



Verein für von der von Hippel – Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.

Vorsorgeprogramm und Kontrolluntersuchungen

Inhalt:

1. VHL-Rundbrief Nov./2009; Heft 4; Jahrgang 10
Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2009
Thema: Kontrolluntersuchungen bei VHL
2. VHL-Rundbrief Nov./2007; Heft 4; Jahrgang 8
Vortrag Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann, Sektion Präventive Medizin, Abteilung Innere Medizin 4, Klinikum der Albert-Ludwigs- Universität, Freiburg
Thema: Die Bedeutung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit VHL Erkrankung
3. VHL-Rundbrief Mai/2007; Heft 2; Jahrgang 8
Artikel von Prof. Dr. M. Langer, Direktor der Abt. Röntgendiagnostik, Uniklinik Freiburg
Thema: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)
4. VHL-Rundbrief Nov./2003; Heft 4; Jahrgang 4
Vortrag Prof. Neumann, Medizinische Klinik, Abteilung Nephrologie, Universität Freiburg;
Thema: Kontrolluntersuchungen bei VHL: Empfehlungen und Erfahrungen in Deutschland und den USA
5. 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: Vorsorgeprogramm und Kontrolluntersuchungen
6. VHL-Rundbrief Nov./2000; Heft 4; Jahrgang 1
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Koblenz 2000
Vortrag Prof. Dr. H.P.H. Neumann, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Abteilung Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie
Thema: Vorsorge und Kontrolluntersuchungen

VHL-Rundbrief Nov./2009; Heft 4; Jahrgang 10
Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2009
Zusammenfassung der Vorträge von Herrn Prof. Dr. Neumann, Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Freiburg und Frau PD Dr. Plöckinger, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum Charite-Universitätsmedizin Berlin
Thema: Kontrolluntersuchungen bei VHL

In zwei Vorträgen erläuterten Prof. Dr. Neumann aus Freiburg und Frau PD Dr. Plöckinger von der Charité in Berlin wie in ihren Häusern die Kontrolluntersuchungen bei VHL gehandhabt werden. Da die Unterschiede eher in der zeitlichen Dauer der Kontrolluntersuchungen als im Untersuchungsprogramm liegen, werden die Vorträge an dieser Stelle zusammengefasst.

Prof. Dr. Neumann ist in der medizinischen Klinik IV, Nephrologie und Allgemeinmedizin tätig, und leitet dort die Sektion für erbliche Nieren- und Hochdruckerkrankungen (<http://www.uniklinik-freiburg.de/nephrologie/live/forschung/neumannlab.html>). Frau Dr. Plöckinger arbeitet an der Charité im Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum, und leitet dort die Sprechstunde für angeborene Tumorerkrankungen.

Bedeutung der Kontrolluntersuchung

Für VHL Betroffene werden jährlichen Kontrolluntersuchungen empfohlen, damit neue Tumoren rechtzeitig erkannt und der Verlauf von bekannten Tumoren verfolgt werden kann.

Das **Kontrollprogramm** sieht in beiden Zentren vor:

1. Für das erste **Gespräch** mit dem Leiter der ambulanten Sprechstunde werden die VHL Betroffenen gebeten alle Fremdbefunde mitzubringen. In dem Gespräch wird im Wesentlichen nach aktuellen Beschwerden gefragt. Es erfolgt eine körperliche Untersuchung.
2. **Laboruntersuchungen:** Den Patienten wird Blut abgenommen, um im Hinblick auf die radiologischen Untersuchungen die Nierenfunktion zu bestimmen und eine Schilddrüsenüberfunktion auszuschließen. Die Untersuchung der Metanephriene und Normetanephriene kann entweder im Blut oder im 24-Stunden Urin erfolgen; sie dient der Diagnostik des Phäochromozytoms.
3. **Bildgebende Verfahren:** Es werden Kernspintomographien (MRT) des Kopfes, Rückenmarks und Abdomens gemacht.
4. **Augenuntersuchung:** Die Augenuntersuchung erfolgt in Freiburg innerhalb der Klinik am gleichen Tag. In Berlin wird den Betroffenen empfohlen, die Augenuntersuchungen bei Herrn Dr. Kreusel (DRK Kliniken Berlin-Westend) machen zu lassen und den Bericht mitzubringen.
5. **Erneutes Gespräch:** In Freiburg findet in der Regel nach den oben genannten Untersuchungen ein erneutes Gespräch mit dem Leiter der Ambulanz statt, um die Ergebnisse mitzuteilen und zu besprechen sowie um evtl. noch weitere Untersuchungen / Konsile für den gleichen Tag zu veranlassen.
6. **Weitere Untersuchungen / Konsile:** Sollten die Vorbefunde bzw. die Ergebnisse der aktuellen MRT weitere Untersuchungen notwendig machen, werden diese durchgeführt. Zur Abklärung z.B. einer OP-Indikation können Konsile (Vorstellung innerhalb des Hauses bei Spezialisten wie Urologen, Neurologen, Neurochirurgen) notwendig sein. Um das Vorhandensein von Paragangliomen (Phäochromozytome, die sich außerhalb der Nebenniere befinden) auszuschließen, kann eine Szintigraphie bzw. ein DOPA-PET veranlasst werden. Ein Octreoscan kann bei einem Inselzelltumor in der Bauchspeicheldrüse notwendig sein.
7. **Bericht:** Nachdem alle Befunde gesammelt und ausgewertet wurden, erhalten der überweisende Arzt sowie der Patient einen Bericht über die Untersuchungsergebnisse und ggf. Empfehlungen für eine Operation.

Sowohl die Kontrolluntersuchungen in Berlin als in Freiburg ähneln sich im organisatorischen Ablauf sehr. Das „Freiburger Modell“ ist bestrebt alle Untersuchungen an einem Tag durchzuführen, während in Berlin – je nach Untersuchungsprogramm – die Kontrollen auch ein paar Tage dauern können.

Prof. Neumann konnte am Ende seines Vortrages noch folgendes berichten:

Glomustumoren sind Paragangliome, d.h. ähnlich wie Phäochromozytome aufgebaute Tumoren, die sich im Bereich der Halsgefäße bzw. der Schädelbasis befinden. Neueste Untersuchungen haben ergeben, dass bei 5 von 1.000 VHL Patienten Glomustumoren auftreten. Alle beschriebenen Fälle hatten weitere typische VHL Tumoren und/oder weitere VHL Betroffene in der Familie.

ELST sind Tumoren des Innenohres. In einer amerikanischen Publikation wurde berichtet, dass 11 Prozent aller VHL Betroffenen einen ELST hatten. Am Freiburger Klinikum wurde daraufhin Kernspinaufnahmen des Schädels dahingehend überprüft, ob dort ELST vorkamen. Die Untersuchung hat ergeben, dass die Häufigkeit nur etwa halb so groß ist. Anschließend wurde überprüft, inwiefern ELST entdeckt werden könnten, wenn die Schnitte im Kernspin statt 6mm nur 3mm betragen würden. Dies führte jedoch zu keinem anderen Ergebnis

VHL-Rundbrief Nov./2007; Heft 4; Jahrgang 8

Vortrag Prof. Dr. Hartmut P.H. Neumann, Sektion Präventive Medizin, Abteilung Innere Medizin 4, Klinikum der Albert-Ludwigs- Universität, Freiburg

Thema: Die Bedeutung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit VHL Erkrankung

Prof. Neumann betreut seit über 24 Jahren Patienten mit VHL Erkrankung aus ganz Deutschland und auch aus dem europäischen Ausland. Er ist einer der Ärzte, die weltweit die größte Erfahrung mit der von Hippel-Lindau Erkrankung haben. Seit Jahren beschäftigt ihn die Frage: „Wie finden wir den besten Weg für VHL-Patienten?“ Diese Frage muss immer individuell beantwortet werden. Die Patienten haben eine Fülle an Problemen, die nur in der Zusammenarbeit vieler unterschiedlicher medizinischer Disziplinen gelöst werden können. Aufgrund der Komplexität der VHL-Erkrankung kapitulieren viele Ärzte, während Prof. Neumann glaubt, dass es möglich sein müsste, diese Herausforderung anzunehmen, zumal es sich um ein besonders interessantes Krankengut handelt.

Kontrolluntersuchungen:

Prof. Neumann unterstrich die Wichtigkeit der jährlichen Kontrolluntersuchungen: „Sie sind notwendig um auftretende Probleme rechtzeitig zu erkennen“. Gleichzeitig stellen die Kontrollen auch eine Belastung für die Betroffenen dar. Einige Patienten würden lieber alle halbe Jahr, andere lieber alle fünf Jahre die Kontrollen machen lassen. Daher stellt er sich auch die Frage, ob es nicht sinnvoll wäre, wenn von Seiten der Klinik man aktiv werden sollte, indem die Patienten zur Kontrolluntersuchung regelmäßig eingeladen würden. Bis auf weiteres wird jedoch die Verantwortung für die Erkrankung, wie allgemein üblich und auch sinnvoll, beim Patienten bleiben.

Die Komplexität der Erkrankung führt zu einer weiteren Frage „Ob man noch etwas Zeit hat oder ob man aktiv werden muss“. Hierbei spielen neben den medizinischen Aspekten auch die seelische Belastung des Patienten eine wichtige Rolle, da nicht alle Betroffenen mit dem Wissen, einen Tumor zu haben, umgehen können.

Kontrolltermine bei einer Erkrankung wie VHL, bei der viele Organsysteme untersucht werden müssen, bedeuten immer auch eine große zeitliche Belastung, die das Fehlen am Arbeitsplatz und in der Familie mit einschließt. Dem versucht das Freiburger Zentrum für Präventive Medizin dadurch entgegenzukommen, dass alle Kontrolluntersuchungen an einem Tag durchgeführt werden. Hierzu wird im Vorfeld genau geprüft, welche Untersuchungen gemacht werden müssen und wie man es organisatorisch so plant, dass an einem Tag alle Untersuchungen, die notwendig sind in streng vorgelegtem Zeitplan durchzuführen. Dies gelingt fast immer. Bisweilen müssen allerdings die Patienten für Spezialkonsile einen Tag länger einplanen. In der Regel ist es allerdings nicht möglich am Ende des einen Untersuchungstages dem Patienten einen abschließenden Befund mitzugeben. Die Befunde müssen sorgfältig ausgewertet und häufig intern noch besprochen werden. Insgesamt wird aber mit einem solchen Vorgehen ein optimaler, vermutlich in Deutschland und sogar weltweit ein geradezu einmaliger „Service“ geleistet.

Das Kontrollprogramm sieht folgende Untersuchungen vor: Kernspintomographie (MRT) vom Zentralnervensystem (Kopf und Rückenmark) und dem Bauchraum (Abdomen mit Nieren, Bauchspeicheldrüse und Nebennieren), eine Augenhintergrunduntersuchung sowie Untersuchung des 24-Stunden-Urins auf Catecholamine. Falls nötig werden außerdem noch Konsile eingeholt. Bei Männern, die zum ersten Mal zur Untersuchung kommen, werden zusätzlich die Nebenhoden untersucht. Alle Patienten und deren Hausärzte erhalten einen ausführlichen schriftlichen Befundbericht per Post zugesandt.

Prof. Neumann referierte anschließend über zwei Themenkomplexe, die infolge von Berichten der National Institutes of Health (NIH) Irritationen verursacht haben: Die Innenohrtumoren (ELST) und die Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse.

Innenohrtumoren (ELST)

Die Innenohrtumoren, die im amerikanischen als Endolymphatic Sac Tumor (ELST) bezeichnet werden, liegen im sogenannten Felsenbein, wo das Innenohr sich befindet. Diese Tumoren können Ohrgeräusche (auch Tinnitus genannt) oder sogar einen Hörverlust verursachen.

Von den National Institutes of Health (NIH) wurde eine Untersuchung publiziert, nach der die Häufigkeit von ELST bei Patienten mit VHL-Erkrankung 11 Prozent ist. Im Freiburger Patientengut ist, wie im Ratgeber von Prof. Neumann zu ersehen, diese Prozentzahl deutlich niedriger: ca. 1 Prozent. Es stellt sich also die Frage, warum die Angaben so verschieden sind. Es war zu überlegen, ob die Untersuchungstechnik eventuell diese Tumoren unzureichend erfasst oder ob diese Tumoren, die oft sehr klein sind, eventuell auf den Bildern von Kernspintomographie (MRT) oder CT übersehen wurden.

Frau Dr. Harder hat vor kurzem ihre Dissertation abgeschlossen, die die neuroradiologischen Untersuchungen zu Hämangioblastomen und ELST zum Thema hatte. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die MRT Bilder des Kopfes von 234 Patienten neu durchgesehen und ausgewertet. Die Fragestellung war, ob die Schichtaufnahmen eng genug waren und ob die Tumoren des Innenohres nicht übersehen worden sind. Das Ergebnis ist, dass keine Tumoren übersehen wurden. Die Auswertung bestätigte die Häufigkeit im überwiegend deutschen Patientengut mit 2 Prozent. Auch wenn die sogenannte „Schwarzwaldmutation“ herausgerechnet wurde, lag der Prozentsatz deutlich unter den in den USA gefundenen 11 Prozent.

Inselzelltumoren der Bauchspeicheldrüse

Inselzelltumoren sind eine wichtige Veränderung bei der VHL Erkrankung. Glücklicherweise kommt dieser Tumor nur bei wenigen Patienten vor. Aus den USA gibt es Daten, die das Vorkommen der Inselzelltumoren mit 12 Prozent bei Patienten mit VHL-Erkrankung beziffern.

Häufige Veränderungen sind dagegen Zysten in der Bauchspeicheldrüse. Sie brauchen in der Regel nicht behandelt zu werden, da im Bauchraum genügend Platz ist und sie außer einer gewissen Wirkung durch ihre Größe keine Probleme verursachen. Ähnlich verhält es sich bei den sogenannten serösen Zystadenomen.

Hingegen sind Inselzelltumoren (auch Insulinome genannt) eine Gefahr, da sie ab einer gewissen Größe Metastasen verursachen können; dann sind die Tumoren bösartig. Die Insulinome gehören zwar zu den Tumoren des Hormon-bildenden Bauchspeicheldrüsengewebes. Sie sind allerdings in aller Regel endokrin stumm, d.h. sie verursachen keine Beschwerden durch die Einschleusung von Insulin oder anderen Hormonen in die Blutbahn. Sie sind daher nur durch bildgebende Verfahren zu entdecken.

In Freiburg wurden nun die Kernspintomogramme (MRTs) bzw. CT Aufnahmen von 400 Patienten ausgewertet. Dabei wurden bei 38 Prozent der Patienten Zysten entdeckt. Nur 2 Patienten hatten ein seröses Zystadenom. Ein Insulinom wurde bei 8 Prozent der Patienten gefunden. Das Alter der Patienten mit einem Insulinom lag zwischen 13 und 65 Jahren, im Mittel bei 34 Jahren. Es waren mehr Frauen als Männer betroffen. Es wurden Hormonanalysen durchgeführt, die ergaben, daß nur in einem Fall ein hormonell aktives Insulinom vorlag; dieses hatte schon Metastasen gesetzt.

Wann zu einer Operation eines Inselzelltumors zu raten ist, ist schwer zu sagen. Die Kollegen an den NIH raten dazu, bei einer Größe zwischen 2-3 cm zu operieren. Die Gefahren bei einer Operation sind jedoch nicht gering.

Zusammenfassend bietet das Freiburger Zentrum für Präventive Medizin ein umfassendes Untersuchungsprogramm für Erstvorstellungen und Kontrolluntersuchungen von Patienten mit Von Hippel-Lindau Erkrankung seit vielen Jahren an. Die große Zahl der Patienten, die dieses Angebot stetig wahrnehmen hat zu einem enormen Spezialwissen zu dieser Erkrankung im Freiburger Klinikum geführt. Hiermit lassen sich zwar nicht alle Probleme der Patienten lösen; es wird jedoch eine erhebliche Sicherheit für die Dokumentation und Beratung gewährt. Operative Eingriffe können so rechtzeitig geplant und durchgeführt werden.

VHL-Rundbrief Mai/2007; Heft 2; Jahrgang 8

Artikel von Prof. Dr. M. Langer, Direktor der Abteilung Röntgendiagnostik, Universitätsklinik Freiburg

Thema: Gadoliniumhaltige Kontrastmittel und Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)

Seit Anfang des Jahres 2007 müssen Betroffene, die ihre Kontrolluntersuchungen in Freiburg machen lassen, ihre Nierenfunktion im Vorwege bei ihrem Hausarzt untersuchen lassen, damit die Kernspinn (MRT) Untersuchungen durchgeführt werden können. Der Grund für diese Vorsichtsmaßnahme sind Berichte über eine Unverträglichkeit des Kontrastmittels Gadolinium DTPA bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei 3-5 Prozent der Personen mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion, die unter Umständen bereits DIALYSEPFLICHTIG ist, kann die Erkrankung „Nephrogene Systemische Fibrose (NSF)“ auftreten. Da diese Erkrankung sehr schmerzhaft ist und einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen kann, hat sich die Universitätsklinik Freiburg zu dieser Vorsichtsmaßnahme entschieden. Der U.S. Food and Drug Administration (FDA) liegen mehr als 90 Fälle von NSF vor. Die meisten Betroffenen waren einer deutlich höheren Gadolinium DTPA Dosis ausgesetzt, als dieses bei den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen der Fall ist. Um jedoch zu vermeiden, dass Patienten auf Grund von MRT Untersuchungen NSF entwickeln, wurde diese Vorsichtsmaßnahme getroffen. Es gibt bislang auch noch keine Richtlinie, wie mit Betroffenen verfahren werden soll, die einen zu hohen Kreatininwert haben. Dieses muss immer im Einzelfall entschieden werden. In der Regel werden für diese Patienten MRT Untersuchungen OHNE Gabe von intravenösen Kontrastmitteln durchgeführt. Viele Fragestellungen sind hierdurch schon recht gut zu beantworten. Im folgenden das Anschreiben von Prof. Dr. M. Langer, Direktor der Abteilung Röntgendiagnostik der Radiologischen Universitätsklinik Freiburg an die überweisenden Ärzte (in Klammern die „Übersetzung“ für Laien):

Patientensicherheitsinformation

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,
die Abteilung Röntgendiagnostik möchte Sie über einen aktuellen, für die Patientensicherheit wesentlichen Sachverhalt informieren.

Gemäß aktueller Verlautbarungen der FDA (U.S. Food and Drug Administration) wird auf einen möglichen Zusammenhang der Entwicklung einer Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) mit der vorausgehenden i.v. Injektion gadoliniumhaltiger (Gd) MRT-Kontrastmittel aufmerksam gemacht. Die Erkrankung betrifft soweit bisher bekannt, hauptsächlich Patienten mit manifester (bestehender) Niereninsuffizienz. Es kommt dabei zu schmerzhaften, flächenhaften Hautschwellungen und –verdickungen v.a. im Bereich der Extremitäten, die im Verlauf von Tagen bis Wochen entstehen. Im Anschluss an die Hautveränderungen können Kontrakturen (Versteifungen) der Gelenke auftreten, die in manchen Fällen bis zur Bewegungsunfähigkeit führen. Daneben klagen die Patienten über Muskelschwäche. Die NFS ist eine systemische Erkrankung, die eine Fibrose (Vernarbung) innerer Organe auslösen kann und für die es bislang keine Heilung gibt. Der FDA liegen bislang 90 NFS-Fälle nach Exposition (Verabreichung) mit Gd-Kontrastmitteln vor. Viele der Patienten erhielten höhere Kontrastmitteldosen (> 1mmol/kg KG) im Rahmen der MR-Angiographie. Es wird angenommen, dass alle auf dem Markt erhältlichen Gd-Kontrastmittel eine NFS auslösen können. Die Pathogenese (Krankheitsentstehung) ist noch ungeklärt, der Zusammenhang mit Gd-haltigen KM-Injektionen wird derzeit weltweit einer intensiven Prüfung unterzogen.

Um unsere gemeinsamen Patienten nicht zu gefährden, hat die Abteilung Röntgendiagnostik bis auf weiteres eine Änderung der Prozessabläufe in der Magnetresonanztomographie (MRT) vorgenommen.

- 1. Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz erhalten ab sofort keine Gd-haltigen Kontrastmittel. Ausnahme: Untersuchung aus vitaler Indikation. Zwingend ist sofort nach der Exposition (Verabreichung) eine Dialyse vorzusehen.**
- 2. Für alle Patienten, bei denen eine MRT mit Gd-Kontrastmitteln vorgesehen ist, müssen aktuelle Kreatininwerte zur Untersuchung vorliegen, analog zur Computertomographie. Bei Werten über 1,5 mmol/l ist die Gd-Injektion nicht mehr indiziert (angezeigt).**

Um einen reibungslosen Ablauf der Untersuchungen auch weiterhin zu gewährleisten, bittet Sie die Abteilung Röntgendiagnostik um Ihre uneingeschränkte Kooperation und gleichzeitig für Ihr Verständnis für diese Maßnahmen.

VHL-Rundbrief Nov./2003; Heft 4; Jahrgang 4

Vortrag Prof. Neumann, Medizinische Klinik,
Abteilung Nephrologie, Universität Freiburg;

Thema: Kontrolluntersuchungen bei VHL:

Empfehlungen und Erfahrungen in Deutschland und den USA

Prof. Dr. Neumann berichtete, dass in den USA viele VHL-Betroffene an den National Institutes of Health (NIH) in Bethesda (Maryland) betreut werden. Das NIH steht als Forschungsinstitution über den anderen Kliniken im Land und verfügt über eine sehr gute finanzielle und personelle Ausstattung. Aufgabe des NIH ist es unter anderem neue Methoden für Diagnostik und Therapie zu entwickeln. Aus diesem Grunde werden vom NIH regelmäßig sogenannte „Programme“ aufgelegt. Nur wer den Anforderungen dieser Programme entspricht, wird auch darin aufgenommen und dann intensiv betreut. Wenn – vereinfacht gesagt - das NIH z.B. ein Programm für Betroffene mit Phäochromozytomen aufgelegt hat, können nur solche Patienten ihre Kontrollen am NIH machen lassen. Das kann dazu führen, dass aus einer Familie nur eine Person am NIH aufgenommen wird, alle anderen Betroffenen müssen ihre Kontrollen dann an anderen Kliniken machen lassen. Eine kontinuierliche Betreuung ist somit am NIH nicht gewährleistet. In Deutschland können bislang alle Betroffenen ihre Kontrollen in der Klinik ihrer Wahl vornehmen lassen.

Anschließend berichtete Prof. Neumann über den aktuellen Stand an der Freiburger Uniklinik. Diese repräsentiert z. Zt. etwa 500 VHL-Patienten (durch Blut-DNA oder durch persönliche Vorstellung aus Deutschland und aus anderen Ländern). Etwa vierzig Prozent der Patienten kommen aus dem Postleitzahlengebiet mit 7 beginnend.

Er wies darauf hin, daß Kontrolle „Freiwilligkeit, Selbstverantwortung und Arbeitsaufwand“ für den Patienten/Betroffenen bedeutet. Im Gegensatz zum NIH in den USA, kann jeder VHL-Patient in Freiburg alle Untersuchungen vor Ort durchführen lassen.

Anschließend berichtete Prof. Dr. Neumann in seiner Ausführung für die von Hippel-Lindau Erkrankung über Organ-bezogene Empfehlungen, um Behandlungen frühzeitig zu ermöglichen.

Bei **Retinalen Angiomen** (Tumoren der Augen) kann es ohne Symptome d.h. ohne Vorwarnung zur Erblindung kommen. Deshalb wird empfohlen, die Untersuchungen in der Kindheit/Jugend regelmäßig jährlich durchzuführen. Im Erwachsenenalter sollte bei bestehenden Angiomen mindestens einmal pro Jahr eine Kontrolle durchgeführt werden. Bei Betroffenen, die noch nie einen Augentumor hatten oder seit mehreren Jahren keinen Tumor mehr entwickelt haben, kann das Kontrollintervall eventuell auf 2-3 Jahre verlängert werden.

Hämangioblastome des Zentralnervensystems (ZNS) verursachen, wenn sie innerhalb des Kopfes gelegen sind, meist Symptome allgemeiner Art wie Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Gangunsicherheit. Im Rückenmark verursachen sie meist Missempfindungen, Taubheitsgefühl oder Lähmungen. Den richtigen Zeitpunkt für eine Operation von Rückenmarkstumoren zu wählen kann im Einzelfall schwierig sein. Wenn erhebliche Ausfälle eingetreten sind, bilden sich diese oft nicht mehr zurück. Im Großhirn kommen Hämangioblastome sehr selten vor. Diese sollten jedoch frühzeitig entdeckt und behandelt werden. Hier ist zu überlegen, inwiefern eine sog. Gamma Knife - Behandlung die beste Behandlung ist. Bei bestehenden Hämangioblastomen werden mindestens jährliche Kontrollen empfohlen.

Phäochromozytome treten zu ca. 90 Prozent in der Nebenniere und zu ca. 10 Prozent außerhalb der Nebenniere in den Paraganglien auf. In solch einem Fall spricht man von Paragangliomen. Wenn operationsbedingt mehr als 90% der Nebenniere nicht mehr vorhanden sind, produziert die Nebenniere nicht mehr ausreichend Cortisol. Dieses muss dann medikamentös zugeführt werden. Ein Phäochromozytom wächst langsam und eine Bildung von Metastasen ist sehr selten. Ein Phäochromozytom kann Bluthochdruck, Herzklopfen, Kopfschmerzen und vermehrtes Schwitzen verursachen. Die Diagnostik besteht zum einen in der Bestimmung der Stresshormone (Noradrenalin und Adrenalin

sowie Vanillinmandelsäure) durch eine Messung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin. Zum anderen ist eine Kernspintomographie des Abdomens durchzuführen. Vor einer anstehenden Operation sollte ausgeschlossen werden, dass mehrere Phäochromozytome vorhanden sind. Dies erfolgt entweder durch eine MIBG- Szintigraphie oder der DOPA – PET Untersuchung, wobei letzterem Vorrang einzuräumen ist. Solche Untersuchungen sind immer angezeigt, wenn unklare Symptome wie oben gesagt auftreten.

Die **Nierenveränderungen** können sich in Form von **Zysten** (einfache und komplizierte Zysten) und **Tumoren** zeigen. Bei den Tumoren wird die Größe, die Lage und das Wachstum berücksichtigt, um einen geeigneten Zeitpunkt für eine geplante Operation zu finden. Nierentumoren sind grundsätzlich bösartig und verursachen keine Symptome! Der Tumor wächst langsam, und das Risiko von Metastasen ist prinzipiell ab 3 cm, nach den Freiburger Erfahrungen jedoch in bedenkenswerter Weise erst ab ca. 5 cm Durchmesser gegeben. Bei der Festlegung des Operationstermins gibt es zwei verschiedene Ansätze: In den USA und in Frankreich wird empfohlen, eine Operation bereits ab einer Größe von 3 cm, in Freiburg erst ab einer Größe von 4-5 cm durchzuführen. Die Kontrollen sollten bei bestehenden Tumoren mindestens jährlich erfolgen. Hat ein Patient keine Nierentumoren, kann überlegt werden, die Kontrollen nur alle 2-3 Jahre durchzuführen.

Veränderungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) können als Zysten und Inselzell-Tumoren auftreten. Die Zysten können durch Ultraschall, CT oder MRT kontrolliert werden. Sie machen meistens keine Beschwerden, und es ist keine Behandlung erforderlich. Der Inselzell-Tumor wird mittels CT oder MRT kontrolliert. Er macht oft auch keine Beschwerden, und es ist meistens auch keine Hormonaktivität zu verzeichnen. Zu einer Operation wird ab einem Durchmesser des Tumors von 3 cm geraten. Die Behandlung des Tumors ist allerdings schwierig. Die Kontrollen werden individuell gestaltet: Bei Vorliegen eines Tumors sollten zunächst alle 6 Monate, dann jährliche Kontrollen erfolgen.

Bei Veränderungen der **Nebenhoden** sowie der **Breiten Mutterbänder** (Zysten und Tumoren) ist ein Ultraschall als Kontrolle alle 3 Jahre ausreichend.

Die **Innenohrtumoren** (ELST) werden durch Kernspintomographie oder CT überwacht bzw. entdeckt. Hierfür ist die Kernspintomographie, wie sie für Hämangioblastome empfohlen wird, ausreichend. Die Kontrollen bei einem Tumor sind individuell festzulegen, da es bislang zu wenige Erfahrungen zu Rezidiven und Wachstum gibt.

Grundsätzlich gilt:

Das Konzept der notwendigen Kontrolluntersuchungen muss sich an der Erkrankung orientieren, nicht an Gesetzen. Organe, die 2mal ohne Auffälligkeiten waren, brauchen nicht unbedingt im Jahresrhythmus untersucht zu werden. Das Krankheitsspektrum ist nur für sehr wenige Mutationen gut definiert. Bei neuen Symptomen ist ein sofortiger Arztbesuch angeraten!

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: Vorsorgeprogramm und Kontrolluntersuchungen

Allgemeine Gesichtspunkte

Klinische Untersuchungen sollen möglichst genauen Aufschluss darüber geben, ob ein Organ gesund oder erkrankt ist. Im Erkrankungsfall sollen möglichst viele Einzelheiten zur Lage und Größe von Tumoren gefunden werden, um gute Behandlungsmöglichkeiten zu gewährleisten. Alle Untersuchungen sollen möglichst wenig belastend sein, d. h.

a) schmerzlos, b) ohne oder mit nur geringer Strahlenbelastung, c) ohne oder nur mit minimalem Einsatz von Medikamenten oder Kontrastmitteln. Der Zeitaufwand und die Kosten sollen niedrig sein. Diese Anforderungen konnten in den letzten Jahren enorm verbessert werden. Ideale Untersuchungsformen gibt es jedoch nicht. Im folgenden werden die wichtigsten Untersuchungen für VHL-Patienten genannt und am Ende zu Programmen zusammengestellt

Organe und Körperregionen

Augen

Die Augenuntersuchung erfordert eine Weitstellung der Pupillen durch Tropfen. Die Tropfen wirken nach ca. 30 Minuten. Erst etwa 3 Stunden nach der Untersuchung klingt die Wirkung ab, und es darf erst dann wieder ein Auto gesteuert werden. Solange ist Helligkeit störend. Die Untersuchung wird mit einem speziellen Vergrößerungsglas durchgeführt, wodurch alle, auch die am Rande der Netzhaut gelegenen Abschnitte eingesehen werden können. Erfahrene Untersucher können in der Regel mit dieser Technik die Netzhaut komplett beurteilen. Die häufig empfohlene Fluorescein-Angiographie mit Einspritzen eines Kontrastmittels in die Armvene ist meist nur für die fotografische Befunddokumentation notwendig.

Zentralnervensystem

Die ZNS-Untersuchung, d. h. des Gehirns einschließlich des Kleinhirns, des Hirnstamms und des Innenohrs erfolgt heute mittels der Kernspintomographie (MRT) (Abb. 10, 11, 13, 26) unter Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium. Es gibt keine Strahlenbelastung. Die Untersuchung dauert derzeit 30 Minuten. Ruhiges Liegen ist die Voraussetzung. Allergien auf das MR-Kontrastmittel Gadolinium sind sehr selten. Die computertomographische Untersuchung (CT) des Kopfes ist weniger aussagekräftig als die Kernspintomographie, was speziell für kleine Veränderungen im hinteren-unteren Bereich des Gehirns gilt. Ein wichtiger Nachteil ist, dass das CT nur in horizontaler Ebene erfolgt. Ein CT erfolgt nur noch dann, wenn eine MRT nicht durchgeführt werden kann, wie z.B. bei Patienten mit nicht entfernbaren elektronischen Geräten wie Herzschrittmacher oder Metall im Körper bzw. Platzangst.

Eine Angiographie ist nur für die Operationsplanung bei schwierig zu operierenden Tumoren nötig. Die Untersuchung des Rückenmarks erfolgt heutzutage ebenfalls mittels Kernspintomographie unter Verwendung von Gadolinium (Abb. 12). Eine Untersuchung der gesamten Wirbelsäule ist in 20 - 60 Minuten durchführbar. Wie bei der Untersuchung des Kopfes sind Untersuchungen in allen 3 Raumebenen möglich und insbesondere zur Operationsplanung auch notwendig.

Bauchorgane

Die Untersuchung der Bauchorgane kann durch Ultraschall, eine Computertomographie oder Kernspintomographie erfolgen. Die Ultraschall-Untersuchung (Abb. 18 und 24) ist völlig risikolos. Man sollte hierfür nüchtern sein. Die Aussage ist vom Körperbau abhängig und bei Dickleibigkeit erschwert. Manche Untersuchungsaspekte, wie die der Bauchspeicheldrüse sowie die Suche nach Phäo-chromozytomen, sind mit der Ultraschalluntersuchung nur ungenügend möglich. Die Erfahrung des Untersuchers ist für die Ultraschalluntersuchung von sehr großer Bedeutung. Befunde ohne Nachweis von krankhaften Veränderungen sind in ihrer Wertigkeit daher oft problematisch.

Die Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie oder MRT) ist heute als Standarduntersuchungsverfahren der Bauchorgane bei VHL-Patienten anzusehen (Abb. 16, 17, 20, 25). Dabei sind Abbildungen in zwei Projektionsebenen, nämlich in der Transversal- und der Frontalebene möglich. Die Beurteilung von Bauchspeicheldrüse und Nieren ist ähnlich gut möglich wie bei der Computerto-

mographie. Durch die Gabe des Kontrastmittels Gadolinium kann die Beurteilbarkeit von Feinheiten verbessert werden. Wegen der Enge bei den derzeitigen Geräten ist dieses Verfahren bei Personen mit Platzangst nicht geeignet. Die Untersuchung dauert ca. 30 Minuten.

Die Computertomographie (CT) (Abb. 14, 19, 22 und 23) ist insgesamt von ähnlich guter Aussagekraft für die Bauchorgane wie die Kernspintomographie. In der Regel wird zur besseren Beurteilbarkeit von Details ein Röntgen-Kontrastmittel verwendet. Da dies aber die Nieren schädigen kann, sollte vorher eine normale Nierenfunktion anhand einer Blutuntersuchung (Serum-Kreatinin) belegt sein. Die CT beinhaltet eine gewisse Strahlenbelastung.

Phäochromozytom

Phäochromozytome können gesehen werden durch die Sonographie, die Computertomographie oder Kernspintomographie (Abb. 18 - 20). Als sehr gutes Nachweisverfahren ist die Kernspintomographie anzusehen, weshalb sie die Untersuchungsmethode der ersten Wahl ist. Darüber hinaus gibt es die im folgenden genannten Untersuchungen, die bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen dieses Tumors, oder bei Patienten mit erhöhtem Risiko, oder bei bekanntem Tumor vor der Operation, oder als Kontrolle nach der Operation zum Einsatz kommen.

Phäochromozytome produzieren Hormone, sogenannte Katecholamine, die im Urin gemessen werden können. Die Untersuchung erfordert das Sammeln eines 24-Stunden-Urins. Es sollten Noradrenalin, Adrenalin und Vanillinmandelsäure bestimmt werden. Die Sammlung des Urins erfolgt nach Säurevorgabe von ca. 10 ml 25% Salzsäure in ein Sammelgefäß. Die Messung von Noradrenalin und Adrenalin im Blut ergibt weniger verlässliche Ergebnisse.

Die MIBG-Szintigraphie (Metaiodoben-zylguanidin-Szintigraphie) (Abb. 20) mit Jod 123 oder Jod 131 ist eine wichtige und hochempfindliche Untersuchungsmethode zum Nachweis von Phäochromozytomen. Das Verfahren ist der Kernspintomographie etwa gleichwertig, stellt allerdings eine kurzfristige Strahlenbelastung mit Radioaktivität dar. Zur Vermeidung von Jodaufnahme in die Schilddrüse ist eine Blockade mit Perchlorat-Tropfen 30 Minuten vor Gabe des MIBG und danach über 5 Tage zweimal pro Tag notwendig. Das MIBG muss 3 Tage vorher bestellt werden, die Terminplanung ist daher umständlich. 48 Stunden nach Gabe des MIBG, also zu einem zweiten Untersuchungstermin, erfolgt die Auswertung mittels eines Ganzkörper-Szintigramms. Die Strahlenbelastung hat uns veranlasst, die MIBG-Szintigraphie nur zur Operationsplanung einzusetzen.

Seit 2001 steht als neuester Nachweis für Phäochromozytome die sogenannte Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Abb. 20 und 21) mittels radioaktiv markiertem DOPA zur Verfügung (sog. DOPA-PET). Das an Position 18 mit radioaktivem Fluor markierte DOPA (18Fluor-DOPA) muss ebenso wie MIBG zuvor bestellt werden. Eine Vorbehandlung in Form einer Schilddrüsenblockade entfällt. Die Durchführung einer DOPA-PET Untersuchung benötigt etwa 3 Stunden. Somit ist für eine DOPA-PET-Untersuchung nur ein Termin notwendig. Im Vergleich zur MIBG-Szintigraphie hat sich die DOPA-PET-Untersuchung in der Freiburger Pilot-Studie als überlegen gezeigt: Alle Tumoren sind nachweisbar gewesen, und das Auflösungsvermögen ist deutlich besser als bei der MIBG-Szintigraphie.

Die 24-Stunden-Blutdruckmessung dient dem Nachweis von Phäochromozytom-Attacken mit Blutdruckerhöhung und Pulsbeschleunigung. Diese Untersuchung ist eine gute Ergänzung bei der routinemässigen Phäochromozytom-Diagnostik.

Nebenhoden

Die Ultraschalluntersuchung der Nebenhoden ist das Verfahren der Wahl zur Feststellung von Nebenhodenzystadenomen in Ergänzung zum Tastbefund. Das Verfahren ist völlig risikolos, die Abgrenzung zu anderen zystischen Veränderungen kann allerdings schwierig sein.

Programme

Die Untersuchungsprogramme sind abzustimmen nach folgenden Gesichtspunkten:

Alter des zu Untersuchenden, Vorsorgeuntersuchung, Kontrolluntersuchung, Verlaufskontrolle vorhandener oder operativ beseitigter Tumoren. Das Standardprogramm ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Dieses Programm sollte bei jedem Erwachsenen bei der Erstuntersuchung durchgeführt werden. Es ist auch als Orientierung für die Kontrolluntersuchungen geeignet. Die Empfehlungen zu den zeitlichen Intervallen sind uneinheitlich. Kontrollen im Abstand von einem Jahr sind zu empfehlen

- **Augenuntersuchung**
- **Kernspintomographie von Kopf und Rückenmark mit Gadolinium**
- **Kernspintomographie des Bauchraumes mit Gadolinium**
- **Katecholaminbestimmung im 24-Stunden-Urin**
- **Ultraschalluntersuchung der Nebenhoden bei Männern**

Tabelle 2:
Standarduntersuchungsprogramm

Bei nachgewiesenen Veränderungen, die aktuell nicht als behandlungsbedürftig eingeschätzt werden, sind die Untersuchungsintervalle und Methoden individuell festzulegen.

Die Intervalle und Untersuchungsmethoden bei Genträgern ohne Läsionen sind Gegenstand internationaler Diskussionen, auch unter VHL-Spezialisten. Meist werden derzeit Fristen von zwei Jahren genannt. In jedem Fall sollten neu aufgetretene Symptome umgehend klinisch untersucht werden.

Untersuchungen bei Kindern

Es ist allen betroffenen Eltern zu empfehlen, ihre Kinder möglichst auf Genträgerschaft testen zu lassen (vgl. Abschnitt 12), um frühzeitig zu wissen, ob die Kinder eventuell Komplikationen entwickeln können. Diese treten vor dem 6. Lebensjahr extrem selten auf, so dass eine ärztliche und apparative Untersuchung vorher nicht notwendig erscheint.

Bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr ist die Augenuntersuchung durchzuführen. Für die Bauchuntersuchung erscheint in diesem Alter eine Ultraschalluntersuchung ausreichend. Bei Genträgern mit hohem Phäochromozytom-Risiko sollte eine Bestimmung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin erfolgen. Die Kernspintomographie des Nervensystems (Kopf und Wirbelsäule) wird erst ab dem 12. Lebensjahr empfohlen.

- **Augenuntersuchung ab dem 6. Lebensjahr**
- **Ultraschalluntersuchung des Bauches ab dem 6. Lebensjahr**
- **Kernspintomographie des Kopfes und des Rückenmarkes etwa ab dem 12. Lebensjahr**
- **Katecholamine im 24-Stunden-Urin ab dem 12. Lebensjahr**
- **Kernspintomographie des Bauches bei unklaren Beschwerden oder unklarem Ultraschallbefund**

Tabelle 3:
Untersuchungsprogramm bei Kindern

Bei Kindern gibt es für die Kontrolluntersuchungen keine einheitlichen Empfehlungen. Die Kontrolluntersuchung für die Augen sollte allerdings nicht längere Abstände als ein Jahr haben.

VHL-Rundbrief Nov./2000; Heft 4; Jahrgang 1
Zusammenfassung Vorträge Informationsveranstaltung Koblenz 2000
Vortrag Prof. Dr. H.P.H. Neumann, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg, Abteilung Innere Medizin IV, Schwerpunkt Nephrologie
Thema: Vorsorge und Kontrolluntersuchungen

Prof. Neumann unterstrich in seinem Referat die Bedeutung der Vorsorge und Kontrolluntersuchungen insbesondere für VHL-Betroffene zwischen dem zehnten bis fünfundvierzigsten Lebensjahr, da dies die Zeit für die größte Tumoraktivität sei. Gerade Jugendliche müssten motiviert werden, ihre Vorsorge ernst zu nehmen.

An der Freiburger Universitätsklinik dauern die Kontrolluntersuchungen für das übliche Programm einen bis zwei Tage; nach anderthalb Tagen können die Patienten in der Regel wieder entlassen werden.

Folgende Untersuchungen finden üblicherweise an diesem Tag statt:

- Augenärztliche Untersuchung,
- Kernspintomographie (MRI bzw. MRT) von Kopf und Rückenmark,
- Kernspintomographie vom Bauch,
- 24-Stunden Urin (für Katecholamine)
- Blutuntersuchung (als Routineuntersuchung)
- Bei Männern werden außerdem noch die Nebenhoden per Ultraschall untersucht.

Die gesamten Untersuchungen sollten in der Regel einmal jährlich durchgeführt werden. Bei VHL-Betroffenen, die älter als 45 Jahre sind, kann der Zeitintervall länger bemessen werden.

Prof. Neumann führte dann im einzelnen noch aus:

- Bei Nierenkarzinomen sollte so weit wie möglich immer organerhaltend operiert werden.
- Die Bauchspeicheldrüse sollte, außer bei sehr großen Zysten bzw. einem Tumor, überhaupt nicht behandelt werden.
- Bei Netzhautangiomen rät Prof. Neumann in Kooperation mit Prof. Schmidt in aller Regel zur Lasertherapie. Zurückhaltung sei jedoch bei einer Lasertherapie geboten, wenn die Behandlung eine Gefahr für Strukturen in der Umgebung des Angioms darstellt, die von höherer Bedeutung sind (Macula, Sehnerv, große Gefäße).
- Bei Nebennierentumoren sollte vor einer Operation unbedingt ein MRI des Bauchraumes, eine MIBG-Szintigraphie sowie ein 24-Stunden Blutdruck durchgeführt werden.

Zum Schluss verwies Prof. Neumann auf eine neue Röntgenmethode (PET), die dreidimensionale Aufnahmen ermöglichen; diese wird eventuell in die Diagnostik der Phäochromozytome von Bedeutung sein.