiom sind „Angiomatosis retinae“ oder „von Hippel-Tumor“. Die letztere Bezeichnung rührt von dem deutschen Augenarzt Eugen von Hippel her, der von 1867 bis 1939 lebte und zuletzt in Göttingen als Professor für Augenheilkunde tätig war. Er beschrieb zwar nicht als erster diese Netzhauttumoren, lieferte aber eine sehr exakte Beschreibung der Netzhautveränderungen und prägte den Namen „Angiomatosis retinae“. Der schwedische Pathologe Arved Lindau (1892-1958) beschrieb 1926 die Hämangioblastome des Kleinhirns, stellte einen Zusammenhang mit den Augenveränderungen fest und erkannte so das Vorliegen einer Erkrankung des ganzen Körpers. Der Begriff „von Hippel-Lindau Syndrom“ setzte sich in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts durch.

Kapilläre retinale Angiome der Netzhaut treten grundsätzlich in zwei verschiedenen Formen auf, nämlich als Tumor der Netzhautperipherie (peripheres Angiom) oder als Tumor am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom).

Das periphere Angiom findet sich überwiegend in den äußeren Bereichen der Netzhaut. Diese Bereiche der Netzhaut spielen für die eigentliche Sehleistung keine entscheidende Rolle. Die infolge einer Behandlung peripherer Angiome verursachten Netzhautnarben werden vom Patienten in der Regel nicht wahrgenommen, allenfalls kommt es zu geringen Einschränkungen des äußeren Gesichtsfeldes. Im Bereich der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) sind Angiome glücklicherweise sehr selten. Eine Behandlung eines Angioms im Bereich der Makula kann zur merkbaren Einschränkung des Gesichtsfeldes oder auch zur Verminderung der Sehschärfe führen. Periphere Angiome können von einem in der Untersuchung von VHL-Patienten erfahrenen Augenarzt anhand ihres typischen Aussehens meistens leicht erkannt werden. Ein größeres Angiom sieht in der Regel aus wie eine orange-rote Kugel, die mehrere Millimeter groß werden kann und von stark erweiterten und geschlängelten Blutgefäßen versorgt wird. Kleine Angiome sehen oft aus wie ein kleiner runder Blutfleck, die zu- und abführenden Gefäße weisen oft noch keine Erweiterung und Schlängelung auf. Da aus einem retinalen Angiom Flüssigkeit austreten kann die sich dann unter der Netzhaut ansammelt, liegt bei größeren Angiomen nicht selten eine Netzhautablösung um das Angiom herum vor. Diese kann vom Patienten als Einschränkung des Gesichtsfeldes wahrgenommen werden. Auch kann die Flüssigkeit unter der Netzhaut wandern und sich dann, obwohl sich das Angiom weit weg von der Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhautperipherie befindet, in Form einer Netzhautschwellung (Ödem) oder von Fettablagerungen (Lipidexsudate) in der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) wieder finden. Dieses Makulaödem kann zu einer deutlichen Verminderung der Sehschärfe führen. Neben der Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut kann es auch zur Ausbildung von Membranen auf der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum kommen. Diese Membranen können eine Zugwirkung auf die Netzhaut ausüben und zusätzlich zur Ausbildung einer Netzhautablösung beitragen.

Ein weniger typisches Erscheinungsbild zeigt das Angiom wenn es sich nicht in der peripheren Netzhaut sondern an der Eintrittsstelle des Sehnerven bildet. Ein solches juxtapapilläres kapilläres retinale Angiom kann wie ein kleines Gefäßbüschel dem Sehnervenkopf („Opticus“) aufsitzen und von dort in den Glaskörperraum hineinragen, aber sich auch innerhalb der Netzhaut ausbreiten. Es zeigt oft unregelmäßigere Grenzen als das periphere Angiom und sichtbare zu- und abführende Gefäße fehlen. Durch die unmittelbare Nähe des Sehnervenkopfes zur Stelle des schärfsten Sehens kann ein Flüssigkeitsaustritt aus einem juxtapapillären Angiom schon früh zur Ausbildung eines Makulaödems und damit zur Sehverschlechterung führen. Bei beiden Angiomarten kann es, insbesondere bei größeren Angiomen, zu spontanen Blutungen aus dem Angiom in den Glaskörperraum kommen. Diese Glaskörperblutungen werden als plötzliche Sehverschlechterung bemerkt, die sich im Laufe von Tagen oder Wochen durch den Abbau des Blutes im Auge langsam bessert. Gelegentlich kann eine solche Blutung das erste Anzeichen für das Vorliegen eines Angioms sein.

Die Diagnose retinaler Angiome erfordert manchmal die Durchführung einer Fluoreszein-Angiografie (FAG). Dabei handelt es sich um eine Untersuchung mit Hilfe eines Farbstoffs, des Fluoreszeins.

Dieser Farbstoff besitzt die Eigenschaft, bei Beleuchtung durch Licht bestimmter Wellenlänge angeregt zu werden und dann selber zu leuchten, ähnlich weißer Kleidung, die mit Hilfe von „Schwarzlicht“ in Diskotheken zum „Leuchten“ gebracht wird. Dieses Fluoreszein wird in eine Vene gespritzt und verteilt sich dadurch in alle Blutgefäße des Körpers, also auch in die retinalen Angiome, die dadurch sehr deutlich sichtbar werden und sehr gut diagnostiziert und fotografiert werden können.

Retinale Angiome treten nicht nur im Rahmen eines VHL auf sondern können auch bei sonst gesunden Personen vorliegen. Dieser Fall eines dann sporadisch genannten Angioms ist jedoch seltener als das Auftreten bei VHL, auch findet sich bei sporadischem Auftreten immer nur ein einzelnes Angiom an einem Auge. Bei VHL-Patienten finden sich im Gegensatz dazu oft schon bei der Diagnose der Augenbeteiligung mehr als ein Angiom oder es treten im weiteren Verlauf neue Angiome auf. Auch wenn zunächst nur ein Angiom vorhanden ist, sollte vom Vorliegen eines VHL ausgegangen werden und dieses dann soweit möglich ausgeschlossen werden.

Für den Zeitpunkt des Auftretens retinaler Angiome beim VHL lassen sich keine festen Regeln aufstellen, da dieser sehr unterschiedlich sein kann. Der jüngste Patient, bei dem in der Augenklinik des Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin-Steglitz ein retinales Angiom festgestellt wurde, war noch nicht einmal 6 Jahre alt und in Einzelfällen ist sogar ein noch früheres Auftreten retinaler Angiome beschrieben worden. Der älteste VHL-Patient in der Berliner Klinik bei dem erstmals ein retinales Angiom festgestellt wurde war hingegen 57 Jahre alt. Auch innerhalb einer betroffenen Familie kann der Zeitpunkt des Auftretens retinaler Angiome sehr verschieden sein. So können bei den Kindern durchaus schon retinale Angiome vorliegen, während beim betroffenen Elternteil noch keine derartigen Veränderungen vorhanden sind. Allgemein kann man sagen, dass der häufigste Zeitraum für die erstmalige Diagnose retinaler Angiome zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ist und dass das retinales Angiom die häufigste Erstmanifestation, d.h. die erste sich bemerkbar machende Veränderung, eines VHL ist. Zum Teil ist diese Tatsache dadurch bedingt, dass retinale Angiome schon erhebliche Symptome machen können wenn sie nur wenig größer als einen Millimeter sind, während andere VHL-Veränderungen wie z.B. Kleinhirn- oder Rückenmarkshämangioblastome dieser Größe noch nicht einmal sicher mit der Kernspintomographie nachweisbar sind, geschweige denn irgendwelche Beschwerden verursachen.

Das häufigste Symptom bei Vorliegen eines retinalen Angioms ist die schleichend und schmerzlos einsetzende Sehverschlechterung. Der Patient sieht auf dem betroffenen Auge „nebelig“, manchmal auch verzerrt. Seltener ist der Ausfall des peripheren Gesichtsfeld durch die durch das Angiom verursachte Netzhautablösung das erste Symptom. In seltenen Fällen kann das erste Symptom auch eine plötzliche, von einer Minute auf die andere eintretenden Sehverschlechterung durch eine Blutung aus einem Angiom sein. Eine Sehverschlechterung tritt in der Regel erst bei größeren Angiomen auf, das bedeutet, dass die Augenbeteiligung schon länger besteht und das Angiom viele Monate oder sogar Jahre Zeit hatte eine gewisse Größe zu erreichen. Daraus folgt, dass in der Regel ein langer Zeitraum zur Verfügung steht um Angiome durch eine Routineuntersuchung schon dann zu entdecken, wenn sie noch klein sind und keine Symptome verursachen. Wie lange ein kleines asymptomatisches Angiom braucht, um zu einem großen symptomatischen Angiom heranzuwachsen, ist nicht genau bekannt. Tatsächlich gibt es sogar Angiome, die nachweislich über einen langen Zeitraum nicht wachsen und also auch keine Symptome oder Komplikationen verursachen. Es ist aber für die Mehrzahl der Angiome davon auszugehen, dass ein Wachstum erfolgen wird und daher eine sofortige Behandlung anzustreben ist. Ausgenommen hiervon sind Angiome am Sehnervenkopf und unter Umständen auch die sehr seltenen Angiome in der Makula, der Stelle des schärfsten Sehens.

Die Standardtherapie für kleine Angiome ist die Laserkoagulation. Wie der Name es beschreibt, wird durch einen Laserstrahl ein thermischer Effekt im Bereich des Angiomes erzeugt und dieses wird durch die entstehende Hitze zerstört. An der Stelle des Angioms findet sich dann eine Narbe. Während bei kleinsten Angiomen, sogenannten Mikroangiomen, in der Regel eine einzige Laserbehandlung für eine vollständige Zerstörung ausreichend ist, müssen bei größeren Angiomen mehrere Laserbehandlungen durchgeführt werden. Sollte ein Angiom für eine Laserbehandlung zu groß sein, kann eine Kryobehandlung, eine Zerstörung des Angioms durch Kälte, angezeigt sein. Dabei wird der Augapfel an der Stelle, an der sich innen das Angiom befindet, von außen mittels einer Kältesonde auf etwa -80°C vereist. Dieses wird dann mehrmals durchgefroren und zerstört. Diese Behandlung wird unter örtlicher Betäubung durchgeführt da sie sonst schmerzhaft sein kann. Eine Alternative zur Kältebehandlung größerer Angiome ist die Therapie durch einen Rutheniumapplikator. Dabei handelt es sich um ein radioaktiv beschichtetes Metallplättchen das etwa so groß wie eine Münze ist. Dieses wird an der Stelle des Angioms auf den Augapfel aufgenäht, dort für einige Tage belassen und be-

wirkt eine sehr präzise Bestrahlung des Angioms unter größtmöglicher Schonung anderer Strukturen des Auges. In den folgenden Wochen und Monaten kommt es dann zum langsamen Zerfall des Angioms bis nur noch eine Narbe vorhanden ist. Eine gefürchtete Komplikation nach der Behandlung größerer Angiome ist die Netzhautablösung, die sich von selber wieder zurückbilden kann, manchmal aber auch weitere Operationen erfordert oder sogar eine dauerhafte Erblindung verursachen kann. Ob eine Netzhautablösung nach einer Behandlung eintritt, hängt sehr von der richtigen Wahl des Therapieverfahrens ab. Die Rutheniumapplikatorbestrahlung ist komplikationsärmer und effektiver bei der Behandlung großer Angiome als die Laser- oder Kryotherapie, steht aber nur in wenigen spezialisierten Zentren (z.B. Essen, Berlin-Steglitz) zur Verfügung. Im Falle des Vorliegens oder Eintretens einer Netzhautablösung, bei Membranen auf der Netzhautoberfläche oder bei einer Glaskörperblutung kann eine Vitrektomie erforderlich sein. Mit Vitrektomie ist die operative Entfernung des Glaskörpers des Auges gemeint. Dadurch wird ein Zugang geschaffen der es ermöglicht, direkt an der Netzhautoberfläche zu operieren und somit Membranen von der Netzhaut zu entfernen oder auch Flüssigkeit unter der Netzhaut abzusaugen. Abschließend kann ein Ersatz des Glaskörpers durch Silikonöl erforderlich werden, dieses hält die Netzhaut dauerhaft an ihrem Platz und verhindert so eine erneute Netzhautablösung. Eine Vitrektomie ist eine komplizierte Operation, die in der Regel nur bei schwierigen Fällen einer Angiomatosis retinae durchgeführt wird, sie kann aber nicht selten zu einer dauerhaften Stabilisierung des Sehvermögens führen und eine Erblindung verhindern.

Eine Sonderstellung nimmt das Angiom am Sehnervenkopf, das juxtapapilläre Angiom ein, das bei etwa 3% der VHL-Patienten auftreten kann. Durch seine Lage gestaltet sich die Behandlung schwierig, denn es besteht bei jeder Behandlungsart immer auch ein Risiko den Sehnerven zu schädigen und dadurch eine Sehverschlechterung und ausgedehnte Gesichtsfeldausfälle zu verursachen. Im allgemeinen werden juxtapapilläre Angiome erst dann behandelt, wenn sie Symptome verursachen. Es gibt vielfältige Vorschläge zur Behandlung dieser Angiome, so z.B. die Laserbehandlung, die Vitrektomie oder die Protonenbestrahlung, ohne dass man eine generelle Empfehlung für die Behandlung dieser speziellen Angiome abgeben könnte.

Letztendlich ist bei der Wahl des Therapieverfahrens die Erfahrung des Behandlers entscheidend. Die Behandlung sowohl juxtapapillärer als auch größerer peripherer Angiome sollte von Augenärzten durchgeführt werden, die Erfahrungen mit einer größeren Anzahl von VHL-Patienten haben.

Wenn auch die Erkrankung an einem VHL viele Nachteile mit sich bringt, so gibt es doch auch einen Vorteil: da gut bekannt ist, welche Organveränderungen im Laufe der Lebens auftreten, können gezielte Vorsorgeuntersuchungen vorgenommen werden um diese Veränderungen möglichst frühzeitig zu entdecken und möglichst nebenwirkungsarm behandeln zu können. Während sporadische, also ohne ein zu Grunde liegendes VHL auftretende, retinale Angiome oft erst durch die Symptome auffällig werden und dann bereits eine erhebliche Größe besitzen und dementsprechend schwierig zu behandeln sind, können die Angiome bei VHL-Patienten, regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen vorausgesetzt, im Frühstadium entdeckt und durch eine einfache Laserkoagulation behandelt werden. Augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen sollten durch einen Augenarzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Untersuchung und Behandlung von VHL-Patienten hat, da gerade die Entdeckung kleiner Angiome viel Übung erfordert. Voraussetzung für eine gründliche Untersuchung der Netzhaut ist das Weitstellen der Pupille durch pupillenerweiternde Augentropfen. Die Pupillenerweiterung hält etwa 3-4 Stunden an, in dieser Zeit besteht Lese- und Fahruntfähigkeit. Durch spezielle Tropfen kann aber eine rasche Engstellung der Pupillen innerhalb einer halben Stunde nach der Untersuchung erreicht werden. Die Netzhautuntersuchung oder „Funduskopie“ kann dann durch ein Kontaktglas, welches auf die Hornhaut aufgesetzt wird, oder besser noch durch die „indirekte Funduskopie“ erfolgen. Dabei hält der Untersucher am ausgestreckten Arm eine Lupe vor das Auge und schaut mit Hilfe einer Untersuchungsbrille oder auch einer vor ein Auge gehaltenen Lichtquelle in das Auge hinein. Diese Methode hat den Vorteil, dass das Auge des Patienten nicht berührt werden muss und dass mit einem Blick ein großer Bereich der Netzhaut überblickt werden kann. Die oben bereits beschriebene Fluoreszeinangiographie wird nicht für die Routineuntersuchung eingesetzt sondern dient der Abklärung unklarer Befunde. So kann damit zum Beispiel bei kleinsten Veränderungen sicher gezeigt werden, dass es sich um Angiome handelt, oder es kann überprüft werden ob ein Angiom vollständig zerstört wurde oder noch eine Restaktivität vorhanden ist und somit weitere Behandlungen notwendig sind.

Genau wie für die Therapie, gibt es auch für die Durchführung der Kontrolluntersuchungen keine einheitlichen Empfehlungen. Überwiegend werden jährliche Untersuchungen empfohlen, als Beginn wird im allgemeinen das Einschulungsalter gewählt. Es ist aber durchaus auch möglich, schon früher eine

Untersuchung des Augenhintergrundes durchzuführen. Uneinigkeit herrscht darüber, ob während der Pubertät häufiger untersucht werden muß und ob in höherem Lebensalter noch jährliche Untersuchungen nötig sind oder die Untersuchungen dann in größeren Abstände durchgeführt werden können. Ich möchte kurz schildern, wie die Kontrolluntersuchungen in Berlin gehandhabt werden. Das Vorgehen wurde aufgrund der Auswertung langjähriger Krankheitsverläufe von ca. 60 VHL-Patienten gewählt. Grundsätzlich wird eine jährliche Untersuchung des Augenhintergrundes durchgeführt, unabhängig vom Patientenalter. Größere Abstände halten wir für unzweckmäßig, da die ophthalmologische Untersuchung einfach, gefahrlos und preiswert ist, auch andere mögliche Augenerkrankungen als die Angiomatosis retinae mit erkannt werden können und es erfahrungsgemäß nicht immer leicht ist zu merken, in welchem Jahr denn nun die letzte Augenuntersuchung war. Eine Vergrößerung der Intervalle oder völliges Einstellen der Untersuchung im Alter wird nicht empfohlen, da sich bei einer kleinen Zahl Patienten auch noch im höheren Alter nachweislich neue Angiome gebildet haben deren frühzeitige Entdeckung und Behandlung wesentliche Komplikationen erspart hätte.

Bei verdächtigen Befunden oder nach Behandlungen werden selbstverständlich kurzfristigere Kontrollen festgelegt. Eine Verkürzung der Untersuchungsintervalle in der Pubertät hat sich als nicht notwendig erwiesen da in diesem Lebensabschnitt keine erhöhte Aktivität der Erkrankung gefunden werden konnte.

Abschließen muss festgehalten werden, dass unter Einhaltung dieser Richtlinien möglich ist, noch vor Auftreten von Symptomen retinale Angiome zu entdecken und so rechtzeitig zu behandeln, dass eine schwerwiegende Sehverschlechterung vermieden werden kann.

VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte -
Hrsg. Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien
e.V., Nov. 2002

Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Beitrag: Augenveränderungen

Die Augenveränderungen bei der Von Hippel-Lindau Erkrankung nennt man Angiomatosis retinae oder retinale Angiome oder Netzhaut-Angiome. Es handelt sich um gutartige Blutgefäß-Tumoren (Abb. 5 und 7 bis 9). Die wichtigste Gefährdung besteht darin, dass große Angiome zur Netzhautablösung und damit zu schwerer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen können. Es kann hierdurch sogar zu einer Erblindung kommen. Dies kann bei rechtzeitiger Entdeckung und Behandlung in der Regel vermieden werden, sofern nicht besondere Lokalisationen vorliegen (s. unten). Die Behandlung muss durch einen erfahrenen Augenarzt durchgeführt werden. Standardverfahren ist die Zerstörung des Angioms mit einem Laserstrahl (Abb. 6). Angiome stellen häufig die ersten Veränderungen der Von Hippel-Lindau Erkrankung dar. Sie entwickeln sich nicht selten in beiden Augen. Auch wenn zunächst nur ein Auge betroffen ist, kann später im anderen Auge noch ein Angiom auftreten. Meistens sind die Augen unterschiedlich stark betroffen. Häufig finden sich an einem Auge mehrere Angiome. Dabei liegen die Mehrzahl der Angiome in den äußeren Bereichen der Netzhaut, so dass die durch Laser-Behandlung erzeugten Vernarbungen fast nie zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen. Für die augenärztliche Untersuchung ist eine Verabreichung von Pupillenerweiternden Tropfen notwendig. Danach besteht für einige Stunden Fahruntüchtigkeit. Die augenärztliche Untersuchung sollte durch einen Augenarzt erfolgen, der Erfahrungen mit der Von Hippel-Lindau Erkrankung hat.

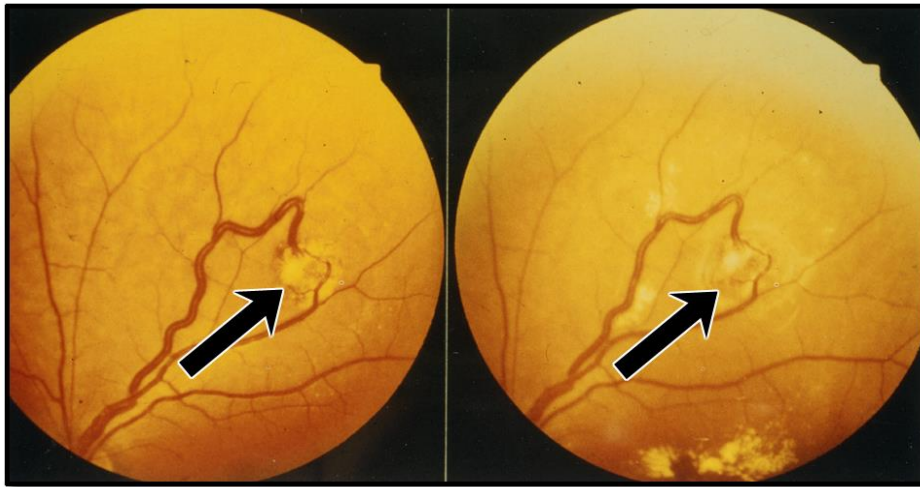


Abb. 5 und 6:
Typisches retinales Angiom (links) mit geschlängeltem und erweitertem versorgendem Gefäßpaar. Rechts: Zustand nach Laserkoulation in Form einer zirkulären Abriegelung.

Befinden sich die Angiome in den äußersten Bereichen der Netzhaut und sind dadurch mit dem Laserstrahl nicht zu erreichen, kann auch eine Kältebehandlung (Kryotherapie) angezeigt sein. Bei größeren Angiomen ist der Brachytherapie der Vorzug vor der Laser- oder Kältebehandlung zu geben. Dazu wird in Narkose ein radioaktiv strahlendes Plättchen auf den Augapfel genäht und für etwa eine Woche belassen. Es wird sehr präzise nur das Angiom und das unmittelbar angrenzende Gewebe bestrahlt, so dass es schließlich vernarbt. Diese Behandlung ist wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten. Manchmal sind die Angiome für eine Laser-Behandlung ungünstig lokalisiert, wie z. B. im Bereich des Sehnerves (Papille) (Abb. 7). Eine zweite Region ist die Stelle des schärfsten Sehens (Makula) (Abb. 8). In diesen zwei Situationen kann es besser sein abzuwarten, zu beobachten und nicht zu handeln, da Angiome manchmal über Monate oder Jahre nicht wachsen. Hier sollte über eine Behandlung nur dann nachgedacht werden, wenn das Angiom symptomatisch ist, also eine Sehverschlechterung verursacht hat. Eine Behandlungsmöglichkeit ist in diesem Fall die Bestrahlung mittels eines Protonenstrahles von außen. Nach einer Operation zur Markierung des Angioms und Anpassung einer Gesichtsmaske wird diese Therapie in Deutschland im Hahn-Meitner-Institut in Berlin durchgeführt.

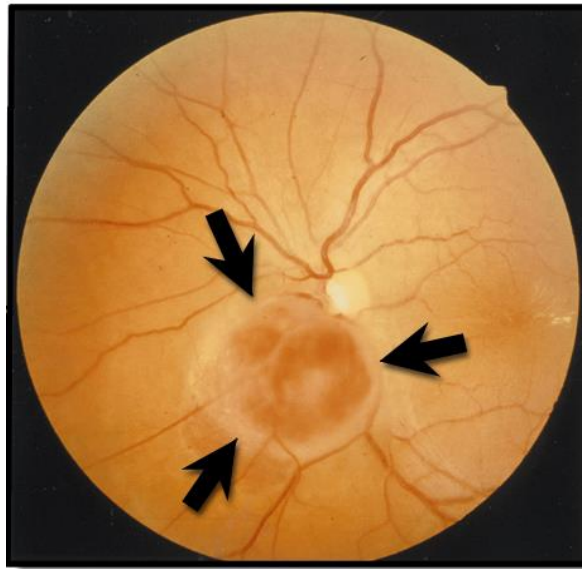


Abb. 7:
Angiom in der Nähe des Sehnerveneintritts (weißer Fleck rechts oberhalb des Angioms, dass durch Pfeile gekennzeichnet ist).



Abb. 8:
Mikroangiom (Pfeil) der Retina in der Nähe der Makula (Stelle des schärfsten Sehens).
Ganz links: Sehnerv.

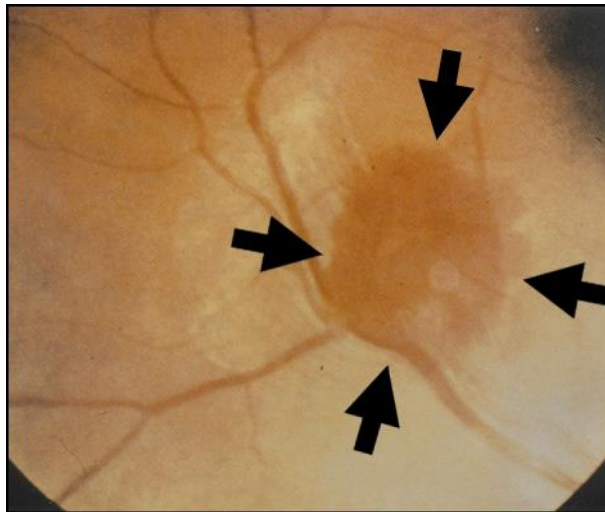


Abb. 9:
Angioma in der Nähe eines großen Gefäßes.

Wenig wissen wir über das Wachstum von Angiomen. Im allgemeinen handelt es sich bei retinalen Angiomen um sehr langsam wachsende Tumoren, so dass es wahrscheinlich mehrere Jahre bis zur Ausbildung großer Angiome dauert. Da kleine Angiome sehr einfach und risikolos behandelt werden können, ist das Ziel der Vorsorgeuntersuchungen, Angiome frühzeitig zu entdecken. Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sollte jährlich eine Vorsorgeuntersuchung stattfinden. Nach dem 30. Lebensjahr scheint sich das Wachstum der Angiome bei einigen Patienten zu verlangsamen. Da jedoch auch bei älteren Patienten neue Angiome gefunden werden und die augenärztliche Kontrolluntersuchung einfach durchzuführen ist, sollte sie möglichst in jährlichen Abständen beibehalten werden.

Wichtig ist, dass keine Warnzeichen einer Sehverschlechterung durch Ablösung der Netzhaut vorausgehen. Die Sehverschlechterung stellt sich somit schmerzlos ein. Sie wird nicht selten vom Patienten zunächst gar nicht wahrgenommen. Die Behandlung der bereits erfolgten Netzhautablösung ist schwierig und langwierig. Oft ist dann eine Vitrektomie, eine mikrochirurgische Operation im Inneren des Auges, erforderlich. Der Aufwand ist besonders hoch, und die Behandlung ist leider nicht selten erfolglos. Die rechtzeitige Entdeckung von asymptomatischen Angiomen erhält vor diesem Hintergrund ein besonderes Gewicht.

VHL-Rundbrief Nov./ 2001; Heft 4; Jahrgang 2
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2001
Vortrag Dr. K.M. Kreusel, Augenklinik des Universitätsklinikums
Benjamin Franklin Berlin
Thema: Augenbeteiligung bei VHL - Verlauf und Therapie

Dr. Kreusel ist in der Augenklinik des Benjamin-Franklin-Krankenhauses beschäftigt. Er verfügt über langjährige Behandlungserfahrung von VHL-Patienten und hat in diesem Jahr über dieses Thema habilitiert. Auf unserer Mitgliederversammlung wurde er in den wissenschaftlichen Beirat gewählt.

Dr. Kreusel berichtete, dass sich in der Augenklinik des UKBF zwischen 3 bis 5 neue Patienten jährlich mit retinalen Angiomen vorstellen. Untersuchungen haben ergeben, dass ca. achtzig Prozent aller retinalen Angiome auf die VHL Erkrankung zurückzuführen sind. Häufig ist ein Netzhauttumor die erste Manifestation der VHL Erkrankung. Retinale Angiome treten in der Regel in der Peripherie der Netzhaut auf, d.h. im Außenbereich, wo eine Behandlung ohne Sehverlust möglich ist. Seltener treten sie an zentraler Stelle auf, wo eine Schädigung des Sehnervkopfes (Papille) bzw. der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) dann droht.

Retinale Angiome bilden sich am häufigsten zwischen dem zwanzigsten bis vierzigsten Lebensjahr. Der jüngste Patient, der in der Klinik behandelt wurde, war 5 Jahre jung, der älteste über sechzig Jahre alt. Dr. Kreusel empfiehlt daher eine Untersuchung ab dem fünften Lebensjahr, wenn eine Genträgerschaft vorliegt oder der Verdacht dazu besteht und sie sollte auch über das sechzigste Lebensjahr hinaus gehen. Die Kontrolluntersuchungen sollten in jährlichen Intervallen durchgeführt, im Zweifelsfall individuell angepasst werden. Zur Erstdokumentation oder bei unklaren Befunden plädiert Dr. Kreusel für die Durchführung einer Fluoreszenzangiographie, d.h. einer Untersuchung unter Zuhilfenahme eines Farbstoffs.

Eine weitere Untersuchung ergab, dass ca. vierzig Prozent der Patienten mit retinalen Angiomen einen hochgradigen Sehverlust erleiden. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass es sich hierbei um eine „rückblickende“ Studie handelt, viele dieser Patienten nicht zur Kontrolluntersuchung gegangen seien bzw. 95 Prozent dieser Patienten erst die Klinik aufgesucht haben, nachdem Symptome aufgetreten waren. Bei den Patienten, bei denen die retinalen Angiome jedoch im asymptomatischen Stadium durch eine Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurden und weitere regelmäßige Kontrollen stattfanden, kam es bisher in keinem Fall zu einer Erblindung.

Therapie:

Bei den möglichen Behandlungsmethoden handelt es sich um erprobte Verfahren, die aus der Behandlung häufiger auftretender Tumorerkrankungen, wie das Aderhautmelanom, resultieren.

Kleinere Angiome werden normalerweise mit Hilfe der **Laserkoagulation** behandelt, sofern sie nicht zentral gelegen sind. Dieses ist die am häufigsten angewandte Behandlungsmethode. Größere Angiome können mit dem **Diodenlaser** behandelt werden, die Gefahr einer Netzhautablösung ist hier größer. Als Alternative bietet sich die Bestrahlung mit einem **Ruthenium-Applikator** an. Bei diesem Verfahren wird dem Patienten ein Plättchen dort auf die Lederhaut genäht, wo sich der Tumor befindet. Dieses, mit Ruthenium angereicherte Plättchen strahlt nur wenige Millimeter tief und wird nach einem genau berechnetem Zeitraum wieder entfernt. Für die Behandlung der deutlich selteneren Tumoren am Sehnervkopf bzw. der Makula nannte Dr. Kreusel die **Protonenbestrahlung** und die **Vitrektomie**. Bei der Protonenbestrahlung wird mittels eines Protonenbeschleunigers der Tumor mit Protonen bestrahlt. Im Gegensatz zu anderen Bestrahlungsmethoden kann mit Protonen so genau bestrahlt werden, dass das umliegende Gewebe kaum geschädigt wird. Dieses Verfahren ist jedoch sehr aufwendig und erfordert eine vorhergehende Operation, bei der dem Patienten Clips hinten auf dem Auge aufgenäht werden, die normalerweise auch nach der Behandlung dort verbleiben. Diese Behandlungsmethode wird nur dann durchgeführt, wenn der Tumor wächst bzw. die Symptomatik zunimmt. Der Sehnervkopf kann geschädigt werden, wenn der Tumor sich dort direkt befindet. Bei der **Vitrektomie** handelt es sich um die Glaskörperchirurgie. Dem Patienten wird der Glaskörper entfernt und es besteht dann die Möglichkeit direkt an der Netzhaut zu operieren. Dieses Verfahren wird normalerweise nur verwandt, um Folgeprobleme im Anschluss an vorhergehende Behandlungen, wie z.B. eine Netzhautablösung zu behandeln. Ganz selten wird die Vitrektomie als erste Therapie bei retinalen Angiomen angewendet.

In der sich anschließenden Diskussion sagte Dr. Kreuzel, dass es seiner Meinung nach keinen statistischen Hinweis dafür gibt, dass VHL Betroffene früher retinale Angiome bekommen als sporadische Patienten. Gerade die Anzahl der sporadischen Patienten sei so gering, um eine eindeutige Aussage zu machen, es also bisher keinen Beleg für die Zwei-Schritt Theorie bei retinalen Angiomen gebe. Abschließend appellierte er an alle, zur Augenuntersuchung ein spezialisiertes Zentrum aufzusuchen, da nur dort die notwendige Untersuchungserfahrung gegeben ist.

VHL-Rundbrief Nov./2000; Heft 4; Jahrgang 1

Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Koblenz 2000

Vortrag Dr. G. Anastassiou, Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Augenheilkunde

Thema: Augenbehandlung bei der von Hippel – Lindau´schen Erkrankung

Dr. Anastassiou ging in seinem Vortrag auf die verschiedenen Behandlungsmethoden bei Netzhautangiome ein. Kleine Angiome lassen sich am besten durch eine kurze und fast schmerzfreie Behandlung mit dem **Laser** therapieren. Für die größeren Angiome, die durch die Laserbehandlung nicht kontrolliert werden können, empfahl er die lokale Bestrahlung mit einem **Ruthenium-Applikator**. Diese Behandlung wird i.R. von zwei kleinen operativen Eingriffen durchgeführt, die auch in örtlicher Betäubung erfolgen können. Durch diese Therapie wurde die Anwendung der Kältetherapie (Kryokoagulation) der mittelgroßen Angiomen, zumindest in der Augenklinik Essen, stark reduziert. Für die besondere Kategorie der Angiome am Sehnervkopf bzw. Makula wurde die Behandlungsmöglichkeit durch **Protonen-Bestrahlung** angesprochen. Dieses komplizierte Therapieverfahren erlaubt bei exakter Vorbereitung eine zehntel Millimeter genaue Definition des Strahlenfeldes und kann somit die für das Sehen wichtigen Strukturen schonen.

Als weitere Behandlungsmethode nannte Dr. Anastassiou den mikrochirurgischen Eingriff im Auge (**Vitrektomie**). Dieses Verfahren wird bei komplizierten und meist fortgeschrittenen Krankheitsbildern angewandt und dient nicht selten lediglich der Erhaltung des Augapfels und eines Restsehvermögens.

Als neueste Methode wurde die **Fotodynamische Therapie** vorgestellt. Hierbei wird dem Patienten ein fotosensibler Stoff injiziert, der dann durch Laserlicht aktiviert wird und zum Gefäßverschluss führt. Diese Behandlungsmöglichkeit ist allerdings bei VHL-Patienten noch nicht ausreichend erprobt.

VHL-Rundbrief Aug./2000; Heft 3; Jahrgang 1
Langzeitergebnisse der Laserbehandlung einer
retinalen Angiomatose bei der von Hippel-Lindau Erkrankung.
Von Prof. Dr. D. Schmidt, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
Augenklinik

Das **Ziel der Untersuchungen** war es, Angiome der Netzhaut (Retina) des Auges **frühzeitig zu erkennen** und in einem Stadium zu behandeln, in dem noch keine Sehstörungen vorhanden waren (asymptomatisches Stadium).

Die **Freiburger VHL-Studie** wurde 1983 begonnen. Die Ergebnisse der Behandlung wurden während einer **Beobachtungszeit von 15 Jahren** gewonnen.

Insgesamt fanden sich bei 69 Patienten (97 Augen) 189 retinale Angiome. Eine retinale Angiomatose tritt sowohl bei Männern als auch bei Frauen auf. In der Freiburger VHL-Studie waren 38 Frauen (55%) und 31 Männer (45%) erkrankt.

Asymptomatische (ohne Sehinderung) und symptomatische (mit Sehverschlechterung einhergehende) Angiome:

60 asymptomatisches Augen von 49 Patienten wurden mit Laserkoagulation behandelt. Bei 20 Patienten bestand bereits eine Sehinderung, als sie in der Freiburger VHL- Studie aufgenommen wurden (**symptomatisches Stadium**).

Die **Prognose der asymptomatischen Augen ist im allgemeinen günstig**, da in diesem Stadium die Netzhauttumore meistens noch klein sind, sich in der Peripherie der Retina befinden und deshalb einer Laserbehandlung meistens gut zugänglich sind. Wesentlich schwieriger zu behandeln sind symptomatische Augen, da sich hierbei die Angiome meistens im Zentrum der Retina befinden, so dass eine Laserbehandlung meistens unzureichend ist, so dass andere, eingreifendere Maßnahmen erforderlich sind. Bei **symptomatischen Augen sind die Angiome dicht neben dem Sehnerven bzw. nahe an der Stelle des schärfsten Sehens der Retina (Makula, auch "gelber Fleck" der Netzhaut genannt)** anzutreffen.

Lokalisation und Anzahl der Angiome:

In der Freiburger VHL-Studie wurde außerdem herausgestellt, dass sich die meisten retinalen Angiome **in der oberen Peripherie der Retina** (52%), weniger hingegen in der horizontalen (20%) und unteren Peripherie (18%) befanden. Nur 10% der Angiome zeigten sich im Zentrum der Retina.

Die Zahl der Angiome in einem Auge wurde ebenfalls untersucht:

Bei 35% der Patienten zeigte sich nur ein Angiom pro Auge. Hingegen fanden sich auch **mehrere Tumore pro Auge** und zwar: 2 (27%), 3 (19%) und 4 und mehr Angiome (19%).

Die Freiburger VHL-Studie hat gezeigt, dass Angiome **meistens in der Peripherie** der Retina liegen, so dass sich eine frühe Laserbehandlung günstig auswirkte, indem die weitere Größenzunahme der Tumore bzw. zusätzliche Komplikationen der Retina verhindert werden konnten.

40 Patienten (58%) zeigten einseitige Angiome und blieben während der Beobachtungszeit auch einseitig. Bei 29 Patienten (42%) waren beide Augen erkrankt.

Neue Definitionen von Angiomen zur Frage der Behandlung:

Bei 19 Patienten bestand ein **fibrosiertes Angiom** der Retina, so dass keine Laserbehandlung erforderlich war. In dieser Veröffentlichung wurde erstmals der Befund der fibrosierten Angiome definiert (einschließlich erstmaliger fluoreszenzangiographischer Darstellung mit typischem Befund einer deutlich verzögerten Durchblutung als Ausdruck der günstigen Prognose dieser Tumore) und darauf hingewiesen, dass auch bei Langzeitbeobachtung kein Wachstum dieser fibrosierten Angiome eintritt.

Zusätzlich wurden in der Freiburger VHL-Studie die **Bedeutung und Häufigkeit kleinster Tumore (Mikroangiome)** hervorgehoben. Es wurde empfohlen, bereits das früheste Stadium des Tumors, also eines Mikroangioms mit Laserstrahlen zu behandeln, da hierbei die besten Ergebnisse zu erwarten sind: mit geringer Intensität der Laserstrahlen lassen sich diese Mikroangiome vollständig veröden, so dass ein weiteres Wachstum verhindert werden kann.

Behandlungsmethode:

Es war außerdem Aufgabe der Freiburger VHL-Studie darauf hinzuweisen, wie eine Laserbehandlung besonders von "klassischen" mittelgroßen Angiomen vorzunehmen ist. Hierbei wurde vor allem die **Freiburger Methode** erstmals beschrieben, bei der stets ein **Laserringel auf der Retina um das Angiom** gelegt werden sollte, um zu verhindern, dass von kleinen Rissen am Rande eines Angioms eine Netzhautablösung entsteht. Eine derartige Komplikation ("Amotio retinae") ist bei den hier rechtzeitig laser-behandelten Augen nicht eingetreten.

Rezidive und neue Angiombildung trotz Behandlung:

Während der Langzeitbeobachtung von 15 Jahren zeigte sich, dass trotz Laserbehandlung 5 Angiome sich erneut bildeten, so dass wiederholte Behandlungen erforderlich wurden. In Augen mit bereits vorhandenen Angiomen zeigten sich während der Beobachtungszeit 9 neue Angiome, die ebenfalls mit Laserstrahlen behandelt wurden. Es wurde deshalb betont, dass jeder Patient mit einem von Hippel-Lindau-Syndrom, insbesondere wenn retinale Angiome nachgewiesen und schon behandelt worden sind, in regelmäßigen Abständen zu augenärztlichen Kontrolluntersuchungen gehen sollten.

Befall anderer Organe bei Patienten mit retinalen Angiomen:

Es fanden sich Kleinhirn-Hämangioblastome bei 33% der Patienten und Hämangioblastome des Rückenmarks bei 8%. Phäochromozytome waren bei 30% nachweisbar, Nierenkarzinom bei 14,5% der Patienten. Veränderungen der Bauchspeicheldrüse, des Nebenhodens der Leber oder des Innenohres wurden sehr selten gefunden.

Analyse der Mutationen des VHL-Gens:

Es wurde erstmals bei Patienten mit retinaler Angiomatose herausgestellt, dass die Mutation 505 T nach C am häufigsten (35 von 69 Patienten) vorhanden war, alle anderen Mutationen waren wesentlich seltener anzutreffen: 479 T nach C (3 Patienten) 676 +2 A nach G (3 Patienten), 553 + 1 G nach A (2 Patienten), 407 C nach A (1 Patient).

Empfehlungen:

Patienten im jugendlichen Alter, bei denen die Gefahr der Entstehung einer retinalen Angiomatose groß ist, sollten zweimal pro Jahr untersucht werden. Bei Patienten, die älter als 30 Jahre sind, wäre eine jährliche Kontrolluntersuchung zu Beginn zu empfehlen. Wenn innerhalb von 2 Jahren keine retinalen Veränderungen festgestellt werden, so genügen Kontrolluntersuchungen in ca. 3jährigen Abständen durch einen Augenarzt. Es muss jedoch betont werden, dass Patienten mit der Tendenz mehrere Angiome zu entwickeln häufiger untersucht werden müssen (beispielsweise halbjährlich, aber mindestens einmal pro Jahr).

Ref. D. Schmidt, E. Natt, H.P.H. Neumann, Longterm Results of Laser Treatment for Retinal Angiomatosis in von Hippel-Lindau Disease, European Journal of Medical Research 5 (2000) 47-58