



**Verein für von der von Hippel – Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.
VHL – Sonderheft Symposium in Kochi, Japan 2004**

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der molekularen Krankheitsprozesse beim VHL-Syndrom und deren Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapieansätze

Bericht 6th International Symposium on von Hippel-Lindau Disease

Aktuelle Aspekte zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems

Bericht aus einer Betroffenenperspektive

Vorwort von Florian Hofmann

Im Vergleich zu weit verbreiteten Erkrankungen wird die Erforschung einer seltenen Krankheit wie VHL durch die schwierigen Kommunikationsmöglichkeiten verschiedener Forschergruppen und –zentren erschwert. Zur erheblichen Verbesserung trug die Schaffung eines internationalen Symposiums bei. Die ersten Schritte dazu wurden schon Ende der 1980er Jahre, unter anderem in Freiburg, unternommen. Seitdem findet es im zweijährigem Rhythmus an wechselnden Orten statt. Wir vom Vorstand der VHL-Selbsthilfegruppe begrüßen diese Initiative und wollen sie unterstützen, indem wir dieses Sonderheft des Rundbriefes herausgeben, das von der Veranstaltung berichtet.



Dieses Jahr wurde das „6th International Symposium on Von-Hippel-Lindau Disease“ in Kochi, Japan abgehalten. Unter den teilnehmenden Ärzten, Studenten und Betroffenen waren vier Mediziner und Forscher, die in Deutschland arbeiten und teilweise in unserem wissenschaftlichen Beirat vertreten sind, ebenso ein Vertreter der Selbsthilfegruppe, die ihre Teilnahme unterstützt hat. In diesem Heft geben diese Teilnehmer Erkenntnisse wieder, die sie auf der Veranstaltung gewinnen konnten.

Die molekularbiologischen Aspekte werden dabei von Dr. Brauch und Prof. Decker behandelt, die klinischen Aspekte soweit sie das Zentralnervensystem betreffen von Dr. Gläsker. Nieren und Nebennieren werden in einer zusammenfassenden Darstellung von Prof. Neumann berücksichtigt und schließlich berichtet Florian Hofmann aus Betroffenenperspektive.

Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der molekularen Krankheitsprozesse beim VHL-Syndrom und deren Bedeutung für die Entwicklung neuer Therapieansätze

von PD Dr. rer. nat. Hiltrud Brauch, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart und Prof. Dr. med. H. Jochen Decker, Bioscientia Zentrum für Humangenetik Ingelheim

Einleitung

Eine medikamentöse Therapie des von Hippel-Lindau Syndroms ist heute noch nicht möglich. Die Gründe dafür liegen in der mangelnden Kenntnis spezifischer Angriffspunkte für die Entwicklung wirksamer Medikamente. Durch die Identifizierung des VHL-Gens im Jahre 1993 ergeben sich zunehmend Möglichkeiten, den Zusammenhang zwischen genetischen Ursachen und spezifischen zellulären Folgeeffekten zu verstehen. Die Entwicklungen und Fortschritte auf diesem Gebiet sind alle zwei Jahre Gegenstand wissenschaftlicher Vorträge und Diskussionen auf dem Internationalen Symposium über die von Hippel-Lindau Erkrankung. In diesem Jahr fand dieses Symposium vom 20. bis 22. Mai in Kochi, Japan, statt. Als Teilnehmer wurden mehr als 50 Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus USA, Europa und Asien registriert, die mit ihren Vorträgen insbesondere die ersten beiden Kongresstage bestimmten. Als Fachdisziplinen waren neben den klinisch und diagnostisch orientierten Fächern vor allem biologische, biochemische und pharmakologische Expertisen vertreten. Im interdisziplinären Austausch wurde eine weitere wichtige Etappe auf dem Weg zur Identifizierung potentieller therapeutischer Zielmoleküle zurückgelegt.

Dieser Bericht liefert eine Zusammenfassung der über 20 wissenschaftlichen Beiträge, die sich thematisch mit der Entschlüsselung der Funktion des VHL Proteins und den Konsequenzen seiner Störungen im Krankheitsprozess beschäftigten. Er soll Patienten und interessierten medizinischen Laien einen umfassenden Überblick über das aktuelle Forschungsgeschehen und den gegenwärtigen Wissensstand beim VHL-Syndrom vermitteln. Die Zusammenfassung ist themenübergreifend abgefasst und stützt sich im Wesentlichen auch auf die Erklärung der im Zusammenhang auftretenden biologischen Begriffe und Zusammenhänge. Auf diese Weise soll die Komplexität der Einzelvorträge reduziert und eine direkte Auseinandersetzung mit den unterschiedlichen Aspekten dieser Thematik ermöglicht werden.

Das pVHL-HIF1-System

Allen Vorträgen gemeinsam war die Betrachtung der VHL-Erkrankung als Störung des Sauerstoffmonitorings der Zelle und der Gefäßneubildung. Daraus folgt, dass sich gegenwärtig das Augenmerk vornehmlich auf die Regulation der zellulären Atmung durch das pVHL-HIF1-System richtet, das bei der Überwachung des Abgleichs von Sauerstoffverbrauch und -nachschub im Organismus eine entscheidende Rolle spielt.

In Tumoren ändern sich die Stoffwechselbedingungen aufgrund der zunehmenden Zellmassen laufend, was sich häufig als Sauerstoffunterversorgung in ihrer Mikro-Umgebung zeigt. Als Reaktion darauf kommt es zur vermehrten Bildung von Faktoren, die die Gefäßbildung (Angiogenese) und damit die Blut- und Sauerstoffversorgung des Gewebes anregen und verbessern sollen. Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, werden dem Angiogenese-Regelkreis (angiogenic pathway) zugeordnet. Inzwischen wurde gezeigt, dass der HIF-1 (hypoxia inducible factor 1)-Proteinkomplex die Hauptschlüsselkomponente in diesem Regelkreis darstellt, die für die Aufrechterhaltung der Sauerstoffkonstanz verantwortlich ist.

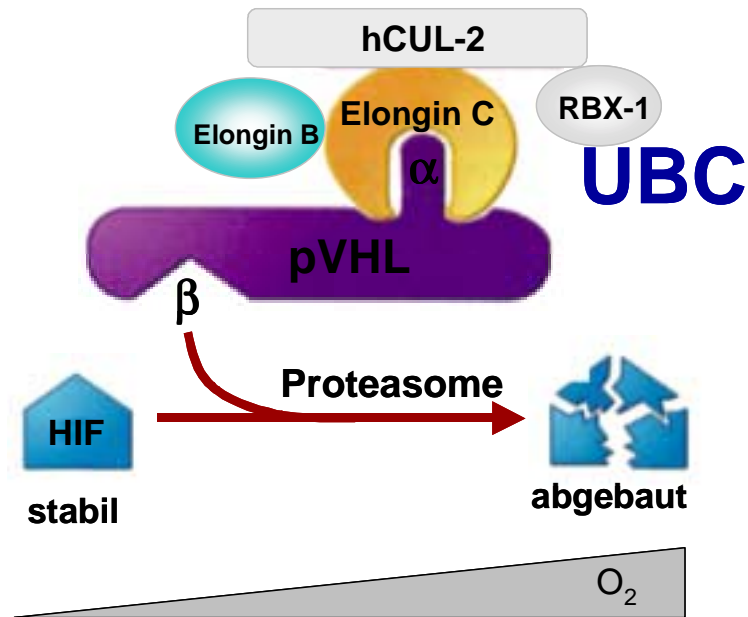


Abbildung: Schematische Darstellung des VHL-Proteins (pVHL) als Adaptormolekül beim kontrollierten Proteinabbau. pVHL bindet über seine β -Region das Beutemolekül HIF und verknüpft es über seine α -Region mit einer Reihe von Faktoren (Elongin C, B, Cul2, Rbx) des sogenannten Ubiquitinligasesystem (abgekürzt E3, siehe Text). Über diese molekulare Brücke wird HIF „erkannt“ und der Entsorgung im 26S Proteasom, einem Schredder für Proteinmoleküle zugeführt. In der normalen Zelle wird durch diesen Entsorgungsmechanismus ein gefährlicher HIF-Überschuss vermieden. Dieses Gleichgewicht wird hauptsächlich vom Sauerstoffpartialdruck O_2 der Zelle reguliert. Bei zu wenig O_2 (abnehmender grauer Balken) wird HIF weniger gut abgebaut, denn es wird mehr davon benötigt. Liegt eine VHL-Keimbahnmutation vor, ist dieser Regelmechanismus unterbrochen: Die Zelle „denkt“ zu ersticken (ähnlich wie bei einer Sauerstoffunterversorgung) und steuert massiv gegen, indem sie den Abbau von HIF verzögert und die Bildung von Blutgefäße anregt. Unter diesen Bedingungen kommt es zur Ausprägung von VHL-Tumoren. (Abbildung modifiziert nach William G. Kaelin jr. 1999; Nature 399: 203-204).



Dr. Choyke, Chef-Radiologe am NCI, USA, Frau Dr. Brauch,
Frau Dr. Schmitt, Wissenschaftlerin am NCI, USA

HIF-1

HIF-1 ist ein Komplex von Molekülen, der sich aus α - und β -Untereinheiten zusammensetzt. Seine normale Aufgabe besteht im Überwachen und Regeln der Sauerstoffkonstanz. Dabei hängt die Aktivität von HIF davon ab, ob und wie gut die Übertragung von Hydroxyl (OH)-Gruppen an die Aminosäuren Prolin402, Prolin564 oder Asparagin803 erfolgen kann. Die OH-

Übertragung (Hydroxylierung) an beiden Prolinen wird von Enzymen mit Prolyl-Hydroxylase Aktivität (PHD) durchgeführt.

Die Bewerkstelligung dieser Reaktion ist Voraussetzung für das Zusammenspiel und –wirken mit dem von Hippel-Lindau (VHL)-E3-Ubiquitin-Ligase-Komplex (VHL-E3), dessen Aufgabe es ist, überschüssiges HIF-1 zu entfernen (Abbildung 1). Entzieht sich HIF-1 diesem geregelten Abbau z.B. bei Sauerstoffarmut (Hypoxie) oder Hypoxie-ähnlichem Zustand bedingt durch *VHL*-Mutation, so kommt es in der Folge zu einem breiten Spektrum von zellulären und systemischen Reaktionen. Die Folge davon ist die verstärkte Bildung von Genprodukten, die im Rahmen der Angiogenese benötigt werden. Ein Beispiel dafür ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF). Interessanterweise wird VEGF häufiger in Tumoren als im Normalgewebe gebildet.

Prolyl-Hydroxylasen (PHD)

PHD sind in Gegenwart von Sauerstoff aktiv und übertragen jeweils eine OH-Gruppe an die HIF-Aminosäuren Prolin in den Positionen 402 und 564. Insgesamt sind 3 PHD Isoenzyme bekannt, die mit PHD1, PHD2 und PHD3 bezeichnet werden. Noch ist unklar, welches PHD bei der VHL-Erkrankung eine Rolle spielt. Da jedoch PHD2 neben HIF einer der bedeutendsten Sauerstoffmonitore der Zelle ist, - es kann nämlich nur in Gegenwart molekularen Sauerstoffs seine Funktion wahrnehmen -, konzentriert sich das Interesse derzeit auf dieses Enzym. Der PHD-HIF Zusammenhang erklärt, warum die Regulation von HIF bei Sauerstoffmangel nicht mehr funktionieren kann und zu den typischen Folgeeffekten wie die Überexpression von normalerweise nicht vorhandenen Wirkmolekülen führen kann, wie sie auch für VHL-Tumoren bekannt sind. Da es sich beim VHL-Syndrom jedoch nicht um einen echten Sauerstoffmangel, dennoch aber um einen Zustand mit zellulären HIF-Überschuss handelt, erscheint es sinnvoll, die Möglichkeiten der PHD-Aktivierung, d. h. einer VHL-unabhängigen Hydroxylübertragung auf HIF, zu erforschen.

VHL-Ubiquitin Ligase (auch VHL-E3 genannt)

Die Funktion des VHL-Proteins als Mittler des kontrollierten Abbaus der HIF α -Untereinheit ist aus früheren Berichten bereits bekannt (Abbildung 1). Ebenso bekannt ist die physiologische, d.h. die normale Aufgabe des VHL-Ubiquitin-Ligase-Komplexes bei der Eliminierung von HIF durch seine „kontrollierte Zerstörung“ im Proteasom. Dieser physiologische Abbau ist notwendig, um die Zelle vor zuviel HIF zu schützen. Die jetzt neue Erkenntnis schreibt die Interaktion zwischen HIF und VHL-E3 und damit die Wirksamkeit des HIF-Kontrollsystems der Aktivität und Effizienz eines PHD-Enzyms zu. Die entscheidenden molekularen Schauplätze sind dabei ganz bestimmte Aminosäurebausteine des HIF 1 Moleküls, nämlich die Proline in den Positionen 402 und 564. Der bestimmende biochemische Schritt ist dabei die Hydroxylierung dieser Bausteine, d. h. die Übertragung einer OH-Gruppe. Erst nach dieser Modifikation kann eine Bindung zwischen HIF und E3-VHL stattfinden. Somit hängt die VHL-Tumorsuppressorfunktion insgesamt von seiner Fähigkeit ab, hydroxyliertes HIF zu binden.

Relevanz für die VHL-Erkrankung

Beim VHL-Syndrom geht die Tumorbildung mit einer Fehlregulation der Neubildung von Blutgefäßen einher. Dabei wirken sich Mutationen im *VHL*-Gen nachteilig auf die HIF-Regulation aus. Im übertragenen Sinne „glaubt“ die *VHL*-mutierte Zelle zu ersticken. Als Folge davon aktiviert sie ihre eigenen Regelmechanismen, die durch Anregung der Gefäßneubildung die vermeintlich gestörte Sauerstoffversorgung beheben sollen. Im Zuge dieser krankhaften (pathophysiologischen) Vorgänge kommt es jedoch fatalerweise zur Anreicherung von HIF und in der Folge zur überschießenden Bildung und Anreicherung von Faktoren, die das Tumorwachstum begünstigen. Vor dem Hintergrund von Genotyp-Phänotyp-Betrachtungen scheint beim VHL-Syndrom der Mechanismus der HIF-Anreicherung für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen und Hämangioblastomen erforderlich zu sein, nicht aber von Phäochromozytomen.

Zusammengenommen erlauben die bisherigen Kenntnisse den Schluss, dass die bei der VHL-Erkrankung auftretenden Fehlregulierung von Zellwachstums und –teilung, HIF Aktivierung und Angiogenese über einen Mechanismus verknüpft sind, der normalerweise der Aufrechterhaltung

der Sauerstoffkonstanz bei der zellulären Atmung dient. Damit ist unmittelbar klar, dass die Komponenten des HIF-Regelkreises als Kandidaten für mögliche Therapie-Angriffspunkte ins Blickfeld rücken. Zwar sind einige dieser Komponenten, wie bereits ausgeführt, inzwischen bekannt, jedoch ist gleichermaßen klar, dass die Komplexität der möglichen Wechselwirkungen im Gesamtregelwerk wahrscheinlich eine Vielzahl von beteiligten, jedoch noch unbekanntem Faktoren ins Spiel bringen wird.

Die Suche nach neuen Therapie-TARGETS

Als TARGET (engl. Zielscheibe) bezeichnet man Moleküle, die potentiell wirksame Angriffspunkte in der Tumorthherapie darstellen. Bei den heute gängigen und derzeit verfügbaren Anti-Tumortheraeutika handelt es sich vorwiegend um Wirkmoleküle, die sich gegen sich schnell teilende Zellen richten. Ursprünglich ging man davon aus, dass sich diese Medikamente gegen die auffälligste Eigenschaft von Krebszellen, nämlich das unkontrollierte Wachstum und die vermehrte Zellteilung richten müssen. Die Erfahrung zeigte jedoch, dass sich Tumoren diesem Angriff häufig entziehen, indem sie nicht darauf ansprechen, resistent werden oder von neuem zu wachsen beginnen. Daraus erklärt sich der dringende Bedarf an SPEZIFISCHEN Anti-Tumortheraeutika, die sich jetzt nicht mehr gegen eine allgemeine Eigenschaft, sondern gegen eine spezifisch ursächliche Eigenschaft dieses Tumortyps richten. Ein unkontrolliertes Zellwachstum ist zwar mit den Hauptproblemen einer Tumorerkrankung nämlich Raumforderung und Metastasierung verknüpft, heute geht man jedoch darüber hinaus davon aus, dass die Eigenschaft des schnellen Wachstums „erst später“ dazu kommt, also eher ein Begleiteffekt ist. Anders ausgedrückt münden Tumor-auslösende Prozesse in Störungen des Zellwachstums, die nicht nur einem, sondern vielen Regelkreisen unterliegen. Das heutige Konzept einer wirksamen Krebstherapie setzt daher schon vorher an und versucht die Initialstörung zu fassen. Dies setzt jetzt aber die genaue Kenntnis der beteiligten Komponenten als potentielle Angriffspunkte (Moleküle) für die medikamentöse Intervention voraus.

Im Falle des VHL-Syndroms wurde der ursächliche Defekt, nämlich die Störung der VHL-E3 Verknüpfung und der daraus resultierende HIF-Überschuss bereits erkannt. Jetzt laufen die Bemühungen auf Hochtouren das gesamte funktionelle Regelwerk zu identifizieren, das bei der Entstehung verschiedener VHL-Tumoren eine Rolle spielt, um auf diese Weise ein oder mehrere geeignete TARGETS zu identifizieren. Ermutigt werden die Wissenschaftler dabei durch die jüngsten Entwicklungen mit dem Medikament Gleevec, auf das hier wegen seiner besonderen Bedeutung kurz eingegangen werden soll.

Im Jahr 2001 wurde das neue Anti-Tumormedikament Gleevec (Synonyme: ST-571, imatinib, Glivec) für die Behandlung von Krebspatienten mit chronisch myeloischer Leukämie (CML) oder gastro-intestinalen Stromatumoren (GIST) freigegeben. Bei Gleevec handelt es sich um einen Blocker für sogenannte Tyrosinkinase. Diese Enzyme spielen als wichtige Signalüberträger bei der Regulation des Zellzyklus und damit bei der Kontrolle des Zellwachstums eine Rolle. Obwohl es über 90 verschiedene Tyrosinkinase gibt, kann Gleevec genau die wenigen Enzyme unterdrücken, die CML und GIST verursachen. Im Gegensatz zu bisherigen Erfahrungen in der Anti-Tumorthherapie zeigt Gleevec kaum Nebenwirkungen und ist bei über 90% der behandelten Patienten wirksam. Sogar nach 18 Monaten ist noch kein Fortschreiten der Erkrankung zu sehen und die Zahl der Krebszellen reduziert sich drastisch bei mehr als 85% der CML Patienten. Wie ist ein solcher Durchbruch plötzlich möglich? Die Antwort darauf ist, dass es sich dabei keineswegs um einen plötzlichen Erfolg handelt, sondern um das Resultat jahrzehntelanger Forschungsarbeiten. Entscheidend und plötzlich erschien schließlich die Zusammenfügung zweier glücklicher Umstände. Zum einen wurden die Defekte der CML und GIST funktionell exakt charakterisiert, und zum anderen wurde eine Substanz gefunden, die genau die kritischen Tyrosinkinase-moleküle blockieren konnte. CML und GIST sind damit weitestgehend beherrschbar geworden, jedoch wirkt Gleevec (erwartungsgemäß) nur bei diesen Tumoren. Der Durchbruch und beispielhaft hohe Wert dieser Befunde liegt darin, dass sich eine spezifische Krebsfaktorblockade als hoch wirksam und bisher „dauerhaft“ gezeigt hat.

Geht man davon aus, dass die pharmazeutische Industrie heute schon viele Hunderttausende von Komponenten für Therapie-Eignungsstudien bereit hält, so wird klar, dass der limitierende Schritt in der Entwicklung wirksamer Anti-Tumortheraeutika die genaue Kenntnis funktioneller Störungen ist. Beim VHL-Syndrom ist mit der Erkenntnis der Bedeutung des HIF-Regelkreises ein erster wichtiger Schritt gemacht worden. Um nun aber das Gesamtregelwerk zu

durchleuchten und geeignete Therapieangriffspunkte zu finden, werden die Forschungsarbeiten intensiv fortgesetzt. Die in Kochi zum Thema „potentielle zukünftige Therapietargets“ vorgestellten Arbeiten aus der Grundlagenwissenschaft sind im Folgenden stichpunktartig zusammengefasst. Dabei handelt es sich um Ergebnisse aus so genannten *in vitro* Untersuchungen, die überwiegend im Reagenzglas und an Zellkulturen gemacht wurden, und daher in ihrer Aussage als vorläufig gelten. Dazu gehören:

- Die Erforschung der VHL-unabhängigen Aktivierung von PHD (Prof. Patrick Maxwell, Imperial College London, England, Dr. Yuichi Makino et al, Dr. Ken-ichi Yasumoto et al., jeweils Universität Tokyo, Dr. Kiichi Hirota et al, Kitano-Krankenhaus, Osaka, Japan). Man verspricht sich davon einen Zugang zur Senkung des zellulären HIF-Überschuss und die Unterdrückung von unerwünschter Gefäßneubildung.



Dr. Choyke, Dr. Maxwell, Hammersmith Campus, Imperial College London, UK,
Dr. Zhuang Zhengpin, Surgical Neurology Branch, NIH, USA

- Die Erforschung weitere Bindungspartner des VHL-E3 Komplexes (Dr. Maria Czyzyk-Krzeska et al., Genomforschungszentrum, Universität Cincinnati, USA). Außer HIF können auch noch andere Proteine von VHL-E3 exekutiert, d.h. dem kontrollierten Abbau zugeführt werden. Dazu gehört Rpb1, eine Untereinheit der RNA Polymerase II. Es handelt sich dabei um ein wichtiges Molekül für die Übersetzung von Gensequenzen in RNA, einem der Proteinbiosynthese vor geschalteten Schritt. Eine mögliche Verbindung zu Regelkreisen scheint möglich, die das Absterben/Überleben von Nervenzellen regulieren.
- Die Erforschung der Rolle des Eph/Ephrin Signalwegs, der von pVHL beeinflussbar ist und der eine Rolle bei der Ausbildung von Zellform, Zellwanderung und Ausbildung der verschiedenen Organabschnitte der Niere haben soll (Dr. Rachel Giles et al., Medizinisches Zentrum, Universität Utrecht, Niederlande).
- Die Erforschung einer HIF-unabhängigen Funktion, bei der das Enzym Casein Kinase II das pVHL Protein aktiviert, um dadurch Fibronectin in der Extrazellulären Matrix zu deponieren (Dr. Martijn Lolkema, Dr. Emile Voest et al, Medizinische Onkologie, Universität Utrecht, Niederlande). Fibronectin ist ein Grundbaustein der Zelladhäsion. Fibronectine regulieren Zellform und -gerüst und sind damit wesentlich für Eigenschaften wie Wanderung (Migration) und Spezialisierung (Differenzierung) während der Embryonalentwicklung.
- Die Erforschung möglich relevanter Wachstumsfaktoren (Dr. Eijiro Nakamura, Universität Kyoto, Japan und Prof. William G. Kaelin Jr., Dana Faber Institut und Harvard Medical School Boston, USA). Im Zentrum des Interesses stehen dabei IGFBP-3, der Inhibitor des Plasminogenaktivators PAI-I und Clusterin. Während IGFBP-3 und PAI-1 mit HIF wechselwirken und von VHL herabreguliert werden wird Clusterin in einer HIF-unabhängigen Weise hochreguliert. Clusterin soll möglicherweise bei der Entstehung von Phäochromozytomen eine Rolle spielen.



Dr. Vortmeyer, Surgical Neurology Branch, NIH, USA und
Dr. Czyzyk-Krzeska, Genome Research Institute,
University of Cincinnati, USA

- Die Erforschung der spezifischen Wechselwirkungen im Rahmen der VHL-E3 Interaktion (Dr. Takumi Kamura et al. Medizinisches Institut für Bioregulation, Universität Kyushu, Japan) und HIF Regulation (Dr. Keiichi Kondo, Universität Yokohama, Japan, und Prof. William G. Kaelin Jr., Dana Faber Institut und Harvard Medical School Boston, USA).

Antiangiogenetische Therapie – VEGF Blocker

Das favorisierte Ziel bisheriger Therapiestudien ist VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF ist ein Wachstumsfaktor, der auch unter normalen Bedingungen in vielen Geweben des Menschen von speziellen Zellen (Endothelien) gebildet wird. Dieser Wachstumsfaktor bewirkt, dass kleine Gefäße (vascular) gebildet werden. Man nennt diesen Vorgang auch Angiogenese (Gefäßbildung). Bei Bedarf wird VEGF normalerweise in kleinen Mengen in die nächste Umgebung der Zellen und auch ins Blut abgegeben. Ein Bedarf wird dadurch definiert, dass die Sauerstoffkonzentration in der Zelle abfällt. Die Zelle reagiert über den oben beschriebenen Steuerkreis VHL – PDH – HIF 1 und kurbelt dadurch die Produktion von VEGF an. Es besteht eine unmittelbare Beziehung zwischen VHL Protein (pVHL) und VEGF Protein (pVEGF), insofern dass ein Funktionsverlust von pVHL zu einer vermehrten Produktion von pVEGF führt. Bis heute ist dieser Mechanismus in den oben beschriebenen Grundzügen verstanden, d.h. das molekulare Stellglied, das erkennen kann, ob die Sauerstoffkonzentration in der Zelle abfällt, ist durch die Identifizierung der Prolyl-Hydroxylasen (PHD) inzwischen bekannt. Liegt nun eine Mutation im *VHL*-Gen vor, funktioniert dieser Regel- und Steuerkreis nicht mehr normal. Die Zelle reagiert so, als läge ein dauerhafter Sauerstoffmangel vor, obwohl dies nicht so ist. Als Folge davon wird die Produktion von VEGF fälschlicherweise enorm gesteigert. Das VEGF Genprodukt - also das VEGF Protein selbst - ist nicht krankhaft verändert, sondern in seiner Menge überschießend erhöht: Biologen und Mediziner sagen: dieser Faktor ist (pathologisch) heraufreguliert. Es ist diese unphysiologische (unnormale) Menge, die dem Organismus zu schaffen macht. Eine unangemessene, weil nicht am tatsächlichen Bedarf ausgerichtete Bildung von Gefäßen ist jetzt die Folge. Dies ist eine der Ursachen, warum das klarzellige Nierenzellkarzinom, also der für das VHL-Syndrom typische Subtyp des Nierenkarzinoms, sich von den anderen Nierenkarzinomen-Subtypen durch seinen ausgeprägten Gefäßreichtum unterscheidet. Bis heute ist nicht geklärt, warum das Problem der vermehrten Gefäßbildung nicht in allen Organen der Körpers auftritt. Auch bei der Frage nach dem direkten Bezug zur Bösartigkeit des Tumors (Malignität) ist noch einiges unklar. VEGF kommt auch bei der Bildung der zystischen Strukturen der Angiomatosis der Retina und der Hämangioblastome eine gewisse Bedeutung zu. Beim Phäochromozytom scheint dieser schon im Detail bekannte Mechanismus wahrscheinlich keine oder zumindest eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dieser Unterschied in der Wirkung von VEGF erklärt auch, warum Medikamente, die auf die

Hemmung der VEGF-Wirkung abzielen, nur bei einem Teil der Tumoren aus dem VHL-Spektrum Wirkung zeigen.

Durch die Identifizierung von VEGF als bedeutsames therapeutisches Ziel (TARGET) und durch die Fortschritte der Gentechnik, hat die Medizin heute einige, in ihrer Zahl noch begrenzt, aber hochwirksame Medikamente in der Hand. Diese können gezielt das in krankhaft vermehrter Konzentration vorliegende VEGF hemmen. Diese Medikamentenentwicklung und Austestungen im Rahmen von klinischen Studien erfolgen nahezu ausschließlich in den USA.

Die neuen Medikamente sind häufig so genannte monoklonale humanisierte Antikörper. Dabei handelt es sich um rekombinante – also durch gentechnische Verfahren hergestellte - Immunwirkstoffe (Antikörper), die durch gezielte Veränderung ihrer Struktur so beeinflusst werden, dass sie im menschlichen Organismus (humanisiert) wirksam werden können. Sie blockieren gezielt die VEGF-Wirkung. VEGF kann nur wirken, wenn es an den Zellen, die es zum Gefäßwachstum anregt, durch die Bindung an spezifische Rezeptoren (VEGF-R) an der Zelloberfläche andockt. Diese Interaktion zwischen dem Wachstumsfaktor und seinem Rezeptor ist hochspezifisch und funktioniert nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip.

Grundsätzlich bestehen nun zwei Möglichkeiten, dieses Schlüssel-Schloss-Prinzip in einem Therapieansatz zu blockieren. Um im Bilde zu bleiben: man kann (1.) den Schlüssel verbiegen, oder aber (2.) das Schlüsselloch blockieren. (1.) Im ersten Fall bindet eine Substanz, wie z.B. ein monoklonaler Antikörper an VEGF selbst, um das Andocken an den Rezeptor zu verhindern. (2.) Im zweiten Fall bindet ein Molekül, das wesentlich kleiner sein kann als ein monoklonaler Antikörper an den Rezeptor selbst, um so eine Bindung von VEGF an den Rezeptor unmöglich zu machen. In beiden Fällen sind die veränderten Molekülkomplexe (VEGF+Medikament, oder Rezeptor+Medikament) nicht mehr in der Lage, in der Zielzelle einen Effekt zu erzielen. Damit entfällt – bei unverändert überschießend hoher VEGF- Bildung – der krankhafte Effekt dieses VEGF-Überschusses. Diese Medikamente (VEGF-Blocker) müssen daher dauerhaft genommen werden, weil ja die Ursache der Störung - also die VHL-Mutation - durch die Wirkung des Medikaments nicht behoben wird. Da VEGF jedoch auch an andere Rezeptoren bindet, die nicht nur auf den Tumor beschränkt sind, ist bei der Blockade von VEGF auch mit Nebenwirkungen zu rechnen.



Joyce Graf, Direktorin der amerikanischen VHL Selbsthilfegruppe,
Prof. Decker

Im Folgenden sollen nun die ersten fünf VEGF-Blocker (AvastatinTM, BAY43-9006, LucentisTM, SU11248 und PTK787) beschrieben werden, die sich heute in ihrer ersten klinischen Anwendung befinden und die auch für VHL-Läsionen, insbesondere für Nierenzellkarzinome und für Hämangioblastome, bedeutsam sein können. Diese Studien wurden während des Symposiums u.a. von Prof. William G. Kaelin Jr., Dana Faber Institut und Harvard Medical School Boston, USA dargestellt. Sie wurden auch im letzten VHL Rundbrief der VHL Alliance

USA beschrieben. In einigen Fällen wurden im vorliegenden Bericht auch Daten der beiden jüngsten amerikanischen Krebskongresse eingearbeitet. Es ist wichtig festzuhalten, dass die beschriebenen Studien noch klein sind und sich zum Teil noch in der Anfangsphase befinden. Diese Studien dienen zunächst dazu, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser neuen Substanzen zu analysieren. Daher können diese potentiellen „Medikamente“ nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden, die an wenigen Zentren - zumeist in den USA - durchgeführt werden.

Inhibitoren von VEGF

AVASTIN™ beim metastasierenden Nierenzellkarzinom

Avastin™ ist der Markenname der Firma Genentech für das Medikament Bevacizumab. Es ist ein rekombinanter humanisierter Antikörper (s.o.), der gezielt VEGF bindet und so dessen Wirkung an den Zielzellen blockiert. Dieses Medikament könnte möglicherweise für eine Vielzahl von Tumoren nützlich sein. Im Februar 2004 wurde Avastin™ von der amerikanischen Prüfbehörde (FDA) für den Einsatz beim fortgeschrittenen Dickdarmkrebs in Kombination mit einem anderen Medikament als erster Behandlungsansatz zugelassen. Zwar zeigten sich unter Gabe von Avastin™ auch ernsthafte Nebenwirkungen (z.B. Bauchkrämpfe, Schwäche), der verbesserte Behandlungserfolg war aber so eindeutig, dass dieses Medikament heute für den fortgeschrittenen Dickdarmkrebs eingesetzt wird. In den USA laufen nun klinische Studien an, die prüfen sollen, ob Avastin™ auch beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ein sinnvolles Medikament sein kann. Dazu wird Avastin™ - allein verabreicht - verglichen mit einer Kombination von Avastin™ mit einem anderen Medikament (Interleukin-2), das in der Vergangenheit beim Nierenzellkarzinom schon in vielen Studien eine Wirkung zeigte. Beim letzten amerikanischen Krebskongress in Florida im Mai diesen Jahres konnten Ärzte des Amerikanischen Krebszentrum (NCI) zeigen, dass Avastin eine statistisch signifikante Wirkung auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Nierentumoren von Patienten hatte, die nicht operiert werden konnten. Das Tumorstadium wurde um weit mehr als die Hälfte verlangsamt. Die Zahl der untersuchten Patienten ist noch sehr klein, auch die mögliche Wirkungsverstärkung bei Kombination mit anderen Medikamenten sind noch zu prüfen.

BAY 43-9006 beim metastasierenden Nierenzellkarzinom und bei anderen mit dem VHL-Syndrom assoziierten Tumoren

Diese neue Substanz ist ebenfalls ein monoklonaler humanisierter Antikörper, der an VEGF bindet und damit ein Andocken am VEGF - Rezeptor verhindert. In klinischen Studien wurde BAY 43-9006 an 400 Patienten u.a. für die Behandlung von Nierenzell-, Leber- und Kolonkarzinomen und von Melanomen getestet. Dabei wurden günstige Anti-Tumor-Wirkungen beobachtet. Auf dieser Basis wurde BAY 43-9006 im Oktober 2003 in die Phase III (klinische Entwicklung) überführt. Derzeit läuft eine große multinationale klinische Phase-III-Studie mit 800 Teilnehmern mit metastasierendem Nierenzellkarzinom. Für andere mit dem VHL-Syndrom assoziierten Tumoren sind Studien mit BAY 43-9006 für 2005 geplant. Ansprechpartner werden Ärzte des Massachusetts General Hospitals in Boston oder der Universität von Pennsylvania sein.

Lucentis™ bei Augenbeteiligung

Lucentis™ (Genentech) ist ein Fragment eines monoklonalen Antikörpers (ranibizumab) gegen VEGF und wird derzeit in klinischen Studien ausschließlich für altersbedingte Augenerkrankungen (makuläre Degeneration) eingesetzt. Innerhalb der nächsten Monate soll diese Studie auch für VHL-assoziierte Augenkomplikationen ausgeweitet werden. Dr. Emily Chew von Nationalen Gesundheitsinstitut (NIH) in Bethesda, MD, USA, wird Ansprechpartner für diese Studie sein.

Inhibitoren des VEGF-Rezeptors

SU11248 beim metastasierenden Nierenzellkarzinom

SU11248 (Firma Pfizer) ist kein monoklonaler Antikörper, sondern ein sehr kleines Molekül, das an den VEGF Rezeptor und außerdem noch an andere Rezeptoren der gleichen Rezeptorengruppe (PDGF-R) bindet. Als kleines Molekül hat es den Vorteil, dass es oral verabreicht werden kann.

Beim letzten Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Onkologie in New Orleans im Juni dieses Jahres wurde die Wirksamkeit von SU11248 beim metastasierenden Nierenzellkarzinom gezeigt. 70% der 63 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs, die auf sämtliche bisherigen Therapien nicht mehr angesprochen hatten, zeigten eine Stabilisierung ihrer Krankheit. Bei 33% der Patienten hat sich eine Teilrückbildung gezeigt, der Tumor reduzierte sich um die Hälfte. Bei 14 von 21 Patienten hält diese Rückbildung unverändert an. Diese Studie wird von Dr. Motzer vom Memorial Sloan-Kettering Krebszentrum in New York, NY, USA, durchgeführt. Es wurden auch Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall und Schleimhautentzündungen beobachtet, die aber relativ mäßig waren. Bei einem Drittel der Patienten wurde die Dosis reduziert, bei keinem war bisher ein Abbruch der Studie notwendig.

PTK787/ZK 222584 bei Tumoren des zentralen Nervensystems

PTK787 (Novartis) ist ein kleines Molekül, das direkt an den Rezeptor von VEGF und von anderen Wachstumsfaktoren (PDGF) bindet und die Wirkung von VEGF blockiert. Wie SU 11248 kann es oral eingenommen werden. Beim Nierenzellkarzinom ist seine Wirkung bereits untersucht worden. Das Medikament wird relativ gut vertragen. Die jetzt geplante Studie wird von Dr. Daniel George vom Dana Farber Krebsinstitut in Boston, USA, durchgeführt. Es sollen zunächst nur 15 Patienten untersucht werden, um die Wirksamkeit dieser neuen Substanz bei VHL assoziierten Hämangioblastomen zu prüfen.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch das Verständnis der Krankheitsmechanismen auf der Ebene der Moleküle sind wir heute erstmals in der Lage, eine gezielte – auf die Ursachen ausgerichtete - Therapie in den klinischen Alltag einzuführen. Dies ist für einige wenige Erkrankungen (z.B. CML) beispielhaft gelungen und zeigt auch für VHL den Weg zur kausalen Therapie auf. Hierbei muss klar unterschieden werden zwischen (1.) der heute noch nicht denkbaren Reparatur der Mutation im *VHL*-Gen selbst in der Keimbahn und (2.) der Möglichkeit, durch die Einsicht in die molekularen Pathomechanismen, in diese gestörten Abläufe gezielt therapeutisch einzugreifen (somatische Therapie, nicht die Keimbahn betreffend). Letzteres ist denkbar geworden durch die oben beschriebene wachsende Zahl von molekularen Behandlungsansätzen (TARGETs). Ein wesentlicher Vorteil könnte auch das Verschwinden oder doch erhebliche Reduzieren von unerwünschten Nebenwirkungen dieser Therapien sein.

Auf dem Symposium wurden im Bereich der Grundlagenforschung einige mögliche neue Zielmoleküle für solche so genannten „smart drug“ (engl. Kluges Medikament) Therapien aufgezeigt. Allerdings sind diese neuen Möglichkeiten bisher erst für das VEGF-Molekül und seinen Rezeptor so weit vorangetrieben, dass die ersten klinischen Studien dazu angelaufen sind. Die in diesen kleinen und noch kurzzeitig laufenden klinischen Studien erzielten Behandlungserfolge sind aber viel versprechend und bestätigen, dass hier der richtige Weg beschritten wird.

Bericht 6th International Symposium on von Hippel-Lindau Disease von Prof. Dr. Hartmut P. H. Neumann, Medizinische Klinik, Abteilung Nephrologie, Universität Freiburg

Vom 20. bis 22. Mai 2004 fand in Kochi, Japan, das 6. Internationale Symposium für die Von Hippel-Lindau (VHL) Krankheit statt. Es war ein Erfolg für den Organisator, Prof. Taro Shuin von der Abteilung für Urology an der Kochi Medical School: Insgesamt nahmen etwa 150 Personen teil, davon etwa 40 aus Ländern außerhalb Japans, meist aus den USA und Europa. Die japanische Medizin war sehr gut vertreten, voran mit urologischen Fachkollegen aus 13 Abteilungen des Landes. Wie auf den Symposien in Freiburg, Hawaii, Paris, Rochester und Padua waren Patienten aus dem Lande gekommen. Dazu waren Vertreter der Selbsthilfegruppen aus den USA, Australien und Deutschland anwesend, wobei für Deutschland Herr Florian Hofmann zu nennen ist, der zusammen mit seinem Vater gekommen war. Herr Hofmann ist als Japanologe dem Land der aufgehenden Sonne besonders verbunden, und man hatte den Eindruck, dass er sich sehr wohl in Japan fühlte.

Aus Deutschland nahmen teil: Prof. Decker, Ingelheim, Frau PD Brauch, Stuttgart, und die Freiburger Prof. Neumann und Dr. Gläsker. Wissenschaftliche Beiträge erfolgten durch Prof. Decker, Prof. Neumann, Dr. Gläsker sowie von Prof. Schmidt/Freiburg und Prof. Walz/Essen, beide mit einer von Prof. Neumann referierten Posterpräsentation.



Dr. Shuin, der Veranstalter und Organisator des Symposiums, Prof. Neumann, Prof. Kakizoe, Präsident der japanischen Krebsgesellschaft, Prof. Higashihara, Leiter der Abteilung Urologie, Kyorin Universität Tokyo, Japan

Der erste Tag wurde zu 2/3 von Grundlagenreferaten gestaltet, über die Prof. Decker und PD Brauch berichten. Der letzte Teil des ersten Tages, der zweite Tag und die erste Hälfte des dritten Tages waren klinischen Themen gewidmet. Dabei wurden alle wichtigen Probleme der VHL Krankheit aus verschiedenen Perspektiven referiert, aber auch zu anderen Formen hereditärer Nierentumoren und Nebennierentumoren vorgetragen. Die zweite Hälfte des dritten Tages war eine Podiumsdiskussion, bei der Fragen der Patienten diskutiert und beantwortet wurden.

Die Auswahl zu den Berichten der Veränderungen von Augen, Hörorgan und Zentralnervensystem hat Dr. Gläsker übernommen.

Mit den klinischen Aspekten der erblichen Nierentumoren beschäftigten sich insgesamt 12 Referate und 3 wissenschaftliche Bildausstellungen (Posters).

Laura Schmidt (Bethesda, USA) und Takeshi Kischida (Yokohama) präsentierten das Birt-Hogg-Dube Syndrom, bei dem eine erbliche Nierentumorform, meist das sog. Onkozytom vorliegt, aber auch Haarfollikelveränderungen und Lungenveränderungen vorkommen. Die Erkrankung ist deutlich seltener als VHL. Die Richtlinien zur Behandlung sind noch im Stadium der Diskussion. Beidseitige und multiple Nierentumoren sind typisch; Metastasen wurden

beobachtet, kommen aber selten vor und scheinen nur bei großen Tumoren vorzukommen. Bei mehr als 80% der Patienten wurden im BHD Gen Mutationen gefunden.

Die Familie der hereditären Nierentumoren war Gegenstand der Referate von Okio Hino (Tokyo), Yoji Nagashima (Yokohama) und Peter Choyke (Bethesda, USA). Klarzellkarzinome kommen bei der VHL Erkrankung vor, papilläre Nierentumoren bei Mutationen des c-MET Gens und des Gens der Fumarat Hydratase (FH). Weitere Gene, die zu verschiedenartigen Nierentumoren führen können, heißen TSC 1, TSC 2 und HNPCC.

4 Referate hatten die Behandlung von Nierenkarzinomen durch Radiofrequenzablation zum Thema. Dabei wird durch die Haut eine Sonde (Nadel) in den Tumor vorgeschoben, über die mittels Radiofrequenzstimulation eine Hitzezerstörung der Tumoren erfolgt. Die Technik ist schon beim VHL Kongress vor 2 Jahren vorgestellt worden. Die behandelten Patienten hatten meist nicht die VHL Erkrankung, somit ist unklar, inwieweit sie sich bei VHL Patienten mit ihren vielen Tumoren einsetzen lässt. Die bisherigen Ergebnisse sind vielversprechend: Die Zahl von unzureichend zerstörten Tumoren ist sehr klein. Die Komplikationsrate (Blutung, Infektion, Metastasen) ist niedrig (Referate von Tadashi Shimizu, Kyoto; Shin Ebara, Okayama; Takehisa Onishi, Mie; Koji Okihara, Kyoto und Tomohiko Asano, Tokyo. Die Kryoablation (Zerstörung durch Kälte) in ähnlicher Technik ist eine Alternative (Tadashi Shimizu, Kyoto).

In einem Übersichtsreferat zeigte Toshiro Terachi, Kanagawa, die Resultate der endoskopischen Behandlung von Nierenkarzinomen aus 4 Zentren in Japan. Alle Patienten wiesen sporadische Tumoren auf, d.h. eine VHL Krankheit lag nicht vor. Bei 15/16 Patienten wurde der Eingriff wie geplant durchgeführt; einmal war im Verlaufe doch eine offene Operation notwendig. Die Komplikationsrate war niedrig, die Tumoren wurden alle entfernt. Die Entgiftungsleistung beider Nieren zusammen wurde nur unwesentlich schlechter.

Mit den klinischen Aspekten der Phäochromozytomen befassten sich zwei Referate und ein Poster. Sehr detailliert referierte Eiji Higashihara, Tokyo, über die endoskopische Operationstechnik. In Japan hat sich diese Technik in landesweiter Breite eindrucksvoll etabliert. Die Komplikationsrate und die Krankenhausverweildauer liegen eindeutig unter denen bei offener Operation, die Operationszeiten sind ähnlich lang. Bei den verschiedenen Zugängen zum Tumor hat der retroperitoneale (vom Rücken her) in geübter Hand offenbar die meisten Vorteile. Platzprobleme und Tumorgröße können aber limitierend sein. Bei beidseitigen adrenalen Tumoren setzt sich die Empfehlung zur Organerhaltung kombiniert mit endoskopischer Operation zunehmend durch.

Martin Walz, Essen, zeigte die Ergebnisse von 13 VHL-Patienten, bei denen 21 Phäochromozytome entfernt wurden. Die mittlere Operationszeit betrug 2 Stunden. Fünf Patienten hatten beidseitige adrenale Tumoren. Keiner dieser Patienten benötigte nach der Operation den (lebenslangen) Ersatz von Steroidhormonen (die in der Nebennierenrinde gebildet werden); die Organerhaltung gelang also in jedem Fall. Sechs Patienten waren voroperiert. Die hierdurch bedingten Verwachsungen waren kein Problem für die technische Durchführbarkeit der Operationen. 13 der 16 adrenalen Tumoren wurden mittels retroperitonealem Zugang entfernt.

Prof. Hartmut Neumann, Freiburg, berichtete über die wachsende Familie der erblichen Phäochromozytome. Neben VHL und der bekannten Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2 mit den Genen VHL und RET wurden 2 weitere Gene identifiziert, bei denen Mutationen als Erbanlage vorkommen und zu Phäochromozytomen führen, SDHB und SDHD. Auch bei solchen Patienten ist Organ-erhaltendes Operieren angezeigt. Die Untersuchung von 271 Patienten in Freiburg, publiziert im New England Journal of Medicine 2002 zeigte, daß 24% in einem der 4 Gene eine Mutation aufweist. Die Pariser Arbeitsgruppe untersuchte 84 Patienten und fand dies in 15%, während in Lille 50% eine Mutation zeigten (Publikationen aus 2003). Faktoren, die diesen Unterscheiden zugrunde liegen, sind: Schon bekannte positive Familienanamnese, junges Alter, bekannte multiple Tumoren und außerhalb der Nebenniere gelegene Tumoren. Alle diese Konstellationen prädisponieren jeweils allein schon, noch mehr aber in Kombination, für eine erbliche Prädisposition, d.h. das Vorliegen einer Mutation. Bei allen diesen Kriterien ist eine VHL Erkrankung am wahrscheinlichsten. Maligne Phäochromozytome kommen meistens ohne erbliche Belastung vor. Träger von Mutationen des SDHB Gens stehen unter den erblich belasteten Personen an erster Stelle. Diese Daten zeigen, dass jeder Patient mit einem Phäochromozytom oder einem Paragangliom (Bezeichnung für

extraadrenale Phäochromozytome) sich einer molekulargenetischen Untersuchung unterziehen sollte.

Eine besondere Ehrung erfuhr der Kongress durch das Kommen und den Vortrag von Herrn Professor Kakizoe, Chef des Japanischen Krebszentrums. Er gab eine Übersicht über Hereditäre Tumorleiden.

In der Podiumsdiskussion wurde von japanischen Patienten die Frage der Abstimmung der Kontrolluntersuchungen angesprochen. Offenbar werden in Japan die Untersuchungen oft dezentral durchgeführt. An den National Institutes of Health, der amerikanischen klinischen nationalen Forschungseinrichtung, werden 4 Tage angesetzt, in denen ein Patient alle Untersuchungen und Besprechungen durchläuft. In London wird bei den Kontrollen zunächst geprüft, wie die Entwicklung der Beschwerden war, und eine Ultraschalluntersuchung angeschlossen. In Abhängigkeit von den Ergebnissen werden die apparativen Untersuchungen angesetzt. Es wurde mit Erstaunen zur Kenntnis genommen, dass in Freiburg das komplette Untersuchungsprogramm inklusive Kernspintomographie von Kopf, Rückenmark und Bauchorganen, Augenuntersuchung und Bestimmung der Katecholamine an nur einem Tag komplett durchgeführt wird.

Von den weiteren Referaten erscheint das von Sally Watts aus England insofern bemerkenswert, als sie die psychologischen Probleme mittels spezieller Fragebögen untersucht hat. Die Ergebnisse ließen sich leider wegen der Schnelligkeit des Vortrages und fehlenden Angaben in der Kurzzusammenfassung bei den Kongressunterlagen nicht festhalten.

Hoherfreulich war der reibungslose, zeitlich gut strukturierte Ablauf des Kongresses. Mittags wurden Essenspakete verteilt, so dass Wege in einen Speisesaal entfielen. Am ersten Abend wurde ein Begrüßungsempfang gegeben, der ein kennen lernen in ungezwungener Umgebung und der Wiederaufnahme von Kontakten ermöglichte.

Gesellschaftlicher Höhepunkt war am Abend des 2. Tages das Gala-Essen im großen Saal des modernen Hotels Nikko Kochi Asahi Royal für etwa 150 Personen. Prof. Shuin, der während des gesamten Kongresses durch Übersicht und Zurückhaltung glänzte, dankte allen für das Kommen und der Beteiligung am wissenschaftlichen Dialog. Prof. Neumann war von ihm gebeten worden, seine Violine mitzubringen und trug begleitet von der in Detmold ausgebildeten, in Kochi wohnenden Pianistin Mika Yoshii Stücke von Corelli, Wieniawski und Lehar vor; die Pianistin brillierte mit der Darbietung der Rigoletto-Paraphrase von Franz Liszt. Großartig war die Vorführung japanischer Tänze durch eine Gruppe von 7 Tänzern und Tänzerinnen in traditionellen Kostümen. Hiernach begaben sich viele auf die Bühne und lernten sich japanisch zu bewegen. Die köstlichen Speisen forderten heraus, das Essen mit Stäbchen zu perfektionieren. Zum Glück konnte man fürs Sprechen bei Englisch oder - mit der Pianistin - bei Deutsch bleiben. Den Ausklang der Abende erlebten viele in der Bar des 25. Stockwerkes des Hotels mit Blick über das Becken, in dem Kochi liegt, und zu den umgebenden Bergen. Zurück bleibt die Erinnerung an einen herausragenden Kongress und eine überwältigende Gastfreundschaft.

Arigato Taro! Vielen Dank Professor Taro Shuin!

Aktuelle Aspekte zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems von Dr. med. Sven Gläser, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

ELST (endolymphatic sac tumor)

Bei ELST handelt es sich um Tumoren des Saccus endolymphaticus, einer Ausstülpung des Innenohres in Richtung hintere Schädelgrube. Diese Tumoren metastasieren nicht, führen aber durch ihr aggressives Wachstum unter Umständen zum Hörverlust auf dem entsprechenden Ohr. Die klassische Behandlung ist die operative Entfernung. Die Tumoren werden mit Kernspintomographien überwacht.

Neue Erkenntnisse zu diesen Tumoren wurden von Dr. Lonser und Dr. Kim von den National Institutes of Health (NIH), USA, vorgetragen. Dr. Lonser berichtete über die Erfahrung, dass es bei einigen seiner Patienten zu einem akuten Hörverlust kam, ohne dass ein Tumor des Innenohres im Kernspintomogramm sichtbar gewesen wäre. Bei später durchgeführten Autopsien wurden ältere Blutablagerungen im Innenohr gefunden. Dr. Lonser hält für diese Blutungen kleine Tumoren für verantwortlich, die kernspintomographisch noch nicht erkennbar sind. Daher empfiehlt er, zusätzlich zu den kernspintomographischen Kontrolluntersuchungen außerdem spezielle Untersuchungen der Hörfunktion durch einen Hals-Nasen-Ohren Arzt durchführen zu lassen. Hierdurch sollen unter Umständen Tumoren entdeckt und überwacht werden können, die im Kernspin noch nicht zu sehen sind. Dr. Kim (NIH, USA) stellte eine neue gehörerhaltende Operationsmethode (sogenannte „retrolabyrinthäre posteriore Petrosektomie“) zur Behandlung von ELST vor. Er hat mit dieser Methode bisher vier Patienten mit guten Ergebnissen operiert. Es handelt sich bei den beschriebenen plötzlichen Hörverlusten allerdings um sehr seltene Ereignisse. Insgesamt steht die Frage einer HNO-ärztliche Untersuchung der Hörfunktion insbesondere bei neu aufgetretenen Beschwerden zur Diskussion. Im Freiburger VHL-Patientengut wurde der ELST sehr selten beobachtet. Wir werden sorgfältig erwägen, ob und wie das Vorsorgeprogramm ergänzt werden sollte.

Retinale Angiome

Zu diesem Thema gab es nur einen nennenswerten Vortrag. Dieser kam aus der Freiburger VHL Gruppe (Professoren Schmidt und Neumann). Es wurde die klinische Erfahrung mit der Laserbehandlung bei 111 Patienten vorgestellt. Der wesentliche Punkt hierbei war, dass die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und eine frühe Behandlung entscheidend sind. Von den 111 behandelten Patienten hatten 82 keine Symptome zum Zeitpunkt der Behandlung. Insgesamt kam es während des Beobachtungszeitraumes nur in zwei Fällen zu einem symptomatischen Rezidiv (d.h. Wiederauftreten) des behandelten Angioms. Die vorgestellten Statistiken sprechen für das in Freiburg durchgeführte Therapieregime.

Hämangioblastome

Dank der konsequenten kernspintomographischen Überwachung und der hervorragenden Ergebnisse der modernen Mikrochirurgie stellen diejenigen Hämangioblastome, die im Kleinhirn lokalisiert sind, heute kein schwieriges Problem mehr dar. Wahrscheinlich daher kamen sie bei dem Symposium eigentlich nicht zur Sprache. Diese Tumoren können hauptsächlich dann gefährlich werden, wenn eine wachsende Zyste die hintere Schädelgrube einengt. Deshalb sind die regelmäßigen Kernspintomographien wichtig.

Viel Aufmerksamkeit wurde auf dem Kongress den spinalen Hämangioblastomen gewidmet, also denen, die im Rückenmark wachsen. Hierzu wurden mehrere Vorträge von Neurochirurgen aus Japan, Deutschland und den USA gehalten. Die operativen Ergebnisse waren in den meisten Zentren gut, wobei die Freiburger Patientengruppe vermutlich das beste Ergebnis erzielte. Bei der Behandlung dieser Tumoren gibt es allerdings noch einige ungeklärte Fragen. Es besteht international noch keine einheitliche Richtlinie, welche Tumoren operativ behandelt werden sollen und welche beobachtet werden sollen. Zwar sind sich alle Zentren einig, dass Tumoren, die Symptome verursachen, entfernt werden sollen. Was aber soll man mit den Tumoren machen, die im Kernspin an Größe zunehmen und aber (noch) keine Symptome verursachen? Nach Ansicht der amerikanischen Gruppe an den NIH sollen diese Tumoren nur beobachtet werden, während in Freiburg in solchen Konstellationen meist zur Operation geraten wird. Das Argument ist, dass einmal eingetretene Symptome durch eine Operation meist nicht rückgängig zu machen sind. In den Japanischen Zentren werden hierzu

unterschiedliche Ansichten vertreten. Einige operieren asymptotische Patienten, andere nicht. Um die Frage nach dem optimalen Vorgehen endgültig beantworten zu können, müssen wohl zunächst noch mehr Patientendaten gesammelt und ausgewertet werden.

Die stereotaktische Bestrahlung von Hämangioblastomen (Gamma Messer, GammaKnife) wird nach wie vor weltweit sehr seltdurchgeführt. Damit bleibt die Operation die herausragende Behandlungsmöglichkeit dieser Tumoren. Eine medikamentöse Behandlung ist noch nicht in Sicht.

Eine sehr wichtige Frage bleibt weiterhin ungelöst: Die Ursache der Zystenentstehung. Es ist bekannt, dass Hämangioblastome häufig von abgekapselten Flüssigkeitsansammlungen begleitet werden (sogenannten „Zysten“). Wie schon vor zwei Jahren auf dem 5. Internationalen Symposium in Padua/Italien von der NIH Gruppe berichtet wurde, sind diese Zysten, oder besser gesagt Pseudozysten, meist mehr als die eigentlichen Tumoren für die Beschwerden der Patienten verantwortlich, da sie häufig den größeren Teil der Raumforderung ausmachen. Hier gab es nur einen nennenswerten Vortrag von Dr. Tachibana aus Japan. Er hat ein Protein namens „Claudin 5“ in Hämangioblastomen identifiziert, welches seiner Ansicht nach eine Leckage in den tumorversorgenden Gefäßen verursacht. Dies könnte eine Rolle in der Entstehung der Pseudozysten spielen. (Letztlich bleibt aber der definitive Entstehungsmechanismus unklar und damit auch eine eventuelle medikamentöse Blockade dieses Mechanismus außer Reichweite).



Dr. Gläser, Frau Dr. Youn Soo Lee,
Abteilung Klinische Pathologie, Katholische Universität Seoul, Korea

Während die operativen Ergebnisse bei Hämangioblastomen im Kleinhirn und Rückenmark inzwischen in fast allen Zentren gut bis hervorragend sind, stellen die Hirnstammtumoren nach wie vor eine chirurgische Herausforderung dar, insbesondere, wenn es sich um große solide Tumoren handelt. Sowohl von den Japanischen Zentren als auch aus Freiburg werden Komplikationen insbesondere durch Blutungen während oder nach der Operation gemeldet. Versuche, den Tumoren vor der Operation durch einen Kathetereingriff die Gefäßversorgung zu unterbinden ("Den Hahn abzudrehen"), sind nur von zweifelhaftem Erfolg, da dies teilweise zu erheblichen Schwellungen führt. Das beste ist, diese Hirnstammtumoren gar nicht erst groß werden zu lassen. Da die Operation bei Hirnstammhämangioblastomen aber auch nicht immer unkompliziert ist, muss das Vorgehen bei Hirnstammhämangioblastomen im Einzelfall von einem erfahrenen Neurochirurgen beurteilt werden und eine für den betroffenen Patienten optimal abgestimmte Kompromisslösung gefunden werden.

Wesentliche Fortschritte gibt es bei der Suche nach der Ursprungszelle von Hämangioblastomen. Bisher geht man davon aus, dass die Tumoren durch die Mutation der zweiten (gesunden) Kopie des VHL Gens in einer Zelle des Zentralen Nervensystems entstehen. Neue Beobachtungen von Dr. Vortmeyer (NIH, USA) bei Autopsien haben ergeben, dass das gesamte Rückenmark von VHL-Patienten übersät ist mit kleinsten Läsionen, die nur unter dem Mikroskop bei starker Vergrößerung zu erkennen sind. Hierbei handelt es sich nicht

um Tumoren! Diese Läsionen machen keine Beschwerden und zeigen zunächst keine Wachstumstendenz, könnten aber Vorläufer der später entstehenden Hämangioblastome sein. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es viele wichtige Fortschritte bei der Erforschung von Hämangioblastomen gibt, insbesondere was die operative Behandlung angeht. Einige entscheidende Fragen, insbesondere die nach dem eigentlichen Ursprung der Tumoren sowie nach der Ursache der Zystenentstehung bleiben aber leider weiterhin unbeantwortet.

Ich selbst habe nun für zwei Forschungsjahre von Freiburg an die National Institutes of Health (NIH), USA, gewechselt, um hier in Zusammenarbeit mit Prof. Oldfield, Dr. Lonser und Dr. Vortmeyer diesen Fragen auf den Grund zu gehen. Bleibt zu hoffen, dass wir einige Dinge klären können und bis zum nächsten VHL Kongress 2006 in Kanada Antworten haben.

*Anmerkung der Richtigkeit zuliebe: Der Ausdruck „Zyste“ ist in diesem Zusammenhang gebräuchlich aber nicht korrekt. Zysten sind Flüssigkeitsblasen, die von einer Schicht Zellen eingefasst sind. Diese fehlt bei Hämangioblastomen, daher müsste man eigentlich „Pseudozyste“ sagen.

VHL-Symposium Kochi – ein Bericht aus der Betroffenenperspektive von Florian Hofmann, VHL-Betroffener und Vorstandsmitglied im Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) betroffener Familien e.V.

Die Durchführung des VHL-Symposiums in einem fernen Land wie Japan warf eine Anzahl von Fragen auf. Wer würde dabei sein? Wie hinkommen? Wie würde die Verständigung funktionieren?

Doch gerade hinsichtlich der Teilnahme und der Organisation war die Veranstaltung herausragend. Über hundert Forscher und Mediziner nahmen am Symposium teil. Neben der großen Anzahl japanischer Vertreter kamen sie aus allen Teilen der Welt. Das Treffen war auch für Studenten offen, die das zusätzliche Informationsangebot zu ihrem Studium gerne nutzten. Aus Patientenperspektive war besonders erfreulich, dass Betroffene aus den USA, Deutschland, Australien und natürlich Japan anreisten. Immer wieder konnte so die Verbindung zwischen theoretischer Forschung und praktischer Anwendung im internationalen Vergleich hergestellt werden.

Der erste Tag des Symposiums war den Grundlagen der VHL-Erkrankung gewidmet. Das große Interesse der Forschung an dem Thema ist möglicherweise mit dem anwachsendem Verständnis mikrobiologischer Vorgänge zu erklären, das nach der Rolle des VHL-Gens beim Wachstum von Tumoren allgemein fragt.



Jennifer Kingston, Vorsitzende der australischen VHL Selbsthilfegruppe, Florian Hofmann

Der zweite Tag stand im Zeichen der klinischen Behandlung von VHL. Zahlreiche Referate berichteten von klinischen Studien, die alle potentiell betroffenen Organe einschlossen. Auch seltene Veränderungen wie ELST kamen dabei zur Sprache. Eine bemerkenswerte Veränderung gegenüber den bisherigen Veranstaltungen war die Berücksichtigung ethischer, gesetzlicher und sozialer Auswirkungen der Krankheit. Eine Studie aus England untersuchte die Durchführung von Kontrolluntersuchungen. Das ist ein zentrales Thema für jede wirksame Prävention und geht die Betroffenen in allen Ländern an. Eine andere Studie befasste sich mit dem Umgang durch Versicherungen mit VHL-Betroffenen. Überraschenderweise stieß dieses Thema gerade bei Ärzten auf reges Interesse. Gleichwohl – so zeigte sich – ist die Auseinandersetzung mit einem landesspezifischem Thema auf einem internationalen Symposium schwierig.

Auch am dritten und letzten Tag stand die klinische Praxis im Mittelpunkt: Es wurden einige konkrete Fälle vorgestellt, deren Diagnose oder Behandlung besonders schwierig waren. Ganz unterschiedliche Fälle aus verschiedenen Ländern kamen vor der internationalen Zuhörerschaft zur Sprache. Der sich entwickelnde Austausch wurde positiv aufgenommen und es wurde angeregt, diese Form bei den nächsten Symposien beizubehalten. So bemerkte ein Arzt aus

Dänemark, er habe erst nach Japan fahren müssen um zu entdecken, dass er nur „um die Ecke“ gemusst hätte, um Antwort auf seine Fragen zu finden.

Das Ende der Veranstaltung bildete eine zweisprachig geführte Plenumdiskussion, bei der auch die große Zahl japanischer Betroffenen die Gelegenheit hatten, ihre Fragen zu stellen. Die Diskussion profitierte nicht zuletzt davon, dass Joyce Graff aus den USA - aber auch andere Betroffene - die Erfahrungen mit VHL in ihrem Land darstellten.

Was hat Kochi gezeigt?

- Das Verständnis dessen, was das VHL-Gen in der Zelle bewirkt, ist gewachsen und gibt der Hoffnung Nahrung, die Tumorgenese zukünftig besser zu verstehen.
- Der internationale Austausch der klinische Erfahrungen mit VHL stößt auf Zustimmung und sollte ausgebaut werden.
- Die Besprechung konkreter Fälle im Rahmen des Symposiums wird begrüßt.
- Auch die psychischen und sozialen Auswirkungen der Erkrankung finden Eingang in die Betrachtung, was wir als Betroffene positiv vermerken.

Das Symposium fand für uns Betroffene darin einen runden Abschluss, dass wir uns anschließend zu einem Abendessen zusammensetzten und locker über die Themen sprachen, die im Plenum gewöhnlich zu kurz kommen. Zur Entspannung trug bei, dass Betroffene und Angehörige, Ehepartner, Vater und Sohn aus verschiedenen Ländern beteiligt waren.

Mein Eindruck war, dass wir alle durch die Vielzahl an Informationen und persönlichen Gesprächen eine Menge voneinander gelernt haben, so dass die eigene Situation und zukünftige Möglichkeiten besser beurteilt werden können. Nicht zuletzt hat das Symposium gezeigt, dass die Selbsthilfe in Deutschland auf dem richtigen Weg ist.

Impressum: Zuschriften an Gerhard Alsmeier, Kleehof 11, 49716 Meppen ☎ 05931-929552
E-mail: info@hippel-lindau.de Internet: <http://www.hippel-lindau.de>
Bankverbindung: Commerzbank Meppen, Konto-Nr.: 5799788, BLZ: 266 400 49
Vereinsregister Nr.: 886 beim Amtsgericht Meppen