



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

Vorsorgeprogramm und Kontrolluntersuchungen

Inhalt:

1. VHL-Rundbrief Dezember/2016; Heft 4; Jahrgang 17
VHL-Spezialsprechstunden und Spezialambulanzen
2. VHL-Rundbrief Dezember/2015; Heft 4; Jahrgang 16
Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 5. Kontrolluntersuchungen
3. VHL-Rundbrief Dezember/2015; Heft 4; Jahrgang 16
Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter
4. VHL-Rundbrief Dez./2014; Heft 3; Jahrgang 15
Vorträge Informationsveranstaltung Düsseldorf 2014
Thema: Kontrolluntersuchungen für VHL-Betroffene
5. VHL-Rundbrief Dezember/2014; Heft 3; Jahrgang 15
Verstärkung der VHL-Ambulanz an der Uniklinik Freiburg
6. VHL-Rundbrief Dezember/2013; Heft 4; Jahrgang 14
Neue Kontaktdaten für die VHL-Ambulanz an der Universitätsklinik Freiburg
7. VHL-Rundbrief Dez./2013; Heft 4; Jahrgang 14
Vorträge Informationsveranstaltung Erfurt 2013
Thema: Langzeitbetreuung von Menschen mit von Hippel-Lindau Syndrom
8. VHL-Rundbrief März/2013; Heft 1; Jahrgang 14
Vorträge Informationsveranstaltung Hamburg 2012
Thema: Vorsorge im Kindes- und Jugendalter
9. von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung
März 2010
Kontrolluntersuchungen
Prof. Dr. Neumann, Freiburg
10. VHL-Rundbrief Nov./2009; Heft 4; Jahrgang 10
Vorträge Informationsveranstaltung Berlin 2009
Thema: Kontrolluntersuchungen bei VHL
11. 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
12. 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)
13. 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
14. 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

15. 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 Dezember/2016; Heft 4; Jahrgang 17 VHL-Spezialsprechstunden und Spezialambulanzen

Es gibt in Deutschland fünf Spezialsprechstunden für VHL-Betroffene, die das gesamte Spektrum der Kontrolluntersuchung abdecken.

Freiburg im Breisgau

In Freiburg wird das komplette Kontrolluntersuchungsprogramm in der Regel an einem Tag angeboten.

Dr. Stefan Zschiedrich

Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Universitätsklinik IV, Abt. Nephrologie
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg
Tel.: 0761-270-34560 (Anschluss Herr Berisha)
med-vhl@uniklinik-freiburg.de

Berlin

In Berlin werden die Kontrolluntersuchungen an der Charité angeboten. Die Augenuntersuchungen erfolgen separat bei Herrn PD Dr. Kreusel an den DRK-Kliniken Westend.

Prof. Dr. Ursula Plöckinger

Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum
Augustenburger Platz 1 · 13353 Berlin
Tel.: 030-450553814 · Fax: 030-450553950
swc@charite.de

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel

DRK-Kliniken Westend – Hauptabteilung Augenheilkunde
Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin
Tel: 030-30354505
k.kreusel@drk-kliniken-westend.de

Essen

In Essen werden die Kontrolluntersuchungen am Alfried Krupp Krankenhaus, Essen-Rüttenscheid durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgen stationär und dauern ca. 3 Tage.

Prof. Dr. med. Wolfgang Grotz

Alfried Krupp Krankenhaus
Klinik für Innere Medizin II
Alfried-Krupp-Straße 21 · 45131 Essen
Tel.: 0201-434-2546
innere2@krupp-krankenhaus.de

Münster

In Münster werden sämtliche Kontrolluntersuchungen am Universitätsklinikum angeboten und durchgeführt. In der Regel erfolgt dies in 1-2 Tagen - gegebenenfalls auch stationär.

Prof. Dr. med. Walter Stummer
Dr. Markus Holling

Klinik für Neurochirurgie
Albert-Schweitzer Campus 1A · 48149 Münster
Tel.: 0251-83-47474
vhl-muenster@ukmuenster.de

Jena

In Jena werden die Kontrolluntersuchungen an der Universitätsklinik Jena so möglich an einem Tag durchgeführt.

Prof. Dr. Johannes Norgauer

Universitätsklinik Jena
Institut für Humangenetik
Stabsstelle Kooperationsmanagement
Kollegiengasse 10 · 07743 Jena
Tel.: 03641-9-37325
kooperationsmanagement@med.uni-jena.de

Essen

An der Augenklinik der Universitätsklinik Essen wird jeden Mittwoch eine so genannte „Tumorsprechstunde“ (für die Augen) angeboten, deren Ärzte jährlich viele Betroffene sehen.

Universitätsklinikum Essen

Augenklinik - Abteilung für Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts
Hufelandstr. 55 · 45147 Essen
Tel: 0201-7232969 · Fax 0201-7232915
tumorsprechstunde@uni-essen.de

Spezialambulanz nach § 116b SGB V

Es gibt in Deutschland für die VHL-Erkrankung bislang keine Spezialambulanz, die nach § 116b Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) zugelassen ist.

VHL-Rundbrief Dezember/2015; Heft 4; Jahrgang 16

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 5. Kontrolluntersuchungen

von Dr. S. Zschiedrich, Freiburg

Überarbeitete Version (Voraussetzungen: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann)

Zusammenfassung

Die komplette klinische Erstdiagnostik und die Kontrolluntersuchungen erfordern bei VHL-Betroffenen eine besonders sorgfältige Planung. Das Standardprogramm sollte an einem Tag durchgeführt werden und beinhaltet: Vorstellung beim koordinierenden Arzt, MRT Bauch, MRT Kopf- und Rückenmark, Augenuntersuchung und im Bedarfsfall weitere Untersuchungen (z.B. HNO-ärztliche oder urologische Untersuchung, Bestimmung der Katecholamine im Plasma). Die Kontrolluntersuchungen sollen in der Regel in Jahresabständen erfolgen.

Anforderungen an eine Spezialsprechstunde für Betroffene der VHL-Krankheit

Eine Sprechstunde für die VHL-Erkrankung muss sich den Problemen und Wünschen der Patienten stellen und sich nach ihnen richten. Zwei zentrale Charakteristika sind zu beachten: (1.) Die VHL-Erkrankung ist selten. Für Deutschland beträgt die Patientenzahl etwa 1.000 - 2.000. (2.) Die VHL-Erkrankung führt überwiegend ab dem zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt zu Symptomen. Sie ist somit insbesondere eine Erkrankung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Eine Patientenlaufstelle im Sinne einer Spezialsprechstunde muss somit die komplexen Probleme der Erkrankungen erfassen und steht hierfür unter hohem Zeitdruck, weil die Patienten in Ausbildung oder Arbeit stehen und weite Anfahrwege haben. Um diesen Gegebenheiten Rechnung zu tragen, benötigt die Spezialsprechstunde eine Koordination und Kooperation mit diversen Disziplinen. Die Besuche der Patienten sind sorgfältig vorzubereiten. Dies gilt in besonderem Maße für Erstuntersuchungen. Alle wichtigen vorhandenen Dokumente sollten vor einer Vorstellung durchgesehen werden, um die gegebene Situation möglichst vollständig zu erfassen. Die Untersuchungen sollten sich an einem Standardprogramm orientieren, das individuell modifiziert werden kann. Wichtig ist, dass die Vorstellung mit allen Standarduntersuchungen an einem Tage erfolgt. Die Komponenten der Spezialsprechstunde sind hier aufgelistet. Ein Beispiel für die zeitliche Abfolge zeigt die Tabelle. Bei Kindern wird das Untersuchungsprogramm etwas modifiziert (siehe hierzu Kapitel 6 Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter).

Zeitraum	Programmpunkt
8:00-12:00	Visitengepräch (koordinierender Arzt)
7:30-12:30	MRT Abdomen
10:00-14:00	MRT Kopf/Rückenmark
14:00-15:30	Konsil Augenklinik

Tabelle: Beispiel einer zeitlichen Abfolge der Kontrolluntersuchung

Vorstellung beim koordinierenden Arzt

Als Koordinator fungiert sinnvollerweise ein Internist, günstigenfalls mit Zusatzqualifikation der fachgebundenen genetischen Beratung. Die fachspezifische Ausbildung kann entsprechend der Vielfalt der krankhaften Veränderungen (Läsionen) bei VHL eine onkologische, endokrinologische oder nephrologische sein. Im Vorstellungsgespräch sollten die aktuellen Beschwerden und Probleme erfragt werden. Dabei sollten alle wichtigen Organe angesprochen werden: Sehvermögen, Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarksbeeinträchtigungen, Zeichen einer Nierentumorerkrankung sowie Hinweise für ein Phäochromozytom (Hypertonie, Schweißattacken und Herzsensationen). Gefragt werden sollte auch nach Tinnitus oder Hörproblemen. Angesprochen werden sollten etwaige gesundheitliche Probleme in der Familie. Falls Auffälligkeiten, insbesondere für Tumorkrankheiten gegeben sind, ist ein detaillierter Stammbaum zu erstellen. Falls noch nicht erfolgt, kann dabei auf die Möglichkeit einer genetischen Testung von Angehörigen eingegangen werden. Die Patienten sollten abschließend eine Perspektive für den Ablauf und die Erwartungen zum Vorstellungstag erhalten. Hinzuweisen ist da-

rauf, dass neue Befunde interdisziplinär besprochen werden müssen, was aus Zeitgründen bisweilen am Vorstellungstag nicht möglich ist.

Bei geplanten MRT-Untersuchungen ist die Bestimmung des Kreatinins, bei CT-Untersuchungen auch des basalem TSH notwendig. Liegt eine solide Raumforderung des Pankreas vor, so kann es sinnvoll sein Chromogranin A zu bestimmen. Eine Hypertonie (Bluthochdruck) erfordert die Erstellung eines 24-Stunden Blutdruckprofils, das in der Regel vom Hausarzt übernommen werden kann und bei Verdacht auf ein Phäochromozytom die Bestimmung der Metanephrine und Normetanephrine im Blutplasma.

Ist eine molekulargenetische Analyse des VHL-Gens auf die zugrunde liegende Mutation noch nicht erfolgt, sollte in Absprache mit einem humangenetischen Zentrum die entsprechende Vorbereitung mit Blutabnahme erfolgen.

Beginn der Vorsorgeuntersuchung

Generell sollte mit dem Vorsorgeuntersuchungsprogramm nach Feststellung der genetischen Mutation im Sinne einer VHL-Anlagetragerschaft begonnen werden. Bei Kindern sind die Untersuchungen ab dem 5. bzw. 10 Lebensjahr empfohlen (siehe Kapitel 6).

Besondere Sorgfalt ist beim Vergleich aktueller Aufnahmen mit denen früherer Untersuchungen aufzuwenden. Größenänderungen müssen genau analysiert und für jede Läsion angegeben werden. Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit wegen Unterschieden von Schnittebene, Schichtdicke und verwandter Sequenz müssen beachtet und in die Beurteilung mit einbezogen werden. Infolgedessen sollten Untersuchungen standardisiert und wenn möglich durch den gleichen Untersucher erfolgen.

Der heutige VHL-Patient ist in aller Regel sehr gut informiert und durch wachsende Tumore natürlich beunruhigt. Deshalb sollten die Läsionen vom Radiologen in seinem Befund einzeln angesprochen werden, auch wenn sie zahlreich sind. Bisweilen ist auch ein Rückgriff auf ältere Untersuchungsdokumente notwendig, was bei der Archivierung von Krankenakten beachtet werden sollte. Vorbefund und Verlauf der Erkrankung sind die Basis, auf der die Intervalle für die folgenden Kontrollen oder die Entscheidungen zu Operationen beruhen

Untersuchung der Bauchorgane

Die Kernspintomographie (MRT) ist aktuell die Standarduntersuchung für abdominelle Manifestationen der VHL-Erkrankung. Für eine detaillierte Beurteilung der Anatomie und zur Differenzierung von krankhaften Veränderungen ist die Kontrastmittelgabe unverzichtbar. Hierdurch können Läsionen von wenigen Millimetern entdeckt werden.

Bei Verdacht auf Vorliegen von Phäochromozytomen sollte eine ergänzende nuklearmedizinische Untersuchung erfolgen, bevor eine Operation durchgeführt wird. Mittlerweile hat sich hierfür die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit [18F]6-Fluoro-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) etabliert. Bei Verdacht auf Vorliegen von (Leber-) Metastasen von neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse ist ein Somatostatinrezeptor-PET indiziert. Auf gleichem Wege ist im Bedarfsfall auch eine nuklearmedizinische Therapie möglich.

Die CT-Untersuchung des Abdomens mit Kontrastmittel stellt eine Alternative dar, die nur noch in Ausnahmefällen, z.B. bei Herzschrittmacherträgern (keine MRT möglich) oder Klaustrophobie (Platzangst) zum Einsatz kommt.

Untersuchung von Kopf und Rückenmark

Die fortgeschrittene Spezialisierung und Differenzierung innerhalb der Radiologie bringt es mit sich, dass Patienten mit einem so komplexen Krankheitsbild wie der VHL-Erkrankung durch ausgewiesene Neuroradiologen hinsichtlich der Läsionen des ZNS untersucht werden sollten. Standardverfahren ist auch hier die Kernspintomographie mit Gadolinium-Kontrastmittel. Die Schichtdicke wird zum Nachweis der oft nur stecknadelkopfgroßen Läsionen eng gewählt. Die Schnittführung bei der Untersuchung des Kopfes erfolgt in frontaler (koronarer), horizontaler (transversaler) und seitlicher (sagittaler) Ebene. Das Screening des Rückenmarks sieht sagittale Schichten vor, die bei tumorverdächtigen spinalen Strukturen zusätzlich mit transversaler Schnittführung abgeklärt werden.

Die Tumoren werden ausgemessen und mit Vorbildern verglichen. Große Bedeutung bei den ZNS-Tumoren haben der Nachweis und die Größe von Zysten. Wichtig ist die Erkennung eines perifokalen Ödems (Flüssigkeitsansammlungen innerhalb intakten Körpergewebes), weil sich hieraus eine gewisse Aktivität ableiten lässt. Mit aktuell erreichten Auflösungsvermögen von etwa 1 mm in der Kernspintomographie ist bisweilen die Frage, ob nur ein Gefäßabschnitt oder ob ein kleiner Tumorknoten vorliegt, nicht zu beantworten.

Die prinzipielle Indikation für oder gegen eine Operation wird vom Neurochirurgen gestellt. Hierfür ist in der Regel eine konsiliarische Beurteilung anhand der klinischen Beschwerden und der neuroradiologischen Bilder ohne Anwesenheit des Patienten ausreichend. Die Details sind im Falle, dass zur Operation geraten wird, bei einer zweiten Vorstellung des Patienten ausführlich zu besprechen.

Die MRT-Untersuchung des Kopfes ist so durchzuführen, dass die sehr seltenen, ebenfalls bei der VHL-Krankheit vorkommenden, Endolymphsacktumoren (ELST) des Innenohrs miterfasst werden können. Bei Hörminderung oder durch Veränderung des Gleichgewichtsorgans bedingtem Schwindel sollte ergänzend eine Dünnschicht-CT der Felsenbeine angefertigt werden.

Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung ist der Teil des Untersuchungsprogramms, bei denen die Patienten stets unmittelbar nicht nur untersucht, sondern auch im Detail über den Befund aufgeklärt und behandelt werden können. Die Augenuntersuchung findet sinnvollerweise nach dem MRT des Abdomens und dem MRT des ZNS am frühen Nachmittag statt. Zu beachten ist, dass bei dieser Untersuchung die Pupillen medikamentös erweitert werden. Dies hält ca. 3 Stunden an. Deshalb sollte bei Anfahrt mit dem Auto eine Begleitperson mitfahren. Bei zentral gelegenen Angiomen ist gegebenenfalls eine Überweisung an eine Spezialklinik (Berlin oder Essen) sinnvoll.

Konsil des Urologen

Die Operationsindikation ist bei Nierentumoren bei Patienten mit von Hippel-Lindau-Krankheit eine komplexe und schwierige Thematik. Dies gilt insbesondere dann, wenn die gegenüber liegende Niere schon entfernt ist oder die zu operierende Niere schon voroperiert ist. Hierfür sollte deshalb ein ausreichender Zeitrahmen verfügbar sein. Mögliche Alternativen zur Operation, wie z.B. eine Radiothermofrequenzablation oder eine Bestrahlungstherapie (noch sehr neue Therapieform, z.B. im Rahmen einer klinischen Studie) sollten zusammen mit dem koordinierenden Arzt erörtert werden. Eine Ultraschalluntersuchung der Hoden ist bei der Erstuntersuchung von Männern zu empfehlen. Sie zielt auf den Nachweis von Nebenhoden-Zystadenomen, die bei beidseitigem Vorliegen eine Ursache von Kinderlosigkeit sein können. Eine bösartige (maligne) Entartung ist nicht beschrieben, so dass eine operative Entfernung nur bei Beschwerden angezeigt ist.

Konsil des Chirurgen

Die Entfernung des Phäochromozytoms ist vordringlich bei klinischer Aktivität und vor eventuellen weiteren Eingriffen, z.B. in der Neurochirurgie. Das chirurgische Konsil sollte entsprechend internationaler Empfehlungen an einen Kollegen gerichtet werden, der in der endoskopischen Nebennierenchirurgie Erfahrungen ausweisen kann. Ziel sollte eine nebennierenerhaltende Entfernung des Phäochromozytoms sein. Berichte aus jüngster Zeit weisen darauf hin, dass weder Tumorgöße noch Vorliegen mehrerer Tumoren oder vorausgegangene abdominelle Operationen Hindernisse für einen endoskopischen Eingriff sind.

Konsil des HNO-Arzt

Hinweise für das Vorliegen eines Tumors des Endolymph - Sackes des Innenohrs (ELST) können Hörminderung, Schwindel oder Ohrgeräusche sein. Bei gegebener Situation ist ein HNO-Konsil mit Audiometrie einzuholen.

Ärztlicher Bericht

Der ärztliche Bericht fasst alle Untersuchungsergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen zusammen. Er richtet sich primär an den Arzt am Heimatort. Auch der Patient sollte eine Kopie erhalten. Er erhält damit eine vollständige Übersicht und kann gezielt Fragen stellen. Der Bericht stellt auch die wesentliche Grundlage für Verlaufskontrollen dar. Wenn nicht Einzelaspekte andere Intervalle vorgeben, sind Kontrollen in Jahresabständen internationaler Standard.

VHL-Rundbrief Dezember/2015; Heft 4; Jahrgang 16

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung (PKB) Kapitel 6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

von Dr. M. van Buijen und Dr. S. Zschiedrich, Freiburg

Zusammenfassung

Bei Kindern oder Jugendlichen können im Rahmen der VHL-Erkrankung unterschiedliche Tumoren auftreten, am häufigsten retinale Angiome (Netzhautumoren), Hämangioblastome des Kleinhirns und Phäochromozytome. Auf dem Boden der Erfahrungen des internationalen VHL-Registers in Freiburg und der Freiburger Kinderklinik sind Vorsorgeempfehlungen entwickelt worden, welche zum Ziel haben, auftretende Tumoren bei Kindern mit VHL-Erkrankung frühzeitig zu erkennen, um zeitnah therapeutische Interventionen einleiten zu können. Ab dem 5. Lebensjahr sollten jährlich eine allgemein klinische Untersuchung, eine Augenhintergrunduntersuchung sowie eine Katecholamin-Bestimmung im Sammelurin erfolgen. Ab dem 10. Lebensjahr sollten die ersten MRT-Aufnahmen von Kopf, Wirbelsäule sowie des Abdomens erfolgen.

Allgemeine Gesichtspunkte

Die VHL-Erkrankung ist eine angeborene genetische Erkrankung, die mit einer Veranlagung zur Entwicklung von gutartigen und auch bösartigen Tumoren einhergeht. Diese Tumoren treten meist erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen auf, können jedoch auch jüngere Kinder betreffen. Daher ist es sinnvoll, bei Kindern eines betroffenen Elternteils zuerst eine genetische Untersuchung durchzuführen und bei positivem Ergebnis sie in ein spezielles Vorsorgeprogramm für VHL-Mutationsträger aufzunehmen. Dieses Vorsorgeprogramm hat zum Ziel, krankhafte Veränderungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, bevor sie zu klinischen Problemen führen. Aus den jahrelangen Erfahrungen der Freiburger Kinderklinik und des internationalen Freiburger VHL-Registers sind Vorsorgeempfehlungen entwickelt worden, welche auf der einen Seite das Ziel verfolgen, die subjektiv gesunden Kinder nicht über die Maßen zu belasten, welche auf der anderen Seite jedoch auch geeignet sind, ein effektives Auffangnetz für VHL-Mutationsträger zu bieten, die im Laufe ihres Kindesalters bereits ein klinisches Problem entwickelt haben. Wenn bei Kindern oder Jugendlichen Tumoren auftreten, handelt es sich vor allem um retinale Angiome (Netzhautumoren), Hämangioblastome des Kleinhirns und um Phäochromozytome. Nierenzellkarzinome, neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse und Tumoren des Innenohres (ELST) sind in diesem Alter Seltenheiten.

Betroffene Organe

In Deutschland werden bösartige und seltene gutartige Tumoren des Kindesalters an das Kindertumorregister in Mainz gemeldet. Für die meisten onkologischen Erkrankungen gibt es zudem Studienzentralen, an die alle Patienten gemeldet werden und die zentral alle verfügbaren Daten dieser Erkrankung auswerten. Dies betrifft bei Tumoren, die im Rahmen der VHL-Erkrankung auftreten, das Phäochromozytom (GPOH-MET Studie in Magdeburg) und das Nierenzellkarzinom (SIOP 2001/GPOH Studie in Homburg).

Retinale Angiome

Nach den Daten des internationalen Freiburger VHL-Registers war das jüngste Kind mit VHL und retinalen Angiomen bei Diagnose 5 Jahre alt, die Veränderung wurde im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung entdeckt. Ein vermindertes Sehen wurde erstmals mit 7 Jahren beobachtet. Insgesamt kommen retinale Angiome eher bei älteren Kindern vor, nur etwa 5 Prozent der retinalen Angiome treten vor dem 10. Lebensjahr auf.

Hämangioblastome des zentralen Nervensystems treten bei Kindern und Jugendlichen insbesondere im Kleinhirn auf. Im Freiburger VHL-Register war das jüngste Kind 8 Jahre alt. Nur 9 Prozent aller Patienten mit Hämangioblastomen des ZNS waren 18 Jahre oder jünger.

Phäochromozytome wurden im Freiburger VHL-Register bei 84 Patienten registriert. Der jüngste an einem Phäochromozytom erkrankte Patient war 4½ Jahre alt. Insgesamt erkrankten 20 der 84 VHL-Patienten (24 Prozent) vor dem 10. Lebensjahr.

Nierenzellkarzinome

Der jüngste beschriebene Patient mit einem Nierenzellkarzinom im Rahmen der VHL-Erkrankung war bei Diagnose 16 Jahre alt. Aufgrund der Seltenheit von Nierenzellkarzinomen im Jugendalter sind die Erfahrungen mit diesen Tumoren bei Jugendlichen sehr begrenzt.

Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse und Innenohrtumoren (ELST) sind seltene Tumoren, die im Rahmen einer VHL-Erkrankung beobachtet werden. Im internationalen Freiburger VHL-Register sind nur eine 13-jährige Patientin mit einem neuroendokrinen Tumor der Bauchspeicheldrüse und eine 15-jährige Patientin mit ELST bekannt.

Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik und Therapie der Tumoren der VHL-Krankheit unterscheidet sich bei Kindern und Jugendlichen nicht von der bei Erwachsenen. Es sei somit hier auf die Spezialkapitel unter Kapitel 2. „Betroffene Organe“ verwiesen. Bei Kindern kann davon ausgegangen werden, dass die Tumoren in der Regel gutartig sind. Nur in sehr seltenen Fällen treten auch bösartige Phäochromozytome auf, die mit Absiedlungen u.a. im Skelett einhergehen können. Insgesamt wird der größte Anteil der betroffenen Kinder zuerst durch klinische Symptome (z.B. Schwitzen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen oder Herzrasen bei Phäochromozytomen) auffällig. Nur eine sehr geringe Anzahl der Patienten wird im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen allein durch die bildgebenden Verfahren diagnostiziert.

Vorsorgeuntersuchungen

Grundsätzlich sollen nur Personen, bei denen die VHL-Erkrankung genetisch gesichert ist, ins Vorsorgeprogramm aufgenommen werden. Bei Kindern wird empfohlen, die Vorsorgeuntersuchungen ab dem 5. Lebensjahr zu beginnen, wobei die Erkennung und evtl. Behandlung retinaler Tumoren zunächst im Vordergrund stehen. Die genetische Abklärung sollte dementsprechend vor dem 5. Lebensjahr durchgeführt worden sein.

Bei der Festsetzung der Art und der Häufigkeit von Vorsorgeuntersuchungen muss berücksichtigt werden, wie sehr die in der Regel ja klinisch unbeeinträchtigten Kinder durch die Untersuchungen belastet werden. Belastungen entstehen für sie zum einen durch die Untersuchung selbst (z.B. Blutentnahme, Legen eines venösen Zugangs, ruhiges Liegen im MRT oder CT), zum anderen durch die Häufigkeit der Untersuchungen (z.B. „ständige“ Termine im Krankenhaus, Fehltage in der Schule). Darüber hinaus verursachen nahezu alle Tumoren, mit Ausnahme der Augentumoren, Krankheitszeichen, bevor bleibende gesundheitliche Schäden entstehen. Bei entsprechender Aufklärung und dem meist in den Familien gegebenen Erfahrungen mit der VHL-Erkrankung ist dies von großer Bedeutung und gibt vorab einige Sicherheit.

Als pragmatischer Ansatz ergibt sich für die Vorsorge von Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener VHL-Mutation folgendes Schema:

Augenärztliche Untersuchung

Beginn ab dem 5. Lebensjahr, d.h. vor der Einschulung. Die jährlichen Intervalle der Untersuchungen sind notwendig, da retinale Angiome zum einen ohne Vorboten eine Netzhautablösung und damit eine Erblindung verursachen können, zum anderen weil innerhalb von Jahresabständen neu aufgetretene Angiome im Frühstadium entdeckt werden können und die Therapie daher mit weniger Nebenwirkungen durchgeführt werden kann.

Katecholamine bzw. Metanephrine im Urin

Phäochromozytome bilden Substanzen, die sich im Urin nachweisen lassen und die recht spezifisch für die Erkrankung sind. Die Bestimmung dieser Substanzen (Katecholamine, Metanephrine) erfolgt aus dem Sammelurin, d.h. dass 24 Stunden lang jede Urinportion in einem Spezialbehälter für die spätere Analyse aufgefangen werden muss. Die Urin-Untersuchung sollte ab dem 5. Lebensjahr durchgeführt werden.

Ultraschall des Abdomens

Eine Ultraschalluntersuchung des Bauches ist eine den meisten Kinderärzten zur Verfügung stehende Untersuchungsmethode. Eine einmalige Sonographie ist für das 8. Lebensjahr empfohlen. Da Phäochromozytome im Kindesalter insgesamt selten sind, die Erkrankung in den meisten Fällen zu-

erst klinisch oder durch Erhöhung der Katecholamine im Urin auffällig wird und ab dem 10. Lebensjahr eine abdominelle MRT empfohlen wird, kann aber auf regelmäßige Ultraschalluntersuchungen mit der Frage nach Phäochromozytomen im Rahmen der Vorsorge verzichtet werden.

Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauches

Eine MRT des Bauches (Abdomen) sollte als Vorsorgeuntersuchung alle 3 Jahre ab dem 10. Lebensjahr mit Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Hauptgrund ist die Suche nach einem „stillen“, d.h. nicht-katecholaminproduzierenden Phäochromozytom. Mit dieser Untersuchung werden auch Nierenzellkarzinome erfasst und Phäochromozytome, die außerhalb der Niere in den Paraganglien liegen (sog. extraadrenale Phäochromozytome). Bei auffälligen Befunden im Urin ist die MRT die Methode der Wahl für die Suche nach einem abdominell gelegenen Tumor.

MRT des Kopfes und der Wirbelsäule

Hier werden Hämangioblastome innerhalb des Kopfes oder in der Wirbelsäule dargestellt. Da diese Tumoren ebenfalls eher im fortgeschrittenen Kindesalter auftreten, ist eine Suche nach diesen Tumoren ab dem 10. Lebensjahr sinnvoll.

Untersuchung	Fragestellung	Screening-Intervall	Screening-Beginn
Allgemeine klinische Untersuchung	Tastbare Raumforderungen, Blutdruckmessung	1 x jährlich	Ab 5. Lebensjahr
Augenärztliche Untersuchung	Retinale Hämangioblastome	1 x jährlich	Ab 5. Lebensjahr
Katecholamine + Metanephrine im Sammelurin	Phäochromozytom	1 x jährlich	Ab 5. Lebensjahr
Sonographie des Abdomens	Phäochromozytom, Nierenzellkarzinom, Pankreastumor	Einmalig	Ca. 8. Lebensjahr
MRT Kopf und Rückenmark	Cerebelläre/spinale Hämangioblastome	Alle 1-3 Jahre	Ab 10. Lebensjahr
MRT Abdomen	Phäochromozytom/ Nierenzellkarzinom/ Pankreastumor	Alle 1-3 Jahre	Ab 10. Lebensjahr
Komplette Untersuchung	siehe Kapitel 5	1 x jährlich	Ab 18. Lebensjahr

VHL-Rundbrief Dez./2014; Heft 3; Jahrgang 15
Vorträge Informationsveranstaltung Düsseldorf 2014
Zusammenfassung Vortrag von Prof. Dr. Grotz, Chefarzt der Klinik für Innere
Medizin II am Alfried Krupp Krankenhaus Essen
Thema: Kontrolluntersuchungen für VHL-Betroffene
innere2@krupp-krankenhaus.de

Die von Hippel-Lindau Erkrankung wurde 1904 als erstes von dem Göttinger Augenarzt Eugen von Hippel am Auge beschrieben. Der Stockholmer Pathologe Arvid Lindau hat dann 1926 Tumoren an Gehirn und Rückenmark beschrieben und stellte einen Zusammenhang zwischen den beiden Tumoren her. Ursache der von Hippel-Lindau Erkrankung ist eine Mutation des von Hippel-Lindau Gens auf Chromosom 3. Dadurch wird ein nicht funktionierendes gleichnamiges VHL-Eiweiß produziert. Dieses Eiweiß hat als Aufgabe den nicht benötigten Hypoxie-Induzierten Faktor (HIF) zu entsorgen, so dass dieser nicht wirken kann.

Dieser Faktor hat als Aufgabe die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff zu regulieren, so dass die Zelle mehr Sauerstoff bekommt. Bei der von Hippel-Lindau Erkrankung kommt es deshalb zu einer vermehrten Wirkung des Hypoxie-Induzierten Faktors, die zur Entstehung von Zysten, Gefäßtumoren und Zystadenomen führt. Am häufigsten sind betroffen: das Kleinhirn, das Innenohr, die Netzhaut am Auge, das Rückenmark, die Nebennieren, die Nieren, die Bauchspeicheldrüse, das breite Mutterband und die Nebenhoden. Da die Zysten und Tumoren unterschiedlich schnell wachsen und potentiell bösartig sind, muss eine jährliche Untersuchung durchgeführt werden.

Wünschenswert wäre es, dies mit einer einzigen ambulanten Untersuchung durchzuführen, die den Patienten nicht beeinträchtigt und keine Strahlenbelastung beinhaltet. Nur diese Untersuchung gibt es noch nicht. Deshalb wird als jährliche Untersuchung eine Spiegelung des Augenhintergrunds mit Weittropfen der Pupille (danach ist Autofahren nicht mehr möglich), eine Hörprüfung (Audiometrie), die Bestimmung der Katecholamine im Urin oder Blut und drei Kernspinnuntersuchungen (MRT) empfohlen.

Alternativ zu den Kernspinnuntersuchungen könnte ein Ultraschall durchgeführt werden. Aber damit kann nur die Niere mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden. Und auch nur dann, wenn keine entsprechenden Voroperationen vorhanden sind. Alternativ könnte auch eine Computertomographie erfolgen. Diese würde im Bauchbereich bessere und schärfere Bilder liefern, geht aber mit einer Strahlenbelastung einher, die bei jährlicher Untersuchung nicht gewünscht ist. Zudem kann die Computertomographie die Gehirn- und Rückenmarktumoren nicht darstellen. Die Positronenemissionstomographie geht ebenfalls mit einer Strahlenbelastung einher, die vom Ausmaß noch höher anzusetzen ist wie bei der Computertomographie. Bislang ist noch nicht klar, ob alle Tumoren damit in ausreichender Sicherheit dargestellt wären.

Die drei Kernspinnuntersuchungen sollten umfassen: Kopf, Rückenmark und Bauch. Die Untersuchung der Kernspintomographie ist so laut, dass ein Gehörschutz getragen werden muss, um nicht eine Hörschädigung zu bekommen. Es sollte kein Metall im Körper sein (Herzschrittmacher, künstliches Gelenk). Wegen der Enge in der Röhre ist oftmals auch Platzangst ein limitierender Faktor. Aufgrund der Dauer der Untersuchung führen schon geringste Bewegungen des Körpers zu Unschärfen der Bilder. Besonders wirkt sich dies im Bereich des Bauchraums aus, wo durch das Atmen und die dadurch hervorgerufene Bewegung der Bauchorgane, immer eine Unschärfe zu verzeichnen ist. Die dreidimensional erstellten Bilder werden sowohl in der Querebene, als auch in der Frontalebene und in der seitlichen Ebene betrachtet. Dadurch entstehen pro Organ mit Leichtigkeit 200 Aufnahmen. Da diese Aufnahmen in verschiedenen Sequenzen oder mit Kontrastmittel durchgeführt werden, multipliziert sich die Anzahl der Bilder, so dass pro Region, auch 600 und mehr Bilder entstehen können, die alle beurteilt werden müssen.

Die Kernspinnuntersuchung wird an Kopf und Rückenmark ohne, am Bauch, ohne und mit Kontrastmittel durchgeführt. Unterhalb einer Nierenfunktion von 50 % (50 ml/min. eGFR) ist bei dem Kernspinn-

kontrastmittel Vorsicht geboten, unterhalb einer Nierenfunktion von 30% (30 ml/min. eGFR), sollte nur noch zyklisches Kontrastmittel unter Abwägen von Risiko und Nutzen eingesetzt werden. Unterhalb einer Nierenfunktion von 10% sollte Kernspinkontrastmittel wegen einer gefährlichen Hauterkrankung (Nephrogene Systemische Fibrose = NSF) nicht mehr eingesetzt werden. Ähnliches gilt bei Röntgenkontrastmitteln, die aber nicht die Haut sondern vorzugsweise zum Nierenversagen führen. Diese Untersuchungen sollten in enger Absprache mit dem Nierenspezialisten (Nephrologen) erfolgen. Das Ultraschallkontrastmittel hingegen ist vollkommen unbedenklich.

Die Beurteilung der Bilder ist für den geübten Untersucher relativ einfach, wenn keine Vorerkrankungen oder Voroperationen vorhanden sind. Im Fall von Teilnierenentfernungen oder einer zysten-durchsetzten Bauchspeicheldrüse, kann es aber extrem schwierig sein einen bösartigen Tumor zu entdecken.

Eine Zyste ist eine mit Flüssigkeit gefülltes Bläschen, das vollkommen harmlos ist, es sei denn, dass es im Kleinhirn oder im Rückenmark soviel Platz beansprucht, dass die Nerven gequetscht werden. Auf der anderen Seite stehen die Tumoren, die ab einer bestimmten Größe immer entfernt werden sollten. Eine Zwischenstellung nimmt eine atypische Zyste ein, die nicht alle Kriterien einer Zyste und auch nicht alle Kriterien eines Tumors erfüllt. In diesem Fall muss akribisch die Zuordnung zu gut- oder bösartig gesucht werden. Dann sind häufig Untersuchungen notwendig, die im regulären Jahresprogramm nicht eingeplant sind. Dazu gehören Kontrastmittel-Sonographie, Endo-Sonographie, Angiographie, Computertomographie und Positronenemissionstomographie sowie Cholangiokernspintomographie.

Für die Untersuchungen sind ein ganzes Team von Ärzten notwendig, die in Essen im Alfried Krupp Krankenhaus und an der Uniklinik Essen tätig sind. Auch für die Therapie stehen Kooperationspartner in Neurochirurgie, Augenheilkunde, Nebennierenchirurgie, Bauchspeicheldrüsenchirurgie und Nierenchirurgie zur Verfügung, die auf die chirurgische Behandlung der von Hippel-Lindau Erkrankung spezialisiert sind. Bei der Durchführung des Jahres Check up`s in Essen erhalten Sie die komplette Diagnostik aus einer Hand. In einer abschließenden, gemeinsamen Besprechung werden alle Konsequenzen aus den Untersuchungen einzeln durchgegangen, so dass alle Fragen geklärt werden.

VHL-Rundbrief Dezember/2014; Heft 3; Jahrgang 15

Verstärkung der VHL-Ambulanz an der Uniklinik Freiburg

von Dr. Stefan Zschiedrich

Liebe Patienten,

in der VHL-Ambulanz der Abteilung Innere Medizin ergeben sich Veränderungen, über die ich Sie informieren möchte: Seit Oktober betreut Dr. Tobias Schäfer zusammen mit Dr. Zschiedrich die VHL-Patienten. Diese Aufgabe ist nun ein wichtiger Bestandteil der neu gegründeten „Ambulanz für erbliche Nieren- und Hochdruckerkrankungen“. Diese Veränderung unterstreicht den hohen Stellenwert der Behandlung von VHL-Patienten in der Medizinischen Klinik IV und gewährleistet, dass fast zu jeder Zeit ein Ansprechpartner vor Ort ist. Die Therapieentscheidungen orientieren sich an ausgearbeiteten Behandlungs-Standards, die die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse beinhalten. Die Anmeldung zu unserem eintägigem Untersuchungsprogramm (i.d.R. MRT Abdomen, Kopf und Rückenmark sowie optional eine Augenhintergrunduntersuchung) erfolgt weiterhin bei Herrn Gani Berisha.

Tel: 0761-270-34560 oder gani.berisha@uniklinik-freiburg.de

VHL-Rundbrief Dez./2013; Heft 4; Jahrgang 14
Vorträge Informationsveranstaltung Erfurt 2013
Vortrag N. Tiling, stellvertretender Leiter des Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrums und des Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten an der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum
Thema: Langzeitbetreuung von Menschen mit von Hippel-Lindau Syndrom

Herr Tiling ist stellvertretender Leiter des interdisziplinären Stoffwechsel-Centrums an der Charite in Berlin. Dort können VHL-Betroffene ihre jährlichen Kontrolluntersuchungen durchführen lassen.

Leitlinien und SOPs:

Herr Tiling begann seinen Vortrag mit der Definition des Begriffs Leitlinie: „Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die Leitlinien sind für Ärzte rechtlich nicht bindend ...“ Quelle: <http://www.awmf.org/leitlinien.html>

Für die VHL-Erkrankung gibt es keine Leitlinie, nach denen Ärzte VHL-Betroffene diagnostizieren und therapieren sollten. Es gibt wissenschaftliche Übersichtsartikel und zu einigen betroffenen Organen Leitlinien, aber nicht zur VHL-Erkrankung insgesamt. Gut organisierte Kliniken nutzen als Ersatz sogenannte „Standard Operating Procedures“, kurz SOP. In den SOPs wird dokumentiert was gemacht werden muss, wenn ein Patient mit einer bestimmten Erkrankung in die Klinik kommt. Die SOPs sichern somit eine kontinuierliche und komplette Kontrolluntersuchung zu, auch wenn ein neuer Arzt, mit wenig Erfahrung in der jeweiligen Erkrankung, die Kontrollen organisiert. Die Charite in Berlin hat für die VHL-Erkrankung eine SOP entwickelt und verfährt entsprechend.

Diagnosestellung

Die Diagnose „VHL“ zu stellen ist sehr schwierig bei möglichen Betroffenen ohne familiären VHL-Hintergrund. Der Patient kommt zum Arzt und schildert sein Symptom, was ihn zum Arztbesuch veranlasst hat und sagt nicht „ich könnte wohl VHL haben“. Der Arzt hinterfragt die Symptomatik und muss überlegen, welche Erkrankung dahinter stecken könnte. Gegebenenfalls leitet er den Patienten an einen Facharzt weiter, um die Symptomatik abzuklären. Aber auch jetzt kann es bis zur Diagnose „VHL“ noch eine ganze Weile dauern. Ein einzelnes Symptom führt noch nicht zu einer Diagnose. Erst wenn aus der Krankengeschichte andere, bereits vorher aufgetretene Symptome mit herangezogen werden und der Arzt sich im Bereich der Seltenen Erkrankungen auskennt, steigt die Wahrscheinlichkeit der Diagnose „VHL“. Eine genetische Untersuchung kann dann den Verdacht bestätigen, so wie es bei Angehörigen von einem VHL-Betroffenen empfohlen wird.

Therapieindikation

Nach der Diagnose „VHL“ stellen sich die Fragen: „Ist eine Behandlung schon notwendig, oder kann noch abgewartet werden. Wer soll die Behandlung durchführen und wann?“ Der oberste Grundsatz ist bei einer Therapie: Niemandem (dem Patienten) Schaden zu zufügen!

Die Schwere der VHL-Erkrankung kann die Dringlichkeit einer Therapie begründen. Nierenzellkarzinome, die größer als 3 cm sind, neigen dazu Metastasen zu entwickeln. Das metastasierende Nierenzellkarzinom ist die Haupttodesursache, wenn VHL-Betroffene auf Grund von VHL versterben.

Den richtigen Zeitpunkt für eine Therapie zu treffen ist nicht immer einfach. Es gibt keine stabilen Erkrankungsphasen, die ein weiteres Abwarten begründen könnten. Vielmehr kann keine Vorhersage über den Krankheitsverlauf gemacht werden und Rückschlüsse aus den Krankheitsverläufen von Familienangehörigen sind auch nicht möglich, da die Verläufe ganz unterschiedlich sein können.

Über den natürlichen Verlauf (natural history) der VHL-Erkrankung sind wenige Daten verfügbar oder sie befinden sich dezentral in vielen Krankenhäusern und werden nicht zusammengeführt. Die klini-

schen Daten werden in Register gespeichert. Ohne die Bereitschaft von Patienten mit seltenen Erkrankungen an Registern, Untersuchungen und klinischen Studien teilzunehmen kann kein Wissen generiert werden.

Die Kontrolluntersuchungen an der Charite in Berlin:

Frau Prof. Plöckinger hat eine Einzelermächtigung zur Behandlung von seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen (also auch VHL) und sieht daher jeden Patienten und bespricht abschließend auch die Ergebnisse und weitere Vorgehensweise mit ihm.

Die Kontrollen sind an der Charite nicht an einem Tag möglich und erfordern in der Regel einen stationären Aufenthalt. Die Patienten müssen bei der Erstvorstellung alle Befunde mitbringen. Deshalb sollte jeder einen eigenen Ordner mit der kompletten Krankengeschichte Zuhause haben. Es werden Kernspinbilder (MRT) vom Schädel, Rückenmark und Abdomen mit kleinem Becken gemacht. Je nach Befundlage können weitere Untersuchungen wie ein Octreoscan (für Tumoren der Bauchspeicheldrüse), ein CT vom Kopf (ELST) oder eine Hodensonographie durchgeführt werden. Die Nor- und Metanephrine werden im 24-Stunden Urin und im Blut gemessen, Schilddrüsen- und normale Parameter sowie der Chromogranin A Wert. Gegebenenfalls können noch weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Ein Konsil (Untersuchung bei einem Facharzt) in der Neurologie, Urologie oder HNO kann erforderlich sein.

Die gesamten Befunde werden ausgewertet und 2-3 Wochen nach dem Kontrolltermin werden die Ergebnisse besprochen und entschieden wie es weitergeht. Der nächste Kontrolltermin wird vereinbart.

VHL-Rundbrief Dezember/2013; Heft 4; Jahrgang 14
Neue Kontaktdaten für die VHL-Ambulanz an der Universitätsklinik Freiburg

Seit dem 01. Oktober 2013 wird die VHL-Ambulanz von Herrn Dr. Zschiedrich geleitet.

Dr. Stefan Zschiedrich

Universitätsklinikum Freiburg,
Medizinische Universitätsklinik IV
Abt. Nephrologie
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg
Tel.: 0761-270-34560 (Anschluss Herr Berisha)
med-vhl@uniklinik-freiburg.de

VHL-Rundbrief März/2013; Heft 3; Jahrgang 13
Vorträge Informationsveranstaltung Hamburg 2012
Vortrag Dr. S. Vieth, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie am Universitäts-
klinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Thema: Vorsorge im Kindes- und Jugendalter

Herr Dr. Vieth stellte zunächst die beiden Namenspatrone der Erkrankung vor. Eugen von Hippel (Augenarzt) beschrieb 1904 erstmals das Auftreten von Angiomen auf der Netzhaut. Arvid Lindau (Pathologe) erkannte den Zusammenhang zwischen Hämangioblastomen des Kleinhirns und den Augen.

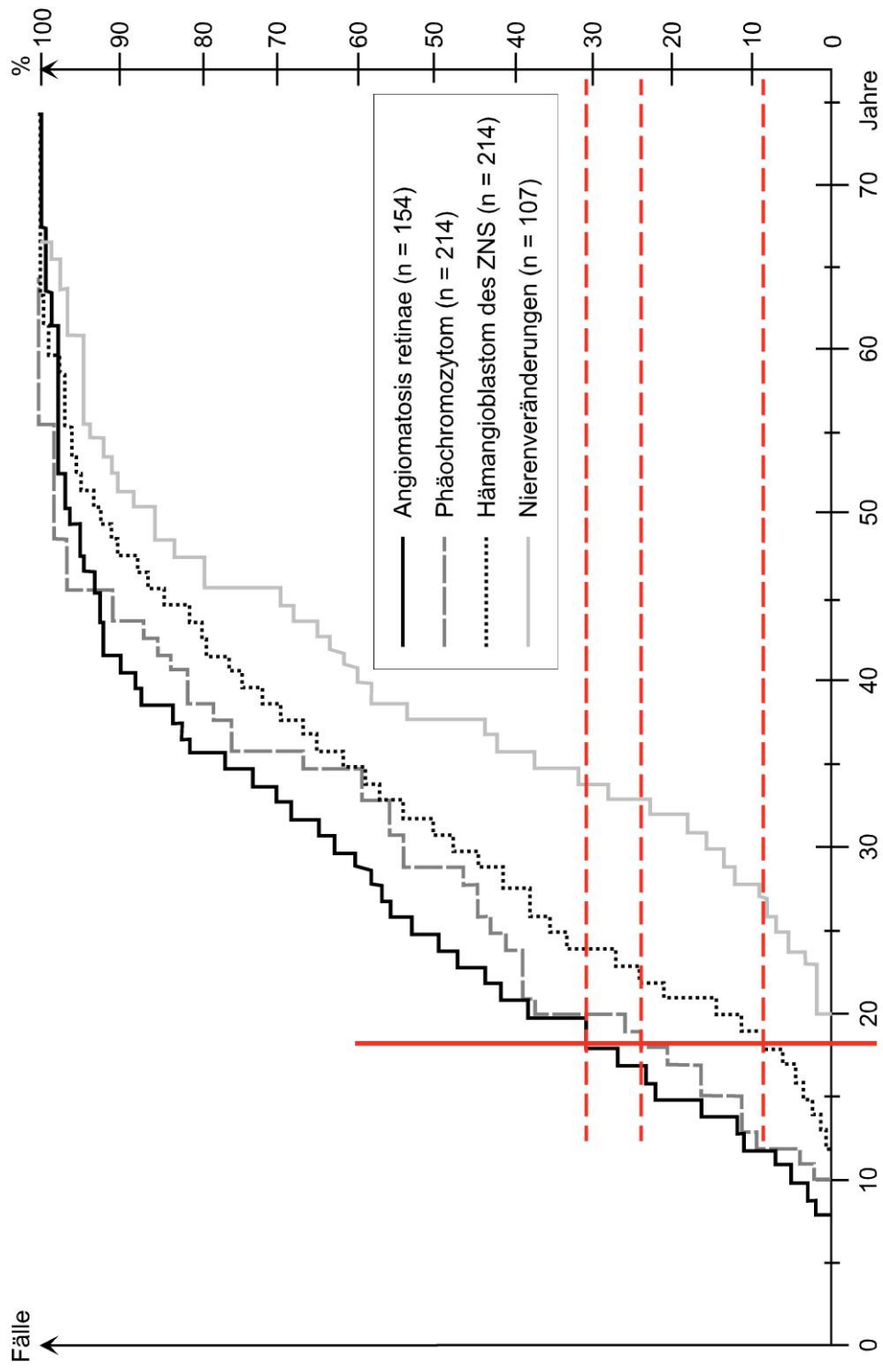
Wie auch an anderen Stellen bereits gesagt, betonte auch Herr Dr. Vieth das sowohl die Kombination der betroffenen Organe als auch das Alter, in dem die ersten Befunde auftreten, bei der VHL-Erkrankung sehr stark variieren. Die VHL-Erkrankung ist zwar ein Syndrom (gleichzeitiges Vorliegen verschiedener Krankheitszeichen) jedoch kein Stigma.

Bei der VHL-Erkrankung im Kindesalter handelt es sich in der Regel um **gutartige** Tumoren. Zum Schutz der Kinder ist ein **Vorsorgemanagement** sinnvoll, um bösartige Folgen einer gutartigen Erkrankung zu verhindern.

Die Vorsorge sollte bei **gesunden Kindern** nur durchgeführt werden, wenn die VHL-Erkrankung genetisch nachgewiesen wurde sowie selbstverständlich bei bereits an VHL **erkrankten Kindern**. Eine Vorsorgeuntersuchung ist bei den Kindern unnötig, wo eine VHL-Mutation nicht nachgewiesen wurde, auch wenn ein Elternteil an VHL erkrankt ist.

Die Vorsorgeuntersuchung ist bei Kindern mit einer VHL-Mutation erforderlich weil Tumoren bereits im Kindes- und Jugendlichen Alter auftreten können. Die dann zwar oft gutartig, aber deshalb nicht harmlos sind. Außerdem sind frühzeitig diagnostizierte Tumoren in der Regel auch nebenwirkungsärmer zu therapieren.

An Hand des Schaubildes zum Auftreten von den häufigsten VHL-assozierten Tumoren im Laufe des Lebens (PKB Seite 12) informierte Dr. Vieth dann zu den möglichen betroffenen Organen:



Die häufigsten Befunde im Kindes- und Jugendalter sind Angiome der Netzhaut sowie Phäochromozytome. Deutlich seltener treten Hämangioblastome des Zentralnervensystems auf sowie noch viel seltener Nierenzellkarzinome.

Angiome der Netzhaut sind zwar gutartige Tumoren (sie machen keine Metastasen), können aber zu starken Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung führen, wenn sie nicht diagnostiziert werden. Das jüngste bekannte Kind war 4 Jahre alt (aktuelle Information Prof. Neumann, Freiburg). Erste Sehverschlechterung wurde bei einem Kind von 7 Jahren festgestellt. Mit ca. 30 Prozent treten retinale Angiome im Kindes- und Jugendalter schon gehäuft auf, wobei nur ca. 5 Prozent vor dem 10. Lebensjahr. Die Standardtherapie bei retinalen Angiomen ist – wie bei den Erwachsenen – die Laserung.

Mit einem Anteil von über 20 Prozent können **Phäochromozytome** (Tumoren der Nebenniere) auch bei jüngeren Kindern auftreten. Es sind meistens gutartige Tumoren, nur sehr selten sind sie bösartig. Anders als retinale Angiome werden die Phäochromozytome meistens „klinisch“ entdeckt, d. h. sie verursachen typischer Weise Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Herzrasen, Herzstolpern, Scheißausbrüche. Eine Operation sollte immer von einem erfahrenen Chirurgen endoskopisch durchgeführt werden. Um sicher zu sein, dass nicht mehrere Tumoren vorliegen, sollte eine MIBG-Szintigraphie (oder eine DOPA-PET Untersuchung) vorgenommen werden.

Hämangioblastome sind gutartige Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks. Bei Kindern und Jugendlichen treten sie vor allem im Kleinhirn auf, seltener im Hirnstamm und Wirbelkanal. Das jüngste erkrankte Kind war 8 Jahre alt. Von allen bekannten Patienten waren weniger als 10 Prozent unter 18 Jahre alt. Eine Operation sollte spätestens dann erfolgen, wenn Symptome auftreten oder es zu einem Größenwachstum kommt.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Tumoren ist ein **Nierenzellkarzinom** ein bösartiger Tumor, der jedoch sehr selten im Kindesalter auftritt. Meistens ist es ein Zufallsbefund. Eine Operation ist notwendig.

Bei den Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen sollte daran gedacht werden, dass gesunde Kinder und Jugendliche untersucht werden, bei denen noch kein Tumor aufgetreten ist. Daher sollte der Zeitaufwand möglichst gering sein: So möglich sollte es nur einen Ansprechpartner geben, der alle Untersuchungen koordiniert und dann die Befunde insgesamt bespricht. Die Kinder und Jugendlichen sollten möglichst wenig aus dem normalen Alltag herausgerissen werden.

Bei einer Vorsorgeuntersuchung sollte immer eine klinische körperliche Untersuchung inklusive Blutdruckmessung durchgeführt werden. Das Blut sollte untersucht werden und die Bestimmung der Katecholamine im Urin oder Blut erfolgen. Der Augenhintergrund sollte durch einen erfahrenen Augenarzt untersucht werden. Je nach Alter erfolgt die Untersuchung des Bauchraumes am Anfang durch Sonographie, später durch MRT. Ein MRT vom ZNS sollte ab dem 10. Lebensjahr alle 3 Jahre erfolgen.

Von einem Teilnehmer wurde auch die Untersuchung des Gehörs als wichtig festgestellt.

Untersuchung	Ausschluss	Screening-Intervall	Screening-Beginn
Allgemeine klinische Untersuchung	Bluthochdruck, tastbare Raumforderung	1 x jährlich	ab 5. Lebensjahr
Augenärztliche Untersuchung	Retinale Hämangioblastome	1 x jährlich	ab 5. Lebensjahr
Urin-Katecholamine im 24 Stunden-Urin (Katecholamine, Metanephrine)	Phäochromozytom	1 x jährlich	ab 5. Lebensjahr
HNO-Ärztliche Untersuchung	Hörminderung durch ELST	1 x jährlich	ab 10. Lebensjahr
MRT-Abdomen	Phäochromozytom Nierenzellkarzinom	alle 3 Jahre	ab 10. Lebensjahr
MRT-Kopf	Cerebelläre Hämangioblastome	alle 3 Jahre	ab 10. Lebensjahr
MRT-Wirbelsäule	Wirbelsäulen- Hämangioblastome	alle 3 Jahre	ab 10. Lebensjahr

von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung
März 2010
Kontrolluntersuchungen
Prof. Dr. Neumann, Freiburg

Zusammenfassung

Die komplette klinische Erstdiagnostik und die Kontrolluntersuchungen erfordern bei VHL-Patienten eine besonders sorgfältige Planung. Das Standardprogramm sollte an einem Tag durchgeführt werden und beinhaltet: Vorstellung beim koordinierenden Arzt, MRT Bauch, MRT Kopf- und Rückenmark, Augenuntersuchung, Bestimmung der Katecholamine im Plasma oder 24-Stunden-Urin und bei Männern Sonographie der Nebenhoden. Modifikationen ergeben sich für Kinder oder Patienten, bei denen bestimmte Tumoren bekannt sind oder vermutet werden. Die Kontrolluntersuchungen sollen in der Regel in Jahresabständen erfolgen.

Anforderungen an eine Spezialsprechstunde für die VHL-Krankheit

Eine Sprechstunde für die VHL-Erkrankung muss sich den Problemen und Wünschen der Patienten stellen und sich nach ihnen richten. Zwei zentrale Charakteristika sind zu beachten: (1.) Die VHL-Erkrankung ist selten. Für Deutschland beträgt die Patientenzahl etwa 1.000 - 2.000. (2.) Die VHL-Erkrankung führt überwiegend ab dem zweiten bis vierten Lebensjahrzehnt zu Symptomen. Sie ist somit insbesondere eine Erkrankung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Eine Patientenlaufstelle im Sinne einer Spezialsprechstunde muss somit die komplexen Probleme der Erkrankungen erfassen und steht hierfür unter hohem Zeitdruck, weil die Patienten in Ausbildung oder Arbeit stehen und weite Anfahrwege haben. Um diesen Gegebenheiten Rechnung zu tragen, benötigt die Spezialsprechstunde eine Koordination und Kooperation mit diversen Disziplinen. Die Besuche der Patienten sind sorgfältig vorzubereiten. Dies gilt in besonderem Maße für Erstuntersuchungen. Alle wichtigen vorhandenen Dokumente sollten vor einer Vorstellung durchgesehen werden, um die gegebene Situation möglichst vollständig zu erfassen. Die Untersuchungen sollten sich an einem Standard-Programm orientieren, das individuell modifiziert werden kann. Wichtig ist, dass die Vorstellung mit allen Standarduntersuchungen an einem Tage erfolgt. Die Komponenten der Spezialsprechstunde sind hier aufgelistet. Ein Beispiel für die zeitliche Abfolge zeigt Tabelle 3. Bei Kindern wird das Untersuchungsprogramm etwas modifiziert (siehe hierzu Kapitel 6 Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter)

Tabelle 3:

Ablauf einer Untersuchung eines Patienten mit von Hippel-Lindau-Erkrankung

08.00 Gespräch mit dem Koordinator, allg. Untersuchung, Labor, Katecholamine
09.00 MRT Abdomen
11.00 MRT Kopf und Rückenmark
14.00 Augenuntersuchung
15.00 2. Gespräch mit dem Koordinator
16.00 Zusatzkonsil je nach Befundlage

Vorstellung beim koordinierenden Arzt

Als Koordinator fungiert günstigerweise ein Internist. Die fachspezifische Ausbildung kann entsprechend der Vielfalt der krankhaften Veränderungen (Läsionen) bei VHL eine onkologische, endokrinologische oder nephrologische sein. Im unmittelbar gleich morgens zu führenden Vorstellungsgespräch sind die aktuellen Beschwerden und Probleme zu erfragen. Dabei sollten die Bereiche aller wichtigen Organe angesprochen werden: Sehvermögen, Kleinhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarksbeeinträchtigungen, Zeichen einer Nierentumorerkrankung sowie Hinweise für ein Phäochromozytom; dies sind Hypertonie, Schweißattacken und Herzsensationen. Gefragt werden sollte auch nach Tinnitus oder Hörproblemen. Angesprochen werden sollte die Familie auf etwaige gesundheitliche Probleme. Falls Auffälligkeiten, insbesondere für Tumorkrankheiten gegeben sind, ist ein detaillierter Stammbaum zu erstellen. Falls noch nicht erfolgt, kann dabei auf die Möglichkeit einer genetischen Testung von An-

gehörigen eingegangen werden. Die Patienten sollten abschließend eine Perspektive für den Ablauf und die Erwartungen zum Vorstellungstag erhalten. Hinzuweisen ist darauf, dass neue Befunde interdisziplinär besprochen werden müssen, was aus Zeitgründen bisweilen am Vorstellungstag nicht möglich ist.

An das Gespräch schließt sich die Blutabnahme und die Urinasservierung für die Laboruntersuchungen an. Zur Bestimmung der Katecholamine muss der Patient einen 24-Stunden-Urin mitbringen; angefordert werden sollten Adrenalin, Noradrenalin, Vanillinmandelsäure und/oder, soweit im Labor verfügbar, die Metanephrine. Eine Blutabnahme erfolgt unter verschiedenen Aspekten, die wahlweise zu beachten sind (Mutationsbestimmung, Bestimmung des Kreatinins oder der Schilddrüsenfunktion (TSH) vor MRT oder CT, Operationsvorbereitung etc.). Metanephrine können auch im Plasma bestimmt werden. Bei geplanten CT-Untersuchungen ist die Bestimmung des Kreatinins und von basalem TSH notwendig. Zeichnet sich eine Operation ab, so sind entsprechende Zusatzuntersuchungen anhängig. Liegt eine solide Raumforderung des Pankreas vor, so empfiehlt es sich, Blutzucker, Insulin, C-Peptid und Gastrin zu bestimmen. Eine Hypertonie (Bluthochdruck) erfordert die Erstellung eines 24-Stunden Blutdruckprofils, das in der Regel vom Hausarzt übernommen werden kann.

Ist eine molekulargenetische Analyse des VHL-Gens auf die zugrunde liegende Mutation noch nicht erfolgt, sollte in Absprache mit einem humangenetischen Zentrum die entsprechende Vorbereitung mit Blutabnahme erfolgen.

Untersuchung der Bauchorgane

Die Kernspintomographie (MRT) ist aktuell die Standarduntersuchung für abdominelle Manifestationen der VHL-Erkrankung. Für eine detaillierte Beurteilung der Anatomie und zur Differenzierung von krankhaften Veränderungen ist die Kontrastmittelgabe unverzichtbar. Hierdurch können Läsionen von wenigen Millimetern entdeckt werden.

Bei Verdacht auf Vorliegen von Phäochromozytomen sollte eine ergänzende nuklearmedizinische Untersuchung erfolgen. Standardverfahren hier ist die Szintigraphie mit ¹²³Iod- oder ¹³¹Iod-Metaiodobenzylguanidin (MIBG), die jedoch zeitaufwendig ist, da die entscheidende Messung erst nach 48 Stunden beendet ist. Als sensitiver hat sich die nur zwei Stunden benötigende Positronen-Emissions-Tomographie mit [18F]6-Fluoro-L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (FDOPA) erwiesen. Trotz höherer Kosten ist dieser überlegenen Diagnostik der Vorzug zu geben.

Die CT-Untersuchung des Abdomens mit Kontrastmittel stellt eine Alternative dar, die nur noch in Ausnahmefällen, z.B. bei Herzschrittmacherträgern (keine MRT möglich) oder Klaustrophobie zum Einsatz kommt. Besondere Sorgfalt ist beim Vergleich aktueller Aufnahmen mit denen früherer Untersuchungen aufzuwenden. Größenänderungen müssen genau analysiert und für jede Läsion angegeben werden. Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit wegen Unterschieden von Schnittebene, Schichtdicke und verwandter Sequenz müssen beachtet und in die Beurteilung mit einbezogen werden. Infolgedessen sollten Untersuchungen standardisiert und wenn möglich durch den gleichen Untersucher erfolgen.

Der heutige VHL-Patient ist in aller Regel sehr gut informiert und durch wachsende Tumore natürlich beunruhigt. Deshalb sollten die Läsionen vom Radiologen in seinem Befund einzeln angesprochen werden, auch wenn sie zahlreich sind. Bisweilen ist auch ein Rückgriff auf ältere Untersuchungsdokumente notwendig, was bei der Archivierung von Krankenakten beachtet werden sollte. Vorbefund und Verlauf der Erkrankung sind die Basis, auf der die Intervalle für die folgenden Kontrollen oder die Entscheidungen zu Operationen beruhen.

Untersuchung von Kopf und Rückenmark

Die fortgeschrittene Spezialisierung und Differenzierung innerhalb der Radiologie bringt es mit sich, dass Patienten mit einem so komplexen Krankheitsbild wie der VHL-Erkrankung durch ausgewiesene Neuroradiologen hinsichtlich der Läsionen des ZNS untersucht werden sollten. Standardverfahren ist auch hier die Kernspintomographie mit Kontrastmittel. Die Schichtdicke wird zum Nachweis der oft nur stecknadelkopfgroßen Läsionen eng gewählt. Die Schnitfführung bei der Untersuchung des Kopfes erfolgt in frontaler (koronarer), horizontaler (transversaler) und seitlicher (sagittaler) Ebene. Das Screening des Rückenmarks sieht sagittale Schichten vor, die bei tumorverdächtigen spinalen Strukturen zusätzlich mit transversaler Schnitfführung abgeklärt werden.

Die Tumoren werden ausgemessen und mit Vorbildern verglichen. Große Bedeutung bei den ZNS-Tumoren haben der Nachweis und die Größe von Zysten. Wichtig ist die Erkennung eines perifokalen Ödems (Flüssigkeitsansammlungen innerhalb intakten Körpergewebes), weil sich hieraus eine gewis-

se Aktivität ableiten lässt. Mit aktuell erreichten Auflösungsvermögen von etwa 1 mm in der Kernspintomographie ist bisweilen die Frage, ob nur ein Gefäßabschnitt oder ob ein kleiner Tumorknoten vorliegt, nicht zu beantworten.

Die prinzipielle Indikation für oder gegen eine Operation wird vom Neurochirurgen gestellt. Hierfür ist in der Regel eine konsiliarische Beurteilung anhand der klinischen Beschwerden und der neuroradiologischen Bilder ohne Anwesenheit des Patienten ausreichend. Die Details sind im Falle, dass zur Operation geraten wird, bei einer zweiten Vorstellung des Patienten ausführlich zu besprechen.

Die MRT-Untersuchung des Kopfes ist so durchzuführen, dass die sehr seltenen, ebenfalls bei der VHL-Krankheit vorkommenden Endolymphsacktumoren (ELST) des Innenohrs miterfasst werden können. Bei Hörminderung oder durch Veränderung des Gleichgewichtsorgans bedingtem Schwindel sollte ergänzend eine Dünnschicht-CT der Felsenbeine angefertigt werden.

Augenuntersuchung

Die Augenuntersuchung ist der Teil des Untersuchungsprogramms, bei denen die Patienten stets unmittelbar nicht nur untersucht, sondern auch im Detail über den Befund aufgeklärt und behandelt werden können. Die Augenuntersuchung findet sinnvollerweise nach dem MRT des Abdomens und dem MRT des ZNS am frühen Nachmittag statt. Zu beachten ist, dass bei dieser Untersuchung die Pupillen medikamentös erweitert werden. Dies hält ca. 3 Stunden an. Deshalb sollte bei Anfahrt mit dem Auto eine Begleitperson mitfahren.

Zweite Besprechung mit dem Koordinator

Die Patienten sollten am Vorstellungstag Gelegenheit haben, mit dem Koordinator ein zweites Mal zu sprechen. Bei gut strukturiertem und entsprechend abgelaufenem Untersuchungsprogramm ist der mittlere Nachmittag ein günstiger Termin. Der Patient erhält hierbei die Möglichkeit, die gegebenen Probleme nochmals anzusprechen und über seine Eindrücke zu berichten. Augenärztlicher Befund und eventuelle vorläufige MRT-Befunde geben Anhaltspunkte, ob weitere Untersuchungen erforderlich sind. Der Koordinator kann auf die evtl. notwendigen Konsile verweisen. Zu klären ist zu diesem Zeitpunkt soweit möglich, ob ein operativer Eingriff dringlich ist. Hierzu sollten eventuelle Vorstellungen beim Chirurgen, Urologen oder Neurochirurgen für den Nachmittag oder den kommenden Tag kurzfristig festgelegt werden.

Konsil des Urologen

Die Operationsindikation ist bei Nierentumoren bei Patienten mit von Hippel-Lindau-Krankheit eine komplexe und schwierige Thematik. Dies gilt insbesondere dann, wenn die gegenüber liegende Niere schon entfernt ist oder die zu operierende Niere schon voroperiert ist. Hierfür sollte deshalb ein ausreichender Zeitrahmen verfügbar sein.

Eine Ultraschalluntersuchung der Hoden ist bei der Erstuntersuchung von Männern zu empfehlen. Sie zielt auf den Nachweis von Nebenhodenzystenadenomen, die bei beidseitigem Vorliegen eine Ursache von Kinderlosigkeit sein können. Eine maligne Entartung ist nicht beschrieben, so dass eine operative Entfernung nur bei Beschwerden indiziert ist.

Konsil des Chirurgen

Die Entfernung des Phäochromozytoms ist vordringlich vor eventuellen weiteren Eingriffen, z.B. in der Neurochirurgie. Vor einer Operation ist eine Alpha- und Beta-Blockade über ca. 7 Tage zu empfehlen und der normale Blutdruck zu dokumentieren. Das chirurgische Konsil sollte entsprechend internationaler Empfehlungen an einen Kollegen gerichtet werden, der in der endoskopischen Nebennierenchirurgie Erfahrungen ausweisen kann. Ziel sollte eine Nebennierenenerhaltende Entfernung des Phäochromozytoms sein. Berichte aus jüngster Zeit weisen darauf hin, dass weder Tumorgöße noch Vorliegen mehrerer Tumoren oder vorausgegangene abdominelle Operationen Hindernisse für einen endoskopischen Eingriff sind.

Konsil des HNO-Arztes

Hinweise für das Vorliegen eines Tumors des Endolymph - Sackes des Innenohrs (ELST) können Hörminderung, Schwindel oder Ohrgeräusche sein. Bei gegebener Situation ist ein HNO-Konsil mit u.a. Audiometrie einzuholen.

Ärztlicher Bericht

Der ärztliche Bericht fasst alle Untersuchungsergebnisse und die daraus resultierenden Empfehlungen zusammen. Er richtet sich primär an den Arzt am Heimatort. Auch der Patient sollte eine Kopie erhalten. Er erhält damit eine vollständige Übersicht und kann gezielt Fragen stellen. Der Bericht stellt auch die wesentliche Grundlage für Verlaufskontrollen dar. Wenn nicht Einzelaspekte andere Intervalle vorgeben, sind Kontrollen in Jahresabständen internationaler Standard.

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 Metanephrine und Normetanephrine 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 Kernspin (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 Phäochromozytomen, 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-zyguanidin-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 Nebenhodenzystenadenomen 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.