

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

von Hippel-Lindau (VHL)

Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung

- 2. aktualisierte Ausgabe -

von Hippel-Lindau (VHL)  
Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung

- 2. aktualisierte Ausgabe -

## Impressum:

Herausgeber: Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.  
(<http://www.hippel-lindau.de>)

Realisierung: Andreas Beisel (<http://www.andreasbeisel.com>)

Herstellung und Verlag: Books on Demand GmbH, Norderstedt  
(<http://www.bod.de>)

ISBN: 978-3-8391-7042-7

Bezug über: Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.  
Gerhard Alsmeier • Rembrandtstraße 2 • D-49716 Meppen • Deutschland

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Meppen / München im September 2016

### **Hinweis im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes:**

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird auf eine geschlechterspezifische Differenzierung, wie z. B. Patient/Patientinnen, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort	Seite	5
<b>I. Krankheitsbeschreibung</b>		
1. Übersicht	Seite	9
2. Betroffene Organe	Seite	15
2.1 Augenveränderungen - Angiomatosis Retinae	Seite	17
2.2 Hämangioblastome des Zentralen Nervensystems	Seite	23
2.3 Nierenkarzinom und Nierenzysten	Seite	31
2.4 Phäochromozytome	Seite	40
2.5 Neuroendokrine Tumore und Zysten der Bauchspeicheldrüse	Seite	47
2.6 Innenohrtumoren	Seite	65
2.7 Zystadenome der Nebenhoden und seltene Manifestationen	Seite	68
3. Molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung	Seite	70
4. Molekulare Grundlagen der VHL-Erkrankung	Seite	80
5. Kontrolluntersuchungen	Seite	87
6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter	Seite	92
7. Radiologie / Nuklearmedizin	Seite	96
8. Die von Hippel-Lindau-Krankheit im Schwarzwald	Seite	110
9. Eugen von Hippel und Arvid Lindau	Seite	113
10. Hilfe bei der Krankheitsbewältigung und Lebensplanung	Seite	114
11. Autorenverzeichnis	Seite	119
<b>II. Soziale Themen und VHL-Selbsthilfe</b>		
12. Versicherungen	Seite	125
13. Schwerbehinderung	Seite	130
14. Hinweise auf Spezialsprechstunden, Spezialambulanzen	Seite	136
15. VHL-Verein und Forschungsförderung	Seite	138
16. Weiterführende Hinweise und Links	Seite	143
17. Kontaktaufnahme mit der VHL-Selbsthilfe	Seite	145
<b>III. VHL-Wörterbuch</b>		
18. Medizinisch - genetisches Wörterbuch	Seite	151





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

Meppen / München im September 2016

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

schön, dass Sie sich die Zeit für „von Hippel-Lindau (VHL) - Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung“ nehmen! Wir hoffen, dass Sie diese Lektüre bereichert.

Die vorliegende Publikation ist eine Aktualisierung und Weiterentwicklung der patientenorientierten Krankheitsbeschreibung aus dem Jahr 2010 und verfolgt zwei Ziele:

- Zum einen soll sie Betroffene und ihre Angehörigen umfassend über die VHL-Erkrankung informieren, daher waren alle Autorinnen und Autoren sehr bemüht, die Beiträge in laiengerechter Sprache zu formulieren. Dies ist jedoch aufgrund der Komplexität mancher Themen nur bedingt möglich.
- Daneben soll die Krankheitsbeschreibung aber auch Medizinern als Informationsquelle dienen. Aus diesem Grund wurden Abbildungen typischer Befunde zur Veranschaulichung in die Beiträge über die betroffenen Organe eingefügt und am Ende der Kapitel finden sich weiterführende Literaturhinweise.

Eine Überarbeitung der patientenorientierten Krankheitsbeschreibung mit dem Wissensstand von 2010 erschien uns notwendig, da die letzten Jahre neue Erkenntnisse sowohl für Diagnostik als auch Therapie der VHL-Erkrankung gebracht haben. Die nun vorliegende Krankheitsbeschreibung gibt den Wissensstand für das Jahr 2016 wieder.

Abschließend danken wir allen Autorinnen und Autoren ganz herzlich dafür, dass sie sich nicht nur die Zeit genommen haben, ihren Beitrag zu erstellen, sondern darüber hinaus auch bereit waren, sich der Diskussion mit dem Vorstand der Selbsthilfegruppe zu stellen,

um einen aktuellen und verständlichen Artikel zu erarbeiten, der die Erfahrungen der Betroffenen integriert. Nur durch das ehrenamtliche Engagement der Autorinnen und Autoren konnte die Krankheitsbeschreibung realisiert werden. Unser besonderer Dank gilt dabei den Mitgliedern unseres wissenschaftlichen Beirats, die wir jederzeit um Rat ersuchen konnten. Und schließlich sprechen wir der BARMER GEK unseren Dank aus, die Druck und Verbreitung der Krankheitsbeschreibung finanziell gefördert hat.

Gerhard Alsmeier  
Vorsitzender

Dagmar Rath  
Stellvertretende Vorsitzende

Die Patienteninformation "von Hippel-Lindau (VHL) - Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung" wird im Rahmen der Selbsthilfeförderung nach § 20 h Sozialgesetzbuch V finanziert durch die BARMER. Gewährleistungs- oder Leistungsansprüche gegenüber den Krankenkassen können daraus nicht erwachsen.<sup>1</sup> Für die Inhalte und Gestaltung ist der Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V. verantwortlich.

**BARMER**

Verein VHL (von Hippel-Lindau) betroffener Familien e.V.  
Gerhard Alsmeier • Rembrandtstraße 2 • D-49716 Meppen • ☎ 05931-929552  
Email: [info@hippel-lindau.de](mailto:info@hippel-lindau.de) • Internet: [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) und [www.vhl-europa.org](http://www.vhl-europa.org)  
Bankverbindung: Commerzbank Meppen  
IBAN: DE24 2664 0049 0579 9788 00 • BIC COBADEFFXXX  
Vereinsregister-Nr.: VR 120590 beim Amtsgericht Osnabrück

# **I. Krankheitsbeschreibung**



## 1. Übersicht

Dr. Zschiedrich, Freiburg

Überarbeitete Fassung von Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann, Freiburg

### Zusammenfassung

Die von Hippel-Lindau-Erkrankung ist eine genetische Erkrankung. Die ursächlichen Mutationen im VHL-Gen können von den Eltern vererbt oder auch spontan aufgetreten sein. Durch den Gendefekt kommt es zu Wucherungen von gefäßreichen Tumoren, die in der Netzhaut des Auges, im Zentralnervensystem (Gehirn, Rückenmark und Innenohr), den Nieren, Nebennieren, in der Bauchspeicheldrüse und den Nebenhoden bzw. den breiten Mutterbändern auftreten können. Die Diagnose wird anhand von klinischen Kriterien und/oder einer genetischen Untersuchung gestellt. Hiernach sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen an einem spezialisierten Zentrum von großer Wichtigkeit, um medizinische Komplikationen durch das Tumorwachstum - insbesondere der potentiell bösartigen Nieren- und Pankreastumoren - frühzeitig zu erkennen und nach Möglichkeit zu verhindern.

### Einführung

Die von Hippel-Lindau (abgekürzt: VHL) Erkrankung ist eine genetische Erkrankung, die also in den Erbanlagen Eingang durch ein zufälliges, Mutation genanntes, Ereignis gefunden hat und weitervererbt werden kann. Dieser genetische Defekt der intrazellulären Sauerstoffregulierung kann zu blutgefäß-

reichen Zellwucherungen führen. Diese treten vor allem als Angiom in der Netzhaut des Auges, als Hämangioblastom im Gehirn oder Rückenmark, als endolymphatische Sack-Tumoren (ELST) im Innenohr, als Nierenzellkarzinom, als Phäochromozytom der Nebennieren, serièreses Zystadenom/neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse oder als papilläres Zystadenom des Nebenhodens bzw. der breiten Mutterbänder auf. Typisch für die VHL-Erkrankung ist das Auftreten von mehreren dieser Tumoren, die wiederum selbst wiederholt (multipel) und bei paarigen Organen (Augen, Nieren, Nebennieren) beidseitig (bilateral) auftreten können.

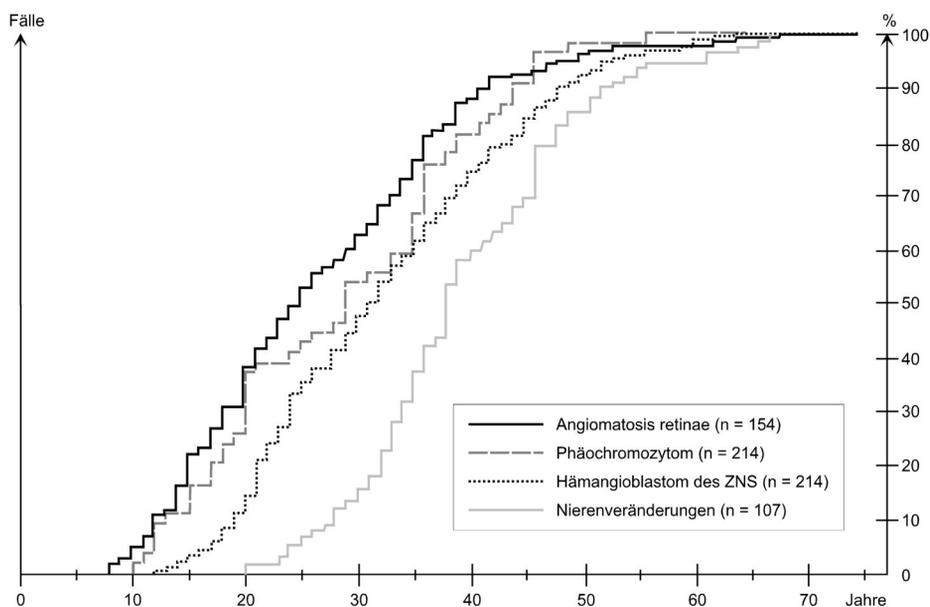
### Eine seltene Erkrankung – eine diagnostische Herausforderung

Ungefähr jeder 36.000ste Mensch ist Träger einer VHL-Erbanlage und somit Betroffener. Durch die Seltenheit, die vielgestaltige Erscheinungsform und das variierende Alter der Patienten bei Erstauftreten der Erkrankung kann es mitunter sehr schwierig sein, die richtige Diagnose zu stellen. Oft wird erst im Laufe einer Krankengeschichte klar, dass es sich überhaupt um eine VHL-Erkrankung handeln könnte. Deshalb sollen hier nachfolgend die wichtigsten Diagnosekriterien beschrieben werden.

### Familiäres Vorkommen, Geschlecht und Alter

Die VHL-Erkrankung tritt typischerweise in Familien gehäuft auf. Sie folgt dabei einem sog. autosomal-dominanten Erbgang. Das bedeutet, dass beide Geschlechter betroffen sein können und keine Generation übersprungen wird. Die Wahrscheinlichkeit der Weitervererbung an ein Kind liegt bei 50 Prozent. Die Erkrankung tritt in der Regel bei den Betroffenen auch klinisch in Erscheinung. Die Ausprägung ist jedoch stark variabel.

Schon bei Geburt lässt sich die Mutation nachweisen. Tumoren treten aber erst mit zunehmendem Alter auf und haben in der Regel frühestens ab dem 6. Lebensjahr Bedeutung. Die meisten Tumoren verursachen zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr Krankheitszeichen (Symptome). Die Ausprägung der Erkrankung ist bei Frauen und bei Männern ohne klinisch relevanten Unterschied. Die Altersverteilung wird durch Abbildung 1 weiter verdeutlicht.



**Abbildung 1:** Altersverteilung der Veränderungen von Augen (Angiomatosis retinae), ZNS, Nieren und Nebennieren (Phäochromozytome) bei 337 Patienten mit von Hippel-Lindau-Erkrankung. Die Kurven stellen eine sog. kumulierte Altersverteilung dar. Man kann entnehmen, mit welcher Wahrscheinlichkeit (Prozent) bei einem bestimmten Alter Veränderungen gesehen wurden.

Die VHL-Erkrankung hat in jeder Familie einen Anfang, d.h. eine Person, bei der sie zum ersten Mal auftritt. Häufig bleibt unklar, wer diese erste Person ist bzw. war. Bei dieser Person ist die Mutation

zum ersten Mal vorhanden; solche Mutationen nennt man folglich auch Neu- (oder Spontan-)mutationen. Auch heute werden immer wieder Neumutationen beobachtet. Bei diesen Patienten wird be-

dauerlicherweise nicht selten die VHL-Erkrankung recht spät erkannt. Es besteht somit die besondere Herausforderung, bei erstmaligem Auftreten der VHL-typischen Tumoren zu prüfen, ob sie Ausdruck der VHL-Erkrankung sind.

### Häufigkeit der betroffenen Organe und Schwere der Erkrankung

Bedeutsam ist, dass von Familie zu Familie sich erhebliche Unterschiede für die betroffenen Organe und Unterschiede zum Alter bei Auftreten der Veränderungen auch innerhalb einer Familie zeigen. Tabelle 1 zeigt eine mittlere Häufigkeitsverteilung betroffener Patienten.

Organ	Manifestation	Häufigkeit
<b>Auge</b>	Netzhaut-Angiome	15-73 %
<b>Großhirn</b>	Hämangioblastome	1-7 %
<b>Kleinhirn</b>	Hämangioblastome	35-79 %
<b>Hirnstamm</b>	Hämangioblastome	4-22 %
<b>Rückenmark</b>	Hämangioblastome	7-53 %
<b>Niere</b>	Nierenzellkarzinom	5-86 %
	Nierenzysten	10-89 %
<b>Nebennieren/Paraganglien</b>	Phäochromozytome	0-32 %
<b>Pankreas</b>	Zysten	15-35 %
	Neuroendokrine Tumore	1-17 %
<b>Innenohr</b>	Tumoren des Endolymphsackes	3-16 %
<b>Nebenhoden/Breite Mutterbänder</b>	Zystadenome	3-32 %

Tabelle 1:

*Häufigkeitsverteilung der Manifestationen. Man erkennt, dass es große Schwankungen gibt, die durch die unterschiedlichen untersuchten Populationen der Studien und letztlich der individuellen Ausprägung der VHL-Erkrankung resultieren. Die gezeigten Daten wurden einer publizierten Zusammenfassung aller Studien der Dänischen Koordinationsgruppe für VHL entnommen.*

Die Häufigkeitsverteilung berücksichtigt nicht die Zahl, die Größe und die Lokalisation der Tumoren. Hiervon hängt jedoch die Schwere der Erkrankung ab. Auch hierbei besteht eine große Variabili-

tät. Die VHL-Erkrankung kann somit als harmlose Anomalie und auch als lebensbedrohende Erkrankung mit allen Zwischenstufen auftreten. Hierin gehen aber auch Behandlungsfolgen ein. Ein allge-

meiner Gradmesser zur zusammenfassenden Schwerebeurteilung, in der alle Einzelmanifestationen eingehen, existiert allerdings nicht.

Neben der punktuellen Beurteilung stellt die dynamische Entwicklung, d.h. die Aktivität der Erkrankung mit der Beurteilung von Tumorwachstum und Neuentstehung von Tumoren einen weiteren Aspekt der Schwere der Erkrankung dar. Bedauerlicherweise sind Voraussagen hierzu schwer möglich. Ein Marker, anhand dessen Konzentration im Blut sich die Schwere der VHL-Erkrankung erkennen ließe, existiert nicht.

### **Diagnosekriterien**

- 1.) Ein(e) Patient(in) mit
  - 1.1. einem Angiom der Netzhaut oder einem Hämangioblastom des ZNS plus
  - 1.2. einem Tumor in Auge, ZNS, Nieren, Nebennieren, Pankreas, Ohr, Nebenhoden/breite Mutterbänder.Anstatt dem 2. Tumor können Pankreaszysten stehen.
- 2.) Zwei Blutsverwandte, von denen eine(r) ein retinales Angiom oder ein Hämangioblastom des ZNS aufweist und der (die) zweite ein Kriterium entsprechend 1.2. zeigt.
- 3.) Ein Patient mit einem Kriterium entsprechend 1.2. und einer VHL-Mutation.
- 4.) Ein Mitglied einer VHL-Familie mit nachgewiesener Mutation, wie sie in dieser Familie bekannt ist.

### **Diagnose und Klassifikation (Typen) der VHL-Erkrankung**

Die Diagnose von Hippel-Lindau-Erkrankung wird anhand klinischer Kriterien, d.h. den Tumormanifestationen und der Familienbefunde gestellt. Alternativ oder ergänzend ist bei begründetem Verdacht oder Familienzugehörigkeit zu VHL-Betroffenen eine molekulargenetische Untersuchung möglich. Heute lassen sich folgende Konstellationen als Minimal Kriterien unabhängig voneinander formulieren:

Traditionell unterscheidet man in Typen der VHL-Erkrankung je nach Vorkommen von Phäochromozytomen. Während früher mit bzw. ohne, d.h. ausschließliches Vorkommen bzw. Fehlen von Phäochro-

mozytomen als Kriterien galten, ist dies inzwischen in dominierendem Vorkommen bzw. weitestgehendem Fehlen von Phäochromozytomen geändert worden.

Typ 1: VHL (Familien) mit weitestgehendem Fehlen von Phäochromozytomen

Typ 2: VHL (Familien) mit dominierendem Vorkommen von Phäochromozytomen

Typ 2A: VHL (Familien) wie Typ 2 mit weitestgehendem Fehlen von Nierenkarzinomen

Typ 2B: VHL (Familien) wie Typ 2 mit häufigem Auftreten von Nierenkarzinomen

Typ 2C: VHL (Familien) mit dominierendem Auftreten von Phäochromozytomen, aber Fehlen aller anderen Organmanifestationen

### **Symptome und Therapie**

Es gibt keine Symptome, die für die von Hippel-Lindau-Erkrankung insgesamt typisch sind. Die Symptome entstehen vielmehr durch die einzelnen Tumoren in den verschiedenen Organen.

Diagnostik und Therapie richten sich somit auf die Einzelkomponenten aus. Hier folgen alle Möglichkeiten dem technischen Fortschritt der einzelnen Disziplinen. Die Betroffenen nehmen somit an den Entwicklungen der modernen Medizin teil. Genannt seien Kernspintomographie, atraumatische Neurochirurgie, nierenerhaltende Karzinomchirurgie, endoskopische Nebennierenerhaltende Chirurgie.

Immer noch sind viele Probleme ungeklärt. Von zentralem Interesse ist das funktionelle Verständnis der genetischen Störung, was immer wieder zu der Frage

einer medikamentösen Behandlung führt; eine Antwort ist weiterhin nicht abschließend gegeben. Komplikationen mit dauerhaften Gesundheitsstörungen haben ihre Ursache entweder in der Erkrankung selbst oder sind Behandlungsfolge. Erblindung, Lähmungen, neuropathische Schmerzen, Metastasen von Nieren- oder Pankreastumoren stellen weiterhin Herausforderungen für Verbesserungen der Behandlung dar. Ihnen stehen hervorragende Behandlungserfolge gegenüber. In diesem Spannungsfeld steht das Leben der Betroffenen mit ihren Ängsten und Wünschen. Eine optimale langfristige Betreuung setzt ein Zentrum voraus, in dem eine gute interdisziplinäre Koordination gewährleistet ist und möglichst alle modernen diagnostischen und therapeutischen Verfahren zu Verfügung stehen.

## Literatur

1. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-67.
2. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Curr Mol Med*. 2004;4:833-42
3. Neumann HPH. Basic criteria for clinical diagnosis and genetic counselling in Von Hippel-Lindau syndrome. *VASA* 1987;16:220-226
4. Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel-Lindau disease and haemangioblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK IARC Press Lyon 2007
5. Richard S; French VHL Study Group. Von Hippel-Lindau disease: recent advances and therapeutic perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2003;3:215-33113
6. Maher ER, Neumann HPH, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eu J Human Genetics*, 2011;19:617-623
7. Binderup ML, Bisgaard ML, Harbud V et al.. Von Hippel-Lindau diseases. National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark, 3rd Edition, *Dan Med J*, 2013; 60(12)

## **2. Betroffene Organe**



## 2.1 Augenveränderungen - Angiomatosis Retinae

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

### Zusammenfassung

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

lung. Für größere oder komplizierte Angiome bzw. Angiome im Bereich des Sehnervenkopfes stehen verschiedene weitere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

### Allgemeines

Im Rahmen eines VHL-Syndroms treten kapilläre retinale Angiome (andere Bezeichnungen: retinale Hämangiolastome, Angiomatosis retinae, von Hippel-Tumoren) auf. Diese gutartigen Tumoren bilden sich aus Gefäßzellen der Netzhaut des Auges. Retinale Angiome weisen in ihrer Feinstruktur eine große Ähnlichkeit zu Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems auf.



Abbildung 2:

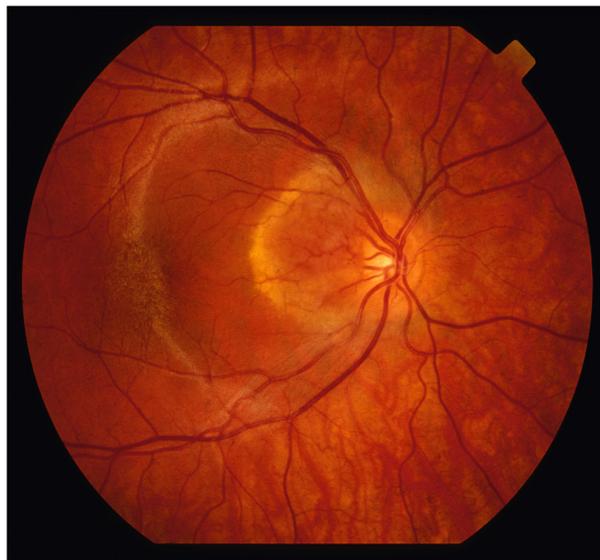
*Großes peripheres retinales Angiom mit ausgeprägt erweiterten und geschlängelten Gefäßen. An der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) die am rechten Bildrand zu sehen ist, hat das Angiom zu einer Ablagerung von gelblichen Fettstoffen (Lipiden) geführt, die eine Sehverschlechterung verursachen.*

Die Angiome bilden sich häufig im Außenbereich (Peripherie) der Netzhaut (peripheres Angiom), seltener am Sehnervenkopf (juxtapapilläres Angiom). Die Behandlung durch den Augenarzt richtet sich nach der Lokalisation des Angioms.

Das periphere retinale Angiom kann vom Augenarzt meistens anhand seines typischen Aussehens erkannt werden. Kleine Angiome können zunächst wie ein kleiner runder Blutfleck aussehen, ohne dass die zu- und abführenden Gefäße besonders auffallen. Ein größeres Angiom sieht in der Regel aus wie eine orangerote Kugel, die von stark erweiterten und geschlängelten Blutgefäßen versorgt wird (Abbildung 2). Die aus einem größeren Angiom austretende Flüssigkeit kann sich unter der Netzhaut ansammeln und eine Netzhautablösung verursachen (seröse Amotio). Auch kann die Flüssigkeit unter der Netzhaut wandern und

dann eine Netzhautschwellung (Ödem) oder Fettablagerungen (Lipidexsudate) bilden. Geschieht dies an der Stelle des schärfsten Sehens (Makulaödem), vermindert sich die Sehschärfe oder es treten verzerrte Seheindrücke auf. Neben der Ansammlung von Flüssigkeit unter der Netzhaut kann es auch zur Ausbildung von Membranen auf der Netzhautoberfläche und im Glaskörperraum kommen, welche den Befund zusätzlich komplizieren.

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



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

### **Differentialdiagnostik**

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

### **Vorsorgeuntersuchungen**

Augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen sollten durch einen Augenarzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Untersuchung und Behandlung von VHL-Betroffenen hat, da gerade die Entdeckung kleiner Angiome durch Übung erleichtert wird. Voraussetzung für eine gründliche Untersuchung der Netzhaut ist das Weitstellen der Pupille (Mydriasis) durch pupillenerweiternde Augentropfen. Die Pupillenerweiterung hält etwa 3 bis 4 Stunden an, in dieser Zeit besteht Lese- und Fahruntüchtigkeit. Die Netzhautuntersuchung (Funduskopie) kann dann durch ein Kontaktglas, welches auf die zuvor betäubte Hornhaut aufgesetzt wird, oder durch die „indirekte Funduskopie“ erfolgen. Bei letzterer hält der Untersucher am ausgestreckten Arm eine Lupe vor das Auge des Patienten und schaut mit Hilfe einer Untersuchungsbrille oder der Spaltlampe in das Auge hinein. Die Untersuchungen sollten spätestens mit dem 5. Lebensjahr beginnen und jährlich wiederholt werden. Größere Abstände sind unzweckmäßig, da die augenärztli-

che Untersuchung einfach, gefahrlos und preiswert ist. Auch andere Augenerkrankungen, die häufiger als die Angiomatosis retinae sind, werden somit früh erkannt und können behandelt werden. Eine Vergrößerung der Intervalle oder völliges Einstellen der Untersuchung im Alter ist nicht zu empfehlen, da sich bei einer kleinen Zahl Patienten auch noch im höheren Alter neue Angiome bilden. Bei verdächtigen Befunden oder nach Behandlungen werden selbstverständlich kurzfristigere Kontrollen festgelegt. Die Diagnose retinaler Angiome erfordert manchmal die Durchführung einer Fluoreszein-Angiografie (FAG). Dabei wird der Farbstoff Fluoreszein in eine Vene gespritzt, um dann in alle Blutgefäße des Körpers, also auch in die retinalen Angiome, verteilt zu werden. Mit einem Spezialfilter können die Angiome dann fotografiert und besonders deutlich sichtbar gemacht werden.

### **Häufigkeit**

Ein Angiom der Netzhaut ist bei vielen Menschen mit VHL-Syndrom das erste wahrgenommene Zeichen der Erkrankung. Zum Teil ist dies dadurch bedingt, dass ein retinales Angiom schon erhebliche Beschwerden machen kann, wenn es nur wenig größer als einen Millimeter ist, während andere VHL-Veränderungen wie z.B. Kleinhirn- oder Rückenmarkshämangioblastome dieser Größe noch nicht einmal sicher mit der Kernspintomographie nachweisbar sind, geschweige denn irgendwelche Ausfälle verursachen. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens retinaler Angiome kann innerhalb einer betroffenen Familie sehr unterschied-

lich sein. Erstmals entdeckt werden sie am häufigsten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. Angiome der Netzhaut kön-

nen jedoch schon beim Kleinkind auftreten.



*Abbildung 4:*

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

## **Therapie**

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

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

Die Standardtherapie für kleine periphere Angiome ist die Laserbehandlung (Laserkoagulation) (Abbildung 4). Dabei wird durch einen Laserstrahl ein Wärmeeffekt im Bereich des Angioms erzeugt und dieses zerstört. An der Stelle des Angioms bildet sich dann eine Narbe welche das Sehen normalerweise nicht stört. Wäh-

rend bei kleinen Angiomen in der Regel eine einmalige Laserbehandlung für eine vollständige Vernarbung ausreichend ist, können bei größeren Angiomen mehrere Laserbehandlungen erforderlich sein. Eine wichtige Voraussetzung für die Entdeckung kleiner, peripherer Angiome ist - wie zuvor besprochen - die regelmäßige Voruntersuchung durch einen mit dem Krankheitsbild vertrauten Augenarzt.

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

Im Falle des Vorliegens oder Eintretens einer Netzhautablösung, bei Sehverschlechterung durch ein Häutchen (Membran) auf der Netzhautoberfläche oder bei einer Glaskörperblutung kann eine Operation mit Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) erforderlich sein. Mit diesem Verfahren kann direkt an der Netzhautoberfläche operiert werden, um Membranen von der Netzhaut zu entfer-

nen oder auch Flüssigkeit unter der Netzhaut abzusaugen. Abschließend kann ein Ersatz des Glaskörpers durch Silikonöl erforderlich werden, welches die Netzhaut dauerhaft an der Unterlage hält und so eine erneute Netzhautablösung verhindert. Eine Vitrektomie wird nur bei schwierigen Fällen einer Angiomatosis retinae durchgeführt, sie kann in solchen Fällen das Sehvermögen stabilisieren und eine Erblindung verhindern.

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

sind somit allenfalls Einzelfällen ohne andere Therapiemöglichkeit vorbehalten. Bei der Wahl des Therapieverfahrens ist die Erfahrung des Behandlers entscheidend und die Behandlung sowohl juxta-papillärer als auch größerer peripherer Angiome sollte Augenärzten vorbehalten bleiben, die Erfahrungen mit einer größe-

ren Anzahl Betroffener haben. Bei Einhaltung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen und frühzeitiger Behandlung neuer Angiome lässt sich eine schwerwiegende Sehverschlechterung durch die Angiomatosis retinae meistens verhindern.

#### Literatur

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

## 2.2 Hämangioblastome des Zentralen Nervensystems

Prof. Dr. Gläsker, Brüssel und Prof. Dr. Stummer, Münster

### Zusammenfassung

Hämangioblastome sind gutartige Tumoren des Zentralen Nervensystems, die hauptsächlich in der hinteren Schädelgrube (Kleinhirn und Hirnstamm) und im Rückenmark auftreten. Sie gehören zu den häufigsten Tumoren des VHL-Spektrums. Bei Kleinhirntumoren stehen Koordinationsstörungen und Hirndrucksymptomatik (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen) im Vordergrund. Rückenmarkstumoren verursachen häufig zunächst Gangstörungen und Schmerzen, später Lähmungserscheinungen und Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion (Inkontinenz). Häufig bilden die Tumoren zystische Formationen („Blasen“) aus. Durch die kräftige Kontrastmittelaufnahme sind die Tumoren im Kernspin meist gut zu erkennen.

Asymptomatische größenkonstante Tumoren sollten jährlich kontrolliert werden, wohingegen bei symptomatischen oder wachsenden Tumoren eine operative Entfernung diskutiert werden sollte. Beim Auftreten von Hirndruckzeichen (siehe oben) ist unter Umständen eine dringliche Operation erforderlich. Die Kernspintomographie ist am besten für die Verlaufskontrollen geeignet.

### Definition

Hämangioblastome sind gutartige Tumoren des Zentralen Nervensystems (WHO Grad I) und treten zumeist im Bereich der

hinteren Schädelgrube und des Rückenmarks auf. Die Tumoren bestehen aus einem dichten Netzwerk kleinster Gefäße und dazwischen liegenden „Stromazellen“, welche die eigentlichen Tumorzellen darstellen. Nach der WHO-Klassifikation sind Hämangioblastome als „Tumoren ungeklärten Ursprungs“ eingestuft, obgleich sich in den letzten Jahren Hinweise häufen, dass sie von embryonalen Hämangioblasten abstammen. Dabei handelt es sich um unreife embryonale Zellen, die sich in Gefäßzellen oder Blutzellen entwickeln können. Beide Differenzierungsprozesse sind auch im Tumorgeewebe von Hämangioblastomen zu finden.

### Häufigkeit

Hämangioblastome im zentralen Nervensystem treten bei 60-80 Prozent aller VHL-Betroffenen auf. Sie sind somit für VHL-Betroffene eine häufige Erscheinung, insgesamt sind sie jedoch eher selten, da sie nur 1-2 Prozent aller Tumoren des Zentralen Nervensystems ausmachen.

7-10 Prozent aller Tumore, die im Kleinhirn entstehen, sind Hämangioblastome; im Rückenmark sind es nur 2-3 Prozent aller primären Rückenmarkstumore. Mit 44-72 Prozent ist das Kleinhirn am häufigsten betroffen. Im Rückenmark sind sie mit 13-50 Prozent und im Hirnstamm mit 10-20 Prozent vertreten. Im Großhirn kommen sie deutlich seltener vor (unter 1 Prozent in früheren Untersuchungen).

Durch die modernen diagnostischen Verfahren werden diese jedoch zunehmend häufiger erkannt. Dabei ist der Hypophysenstil, also die Verbindung zwischen der Hirnanhangsdrüse und dem Gehirn, unter den Hämangioblastomen im Großhirn am häufigsten betroffen.

Hämangioblastome treten mit bis zu 80 Prozent sporadisch (nicht erblich) auf; nur 20 Prozent sind VHL bedingt. Sporadische Hämangioblastome treten ca. 10 - 15 Jahre später auf. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Bei den sporadischen Hämangioblastomen handelt es sich meist um einzelne Tumoren während bei VHL-Betroffenen oft mehrere Tumoren vorkommen.

### **Symptome**

Die Symptome oder Krankheitszeichen bei Hämangioblastomen können grundsätzlich durch Druck auf das umliegende Gehirn- oder Rückenmarksgewebe oder durch Behinderung der Zirkulation des Nervenwassers (Liquor) hervorgerufen werden. Dabei können nicht selten bereits kleine Hämangioblastome aufgrund einer größer werdenden Zyste, die mit dem Tumor häufig zusammen auftritt, Beschwerden verursachen. Wachsen die Hämangioblastome im Kleinhirn, treten Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen und Ataxie (Störung der Bewegungskoordination) auf. Bei größeren Tumoren oder Zysten kann es zum Stau von Nervenwasser im Kleinhirn kommen, welches dann zu einem Hydrozephalus (Wasserkopf) führt. Häufige Symptome sind dann Übelkeit und Erbrechen.

Im Hirnstamm können bereits kleine Hämangioblastome Probleme verursa-

chen. Das Hämangioblastom kann auf die Nervenbahnen drücken und zu Hirnnervenstörungen, Schluckstörungen, Lähmungen an Arm und/oder Bein sowie zu Husten und Schluckauf führen. Auch hier können Gangstörungen und Ataxie auftreten.

Hämangioblastome im Rückenmark können, auch gelegentlich bedingt durch eine zusätzliche blasige Auftreibung des Zentralkanals (Syrinx), Beschwerden wie z.B. Gefühlsstörungen und Hautempfindlichkeitsstörungen verursachen. Durch Störung des Informationsflusses innerhalb des Rückenmarkes kann es zu Gangstörungen und Schmerzen, später zu Lähmungen kommen.

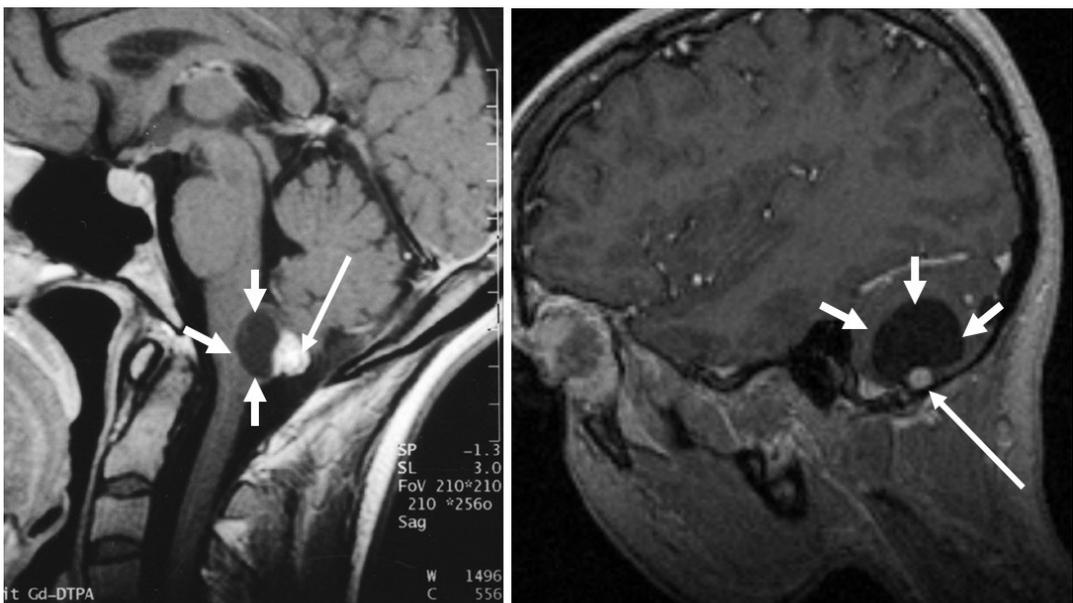
Bei einigen Patienten kommt es zu einer Vermehrung der roten Blutzellen. Neben einer Rötung des Gesichts (Plethora) kann diese zu einer vermehrten Thromboseneigung führen. Nach Entfernung des ursächlichen hormonproduzierenden Hämangioblastoms verschwindet die Polyglobulie.

### **Diagnostik**

Die beste Nachweismethode ist die Kernspintomographie unter Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium (Abbildung 5 und 6). Mit der Kernspintomographie können Bilder in mehreren Schnittebenen erstellt werden, die eine genaue Beurteilung ermöglichen. Es kann hilfreich sein, die Bilder immer im selben Röntgeninstitut anfertigen zu lassen, um ein hohes Maß an Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Eine Darstellung der Gehirngefäße mittels Kontrastmittel ist mit der cerebralen Katheterangiographie möglich. Bei diesem Verfahren wird ein

feiner Katheter über ein Gefäß in der Leiste bis vor den Tumor unter Durchleuchtung vorgeschoben. Durch den Katheter kann Kontrastmittel eingespritzt werden, wodurch sich die Gefäßversorgung der Tumore besser darstellen lässt. Dieses Verfahren ist bei Hämangioblastomen im Allgemeinen nur dann notwendig, wenn bei besonders großen soliden Tumoren eine Embolisation, also ein Ver-

schließen der Tumorgefäße mittels Katheters vorgesehen ist. Selten kann eine Angiographie auch für Hämangioblastome im Rückenmark erforderlich sein um die hauptzuführenden Gefäße zu identifizieren und von wichtigen, das Rückenmark versorgende, Gefäße zu unterscheiden.



**Abbildung 5:** *Klassische Hämangioblastome im Hirnstamm (links) und Kleinhirn (rechts). In der Kernspintomographie stellen sich die Tumoren als eine zystische Formation (kurze Pfeile) mit soliden kräftig Kontrastmittel aufnehmendem Tumorknoten in der Zystenwand (lange Pfeile) dar.*

### Verlauf

Hämangioblastome zeigen einen für Tumoren ungewöhnlichen Spontanverlauf. Ungewöhnlich für Tumoren wechseln sich Phasen von Wachstum mit langen Ruhephasen ab. Das macht es sehr schwierig, den Effekt von konservativen (nicht-operativen) Therapien bei Hämangioblastomen zu beurteilen.

Hämangioblastome haben eine starke Neigung, zunächst ein Ödem (Schwellung) und dann Zysten (Blasen) im benachbarten Nervengewebe auszubilden. Die Zysten werden dabei meist größer als der eigentliche Tumor. Sie sind oft für das Auftreten von Symptomen verantwortlich. In seltenen Fällen können sich Hämangioblastome diffus über das gesamte Rückenmark ausbreiten, ein Phänomen,

das als Hämangioblastomatose bezeichnet wird. Inzwischen ist bekannt, dass eine Schwangerschaft keine Auswirkung auf das Wachstum der Tumoren hat.

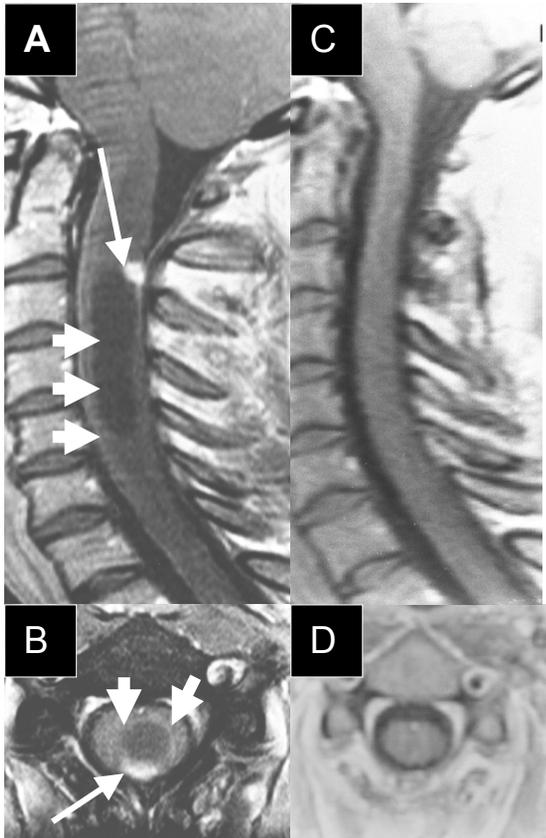


Abbildung 6:  
 (A, B) Klassisches Hämangioblastom im Rückenmark (langer Pfeil) mit assoziierter Zyste (kurze Pfeile). (A Längsschnitt, B Querschnitt). (C, D) Nach operativer Entfernung des Tumorknotens verschwindet die Zyste von selbst.

## Therapie

**Therapieformen:** Die beste verfügbare Therapie ist die mikrochirurgische Tumorentfernung. Die Operation hat die geringste Rezidivrate und verursacht selten bleibende Beeinträchtigungen.

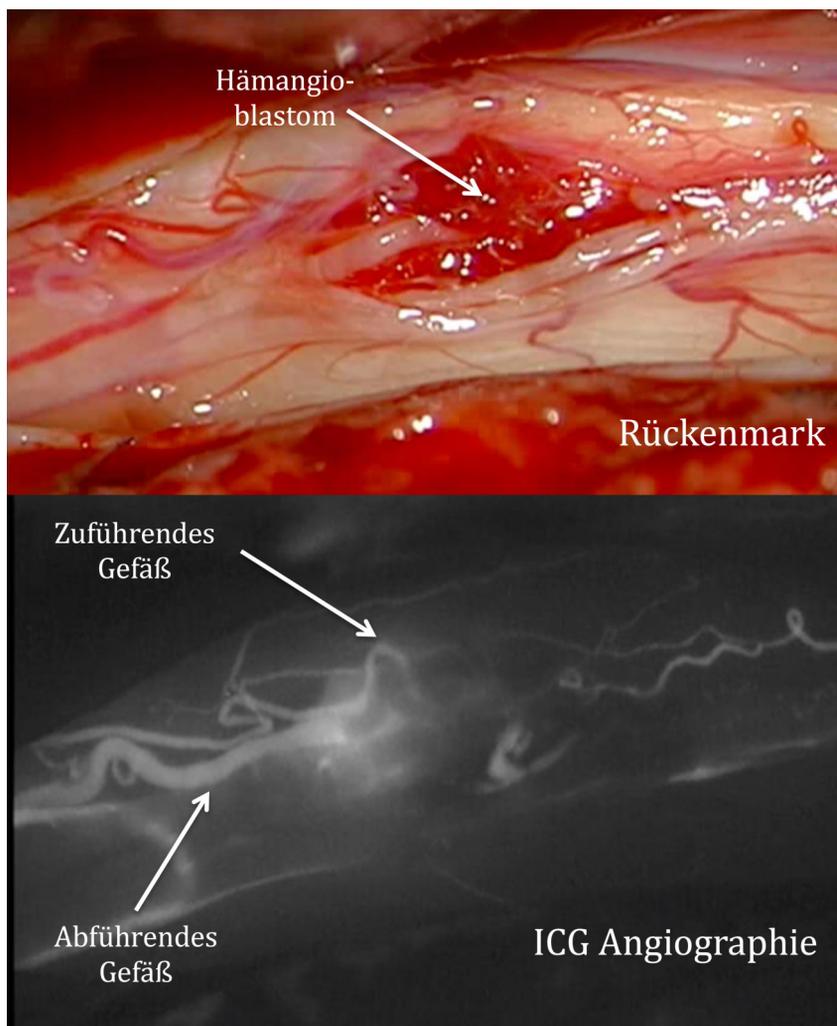
**OP-Indikation:** Alle symptomatischen Hämangioblastome sowie alle diejenigen, die einen deutlichen raumfordernden Effekt im Bereich der hinteren Schädel-

grube haben, sollen operativ entfernt werden. Wie jedoch mit Tumoren verfahren werden soll, die ein Größenwachstum zeigen, jedoch noch keine Symptome hervorrufen, wird gegensätzlich diskutiert. Einige Autoren empfehlen abzuwarten, bis Symptome entstehen, und erst dann zu operieren. Andere Autoren hingegen empfehlen die Operation wachsender Tumoren vor der Entwicklung von Symptomen. Dies wird damit begründet, dass einerseits die Operationen im allgemeinen ohne bleibende Schäden durchführbar sind und andererseits die durch einen wachsenden Tumor verursachten Beeinträchtigungen durch eine OP nicht mehr rückgängig gemacht werden können. Die Entscheidung zur Operation sollte individuell in Abhängigkeit von der speziellen Situation des Patienten und der Erfahrung des Operateurs erfolgen.

**Operative Besonderheiten:** Besonders bei Rückenmarkstumoren ist es sinnvoll, die Patienten wenige Tage vor der Operation mit Kortison (z.B. Dexamethason 3 x 2 mg) vorzubehandeln. Bei sehr großen soliden Tumoren wird eine präoperative Embolisation empfohlen. Bei Tumoren im Kleinhirn oder Rückenmark die Flüssigkeitshöhlen (Zysten) ausbilden, sollte immer der ursächliche solide Tumorknoten identifiziert und entfernt werden. Danach verschwindet die Zyste von selbst (siehe Abbildung 6). Während der Operation von Tumoren im Rückenmark oder Hirnstamm sollte die Funktionsfähigkeit der Nervenbahnen kontinuierlich durch intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring gemessen werden. Gerade bei Operationen am Hirnstamm und Rückenmark ist ein hohes Maß an chirurgischer Erfahrung er-

forderlich um die Operation so risikoarm wie möglich zu halten. Der Verschluss der Wunde sollte in Hinblick darauf erfolgen, dass Betroffene in der Regel jung sind und oft mehrere Operationen erforderlich sind. D.h. z.B. im Wirbelbereich, dass die Wirbelbögen entfernt, aber wieder eingesetzt werden sollten, damit langfristig die Statik der Wirbelsäule nicht leidet. Im Hinterhauptsbereich sollte auf jeden Fall der

Knochen entweder wieder eingesetzt oder durch einen Knochenersatzstoff, z.B. aus Methylacrylat, ersetzt werden, um Vernarbungen oder Verwachsungen zu begrenzen. Bei der Operation hat immer eine möglichst risikoarme Tumorentfernung Vorrang. Oftmals kann die intraoperative Fluoreszenzangiographie eingesetzt werden (Abbildung 7).



**Abbildung 7:**  
*Intraoperative Gefäßdarstellung mit ICG (Indocyaningrün) bei der Operation eines Hämangioblastoms des Rückenmarks. Mit diesem Verfahren können während der Operation zuführende (Arterien) und abführende Gefäße (Venen) unterschieden werden. Diese Information kann für die Operation sehr hilfreich sein.*

Bei diesem Verfahren werden Farbstoffe (ICG, Indocyaningrün) gespritzt, die nur unter einem bestimmten Licht sichtbar sind und die Gefäße anfärben. Sie geben dem Chirurgen wichtige Informationen über zuführende und abführende Gefäße.

Nach Operationen von Hämangioblastomen treten gelegentlich dennoch vorübergehende Gang- oder andere neurologische Störungen auf, die eine Reha-Maßnahme erforderlich machen. Ferner wird von einigen Patienten eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit nach Operation eines Rückenmarktumors berichtet. Die Anwendung intraoperativer Navigationssysteme ist im Allgemeinen nicht notwendig, da sich die Tumoren meist problemlos über die Zyste oder intraoperativen Ultraschall rasch finden lassen.

### **Alternativen zur Operation**

In seltenen Fällen muss wegen eines erhöhten Risikos von einer Operation abgeraten werden (sogenannte „inoperable“ Tumoren). In diesen Fällen kann über eine alternative Behandlung nachgedacht werden. Dazu zählen die medikamentöse Therapie („Chemotherapie“) sowie die Strahlentherapie.

**Chemotherapie:** Medikamentöse Therapiealternativen befinden sich zum aktuellen Zeitpunkt noch im experimentellen Stadium. Es existieren verschiedene Fallberichte über Behandlungen mit einzelnen Substanzen. Es wurden vornehmlich Chemotherapeutika eingesetzt, die bereits zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen oder zur Behandlung anderer Arten von Hirntumoren zugelassen sind.

Viele der getesteten Substanzen wirken nicht direkt auf das VHL-Protein sondern über die Hemmung von VEGF. Dieses Protein spielt eine wichtige Rolle beim Wachstum von Gefäßen und ist in VHL-Tumorzellen als Folge der Inaktivierung des VHL-Proteins hochreguliert.

Bislang konnte noch kein Effekt einer Chemotherapie bei Hämangioblastomen im Rahmen einer Studie nachgewiesen werden. Derzeit laufen zu dieser Frage verschiedene Studien:

- PTK787/ZK 222584 (VEGF Inhibitor) in Boston (gesponsert von Novartis)
- Avastin (VEGF Inhibitor), USA
- Vorinostat (stabilisiert defektes VHL-Protein bei Punktmutationen), NIH, Washington
- Dovitinib (hemmt VEGF und andere Wachstumsfaktoren), MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
- Sunitinib (hemmt VEGF und andere Wachstumsfaktoren), MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. Studie beendet. Substanz wirkt bei Nierenzellkarzinomen aber nicht bei Hämangioblastomen.

**Strahlentherapie:** Für inoperable Tumoren oder Patienten in schlechtem Allgemeinzustand kann die sogenannte Strahlentherapie eine Alternative darstellen. Die Strahlentherapie ist eine Form der Strahlentherapie bei der hochdosierte Strahlen millimetergenau auf einen kleinen Bereich fokussiert werden. Strahlentherapie kann mit verschiedenen Geräten

durchgeführt werden, dem Gamma-Knife, dem Cyberknife oder dem Linac. Auch die Protonentherapie wird zur Behandlung von Hämangioblastomen angeboten. Für die Wirksamkeit dieser Form der Bestrahlung existieren keine verlässlichen Daten.

Wichtig ist, dass die Strahlenchirurgie ebenfalls Nebenwirkungen haben kann. Durch Strahlenchirurgie kann es vorübergehend zur Schwellung der Tumore kommen und dadurch zur Verschlechterung der Symptome. Auch kann die Strahlenchirurgie zur Vermehrung eines Ödems führen und damit ebenfalls zur neurologischen Verschlechterung. Daher muss die Frage nach einer Strahlenchirurgie ähnlich sorgfältig geprüft werden, wie die Frage nach einer Operation.

Angesichts der aktuellen Studienlage ist jedoch unklar, inwieweit diese Behandlungsform tatsächlich für Hämangioblastome wirksam ist. In den veröffentlichten Studien stellen einige behandelte Tumoren das Wachstum ein, während andere weiter wachsen. Ferner ist zu beachten, dass durch die Strahlentherapie nur der solide Tumor und nicht die zystische Komponente behandelt werden kann. Von einer prophylaktischen (vorsorglichen) Bestrahlung asymptomatischer nicht wachsender Tumoren sollte nach aktuellem Kenntnisstand abgeraten werden.

Daher gilt für die Strahlenchirurgie, dass sie nur zur Anwendung kommen sollte, wenn die Möglichkeit zur Operation im Vorfeld durch einen Chirurgen geprüft wurde, der Erfahrung bei der Operation von VHL-Patienten hat. Tumore mit Zys-

ten oder große Tumore sind für die Strahlenchirurgie ungeeignet. Strahlenchirurgie sollte nur im Gehirn angewendet werden und nicht im Rückenmark, da für das Rückenmark kaum Erfahrungen vorliegen und für das Rückenmark ein hohes Risiko besteht.

### **Früherkennung und Prävention**

20 Prozent aller Patienten mit Hämangioblastomen haben die von Hippel-Lindau-Erkrankung, daher wird ein Gentest bei allen Patienten mit Hämangioblastomen empfohlen. Für eine optimale Früherkennung sollte im Allgemeinen bei Patienten mit von Hippel-Lindau-Erkrankung einmal pro Jahr eine kernspintomographische Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Da Hämangioblastome etwa ab dem 10. Lebensjahr auftreten, sollte zu diesem Zeitpunkt mit den Untersuchungen begonnen werden. Die umfassende Untersuchung beinhaltet nicht nur die Bildgebung sondern auch eine neurologische Untersuchung. Auf Hörstörungen sollte wegen Tumore des Endolymphatischen Sackes (ELST-Tumor), also Tumore im Innenohrbereich, geachtet werden.

### **Empfehlungen für die Verlaufskontrollen**

Asymptomatische Hämangioblastome, die größenkonstant sind, sollten grundsätzlich in 12-monatigen Abständen kontrolliert werden. Wachsende Tumoren sollten – sofern sie nicht operiert werden – engmaschiger kontrolliert werden. Im Allgemeinen genügen 6-monatige Kontrollen. In einigen Fällen (z.B. raumfordernde Prozesse in der hinteren Schädelgrube) sollten

die Intervalle aber nicht länger als 3 Monate sein.

Die Kontrollen sollten mittels Kernspintomographie erfolgen. Es werden mindestens folgende Sequenzen benötigt: Eine axiale T1 und T2 Sequenz des Kopfes, eine triplanare (3D-Datensatz) T1 Sequenz des Kopfes mit Kontrastmittel, eine sagittale T1 und T2 Sequenz des Rückenmarks und eine sagittale T1 Sequenz des Rückenmarks mit Kontrastmittel mit axialen Schichtungen in den tumorösen Arealen.

#### Literatur

1. Asthagiri, A. R., G. U. Mehta, L. Zach, X. Li, J. A. Butman, K. A. Camphausen and R. R. Lonser (2010). "Prospective evaluation of radiosurgery for hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease." *Neuro Oncol* 12(1): 80-86.
2. Carpenter, G., H. Schwartz and A. Walker (1943). "Neurogenic polycythemia." *Ann Intern Med* 19(3): 470-481.
3. Gläsker, S., M. T. Kruger, J. H. Klingler, M. Wlodarski, J. Klompen, B. Schatlo, B. Hippchen, H. P. Neumann and V. Van Velthoven (2013). "Hemangioblastomas and neurogenic polyglobulia." *Neurosurgery* 72(6): 930-935; discussion 935.
4. Gläsker, S., J. Li, J. B. Xia, H. Okamoto, W. Zeng, R. R. Lonser, Z. Zhuang, E. H. Oldfield and A. O. Vortmeyer (2006). "Hemangioblastomas share protein expression with embryonal hemangioblast progenitor cell." *Cancer Research* 66(8): 4167-4172.
5. Gläsker, S., J. Smith, M. Raffeld, J. Li, E. H. Oldfield and A. O. Vortmeyer (2014). "VHL-deficient vasculogenesis in hemangioblastoma." *Exp Mol Pathol* 96(2): 162-167.
6. Takeshima, Y., Y. Tanaka, Y. Hironaka, Y. Shida and H. Nakase (2015).

#### Differentialdiagnose

Hämangioblastome im Kleinhirn können in der Kernspintomographie anderen Tumoren ähneln. Dazu gehört das sogenannte pilozytische Astrozytom, ein langsam wachsender Hirntumor, der vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen auftritt. Hämangioblastome mit Ausbildung einer Syrinx im Rückenmark können gelegentlich mit anderen Rückenmarkstumoren, die auch zu einer Ausformung einer Syrinx führen können, verwechselt werden. Hierzu gehören z.B. Astrozytome oder Ependymome des Rückenmarks.

7. van Velthoven, V., P. C. Reinacher, J. Klisch, H. P. Neumann and S. Gläsker (2003). "Treatment of intramedullary hemangioblastomas, with special attention to von Hippel-Lindau disease." *Neurosurgery*. 53(6): 1306-1313.
8. Vortmeyer, A. O., J. R. Gnarr, M. R. Emmert-Buck, D. Katz, W. M. Linehan, E. H. Oldfield and Z. Zhuang (1997). "von Hippel-Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease." *Hum Pathol* 28(5): 540-543.
9. Wanebo, J., R. Lonser, G. Glenn and E. Oldfield (2003). "The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease." *J Neurosurg* 98(1): 82-94.
10. Ye, D. Y., K. D. Bakhtian, A. R. Asthagiri and R. R. Lonser (2012). "Effect of pregnancy on hemangioblastoma development and progression in von Hippel-Lindau disease." *J Neurosurg* 117(5): 818-824.

## 2.3 Nierenkarzinom und Nierenzysten

Prof. Dr. Mahnken, Marburg, PD Dr. Roos, Frankfurt/M und Prof. Dr. Thüroff, Mannheim

### Zusammenfassung

Die Manifestationen der VHL-Erkrankung in der Niere sind Nierenzysten und klarzellige Nierenzellkarzinome. 25-45 Prozent der Genträger entwickeln Nierentumoren, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Das Diagnosealter liegt in der Regel vor dem 40. Lebensjahr. Das Wachstum der meisten Tumoren ist langsam. Spätestens wenn der größte Tumor einen Durchmesser von 4 cm erreicht, sollte die vollständige Entfernung aller Tumoren unter Erhalt der Niere angestrebt werden. Bei kleineren Tumoren kann bereits frühzeitiger eine interventionelle Thermoablation (Radiofrequenz-, Kryo- oder Mikrowellenablation) erwogen werden. Bei Tumoren >5cm sollte eine operative Therapie gewählt werden. Bei

Tumoren in Einzelnieren müssen Voroperationen und Vorerkrankungen in der Therapieplanung berücksichtigt werden. Therapieziel ist der Erhalt der Nierenfunktion. Das Nachsorgeintervall beträgt 12 Monate, in der Regel sollten MRT Untersuchungen erfolgen. Medikamentöse Therapien sind nur bei Metastasen angezeigt.

### Einleitung

Der Mensch hat normalerweise zwei Nieren die im rückwärtigen Bauchraum gelegen sind und eine Längsausdehnung von ca. 11-12 cm haben (Abbildung 8). Sie dienen der Entgiftung des Körpers und haben eine zentrale Rolle im Rahmen der Regulation des Wasser- und Mineral-salzhaushaltes.

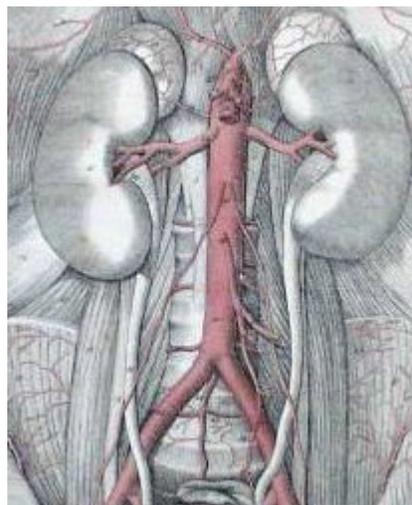


Abbildung 8:

Schematische Darstellung der Lage der Nieren im rückwärtigen Raum in Bezug zur Hauptschlagader des Körpers (Aorta).

Bei den typischen Veränderungen, die im Rahmen der von VHL- Erkrankung auftreten, handelt es sich um Nierenzysten, ebenso wie um solide Nierentumoren (Nierenzellkarzinome). Beide Veränderungen der Nieren kommen nicht ausschließlich bei der VHL-Erkrankung vor. Auch in der Normalbevölkerung ist das Risiko im Laufe des Lebens einzelne oder mehrere Nierenzysten zu entwickeln ca. 20 Prozent, wobei das Risiko mit dem Alter zunimmt. Bei Nierenzysten handelt es sich prinzipiell um harmlose zystische Veränderungen, die eine klare bernsteinfarbene Flüssigkeit enthalten. Bösartige Entartungen sind im Rahmen einfacher Nierenzysten bei der Normalbevölkerung sehr selten. Hingegen sind im Rahmen der VHL-Erkrankung Nierenzysten eine typische Vorstufe oder ein Begleitphänomen von bösartigen Nierentumoren. Das Risiko in der gesunden Bevölkerung im Laufe des Lebens einen Nierentumor (meist Nierenzellkarzinom) zu entwickeln, liegt bei 1,3 Prozent („life time risk“). Damit ist er ein eher seltener Tumor, der mit einem Häufigkeitsgipfel um das 62. Lebensjahr auftritt. Nierenzellkarzinome sind Tumoren, die ihren Ursprung vom so genannten Tubulus-

### **Diagnostik der VHL-Nierenveränderungen**

Prinzipiell sollte von den so genannten Schnittbildverfahren der Kernspintomographie (MRT) des Bauchraumes der Vorzug gegeben werden, da sie ohne Strahlenexposition für die Patienten ist. Wann immer es möglich ist, sollten für die vergleichenden Untersuchungen Schnittbilduntersuchungen, insbesondere MRT's, herangezogen werden, da sie

Apparat oder dem Sammelrohrsystem nehmen. Auch bei Patienten, die nicht von der VHL-Erkrankung betroffen sind, entstehen die Nierentumoren interessanterweise in 80 Prozent durch eine Spontanmutation oder durch den Verlust des von Hippel-Lindau-Gens. Insofern ist hier der gleiche genetische Mechanismus wie bei der VHL-Erkrankung gegeben, mit dem Unterschied, dass es sich um eine nicht erbliche, spontane genetische Veränderung handelt. Solch eine Veränderung wird als sporadisch bezeichnet. Der Tumortyp, der sich bei der VHL-Erkrankung entwickelt, ist klarzellig. Im Unterschied zur Normalbevölkerung entwickeln VHL-Betroffene solche Tumoren im Durchschnitt 20 Jahre früher. Im Gegensatz zu den sporadischen Nierentumoren werden solche Tumoren als hereditäre (vererbliche) Nierentumoren bezeichnet. Die Tumoren entwickeln sich in der Regel in Zysten (Abbildung 9), in denen sie eine Zeitlang unentdeckt wachsen und als einfache oder sog. komplizierte Zysten fehlinterpretiert werden können. Mit entsprechender Erfahrung lassen sich Tumoren in Zysten durch MRT oder CT jedoch gut diagnostizieren.

eine Abbildung in allen drei Ebenen liefern. Hierbei kann sehr klar zwischen zystischen und soliden Veränderungen unterschieden werden (Abbildung 10). Nierentumoren sind bereits ab einer Größe von weniger als 5 mm zu erkennen. Aufgrund vergleichender Untersuchungen, die in der Regel in 12 Monatsabständen durchgeführt werden, können

unter Heranziehung entsprechender Volumenberechnungen die Tumorverdopplungszeit und die Wachstumsgeschwindigkeit berechnet werden. Ist eine Metastasensuche notwendig, so ist im Bauchraum die MRT-Untersuchung zum

Ausschluss von Lymphknoten- oder Lebermetastasen von exzellenter Qualität. Für eine Suche nach Metastasen in den Lungen kommt eine Computertomographie des Brustraums zur Anwendung.

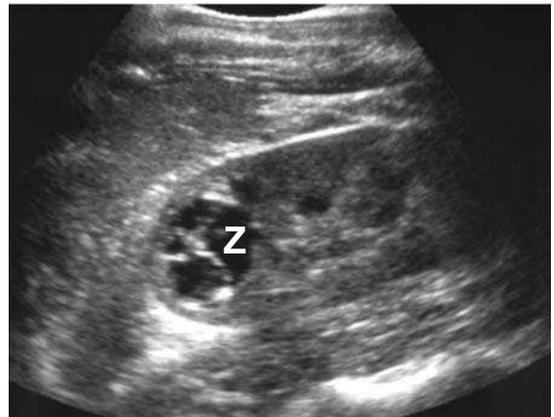


Abbildung 9:

Links: Darstellung mehrerer normaler Nierenzysten (schwarze Kreise) im Ultraschall. Rechts: Darstellung einer Bosniak II Läsion (komplizierte Zyste), mit Septierungen und Kalkeinlagerungen.

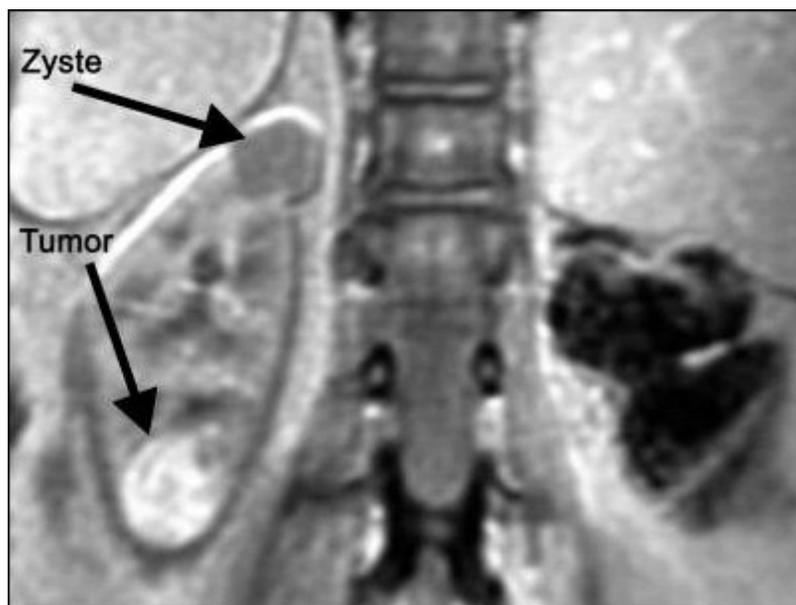


Abbildung 10:

MRT eines Betroffenen

## Biologie der Nierentumoren

Die meisten Nierenzellkarzinome wachsen, sofern sie überhaupt wachsen, langsam mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von ca. 0,3 cm pro Jahr. Insgesamt ist relativ wenig über die Wachstumsgeschwindigkeit der Nierenzellkarzinome bekannt, die sich in kleineren Studien oftmals nicht von den gutartigen Tumoren unterscheidet. Generell zeichnen sich die Nierenzellkarzinome dadurch aus, dass sie keinerlei Frühsymptome verursachen. Durch die Lage im hinteren Bauchraum sind sie im Frühstadium weder tast- noch sichtbar. Sie können eine erhebliche Größe annehmen, bevor sie zu lokalen Problemen führen. Durch die jährlichen Kontrolluntersuchungen werden die meisten Tumoren in einem symptomfreien Stadium aufgedeckt.

Dies hat auch zu einem durchgreifenden Wandel der Therapie geführt, da Tumoren in frühen Stadien mit einer deutlich besseren Prognose einhergehen und häufig in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung eine Organerhaltung möglich ist.

## Therapie der Nierentumoren

Die Therapie der Nierentumoren ist grundsätzlich operativ bzw. interventionell, da Nierenzellkarzinome weder strahlensensibel sind, noch ausreichend auf eine Chemotherapie ansprechen. Eine medikamentöse Therapie ist den metastasierten Nierentumoren vorbehalten, da die Substanzen, die das Wachstum der Nierentumoren hemmen, erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen können. Nebenwirkungen, Therapieversagen, Resistenzbildung und nur zeitlich eingeschränktes Ansprechen der Tumo-

Das Metastasierungsrisiko hängt nicht nur von der Größe des Tumors ab, sondern im Einzelfall wesentlich stärker von der so genannten Tumorverdoppelungszeit, also dem Wachstumsverhalten der Tumoren, ebenso wie der Lage (zentral gegenüber oberflächlich gelegenen) ab. Bislang wurde die Entscheidung getroffen, bei den Betroffenen einen operativen Eingriff erst dann anzustreben, wenn der größte Tumor 4 cm Durchmesser beträgt. Im Einzelfall sollte eine solche Entscheidung heute eher vor dem Hintergrund des Tumorwachstums überdacht werden und der Interventionszeitpunkt gegebenenfalls vorverlegt werden. Schnell wachsende, zentral gelegene Tumoren sollten möglichst schnell operiert werden, um den Verlust an gesundem Nierengewebe möglichst gering zu halten. Mittlerweile sollten auch interventionelle Techniken in eine derartige Entscheidung einbezogen werden, die einen weniger traumatischen Zugang zum Tumor ermöglichen.

ren auf die medikamentöse Therapie, stehen einer Langzeittherapie entgegen. Des Weiteren kommt es nicht selten zu einem „Aufholwachstum“ nach Absetzen der Behandlung. Langzeitbeobachtungen fehlen gänzlich, so dass außerhalb von Studien prinzipiell operablen Betroffenen von solchen Therapien abgeraten werden muss. Daher genießt das operative bzw. interventionelle Vorgehen (Entfernung der Nierentumoren) unverändert oberste Priorität.

### **Therapieverfahren im individuellen Fall**

Nach welchen Therapieverfahren die betroffenen Patienten behandelt werden richtet sich zum einen nach Anzahl, Lage und Größe des Tumors und zum anderen nach Tumoren in Einzelnieren und Nierenfunktion. Ganz entscheidend für den Erfolg der Therapie ist die Zentrumserfahrung im Rahmen thermoablativer oder chirurgischer Verfahren.

Tumoren <1,5 cm sollten beobachtet werden. Für Tumoren ab 1,5 cm bis 3 cm bietet die Radiofrequenzablation ein sicheres und heilendes Therapieverfahren.

Tumoren >3 cm bis <5 cm (eher 4,5 cm) können zunächst interventionell-radiologisch embolisiert und dann thermoablatiert werden oder auch operativ entfernt werden.

Tumoren >4,5 sollten immer einer Operation zugeführt werden.

In mancher Situation ist die Operation, in anderer die Thermoablation zu favorisieren.

Die thermoablativen Verfahren sollten der Operation vorgezogen werden bei

- a) multiplen Tumoren in einer Einzelniere (max. bis zu drei Tumoren)
- b) multiple voroperierten Patienten
- c) bilateralen Tumoren (bis 3 Tumoren/Niere, je Diagnosezeitpunkt)
- d) >3 Tumoren/Niere zunächst organerhaltendes Verfahren mit nierenerhaltender Operation oder Thermoablation der weniger betroffenen Niere, dann gleiches Vorgehen bei der betroffenen

Nieren mit dem Versuch des organerhaltenden Vorgehens, immer Lage und Größe der Tumoren berücksichtigend (siehe oben).

Die Operation erhält den Vorzug bei

- a) klinischem (z.B. Makrohämaturie) oder radiologischem Verdacht einer Hohlsysteminfiltration
- b) immer bei Tumoren >4,5 cm
- c) immer wenn radiologisch ein vollständiges Erfassen des Tumors nicht erreicht werden kann.





-100 °C herbeiführt und zum Absterben des Tumorgewebes führt. Alternativ kann ebenfalls durch, unter Bildsteuerung, direkt eingeführte Sonden eine Temperatur von über 100° Celsius im Tumor erzielt werden. Auch dies führt zur definitiven Abtötung von Tumorzellen. Zur Verkochnung werden v.a. die Radiofrequenz-(RFA) und die Mikrowellenablation eingesetzt (MWA). Trotz vielversprechender Ergebnisse - insbesondere der RFA - ist die operative Therapie als Standard der Therapie anzusehen.

Da die Aggressivität und Komplikationsrate dieser Eingriffe grundsätzlich deutlich geringer ist, als die eines operativen Eingriffs und auch die mögliche Gefährdung der Nierenfunktion durch die Unterbrechung der Blutzufuhr entfällt, sollte bei jedem neu aufgetretenen Nierentumor bis etwa 3 cm Größe die Diskussion geführt werden, ob eine solche Behandlung durchführbar ist. Dabei muss die Lage eines solchen Tumors berücksichtigt werden, da aufgrund der sehr niedrigen oder sehr hohen Temperaturen umliegendes Gewebe (Dickdarm / Dünndarm / Gallenblase / Bauchspeicheldrüse) mit geschädigt werden kann, deren Folgen lebensbedrohliche Komplikationen sein könnten. In den letzten Jahren wurden Techniken entwickelt diese interventionstechnischen Probleme zu lösen. Insgesamt stellen ablative Verfahren eine wichtige Bereicherung des Spektrums der Therapie der VHL-Tumoren dar. Dies gilt zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nur für Tumoren bis maximal 5 (eher 4,5) cm Größe.

Trotz des technischen Fortschrittes und der mittlerweile guten onkologischen Daten für die thermoablativen Verfahren bleibt die Frage der radiologisch als Bosniak II oder III eingestuften zystischen Läsionen („komplizierte Zysten“).

Eine derartige Läsion, sollte es sich um einen Einzelbefund handeln, sollte chirurgisch angegangen werden. Die hier technisch zwar mögliche lokale Ablation ist derzeit als experimentell anzusehen.

Hinsichtlich des Therapieerfolges ist es bei den thermoablativen Verfahren wichtig den postoperativen Verlauf mittels Schnittbildgebung zu überwachen, da im Falle einer inkompletten Therapie diese natürlich im selben Aufenthalt finalisiert werden muss.

### **Therapieverfahren bei metastasierten Tumoren**

Auch bei Metastasen sollte die Frage einer Operabilität prinzipiell zunächst geklärt werden, da nach der kompletten Metastasenentfernung, gute Überlebensraten beschrieben werden. Wenn eine Operation bei multiplen Metastasen in einem oder in mehreren Organen nicht mehr sinnvoll erscheint, ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Diese kann mit so genannten Multikinaseinhibitoren, Antikörpern oder mTOR-Inhibitoren durchgeführt werden. Jene haben alle das Ziel, die Angiogenese, also die Gefäßneubildung, die im Rahmen von VHL-Tumoren deutlich gesteigert ist, zu hemmen. Während Patienten mit sporadischen Nierentumoren unter jener Medikation, bei allerdings erheblichen Nebenwirkungen, eine signifikante Lebensver-

längerung auch im metastasierten Stadium erfahren, gibt es bisher keine längerfristigen Erfahrungen aus der Gruppe der VHL-Betroffenen.

Bei knöchernen Metastasen, die eine Bruchgefährdung hervorrufen können oder Schmerzen verursachen, sollte eine Strahlentherapie angestrebt werden (siehe zum Thema „Metastasen“ auch Kapitel 8 Therapiemöglichkeiten bei metastasierenden VHL-Tumoren). Eine Kombination aus interventioneller Zementoplastie zur schnellen Schmerzreduktion gefolgt von einer Strahlentherapie zur Konsolidierung ist eine aktuelle Weiterentwicklung dieses Ansatzes.

### **Tumornachsorge**

Alle Patienten müssen regelmäßig im Rahmen einer Tumornachsorge betreut werden, da das Risiko einer neuerlichen Tumorentstehung hoch ist. Nur in Einzel-

fällen bleiben Betroffene, die einmal einen Nierentumor entwickelt haben, über mehr als 10 Jahre tumorfrei. Es sollten jährliche MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Bei längerfristiger Tumorfreiheit kann das Nachsorgeintervall auch verlängert werden.

Einige Tumoren zeigen jedoch bereits im Verlauf eines Jahres Größen- oder Volumenverdopplungen oder sogar darüber hinaus gehende Wachstumsraten. Bei diesen Patienten ist das Risiko einer Metastasierung größer. Daher sollte aufgrund der Wachstumsgeschwindigkeit entschieden werden, ob sechsmonatliche Nachsorgeintervalle gewählt werden. Um dies besser zu erfassen wird die Berechnung des Volumens und nicht nur des größten Tumordurchmessers empfohlen. Dies ist mit den modernen Bildbearbeitungsprogrammen möglich.

### **Literatur**

1. Drachenberg DE, Mena OJ, Choyke PL, et al.: Parenchymal sparing surgery for central renal tumors in patients with hereditary renal cancers. *J Urol* 172:49-53, 2004
2. Grubb RL, III, Choyke PL, Pinto PA, et al.: Management of von Hippel-Lindau-associated kidney cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2:248-255, 2005
3. Georgiades CS, Rodriguez R. Renal Tumor Ablation. *Tech Vasc Interventional Rad* 16: 230-238, 2013
4. Park BK, Kim CK, Park SY, Shen SH. Percutaneous radiofrequency ablation of

renal cell carcinomas in patients with von Hippel Lindau disease: indications, techniques, complications, and outcomes. *Acta Radiol.* 2013 May;54(4):418-27

5. Jilg CA, Neumann HPH, Gläsker S, et al. Nephron sparing surgery in von Hippel-Lindau associated renal cell carcinoma; clinicopathological long-term follow-up. *Familial Cancer* 11: 387-394. 2012

6. Bradley S, Dumas N Ludman, M et al. Hereditary renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: a description of a Nova Scotia cohort. *Can Urol Assoc J* 1: 32-36. 2009

## 2.4 Phäochromozytome

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann, Freiburg, PD Dr. Bausch, Freiburg und Prof. Dr. Dr. h.c. Walz, Essen

### Zusammenfassung

Phäochromozytome sind zu etwa 95 Prozent gutartige Tumoren der Nebennieren oder der sogenannten Paraganglien - dann Paragangliome oder extraadrenale Phäochromozytome genannt - und kommen bei etwa 20 Prozent der Patienten mit der VHL-Krankheit vor. Sie verursachen typischerweise anfallsartige Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schweißattacken und Herzrasen. In diesen Phasen, bei manchen Patienten aber auch dauerhaft, besteht ein erhöhter Blutdruck. Die Diagnostik besteht aus Laboruntersuchungen und einer Bildgebung, meist MRT-Untersuchung. Im Labor werden die Katecholamine oder Metanephrine (Adrenalin und Noradrenalin bzw. Metanephrin und Normetanephrin) bestimmt. Festgestellte Tumoren sollen durch ein nuklearmedizinisches Verfahren (MIBG Szintigraphie oder DOPA-PET) bestätigt werden, um Zweittumoren auszuschließen. Die Behandlung sowohl der in den Nebennieren gelegenen Phäochromozytome als auch der außerhalb gelegenen extraadrenalen Tumoren ist die endoskopische operative Entfernung. Sehr selten kommen bösartige (maligne) Phäochromozytome vor.

### Definition

Das vegetative oder autonome Nervensystem steuert eine Vielzahl unbewusster Vorgänge des Körpers. Die Neben-

nieren, speziell das Mark der Nebennieren, sind hiervon ein wichtiger Bestandteil. Die Nebennieren sind etwa 3 x 3 x 1 cm im Durchmesser große Organe, die den beiden Nieren aufsitzen. Die Nebennieren bestehen aus einem Mark- und einem Rindenanteil. Tumoren, die sich aus dem Nebennierenmark entwickeln, heißen Phäochromozytome. Dem Nebennierenmark ähnliche Gewebestrukturen gibt es an vielen Stellen im Körper, insbesondere im hinteren Bauchraum und Brustraum, in der Regel in unmittelbarer Nähe der großen Blutgefäße. Diese meist sehr kleinen Strukturen nennt man Paraganglien. Wenn sich hieraus Tumoren entwickeln, nennt man diese Paragangliome oder extraadrenale Phäochromozytome. Phäochromozytome und Paragangliome sind zu etwa 95 Prozent gutartig, d.h. sie bilden keine Tochtergeschwülste, sog. Metastasen. Phäochromozytome und Paragangliome produzieren Stoffe, Adrenalin und Noradrenalin, im Überfluss. Dadurch sind sie kreislaufaktiv. Massive Blutdrucksteigerungen können lebensgefährlich sein und zu Herzversagen und Hirnblutungen führen.

### Häufigkeit

Phäochromozytome und Paragangliome sind insgesamt selten und kommen sowohl ohne familiären Hintergrund als auch im Rahmen von erblichen Erkrankungen, vor allem bei der VHL-Krankheit,

vor. Etwa 90 Prozent der Phäochromozytome entstehen in den Nebennieren. Paragangliome sind in der Nähe der Nebennieren oder entlang der Blutgefäße zum Becken lokalisiert. Im Brustkorb gelegene Paragangliome sind Raritäten. Bei Patienten mit der VHL-Krankheit zeigen insgesamt etwa 20 Prozent Phäochromozytome. Es gibt somit viele Betroffenen und viele Familien mit der VHL-Erkrankung, die nie derartige Tumoren entwickeln. Betroffen sind beide Geschlechter in etwa gleichem Maße. Das Alter, zu dem Phäochromozytome Krankheitszeichen verursachen und somit festgestellt werden, ist sehr verschieden. Der jüngste Betroffene mit einem Phäochromozytom war 4 Jahre, der älteste 83 Jahre alt. 80 Prozent der Phäochromozytome werden bei der VHL-Erkrankung zwischen dem 10. und 55. Lebensjahr festgestellt. Etwa 40 Prozent der Betroffenen mit einem Phäochromozytom haben entweder bei Diagnosestellung oder im weiteren Verlauf Phäochromozytome beider Nebennieren.

### **Symptome**

Phäochromozytome produzieren die Stresshormone Noradrenalin und Adrenalin im Überschuss und geben sie in die Blutbahn ab. Oft geschieht dies phasenweise. Die Krankheitszeichen treten deshalb typischerweise attackenartig auf. Schweißausbrüche, Kopfschmerzen und ein „Herzgefühl“ meist in Form von Pulsrasen führen die Patienten zum Arzt. Häufig sind die Attacken dann schon vorbei, und es lässt sich nichts mehr feststellen. Ist der Tumor noch aktiv, so findet sich fast immer ein erhöhter Blut-

druck. Für Patienten sind die Attacken beunruhigend und unangenehm. Neben diesen „klassischen“ Symptomen verursachen Phäochromozytome sehr viele weitere Krankheitszeichen wie Störungen der Darmtätigkeit mit Erbrechen oder Durchfall und Gewichtsverlust, Störung der Urinproduktion mit vermehrtem Durst und Wasserlassen, Störung des Nervensystems mit Zittern, Angstzuständen und Depressionen und Störung des Stoffwechsels mit Hitzegefühl und Erhöhung des Blutzuckers. Gefahren drohen den Patienten wegen der Herzbelastung und dem stark erhöhten Blutdruck durch Herzversagen oder Hirnblutung. Bösartige (maligne) Phäochromozytome mit Metastasen sind bei der VHL-Erkrankung sehr selten.

### **Diagnostik**

Die Diagnostik besteht zum einen in der Messung der Stresshormone, zum anderen im Nachweis der Tumoren als Raumforderungen.

Stresshormone oder Katecholamine umfassen Adrenalin, Noradrenalin sowie deren Abbauprodukte Metanephrin und Normetanephrin, die im 24-Stunden-Urin oder im Blut-Plasma gemessen werden können. Sind diese Werte massiv erhöht, gibt es an dem Vorliegen eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms keinen Zweifel. Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre haben ergeben, dass Normetanephrin der beste Messwert zur Erkennung dieser Tumoren ist. Die Kernspintomographie (MRT) ist generell die bestgeeignete Untersuchung und sollte wenn möglich immer durchgeführt werden. Da diese Untersuchung

auch der Erkennung von Tumoren der Nieren und der Bauchspeicheldrüse dient, ist die Indikation für die MRT-Untersuchung bei VHL-Betroffenen ein wesentlicher diagnostischer Pfeiler. Da

mehr als 95 Prozent der Phäochromozytome und Paragangliome im Bauchraum lokalisiert sind, reicht eine MRT-Untersuchung des Bauches (Abdomen) aus.

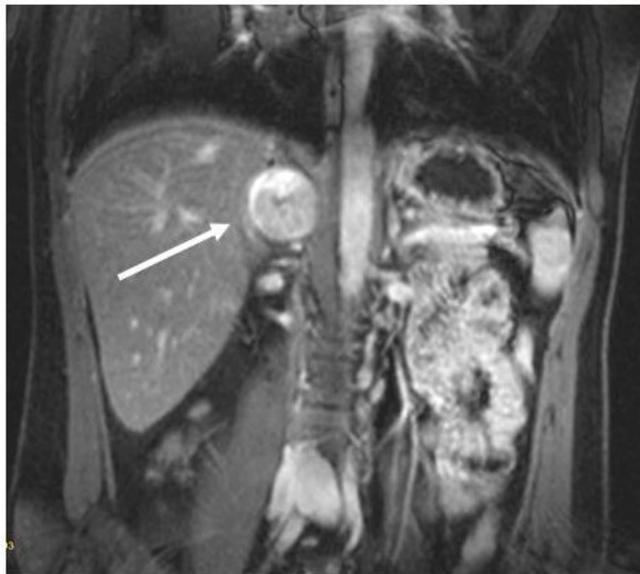
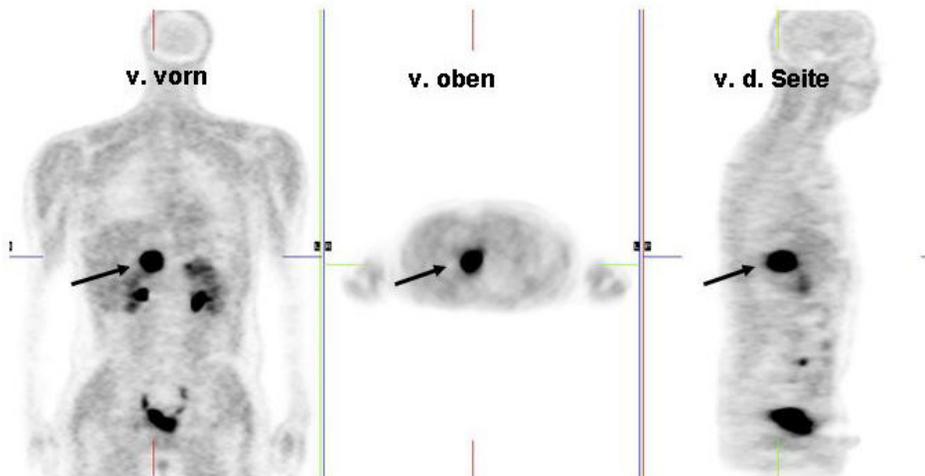


Abbildung 12:  
Phäochromozytom der rechten Nebenniere.  
A: Darstellung mittels Kernspintomographie in frontaler (coronarer) Schnittebene



B: Darstellung desselben Tumors mittels 18Fluor – DOPA – Positronenemissionstomographie (DOPA-PET)

Phäochromozytome und Paragangliome lassen sich auch durch nuklearmedizinische Verfahren darstellen. Diesen Untersuchungen kommt jedoch nur die Rolle der Bestätigung bzw. des Nachweises oder Ausschlusses von Mehrfachtumoren zu. Zum Einsatz kommen die Metaiodobenzylguanidin (MIBG-) Szintigraphie und die DOPA-Positronen-Emissions-Tomographie (DOPA-PET).

### Therapie

Die Therapie besteht in der operativen Entfernung des Phäochromozytoms. Vor der Operation war bis vor kurzem eine Vorbehandlung in Form einer Blockade der Wirkung der Stresshormone notwendig. In entsprechenden Zentren erfolgt dies nur noch, wenn eine perma-

nente Erhöhung des Blutdrucks vorliegt. Die Behandlung erfolgt mittels Alpha-Blockern, meist Phenoxybenzamin (Handelsname: Dibenzyran). Bei unverändert schnellem Pulsschlag kommt zusätzlich die Behandlung mit Betablockern hinzu. Diese Behandlung erfolgt bis zur Operation.

Infolge der sich verbessernden operativen Möglichkeiten hat sich die „Schlüsselloch-Operation“, d.h. die endoskopische Operationstechnik zum Standardverfahren entwickelt. Jedes Phäochromozytom sollte somit endoskopisch entfernt werden. Die Operation sollte organerhaltend durchgeführt werden, weil oft beide Nebennieren Phäochromozytome entwickeln.

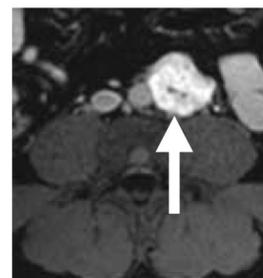
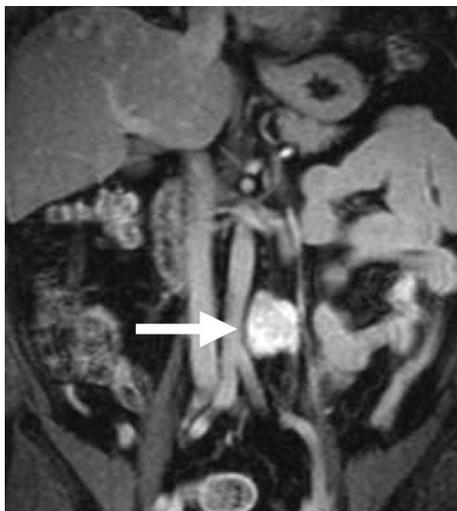


Abbildung 13: Extraadrenales Phäochromozytom (Paragangliom). Kernspintomographie in frontaler (coronarer) Schnittebene

Nach der Operation verschwinden alle Beschwerden. Wenn nach einer Operation zu wenig Nebennierengewebe verblieben ist, muss ein sogenannter ACTH-

Test durchgeführt werden. Dieser zeigt an, ob ausreichend funktionierendes Nebennierenrindengewebe vorhanden ist, d.h. ob die lebenswichtigen Hormone der

Glukokortikoide und Mineralokortikoide genug produziert werden. Ein ACTH-Test sollte immer nach Eingriffen an beiden Nebennieren durchgeführt werden. Dies beinhaltet sowohl eine Operation, bei der aus beiden Nebennieren Phäochromozytome entfernt wurden, als auch Operationen an nur einer Nebenniere, wenn in einer zurückliegenden Operation die andere Nebenniere entfernt wurde oder aus ihr ein Phäochromozytom enukleiert (herausgeschält) wurde. Falls der ACTH-Test zeigt, daß die Nebennierenrinde nicht mehr funktionstüchtig ist, muss eine lebenslange orale Medikation (sog. Steroidsubstitution) erfolgen.

### **Vorsorge**

Die Messung von Noradrenalin und Adrenalin, Metanephrin und Normetanephrin im 24-Stunden-Urin oder im Blut sowie eine Kernspintomographie des Bauchraumes in frontaler (coronarer) und horizontaler (transversaler) Ebene sollte fester Bestandteil der Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit VHL-Krankheit sein. Hierdurch lassen sich die Tumoren der Nebennieren, aber auch die hin und wieder außerhalb der Nebennieren gelegenen Paragangliome gut darstellen.

Vorsorgeuntersuchungen werden ab dem 5. Lebensjahr empfohlen. In diesem Alter erscheint eine Sonographie (Ultraschall) zusammen mit der Bestimmung der Stresshormone im 24-Stunden-Urin ausreichend. Ab dem 10. Lebensjahr ist eine MRT-Untersuchung zu empfehlen.

Als Intervalle werden jährliche Kontrolluntersuchungen empfohlen. Für Patien-

ten, die eine Mutation mit sehr langsamer Wachstumstendenz aufweisen, wie Trägern der Mutation VHL c.505 T>C (Schwarzwaldmutation), erscheinen Untersuchungen alle 2 bis 3 Jahre ausreichend. Bei Betroffenen, die bei wiederholten Kontrolluntersuchungen keine Phäochromozytome aufwiesen, kann die Bestimmung der Katecholamine entfallen. Bei Ihnen sind die MRT-Untersuchungen ausreichend.

### **Phäochromozytome und Schwangerschaft**

Phäochromozytome werden bisweilen in der Schwangerschaft entdeckt und stellen eine Gefährdung von Mutter und Kind dar. Durch den Druck des größer werdenden Kindes kann es zu schweren und lebensbedrohlichen Bluthochdruckkrisen kommen. Die Behandlung ist in dieser Ausnahmesituation prinzipiell dieselbe. Es sollte möglichst im mittleren Schwangerschaftsdrittel die endoskopische Phäochromozytom-Entfernung durchgeführt werden.

### **Bösartige Phäochromozytome**

Bösartige Phäochromozytome sind bei VHL-Betroffenen äußerst selten. Das Ziel der Behandlung des malignen Phäochromozytoms bei der VHL-Erkrankung unterscheidet sich nicht von der Behandlung sporadischer maligner Phäochromozytome und der von anderen erblichen Phäochromozytomen wie beispielsweise bei Patienten mit Mutationen des SDHB Gens. Wichtig ist, die Metastasen, soweit möglich, zu entfernen. Bei fehlender Operabilität ist eine <sup>131</sup>Jod-MIBG-Therapie anzustreben. Dies setzt eine Aufnah-

me der Substanz voraus, was mit einer (diagnostischen) MIBG-Szintigraphie zu prüfen ist. Alle weiteren Behandlungen sind als palliativ anzusehen, d.h. helfend, das Tumorwachstum begrenzend bzw. zurückdrängend, ohne aber eine Heilung zu erreichen. Hierzu gehören auch Chemotherapien. Das sog. Averbuch-Protokoll mit den Substanzen Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbacin (CVD) ist die Standard-Chemotherapie. Mit diesem Protokoll liegt weltweit die meiste Erfahrung vor: Das biochemische Ansprechen (Abfall der Katecholaminproduktion) und die Tumor-Ansprechraten liegen mit Erreichen einer kompletten Remission (CR) bei 20 Prozent bzw. 14 Prozent und einer partiellen Remission (PR) bei 45 Prozent bzw. 32 Prozent. In einer an einem Zentrum durchgeführten Fallanalyse an 10 Patienten, die mit CVD-Chemotherapie behandelt wurden, zeigte sich ein mittleres Überleben von 6 Jahren. Die CVD-Chemotherapie wird je nach Ansprechen und Verträglichkeit mit 3 bis 6 Zyklen durchgeführt. Andere Chemotherapien werden meist nach erfolgloser CVD-Therapie durchgeführt. Hierbei kommen Vindesin/DTIC, AraC, CTD plus Antrazykli Kombinationen von Vepesid, Caboplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin

oder Temozolomid plus Thalidomid zum Einsatz. Therapiealgorithmen, d.h. konkrete Therapieempfehlungen bei langsamem, moderatem oder bei raschem Tumorwachstum, berücksichtigen heute das Ergebnis der MIBG-Szintigraphie, die Möglichkeit der operativen Tumorentfernung, Begleiterkrankungen (Komorbidität) und den individuellen Therapiewunsch des Patienten. Experimentelle Therapieverfahren mit Gabe von (a) (b) HSP-90 oder hTERT-Inhibitoren, Lomustin, Capecitabin, Thalidomid, Lenalidomid, oder (c) „zielgerichteten Substanzen“, die auch bei Nierenkarzinom-Metastasen eingesetzt werden, wie Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevacizumab und deren Kombination und (d) neue sog. Somatostatin-Analoga (siehe hierzu auch Kapitel 7. Radiologie / Nuklearmedizin) werden aktuell in ihrer Wirksamkeit geprüft. Bei den zielgerichteten Substanzen handelt es sich um monoklonale Antikörper gegen den sogenannten Vascular endothelial growth factor (VEGF), um sogenannte „small molecules“ gegen bestimmte RezeptorTyrosinkinase sowie um den Ansatz, Signalwege, die sogenannte RAF-Kinasen oder Proteasomen, zu hemmen.

## Literatur

1. Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Letizia C, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Genetic and clinical investigation of pheochromocytoma: a 22-year experience, from Freiburg, Germany to international effort. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1073:122-37

2. Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller L, Bockenbauer D, Patocs A, Racz K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP.

Long term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma.

Endocr Relat Cancer. 2013;21:17-25 Oct 29. [Epub ahead of print]

3. Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HPH.

Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2

J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun;94(6):1938-44

4. Neumann HPH  
Chapter 343 Pheochromocytoma, in:  
Harrison's Principles of Internal Medicine  
18th edition  
Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo  
McGraw Hill, New York, 2012

5. Neumann HPH, Eng C. The Approach to the Patient with Paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:2677-83

## 2.5 Neuroendokrine Tumore und Zysten der Bauchspeicheldrüse

Prof. Dr. Dr. Link, Wiesbaden und PD Dr. Fottner, Mainz

### Zusammenfassung

Pankreasveränderungen sind bei VHL-Patienten sehr häufig (77 Prozent) und meist gutartig. Pankreaszysten treten bei über 70 Prozent der VHL-Betroffenen auf und müssen in der Regel nur dann behandelt werden, wenn sie Symptome verursachen. Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Pankreas treten bei etwa 10 Prozent der VHL-Patienten auf. Bei etwa 30 Prozent der Betroffenen kommen diese auch multipel vor. In der Regel handelt es sich um langsam, teilweise über Jahre nur wenig wachsende Tumoren, die, wenn sie klein sind, nur selten in benachbarte Organe einwachsen oder Tochtergeschwülste (Metastasen) verursachen. Generell haben jedoch alle NEN ein bösartiges (malignes) Potential, das heißt, sie können alle Eigenschaften eines bösartigen Tumors entwickeln. Die bislang besten Parameter dieses Risiko abzuschätzen sind die Tumorgöße und die Wachstumsgeschwindigkeit. Wegen des steigenden Metastasierungsrisikos werden daher Tumoren ab einer Größe von 3 cm in der Regel operativ entfernt, während Tumoren kleiner 2 cm beobachtet werden können. Bei einer Tumorgöße zwischen 2 und 3 cm sollte in Abhängigkeit der individuellen Situation und dem Vorliegen möglicher weiterer Risikofaktoren zwischen einem operativen Vorgehen und einer bildgebenden Verlaufskontrolle abgewogen werden. Die Indikation zur Beobachtung oder Operation,

einschließlich der Wahl des Operationsverfahrens, muss für jeden Patienten anhand des individuellen Risikoprofils gestellt werden. Im Falle einer Operation sollte diese so organschonend wie möglich aber auch so radikal wie nötig erfolgen. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene organerhaltende Operationstechniken. Der chirurgische Eingriff sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, das über ausreichend Erfahrung und Sicherheit bei der operativen Therapie von Betroffenen verfügt. Dadurch ist auch gewährleistet, dass die angesichts der Seltenheit der Tumore häufig schwierige Entscheidung so professionell erfolgt, dass nicht nur aktuelle wissenschaftliche Studienergebnisse, sondern auch die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

### Funktion der Bauchspeicheldrüse

Das Gewebe der Bauchspeicheldrüse besteht aus einem exokrinen und endokrinen Anteil. In ihrem exokrinen Teil werden täglich etwa 1,5 Liter Pankreas-saft gebildet, der über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in den Zwölffingerdarm abgegeben wird. Das Sekret enthält verschiedene Verdauungsenzyme, die notwendig sind, um die einzelnen Nahrungsbestandteile wie Zucker und Eiweiße aufzuspalten und um Nahrungs-fette aufnehmen zu können. Im endokrinen Teil produziert die Bauchspeicheldrüse in besonderen Zellen, den so ge-

nannten Inselzellen des Pankreas, verschiedene Hormone, u.a. Insulin und Glukagon, die den Blutzuckerspiegel kontrollieren.

### **Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei VHL**

Bei Menschen mit einer von Hippel-Lindau-Erkrankung finden sich sehr häufig Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse. Meist werden diese bei den routinemäßigen bildgebenden Kontrollen des Bauchraumes entdeckt. Nur sehr selten verursachen sie dann in der Regel diskrete und unspezifische Beschwerden. In erster Linie treten diese bei größeren Zysten auf, die mechanisch Probleme im Bereich benachbarter Organe verursachen oder einen ungehinderten Abfluß der Galle und der Verdauungssekrete über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse verhindern. Histologisch (also in der feingeweblichen Ausprägung) lassen sich verschiedene Formen von Tumoren und Zysten der Bauchspeicheldrüse unterscheiden. Bei VHL-Patienten treten diese Pankreasläsionen in ca. 77 Prozent auf, nicht selten in kombinierter Form.

### **Pankreas-Zysten**

Die häufigsten Veränderungen im Bereich der Bauchspeicheldrüse sind einfache Zysten, also mit Flüssigkeit gefüllte Hohlräume. Bei etwa 70 Prozent der VHL-Patienten können diese serösen gutartigen Zysten nachgewiesen werden. Häufig finden sich gleichzeitig mehrere dieser Zysten. Durch moderne schnittbildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Kernspinto-

mographie (MRT) lassen sie sich einfach nachweisen. Pankreatische Zysten sind gutartige Läsionen und bedürfen in der Regel keiner weiteren Therapie. Sie werden bei den üblichen bildgebenden Kontrollen der Bauchorgane im Erkrankungsverlauf mit kontrolliert. In den extrem seltenen Fällen, wo große Zysten mechanische Beschwerden verursachen, sollte ein operatives Vorgehen diskutiert werden.

### **Serös Cystische Neoplasien (Seröse Zystadenome)**

In etwa 10 Prozent finden sich bei VHL-Patienten sogenannte Serös Cystische Neoplasien (SCN) oder seröse Zystadenome. Meist bestehen diese aus mehreren kleineren, traubenähnlich gruppierten, zystischen Veränderungen. Die Zystenwände sind durch Zellen ausgekleidet und häufig von kleinen Scheidewänden (Septen) durchzogen und lassen sich durch diese Besonderheiten in den bildgebende Verfahren wie CT oder MRT einfach nachweisen. Auch die Serös Cystischen Neoplasien werden in der Regel bei den Routinekontrollen entdeckt, häufig schon im jungen Erwachsenenalter. Sie verursachen, ebenso wie die einfachen Zysten, in der Regel keine Beschwerden und entarten nur sehr selten. Eine routinemäßige operative Entfernung ist daher in der Regel nicht notwendig und wird lediglich bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren (sogenannte Sendai-Kriterien) erwogen.

## Neuroendokrine Neoplasien (NEN) des Pankreas

9 Prozent der VHL-Patienten entwickeln Neuroendokrine Neoplasien (früher allgemein Neuroendokrine Tumoren), die bei mehr als 30 Prozent der Patienten auch multipel vorkommen können. Die Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) gehen von den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse aus, also von den endokrinen, hormonproduzierenden Zellen. Nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus dem Jahr 2010 wird der Überbegriff der Neuroendokrinen Neoplasie für alle diese Tumoren benutzt. In Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit (der so genannten Proliferationsrate) dieser Tumoren, die mit Hilfe spezieller Färbungen im Rahmen der feingeweblichen Untersuchung am Tumorgewebe bestimmt werden kann, werden Neuroendokrine Tumoren (NET) von Neuroendokrinen Carcinomen (NEC) unterschieden. Je nachdem wie viel Prozent der untersuchten Tumorzellen sich in Zellteilung befinden (proliferieren), werden die in der Regel langsam wachsenden NET in zwei Gruppen unterteilt und als G1 benannt, wenn weniger als 2 Prozent der Tumorzellen proliferieren (NET G1) bzw. als G2, wenn die Proliferationsrate zwischen 2 und 20 Prozent liegt (NET G2). Schnell wachsende NEN, die eine Proliferationsrate von mehr als 20 Prozent aufweisen, werden als Neuroendokrine Carcinome (NEC G3) bezeichnet. Da die bei VHL vorkommenden NEN der Bauchspeicheldrüse in aller Regel gut differenzierte und eher langsam wachsende Neuroendokrine Tumoren der Gruppe G1 oder G2 sind, wird meist

der Begriff des Neuroendokriner Tumors (NET) des Pankreas oder pNET gebraucht (wie hier der Einfachheit halber im Folgenden auch).

Im Gegensatz zu den nicht-erblichen (sporadisch) auftretenden NET oder den NET bei anderen erblichen Tumorsyndromen produzieren die Neuroendokrinen Tumoren bei Betroffenen in der Regel keine Hormone, sie sind „endokrin inaktiv“. Bei den VHL-Betroffenen der Typen 1 und 2B ist ein Auftreten der Läsionen häufiger zu verzeichnen (siehe hierzu auch Kapitel 1 Übersicht, insbesondere Klassifikation der VHL-Krankheit). Die Aktivierung des sogenannten mTOR Signalwegs in der Zelle (eines Signalweges der den Stoffwechsel und das Wachstum der Zellen beeinflusst) ist bei VHL in der Entstehung der NET des Pankreas beteiligt. Bedeutsam können auch Chromosomenstrukturverluste oder die Abblockung von sog. Tumorsuppressorgenen sein. Molekularbiologische Faktoren werden in Zukunft möglicherweise zur Risikoeinschätzung eine zunehmende Rolle spielen. Die sog. „Mutation im Exon 3“ wird dafür in Behandlungsempfehlungen bereits heute schon herangezogen (siehe unten).

In der Regel handelt es sich bei den NET des Pankreas um langsam, teilweise über Jahre nur wenig wachsende Tumoren. Sie wachsen, insbesondere wenn sie klein sind, nur selten in benachbarte Organe ein und verursachen wenn sie klein sind selten Tochtergeschwülste (Metastasen) in umgebende Lymphknoten oder andere Organe. Generell haben

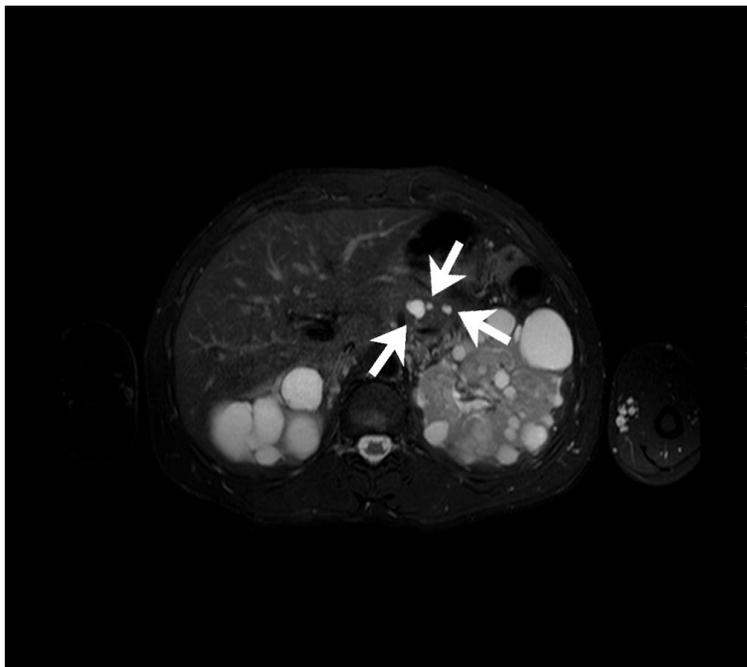
jedoch alle Neuroendokrinen Neoplasien ein malignes Potential, das heißt sie können alle Eigenschaften eines bösartigen Tumors entwickeln und dann, wie andere bösartige Tumoren auch, benachbarte Organe befallen oder Metastasen verursachen.

## Diagnostik

### Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Bei VHL-Betroffenen wird die Bauchspeicheldrüse im Rahmen der jährlichen bildgebenden Kontrolluntersuchung der

Bauchorgane mit untersucht. Da Betroffene regelmäßige bildgebende Kontrollen verschiedener Körperregionen benötigen, wird hierfür in aller Regel die Kernspintomographie (MRT) genutzt, da diese im Vergleich zur Computertomographie (CT) nicht mit einer Strahlenbelastung verbunden ist. Sowohl die zystischen Veränderungen als auch die soliden Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas können heute mit CT und MRT zuverlässig entdeckt und unterschieden werden (siehe Abbildung 14).



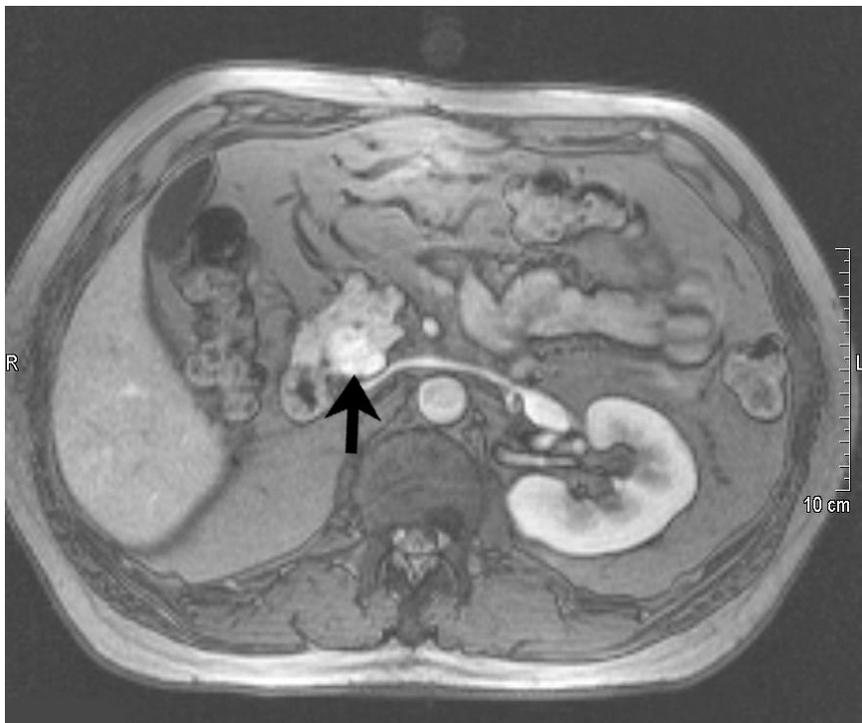
**Abbildung 14:** Darstellung einer großen und zweier kleiner Pankreaszysten (Pfeile) neben vielen weiteren Nierenzysten bei einem Patienten mit VHL. In dieser gewählten Darstellung (sog. T2-Wichtung) erscheinen Zysten hell (Bild verdanken wir Herrn Itd. OA Dr. K. Frentzel aus der Radiologischen Klinik des Klinikums Ibbenbüren (Chefarzt Dr. G. Fund)).

Die technische Weiterentwicklung der letzten Jahre und spezielle Untersuchungsprotokolle haben dazu geführt, dass sowohl CT als auch MRT zur Loka-

lisationsdiagnostik vor allem auch im Bereich von NET der Bauchspeicheldrüse eine sehr gute Sensitivität (Empfindlichkeit) aufweisen. Durch die Diagnostik

mittels hochauflösender „Multidetektor“-Computertomographie (MDCT) mit einer dünnen Schichtdicke (1-2 mm) sowie Bildfassung nach Kontrastmittel-Gabe in zwei Stufen (sogenannte „früharterielle Phase“ etwa 20-25 Sekunden nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels und zweite, sogenannte „Gewebephase“ etwas später) können heute auch kleine NET zuverlässig in 70 bis 85 Prozent erfasst werden. Die Magnetresonanztomographie ist aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes beim Aufspüren (Detektion) pankreatischer NET heute sogar der CT überlegen. Im MRT mit hoher Magnetfeldstärke (3 Tesla) und schnellen T1- und -2 gewichteten Sequenzen unter

Verwendung von gewebespezifischen Kontrastmitteln ist eine hochauflösende Darstellung des Pankreas möglich, mit einer Sensitivität (Empfindlichkeit) für die Detektion Neuroendokriner Tumoren von 80 bis 100 Prozent. Insbesondere kleinere Läsionen scheinen in der MR-Tomographie besser detektierbar zu sein als im CT. Auch die Lagebeziehung des Tumors zum Pankreasgang (was im Falle einer eventuellen OP bedeutsam sein kann) lässt sich mittels hochauflösender Magnetresonanztomographie - Cholangiopankreatikographie (MRCP), also der gezielten Darstellung des Gallen – und Pankreasgangsystems mittels MRT, beurteilen.



**Abbildung 15:**  
*Darstellung eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas (Pfeil) bei einem Patienten mit VHL. Hier resultiert die helle Darstellung u.a. auf der Gabe von Kontrastmittel (sog. T1-Wichtung, Fettsatturiert, nach KM). (Bild verdanken wir der Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Lingen, Dr. Kujat).*

Die MRT Diagnostik des Pankreas hat daher bei der Diagnostik und bildgebenden Verlaufskontrolle von Läsionen der Bauchspeicheldrüse bei Patienten mit VHL-Erkrankung den größten Stellenwert. Die Häufigkeit der Untersuchungen und die Länge der Kontrollintervalle richten sich dabei in erster Linie nach der Größe und der Wachstumsgeschwindigkeit der Veränderungen (siehe Abbildung 17). Da für die bildgebende Diagnostik der Bauchspeicheldrüse bei Betroffenen mit Pankreasläsionen und insbesondere NET ganz bestimmte Untersuchungsprotokolle empfohlen werden, ist es von Vorteil, wenn die Untersuchung von einem diesbezüglich erfahrenen Röntgen-Arzt an modernen MRT-Geräten durchgeführt wird. Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der bildgebenden Diagnostik im Zeit-Verlauf zu ermöglichen, sollten die Untersuchungsmodalitäten (Gerätetyp, Untersuchungsprotokolle, Röntgeninstitut) möglichst konstant gehalten werden.

### **Endosonographie**

Neben der CT- und MRT-Diagnostik gibt es weitere bildgebende Verfahren, mit denen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse erfasst und weiter beurteilt werden können. Diese beinhalten die sogenannte Endosonographie, also die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse mittels Ultraschallgerät, welches in ein Endoskop integriert ist. Bei dieser Untersuchung wird - wie bei einer Magenspiegelung - ein dünner und flexibler Schlauch (Endoskop) durch den Mund bis in den Magen und Zwölffingerdarm vorgeschoben. Am Ende des Endoskops befindet

sich eine kleine Ultraschallsonde. Aufgrund der engen räumlichen Lagebeziehung der Bauchspeicheldrüse zu Magen und Zwölffingerdarm können selbst sehr kleine Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse dargestellt werden. Für den Nachweis kleiner NET weist die Endosonographie daher die höchste diagnostische Sensitivität auf und ist hier sowohl dem CT als auch dem MRT überlegen. Zudem ermöglicht sie eine sehr genaue Beurteilung der Lagebeziehung der Tumoren zum Pankreasgangsystem und ermöglicht die Gewinnung einer Gewebeprobe. Falls für die weitere klinische Entscheidung wichtig, kann bei dieser Untersuchung mit einer feinen Nadel Gewebe für die feingewebliche Untersuchung entnommen werden (siehe Abbildung 16). Die Qualität der Endosonographie hängt von der Erfahrung des Untersuchers ab, was auch die Vergleichbarkeit und Wiederholbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersucher beeinträchtigt. Sie ist daher keine flächendeckend und breit verfügbare Diagnosemethode. Zudem erfordert sie in der Regel eine Kurznarkose für die Dauer der Untersuchung (ähnlich wie bei einer normalen Magenspiegelung). Sie wird daher für die routinemäßige bildgebende Verlaufskontrolle von Pankreasläsionen bei Betroffenen eher selten eingesetzt. Nicht zuletzt, da auf ein MRT des Bauchraumes dadurch selten verzichtet werden kann. Für spezielle Fragestellungen, insbesondere auch für den gelegentlich notwendigen Fall der Entnahme einer Gewebeprobe oder bei der Planung einer OP, kann sie jedoch eine wertvolle Ergänzung sein.

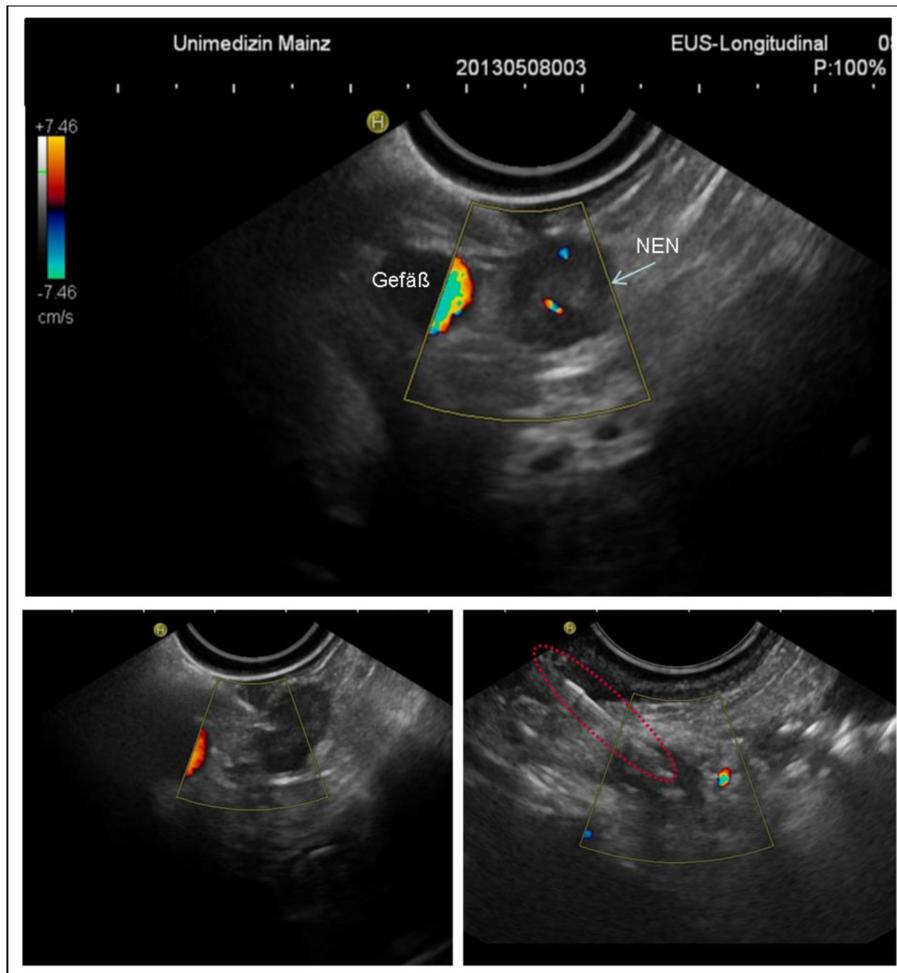


Abbildung 16:

Darstellung eines Neuroendokrinen Tumors des Pankreas mittels Endosonographie. Die Tumoren stellen sich in der Regel echoarm (also dunkel) im Vergleich zum umgebenden Pankreasgewebe dar (links daneben ein Anschnitt eines Gefäßes, farbig markiert mit Gefäßdoppler). Falls notwendig kann aus dem Tumor im Rahmen der Untersuchung mit einer feinen Nadel (im unteren Bild Kreismarkierung der Punktionsnadel als heller Reflex) unter Sichtkontrolle eine kleine Gewebeprobe für die feingewebliche Untersuchung entnommen werden.

### Somatostatin-Rezeptor Bildgebung (Octreotide-Szintigraphie und GaDOT-ATOC-PET/CT)

Für den bildgebenden Nachweis von NET nutzt man die Tatsache aus, dass 80-90 Prozent aller NET auf ihrer Zelloberfläche sogenannte Somatostatin-Rezeptoren aufweisen. Dabei handelt es

sich um Eiweißmoleküle, an die bestimmte Hormone nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip spezifisch binden und in die Zelle aufgenommen werden. Werden körpereigene Hormone (sogenannte Somatostatin-Analoga wie z.B. Octreotid) mit speziellen radioaktiven Kontraststoffen markiert (z.B.  $^{111}\text{Indium}$  oder  $^{68}\text{-Galli}$

um), so wird dieser von der Tumorzelle aufgenommen und kann bildgebend als Farbsignal entweder im Rahmen einer Somatostatinrezeptor-Szintigraphie ( $^{111}\text{In}$ -Dium-Pentetreotid- oder Octreotid-Szinti-

graphie) oder als Positronen-emissions-Tomographie ( $^{68}\text{Ga}$ -Gallium-DOT-ATOC-PET/CT) zusammen mit einem CT nachgewiesen werden.

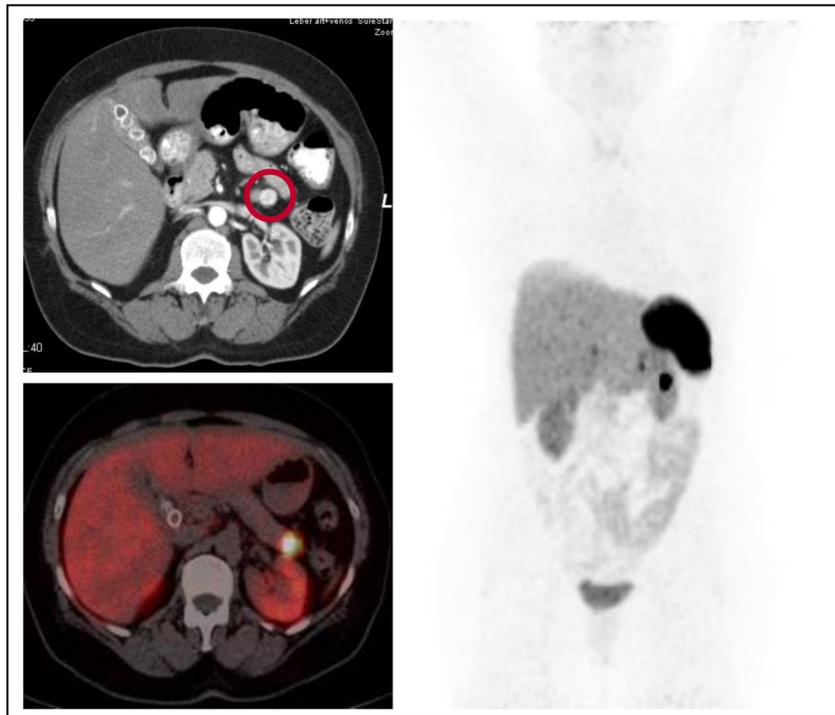


Abbildung 17:

$^{68}\text{Ga}$ -Gallium-DOTATOC-PET/CT eines Neuroendokrinen Tumors des Pankreas. Der im CT (links oben) nachweisbare Tumor stellt sich typisch für NET hell („hypervaskularisiert, also schnell und stark Kontrastmittel-aufnehmend) im Vergleich zum umgebenden Pankreasgewebe dar. Die Gabe des Radioaktiv-markierten Kontraststoffes ( $^{68}\text{Ga}$ -Gallium-DOTATOC) führt zu einer gut abgrenzbaren Mehrspeicherung im Bereich des Tumors. Außerhalb der Bauchspeicheldrüse zeigt sich keine Mehrspeicherung, so dass keine Hinweise für das Vorliegen von Tumorabsiedelungen in umgebende Lymphknoten oder andere Organe vorliegen.

Das  $^{68}\text{Ga}$ -Gallium-DOTATOC-PET/CT stellt dabei eine Weiterentwicklung der klassischen Somatostatinrezeptor-Szintigraphie dar. Durch eine deutlich verbesserte Ortsauflösung können hier auch kleine Läsionen von unter 1 cm teilweise ortsgenau nachgewiesen und in

Kombination mit einem CT entsprechend auch besser lokalisiert werden. Die Durchführung einer Somatostatinrezeptor-Bildgebung ermöglicht daher auch eine Artdiagnose des Tumors. Zeigt eine Läsion in der Bauchspeicheldrüse ein positives Signal in der Somatostatin-

rezeptor-Bildgebung, kann mit großer Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen eines NET ausgegangen werden. Die Somatostatinrezeptorbildgebung ermöglicht zudem eine gute Aussage, ob bereits Tumorabsiedelungen eines NET außerhalb der Bauchspeicheldrüse, zum Beispiel in umgebenden Lymphknoten oder andere Organe wie der Leber vorliegen. Da dies in der Regel nur bei größeren NET des Pankreas der Fall ist, kommt diese bildgebende Untersuchungstechnik in erster Linie bei größeren NET ab 2 cm zum Einsatz, insbesondere dann, wenn es Hinweise auf ein eher bösartiges Verhalten der Läsion gibt (wie schnelles Größenwachstum, unscharfe Begrenzung zu benachbarten Strukturen) und wenn eine operative Entfernung erwogen wird oder geplant ist.

### **Laborchemische Untersuchungen**

NET des Pankreas bei Patienten mit VHL produzieren in der Regel keine Hormone, die im Blut oder Urin nachweisbar sind. Eine spezifische routinemäßige Hormondiagnostik ist daher hier nicht erforderlich. NET können jedoch andere Gewebemarker produzieren, die dann im Blut nachweisbar sind. Dazu gehören das Chromogranin A und das pankreatische Polypeptid (PP). Chromogranin A ist der wichtigste Labormarker für Neuroendokrine Tumoren. Chromogranin A ist in 70-80 Prozent bei Patienten mit NET erhöht. Negative Laborwerte schließen eine NET jedoch auch nicht aus. Chromogranin A ist zwar ein empfindlicher Parameter, eine Erhöhung wird jedoch auch bei einer Reihe von anderen Erkrankungen (Herz- und Leber-

schwäche, Nierenerkrankungen) oder unter der Einnahme von bestimmten Medikamenten (Magensäureblocker, sogenannten Protonenpumpeninhibitoren) beobachtet, so dass eine Bestimmung nur bei gesicherter Diagnose eines NET zur Verlaufskontrolle erfolgen sollte. Er eignet sich nicht als Suchparameter bei Verdacht auf NET.

Das pankreatische Polypeptid (PP) kann in 50-70 Prozent bei Patienten mit NET des Pankreas nachgewiesen werden. Die Bestimmung im Blut ist jedoch technisch aufwändiger und nur in speziellen Labors verfügbar. Es wird daher, wenn überhaupt, meist bei Patienten mit NET bestimmt, bei denen Chromogranin A nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen kann es alternativ zum Chromogranin A zur Verlaufskontrolle herangezogen werden.

### **Therapie**

#### **Allgemeines**

Zysten sind in der Regel gutartig und bedürfen grundsätzlich keiner operativen Entfernung. Es ist ausreichend, ihren Verlauf, besonders denjenigen der Serös Cystischen Neoplasien (SCN), zu überwachen. Eine operative Entfernung kommt nur dann in Betracht, wenn sich aufgrund der Größe der serösen Zysten Beschwerden ergeben oder die SCN schnell an Größe zunehmen oder weitere Kriterien zeigen, die auf ein bösartiges Verhalten hindeuten (sog. Sendai-Kriterien).

Wie oben ausgeführt besitzen alle NET des Pankreas eine malignes Potential,

das heißt, sie können sich wie ein bösartiger Tumor verhalten. Es gibt keine sicheren Diagnosemöglichkeiten, um festzustellen ob ein Neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse bereits als bösartig anzusehen ist oder noch gutartig ist. Der beste Parameter, um dieses Risiko abzuschätzen, ist die Größe des Tumors. Bei Tumoren bis 1 cm findet sich nur sehr selten eine Metastasierung. Das Risiko für das Auftreten von Metastasen steigt hingegen ab einer Größe von 2-3 cm kontinuierlich an. Die Mehrzahl der NET des Pankreas mit einer Größe von 2-3 cm weist bei Diagnosestellung noch keine Tumorabsiedelungen in andere Organe oder Lymphknoten auf. Ab einer Tumorgöße von 3 cm finden sich jedoch bereits bei 40 Prozent Metastasen. Da es sich dabei jedoch meist um Absiedelungen in benachbarte Lymphknoten handelt, können diese häufig noch effektiv durch eine Operation behandelt werden. Daher ist das rezidiv-freie Langzeitüberleben, also der Prozentuale Anteil an Patienten bei denen der operativ entfernte Neuroendokrine Tumor langfristig nicht wiederkehrt, sehr hoch und beträgt nach 5 und 10 Jahren 95 und 88 Prozent. Dies hat dazu geführt, dass bei Betroffenen NET der Bauchspeicheldrüse in der Regel erst ab 3 cm operiert werden. Dies liegt auch daran, dass bei Betroffenen nicht selten mehrere NET innerhalb der Bauchspeicheldrüse vorliegen bzw. diese im Laufe des Lebens immer wieder neu auftreten können und vielfache Operationen an der Bauchspeicheldrüse vermieden werden sollen. Zudem scheinen sich die NET bei VHL weniger aggressiv

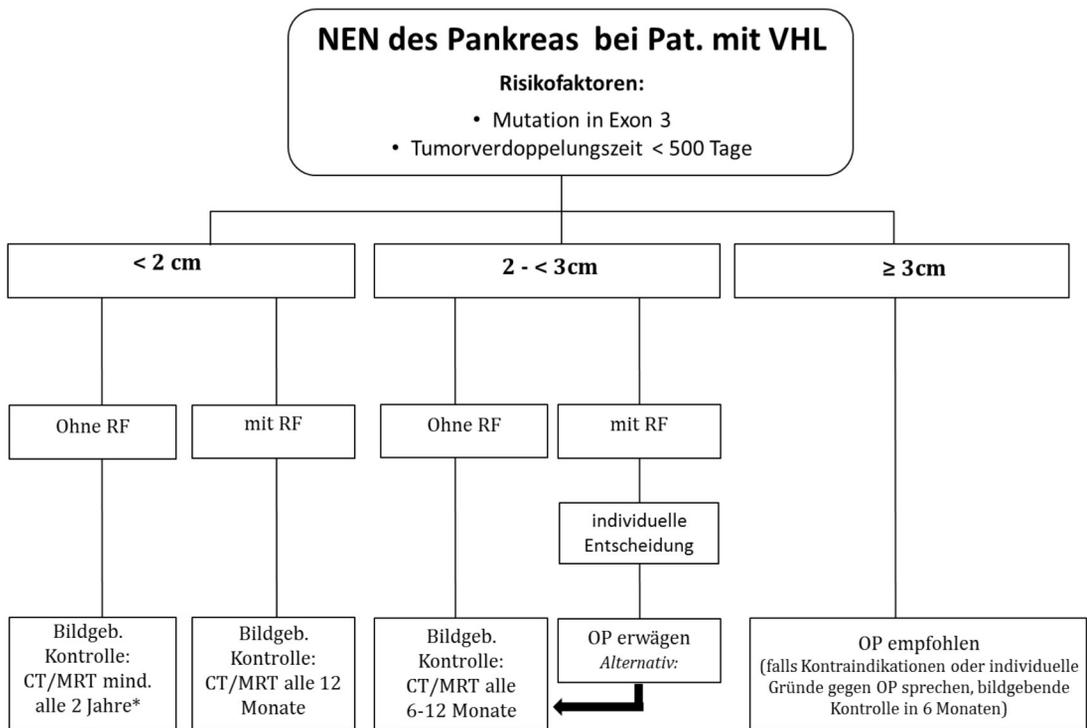
zu verhalten als NET bei Patienten ohne nachweisbare Genveränderung (sogenannte sporadische NET).

Die Größe der Tumoren ist nicht der einzige verfügbare Risikoparameter, der bei der Entscheidung zu operieren eine Rolle spielt. Untersuchungen konnten zeigen, dass Betroffenen mit einem Gendefekt (Mutation) in Exon 3 des VHL-Gens ein höheres Risiko haben, dass sich Neuroendokrine Tumoren des Pankreas bösartig verhalten und metastasieren. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren kann darüber Auskunft geben. Bei Untersuchungen des Wachstums von NET des Pankreas bei Patienten mit VHL konnte gezeigt werden, dass eine Verdoppelung der Tumorgöße in weniger als 500 Tagen (also deutlich unter 1 ½ Jahren) ebenfalls mit einem höheren Risiko für die Ausbildung von Metastasen verbunden ist.

Da keine Tumorgöße angegeben werden kann, bei der überhaupt kein Risiko für eine Metastasierung besteht, ist die Grenze, ab der eine Operation erwogen werden sollte, fließend. Nach derzeit geltendem Standard sollten NET des Pankreas dann operativ entfernt werden wenn der Tumor 3 cm oder mehr misst und keine individuellen Gründe oder Risikofaktoren vorliegen, die klar gegen eine OP sprechen (siehe Abbildung 18). Neuroendokrine Tumoren kleiner 2 cm können in der Regel beobachtet werden. Bei einer Größe zwischen 2 und 3 cm sollte eine operative Entfernung individuell erwogen werden, insbesondere wenn oben genannte weitere Risikofaktoren

wie eine Mutation im Exon 3 des VHL-Gens vorliegen oder der Tumor eine Verdoppelungszeit von weniger als 500 Tagen aufweist, also in den bildgebenden Verlaufskontrolle ein rasches Größenwachstum zeigt. Eine regelmäßige bildgebende Verlaufskontrolle ist in jedem Falle erforderlich. Die Zeitintervalle orientieren sich dabei in erster Linie ebenfalls an den oben genannten Risikokriterien. Um Informationen über die mögliche Wachstumsgeschwindigkeit des NET zu erhalten, sollten nach Erstdiagnose eines NET des Pankreas in

den ersten 2 Jahren mindestens 3 bildgebende Kontrollen erfolgen. Zeigt sich hier kein nennenswertes Wachstum können bei NET unter 2 cm die Kontrollen auf 2-jährliche Intervalle gestreckt werden (falls keine anderen Risikofaktoren vorliegen). Bei Tumoren ab 2 cm sollte jedoch mindestens einmal jährlich eine bildgebende Kontrolle erfolgen, bei zusätzlichem Vorliegen oben genannter Risikofaktoren gegebenenfalls auch in kürzeren Abständen, wenn man sich gegen ein operatives Vorgehen entscheidet (siehe Abbildung 18).



\* Nach Erstdiagnose einer NEN des Pankreas bildgebende Verlaufskontrolle mindestens 3 mal innerhalb der ersten 2 Jahre zur Abschätzung der Tumorverdoppelungszeit

**Abbildung 18:**  
*Therapiealgorithmus bei Patienten mit VHL-Erkrankung und Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas*

Generell gilt, dass die Frage des optimalen OP-Zeitpunktes eines NET des Pankreas immer individuell für den einzelnen Patienten getroffen werden muss und diese auch mögliche Begleiterkrankungen und andere eventuell vorliegende VHL-Manifestationen mit berücksichtigen muss. Zudem ist das mit einer OP im Bereich der Bauchspeicheldrüse verbundenem Risiko für Komplikationen ein wichtiges Kriterium. Die Lage des Tumors innerhalb der Bauchspeicheldrüse und ob es sich um einen einzelnen oder mehrere Tumoren handelt, sind mit entscheidend welche Art der Operation und wann diese durchgeführt werden kann oder soll. Betroffene mit NET des Pankreas sollten daher nur in Zentren behandelt und operiert werden, die über eine ausgewiesene Erfahrung in der Diagnostik und Therapie dieser Tumoren verfügen. Die Entscheidung für den richtigen Zeitpunkt einer OP und das zu wählende therapeutische Vorgehen sollte dabei idealerweise interdisziplinär zusammen mit allen beteiligten Fachdisziplinen in enger Abstimmung mit dem Patienten erfolgen.

### **Chirurgische Therapie**

Um langfristig die Funktion der Bauchspeicheldrüse so weit wie möglich zu erhalten, sollten NET des Pankreas im Falle einer Operation so organschonend wie möglich aber auch so radikal wie nötig entfernt werden. Kleinere (meist  $\leq 3$  cm), lokal gut begrenzte Tumoren ohne Hinweise für ein infiltratives Wachstum in benachbarte Organe, können meist organschonend entfernt werden. Mit der organschonenden Entfernung wird eine

möglichst hohe Lebensqualität erhalten, ohne dass die Heilungschancen sinken. Die 5-Jahres-Überlebensraten in Stadien mit lokalisierter Erkrankung ohne Befall anderer Organe oder Metastasen liegt bei 95-100 Prozent. Größere NET des Pankreas und insbesondere bei Hinweisen auf eine Beteiligung benachbarter Organe oder dem Verdacht auf Absiedelungen in benachbarte Lymphknoten sollten onkologisch radikal operiert werden. Gegebenenfalls ist im individuellen Fall jedoch auch hier noch ein organschonendes OP-Verfahren möglich und sollte geprüft werden. Die Operation sollte offen und nicht laparoskopisch erfolgen, da nur dadurch das sichere intraoperative Staging (Lymphknoten- und Leberbeurteilung) und damit zu Beginn der Operation die Festlegung des sinnvollsten operativen Verfahrens möglich ist. Minimal-invasive, also laparoskopische Entfernungen von NET der Bauchspeicheldrüse sollten lediglich bei sehr kleinen Tumoren (in der Regel bis max. 1-2 cm) und fehlenden Hinweisen für Bösartigkeit (Malignität) erwogen werden. Da Tumoren dieser Größe in der Regel bei VHL-Erkrankten nicht operiert sondern verlaufskontrolliert werden, haben diese OP-Techniken hier in der Regel einen untergeordneten Stellenwert. Neben der Größe des Tumors spielt insbesondere seine Lage innerhalb der Bauchspeicheldrüse eine entscheidende Rolle bei der Festlegung des optimalen operativen Vorgehens. Je nach Lage des Tumors gibt es verschiedene Pankreasgewebesparende Operationstechniken. Bei der Enukleation liegt der Tumor so günstig, dass er aus der Bauch-

speicheldrüse „herausgeschält“ werden kann, ohne dass anderes Gewebe bzw. der Pankreashauptgang in Mitleidenschaft gezogen wird. Befindet sich der Tumor im Kopf der Bauchspeicheldrüse, sollte die sogenannte Duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion (Beger-Operation) durchgeführt werden. Bei dieser Operation werden die tumortragenden Anteile des Pankreaskopfes (mit dem Neuroendokrinen Tumor) unter Erhalt des Zwölffingerdarm (Duodenum), und damit auch des Magens und der Gallenblase mit unveränderter Passage des Mageninhaltes, chirurgisch entfernt. Der Gallengang muss geschont werden, damit der Abfluss der Gallenflüssigkeit in den Zwölffingerdarm nicht gestört wird. Dies ist technisch sehr anspruchsvoll. An den verbleibenden Pankreaskörper wird dann eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge angenäht. Dieser Operationsteil ist besonders kompliziert, weil diese Verbindung zwischen Pankreas, seinem Gang und dem aufgenähten Dünndarm erheblichen Belastungen durch das aggressive Bauchspeicheldrüsensekret ausgesetzt ist. Die zweite Naht der Schlinge an den verbliebenen Pankreaskopfresektion ist weniger risikoreich. Der noch gebildete Bauchspeichel wird darüber in den oberen Teil des Dünndarms zur Nahrung und dem Gallensekret zugeleitet, damit die Verdauung normal funktionieren kann. Die so operierten Patienten werden in der Regel nach der Operation nicht zuckerkrank (d.h. sie entwickeln keinen Diabetes mellitus).

Ein Tumor im Pankreasschwanz kann mit der milzerhaltenden Linksresektion operiert werden. Bei dieser Operation wird ein

mehr oder weniger großer Teil des Pankreas entfernt. In der Regel wird der Pankreasgang an der Trennlinie verschlossen und in manchen Fällen wird eine Drainage des Ganges an eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge vorgenommen. Es wird versucht, bei dieser Operation die Milz zu erhalten, was mit chirurgischer Erfahrung gelingt. Eine Pankreas-Segmentresektion wird dann durchgeführt, wenn der Tumor im Körperbereich der Bauchspeicheldrüse liegt. Hierbei wird die Bauchspeicheldrüse vor und hinter dem Tumor durchtrennt. Anschließend werden die durchtrennten Teile über eine Dünndarmschlinge wieder miteinander verbunden.

Bei größeren NET und insbesondere bei Hinweisen für ein aggressives Tumorverhalten sollten onkologisch radikale Operationstechniken eingesetzt werden. In diesen Fällen wird eine sorgfältige präoperative Lokalisations-Diagnostik empfohlen, die sinnvollerweise auch die Durchführung einer Somatostatinrezeptor-Bildgebung beinhaltet (gegebenenfalls auch eine Endosonographie), um genaue Informationen über möglicherweise bereits außerhalb der Bauchspeicheldrüse gelegene Tumorabsiedelungen zu erhalten. Bei Lokalisationen des Tumors im Pankreaskopf wird die sog. pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (Traverso-Longmire Operation) durchgeführt. Liegt ein malignitätsverdächtiger Neuroendokriner Tumor im Schwanz vor, erfolgt die onkologische Linksresektion mit Entfernung der Milz. Wenn der Tumor an mehreren Stellen in der Bauchspeicheldrüse vorkommt, muss gegebenenfalls eine

komplette Entfernung des Pankreas (Pankreatektomie) stattfinden.

Zeigen sich bei NET des Pankreas bereits Absiedelungen in umgebende Lymphknoten, können diese durch die oben genannten radikalen onkologischen Operationstechniken der Bauchspeicheldrüse meist erfolgreich entfernt werden, so dass auch in diesen Fällen die Langzeit-Prognose meist sehr gut ist. Nach einer operativen Entfernung eines NET der Bauchspeicheldrüse müssen Langzeitverlaufskontrollen mittels Kernspin-Untersuchung des Bauchraums (und Somatostatinrezeptor-Bildgebung) erfolgen. Bei bereits präoperativ erhöhten Neuroendokrinen Tumormarkern (Chromogranin A oder pankreatisches Polypeptid) sollten diese in der Nachsorge ebenfalls kontrolliert werden.

### **Therapie im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium**

Liegen bereits Metastasen in weiter entfernten Lymphknoten oder anderen Organen wie der Leber vor, ist genau abzuwägen, ob eine Operation angezeigt ist. Durch eine Somatostatinrezeptor-Bildgebung sollte das Ausmaß der Metastasierung in andere Organsysteme erfasst werden. Zeigt sich bei guter Speicherung des Kontraststoffes im Tumor und in seinen Metastasen eine überschaubare Metastasierung, die operativ vollständig und ohne größeres Risiko entfernt werden kann, sollte eine OP in jedem Falle erwogen werden. Ist dies nicht sicher möglich, sollte zunächst eine Gewebeprobe aus einer gut zugänglichen Metastase (meist aus der Leber) gewonnen werden. In der feingeweb-

lichen Untersuchung des Tumors kann dann mittels spezifischer Färbemethoden (Ki-67 oder MIB-1) der Anteil an Zellen dargestellt werden, die sich in Teilung befinden, also wachsen (proliferieren). Wie bereits ausgeführt erlaubt dieser sogenannte „Proliferationsindex“ eine Einteilung der NEN in 3 Gruppen (G1-3), die sich bezüglich der Aggressivität, der Wachstumsgeschwindigkeit und somit auch der Prognose unterscheiden. NEN mit einem Proliferationsindex von > 20-Prozent (G 3: 20-100 Prozent) werden als sogenannte Neuroendokrine Carcinome (NEC – G3) klassifiziert. Aufgrund ihres in der Regel sehr aggressiven und schnellen Wachstums kommt ein operatives Vorgehen hier im fortgeschrittenen Tumorstadium nicht in Frage. Hier wird in der Regel eine Chemotherapie durchgeführt. NEC-G3 finden sich jedoch nur sehr selten bei Patienten mit VHL.

Tumoren mit einem Proliferationsindex von weniger als < 2 Prozent (NET - G1) weisen ein sehr langsames Wachstumsverhalten auf und können auch im fortgeschritten metastasierten Stadium teilweise über Jahre stabil sein oder nur wenig wachsen. Die meisten NEN des Pankreas bei Betroffenen zeigen einen Proliferationsindex von 2-20 Prozent (NET - G2). Sie verhalten sich etwas aggressiver als NET G1 und können auch schneller wachsen. Bei beiden Gruppen (NET G1 und G2) sollte wegen der in der Regel noch guten langfristigen Prognose auch im metastasierten Stadium zunächst eine operative Entfernung erwogen werden. In Einzelfällen kann der Pa-

tient auch von einer OP profitieren, wenn dadurch nicht alle Tumormanifestationen entfernt werden können. In jedem Falle muss die Operation dann jedoch in ein individuelles, für den einzelnen Patienten festgelegtes, therapeutisches Gesamtkonzept eingebunden sein, da dann in der Regel neben der OP andere Therapieverfahren eingesetzt werden müssen. Generell gilt, dass Patienten mit einem metastasierten Neuroendokrinen Tumor des Pankreas in einem diesbezüglich erfahrenen Zentrum behandelt werden müssen, da die Therapie dann in der Regel „multimodal“ (verschiedene Therapiemöglichkeiten kombinierend) und interdisziplinär ausgelegt ist. Das bedeutet, dass an der Therapie mehrere Fachdisziplinen beteiligt sind (Chirurg, Internist, Radiologe, Nuklearmediziner, Pathologe, Strahlentherapeut), die dann gemeinsam zusammen mit dem Patienten die optimale Therapiestrategie festlegen. In der Regel werden verschiedene Therapieverfahren wie medikamentöse Therapie, Operation, lokale Therapien im Bereich der Leber und Nuklearmedizinische Verfahren einzeln oder in Kombination angewendet. Die derzeit verfügbaren Therapien können dabei die Prognose auch im fortgeschrittenen inoperablen Metastasenstadium deutlich verbessern. Neben einer nebenwirkungsarmen antihormonalen Therapie mit sogenannten langwirksamen Somatostatinanaloga, die einmal im Monat als Depotspritze gegeben wird, kommen bei den NEN des Pankreas eine Reihe weiterer medikamentöser Therapieverfahren in Betracht. Neben einer in der Regel gut verträglichen Chemotherapie mit Streptozotocin

oder Temozolomid sind seit einigen Jahren sogenannte molekular zielgerichtete Medikamente (Everolimus®, Sunitinib®) im Einsatz, die, in Tablettenform eingenommen, gezielt den Stoffwechsel der Tumorzellen beeinflussen und das Tumorwachstum verzögern können. Bei NET die in der Somatostatinrezeptorbildgebung eine deutliche Mehrspeicherung zeigen und somit auf der Oberfläche der Tumorzellen Somatostatinrezeptoren tragen, können Hormone, die an diese Rezeptoren binden (sogenannte Somatostatin-Analoga) mit einem radioaktiven Verbinder (Liganden) gekoppelt werden und so nach Aufnahme über den Rezeptor die Tumorzelle mittels Strahlung schädigen (sogenannte Peptid-Radiorezeptor-Therapie [PRRT] mit Lu177-DOTATATE). Bei den häufig vorkommenden Lebermetastasen können lokal ablativ Therapieverfahren wie die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die sog. Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) eingesetzt werden. Hierbei wird über einen in der Leiste eingebrachten Katheter die Blutversorgung der Lebermetastasen mit mikroskopisch kleinsten Partikeln, die teilweise mit Medikamenten oder Radioaktiven Partikeln beladen sind, gezielt unterbunden. Die Auswahl bezüglich des optimalen Therapieverfahrens muss dabei individuell für jeden Patienten getroffen werden und erfolgt idealerweise in einer spezialisierten Tumorkonferenz, bei der alle relevanten Fachdisziplinen vertreten sind. Dabei müssen Begleiterkrankungen ebenso berücksichtigt werden, wie das Nebenwirkungsspektrum und die Verträglichkeit der Therapie.

Durch die in den letzten Jahren etablierten Therapieverfahren hat sich die Prognose für Patienten mit metastasierten NET des Pankreas kontinuierlich

verbessert und ermöglicht heute in der Regel lange Überlebensraten bei guter Lebensqualität.

## Literatur

1. Arnold C. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Falk Gastro-Kolleg Oberer GI-Trakt; 25-29, 2010.
2. Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): Erkrankungen des Pankreas. Springer Berlin-Heidelberg (2013).
3. Blansfield JA, Choyke L, Morita SY, Choyke PL, Pingpank JF, Alexander HR, Seidel G, Shutack Y, Yuldasheva N, Eugeni M, Bartlett DL, Glenn GM, Middleton L, Linehan WM, Libutti SK. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic Neuroendokrine neoplasms (PNETs). *Surgery*. 2007 Dec;142(6):814-8.
4. Charlesworth M, Verbeke CS, Falk GA, Walsh M, Smith AM, Morris-Stiff G. Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease? A systematic review and meta-synthesis of the literature. *J Gastrointest Surg*. 2012 Jul;16(7):1422-8.
5. Corcos O, Couvelard A, Giraud S, Vullierme MP, Dermot O'Toole, Rebours V, Stievenart JL, Penfornis A, Niccoli-Sire P, Baudin E, Sauvanet A, Levy P, Ruzsniowski P, Richard S, Hammel P. Endocrine Pancreatic Tumors in von Hippel-Lindau Disease. Clinical, Histological, and Genetic Features. *Pancreas* 37: 85-93 (2008).
6. de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, Hentic O, Vullierme MP, Couvelard A, Cadiot G, Sauvanet A, Ruzsniowski P, Richard S, Hammel P. Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendokrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place. *Ann Surg*. 2015 Aug;262(2):384-8.
7. Erlic Z, Ploeckinger U, Cascon A, Hoffmann MM, von Duecker L, Winter A, Kammel G, Bacher J, Sullivan M, Isermann B, Fischer L, Raffel A, Knoefel WT, Schott M, Baumann T, Schaefer O, Keck T, Baum RP, Milos I, Muresan M, Peczkowska M, Januszewicz A, Cupisti K, Tönjes A, Fasshauer M, Langrehr J, von Wussow P, Agaimy A, Schlimok G, Lamberts R, Wiech T, Schmid KW, Weber A, Nunez M, Robledo M, Eng C, Neumann HP; VHL-ICT Consortium; German NET Registry. Systematic comparison of sporadic and syndromic pancreatic islet cell tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Oct 5;17(4):875-83.
8. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penfornis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Bernades P, Ruzsniowski P, Richard S. Pancreatic Involvement in von Hippel-Lindau Disease. *Gastroenterology* 119: 1087-1095 (2000).
9. Kann PH. Bildgebende Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): Erkrankungen des Pankreas. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 221-222.
10. Kartalis N, Mucelli RM, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic Neuroendokrine tumors. *Ann Gastroenterol*. 2015 Apr-Jun;28(2):193-202. Review
11. Kitano M, Millo C, Rahbari R, Herscovitch P, Gesuwan K, Webb RC, Venkate-

- san AM, Phan GQ, Hughes MS, Libutti SK, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Comparison of 6-18F-fluoro-L-DOPA, 18F-2-deoxy-D-glucose, CT, and MRI in patients with pancreatic Neuroendokrine neoplasms with von Hippel-Lindau disease. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1122-8.
12. Klöppel G. Klassifikation und Pathologie endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 203-210.
13. Langer P und Fendrich V. Hormoniaktive endokrine Tumoren des Pankreas – chirurgische Therapie. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 237-242.
14. Loizou L, Albiin N, Ansorge C, Andersson M, Segersvärd R, Leidner B, Sundin A, Lundell L, Kartalis N. Computed tomography staging of pancreatic cancer: a validation study addressing interobserver agreement. *Pancreatology*. 2013 Nov-Dec;13(6):570-5.
15. Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, Lubensky IA, Bartlett DL, Walther MM, Linehan WM, Glenn GM, Choyke PL. Neuroendokrine Tumors of the Pancreas in von Hippel-Lindau Disease : Spectrum of Appearances at CT and MR Imaging with Histopathologic Comparison. *Radiology* 225: 751-758 (2002).
16. Mukhopadhyay B, Sahdev A, Monson JP, Besser GM, Reznick RH, Chew SL Pancreatic lesions in von Hippel-Lindau disease. *Clin Endocrinol* 57: 603-608 (2002).
17. Oh JR, Kulkarni H, Carreras C, Schalch G, Min JJ, Baum RP Ga-68 Somatostatin Receptor PET/CT in von Hippel-Lindau Disease. *Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun;46(2):129-33.
18. Park TY1, Lee SK, Park JS, Oh D, Song TJ, Park do H, Lee SS, Seo DW, Kim MH. Clinical features of pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: a retrospective study of 55 cases in a single center. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):360-7.
19. Rinke A und Arnold R: Aktuelle Therapie Neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 32: 2-13 (2014).
20. Sadowski SM, Weisbrod AB, Ellis R, Patel D, Alimchandani M, Quezado M, Millo C, Venzon DJ, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Prospective evaluation of the clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose PET CT scanning in patients with von hippel-lindau-associated pancreatic lesions. *J Am Coll Surg*. 2014 May;218(5):997-1003.
21. Siveke JT. Klinische Manifestationen zystischer Pankreasneoplasien. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 271-281.
22. Streetz, K. und Karges W.: Laborchemische und genetische Diagnostik endokriner Tumoren des Pankreas. In: Beger HG, Büchler M, Dralle H, Lerch MM, Malfertheiner P, Mössner J, Riemann JF (Eds.): *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Berlin-Heidelberg (2013), 216-220.
23. van Asselt SJ, Brouwers A, van Dullemen HM, van der Jagt EJ, Bongaerts AH, Koopmans KP, Kema I, Zonnenberg BA, Timmers HJ, de Herder W, Sluiter WJ, de Vries EG, Links TP. Potential value of EUS in pancreatic surveillance of VHL patients. *Eur J Endocrinol*. 2016 Feb 16. pii: EJE-15-1012.

24. von Dücker L, Walz MK, Voss C, Arnold G, Eng C, Neumann HP. Laparoscopic organ-sparing resection of von Hippel-Lindau disease-associated pancreatic Neuroendokrine tumors. *World J Surg.* 2011 Mar;35(3):563-7.
25. Watzka FM, Laumen C, Fottner C, Weber MM, Schad A, Lang H, Musholt TJ. Resection strategies for Neuroendokrine pancreatic neoplasms. *Langenbecks Arch Surg* 398(3):431-40. (2013)
26. Weisbrod AB, Kitano M, Thomas F, Williams D, Gulati N, Gesuwan K, Liu Y, Venzon D, Turkbey I, Choyke P, Yao J, Libutti SK, Nilubol N, Linehan WM, Kebebew E. Assessment of tumor growth in pancreatic Neuroendokrine tumors in von Hippel Lindau syndrome. *J Am Coll Surg.* 2014 Feb;218(2):163-9.
27. Woodward ER, Maher ER: Von Hippel-Lindau disease and endocrine tumor susceptibility. *Endocrine-related Cancer* 13: 415-425 (2006).
28. Yao JC, Hassan M, Phan A, Daghoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. Hundert Jahre "Karzinoid": Epidemiologie und prognostische Faktoren neuroendokriner Tumoren bei 35 825 Fällen in den Vereinigten Staaten. Übersetzt ins Deutsche aus: *Journal of Clinical Oncology* 26: 3063-3072. (2008)

## 2.6 Innenohrtumoren

Prof. Dr. Bödeker, Stralsund, Dr. Löffler, Freiburg und Prof. Dr. Gläser, Brüssel

### Zusammenfassung

Im Rahmen der von Hippel-Lindau-Erkrankung treten Tumoren des Innenohrs auf, die im Englischen Endolymphatic Sac Tumor (ELST) genannt werden. ELST können zur Ertaubung des betroffenen Ohres führen. Die operative Entfernung stellt die Therapie der Wahl dar.

### Definition

Patienten mit der VHL-Erkrankung haben ein Risiko, an Tumoren des Innenohres zu erkranken. Diese seltenen Tumoren des Felsenbeines werden „endolymphatic sac tumor“ oder kurz ELST genannt, obwohl sie eigentlich von einem Verbindungsgang zwischen endolymphatic sac und Innenohr ausgehen – dem Aquaeductus vestibuli. Von dort aus wachsen die eigentlich gutartigen Tumoren dann infiltrativ (eindringend) in das Felsenbein und in den endolymphatic sac.

### Häufigkeit

Man geht heutzutage davon aus, dass 5 bis 10 Prozent aller Patienten mit VHL-Erkrankung während ihres Lebens einen ELST entwickeln. Ein beidseitiges Auftreten dieses Tumors wird bei ungefähr 10 Prozent aller ELST-Patienten beobachtet.

### Symptome

ELST machen sich oftmals durch eine Hörminderung, seltener durch Ohrge-

räusche, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen oder den Ausfall von Gehirnnerven, und hier insbesondere des Gesichtsnerven, bemerkbar. Ein ELST kann aber auch keinerlei Symptome verursachen. In der Regel sind solche Tumoren dann sehr klein. Manchmal können auch sehr kleine Tumoren durch Blutungen in das Innenohr eine plötzliche Hörverschlechterung verursachen.

### Diagnostik

Es kann davon ausgegangen werden, dass auch asymptomatische Tumoren durch eine „Routine“-Kernspintomographie des Kopfes, d.h. durch die regelmäßigen Kontrollen des Kopfes durch MRT, erfasst werden.

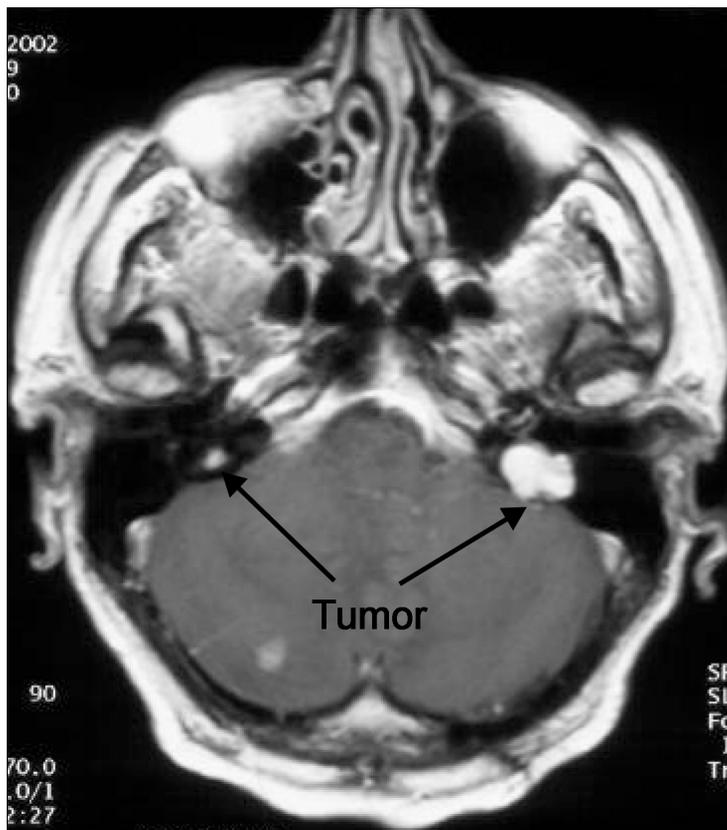
Besteht der Verdacht auf einen ELST, so sollte zunächst eine HNO-ärztliche Untersuchung mit Hörtest durchgeführt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Kernspintomographie mit Kontrastmittel. Ergänzend kann eine Dünnschicht-Computertomographie notwendig sein. In Studien wird derzeit untersucht, ob eine Audiometrie (Messung der Hörfunktion) als zusätzliche Kontrolluntersuchung sinnvoll ist.

### Therapie

Zur Planung der Therapie ist die Computertomographie der Innen- und Mittelohrregion notwendig. Unbehandelt führt ein ELST oftmals zur Ertaubung des betroffenen Ohres. Die Therapie der Wahl ist

in den meisten Fällen die komplette chirurgische Entfernung des Tumors. Ansonsten kommt es zu einem erneuten Wachstum des Tumors. In frühen Tumorstadien ist hierbei teilweise noch ein Erhalt der Innenohrfunktion und damit auch des Hörvermögens möglich. Wenn es infolge eines ELST zu einer einseitigen oder beidseitigen hochgradigen Schwerhörigkeit oder Ertaubung gekommen ist,

so können Patienten mit einem sogenannten Cochlear Implant, versorgt werden. Dabei handelt es sich um eine spezielle Innenohrprothese, welche auch tauben Patienten ein Sprachverstehen ermöglicht. Bei Patienten mit sehr großen Tumoren kann die Bestrahlung eine Alternative zur Operation darstellen. Durch eine alleinige Bestrahlung kann der Tumor jedoch nicht entfernt werden.



*Abbildung 19: ELST beidseits bei einem Patienten mit VHL-Erkrankung. Die Tumoren stellen sich in der Kernspintomographie mit Kontrastmittel weiß dar. Der größere der beiden Tumoren hat bereits zu einer Ertaubung des betroffenen linken Ohres geführt.*

### **Verlaufskontrolle**

Nach Therapie eines ELST sollten kernspintomographische Kontrollen in jährlichen Abständen stattfinden. Diese kön-

nen im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

## Literatur

1. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317-1320, 1993
2. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Hofler H, Latif F, Lerman MI, Zbar B, Neumann HP. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 95: 551-556, 1995
3. Neumann HPH, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schaefer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini HT, Hetzel A, Boedeker CC. Von-Hippel-Lindau-Erkrankung: Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Der Ophthalmologe* 104: 119-126, 2007
4. Gläsker S, Lonser RR, Tran MG, Ikejiri B, Butman JA, Zeng W, Maxwell PH, Zhuang Z, Oldfield EH, Vortmeyer AO. *Cancer Res.* Effects of VHL deficiency on endolymphatic duct and sac. 2005 Dec 1;65(23):10847-53.
5. Butman JA<sup>1</sup>, Kim HJ, Baggenstos M, Ammerman JM, Dambrosia J, Patsalides A, Patronas NJ, Oldfield EH, Lonser RR. *JA-MA.* Mechanisms of morbid hearing loss associated with tumors of the endolymphatic sac in von Hippel-Lindau disease. 2007 Jul 4;298(1):41-8.

## 2.7 Zystadenome der Nebenhoden und der breiten Mutterbänder

Dr. Leiber, Freiburg und Prof. Dr. Gläsker, Brüssel

### Zusammenfassung

Zystadenome des Nebenhodens sind gutartige Tumoren, die bei etwa der Hälfte aller männlichen Betroffenen auftreten. Sie verursachen sehr selten Symptome und haben keine Tendenz, in bösartige Tumoren zu entarten. Im Allgemeinen ist bei diesen Tumoren keine Behandlung und auch keine Verlaufskontrolle notwendig. Ein Verschluss der Samenwege auf beiden Seiten kommt auch bei beidseitigen Nebenhodenzystadenomen nur in Einzelfällen vor. Daraus kann eine Zeugungsunfähigkeit resultieren. Das vergleichbare Krankheitsbild bei Frauen sind Zystadenome der breiten Mutterbänder.

### Definition

Zystadenome des Nebenhodens sind gutartige, meist kirschgroße, recht derbe, manchmal tastbare Tumoren, die oberhalb des Hodens im Bereich der Nebenhoden liegen. Diese Tumoren bestehen aus flüssigkeitsgefüllten zystischen und drüsigen Anteilen. Sie lassen sich mittels Ultraschall gut erkennen. Eine Entartung ist bisher nicht beschrieben worden, d.h. dass Zystadenome immer gutartig sind.

### Häufigkeit

Zystadenome der Nebenhoden kommen bei etwa 50 Prozent aller männlichen Patienten mit der VHL-Erkrankung vor. Nebenhodenzystadenome finden sich nicht selten beidseits.

### Symptome

Nebenhodenzystadenome sind vom Tastbefund solide, bestehen aber mikroskopisch aus multiplen Zysten, die mit einem gallertartigen Material gefüllt sind. Da diese Tumoren zu einer Verlegung der Samenwege führen können, kann bei beidseitigen Tumoren eine Zeugungsunfähigkeit bestehen.

### Therapie

Da die Tumoren nur ausnahmsweise Beschwerden machen und eine Entartung in einen bösartigen Tumor nicht vorkommt, ist eine Behandlung oder Überwachung nicht notwendig. Ob bei Betroffenen mit beidseitigen Nebenhodenzystadenomen und noch offenen Samenwegen eine Deposition von Spermien in einer Samenbank erfolgen soll, bleibt einem persönlichen Beratungsgespräch vorbehalten. Prinzipiell kann bei der Entfernung der Tumoren versucht werden, die Samenwege wieder anzuschließen und durchgängig zu halten. Ein derartiger Eingriff wurde bisher bei Betroffenen nicht beschrieben. In einem solchen Fall sollte daher zuvor eine umfangreiche Aufklärung erfolgen.

### Zystadenome der breiten Mutterbänder

Die den Nebenhodenzystadenomen des Mannes entsprechenden Veränderungen bei der Frau sind die Zystadenome der breiten Mutterbänder (Ligamentum latum

uteri). Diese sind neben dem oberen Scheidenende lokalisiert, und dienen der Fixation der Gebärmutter. Sie können mit einer Kernspintomographie des Bauchraumes oder mit einem transvaginalen Ultraschall abgebildet werden. Die Tumo-

ren verursachen in der Regel keine Beschwerden, sind immer gutartig und brauchen deshalb nicht behandelt zu werden.

#### Literatur

1. Choyke, P. L., G. M. Glenn, J. P. Wagner, I. A. Lubensky, K. Thakore, B. Zbar, W. M. Linehan and M. M. Walther (1997). Epididymal cystadenomas in von Hippel-Lindau disease. *Urology* 49(6): 926-31.

2. Gläser, S., M. G. Tran, S. B. Shively, B. Ikejiri, R. R. Lonser, P. H. Maxwell, Z. Zhuang, E. H. Oldfield and A. O. Vortmeyer (2006). Epididymal cystadenomas and epithelial tumorlets: Effects of VHL deficiency on human epididymis. *J Pathol* 210(1): 32-41.

### 3. Molekulargenetische Diagnostik und genetische Beratung

Prof. Dr. Decker, Freiburg

#### Zusammenfassung

DNA Veränderungen werden, wenn sie krankheitsassoziierte DNA-Varianten darstellen, als Mutationen bezeichnet, wohingegen DNA-Veränderungen ohne funktionelle Konsequenzen und ohne Krankheitsbezug als Polymorphismen oder Normvarianten bezeichnet werden. Diese DNA-Veränderungen können in ihrer Qualität sehr verschieden sein. Dies betrifft sowohl den Umfang der Genstörung, wie auch die Lokalisation dieser Veränderung innerhalb des Genes. Entscheidend für die funktionellen und damit klinischen Konsequenzen einer Mutation sind die Auswirkungen der Störung auf das Genprodukt, d.h. das VHL-Protein. Bestimmte Mutationsarten können in unterschiedlicher Häufigkeit bestimmten klinischen Typen der VHL-Erkrankung zugeordnet werden. Dies nennt man Genotyp-/Phänotyp-Korrelation, die eine sehr große Bedeutung hat für die genetische Beratung von Betroffenen und von noch nicht erkrankten Personen, bei denen ein Verdacht auf eine VHL-Erkrankung besteht.

Wird eine Person untersucht, die noch nicht erkrankt ist, und es besteht ein Risiko, Träger einer Mutation zu sein, handelt es sich um eine prädiktive Genanalyse. In Deutschland sind solche Analysen durch das sogenannte Gendiagnostik Gesetz geschützt .

Fortschritte der Labortechniken haben zu einer deutlichen Verbesserung der molekulargenetischen Diagnostik des VHL-Syndroms geführt, so dass heute bei über 95 Prozent der an VHL-Erkrankten, diese Diagnose auch durch Laboruntersuchungen gestellt oder bei eindeutigem klinischen Bild bestätigt werden kann.

#### 3.1. Hintergrund

Seit der Klonierung des VHL-Gens im Jahre 1993 besteht die Möglichkeit einer molekulargenetischen Diagnostik, wovon zunehmend Gebrauch gemacht wird. In den letzten 5 Jahren konnte zudem die Empfindlichkeit des Gentestes so weit verbessert werden, dass es heute möglich geworden ist, bei über 95 Prozent der tatsächlich an VHL erkrankten Personen, die Diagnose molekulargenetisch zu stellen. Es handelt sich bei diesem genetischen Test um eine aufwendige und teure Untersuchung, die nicht wie ein herkömmlicher Labortest zu werten ist. Die Besonderheiten beziehen sich dabei aber nicht allein auf die technischen Aspekte dieser komplexen Untersuchung, sondern auf das Wesen dieses Tests. Die besondere Qualität besteht im Einzelnen aus: (1) lebenslange Gültigkeit des Testergebnisses, (2) besondere Bedeutung des Testergebnisses für die individuelle Lebensplanung, (3) Auswirkungen der durch diesen Test gewonnenen Information auf die gesamte Familie der

untersuchten Person und (4) schließlich den gesellschaftlichen Konsequenzen, die möglicherweise aus dem Testergebnis resultieren können, wie z.B. die Bedeutung für Versicherungen, Arbeitgeber etc. Um die Besonderheiten einer molekulargenetischen Diagnostik dieser Art, insbesondere den Gefahren einer Diskriminierung Rechnung zu tragen, hat der Gesetzgeber im neuen Gendiagnostikgesetz (GenDG vom 01.02.2010) wichtige Punkte festgeschrieben. In diesem Gesetz wird vorgeschrieben, dass eine Indikation zu einem Gentest nur durch entsprechend qualifizierte Ärzte gestellt werden kann. Des Weiteren wird vorgeschrieben dass, sowohl vor wie gegebenenfalls auch nach dem Test, eine entsprechende genetische Beratung erfolgen muss. Weitere Einzelheiten hierzu und die Indikationen zum Gentest werden im Teil 3.4. Genetische Beratung beschrieben.

### 3.2. Molekulargenetische Grundlagen

Jede kernhaltige Körperzelle des Menschen enthält eine Kopie unseres gesamten Erbguts (siehe Abbildung 20). Diese genetische Information findet sich dort chemisch in Form der so genannten Desoxyribonukleinsäure (DNS oder engl. DNA). Die DNA ist ein Biomolekül, das in seiner Struktur als langes Kettenmolekül an eine Wendeltreppe oder eine in sich verdrehte Leiter (Doppelhelix) erinnert. Die Erbinformation ist wie Buchstaben in einem Wort in Form von vier verschiedenen Basen, oder Nukleotide (C = Cytosin, G = Guanin, T = Thymin und A = Adenin) gespeichert, welche, um im Bild zu bleiben, die Sprossen dieser Leiter

ausmachen. Hierbei steht einem T immer ein A, und einem C immer ein G gegenüber, man sagt die Basenpaarung ist zueinander komplementär. Diese Komplementarität stellt eine Verdopplung der Erbinformation dar und ist sehr bedeutsam für die Konservierung der Erbinformation bei der Zellteilung.

Gene stellen die funktionellen Untereinheiten der Erbinformation dar. Der Mensch hat zwischen 23.000 und 25.000 Gene. Die für die Übersetzung und Umschreibung in Proteine verantwortlichen Basenpaare dieser Gene machen nur etwa 1,5 Prozent der gesamten Anzahl der 3 Milliarden Basenpaare eines menschlichen Genoms aus. Ein höherer Anteil der Basenpaare des Genoms ist für die Regulation der Aktivität dieser Gene verantwortlich.

#### 3.2.1. Was sind Mutationen?

Hier soll von Mutationen auf der molekularen Ebene gesprochen werden, da diese Ebene für das Verständnis der heute in der VHL-Diagnostik eingesetzten Verfahren bedeutsam ist. Im engen Sinne des Wortes sind Mutationen pathologische, also krankmachende oder zumindest sehr sicher krankheitsassoziierte Veränderungen der DNA. Die enge Verknüpfung mit den klinischen Konsequenzen dieser Veränderungen ist wichtig, wie im Abschnitt **Genotyp-/Phänotyp-Korrelationen** beschrieben wird.

Bei den Punktmutationen sind nur einzelne Bausteine (Nukleotide) der DNA betroffen, wobei ein Nukleotid verloren (Deletion) gehen oder eingefügt (Insertion) oder durch ein anderes ausgetauscht

(Substitution) werden kann. Bei den größeren Veränderungen können mehrere Nukleotide in den drei genannten Quali-

täten (Substitution, Deletion oder Insertion) betroffen sein.

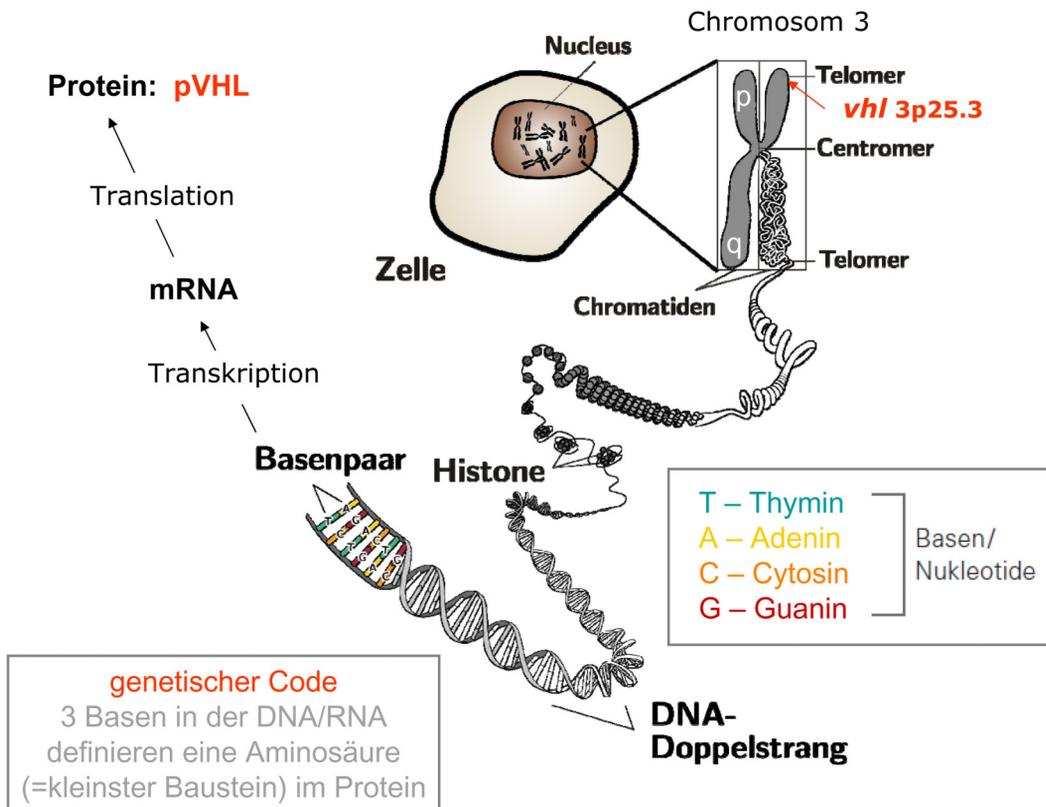


Abbildung 20:

*Organisation der Erbinformation und deren Umsetzung. Im Zellkern (Nucleus) wird die genetische Information auf langen DNA-Molekülen gespeichert und in Form von Chromosomen bei der Zellteilung an die beiden Nachfolgezellen weitergegeben. Jedes Chromosom stellt den höchsten Kondensationsgrad des DNA-Moleküls dar und besteht aus jeweils zwei identischen Kopien, (die des Vaters und der Mutter), die sich bei einer Zellteilung gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen verteilen. Die Erbinformation wird durch die Abfolge der vier Basen Cytosin, Guanin, Thymin und Adenin gespeichert. Um von diesem Bauplan die Information in Funktion umzusetzen, erfolgt zunächst die Übersetzung (Transkription) in einen Botenstoff (messenger Ribonukleinsäure = mRNA). Dieser Botenstoff kann aus dem Nucleus in die Zelle transportiert werden, wo danach die Übertragung der Information des Botenstoffs (Translation) in ein Eiweiß (Protein) erfolgt. Hierbei wird jeweils die Information aus der Abfolge von drei Basen als Erkennungschiffre (genetischer Code) für eine der 20 Aminosäuren, aus denen Proteine aufgebaut werden, genutzt. Die Proteine setzen dann die in der DNA vorhandene Information in die entsprechenden molekular-zellulären Funktionen um. Es wird klar, dass ein Fehler in der DNA in einer Störung des Proteins resultiert. Wichtig ist, dass auf jeder Ebene dieser Informationsumsetzung zusätzliche Regulationsmechanismen eingeschaltet sind und dass auf jeder dieser Ebenen ebenfalls Störungen auftreten können, über die es zum Auftreten von pathologischer (also fehlerhaften) Funktion des Proteins kommen kann.*

Tabelle 2: Eine DNA-Variante ist eine DNA-Veränderung (vereinfachte Darstellung)

I. Bezogen auf die funktionellen Konsequenzen unterscheidet man drei Formen:

<b>(1) Polymorphismus</b>	<b>(2) Mutation</b>	<b>(3) DNA-Variante mit unklarer klinischer Signifikanz (UV)</b>
DNA-Variante ohne funktionellen Effekt	DNA-Variante mit funktionellem Effekt	DNA-Variante, bei der nicht zwischen (1) und (2) unterschieden werden kann

II. Bezogen auf die strukturellen Ereignisse unterscheidet man drei Formen:

<b>(1) Deletion</b>	<b>(2) a. Insertion, b. Amplifikation</b>	<b>(3) Substitution</b>
DNA-Verlust	DNA-Zugewinn a. Einfügen b. Vermehrung	DNA-Austausch

III. Bezogen auf die Dimension der Grössenordnung unterscheidet man drei Formen:

<b>(1) Einzelbasenpaar</b>	<b>(2) grössere Genomabschnitte betreffend</b>	<b>(3) Gesamtgenom betreffend</b>
= Punktmutationen	Genrearrangements, Translokationen	Hyperdiploidie

Der Mensch hat in seinem Genom eine große Zahl von sogenannten DNA-Polymorphismen. Das sind DNA-Veränderungen, denen bei gründlicher und umfassender Bewertung keine funktionelle Bedeutung zukommt, d.h. sie sind nicht krankmachend. Diese Polymorphismen sind vielmehr Ausdruck der Variabilität unseres Genoms, wobei heute viele Einzelheiten noch unklar sind.

### 3.2.2. Wie entstehen Mutationen?

Mutationen treten sehr häufig auf. Jeder Mensch erlebt oder erleidet im Laufe seines Lebens - ja geradezu täglich - Millionen von Mutationen. Hierbei gibt es eine Vielzahl von sehr verschiedenen Ursachen. Man unterscheidet die endogenen von den exogenen Ursachen. Endo-

gene Ursachen: Die Körperzellen von Organen wie unserem Blut- und Abwehrsystem, unserem Magen/Darmtrakt müssen sich täglich in großer Zahl teilen, um ihre normale Funktion wahrnehmen zu können. Bei jedem Zellteilungsvorgang wird in jeder sich teilenden Zelle unser gesamtes Erbgut einmal kopiert, was im Idealfall ohne Fehler geschehen sollte. Um diese Fehlerfreiheit zu gewährleisten, hat sich ein komplexer Kontrollapparat von so genannten DNA-Reparatur-Proteinen und nachgeschalteten „Zelltod“-Proteinen entwickelt, die die Zelle in die Lage versetzen, entweder den Fehler zu beheben oder aber die Zelle, bei der dies nicht möglich ist, kontrolliert zu zerstören. Trotzdem kommt es regelmäßig dazu, dass ein Fehler bei der

Vervielfältigung dieser Wachstums- und Differenzierungsaufsicht entkommt.

Exogene Ursachen: Durch unsere Umwelt sind wir täglich einer Vielzahl von Mutationen begünstigenden Faktoren ausgesetzt. Dies sind zum Teil natürliche Faktoren, wie die natürliche Strahlung, einschließlich bestimmter Anteile des Sonnenlichtes. Aber auch Viren und Bestandteile von unserer Nahrung und von Genussmitteln (Rauchen etc.) wirken mutationserzeugend. Diese Mutagene wirken physikalisch oder chemisch auf unsere DNA so ein, dass Mutationen entstehen können.

Entstehen diese Mutationen während der Reifung der Geschlechtszellen, wird damit eine Mutation permanent in unserem Erbgut an die Nachkommen weitergegeben. Man nennt diese Veränderung (Alteration) eine Keimbahn-Mutation. Sind keine Geschlechtszellen sondern lediglich Körperzellen betroffen, spricht man von somatischen Mutationen, bzw. Genveränderungen. Auch im VHL-Gen können Mutationen, die als somatische Mutation auftreten, bedeutsam sein, wenn sie im Tumorgewebe bei Betroffenen als zweite Mutation auftreten oder auch bei nicht von VHL betroffenen Patienten, die ein sporadisches klarzelliges Nierenzellkarzinom entwickeln. Hierbei sind dann beide Mutationen (Zweitreffler-Modell) somatisch.

### 3.2.3. Nachweis von Mutationen

War 1996 - wenige Jahre nach der Isolierung des VHL-Gens - die Rate des Mutationsnachweises mit den damals zur Verfügung stehenden molekulargenetischen Untersuchungsverfahren etwa 60 Pro-

zent, so beträgt sie durch die Anwendung ergänzender Nachweismethoden heute nahezu 95 Prozent. Heute werden bei der Entdeckung (Detektion) von DNA-Veränderungen zum Nachweis von VHL-Mutationen im Wesentlichen Methoden eingesetzt, die auf den beiden relevanten Ebenen Veränderungen mit ausreichender Empfindlichkeit (Sensibilität) nachweisen können. Die erste Ebene umfasst den Nachweis von sehr kleinen Veränderungen, die einige wenige Basenpaare, im Extremfall auch Punktmutationen umfassen. Die zweite Ebene betrifft den Nachweis von größeren genetischen Veränderungen (Rearrangements oder Deletionen, Duplikationen, etc.).

(1) Die Veränderungen auf der Ebene der Nukleotide können mit Hilfe der Gensequenzierung entdeckt werden. Bei diesen Methoden wird die Reihenfolge der Basen/Nukleotide an jeder Position des Gens bestimmt.

(2) Sind die Veränderungen wesentlich umfangreicher (z.B. Deletionen und Rearrangements) als nur einige Nukleotide betreffend, müssen zum Nachweis andere Methoden als die Sequenziermethode eingesetzt werden. Vor einigen Jahren wurde die so genannte Multiplex ligationdependent probe amplification = MLPA-Methode in die VHL-Gendiagnostik eingeführt. Hiermit kann man nachweisen, dass ein größerer Bereich im VHL-Gen oder um das Gen herum verloren gegangen ist, verdoppelt wurde, bzw. ob andere größere genetische Rearrangements vorliegen. Neben der MLPA-Methode kommt auch der Q-RT-PCR (quantitative real time polymerase chain

reaction) eine Bedeutung bei der Detektion größerer Genalterationen zu.

### 3.3. Bewertung von Mutationen

Wichtig, da für die klinische Bedeutung relevant, sind die Auswirkungen solcher Mutationen auf die Funktion des Genproduktes, des VHL-Proteins. Hier werden verschiedene Mutationseffekte unterschieden: eine so genannte Missense-Mutation führt dazu, dass der Austausch eines Nukleotids durch ein anderes Nukleotid lediglich zur Veränderung einer Aminosäure im VHL-Protein führt, wohingegen eine Nonsense-Mutation dazu führt, dass es entweder direkt am Ort der Mutation oder im weiteren Verlauf der Transkription der DNA-Kette zum Abbruch des Proteins kommt und somit ein verkürztes und damit funktionell wesentlich umfangreicher eingeschränktes Protein entsteht. Eine Bewertung der Mutation bezüglich ihres Effektes, ein Vergleich mit Daten aus der Literatur, die anzeigen, ob eine Mutation identischer Natur bereits als eindeutig krankmachend bewertet werden konnte, sind ein wesentlicher und recht aufwendiger Teil der Bewertung (Befundung) der Untersuchungsergebnisse. Hier soll auch deutlich herausgestellt werden, dass sich die Bewertung einer DNA-Variante mit dem Fortschritt der Wissenschaft auch ändern kann. Diese Komplexität und Problematik der Befundinterpretation erklärt sofort, (1.) warum ein genetischer Test, wie hier beschrieben, kein „einfacher“ Labortest ist, und (2.) dass – insbesondere bei den DNA-Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz "UVs" – eine regelmäßige Nachbeurteilung des Testergebnisses

notwendig wird. Man spricht dann davon, dass die Veränderung im Genom (Genotyp) eine funktionelle Konsequenz im klinischen Erscheinungsbild (Phänotyp) verursacht. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation stellt die Basis dar für die klinische Bedeutung der molekulargenetischen Analysen. Wenn eine gesicherte Verknüpfung (Assoziation) zwischen einer gefundenen Mutation und einer daraus resultierenden klinischen Konsequenz besteht, wird die Bedeutung des Gentestes z.B. für die genetische Beratung deutlich. Die klinische Subklassifikation (vgl. Kapitel 1. Übersicht) lässt sich auch mit einem qualitativen Unterschied an gefundenen Mutationen in Verbindung bringen. Bei der Gesamtheit aller Betroffenen fanden sich bisher bei etwa 50-60 Prozent Missense-Mutationen, 20-30 Prozent grosse Deletionen, 12-20 Prozent Mikrodeletion und Insertionen, sowie 7-11 Prozent Nonsense-Mutationen. Dies Verhältnis verschiebt sich beeindruckend, wenn hierbei die beiden Typen 1 und 2 getrennt berücksichtigt werden: So finden sich beim Typ 2 fast ausschließlich Missense-Mutationen (über 90 Prozent), durch die das VHL-Protein nur geringfügig verändert wird. Dahingegen verändern die im Typ 1 gefundenen Mutationen das VHL-Protein bzgl. seiner räumlichen Struktur erheblich. Der Typ 1 (etwa 80 Prozent) wird häufiger gesehen als der Typ 2 (etwa 20 Prozent). Bis heute sind weltweit etwa 1000 VHL-Mutationen beschrieben und in Datenbanken (<http://www.umd.be>, u.a.) aufgelistet worden.

### 3.4. Genetische Beratung bei VHL

Die genetische Beratung ist ein aufwendiger mehrdimensionaler Prozess. Im Wesentlichen werden dabei vier Ziele verfolgt:

- 1) Die Ratsuchenden sollen über die humangenetische Kondition/Erkrankung informiert werden, die bei ihnen oder in ihrer Familie vorliegt oder vorliegen könnte.
- 2) Es geht auf der einen Seite um die individuelle Situation, wie auch um die Bedeutung für die gesamte Familie.
- 3) Es werden die Möglichkeiten und Grenzen von humangenetischen Analysen („Gentest“) mit ihren Konsequenzen dargestellt. Dies dient als Grundlage für die Entscheidung des Ratsuchenden für oder gegen eine solche mögliche Untersuchung.
- 4) Schließlich soll dies einmünden in einen verbesserten Umgang mit der Gesamtsituation: Krankheits-/Risiko-Management, selbstbestimmtes Umsetzen der Konsequenzen aus den Ergebnissen eines Gentests. Oft sind heute bereits eine deutliche Risikoreduktion bezüglich der Vermeidung von Krankheitskomplikationen und eine Verbesserung der Lebenserwartung ein erreichbares Ziel. Die Lebensqualität kann darüber hinaus auch allein schon durch die Aufklärung verbessert werden.

Es geht also darum die Ratsuchenden zu befähigen, mit der bei ihnen und ihrer Familie vorliegenden Situation so gut, wie es heute möglich ist, umzugehen. Das schließt eine verständliche angemessene Information zum molekularen Hintergrund der Erkrankung, zur Erbllichkeit und den sich daraus ableitenden Konsequenzen und Möglichkeiten, einschließlich der humangenetischen Testung ein.

Das kann ein recht zeitaufwendiges Unterfangen sein, welches auch und gerade in Deutschland durch zum Teil streng wirkende gesetzliche Rahmenbedingungen einen definierten Gestaltungsraum hat. Vor jeder humangenetischen Untersuchung – also Chromosomen Untersuchungen, biochemische Tests oder molekulargenetische Analysen - sollte eine humangenetische Beratung zu den relevanten Themen erfolgen. Dies ist im Gendiagnostik-Gesetz festgeschrieben. Bei diesem Gesetz geht es u.a. auch um

- a) das Recht auf informelle Selbstbestimmung und
- b) den Schutz der erhobenen Daten.

Ratsuchender kann eine bereits selbst erkrankte oder eine noch nicht erkrankte Person aus einer Familie mit gesicherter erblicher Krankheit oder mit dem Verdacht auf eine solche sein.

Durch die bio-methodischen und medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklungen der letzten beiden Jahrzehnte ist in diesem Zusammenhang ein Überfluss an Informationen zu genetischen Themen in den Medien, insbesondere auch im Inter-

net entstanden, der oft geordnet werden muss.

Grundsätzlich gilt, dass die Mehrzahl der Tumorerkrankungen keinen „humangenetisch relevanten“ Hintergrund haben, also nicht erblich sind. Betrachtet man etwa die 400.000 jährlichen Krebserkrankungen in Deutschland, so sind nur etwa 5-10 Prozent dieser Erkrankungen erblich. Dies macht allerdings 40.000 Familien aus, die in Deutschland jährlich ein gesetzlich verbrieftes Anrecht auf eine entsprechende Beratung und eine angemessene Betreuung hätten. In diesem Zusammenhang gibt es zum Teil erhebliche versorgungsrelevante Herausforderungen, die hier nur angedeutet werden können.

Erbliche, familiäre und genetische Erkrankungsursachen müssen voneinander abgegrenzt werden. Krebs ist genetisch: Jedes Tumorgewebe zeigt zum Teil eine sehr große Zahl von genetischen Veränderungen, ohne dass diese erblich wären. Erbllichkeit liegt dann vor, wenn die verantwortliche Genveränderung bereits im gezeugten Embryo zu finden ist und damit dann auch in allen Körperzellen, einschließlich den Geschlechtszellen. Nur so hat dieser Gendefekt Anschluss an die Familie, liegt also in der Keimbahn vor. Neben Keimbahnveränderungen können auch nicht-erbliche Faktoren für eine Häufung von Tumorerkrankungen in einer Familie verantwortlich sein. Die Ursache können eine gemeinsame Diät oder aber andere gemeinsame Lebens-/Umweltbedingungen sein, die die Familienmitglieder teilen. Beim von

Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) liegt eine eindeutige erbliche Form vor, die mit unterschiedlicher Häufigkeit zu unterschiedlichen Komplikationen führen kann. Für diese variable Krankheitsausprägung können neben der Verschiedenartigkeit der Mutationen auch unterschiedliche Lebensbedingungen zusätzlich verantwortlich sein.

Grundsätzlich bestehen bei der genetischen Beratung zwei verschiedene Ausgangssituationen:

- 1) Aufgrund einer bei einem Familienmitglied bereits durchgeführten molekulargenetischen Analyse ist das Vorhandensein des verantwortlichen molekularen Defekts (Mutation) eindeutig bekannt. Bei den Blutsverwandten kann nun relativ rasch – nötigenfalls in nur wenigen Tagen – untersucht werden, ob diese Mutation vorliegt. Das VHL-Syndrom wird autosomal dominant vererbt. Jeder Mensch hat in jeder kernhaltigen Körperzelle den gesamten genetischen Bauplan in Form von über 23.000 Genen in zweifacher Ausführung auf 23 Chromosomenpaaren vorliegen – zweifach bedeutet jeweils von einem Elternteil. Ein Chromosomenpaar entscheidet über das Geschlecht, wobei XX Frauen und XY Männer kennzeichnet. Alle anderen 22 Chromosomenpaare sind nicht geschlechtsspezifisch und werden als autosomale Chromosomen bezeichnet. Dominant be-

deutet, dass nur ein Gen von den jeweils vorhandenen zwei Genausgaben die Mutation tragen muss, damit es zu dem erhöhten Erkrankungsrisiko kommen kann. Dies bedeutet, dass das entsprechende Erkrankungsrisiko in einem autosomal dominanter Erbgang mit einer 50 Prozent Wahrscheinlichkeit innerhalb der Familie unabhängig vom Geschlecht weitergegeben wird. Diese 50:50-Regel gilt für jede Person unabhängig von bereits betroffenen Personen immer für alle direkt verwandten Personen. Zur genetischen Beratung gehört entsprechend auch die Aufzeichnung eines Familienstammbaumes über mehrere Generationen.

- 2) Es ist auch möglich, dass der molekulare Defekt, dass also die verantwortliche Mutation bisher noch nicht gefunden wurde. Das macht es notwendig, vor der ersten molekulargenetischen Analyse innerhalb der Familie verschiedene Aspekte zu klären. Zum einen sollte der klinische Verdacht auf das Vorliegen von VHL eindeutig sein. Dies kann sich dadurch ergeben, dass eine typische Konstellation von verschiedenen VHL typischen Veränderungen innerhalb der Familie vorliegt. Zum anderen kann das sehr junge Erkrankungsalter der betroffenen Person im Vergleich zu dem statistischen Durchschnittserkrankungsalter der entscheidende

Hinweis sein: je jünger eine an einem Tumor erkrankte Person ist, umso eher ist an eine erbliche Ursache zu denken. Wird eine molekulargenetische Analyse das erste Mal in einer Familie angeboten, sollte immer die Möglichkeiten einer unklassifizierbaren DNA-Variante erörtert und deren Bedeutung erklärt werden. Unklassifizierbare DNA-Varianten (UV) sind eindeutige Laborergebnisse, die beim derzeitigen Stand der Wissenschaft nicht eindeutig interpretiert werden können. Das liegt daran, dass die nachgewiesene Veränderung so noch nicht beschrieben wurde und so geringfügig ist, dass sie entweder als Mutation (krankmachend) oder aber auch als ein genetischer Polymorphismus (nicht krankmachende Normvariante) verstanden werden könnte. Diese fehlende Interpretierbarkeit ist gar nicht so selten, da sich jeder Mensch von seinem Gegenüber an mehr als 2.000.000 Stellen in seinen Genen durch solche Polymorphismen unterscheidet, ohne dass diese Genvarianten einen Krankheitscharakter haben. Im Laufe der Jahre wachsen unsere Erfahrungen, sodass die Interpretation der molekulargenetischen Analysen immer besser und eindeutiger wird. Für VHL ist diese „Unschärfe“ inzwischen mit unter 1 Prozent anzugeben. Aus diesem Grund und durch weitere Methodenverbesserungen kann

heute bei einem eindeutigen klinischen Bild einer VHL-Familie die verantwortliche Mutation in weit über 95 Prozent der Fälle gefunden werden.

Zuerst sollte aus den genannten technischen Gründen immer eine bereits erkrankte Person („Familien-Indexperson“) molekulargenetisch analysiert werden. Nur, wenn dabei eine eindeutig interpretierbare Mutation identifiziert werden konnte, sind auch Untersuchungen bei noch nicht erkrankten Personen als so genannte prädiktive Analyse möglich und sinnvoll.

Liegt eine eindeutige VHL-Mutation vor, sollte in einem zweiten genetischen Be-

ratungsgespräch die Bedeutung der gefundenen Veränderung erörtert werden. Hierbei kann in einigen Fällen durch eine sogenannte Genotyp-Phänotyp-Korrelation das Risiko für spezifische Komplikationen, wie zum Beispiel die hohe oder niedrige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Nierenkarzinoms als Komplikation dargestellt werden.

Durch gezieltes Umsetzen dieses Wissens kann mit Hilfe von spezifischen Vorsorgemaßnahmen die Lebensqualität und die Lebenserwartung verbessert, wie auch eine unberechtigte Angst gemildert werden.

## 4. Molekulare Grundlagen der VHL-Erkrankung

Prof. Dr. Brauch, Stuttgart und Prof. Dr. Decker, Freiburg

### Zusammenfassung

Seit der Klonierung des VHL-Gens im Jahr 1993 in der chromosomalen Bande 3p25.3 ist unser Verständnis des molekularen Aufbaus des Gens und des Zusammenhangs der Struktur mit der normalen und der krankhaft veränderten Funktion des VHL-Proteins deutlich gewachsen.

Verschiedene Funktionen des VHL-Proteins sind aufgeklärt worden. Die bis heute am besten verstandene Funktion ist die Regulation anderer Gene als Antwort auf die Sauerstoff-Konzentration in der Zelle. Das VHL-Protein ist Bestandteil eines so genannten Multimer-Proteins, hierbei lassen sich verschiedene funktionelle Bereiche räumlich zuordnen. Die Verteilung der bis heute bei Betroffenen beschriebenen Mutationen ist nicht zufällig, sondern scheint den verschiedenen Funktionen der einzelnen Genregionen zu entsprechen.

Das VHL-Protein ist ein Tumorsuppressor, welcher in seiner Funktion dem so genannten Zweitreffler-Modell folgt. Dieses Modell beschreibt den molekularen Mechanismus der Tumorentstehung als eine Abfolge von zwei genetischen Störungen in den beiden Allelen des gleichen Gens, die als Konsequenz den Verlust der Funktion des Genproduktes zur Folge hat. Meist geht dabei eine negative Regulation verloren, d.h. der Verlust ei-

ner Wachstumskontrolle führt zur Tumorentstehung.

Das VHL-Gen wurde bereits 1988 durch molekulargenetische Untersuchungen an Blutproben Angehöriger vieler betroffener VHL-Familien auf dem kurzen Arm des Chromosoms 3 lokalisiert. Erst später, im Jahre 1993, konnte es isoliert und charakterisiert werden. Heute wird die genaue Lokalisation mit 3p25.3 angegeben. Dieser Genort beherbergt die biologische Information, d.h. die Bauanleitung des VHL-Tumorsuppressor, dessen Gensequenz mit einer Länge von 642 Basenpaaren (ehemals 855 Basenpaare, Abbildung 21) angegeben wird. Sie setzt sich aus einer Abfolge von nur vier sogenannten Nukleinbasen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) zusammen und enthält drei Bereiche mit funktioneller Information, sogenannte Exons, dazwischen liegen stumme Bereiche ohne Information. Das VHL-Gen ist evolutionär hoch konserviert, d.h. auch Säugtiere, Fische, Insekten und Würmer benötigen dieses Gen, bzw. seine entwicklungsgeschichtlichen Vorläufer. Das spricht für die fundamentale Bedeutung des VHL-Genproduktes und seinen biologischen Funktionen, die bereits früh in der Entwicklung aller Lebewesen (Phylogenese) eine entscheidende Rolle gespielt haben. Das VHL-Gen kommt im gesamten Genom nur einmal vor. Trotz

elementarer Bedeutung ist es im Vergleich zu vielen anderen wichtigen Genen sehr klein. Um aus der genetischen Speicherinformation eine biologische Ak-

tivität zu bilden, muss das VHL-Gen zunächst in einen Botenstoff, eine sogenannte messengerRNA (mRNA) „umgeschrieben“ werden.

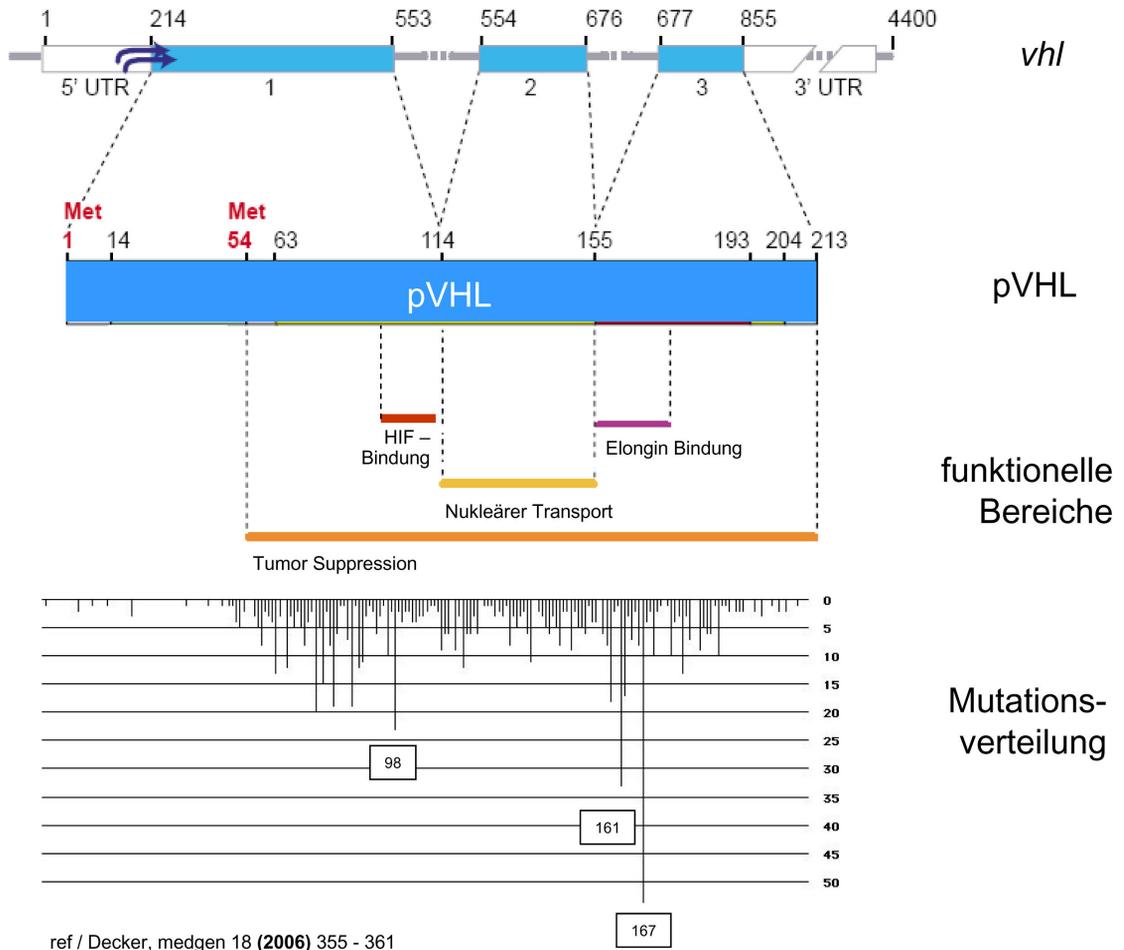


Abbildung 21:

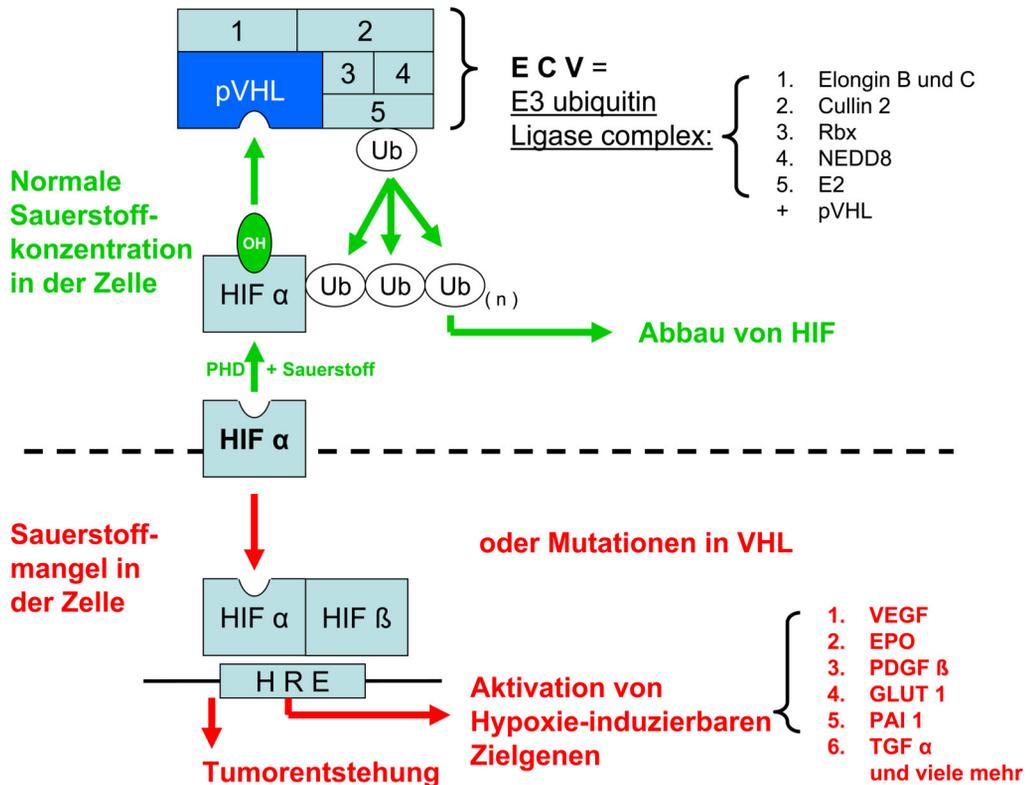
Darstellung des VHL-Gens, dessen Genprodukt - das VHL-Protein (pVHL) mit seinen funktionellen Bereichen und Häufigkeit bekannter Keimbahn-Mutationen. Die Ziffern 1 – 855 beziehen sich auf die ursprünglich beschriebenen Nucleinbasen im Gen, die Ziffern 1 bis 213 auf die Aminosäuren im Protein. Die in verschiedenen Grautönen dargestellten Bereiche beziehen sich auf funktionelle Bereiche, die für die spezifische Bindung an andere Proteine (z.B. HIF, siehe Text), den Transport von VHL in den Zellkern und die Tumorentstehung verantwortlich sind. Die Mutationsverteilung mit den beiden häufig betroffenen Regionen (um Aminosäureposition 98 und zwischen 161 und 167) korrespondiert mit der funktionellen Bedeutung der entsprechenden Proteinregionen für die HIF- $\alpha$  und Elongin Bindung. Die Mutationsverteilung zeigt, dass mit Ausnahme des vorderen Exon 1 Bereichs generell fast alle Nucleinbasen von Mutationen betroffen sein können. Zwar können dort Mutationen ebenso auftreten, diese sind aber wahrscheinlich nicht lebensfähig und daher nie beobachtet worden.

Aus dieser mRNA kann die Zellmaschine ein Eiweiß, das VHL-Protein, herstellen. Das VHL-Protein besteht aus 213 Eiweißbausteinen, den Aminosäuren, wobei sich ihre Anzahl aus der Gensequenz ermitteln lässt, denn jeweils 3 Nukleinbasen liefern den Code für eine Aminosäure (642 Nukleinbasen / 3 = 213 Aminosäuren). Der Umschreibeprozess vom Gen zum Eiweiß kann „flexibel“ stattfinden, d.h. der Ablesevorgang zur Herstellung des VHL-Proteins kann variieren, weshalb verschiedene Ausprägungen des VHL-Proteins bekannt sind, jedoch bezeichnet man heute das 213 Aminosäure umfassende Protein allgemein als „das VHL-Protein“. Das VHL-Protein ist ein Tumorsuppressor, d.h. wortwörtlich es kann die Entstehung von Tumoren unterdrücken. Im Allgemeinen regulieren Tumorsuppressoren die Zellteilung oder sie können auch beim Auftreten von Schäden den „programmierten Selbstmord der Zelle (Apoptose)“ einleiten, um so den Prozess der Entartung zu verhindern. Der VHL-Tumorsuppressor nimmt seine Kontrollfunktion jedoch ganz anders wahr. Er markiert verbrauchte oder überschüssige Signale für deren kontrollierten Abbau, d.h. er ist ein wesentlicher Bestandteil der zellulären „Müllabfuhr“. Durch ihre kontrollierte Entsorgung wird die Aktivität von Signalmolekülen empfindlich genau eingestellt und somit die Entartung der Zelle durch falsche Signalgebung verhindert. Genau genommen hat das VHL-Protein mehrere Funktionen, jedoch wird derzeit die Bildung und Funktion des sogenannten Multimer-Proteins dem sogenannten E3 Ubiquitin Ligase (ECV)-Komplex (siehe Abbildung 22) am besten verstanden,

das eine Überlastung der Zelle mit „Abfall“ verhindert. Der bekannteste durch den VHL-Tumorsuppressor regulierte Signalstoff ist HIF- $\alpha$ , der zur Familie der durch Hypoxie induzierbaren Faktoren gehört (Abbildung 22). Hypoxie bedeutet Sauerstoffmangel und somit wird klar, dass das VHL-Protein normalerweise mit der Regulation der Sauerstoffversorgung einer Zelle zu tun hat. Eine hohe HIF- $\alpha$  Konzentration signalisiert der Zelle mehr Botenstoffe zur Bildung neuer Blutgefäße und somit eine bessere Sauerstoffversorgung zu „aktivieren“. Da die Versorgung mit Blutgefäßen das Tumorwachstum begünstigt, ist die intrazelluläre Konzentration des kurzlebigen HIF- $\alpha$  Proteins eine sehr genau regulierte Stellgröße. Der zu Grunde liegende Kontrollmechanismus funktioniert wie folgt: In Abhängigkeit von der intrazellulären Sauerstoffspannung wird HIF- $\alpha$  an einer spezifischen Stelle chemisch durch Anbringen von OH-Molekülen so verändert, dass es an den ECV-Komplex binden kann. Diese ECV-Bindung stellt eine Markierung dar, die wiederum die Erkennung durch die zelluläre Proteinabbaumaschinerie (Proteasom) ermöglicht. Man sagt auch, das VHL-Protein wird ubiquitiniert und anschließend degradiert. Dieser Vorgang der HIF- $\alpha$  Erkennung durch das VHL-Protein sowie die Bindung weiterer Faktoren im ECV-Komplex (Elongin B und C/Cul27pVHL) für die nachfolgende „Eiweißentsorgung“ ist in Abbildung 22 dargestellt: Ist der Sauerstoffgehalt der Zelle zu gering, erfolgt keine chemische Veränderung von HIF- $\alpha$  und seine Konzentration steigt an, da es nun nicht mehr abgebaut werden kann. In der Folge kommt es zu einer Kaskade

von Wechselwirkung über sogenannte HRE (hypoxia responsive elements) und zur Regulation sauerstoffkonzentrations-abhängiger Zielgene. Mehr als 60 dieser Gene sind bereits bekannt, dazu gehören VEGF (vascular endothelial growth

factor), EPO (erythropoietin), GLUT-1 (glucose transporter 1), PDGF (platelet derived growth factor), TGF  $\alpha$  (transforming growth factor alpha) und viele andere.



ref / Decker, Brauch Encyclopedic Reference of Cancer (2009) Vol. 4, 3185 – 3191

Abbildung 22:

Darstellung der normalen und der gestörten Funktion des VHL-Proteins (pVHL) im Zusammenhang mit der Bindung und chemischen Veränderung (Modifizierung) von HIF- $\alpha$  (s. Text). Die Wechselwirkung von pVHL und HIF- $\alpha$  kann man sich wie einen Schalter vorstellen, der bei Änderung des Sauerstoffgehalts der Zelle umgelegt wird. Oben ist der Zustand mit normaler Sauerstoffkonzentration und kontrolliertem Abbau von HIF- $\alpha$  gezeigt. Unten ist der Zustand bei Sauerstoffmangel oder beim Vorliegen einer VHL-Mutation dargestellt. Die Hauptaufgabe des Komplexes E3 Ubiquitin Ligase-Komplexes ist die sogenannte Ubiquitinierung von HIF- $\alpha$ . Dies ist das Anhängen von Ubiquitin-Resten (Ub), eine chemische Modifizierung für den nachfolgenden vollständigen Abbau des so markierten HIF- $\alpha$ .

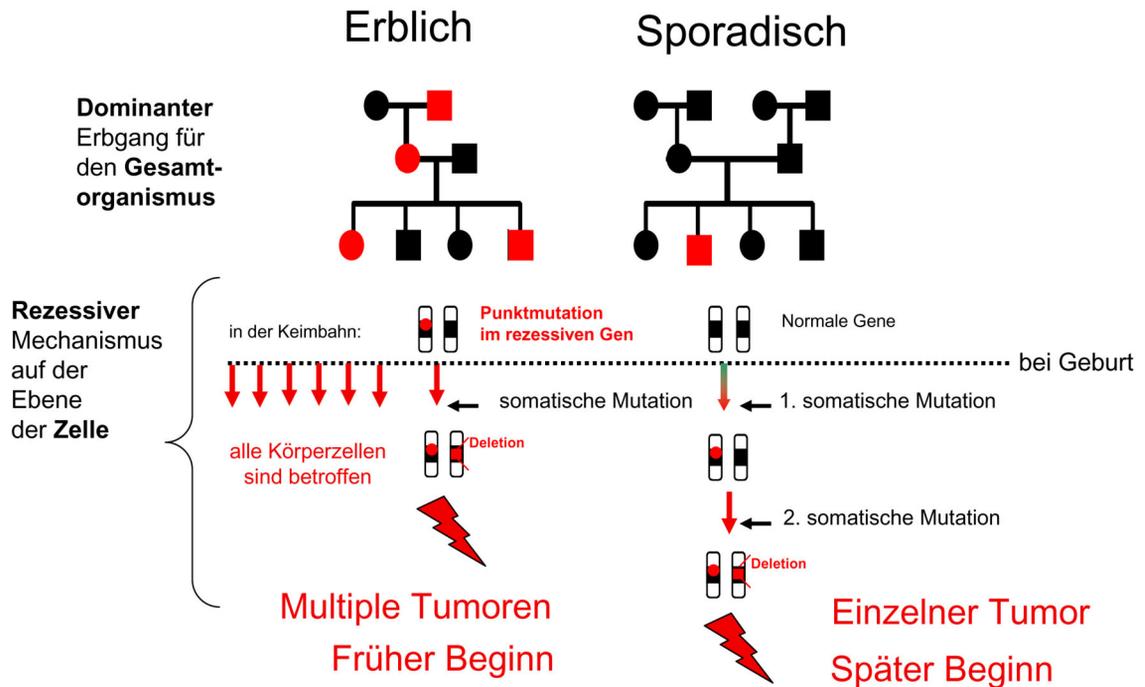
Durch eine VHL-Mutation wird die Situation des Sauerstoffmangels dauerhaft nachgeahmt. Diese ununterbrochene Imitation einer Hypoxie (Pseudohypoxie) führt zum chemischen Stress für die Zelle und über weitere Schritte, die im Detail noch nicht vollständig verstanden sind, zur Umwandlung der Zelle in eine Krebszelle.

Das „Notsignal Sauerstoffmangel“ kann aber auch durch Mutationen im VHL-Gen nachgeahmt werden. Mutationen im VHL-Gen, die mit Ausnahme des Exon 1 fast jedes der 642 Nukleotide betreffen können, stören den Bauplan des VHL-Proteins derart, dass das veränderte VHL-Protein die Bindung von HIF- $\alpha$  nicht oder nur noch eingeschränkt bewerkstelligen kann. Im schlimmsten Fall kann es ganz fehlen. In der Folge wird HIF- $\alpha$  nicht mehr ausreichend entsorgt, und es kommt zur Tumorbildung mit verstärkter Blutgefäßbildung (Abbildung 22), woran der bereits erwähnte VEGF maßgeblich beteiligt ist. Wie dieser Regelmechanismus in den einzelnen Zielorganen des VHL-Syndroms (Zentrales Nervensystem, Niere, Nebenniere, Pankreas etc.) durch die bekannten VHL-Mutationen gestört und beeinflusst wird, ist derzeit noch unklar. Bislang wurde beobachtet, dass einige leichte Mutationen, sogenannte Missense-Mutationen (Unsinnmutationen), die im VHL-Gen nur eine Nukleinbase betreffen und zum Einbau einer „falschen Aminosäure“ im VHL-Protein führen und die insbesondere die HIF- oder Elonginbindung beeinträchtigen, die Ausprägung des VHL-Krankheitstyps mit Phäochromozytomen (VHL-Typ2) begünstigen. Im Gegensatz dazu führen grobe Mutationen, die mehrere Nukleinbasen betreffen oder sogar eine längere Gensequenz stören, zu einer größeren Beeinträchtigung oder gar dem völligen Fehlen des VHL-Proteins und seiner Funktion. Sie sind mit dem VHL Typ 1, dem Krankheitsbild ohne Phäochromozy-

tome assoziiert und manifestieren sich unter anderem häufig als Nierenzellkarzinom. Noch ungeklärt ist, warum fast alle Mutationen in den Geweben des zentralen Nervensystems „wirken“, so dass dort dann Angiome und/oder Hämangioblastome entstehen.

Dem Mechanismus der sauerstoffabhängigen Regulation spezifischer Zielgene kommt ein großer klinischer Stellenwert zu. Dieser Mechanismus wurde bereits zur Entwicklung erster gezielter Therapieansätze genutzt (siehe unten). In Tumoren wie Nierenzellkarzinomen (NZK) und Hämangioblastomen konnte die umgekehrte Regulation von VHL und VEGF gezeigt werden. So bewirkt viel VHL-Protein ein niedriges VEGF, aber wenig VHL-Protein erhöht die Menge an VEGF, was Tumor- und Gefäßneubildung begünstigt. Neben der reaktiven Anpassung bei Veränderung der Sauerstoffkonzentration in der Zelle spielt das VHL-Protein auch eine Rolle bei der Induktion des Zellzyklusarrest und bei der Regulation anderer für das Tumorstadium bedeutsamer Faktoren, Mechanismen die derzeit intensiv beforscht werden. So ist noch erwähnenswert, dass kürzlich die Wechselwirkung des VHL-Proteins mit einem anderen Effektormolekül, der sogenannten atypischen Protein Kinase C gezeigt wurde, was möglicherweise für die Entstehung von Phäochromozytomen bedeutsam sein könnte.

Der verantwortliche pVHL-Wirkmechanismus basiert auf dem Modell der Tumorsuppressor Gene und einer Zweischritt-Inaktivierung (Abbildung 23).



© Decker (1996) Habilitationsschrift

Abbildung 23:

Darstellung des Wirkmechanismus des VHL-Tumorsuppressorgens im so genannten Zweittreffer Modell. Hierbei sind die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung eines erblichen VHL-Tumors und eines nicht-erblichen (sporadischen) Nierenzellkarzinoms beitragen, identisch. In beiden Fällen ist das VHL-Gen durch Mutationen betroffen, die die tumorunterdrückende Wirkung des VHL-Proteins aufheben. Jede unserer Körperzellen besitzt zwei Kopien des Chromosoms 3 (alle Autosomen = nicht Geschlechtchromosomen liegen als homologe Chromosomen - also in Form von zwei Kopien - vor). Davon stammt je eine Kopie vom Vater und die andere Kopie von der Mutter. Somit liegen die beiden Kopien des VHL-Gens als väterliche und mütterliche Kopie (Allel) vor. Auf der Ebene der einzelnen Körperzelle müssen beide Allele inaktiviert werden, damit es zum Verlust der Genfunktion kommen kann. Dies liefert den Hintergrund für den Begriff des Zweittreffer Modells der Tumorsuppressor Gene. Man spricht in diesem Fall, wenn für die Ausprägung des Krankheitsbildes beide Allele betroffen sein müssen, von einem rezessiven Mechanismus. Der einzige Unterschied zwischen der erblichen und sporadischen Form ist der, dass bei der erblichen Form die erste Mutation bereits in der Keimbahn vorliegt, d.h. dass sie über die Geschlechtszellen an die Nachfahren weitergegeben werden kann, und dass diese Mutation dann in allen Körperzellen von Geburt an vorliegt. Dies muss man sich wie eine lebenslange Hypothek vorstellen. Es ist dann nur eine Frage der Zeit und des Zufalls, bis eine weitere Mutation auf dem bis dahin ausgleichenden Allel hinzukommt, denn auch im Normalzustand ereignen sich Mutationen häufig. Dieser zweite „Treffer“, die sogenannte homologe Inaktivierung, führt dann zum Vollbild des pVHL-Funktionsverlustes. Die beiden Blitze deuten an, dass weitere genetische Ereignisse eintreten, damit ein Tumor entsteht. In diesem Modell wird klar, (1) warum sich Tumoren vom selben histologischen Typ bei

*erblichen Tumoren innerhalb einer Familie geradezu dramatisch häufen können. Ebenso wird klar, (2) dass diese erblichen Tumoren bei deutlich jüngeren Personen auftreten als die sporadischen Tumorformen, da bei letzteren beide Mutationen durch Anhäufung (Kumultation) über einen längeren Zeitraum und durch Zufall in derselben Zelle zusammen kommen müssen. Hier kann es zeitliche Unterschiede von über 20 Jahren geben. Beim erblichen Tumor kommt es mit fortschreitendem Alter geradezu gesetzmäßig zum Auftreten der zweiten, bzw. der somatischen Mutation.*

Ein detailliertes Verständnis der durch pVHL beeinflussten molekularen krankheitsauslösenden Mechanismen (Pathomechanismen) ist für zukünftige individualisierte Tumortherapieformen von enormer Bedeutung. Dies trifft heute schon auf das Nierenzellkarzinom zu und wird möglicherweise auch bei anderen mit dem VHL-Syndrom vergesellschafteten Tumoren an Bedeutung gewinnen. Die ersten Medikamente dieser zielge-

richteten („personalisierten“) Therapie haben tatsächlich bereits heute Einzug in den klinischen Alltag gefunden. Es ist wichtig zu verstehen, dass detaillierte Kenntnisse des seltenen VHL-Syndroms zur Entwicklung von Medikamenten beigetragen haben, die auch bei den viel häufigeren sporadischen Tumorformen ebenso erfolgreich eingesetzt werden konnten, wie bei Betroffenen mit diesen Tumoren.

## 5. Kontrolluntersuchungen

Dr. Zschiedrich, Freiburg

Überarbeitete Version (Vorautor: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann, Freiburg)

### 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 bis 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 Erkrankung 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 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	Visitinggespräch (koordinierender Arzt)
7:30-12:30	MRT Abdomen
10:00-14:00	MRT Kopf/Rückenmark
14:00-15:30	Konsil Augenklinik

*Tabelle 3:  
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 (Bluthochdruck, 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 darauf, dass neue Befunde interdisziplinär besprochen werden müssen, was aus Zeitgründen normalerweise 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. Ein 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 genetische Beratung mit Blutabnahme erfolgen.

### **Beginn der Vorsorgeuntersuchung**

Generell sollte mit dem Vorsorgeuntersuchungsprogramm nach Feststellung der genetischen Mutation im Sinne einer VHL-Anlageträgerschaft 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 durch den Radiologen bzw. Neuroradiologen 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 Betroffene 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 abdomi-

nelle 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 angezeigt. 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 stecknadelkopf-großen 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 vor-

kommenden Endolymphsacktumoren, (ELST) des Innenohrs mit erfasst 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-Erkrankung eine komplexe und schwierige Thematik. Dies gilt insbesondere dann, wenn die gegenüberliegende Niere schon entfernt ist oder die zu operierende Niere schon voroperiert ist. Hierfür sollte deshalb ein ausreichender Zeitrahmen zur Besprechung verfügbar sein. Mögliche Alternativen zur Operation, wie z.B. eine Radiofrequenzablation oder eine Bestrahlungstherapie (noch sehr neue Therapieform, z.B. im Rahmen ei-

ner 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-Zystenomenen, 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 Tumorgröße 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 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.

## 6. Die VHL-Erkrankung im Kindes- und Jugendalter

Dr. van Buiren, Freiburg und Dr. Zschiedrich, Freiburg

### Zusammenfassung

Bei Kindern oder Jugendlichen können im Rahmen der VHL-Erkrankung unterschiedliche Tumoren auftreten, am häufigsten retinale Angiome (Netzhauttumoren), 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-Genträgerschaft 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-Genträger 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 (Netzhauttumoren), 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 Betroffenen (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-Erkrankung 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 ge-

sichert ist, ins Vorsorgeprogramm aufgenommen werden. Bei Kindern wird empfohlen, die Vorsorgeuntersuchungen ab dem 5. Lebensjahr zu beginnen, wobei die Erkennung und evtl. Behandlung retinaler Angiome 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, Fehltag 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 zuerst 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, bei Auffälligkeiten engmaschiger. 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 3 Jahre	Ab 10. Lebensjahr
MRT Abdomen	Phäochromozytom/ Nierenzellkarzinom/ Pankreastumor	Alle 3 Jahre	Ab 10. Lebensjahr
Komplette Untersuchung	siehe Kapitel 5	1 x jährlich	Ab 18. Lebensjahr

## 7. Radiologie / Nuklearmedizin

Dr. Weber, St. Gallen (Schweiz), Prof. Dr. Ruf, Freiburg und Dr. Russe, Freiburg

### Zusammenfassung

Die bildgebenden Verfahren der Radiologie und Nuklearmedizin haben das Ziel, die durch die von der von Hippel-Lindau-Erkrankung hervorgerufenen Veränderungen an Organen festzustellen, ihren Verlauf zu überwachen und deren Auswirkungen auf benachbarte Organe zu beschreiben. Die dabei am häufigsten eingesetzten radiologischen Verfahren zur Abbildung der Morphologie (d.h. der Lage, Größe und Beschaffenheit von Organen oder Tumoren) stellen die Magnetresonanztomografie (MRT), die Computertomografie (CT) und der Ultraschall (US) dar. In Ergänzung hierzu werden häufig auch nuklearmedizinische Verfahren eingesetzt. Dies sind die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), Einzelphotonenemissionstomografie (SPECT) und Szintigrafie, welche in erster Linie die Funktion von Organen oder Tumoren darstellen und damit die Art- und Ausbreitungsdiagnostik ergänzen. Seltenere kann auch eine Katheteruntersuchung der Blutgefäße (Angiografie) notwendig sein, um stark durchblutete Tumoren zu veröden und um eine nachfolgende Operation dadurch zu erleichtern. Schließlich können einige nuklearmedizinische Verfahren auch zur weiteren Behandlung von Phäochromozytomen und Inselzelltumoren eingesetzt werden.

### Bildgebende Verfahren

#### MRT

Die Magnetresonanztomografie (MRT) oder auch Kernspintomografie genannt, ist heutzutage die führende Bildgebung der Oberbauchorgane und bietet eine hervorragende Bildqualität, die es ermöglicht, selbst kleinste Veränderungen darzustellen. Dabei werden nach heutigem Wissensstand ungefährliche Magnetfelder verwendet, um Serienschneebilder des Körpers herzustellen. Methodenbedingt beträgt die Untersuchungsdauer im MRT um die 20 Minuten, so dass Patienten mit Platzangst die Liegedauer in der „Röhre“ als problematisch empfinden können. Hier kann jedoch direkt bei der Anmeldung darauf hingewiesen werden, so dass die Untersuchung an MRT-Geräten mit größerem Röhrendurchmesser stattfinden kann. Die Gabe von geeignetem Kontrastmittel ist bei VHL-Tumoren wichtig, da so eine bessere Darstellung dieser Veränderungen gelingt. Sehr kleine Tumoren wie Hämangioblastome des ZNS lassen sich nur mit Kontrastmittel (KM) aufspüren. Um seltene Nebenwirkungen der KM-Gabe zu vermeiden, wird vor einer MRT-Untersuchung immer eine Bestimmung der Nierenfunktion vorgenommen, hierzu wird über den Nierenfunktionswert (Kreatinin) die glomeruläre Filtrationsrate ermittelt. Diese stellt ein Maß für die Nierenentgiftungsleistung dar und wenn

sie über 30 ml/min beträgt, darf Kontrastmittel gegeben werden. Die seltene Nebenwirkung, der sogenannten nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) ist bei einer solchen oder besseren Nierenleistung nicht zu befürchten. Weiter ist zu beachten, dass die starken Magnetfelder zur Funktionszerstörung von Geräten wie Herzschrittmachern, Hörgeräten oder Schmerz-/ Insulinpumpen führen kann. Moderne medizinische Implantate wie Gelenkersatz, Gefäßklammern etc. stellen mit den aktuell verwendeten Materialien und Geräten in der Regel keine Kontraindikation dar. Vor jeder MRT-Untersuchung wird nach derlei Gefahrenquellen vom Personal gefragt und gegebenenfalls geprüft, welche hiervon MRT-kompatibel sind. Sollte eine MRT nicht möglich sein, stehen andere Methoden wie die CT oder der Ultraschall zur Verfügung.

### **CT**

Die Computertomografie bietet als alternative Schnittbildgebung heutzutage eine hervorragende Darstellung der Körperorgane. Vorteile sind dabei die schnellere Untersuchungszeit (ca. 2 bis 10 Minuten) und die kürzere „Röhre“, welche auch bei stärkerer Platzangst eine Untersuchung ermöglicht. Knöchernen Strukturen werden ebenfalls sehr gut dargestellt. Einen Nachteil stellt allerdings die Strahlenbelastung dar, welche bei häufigen oder auf mehrere Körperteile ausgedehnten Untersuchungen von Bedeutung ist. Deshalb muss die Notwendigkeit einer CT sorgfältig vom Arzt geprüft werden. Das für die CT

verwendete Kontrastmittel ist eine jodhaltige Flüssigkeit, die zu seltenen allergischen Reaktionen, bei Vorliegen einer Überfunktion der Schilddrüse diese verschlimmern und bei eingeschränkter Nierenfunktion auch zu einer Verschlechterung derselben führen kann. Deshalb wird vor jeder KM-Gabe ein Schilddrüsen- (TSH) und ein Nierenfunktionswert (Kreatinin) bestimmt, um diese Komplikationen zu verhindern.

### **Ultraschall**

Beim Ultraschall werden über einen sogenannten Schallkopf akustische Signale in den Körper gesandt, die an den Grenzflächen zwischen verschiedenen Geweben im Körper reflektiert werden. Die aus dem Körper reflektierten Schallwellen werden wieder im Schallkopf registriert. Anhand der Dauer, die der Schall vom Aussenden bis zum Wiedereintreffen benötigt und anhand der Stärke der Reflexionen können nahezu in Echtzeit Schnittbilder berechnet werden. Nebenwirkungen dieser Methode sind nicht bekannt, aber die Eindringtiefe des Schalls ist begrenzt. Aufgrund der Schalleitungs- und Reflexionseigenschaften sind vor allem zystische Veränderungen hervorragend darstellbar, aber auch Weichteilstrukturen und Veränderungen an den inneren Organen können untersucht werden. Knochen und Luft stellen jedoch für den Ultraschall Hindernisse dar, so dass die Untersuchung z.B. im Schädel, an den Lungen oder bei großer Luftansammlung im Darm eingeschränkt ist. Die Ultraschalluntersuchung wird nicht standardisiert als Bildserie dokumentiert und ist somit

von dem Untersucher in Bildauswahl und Interpretation abhängig. Prinzipiell kann diese Methode zur Verlaufskontrolle von Bauchorganveränderungen bei der VHL-Erkrankung herangezogen werden. MRT oder CT sind hinsichtlich der Dokumentation überlegen und aus diesem Grunde vorzuziehen und nach heutigem Wissenstand Standardverfahren für die Verlaufskontrollen.

### **Nuklearmedizinische Bildgebung und Therapie**

Die Nuklearmedizin beschäftigt sich mit der Anwendung offener radioaktiver Stoffe für die Diagnostik und Therapie zahlreicher Erkrankungen. Bei den eingesetzten radioaktiven Stoffen (sogenannten Radiopharmaka oder Tracer) handelt es sich um radioaktiv markierte körpereigene oder körperfremde Substanzen, die im Körper an bestimmten Stoffwechsel- oder Signalwegen (z.B. Zucker- oder Botenstoffwechsel) oder Transportprozessen (z.B. Botenstofftransport, Substanzausscheidung über die Nieren) teilnehmen. Die Verteilung eines Radiopharmakons im Körper kann dann über die von ihm ausgesandte Strahlung mittels spezieller Kamerasysteme verfolgt werden, so dass auf diese Weise die zugrunde liegenden Stoffwechsel-, Signal- und Transportprozesse sichtbar gemacht werden können. Bei der Szintigraphie und SPECT erfolgt die Bildakquisition mit einer sog. Gamma-Kamera, bei der PET mit dem sogenannten Positronen-Emissions-Tomographen. Seit der Jahrtausendwende stehen diesbezüglich auch zunehmend sog. Hybridgeräte zur

Verfügung, die die Vorzüge von nuklearmedizinischer und radiologischer Bildgebung miteinander vereinen (PET/CT, SPECT/CT, PET/MR).

Da die Tracer in äußerst geringen Dosen injiziert werden, sind Nebenwirkungen extrem selten. Auch Allergien spielen keine relevante Rolle. Die physikalische Halbwertszeit gibt die Geschwindigkeit des radioaktiven Zerfalls der zur Markierung verwendeten radioaktiven Atome (Radionuklide) und damit die Abnahme der Strahlung mit der Zeit an. Nach einer Halbwertszeit ist die Strahlung auf die Hälfte abgefallen, nach zwei Halbwertszeiten auf ein Viertel, usw. Die in der Diagnostik eingesetzten Radionuklide haben überwiegend Halbwertszeiten im Bereich von wenigen Stunden und liegen bei den Positronenstrahlern Fluor-18 und Gallium-68 bei 110 Minuten bzw. 67 Minuten. Für den in der konventionellen Szintigraphie häufig verwendeten Gammastrahler Technetium-99m beträgt die Halbwertszeit 6 Stunden. Da die Radiopharmaka zusätzlich noch über den Urin und/oder den Stuhl ausgeschieden werden, ist ihre tatsächliche Halbwertszeit im Körper oft erheblich kürzer. Die resultierende Strahlenexposition durch die nuklearmedizinische Diagnostik ist daher meist recht gering und vergleichbar mit konventionellen Röntgenaufnahmen oder einer CT der Lunge.

Im Falle von PET/CT- und SPECT/CT-Untersuchungen muß hierbei noch die aus der zusätzlichen CT-Diagnostik resultierende Strahlenexposition berücksichtigt werden, insbesondere wenn eine CT-Bildanfertigung in diagnostischer

Güte erfolgt. Bei lediglich Anfertigung einer sog. low-dose CT (Niedrigdosis-CT) ist die Exposition deutlich geringer, ist aber einer „richtigen“ CT in der Bildqualität meist unterlegen.

Da die in der Regel intravenös verabreichten Radiopharmaka sehr schnell zerfallen und nur in geringen Dosen verabreicht werden, sind für Angehörige i.d.R. keine speziellen Verhaltensmaßnahmen erforderlich. Die Indikation zur Anwendung von mit ionisierender Strahlung einhergehender nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden muss insbesondere bei Schwangeren, sofern nicht vermeidbar, äußerst streng gestellt werden. Aber auch bei Kindern und stillenden Frauen muss aus der Untersuchung resultierender Nutzen dem theoretischen Strahlenrisiko kritisch gegenübergestellt werden.

Nach Möglichkeit wird gerade bei diesen die CT-Komponente einer SPECT/CT und PET/CT-Untersuchung in Niedrigdositestechnik durchgeführt, sofern nicht gänzlich auf sie verzichtet werden kann.

Die sehr selektive Anreicherung von Radiopharmaka kann neben der Diagnostik von Tumoren auch zu deren Therapie genutzt werden, indem das Radiopharmakon nicht mit einem Gamma- (Szintigraphie/SPECT) oder Positronen-Strahler (PET) für die Diagnostik markiert wird, sondern mit einem therapeutisch wirksamen Beta-Strahler (sog. Theragnostisches Prinzip).

Nach Bindung an die Zielstruktur, also den Tumor, verlassen die aus ausgesandten Elektronen bestehenden

sogenannten Beta-Strahlen aufgrund ihrer geringen Reichweite kaum den Tumor, so dass sie ihre gesamte Strahlungsenergie in diesem abgeben und stark schädigen bzw. ihn im günstigen Fall vollständig abtöten. Die Halbwertszeit der zur Therapie eingesetzten Radionuklide ist meist deutlich länger (z.B. Jod-131 = 8 Tage oder Lutetium-177 = 6,7 Tage), was erwünscht ist, um eine hohe Strahlendosis im Tumorgewebe zu erreichen. Da bei einer Radionuklidtherapie auch höhere Dosen eines Radiopharmakons im Vergleich zur Diagnostik eingesetzt werden, müssen die Patienten aus Strahlenschutzgründen stationär aufgenommen werden. Zum Schutz der Umwelt und der Angehörigen werden hierbei radioaktive Abwasser und Abfälle gesammelt. Eine Entlassung der Patienten erfolgt nach wenigen Tagen, wenn die von ihnen ausgehende Strahlung unterhalb der gesetzlich vorgegebenen Grenzwerte liegt.

## **Szintigrafie**

### *1. Planare Szintigraphie*

Bei der konventionellen Szintigraphie wird die Verteilung des Radiopharmakons in einer zweidimensionalen Untersuchungstechnik planar (d.h. in Ansichten des Körpers von vorne oder hinten bzw. von der Seite) abgebildet. Hierfür werden sog. Detektorköpfe der Gamma-Kamera (meist zwei), die den Ort und die Intensität der Strahlung erfassen, über der jeweiligen Körperregion positioniert oder sie fahren bei sog. Ganzkörper-Szintigrammen den Körper langsam von Kopf bis Fuß ab. Zur

bildlichen Darstellung wird die Strahlungsintensität in jedem Bildpunkt in Graustufen kodiert, beispielsweise erscheinen bei der häufig verwendeten Schwarz/Weiß-Skala Regionen hoher Anreicherung des Radiopharmakons dunkelgrau bis schwarz und solche mit geringer Anreicherung weiß bis hellgrau (oder andersherum). Es werden jedoch auch Farbskalen zur Visualisierung verwendet.

## 2. SPECT

Die Einzelphotonenemissionstomographie oder SPECT (engl. single-photon emission computed tomography) ist die Fortentwicklung der szintigraphischen Aufnahmetechnik, die es erlaubt, die Verteilung des Radiopharmakons überlagerungsfrei mittels dreidimensionaler Schnittbilder in beliebiger Schnitfführung durch den Körper darzustellen. Hierdurch werden die Erkennbarkeit kleinerer Speicherherde und deren räumliche Zuordnung verbessert. Für die Erstellung eines 3D-Datensatzes müssen die Detektorköpfe die jeweilige Körperregion zur lückenlosen Abtastung langsam umkreisen.

Da die Abtastung eines ca. 40 cm messenden Körperabschnitts etwa 15 Minuten beansprucht, wird die SPECT oder SPECT/CT anders als die PET (s.u.) in der Regel nicht als dreidimensionale Ganzkörperuntersuchung angewandt. Stattdessen wird zuerst in einer planaren, zweidimensionalen Aufnahme der gesamte Körper abgebildet und in einem zweiten Schritt die SPECT oder SPECT/CT einer in besonderem

Interesse stehenden Zielregion angefertigt.

## PET

Die Positronenemissionstomographie oder PET nutzt sogenannte Positronenstrahler (z.B. Fluor-18) Bildgebung. Beim Zerfall der freigesetzten Positronen entstehen zwei Gamma-Strahlungsquanten, die entgegengesetzt zueinander den Körper verlassen und so mit dem Detektorring, des PET-Systems gemessen werden können. Anders als bei der SPECT wird der Patient also bei der PET von einem Kamerasystem ringförmig umgeben, so dass hiermit ohne Detektorbewegungen ein dreidimensionaler Datensatz erzeugt werden kann. Da der Ring recht weit und nicht sehr tief ist, wird die PET-Messung oft auch bei Platzangst problemlos toleriert. Die besonderen physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Strahlung und der PET-Systeme selbst erlauben eine optimale Bildqualität (Auflösung und Empfindlichkeit), welche der SPECT meist überlegen ist.

In der Regel ist nach intravenöser Injektion des Tracers eine Wartezeit von etwa einer Stunde erforderlich (zur spezifischen Anreicherung des Tracers im Körper). Die eigentliche PET- bzw. PET/CT-Messung im Anschluss dauert etwa 30 Minuten.

## SPECT/CT, PET/CT und PET/MR

SPECT/CT und PET/CT sind seit der Jahrtausendwende verfügbare Kombinationsgeräte aus SPECT bzw. PET und CT, die in nur einem Untersuchungsgang eine kombinierte funktionelle (SPECT

bzw. PET) und morphologische (CT) Bildgebung erlauben. Gerade im Falle volldiagnostischer kontrastmittelgestützter CT-Komponenten ist in der Regel nur noch ein Untersuchungstermin erforderlich. Die aus der SPECT bzw. PET einerseits und der CT andererseits gewonnenen Informationen sind komplementär zueinander, sodass durch die Hybridbildgebung ein deutlicher Informationsmehrgewinn gegenüber den jeweiligen Einzeluntersuchungen resultiert. Beispielsweise lässt sich bei Radiopharmaka mit nur geringer Speicherung im gesunden Gewebe eine sichere anatomische Zuordnung von krankhaften Speicherherden erzielen, was z.B. eine optimale Operations- oder Bestrahlungsplanung erlaubt.

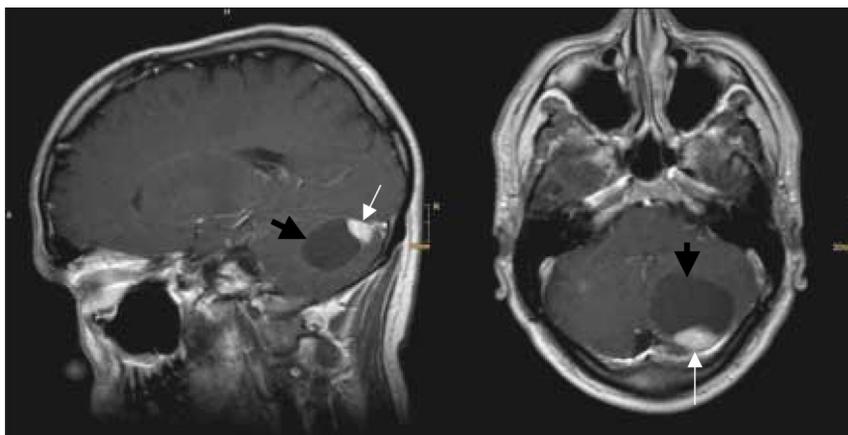
In Deutschland kann die kombinierte PET/CT-Diagnostik inzwischen als Standard angesehen werden, auch die SPECT/CT findet zunehmend Einsatz. Die neuste Entwicklung der

Hybridbildgebung ist die PET/MR, bei der eine simultane Aufnahme von PET und MRT stattfinden kann. Vorteile dieser vielversprechenden Technik sind insbesondere die vorzüglichen Weichgewebsdarstellungsmöglichkeiten der MRT und die Tatsache, daß durch den Wegfall der CT-Komponente nur eine geringe Strahlenexposition infolge der PET-Untersuchung zu berücksichtigen ist. Gegenwärtig ist die Verfügbarkeit der PET/MR in Deutschland jedoch noch auf relativ wenige Zentren beschränkt.

### **Bildgebung einzelner Untersuchungsregionen**

#### **ZNS**

Das Zentralnervensystem setzt sich aus dem Gehirn, dem Hirnstamm und dem Rückenmark und seinen Hüllen, den Hirnhäuten, zusammen. Im hinteren und unteren Teil des Gehirns liegt das Kleinhirn, wo bei der VHL-Erkrankung Blutgefäßstumoren, sogenannte Hämangioblastome entstehen können.



*Abbildung 24: Zystisches Kleinhirn-Hämangioblastom mit wandständigem solidem Tumoranteil (weiße Pfeile) und großer Tumorzyste (schwarze Pfeile). Kernspintomographie mit Kontrastmittel (Gadolinium).*

Weitere häufige Lokalisationen sind der Hirnstamm und das Rückenmark. Im Großhirn sind Hämangioblastome dagegen sehr selten.

Diese Tumoren werden mit Abstand am besten in der MRT mit Kontrastmittel (KM) dargestellt. Durch eine Flüssigkeitsabsonderung dieser Tumoren entstehen bei nicht wenigen Hämangioblastomen flüssigkeitsgefüllte Anteile, die von einer zarten Membran umgeben sind (Zyste) (Abbildung 24 und 25). Bei sehr großen Tumorknoten kann allerdings vor einer Operation eine Darstellung der üblicherweise sehr starken Durchblutung mittels Katheterangiografie nötig sein, um das

Operationsrisiko durch Darstellung der Gefäßversorgung und eventueller gleichzeitig durchzuführender Verödung dieser Gefäße zu verringern (Abbildung 26).

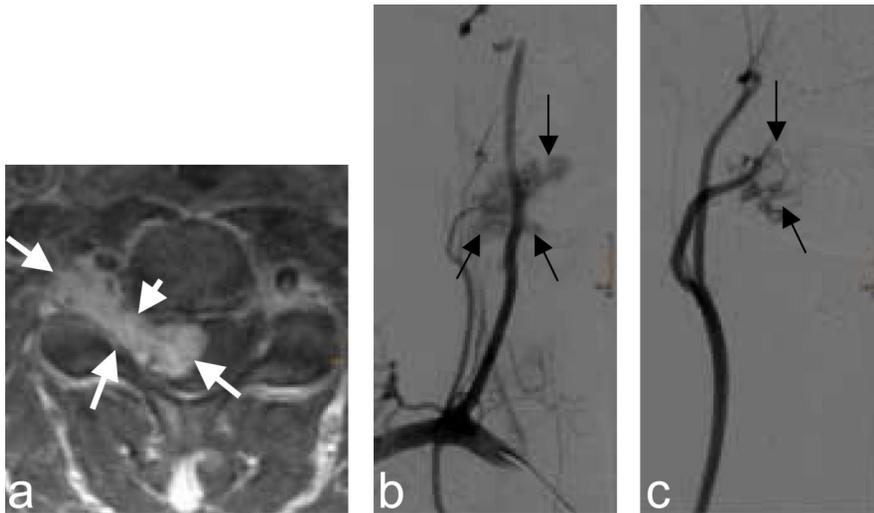
Sehr selten können Tumore des Felsenbeins vorliegen, welche zu einer Schwerhörigkeit mit Ertaubung führen können.

Diese Tumoren des endolymphatischen Sacks (ELST) gehen typischerweise von einer Innenohrstruktur im Felsenbein aus und wachsen rasch bis in die hintere Schädelgrube in Nachbarschaft des Kleinhirns. Die typischerweise mit vorliegende knöcherne Zerstörung des Felsenbeines kann besser mit der CT als MRT erkannt werden; der Tumor selbst wird besser im MRT erkannt.



**Abbildung 25:**  
*Hämangioblastom des Rückenmarks in Höhe des 11. Brustwirbels. Knötchenartige KM-Aufnahme (dünner Pfeil) mit dazugehöriger Zyste (dicker Pfeil).*



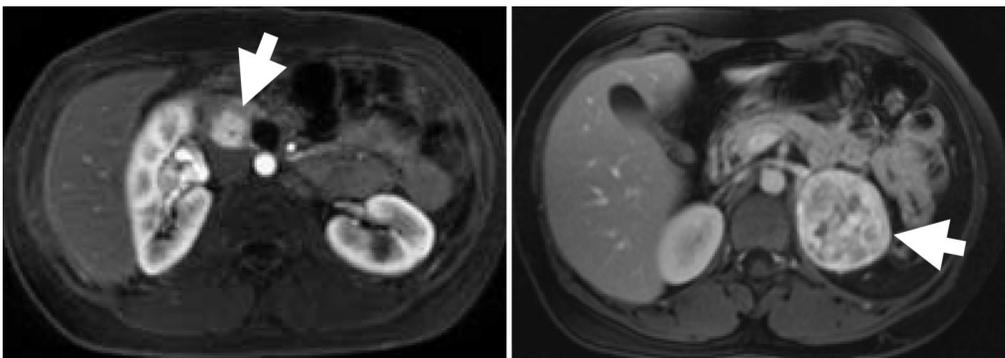


**Abbildung 26:**  
Darstellung eines Hämangioblastoms der Halswirbelsäule mit kräftiger Durchblutung im a MRT (weiße Pfeile), b in der Angiografie (schwarze Pfeile) vor und c nach Verödung.

### Innere Organe

Die Bildgebung der inneren Organe fokussiert sich beim Betroffenen auf Nieren, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse (Pankreas), da hier die häufigsten Veränderungen wie Zysten,

Phäochromozytome und Nierenzellkarzinome, aber auch seltenere Krankheitsfolgen, wie Zystadenome oder endokrine Pankreastumoren auftreten.



**Abbildung 27:**  
T1-gewichtete MRT-Bilder mit Fettsättigung nach Kontrastmittelgabe. Bei einem Fall eines neuroendokrinen Tumors im Pankreaskopf (links) und eines großen Phäochromozytoms der linken Nebenniere (rechts) zeigt sich exemplarisch die frühe und intensive Kontrastmittelaufnahme.

Wie beschrieben, stehen dafür verschiedene Verfahren zur Verfügung. Neben der Kenntnis der typischen Manifestationen der VHL-Erkrankung, kommt der minutiösen Verlaufskontrolle die höchste Bedeutung zu. Zysten können im Verlauf an Größe zu- oder abnehmen oder sogar unter Narbenbildung ganz verschwinden. Insbesondere an der Niere können sich aber auch Karzinome aus Zysten entwickeln oder neue Tumore mit zystischer Komponente entstehen, wobei die Veränderungen meist langsam vorstatten gehen.

Die beste Reproduzierbarkeit unter Vermeidung von Röntgenstrahlen erlaubt die MRT, die bei bekannten Veränderungen jährlich erfolgen sollte. Dabei ist die Kombination aus Flüssigkeitssensitiven Bildern (T2-gewichtet) und Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe (bei erhaltener Nierenfunktion) unverzichtbar. Da Phäochromozytome, neuroendokrine Tumore und Hämangioblastome des miterfassten Spinalkanals sehr früh Kontrastmittel anreichern, sollte dabei auch eine früharterielle Bildgebung erfolgen.

### **Phäochromozytome**

Morphologisch werden Phäochromozytome am besten mit der MRT dargestellt. Die nuklearmedizinische Bildgebung erlaubt die Darstellung der endokrinen Aktivität (Funktion) dieser Nebennierenmarkstumoren und damit eine Art- und gegebenenfalls Ausbreitungsdiagnostik. Für die Szintigraphie inkl. SPECT bei Phäochromozytomen wird traditionell [<sup>123</sup>I]MIBG verwendet. [<sup>123</sup>I]MIBG wird im Wesentlichen über den Botenstofftransporter für das sog. Noradrenalin in

Phäochromozytomzellen aufgenommen. Da die Aufnahme in andere Zellen meist nur sehr gering ist, entspricht ein positiver Befund in der [<sup>123</sup>I]MIBG-Szintigraphie in der Regel auch einem adrenalen oder extra-adrenalen Phäochromozytom oder einem Tochtergeschwulst im Falle von malignen Phäochromozytomen.

Kleinere Phäochromozytome können der Szintigraphie und SPECT aber auflösungsbedingt entgehen. Dieser Nachteil wird durch die SPECT/CT teilweise aufgehoben. Um eine Aufnahme des radioaktiven Jod-123 in die Schilddrüse und damit eine relevante Strahlenexposition dieses Organs zu vermeiden, ist eine Vorbehandlung mit Perchlorat-Tropfen notwendig, bei Erwachsenen mindestens 30 Minuten vor der [<sup>123</sup>I]MIBG-Injektion (idealerweise und insbesondere bei Kindern bereits 1 Tag zuvor bis 2 Tage danach). Die Aufnahmen selbst werden 4 und 24 Stunden nach der Injektion angefertigt, so dass [<sup>123</sup>I]MIBG-Untersuchungen relativ langwierig sind. Ein weiterer Nachteil ist, dass zahlreiche Medikamente die Untersuchung mit [<sup>123</sup>I]MIBG stören können, so dass diese nach Möglichkeit in Absprache mit den behandelnden Ärzten abzusetzen sind; hierzu zählen verschiedene Blutdruck- und Herzmedikamente sowie Antidepressiva.

Gegenüber der Bildgebung mit [<sup>123</sup>I]MIBG stellt die [<sup>18</sup>F]DOPA-PET bzw. -PET/CT eine erhebliche Verbesserung dar, die seit einigen Jahren in größeren Kliniken zur Verfügung steht. [<sup>18</sup>F]DOPA wird als Vorstufe der von Phäochromozytomen produzierten Botenstoffe in diese

aufgenommen und angereichert. Eine Schilddrüsenblockade ist nicht notwendig und die Untersuchungszeit beträgt bei modernen PET/CT-Tomographen von der Injektion bis zum Untersuchungsende nur etwa eine Stunde. Im Vergleich zur [<sup>123</sup>I]MIBG-SPECT besitzt [<sup>18</sup>F]DOPA-PET ferner einen höheren Bildkontrast sowie eine deutlich höhere Auflösung, so dass selbst kleinste Phäochromozytome sowie evtl. Absiedlungen mit unübertroffener Genauigkeit erfasst werden.

Alternativ zur [<sup>18</sup>F]DOPA-PET können auch [<sup>68</sup>Ga]-markierte Somatostatinrezeptorliganden aber auch der in der Onkologie etablierte PET-Tracer [<sup>18</sup>F]-Fluordeoxyglukose (FDG) zum Einsatz kommen.

### **Neuroendokrine Tumoren (NET)**

Bei neuroendokrinen Tumormanifestationen, z.B. bei pankreatischen NET im Rahmen einer VHL-Erkrankung, werden Radiopharmaka verwendet, welche an den sogenannten Somatostatinrezeptor binden. Dieses Zelloberflächenmolekül wird in vielen NET in erhöhtem Maße ausgebildet. Hierbei gibt es eine Vielzahl von diesen sogenannten Somatostatinrezeptorliganden, da quasi nach dem „Baukastenprinzip“ sowohl die radioaktive Markierung als auch das an den Rezeptor bindende Eiweißmolekül (Peptid) ausgetauscht bzw. modifiziert werden kann.

Während die Somatostatinrezeptorszintigraphie seit über 20 Jahren etabliert ist, kann heutzutage der „große Bruder“, die Somatostatinrezeptor-PET als

Goldstandard der NET-Diagnostik bezeichnet werden. Gerade bei dieser Tumorentität muss auf den hervorragenden Synergismus der Hybridbildgebung hingewiesen werden. Da es sich bei diesen Untersuchungen um Ganzkörperdiagnostiken handelt, können somit hochempfindlich neuroendokrine Veränderungen im gesamten Körper aufgespürt werden, was insbesondere im Falle einer bösartigen Entartung eines Tumors mit möglicher Streuung (Metastasierung) in andere Körperregionen von Bedeutung ist.

Die am häufigsten verwendeten Tracer für die PET-Diagnostik in Deutschland sind die Gallium-68-markierten Peptide DOTATOC oder DOTATATE.

### **Nuklearmedizinische Therapie**

Für die spezifische Therapie von inoperablen und/oder metastasierten Phäochromozytomen, und gegebenenfalls auch bei metastasierten NET, kann auch ein mit dem Beta-Strahler Jod-131 markiertes [<sup>131</sup>I]MIBG verwendet werden. Die Therapie beinhaltet ca. 1-3 Zyklen und ist aus Strahlenschutzgründen mit einem stationären Aufenthalt vergesellschaftet. Auch wenn eine solche Behandlung das Tumorwachstum meist nur aufhält oder zu einer geringen Tumorrückbildung führt, verbessert sie die Lebensqualität oft erheblich.

Gemäß dem vorgenannten Theragnostischen Prinzip ist auch eine Markierung der Somatostatinrezeptorliganden mit tumorbekämpfenden Beta-Strahlern möglich. Bei diesem auch als Peptidrezeptorradionuklidtherapie (PR

RT) bezeichneten Verfahren werden die Beta-Strahler Yttrium-90 [ $^{90}\text{Y}$ ] oder Lutetium-177 [ $^{177}\text{Lu}$ ] verwendet, die ihrerseits wiederum an Peptide wie

DOTATOC oder DOTATATE gekoppelt sind. In der Regel wird die Therapie in 3-5 Zyklen etwa alle 8-12 Wochen stationär verabreicht.

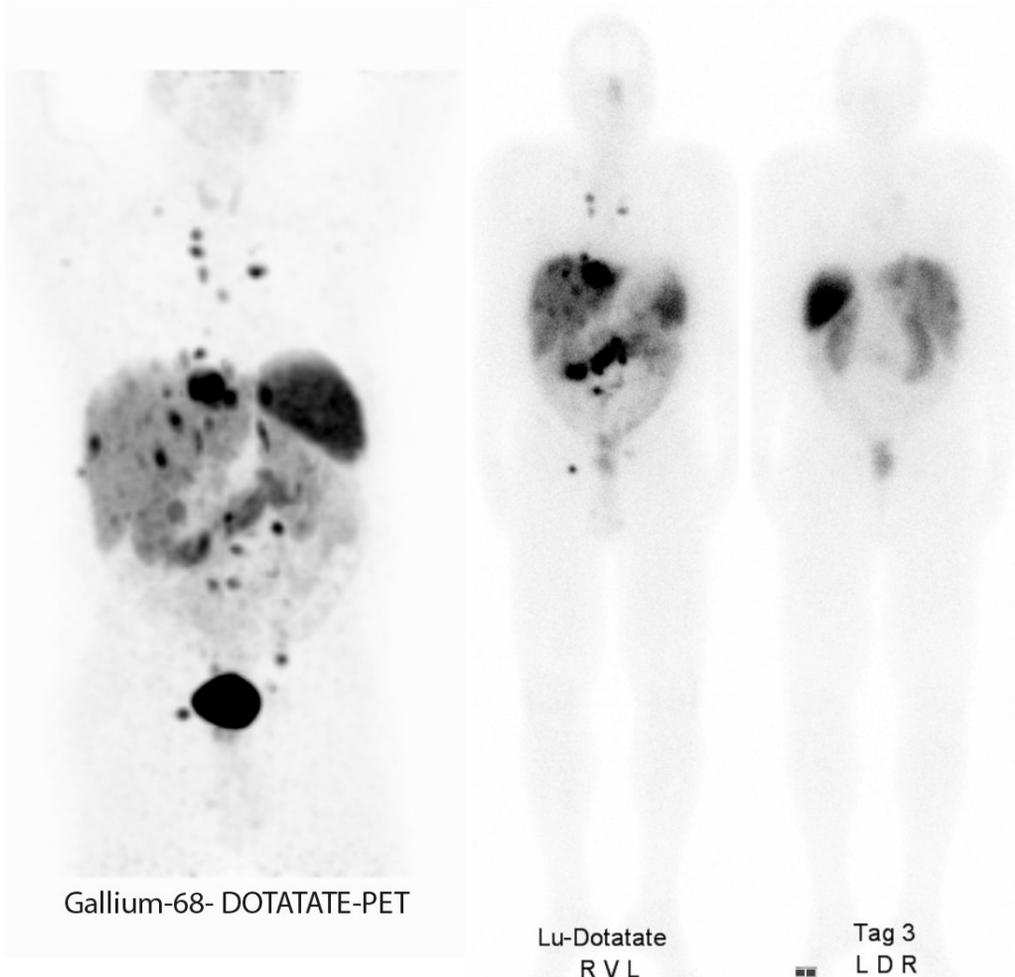


Abbildung 28:

Spezifische Somatostatinrezeptorbildung eines metastasierten neuroendokrinen Tumors des Pankreas: A) 3D-Ansicht des Rumpfes bei der [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATATE-PET, B) Planare (zweidimensionale) Ansicht von vorne und hinten in der Ganzkörperszintigraphie mit [ $^{177}\text{Lu}$ ]-DOTATATE. Die Bildqualität der PET ist dabei der orientierend zu Dosimetriezwecken angefertigten intratherapeutischen Szintigramme des für die Bildgebung nur eingeschränkt geeigneten Radionuklids [ $^{177}\text{Lu}$ ] deutlich überlegen.

Auch die PRRT kommt primär bei nicht operablen Tumoren oder im Falle einer systemischen Erkrankung zum Einsatz. Mittels der PRRT können hohe Raten an einer Krankheitsstabilisierung bzw.

-zurückdrängung erzielt werden, ebenfalls kann die Lebensqualität durch Senkung der Aktivität hormonell aktiver Tumoren deutlich verbessert werden.

Vorbedingung für solche systemischen, als intravenöse Infusion verabreichte Tumortherapien sind zum einen ein gutes Blutbild, da das blutbildende Knochenmark durch die zirkulierende Strahlung belastet wird sowie zum anderen eine ausreichende Nierenfunktion, da die Nieren als Ausscheidungsorgan des Radioaktivitätsüberschusses einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt sind.

Ein weiteres nuklearmedizinisch-radiologisches Therapieverfahren ist die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), welche bei einer Metastasierung in die Leber zum Einsatz kommt. Bei der SIRT erfolgt die Tumorbestrahlung über in die tumorversorgenden Blutgefäße eingebrachte mikroskopisch kleine Harz- oder Glaskügelchen (Mikrosphären), die im Gefäßbett der Tumoren „hängen bleiben“. Da diese Kügelchen mit dem Betastrahler [ $^{90}\text{Y}$ ] beladen sind, erfolgt eine lokale Bestrahlung basierend auf der Tumormehrdurchblutung, also unabhängig von zellspezifischen Zielstrukturen bzw. Stoffwechseleigenschaften (wie z.B. bei der PRRT bzw. der MIBG-Therapie).

Bei der SIRT werden die Mikrosphären nicht systemisch z.B. als Infusion in eine Armvene, verabreicht, sondern von einem interventionellen Radiologen mittels Kathetersystemen in das Stromgebiet der Leberarterien „vor Ort“ platziert. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den radiologischen Kollegen, der auch die „technische Machbarkeit“ des Eingriffs überprüfen muss, ist daher unabdingbar. Kann eine

SIRT durchgeführt werden, so hat sich bei vielen Tumorerkrankungen gezeigt, dass das Verfahren mindestens genauso gute Ergebnisse wie herkömmliche Partikel- oder Chemoembolisationen liefert, bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit und weniger erforderlichen Therapiesitzungen. Da eine SIRT lediglich eine Behandlung der Lebermetastasierung erlaubt, wird sie nur bei einem reinen Leberbefall oder bei einer zumindest dominant die Leber betreffenden Tumorerkrankung eingesetzt. Auch die SIRT wird in Deutschland unter stationären Bedingungen durchgeführt.

### **Nuklearmedizinische Untersuchung der Nierenfunktion**

Die sog. Nierenszintigraphie oder Isotopennephrographie erlaubt eine Bestimmung, zum einen eine Beurteilung der Organfunktion und des Harnabflusses, zum anderen auch eine Abschätzung der Funktionsseitentrennung (d.h. Funktionsanteil rechte vs. linke Niere). Zudem kann die Gesamtausscheidungsleistung (sog. Clearance) bestimmt werden. Dies kann von großer Bedeutung für die Operationsplanung von Nierentumoren sein, wenn es gilt, die nach der Operation, bei der gegebenenfalls auch gesunde Nierenanteile entfernt werden müssen, noch zu erwartende Rest-Nierenfunktion abzuschätzen. Hierbei kommt in der Regel das Radiopharmakon [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]MAG3 zum Einsatz. Die dynamische planare (zweidimensionale) [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]MAG3-Szintigraphie ist auch unter strahlenhygienischen Aspekten ein sehr schonendes Verfahren und wird als sehr

verlässliche Untersuchung gerade auch in der Kinderheilkunde eingesetzt. Abgesehen von einer ausreichenden Trinkmenge vor der Untersuchung (ca. 10 ml pro kg Körpergewicht) ist i.d.R. keine besondere Vorbereitung notwendig. Die Messzeit beträgt ca. 30 bis 45 Minuten. Bei bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion (d.h. Kreatinin-Wert > 3 mg/dl) ist die  $^{99m}\text{Tc}$ MAG3-Szintigraphie jedoch nur eingeschränkt sinnvoll. Die genaueste Beurteilung der Funktionsseitentrennung und der Funktionsfähigkeit von Organabschnitten ist mit

der  $^{99m}\text{Tc}$ DMSA-Szintigraphie möglich, welche jedoch mit einer etwas höheren Strahlenexposition sowie längeren Untersuchungsdauer einhergeht (20 bis 30 Minuten Aufnahmezeit nach einer Wartezeit von 2 bis 3 Stunden nach Injektion). Im Gegensatz zur dynamischen  $^{99m}\text{Tc}$ MAG3-Szintigraphie sind bei der statischen  $^{99m}\text{Tc}$ DMSA-Szintigraphie auch Aufnahmen in SPECT-Technik möglich, nicht dagegen eine Beurteilung der Clearance und des Harnabflusses.

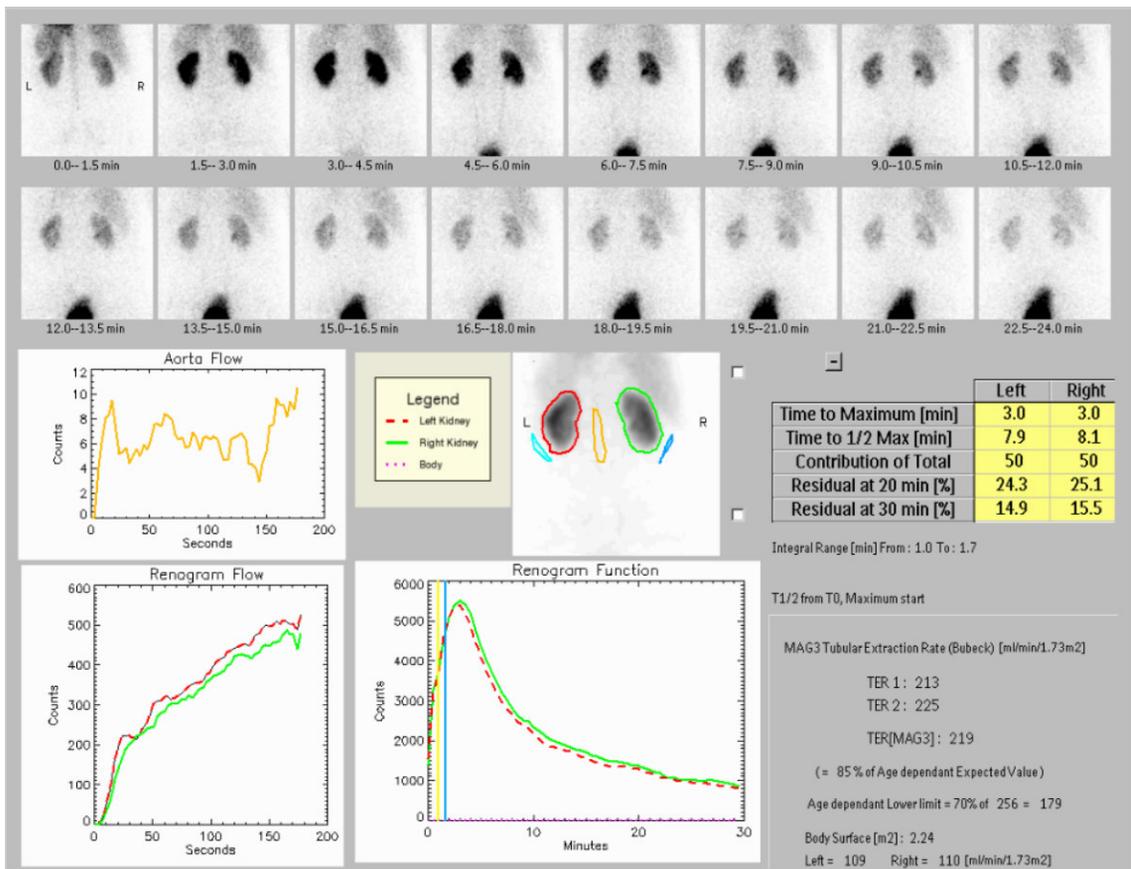


Abbildung 29: Operationsplanung eines Nierentumors links. Unauffällige, seitengleiche Nierenfunktion und Abflussverhältnisse bds. in der  $^{99m}\text{Tc}$ MAG3 -Nierenszintigraphie

## **Knochenszintigraphie**

Zum Nachweis bzw. Ausschluss von Tochtergeschwulsten in den Knochen (sog. Knochenmetastasen) wird häufig eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Häufig hierfür verwendete Tracer sind die radioaktiv markierten Diphosphonate [ $^{99m}\text{Tc}$ ]HDP oder [ $^{99m}\text{Tc}$ ]MDP, die am Knochenstoffwechsel teilnehmen und sich so in Knochengebieten mit gesteigertem Stoffwechsel anreichern. Ca. 2-3 Stunden nach Injektion des Radiopharmakons werden die Aufnahmen als planare Ganzkörper-Szintigraphie von Kopf bis Fuß angefertigt. Besondere Vorbereitungen sind nicht erforderlich. Der Patient sollte aber in der Pause zwischen Injektion und der Aufnahme reichlich trinken (ca. 1 bis 2 Liter) und häufiger die Blase leeren. Dies fördert zum einen die Substanzausscheidung und reduziert damit die Strahlenbelastung, zum anderen verbessert es die Bildqualität. Neben der planaren Ganzkörper-Szintigraphie können auch Zusatzaufnahmen (z.B. Seitenaufnahmen

oder eine SPECT) von Knochen und Gelenkregionen mit unklaren Befunden erfolgen. Wichtig ist, dass neben bösartigen Prozessen auch zahlreiche gutartige Veränderungen zu einer Steigerung des Knochenstoffwechsels führen können. Hierzu zählen insbesondere Knochenbrüche (frische, aber auch ältere), Knochenoperationen (z.B. Prothesen), Prellungen (insbes. der Rippen) und sehr häufig degenerative Gelenkveränderungen (Gelenkverschleiß). Daher ist es wichtig, im Gespräch mit dem Nuklearmediziner auf solche Veränderungen hinzuweisen, sofern sie bekannt sind. Verbleiben unklare Befunde, werden zusätzlich oft weitere gezielte Röntgenuntersuchungen empfohlen. Es ist anzumerken, dass Metastasen von Nierenzellkarzinomen oft vornehmlich zu einem Knochenabbau führen, so dass die Radiopharmakon-anreicherung vermindert oder nur im Randbereich der Metastase gesteigert sein kann. Dies schränkt die Aussagekraft der Knochenszintigraphie bei dieser speziellen Tumorart etwas ein.

## 8. Die von Hippel-Lindau-Krankheit im Schwarzwald

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann, Freiburg, PD Dr. Bausch, Freiburg, Prof. Dr. Gläsker, Brüssel, Dr. Erlic, Zürich und Prof. Dr. Agostini, Freiburg

Die sogenannte Schwarzwaldmutation kommt in dieser Region häufig vor und ist eine der am besten untersuchten Varianten der VHL-Erkrankung. Aus diesem Grunde wird sie hier ausführlich dargestellt. Es handelt sich um alle die Personen, die die Mutation VHL c.505 T>C oder nach neuer Zählweise VHL c.292 T>C (p.Tyrosin98Histidin) tragen.

### Häufigkeit

Das Freiburger VHL-Register weist 2015 230 Träger der Mutation VHL c.505 T>C auf. Die Zahl der Patienten mit der Mutation VHL c.505 T>C liegt damit deutlich höher als die Zahl der Träger irgendeiner der vielen anderen VHL-Mutationen. Die meisten Patienten leben im Raum des Schwarzwaldes und der Rheinebene zwischen Freiburg und Offenburg. Die Patienten mit der Mutation VHL c.505 T>C sind vermutlich alle weitläufig miteinander verwandt. Es liegen aber keine Verwandtenehen vor.

### Die geographischen und historischen Bezüge des Wohngebietes

Die Tatsache, dass die Erkrankung im Schuttertal des Schwarzwaldes häufig ist, geht auf die historischen Herrschaftsgebiete zurück. Ehen wurden damals in der Regel nur innerhalb der Grenzen dieser Gebiete geschlossen. Schweighausen gehörte zum weltlichen Gebiet des Hochstifts Straßburg bzw. des Klosters

Ettenheimmünster und kam erst 1803 zu dem deutlich größeren Großherzogtum Baden. Der Ortsteil Schuttertal gehörte wie die benachbarte Gemeinde Seelbach zum Gebiet der Grafen von Geroldseck. Die gesamte Region ging erst 1819 im Großherzogtum Baden auf. Das Schuttertal war katholisch. Die meisten Familien mit VHL-Krankheit wohnten im Herrschaftsgebiet des Klosters Ettenheimmünster. Die historischen Grenzen erklären, warum im ehemaligen Gebiet der Grafen von Geroldseck bis heute nur wenige Betroffene wohnen. Zu den Dörfern dieses Gebietes gehören: Ettenheim, Ettenheimmünster, Schuttertal, Rheinhausen, Kappel, Grafenhausen, Kippenheim, Mahlberg, Ringsheim. Die Panoramakarte (Abbildung 30) zeigt, wo in diesem dünn besiedelten Gebiet des mittleren Schwarzwaldes Patienten mit dieser Mutation wohnen.

### Zusammensetzung des Patientengutes

Es sind 119 weibliche und 111 männliche Personen. Diese Personen stammen aus und wohnen in Deutschland (229) und in der Schweiz (4). Derzeit kennen wir 41 Einzelfamilien, deren genauere Verwandtschaft untereinander allerdings nicht bekannt ist. Daten von klinischen Untersuchungen eines oder mehrerer Organe liegen von 220 Personen vor. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 26 Pati-

enten gestorben. Von den 204 Lebenden war folgende Altersverteilung gegeben:

### **Altersverteilung**

Bis 10 Jahre 4 Registrierte  
10-17 Jahre 23 Registrierte  
18-30 Jahre 32 Registrierte  
31-40 Jahre 15 Registrierte  
41-50 Jahre 39 Registrierte  
51-60 Jahre 41 Registrierte  
61-70 Jahre 24 Registrierte  
> 70 Jahre 26 Registrierte

198 Personen hatten eine Augenuntersuchung, 198 Personen hatten eine Untersuchung des Gehirns und 157 Personen des Rückenmarks. 198 Personen hatten eine Bauchuntersuchung mittels CT oder MRT. Das Freiburger VHL-Register weist 2015 233 Träger der Mutation VHL c.505 T>C auf. Die Zahl der Patienten mit der Mutation VHL c.505 T>C liegt damit deutlich höher als die Zahl der Träger irgendeiner der vielen anderen VHL-Mutationen. Die meisten Patienten leben im Raum des Schwarzwaldes und der Rheinebene zwischen Freiburg und Offenburg. Die Patienten mit der Mutation VHL c.505 T>C sind vermutlich alle weitläufig miteinander verwandt. Es liegen aber keine Verwandtenehen vor.

**Retinale Angiome** wiesen 90 der untersuchten Personen auf. Alle retinale Angiome wurden behandelt, sofern sie nicht in der Nähe des Sehnervenaustrits, der Makula (Stelle des schärfsten Sehens) oder unmittelbar neben großen Gefäßen lagen. Nahezu alle Behandlungen erfolgten mit Laserkoagulation (Verödung durch Laserstrahlen). Nur bei einzelnen

größeren Netzhautangiomen war eine Kryobehandlung erforderlich. Eine Netzhautoperation erfolgte sehr selten, wenn bei fortgeschrittener Angiomatosis retinae bereits eine Netzhautablösung eingetreten war. Eine deutliche Verschlechterung des Sehvermögens ist bei diesen Patienten nur eingetreten, wenn die Patienten sich nicht an die empfohlenen Kontrolltermine gehalten haben. Erblindungen resultierten im Übrigen alle aus der Zeit vor Beginn des Freiburger Vorsorgeprojektes.

**Hämangioblastome** des Kopfes oder des Rückenmarks wiesen 81 der untersuchten Personen auf. Allerdings war nicht bei allen Personen eine Operationsnotwendigkeit gegeben und nur 32 Personen wurden operiert.

**Phäochromozytome** wiesen 92 der untersuchten Personen auf. Das Alter bei Diagnose lag zwischen 4 und 83 Jahren. Einer Phäochromozytom-Operation unterzogen sich 82 Patienten. 14 Patienten mussten sich zweimal operieren lassen, ein Patient dreimal, ein Patient viermal und ein Patient fünfmal. 54 Patienten hatten einen Tumor, 21 Patienten hatten zwei Tumore, 11 Patienten drei Tumore, 3 Patienten vier Tumore, 2 Patienten fünf Tumore und ein Patient 6 Tumore. Extraadrenale, d.h. außerhalb der Nebennieren, aber im Bauchbereich liegende Tumoren hatten 30 Patienten, 3 Patienten hatten Tumoren im Brustkorb. Ein malignes Phäochromozytom, d.h. ein Phäochromozytom mit Metastasen hatten 2 Patienten.

**Nierenkarzinome** wiesen nur 4 der untersuchten Personen auf. Ein Patient wurde dialysepflichtig durch beidseitige Nierenentfernung.

**Neuroendokrine Tumoren der Bauchspeicheldrüse** wiesen 4 der untersuchten Personen auf.

Einen **Innenohrtumor** (sogenannter Endolymphatic Scac Tumor, ELST) wurde bei einer Patientin festgestellt.

### **Die Schwarzwaldmutation außerhalb des Schwarzwaldes**

Eine große Familie mit dieser Mutation lebt im Westen des Bundesstaates Pennsylvania der USA. Es gibt Hinweise, dass ein Patient, der die Erkrankung aus dem Schwarzwald in die USA gebracht haben könnte, sich 1797 in Speyer in eine Auswandererliste eintrug. Eine Patientin mit deutschen Vorfahren lebte bis vor kurzem in der Region Batschka in Serbien.

Vermutlich wurde die Schwarzwaldmutation im Rahmen der Besiedlung dieser serbischen Region durch Deutsche in der Herrschaftszeit der österreichischen Kaiserin Maria Theresia in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts dorthin getragen. Die Patienten tragen weitgehend deutsche Nachnamen; diese sind allerdings von denen der hier zusammengefassten Personen verschieden. In Deutschland gibt es zudem einige Personen, die nicht im Schwarzwald wohnen; aber alle diese Personen stammen aus Schwarzwälder Familien.

### **Prognose**

Die Prognose der VHL-Krankheit bei Trägern der Mutation VHL c.505 T>C ist insgesamt gut. Die Freiburger Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Lebenserwartung sich nicht von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Hier gehen die Vorsorgeuntersuchungen als wesentlicher Faktor ein.



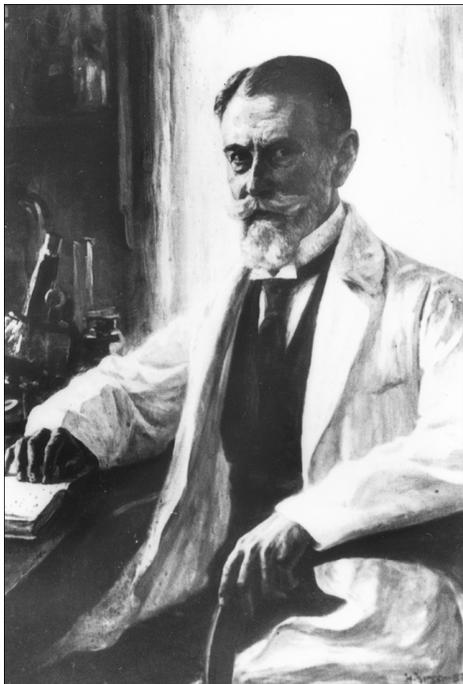
*Abbildung 30:  
Panoramakarte mit Wohnorten der Patienten mit der sog. Schwarzwaldmutation*

## 9. Eugen von Hippel und Arvid Lindau

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Neumann, Freiburg

Die ersten Beschreibungen der von Hippel-Lindau-Erkrankung stammen aus der Mitte des 19. Jahrhunderts. Mit Sicherheit ist die Erkrankung jedoch viel älter. Somit sind die „Namens-Patrone“ der von Hippel-Lindau-Erkrankung nicht die Entdecker der Erkrankung, aber wichtige Forscher. Eugen von Hippel (Abbildung 31) war Augenarzt in Heidelberg und Göttingen und beschrieb die Befunde der Netzhaut in Vorträgen und Aufsätzen zwischen 1893 und 1911. Arvid Lindau (Abbildung 32) war Pathologe in Lund,

Schweden, und beschrieb 1926 in einer umfangreichen Schrift die zystischen Kleinhirnveränderungen an einer großen Zahl von Patienten. Sein Werk enthält die erste systematische Sammlung auch aller anderen veröffentlichten Patienten. Seine Arbeit weist auf die Gemeinsamkeiten der Veränderungen von Netzhaut und Kleinhirntumoren hin, und er erwähnt Veränderungen in den Bauchorganen und beschreibt Erkrankungen bei Verwandten.



*Abbildung 31:  
Eugen von Hippel*



*Abbildung 32:  
Arvid Lindau mit seiner Frau*

## 10. Hilfe bei der Krankheitsbewältigung und Lebensplanung

PD Dr. Schumacher, Münster

Eine VHL-Erkrankung verletzt Menschen nicht nur körperlich, sondern immer in ihrer Gesamtheit. Oft sind Vorstellungen von Ausgeliefertsein mit dieser Erkrankung assoziiert. So ist es nicht verwunderlich, dass die Diagnoseeröffnung für den betroffenen Patienten einem Schock gleichkommt.

Dieses Erleben kommt sicher auch dem nahe, was der Soziologe Nikolaus Gerdes über die Mitteilung der Krebsdiagnose sagt, es sei ein „unfreiwilliger Sturz aus der normalen Wirklichkeit“. Durch die Krise einer bedrohlichen Erkrankung ist der Patient nicht mehr der bis dahin selbstverständlichen Wirklichkeit teilhaftig. In der Regel leben wir mit unseren Gedanken weit in die Zukunft voraus, handeln wir so, als ob das Leben ewig weitergeht. Mit der Diagnose bricht Unbeherrschbares, Nicht-Planbares ins Zentrum der Existenz. Einem Patienten wird auf diese Weise nahegebracht, dass sein Leben eben nicht immer so weitergehen wird wie bisher, die Zukunft des Lebens ist nicht mehr so einfach planbar, berechenbar. Eine solche Erkrankung stellt eine menschliche Extremsituation dar, die Erkrankte und ihre nächste Umgebung bewältigen müssen. Patienten werden durch die Diagnose plötzlich und direkt mit ihrer Krankheit konfrontiert. Der Verlauf der VHL-Erkrankung ist im individuellen Fall schwer bestimmbar. Angst vor dem Ausbruch der VHL-Erkrankung,

vor der Behandlung oder eben auch das Warten bis Tumore wachsen, so dass dann eine Behandlung erfolgen kann - das alles hält die Patienten in einer nahezu immerwährenden Spannung. Dazu kommen dann aber auch Zweifel an der Richtigkeit der Entscheidungen, der eigenen wie auch der ärztlichen.

Die somatischen, sozialen und auch seelischen Folgen der Erkrankung und der Therapie sind für die meisten Patienten nicht in der ganzen Tragweite überschaubar und entziehen sich zumindest teilweise ihrem Einfluss. So muss z.B. ein Patient u.U. nicht nur einer eingreifenden Operation zustimmen. Er muss danach gegebenenfalls sich auch auf Geheiß der Ärzte damit einverstanden zeigen, durch die ihm als notwendig beschriebenen Kontrolluntersuchungen immer wieder ans Krankenhaus angebunden zu sein. In einer solchen Situation fühlen sich Menschen oft zurückgeworfen auf die Stufe von Abhängigkeit, Hilflosigkeit und Ohnmacht - und das alles kann besonders viel Angst auslösen.

### **Psychische Reaktionen**

So sind auch als häufigste und typische Gefühle im Zusammenhang mit einer solchen Erkrankung vor allem depressive Symptome und Ängste zu nennen. Diese Reaktionen treten auch in maskierter Form auf: als Abkapselung von der Umwelt, Verleugnung von Problemen, ja so-

gar Verleugnung der Krankheit, als Regression, ein Zurückfallen auf kindliche Verhaltensmuster, stark Ich-bezogenes Verhalten oder auch als Aggression gegenüber Familie und Behandlern. Gerade für Patienten mit hereditären Erkrankungen gilt, dass diese Erkrankung auch die Familienplanung und persönliche Intimsphäre berührt und bedroht, Unsicherheit begleitet die Patienten auf ihrem Weg durch Krankheit und Therapie.

All diese Gefühle schwanken meist im Verlauf von Krankheit und Behandlung, sind je nach Phase mal stärker oder schwächer ausgeprägt und zeigen sich auch mit unterschiedlichen Gesichtern. Am Anfang steht zumeist der Schock, das Gefühl "als würde einem der Boden weggezogen", oder wie eine Frau einmal formulierte „mit der Diagnose, da blieb die Uhr stehen.“ Es dauert meist eine Weile bis die Krankheit als Teil der eigenen Realität begriffen werden kann. Viele Patienten kommen im Lauf ihrer Erkrankung an einen Punkt, wo sie meinen, einfach nicht mehr weiter zu können, sei es, dass die Nebenwirkungen der Behandlung überhand nehmen, die Schmerzen nicht besser zu werden scheinen oder auch die immer wiederkehrenden Routineuntersuchungen auf einmal nicht mehr aushaltbar erscheinen. Dazu stellen sich die Fragen, ob sich all diese Maßnahmen denn auch lohnen, eine Garantie auf Heilung wird einem in der Klinik ja nicht gegeben. Auf der anderen Seite hat man aber in dieser Zeit der Behandlung mit Recht das Gefühl, es wird aktiv etwas gegen die Krankheit getan, die Tumorzellen werden bekämpft.

Mit dem Abschluss einer Therapie können wieder neue Ängste auftauchen: Man verlässt nun die Klinik, die trotz aller unschöner Begleiterscheinungen ja auch einen gewissen Schutzraum darstellte. Die Therapie wird zu diesem Zeitpunkt für beendet erklärt, ohne dass man weiß, wie die Krankheit sich weiter bemerkbar machen wird. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung begleitet die Patienten für lange Zeit. Am meisten ist die Angst wohl vor einer anstehenden Kontrolluntersuchung zu spüren. Diese Untersuchungen sind oft lästig und gefürchtet, aber auch notwendig, um den Gesundheitsstatus zu kontrollieren.

Auch beim Aufbauen und Aufrechterhalten eines Lebensalltags merken Patienten, dass diese Aufgabe Schwierigkeiten mit sich bringen kann. Während der Behandlungszeit hat sich unter Umständen auch in der Familie und im Beruf manches verändert. Angehörige und Kollegen haben längere Zeit ohne einen auskommen müssen, haben neue Rollen übernommen. Jetzt sollten die Aufgaben und Verantwortlichkeiten wieder neu verteilt werden. Dabei kann man noch nicht so recht abschätzen, wie viel man sich eigentlich zumuten kann und soll.

Der Weg „zurück zum Leben“ erschließt sich manchen Patienten im Rahmen einer psychologischen Begleitung. Aber nur aufgrund der Diagnose VHL besteht noch keine Indikation für eine psychologische Behandlung. Selbsthilfegruppen und Beratungsstellen sind eine wichtige Anlaufstelle für Patienten. Hier finden sie zum einen Informationen, auch einen

Überblick über das vorhandene Aufklärungsmaterial. Darüber hinaus erleben

### **Typische Bewältigungswege**

Natürlich liegt die Frage nahe, welche Verhaltensweisen einen günstigen Einfluss auf die Verarbeitung einer Erkrankung haben. Ziel der Krankheitsbewältigung soll - allgemein gesagt - ein verbessertes Zurechtkommen mit der Krankheit und ihren Folgen sein. Solche Zielvorgaben können aber natürlich bei Patienten, Angehörigen und Behandlern durchaus unterschiedlich definiert werden. Während ein Arzt z.B. hohe Compliance (also die Mitarbeit bei der Therapie) als erstrebenswertes Ziel ansieht, kann für den Patienten die Wiedergewinnung seines Wohlbefindens an erster Stelle stehen. Der Ehepartner setzt vielleicht wieder andere Maßstäbe, bspw. die Aufrechterhaltung der sozialen Beziehungen.

Die psychoonkologische Forschung hat in vielen Studien die unterschiedlichen Verarbeitungsstrategien von Patienten (Coping) untersucht. Krankheitsbewältigung wird wie folgt definiert: ein summarisches Konzept für alle Verhaltensweisen, die die Auseinandersetzung mit der Erkrankung deutlich machen, z.B. Informationssuche, aktives Kämpfen, Selbstermutigung, Abwehr, Verdrängen, Resignation, Darüber Sprechen, soziale Vergleichsprozesse, usw. Gutes Coping setzt aktives Verhalten des Patienten voraus, verbunden mit der Fähigkeit, soziale und emotionale Ressourcen zu mobilisieren, d.h. sich vom Umfeld Unterstützung zu holen. Eine realistische Einschätzung der Problemsituation trägt ebenso zur geeigneten Anpassung bei,

viele Patienten den Austausch mit anderen Betroffenen als hilfreich.

wie ein Akzeptieren unveränderlicher Bedingungen. Phasenbezogen kann auch Verleugnen oder Ablenken entlastend wirken. Eher ungeeignet ist passives Coping im Sinn von Resignation, Aufgeben, Hoffnungslosigkeit, sozialem Isolieren, Grübeln und Selbstanklage.

Ein wichtiges Ergebnis der Forschung ist dies: Patienten, denen eine große Bandbreite an unterschiedlichen Bewältigungsstrategien zur Verfügung steht, können flexibel auf die unterschiedlichen Herausforderungen und Wechselfälle im Krankheitsverlauf reagieren.

Die Wirksamkeit einzelner Verarbeitungswege ist nicht per se zu bestimmen, sondern hängt sehr stark von Verlauf und Stadium der Krankheit ab. Wann Patienten welche Copingstrategie einsetzen, ist sowohl von psychischen Variablen wie auch von situativen Faktoren abhängig. Denn so wie ein Mensch seine Krankheit versteht und deutet, so wird er auch mit den krankheitsbedingten Veränderungen und Bedrohungen seines Körpers, seines Alltags und seiner sozialen Beziehungen umgehen.

Im Zusammenhang mit einer schweren Krankheit erfahren Menschen oft ein Gefühl des Verlusts der persönlichen Kontrolle über ihr eigenes Leben, nicht zuletzt durch die zahlreichen medizinischen Maßnahmen, denen sie sich unterziehen müssen. Es ist darum wichtig, neue Kraftquellen zu finden, das persönliche

Selbstwertgefühl wieder zu stärken und so zu einer subjektiv befriedigenden Lebensqualität zu gelangen - trotz oder gerade auch mit der Krankheitserfahrung. Die persönliche Lebensqualität eines Menschen ist nun etwas sehr individuelles. Die Lebensqualität hat viele unterschiedliche Facetten: Die körperliche Verfassung, das seelische Befinden und die Gestaltung der sozialen Beziehungen gehören dabei zu den wichtigsten Komponenten. Auch die Funktionsfähigkeit im Alltag, aber zum Beispiel auch die spirituelle Komponente gehört zu diesem Konzept.

Der Gestalttherapeut Hilarion Petzold hat den Begriff der sog. Identitätsstiftenden Säulen geprägt: die 5 Säulen der Identität sind in seinem Konzept der Integrativen Psychotherapie Körper, soziales Netz, Arbeit & Leistung, materielle Sicherheit und Spiritualität.

Um eine solche andauernde Krise wie die VHL-Erkrankung bewältigen zu können, kann es helfen, für sich selbst Bausteine dieser 5 Säulen zu identifizieren. Manchmal ist einer dieser Bausteine nicht so im Leben ausgeprägt wie man es bräuchte – dann heißt es improvisieren, vielleicht verstärkt auf andere Kraftquellen bauen und schauen, ob man einen Ausgleich finden kann. Dann gilt es auch, eigene bewährte Ressourcen zu finden und zu aktivieren. Aufgabe ist es, das eigene Leben trotz Krankheit anzunehmen und zu gestalten und nicht wie das Kaninchen vor der Schlange zu sitzen und auf eine Verschlechterung zu warten, die ja u.U. nicht oder noch sehr lange nicht eintritt. In meiner Arbeit mit

Krebspatienten berichten mir immer wieder Patienten spontan Beispiele für einen Gewinn an Lebensqualität durch die Krankheitserfahrung. Zentrale Themen sind hierbei die Veränderung der Prioritäten und Wertigkeiten im Alltag, die Entdeckung neuer Lebensperspektiven, das bewusstere Wahrnehmen der "kleinen Freuden" und ganz allgemein ein intensiveres Lebensgefühl. Ein solcher Krankheitsgewinn erleichtert den betroffenen Patienten die Auseinandersetzung mit Krankheit und Therapie und ermöglicht somit auch ein Akzeptieren der Krankheitssituation.

Die Psychologie bezeichnet diese seelische Widerstandskraft, die hilft, Krisen zu meistern, als Resilienz. Resiliente Menschen klammern sich nicht an Ideen, nicht an Dinge, die ihnen Schmerz bereiten. Sie wissen, dass sich nichts im Leben festhalten lässt, sie geben sich nicht die Schuld für Niederlagen und betrachten eine schwierige Situation als Herausforderung. Diese Menschen bemühen sich um ein neues Gleichgewicht, finden es zuweilen und wenn es ihnen wieder entgleitet, geben sie trotzdem nicht auf. Zusammenfassend kann man zur Frage der Krankheitsbewältigung letztlich sagen: Es lässt sich kein allgemein gültiges Rezept für erfolgreiche Krankheitsverarbeitung erstellen. Die unterschiedlichen Ansätze laufen meist auf eine Unterscheidung zweier Grundeinstellungen hinaus: entweder Kämpfen oder Aufgeben. Viele Untersuchungen zeigen, dass Patienten, die aktive Bewältigungsstile einsetzen, ihre Krankheit besser verarbeiten können.

Ich möchte hier aber auch eine Warnung anbringen. Man kann die Bewältigung einer solchen Erkrankung nicht so einfach "managen". Ich erlebe es oft, dass Patienten zugesprochen wird: Du musst jetzt kämpfen, wenn Du den Willen zu kämpfen hast, dann schaffst Du es. So berechtigt ein solcher Ausspruch auch erscheinen mag, zeugt er doch vor allem auch von der Hilflosigkeit der Umgebung. Wenn der Patient es nun aber nicht schafft, wenn die Krankheit fortschreitet, fühlt sich ein solcher Patient u.U. allein gelassen, vielleicht sogar mit Gefühlen von Schuld und Versagen, da er angeblich nicht gut genug gekämpft hat. Und dies sind sicher keine hilfreichen Gefühle im Umgang mit der Erkrankung.

Solche Appelle an den Kampfgeist der Patienten, der Versuch, dem Patienten Mut zuzusprechen und ihm den Rücken zu stärken, sollten nicht zu einem völligen Ausblenden von Leid und der Auseinandersetzung mit Angst und Trauer führen. Alle Menschen, die mit Tumorpatienten zu tun haben (ob Behandler oder Angehörige), werden im Umgang mit den Patienten auch immer wieder mit der eigenen Angst konfrontiert, mit dem eigenen Heilungsanspruch. So sollte man sich manchmal fragen, ob die Betonung des kämpferischen Umgangs mit der Krankheit nicht auch der Abwehr eigener Unsicherheiten und Ohnmacht dient.

So wenig es für die Patienten ein eindeutiges Rezept für eine gute Krankheitsbewältigung gibt, so wenig gibt es auch für die Angehörigen ein eindeutiges Modell des guten, richtigen Umgangs mit dem

Patienten. Im Umgang mit den Patienten hat sich bewährt, wenn man ihnen durch ein tolerantes, gelassenes Verhalten Verständnis für ihre Lage signalisiert und ihnen immer wieder Angebote zum Gespräch macht, sie durchaus auch auf mögliche Ängste anspricht, ohne sie dabei zu sehr zu etwas zu drängen. Dies ist natürlich oft leichter gesagt als getan. Und so gilt eben auch, dass die Angehörigen in der Regel zwar nicht erkrankt, aber auch von der Erkrankung betroffen sind. Auch für sie kann es im Lauf der Zeit wichtig sein, sich Unterstützung zu holen, sei es in einer Beratungsstelle oder durch eine psychosoziale Begleitung.

Man muss berücksichtigen, dass Krankheitsverarbeitung kein geradlinig verlaufender Prozess ist, sondern ein vielen individuellen Einflussgrößen unterworfenen Geschehen. Scheinbar gegensätzliche Gefühle und Gedanken stehen im Erleben der Patienten oft eng beieinander. Die individuelle Auseinandersetzung mit der Erkrankung ist meist von Ambivalenz (das Nebeneinander von gegensätzlichen Gefühlen, Gedanken und Wünschen) geprägt: sich sowohl offen mit der Krankheit und deren Folgen auseinandersetzen, wie auch die Krankheit ablehnen, sie verdrängen, wegschieben wollen. Eine solche Ambivalenz ist aber angesichts der Komplexität des Krankheitsgeschehens durchaus verständlich. Für Patienten wie auch für Angehörige ist es wichtig, sich selbst Zeit zu geben und den eigenen Weg im Umgang mit der Erkrankung zu finden.

## 11. Autorenverzeichnis

### **Prof. Dr. Hansjürgen Agostini**

Universitätsklinik Freiburg  
Augenklinik  
Kilianstraße 5 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2704046 · Fax: 0761-2704174  
[hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de](mailto:hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de)

### **Dr. Zoran Erlic**

Universitätsspital Zürich  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Rämistrasse 100 · CH-8091 Zürich  
Tel.: 044-2551111  
[zoranerlic@yahoo.it](mailto:zoranerlic@yahoo.it)

### **PD Dr. Birke Bausch**

Universitätsklinik Freiburg  
Klinik für Innere Medizin II  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-27034010  
[birke.bausch@uniklinik-freiburg.de](mailto:birke.bausch@uniklinik-freiburg.de)

### **PD. Dr. Christian Fottner**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsmedizin der  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
Langenbeckstr. 1 · 55131 Mainz  
Tel.: 06131 177260 · Fax: 06131 175608  
[christian.fottner@unimedizin-mainz.de](mailto:christian.fottner@unimedizin-mainz.de)

### **Prof. Dr. Carsten Bödeker**

HELIOS Hanseklinikum Stralsund GmbH  
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie  
Große Parower Straße 47 · 18435 Stralsund  
Tel.: 03831-352400 · Fax: 03831-352405  
[carsten-christof.boedeker@helios-kliniken.de](mailto:carsten-christof.boedeker@helios-kliniken.de)

### **Prof. Dr. Sven Gläser**

Kliniekhoofd Neurochirurgie  
Universitair Ziekenhuis Brussel  
Laarbeeklaan 101 · B-1090 Brussel  
Tel.: 0032-2477-5514 · Fax: 0032-2477-5570  
[sven.glaesker@uzbrussel.be](mailto:sven.glaesker@uzbrussel.be)

### **Prof. Dr. Hiltrud Brauch**

Dr. Margarete Fischer-Bosch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Auerbachstraße 112 · 70376 Stuttgart,  
Tel.: 0711-81013705 · Fax: 0711-859295  
[hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de](mailto:hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de)

### **PD Dr. Klaus-Martin Kreusel**

Augenzentrum DRK-Kliniken Westend  
Spandauer Damm 130 · 14050 Berlin  
Tel.: 030-30354505  
[k.kreusel@drk-kliniken-westend.de](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

### **Prof. Dr. Jochen Decker**

Praxis Humangenetik Freiburg  
Heinrich-von-Stephan-Str. 5, 79100 Freiburg  
Tel.: 0761-8964540 · Fax: 0761-8964549  
[JDecker@humangenetik-freiburg.de](mailto:JDecker@humangenetik-freiburg.de)

### **Dr. Christian Leiber**

Urologische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-2702401 · Fax: 0761-2702878  
[christian.leiber@uniklinik-freiburg.de](mailto:christian.leiber@uniklinik-freiburg.de)

**Dr. Christoph Löffler**

Universitätsklinikum Freiburg  
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Killianstraße 5 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-27042010 · Fax: 0761-27040750  
[christoph.loeffler@uniklinik-freiburg.de](mailto:christoph.loeffler@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Juri Ruf**

Universitätsklinikum Freiburg  
Klinik für Nuklearmedizin  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-27039990 · Fax: 0761-27039300  
[juri.ruf@uniklinik-freiburg.de](mailto:juri.ruf@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Dr. Karl-Heinrich Link**

Asklepios Paulinen Klinik, Chirurg. Zentrum  
Geisenheimer Str. 10 · 65197 Wiesbaden  
Tel.: 0611-8472431 · Fax: 0611-8472459  
[chirurgie.wiesbaden@asklepios.com](mailto:chirurgie.wiesbaden@asklepios.com)

**Dr. Maximilian Frederik Russe**

Universitätsklinikum Freiburg  
Klinik für Radiologie  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-27038020  
[maximilian.russe@uniklinik-freiburg.de](mailto:maximilian.russe@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Andreas H. Mahnken**

Universitätsklinikum Marburg  
Klinik für Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie  
Baldingerstrasse · 35043 Marburg  
Tel.: 06421-5866231 · Fax: 06421-5868959  
[mahnken@med.uni-marburg.de](mailto:mahnken@med.uni-marburg.de)

**PD Dr. Andrea Schumacher**

Dipl.-Psychologin, Psych. Psychotherapeutin  
Medizinische Klinik A  
Universitätsklinikum Münster  
48129 Münster  
Tel.: 0251-8347601  
[Andrea.Schumacher@ukmuenster.de](mailto:Andrea.Schumacher@ukmuenster.de)

**Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hartmut P.H. Neumann**

Universitätsklinik Freiburg  
Medizinische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Privat: Sonnhalde 76 · 79104 Freiburg  
Tel.: 0173-3050398  
[hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Walter Stummer**

Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Neurochirurgie  
Albert-Schweitzer-Campus A1  
48149 Münster  
Tel.: 0251-8347472 · Fax: 0251-8347479  
[Walter.Stummer@ukmuenster.de](mailto:Walter.Stummer@ukmuenster.de)

**PD. Dr. Frederik Roos**

Universitätsklinikum Frankfurt  
Klinik für Urologie  
Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt/Main  
Tel.: 069-63015352 · Fax: 069-63016464  
[Frederik.Roos@kgu.de](mailto:Frederik.Roos@kgu.de)

**Prof. Dr. Joachim W. Thüroff**

Universitätsmedizin Mannheim  
Klinik für Urologie  
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 · 68167 Mannheim  
Tel.: 0621-3833398 · Fax: 0621-3832184  
[joachim.thueroff@umm.de](mailto:joachim.thueroff@umm.de)

**Dr. Miriam van Buiren**

Universitätsklinikum Freiburg  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Mathildenstrasse 1 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-27046140 · Fax: 0761-27046160  
[miriam.buiren@uniklinik-freiburg.de](mailto:miriam.buiren@uniklinik-freiburg.de)

**Prof. Dr. Dr. h.c. Martin K. Walz**

Kliniken Essen-Mitte  
Klinik für Chirurgie und Zentrum für Minimal  
Invasive Chirurgie  
Henricistr. 92 · 45136 Essen  
Tel.: 0201-17426001 · Fax: 0201-17426000  
[chirurgie@kliniken-essen-mitte.de](mailto:chirurgie@kliniken-essen-mitte.de)

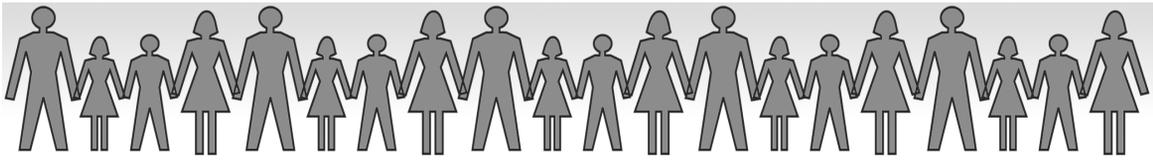
**Dr. Johannes Weber**

Kantonsspital St. Gallen  
Neuroradiologie und Interventionelle Neuro-  
radiologie  
Rorschacher Str. 95 · CH-9007 St.Gallen  
Tel.: 0041-71-4942186  
Fax: 0041-714942885  
[johannes.weber@kssg.ch](mailto:johannes.weber@kssg.ch)

**Dr. Stefan Zschiechrich**

Medizinische Klinik  
Hugstetter Straße 55 · 79106 Freiburg  
Tel.: 0761-27034140 · Fax: 0761-27034140  
[stefan.zschiechrich@uniklinik-freiburg.de](mailto:stefan.zschiechrich@uniklinik-freiburg.de)





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

## **II. Soziale Themen und VHL-Selbsthilfe**

Wir sind Mitglied:





## 12. Versicherungen

Artikel aus dem VHL-Rundbrief Mai 2004, ergänzt und aktualisiert im März 2015 durch Herrn Borner, Referatsleiter Recht und Sozialpolitik, BAG SELBSTHILFE, Düsseldorf

### Gesundheitsprüfung

Je nach Versicherungstyp werden mit dem Antrag mehr oder weniger Fragen zum Gesundheitszustand gestellt. Ein Gentest wird grundsätzlich nicht verlangt. Es darf auch nicht auf die Ergebnisse von etwaigen Genuntersuchungen zurückgegriffen werden (Ausnahmen sind nach dem Gesetz nur vorgesehen bei Versicherungssummen von über 300.000 Euro oder einer jährlichen Rentenleistung von mehr als 30.000 Euro). Allerdings müssen die Angaben zum Gesundheitszustand richtig und vollständig sein. Wird ausdrücklich nach dem Vorliegen einer (Vor-)Erkrankung gefragt, ist diese auch anzugeben. Sollten in einem Versicherungsvertrag nicht korrekte Angaben gemacht worden sein, hat der Versicherte das Recht, den Versicherungsvertrag zu kündigen, von ihm zurückzutreten oder ihn gegebenenfalls (wenn dies die Vertragsbedingungen so ermöglichen) einseitig zu ändern (z.B. einen Risikozuschlag zu erheben). Wird der Vertrag gekündigt oder wegen arglistiger Täuschung angefochten, besteht dann zum einen kein Versicherungsschutz, wenn etwas passiert und zum anderen werden in der Regel auch die Beiträge nicht zurückerstattet. Um sich abzusichern wird empfohlen, im Versicherungsvertrag einen Ansprechpartner zu nennen, der zu gesundheitlichen Fragen des Versicherers fachmännisch Stellung nehmen

kann, etwa den Hausarzt. So kann man zumindest teilweise die Verantwortung für die Richtigkeit der Angaben (einschließlich der entsprechenden Beweislast im Streitfall) auf den Versicherer verlagern. In der Regel verlangen die Versicherungsunternehmen ohnehin die Zustimmung, dass sie bei Ärzten, Krankenhäusern oder auch Krankenkassen Informationen einholen dürfen.

Gerade bei einer Berufsunfähigkeitsversicherung wird empfohlen, zunächst mehrere Probeanträge (ohne Angabe des vollständigen Namens) zu stellen, indem das Antragsformular deutlich als „Probeantrag“ gekennzeichnet wird. Aus den verschiedenen Angeboten kann dann das Beste ausgewählt werden und es verhindert im Falle einer Ablehnung negative Folgen bei einem neuerlichen Antrag.

### Krankenversicherung

Als Pflichtversicherung unterliegt die Aufnahme in der gesetzlichen Krankenversicherung keiner Gesundheitsprüfung. Zusätzlich besteht die Möglichkeit zum freiwilligen Abschluss einer Krankenergänzungsversicherung (Brille, Zahnersatz, etc.), die einer vereinfachten Gesundheitsüberprüfung unterliegt. Beim Abschluss einer Krankenzusatzversicherung (Chefbehandlung, Einzelzimmer, etc.) ist meist eine umfangreiche Gesundheitsprüfung fällig. Gleiches gilt für

eine private Krankenversicherung. Anders als die gesetzlichen Krankenkassen können sie aufgrund der allgemein geltenden Vertragsfreiheit selbst entscheiden, mit wem und unter welchen Voraussetzungen sie Krankenversicherungsverträge abschließen. Aus diesem Grunde ist es für Personen mit Behinderungen oder chronischen Erkrankungen meist schwierig, - wenn überhaupt - einen günstigen privaten Krankenversicherungsschutz zu erreichen.

Eine Sonderstellung nehmen Beamte ein. Für Beamte lohnt sich der Abschluss einer privaten Krankenversicherung, zumal die staatliche Beihilfe auch im Pensionsalter erhalten bleibt. Denn Personen, die gerade verbeamtet wurden, können von einer privaten Versicherung ohne oder mit begrenztem Risikoaufschlag (max. 30 Prozent) aufgenommen werden, wenn sie innerhalb von sechs Monaten einen Aufnahmeantrag stellen. Dies gilt allerdings nur für private Versicherungsunternehmen, die der sog. „Öffnungsaktion der PKV für Beamte und ihre Angehörigen“ beigetreten sind. Nähere Informationen finden sich auf der Internetseite [www.pkv.de](http://www.pkv.de).

### **Erwerbsunfähigkeitsrente**

Der Begriff „Berufsunfähigkeitsrente“ ist zum 01.01.2001 entfallen, sowohl die ehemalige „Berufsunfähigkeits-“ wie die „Erwerbsunfähigkeitsrente“ sind seit diesem Zeitpunkt entfallen und wurden ersetzt durch die "Renten wegen voller und teilweiser Erwerbsminderung". Erstere entspricht der früheren Erwerbsunfähigkeitsrente, letztere der früheren Berufsunfähigkeitsrente. Die Berufsunfähig-

keitsrente wird nur noch an Bestandsrentner gezahlt.

Erwerbsminderungsrente erhält, wer als Versicherter

- 1) die Regelaltersgrenze noch nicht erreicht hat,
- 2) teilweise bzw. voll erwerbsgemindert ist,
- 3) in den letzten fünf Jahren vor Eintritt der Erwerbsminderung drei Jahre Pflichtbeiträge für eine versicherte Beschäftigung oder Tätigkeit eingezahlt hat und
- 4) vor Eintritt der Erwerbsminderung die allgemeine Wartezeit von fünf Jahren erfüllt hat.

Kann eine Person im Rahmen einer 5-Tage-Woche weniger als 3 Stunden täglich arbeiten, erhält sie die volle Erwerbsminderungsrente. Kann sie zwischen 3 und 6 Stunden täglich arbeiten, wird von einer teilweisen Erwerbsminderung ausgegangen und sie erhält die halbe Erwerbsminderungsrente. Empfänger einer halben Erwerbsminderungsrente, die arbeitslos sind, weil kein Teilzeit-Arbeitsplatz zur Verfügung steht, erhalten unter Umständen die volle Erwerbsminderungsrente. Kann noch mehr als 6 Stunden täglich gearbeitet werden, besteht kein Anspruch.

Die Höhe der Erwerbsminderungsrente errechnet sich – wie bei anderen Rentenarten - anhand der bis zum Renteneintritt eingezahlten Beiträge sowie zurückgelegten rentenrechtlichen Zeiten. Da gerade diejenigen, bei denen bereits in jungen Jahren eine Erwerbsminderung eintritt, wegen fehlender Beitragsjahre eine nur sehr geringe Rente erhalten würden, werden sie bei der Rentenbe-

rechnung so gestellt, als seien sie vom Eintritt der Erwerbsminderung bis zur Vollendung des 62. Lebensjahres beitragspflichtig beschäftigt gewesen. Da die Regelaltersgrenzen inzwischen stufenweise auf 67 Jahre angehoben werden, werden Renten wegen teilweiser oder voller Erwerbsminderung künftig bis zum Erreichen der jeweiligen neuen Regelaltersgrenze geleistet.

Bei Erwerbsminderung vor der jeweils maßgeblichen Altersgrenze wird die Rente um einen Rentenabschlag gekürzt. Er beträgt für jeden Monat des früheren Rentenbezugs 0,3 Prozent, maximal 10,8 Prozent.

Erwerbsminderungsrenten werden nur noch als Zeitrenten (Befristung 3 Jahre) gewährt. Sie können wiederholt werden. Leistungen werden ab dem siebten Monat der Erwerbsminderung gezahlt.

### **Private Berufsunfähigkeitsversicherung**

Um die Lücke zwischen der Erwerbsminderungsrente und dem bisher erzielten Einkommen zu schließen, bieten Versicherungen private Berufsunfähigkeitsversicherungen an. Die BU-Versicherung unterliegt in der Regel einer sehr gründlichen Gesundheitsprüfung.

Für VHL-Betroffene, die bereits Tumoren entwickelt haben, ist der Abschluss einer privaten Berufsunfähigkeitsversicherung ziemlich aussichtslos, da die Versicherer sie mit großer Wahrscheinlichkeit ablehnen werden. Als besonders kritisch ist die Zeit anzusehen, in der es auch noch keine Ansprüche aus der gesetzlichen Erwerbsminderungsrente gibt, da noch keine 5 Jahre Beiträge in die gesetzliche

Rentenversicherung eingezahlt wurden. Hier sollten Eltern überlegen, ob sie nicht frühzeitig einen Sparplan aufstellen, um im Falle einer Erwerbsminderung ein kleines finanzielles Polster geschaffen zu haben.

Für junge VHL-Betroffene (ab dem 15. Lebensjahr), die noch keine Tumoren entwickelt haben, bieten verschiedene Versicherungsgesellschaften eine Erwerbsunfähigkeitsversicherung an, die jedoch auch einer Gesundheitsprüfung unterliegt. Nach Abschluss der Berufsausbildung kann diese Erwerbsunfähigkeitsversicherung ohne Gesundheitsprüfung zu gleichen Bedingungen in eine Berufsunfähigkeitsversicherung umgewandelt werden.

### **Private Unfallversicherung**

Ob eine private Unfallversicherung sinnvoll ist, muss jeder individuell für sich entscheiden. Hinzuweisen ist, dass von ihr in der Regel nur Unfälle, nicht aber (absehbare) Krankheitsentwicklungen erfasst werden. Hinzu kommt, dass in vielen Bereichen (insbesondere am Arbeitsplatz bei Arbeitsunfällen oder Berufskrankheiten) meistens auch der gesetzliche Unfallversicherungsschutz greift. Da aber die von ihr geleisteten Verletztenrenten und sonstigen Entschädigungen oft nur teilweise den tatsächlichen Bedarf im Invaliditätsfall kompensieren, kann es für manchen überlegenswert sein, sich zusätzlich privat abzusichern. Auch hier gilt natürlich, dass die Höhe der Versicherungsleistung abhängig ist von den zuvor gezahlten Beiträgen.

Und insoweit kann es für manchen durchaus empfehlenswert sein, wenn er

eine Versicherung abschließt, die eine lebenslange, monatlich gezahlte Unfallrente garantiert. Wichtig ist dabei, dass man sich vorab die Vertragsbedingungen genau durchliest und sich informiert, unter welchen Voraussetzungen (z.B. Grad der Behinderung) Versicherungsleistungen erbracht werden.

### **Pflegezusatzversicherung**

Der Abschluss einer solchen Pflegezusatz- bzw. Pfl egetagesgeldversicherung kann durchaus sinnvoll sein, wobei in der Regel Fragen zum Gesundheitszustand gestellt werden. Diese Pflegezusatzversicherung deckt die Lücke zwischen den Leistungen der gesetzlichen Pflegeversicherung und den tatsächlichen anfallenden Kosten. Seit 2013 wird die ergänzende Pflegezusatzversicherung staatlich gefördert, d.h. im Falle einer bestimmten monatlichen Mindestbeitrags werden die entsprechenden Verträge staatlich subventioniert (ähnlich wie bei der sog. Ruster-Rente). Da nicht alle Versicherungsunternehmen diese Form der Versicherung anbieten, muss man sich vorab informieren, ob ein entsprechendes Angebot überhaupt besteht. Von Vorteil ist vor allem, dass bei der geförderten Pflegeversicherung keine Gesundheitsprüfung stattfindet und dementsprechend auch keine Risikozuschläge bei Vorerkrankungen anfallen. Voraussetzung für eine Inanspruchnahme ist, dass der Versicherte das 18. Lebensjahr vollendet hat und gesetzlich pflegeversichert ist.

### **Lebensversicherungen**

Die kapitalbildende Lebensversicherung ist in Deutschland die klassische Form

der privaten Alterssicherung. Hierbei wird der Großteil des monatlichen Beitrages zur Kapitalbildung verwendet und lediglich ein kleiner Teil für den vorzeitigen Todesfall zurück behalten. Die kapitalbildende Lebensversicherung ist grundsätzlich immer mit einer Gesundheitsprüfung verbunden, so dass VHL-Betroffene, die bereits Tumore entwickelt haben, normalerweise nicht aufgenommen werden.

Als Alternative kann eine Risikolebensversicherung in Betracht kommen, die aber nur im Todesfall der versicherten Person zur Auszahlung kommt. Hier erhält die vereinbarte Summe dann an die im Vertrag begünstigte Person. Hier gibt es mittlerweile Anbieter, die diese auch ohne Gesundheitsprüfung anbieten. Bedingung ist jedoch regelmäßig eine mehrjährige Anwartschaft, um Leistungen zu erhalten. Überdies ist die Versicherungssumme ist jedoch meist deutlich beschränkt. Andere Versicherer bieten sie deshalb auch als Sterbeversicherung an, die im Wesentlichen die Kosten der Beerdigung abdecken.

### **Rentenversicherung**

Jeder Arbeitnehmer (außer Beamte) muss Beiträge in die gesetzliche Rentenversicherung einzahlen und bezieht Leistungen daraus, wenn er das Rentenalter erreicht. Die Höhe der Rente ergibt sich aus der Dauer und der Höhe der Beitragszahlungen. Von der zuständigen Versicherungsanstalt (Deutsche Rentenversicherung) können Informationen über die Höhe der zu erwartenden Rente und über eventuell bestehende Fehlzeiten erfragt werden. In bestimmten Fällen besteht die Möglichkeit, die Fehlzeiten

durch eine nachträgliche freiwillige Beitragszahlung auszugleichen. Diese Möglichkeit sollte insbesondere dann überprüft werden, wenn der VHL-Betroffene erst seit kurzem und / oder sehr geringe Beiträge entrichtet hat und eine Erwerbsminderung zu befürchten ist.

Neben der gesetzlichen Rentenversicherung kann auch jeder eine private Rentenversicherung abschließen. Diese ist grundsätzlich ohne Gesundheitsprüfung möglich, da die Leistungen hieraus nur erbracht werden, wenn der Versicherte das vertraglich festgelegte Renteneintrittsalter erlebt.

## 13. Schwerbehinderung: Vom Antrag zur Anerkennung

Herr Borner, Referatsleiter Recht und Sozialpolitik, BAG SELBSTHILFE, Düsseldorf

### **Versorgungsmedizinische Grundsätze**

Bei Feststellung einer Gesundheitsstörung nach dem Schwerbehindertenrecht (Teil 2 SGB IX) ist die Versorgungsmedizin-Verordnung (VersMedV) zu beachten, die seit dem 1. Januar 2009 in Kraft ist und die Grundsätze aufstellt, nach denen das Ausmaß einer nach dem Bundesversorgungsgesetz auszugleichenden Schädigungsfolge sowie der Grad der Behinderung gemäß Neuntem Buch Sozialgesetzbuch (SGB IX) festzustellen sind. Die in der VersMedV veröffentlichten „Versorgungsmedizinischen Grundsätze“ haben die früheren „Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertenrecht“ ersetzt, beinhalten aber in ähnlicher Weise die anzuwendende Bewertungskriterien zu vorliegenden Gesundheitsstörungen bzw. Funktionsbeeinträchtigungen.

Die „Versorgungsmedizinischen Grundsätze“ kommen sowohl für das soziale Entschädigungsrecht als auch für das Schwerbehindertenrecht zur Anwendung. Deshalb wird für das soziale Entschädigungsrecht vom Grad der Schädigungsfolgen (GdS) und für das Schwerbehindertenrecht vom Grad der Behinderung (GdB) gesprochen. Beide sind das Maß für die Beeinträchtigung an der Teilhabe am Leben in der Gemeinschaft und werden nach gleichen Grundsätzen bemessen.

Die Versorgungsmedizin-Verordnung wird bei Bedarf auf Grund der Beratungsergebnisse des Ärztlichen Sachverständigenbeirates beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales durch Änderungsverordnung aktualisiert.

### **Allgemein**

Als Nachweis der Eigenschaft als schwerbehinderter Mensch dient ein vom Versorgungsamt bzw. Amt für Soziale Angelegenheiten ausgestellter Schwerbehindertenausweis und nicht der Feststellungsbescheid, den man von der Behörde nach einer entsprechenden Beantragung erhält. Selbstverständlich besteht kein Zwang zur Verwendung eines Schwerbehindertenausweises, grundsätzlich ist es aber durchaus sinnvoll ihn zu nutzen.

Der Schwerbehindertenausweis ist zu einem festen Bestandteil der sozialen Versorgung in der Deutschland geworden. So nehmen knapp 10 Prozent der Bevölkerung seine Möglichkeiten des Nachteilsausgleichs in Anspruch.

Die Rechte und Nachteilsausgleiche, die schwerbehinderten Menschen zustehen, ergeben sich übrigens nicht nur aus dem SGB IX, sondern auch aus vielen anderen Vorschriften, wie z.B. dem Steuerrecht. Nachteilsausgleiche werden in Gestalt von besonderen Schutzrechten und Leistungsansprüchen gewährt. Sie haben den Zweck, berufliche, wirtschaftli-

che und soziale Nachteile, die jemand durch seine Behinderung erleidet, auszugleichen.

Schwerbehinderte Menschen im Sinne des SGB IX sind Menschen

- bei denen ein Grad der Behinderung (GdB) von wenigstens 50 festgestellt wurde
- und die ihren Wohnsitz, ihren gewöhnlichen Aufenthalt oder ihren Arbeitsplatz in der Bundesrepublik Deutschland haben.

Eine Behinderung liegt vor, wenn die körperliche Funktion, geistige Fähigkeit oder seelische Gesundheit mit hoher Wahrscheinlichkeit länger als sechs Monate von dem für das Lebensalter typischen Zustand abweicht und daher die Teilhabe am Leben in der Gesellschaft beeinträchtigt ist (vgl. § 2 SGB IX).

### **Antragstellung**

Das Antragsverfahren kann auch mit einem formlosen Schreiben eingeleitet werden, in der Regel erhält man dann vom Amt einen entsprechenden Vordruck zum Ausfüllen zurückgesandt. Das Eingangsdatum des Antrags ist - ein positiver Abschluss des Bearbeitungsvorganges vorausgesetzt - grundsätzlich ausschlaggebend für den Beginn der Anerkennung der Behinderteneigenschaft (z.B. Kündigungsschutz). Als Grundlage für die weitere Bearbeitung dient das erwähnte ausgefüllte Antragsformular, auf dem die bestehenden Gesundheitsstörungen bzw. Funktionsbeeinträchtigungen sowie eine Auflistung der behandelten Ärzte, Krankenhausaufenthalte und

Rehabilitationsmaßnahmen anzugeben sind. Das Versorgungsamt fordert bei den angegebenen Ärzten und medizinischen Einrichtungen die jeweiligen Befunde, Untersuchungsergebnisse und etwaige sonstige Berichte an. Es kann sehr hilfreich sein, den behandelnden Arzt schon vorher darauf aufmerksam zu machen, dass sein Befund später für einen Antrag beim Versorgungsamt herangezogen wird. Dadurch kann die reibungslose Weiterleitung an das Versorgungsamt und die dortige Bearbeitung erleichtert werden. Die Befundberichte werden dann hier einem Gutachter des Versorgungsamtes vorgelegt, der an Hand der Versorgungsmedizinischen Grundsätze den Grad der Behinderung (GdB) und den Anspruch auf Merkzeichen feststellt. Die Festsetzung des GdB erfolgt regelmäßig per Aktenlage.

### **Versorgungsmedizinische Grundsätze**

Die Feststellung des GdB bzw. GdS richtet sich wie gesagt nach den Versorgungsmedizinischen Grundsätzen.

Grundsätzlich gilt: Ausschlaggebend ist nicht allein die Krankheit, die vorliegt, sondern die hierdurch hervorgerufenen Funktionsbeeinträchtigungen. Neben körperlichen Einschränkungen zählen dazu auch seelische Begleiterscheinungen sowie Schmerzen. Ein Gendefekt, wie bei der VHL-Erkrankung, bewirkt für sich genommen also noch keinen GdB, sondern erst die sich aus den einzelnen Krankheitszeichen - etwa einem Tumor des Rückenmarks - resultierenden Funktionsbeeinträchtigungen, wie z.B. Sensibilitätsstörungen oder motorische Störungen, fließen in die Beurteilung ein. Im Falle ei-

ner genetischen, also dauerhaften Erkrankung sollten mögliche psychische Beeinträchtigungen nicht vergessen werden. Wichtig ist allerdings, dass sie durch einen Befundbericht belegt werden.

Soweit für einzelne Erkrankungen bzw. Funktionsbeeinträchtigungen einzelne GdB-Werte festgelegt werden, wird hieraus ein Gesamt-GdB gebildet. Die Einzelwerte werden jedoch nicht einfach addiert. Vielmehr werden sie in ihre Gesamtheit unter Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Beziehung zueinander beurteilt. Treffen mehrere Funktionsbeeinträchtigungen aufeinander, wird geprüft, inwieweit sie voneinander unabhängig sind oder sich überschneiden. Als besonders nachhaltig werden z.B. Beeinträchtigungen eingestuft, die bei paarigen Organen beide Seiten betreffen.

### **Widerspruch**

Ist der Antragsteller mit dem ergangenen Bescheid nicht einverstanden, kann er innerhalb von vier Wochen nach Erhalt Widerspruch einlegen. Zu seiner Begründung empfiehlt es sich, zunächst Akteneinsicht zu verlangen, um zu sehen, wie das Versorgungsamt zu seinem im Bescheid enthaltenen Ergebnis gekommen ist. Das Widerspruchsverfahren kann man alleine durchführen, man kann sich aber auch durch einen vertretungsberechtigten Behinderten- oder Sozialverband oder durch einen Rechtsanwalt vertreten lassen. Wenn die Zeit drängen sollte, weil die Frist demnächst abzulaufen droht, kann es ratsam sein, eigenständig ein kurzes Schreiben an das Versorgungsamt bzw. das Amt für Soziale Angelegenheiten zu senden, in welchem

mitgeteilt wird, dass Sie gegen den Bescheid der Behörde vom ... (Datum des Bescheides angeben) Widerspruch einlegen und die Begründung in Kürze nachreichen. Vergessen Sie bitte nicht, das Aktenzeichen der Behörde anzugeben sowie das Schreiben eigenhändig zu unterzeichnen. Sie haben dann die Ein-Monats-Frist gewahrt und können in Ruhe einen fachkundigen Berater aufsuchen, der Sie hinsichtlich des weiteren Vorgehens berät und gegebenenfalls sogar die Vertretung in dem eingeleiteten Verfahren übernimmt. Selbstverständlich sollte die Begründung dennoch einigermaßen zeitnah übersandt werden.

Ergibt die Akteneinsicht, dass die zugrunde gelegten Befundberichte unvollständig, unklar oder widersprüchlich sind, sollte man hierauf natürlich auf jeden Fall hinweisen. Darüber hinaus kann man aber auch auf bestimmte Beeinträchtigungen (z.B. Bewegungseinschränkungen an bestimmten Gliedmaßen, Schmerzen, psychische Belastungen etc.) hinweisen, die in der Beurteilung des Versorgungsamtes überhaupt keine oder nur unzureichende Berücksichtigung gefunden haben, insbesondere wenn diese ärztlicherseits bestätigt worden sind. Selbstverständlich kann man zur Untermauerung auch ergänzende Atteste und Stellungnahmen des behandelnden Arztes beifügen. Bei der Formulierung des Widerspruchs sollte man zugleich einen Blick in die Tabelle der Versorgungsmedizinischen Grundsätze werfen, um zu sehen mit welchem GdB/GdS eine bestimmte Funktionsbeeinträchtigung, die in Ihrem Fall besteht, hiernach

zu bewerten ist. Die Versorgungsmedizin-Verordnung bzw. die Versorgungsmedizinischen Grundsätze finden Sie leicht im Internet (etwa unter [www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)); auf Anfrage wird sie aber auch von den Versorgungsämtern regelmäßig kostenlos zugesandt. Bei der Akteneinsicht oder auch bei sonstigen Rückfragen erweisen sich die Behörden übrigens in den meisten Fällen als sehr kooperativ. Soweit im Ausnahmefall bestimmte Angaben von der Behörde zurückgehalten werden, geschieht dies im Interesse des Antragstellers. Dann wird ihm jedoch auch mitgeteilt, dass er nicht alle Informationen erhalten hat.

So vorbereitet, kann der Antragsteller dem Versorgungsamt seinen Widerspruch fundiert begründen. Hilfreich ist es, wenn die angegebene Beeinträchtigung auch medizinisch belegt werden kann, etwa durch Verweis auf ein bereits vorliegendes Attest, einen Befundbericht oder sogar ein medizinisches Gutachten oder durch Beifügung eines entsprechenden ärztlichen Belegs zur Widerspruchsbegründung (bzw. durch Angabe, bei welchem Arzt das Versorgungsamt den betreffenden Nachweis anfordern kann). In der Regel vergehen einige Wochen bis über den Widerspruch entschieden wird; manchmal erhalten Sie erst noch eine Zwischenmitteilung. Die Entscheidung ergeht dann erneut in Form eines Bescheides, gegen den wiederum innerhalb eines Monats ein Rechtsmittel möglich ist, nämlich eine Klage vor dem Sozialgericht.

### **Änderung des GdB / Aufhebung durch Behörde**

Ist ein GdB durch das Versorgungsamt bzw. das Amt für soziale Angelegenheiten festgestellt worden, hindert dies den Betroffenen nicht, im Falle einer Verschlimmerung einen weiteren Antrag auf Erhöhung des GdB und gegebenenfalls Zuerkennung bestimmter Merkzeichen zu stellen. In einem solchen Fall ist wie bei einem erstmaligen Antrag ein entsprechendes Formular auszufüllen unter Angaben der Ärzte und Kliniken, bei denen Befunde über die Verschlechterung des Gesundheitszustandes angefordert werden können. Hat dieser Änderungsantrag keinen Erfolg, kann auch hier gegen den entsprechenden Bescheid ein Widerspruch eingelegt werden.

Umgekehrt kann aber auch das Versorgungsamt grundsätzlich jederzeit überprüfen, ob die gesundheitlichen Voraussetzungen für den festgestellten GdB (und gegebenenfalls die zuerkannten Merkzeichen) noch erfüllt sind, insbesondere dann wenn bei einer bestimmten Erkrankung bzw. deren Behandlung typischerweise nach einem bestimmten Zeitraum mit einer Besserung zu rechnen ist. In der Regel gelten die Feststellungen der Behörde aber für einen Zeitraum von fünf Jahren, im Anschluss müsste dann ohnehin ein Verlängerungsantrag gestellt werden, regelmäßig verbunden mit einer entsprechenden Überprüfung des aktuellen Gesundheitszustandes.

Will der Schwerbehinderte aus bestimmten persönlichen Gründen seinen Status aufgeben, so kann er auch dann beim Versorgungsamt einen Änderungsantrag stellen und darin die Feststellung von

einzelnen Behinderungen ausschließen. Letztlich ist es nämlich dem Behinderten selbst überlassen, welche Leiden beim Versorgungsamt berücksichtigt werden sollen und welche nicht. Nicht ausreichend ist es insoweit, lediglich seinen Schwerbehindertenausweis zurückzugeben.

## **Sonstiges**

### **Gleichstellung**

Beträgt der Gesamt-GdB weniger als 50 v.H., liegt noch keine *Schwer*behinderung vor. Wenn der GdB aber mindestens 30 oder 40 beträgt, kann der behinderte Mensch bei der Arbeitsagentur die Gleichstellung mit einem schwerbehinderten Menschen beantragen. Hierzu ist erforderlich, dass der Betroffene infolge seiner Behinderung ohne die Gleichstellung einen geeigneten Arbeitsplatz nicht erlangen oder nicht behalten kann.

Als Nachweis des GdB legt der behinderte Mensch hier den Feststellungsbescheid des Versorgungsamtes dem Antrag bei der Arbeitsagentur bei. Bei berufstätigen behinderten Antragstellern fragt die Arbeitsbehörde vor ihrer Entscheidung in der Regel den Arbeitgeber sowie die Schwerbehindertenvertretung und den Betriebs-/Personalrat, ob der Arbeitsplatz der behinderten Person tatsächlich aufgrund der Behinderung gefährdet ist. Ist nicht die Behinderung, sondern z.B. die wirtschaftliche Situation Ursache für eine Arbeitsplatzgefährdung, so kann das Arbeitsamt dem Antrag des behinderten Menschen auf Gleichstellung nicht entsprechen.

Wer die Gleichstellung beantragen will, sollte vor der Antragstellung gegebenenfalls mit dem Vertrauensmann / der Vertrauensfrau der schwerbehinderten Menschen und mit dem Betriebsrat über den möglichen Erfolg des Antrags sprechen. Ist eine Gleichstellung erfolgt, erhält der gleichgestellte Arbeitnehmer aber nicht alle besonderen Rechte, die einem Schwerbehinderten zustehen, wie zum Beispiel Zusatzurlaub oder auch die etwaige Möglichkeit zur unentgeltlichen Beförderung. Wichtigster Vorteil für einen „gleichgestellten“ Arbeitnehmer ist der besondere Kündigungsschutz, grundsätzlich kann er aber zum Beispiel auch erforderliche Hilfen und Unterstützung am Arbeitsplatz in Anspruch nehmen, etwa durch eine entsprechende Arbeitsplatzausstattung oder durch Betreuung seitens spezieller Fachdienste.

Die Gleichstellung erfolgt grundsätzlich rückwirkend vom Tage der Antragstellung an. Damit beginnt z.B. auch der Kündigungsschutz. Die Gleichstellung kann zeitlich befristet werden.

### **Fragerecht des Arbeitgebers nach Vorliegen einer Schwerbehinderung**

Aufgrund des Benachteiligungsverbot des § 81 Abs. 2 SGB IX ist ein schwerbehinderter Bewerber auf eine Stelle dazu berechtigt, im Falle einer Frage des Arbeitgebers im Vorstellungsgespräch, ob eine Schwerbehinderung vorliegt, wahrheitswidrig zu antworten, ohne dass dies im späteren Verlauf mit nachteiligen Konsequenzen für den Arbeitnehmer verbunden wäre (etwa in Form einer Kündigung wegen Vorspiegelung falscher Tatsachen). Sehr wohl darf der Arbeitgeber

aber danach fragen, ob gesundheitliche Einschränkungen vorliegen, die die konkret auszuübende Beschäftigung beeinträchtigen. Denn wenn ein Arbeitnehmer eine Stelle antritt, die er faktisch gar nicht ausüben kann, ist das Arbeitsverhältnis von vornherein sinnentleert.

Auch im laufenden Arbeitsverhältnis muss die Schwerbehinderung gegenüber dem Arbeitgeber grundsätzlich nicht offenbart werden. Allerdings besteht nach Ablauf von sechs Monaten (wenn der besondere Schutz von Arbeitnehmern mit Behinderungen beginnt) ein entsprechendes Fragerecht des Arbeitgebers, insbesondere wenn dieser Kündigungen vorbereiten will. Denn die Kündigung eines Schwerbehinderten ist nur zulässig, wenn vorab das Integrationsamt der Kün-

digung zugestimmt hat. Schweigt oder verneint der schwerbehinderte Arbeitnehmer auf die entsprechende Frage des Arbeitgebers und wird ihm dann ohne Vorliegen der erforderlichen Zustimmung des Integrationsamtes gekündigt, kann sich dieser nicht auf die Unwirksamkeit der Kündigung wegen der fehlenden Zustimmung berufen. Weiß der Arbeitgeber nichts vom Vorliegen der Schwerbehinderung, fragt hiernach aber auch nicht mehr gesondert, dann kann sich der betroffene Arbeitnehmer nur dann auf die Unwirksamkeit der Kündigung ohne vorherige Zustimmung des Integrationsamtes berufen, wenn er sich innerhalb von drei Wochen nach Zugang der Kündigung auf seinen Sonderkündigungsschutz beruft.

## **14. Hinweise auf Spezialsprechstunden, Spezialambulanzen**

Stand: September 2016

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](mailto: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](mailto: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](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

### **Essen**

In Essen werden die Kontrolluntersuchungen am Alfried Krupp Krankenhaus, Essen-Rütenscheid 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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.

## 15. VHL-Verein und Forschungsförderung

### **Forschung zu seltenen Erkrankungen**

Grundlagenforschung zu seltenen Erkrankungen findet, wenn überhaupt, meist nur an universitären Einrichtungen statt, die finanziell unbefriedigend ausgestattet sind. Es gibt für die ca. 7.000 seltenen Erkrankungen nur gut 200 zugelassene Medikamente. Für die pharmazeutische Industrie ist die Entwicklung neuer Medikamente für eine seltene Erkrankung - trotz Förderung durch die Europäische Union - immer noch nicht attraktiv genug.

Es gibt weltweit Forschung zur VHL-Erkrankung. Im Bereich der Grundlagenforschung hat es in den letzten Jahren große Fortschritte gegeben, aber viele Fragen sind noch unbeantwortet. Im Rahmen von klinischen Studien wurden verschiedene Medikamente zur Behandlung von z.B. Nierenkrebs oder Hämangioblastomen bei VHL-Betroffenen durchgeführt, bislang ohne großen Erfolg. Eine Heilung von VHL ist noch Zukunftsmusik.

### **Wie sieht die Forschungsförderung durch den VHL-Verein aus?**

#### **1. Finanzierung von Projekten**

Die Forschungsförderung durch die VHL-Selbsthilfe findet aufgrund der finanziellen Situation aktuell nur in geringem Umfang statt. Der Verein versucht jährlich bis zu 10.000 € für Forschungsprojekte zur Verfügung zu stellen.

Gerne würden wir diesen Betrag deutlich erhöhen!

Bei nachfolgend aufgezählten Arten von Vorhaben handelt es sich um im Grundsatz förderungsfähige Projekte. Dabei versteht sich der Katalog nicht als abschließend, so dass eine Förderung andersartiger Vorhaben ebenfalls denkbar ist.

- Grundsätzlich soll es sich bei der Unterstützung wissenschaftlicher Vorhaben seitens des Vereins um eine Anschubfinanzierung des Projekts handeln. Darunter ist zu verstehen, dass der Forscher eine Hypothese hat, die er überprüfen möchte, um einen größeren Projektantrag stellen zu können, wenn sich die Hypothese als richtig erweist. Für die Überprüfung seiner Hypothese bekommt er die Förderung, da solche Mittel oftmals nicht im Budget/Haushalt vorhanden sind und somit die Durchführung des Projektes nicht möglich wäre.
- Weitere förderfähige Vorhaben sind Diplom- oder Doktorarbeiten, die sich mit dem Thema VHL befassen. Dabei kann es sich beispielsweise um eine monatliche Unterstützung handeln oder auch um die Übernahme von Druckkosten für die Veröffentlichung.
- Der Verein unterstützt bereits seit vielen Jahren die Teilnahme von Wissenschaftlern an den weltweiten VHL-Symposien finanziell und

will dies auch künftig tun. Mit der Veröffentlichung der Ergebnisse in laiengerechter Sprache im Rundbrief ziehen die VHL-Betroffenen aus dieser Förderung einen direkten Vorteil, da sie so in regelmäßigen Abständen auf den jeweils aktuellen Stand der Entwicklung der weltweiten VHL-Forschung gebracht werden. Die teilnehmenden Wissenschaftler erfahren den aktuellen Stand der Forschung, können sich mit den Kollegen aus der ganzen Welt austauschen und eigene Projektionen entwickeln.

Über die Bewilligung oder Ablehnung der Förderanträge entscheidet der Vorstand des Vereins. Da dieser nicht über den nötigen Sachverstand verfügt, lässt er sich in seiner Entscheidungsfindung beraten. Je nach Themengebiet des Förderantrags handelt es sich bei den Beratern um Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats oder andere Wissenschaftler, die auf dem Gebiet über die nötige Expertise verfügen. Der Vorstand holt zur Bewertung des Antrags Gutachten ein, deren Empfehlung der Vorstand im Regelfall folgen wird.

## **2. Auf- und Ausbau einer klinik- und forschunabhängigen Biomaterialbank**

Neben der finanziellen Unterstützung von Wissenschaftlern ist der Auf- und Ausbau einer klinik- und forschunabhängigen Biomaterialbank der wesentliche Schwerpunkt der Vereinsarbeit in diesem Bereich.

Die Biomaterialbank oder auch Biobank genannt setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Sie besteht zum einen aus der eigentlichen Sammlung von Biomaterialien (z.B. DNA, Blut oder Gewebeproben) und zum anderen aus den zugeordneten klinischen Daten der teilnehmenden Personen wie Geschlecht, Genmutation, Krankheitsausprägung und -verlauf.

Wenn in der Biomaterialbank eine ausreichende Zahl von Proben nebst zugehöriger Datensätze gesammelt wurden, können diese Daten Wissenschaftlern als Grundlage für ihre Forschung dienen. Mit ihrer Hilfe kann dann auf unterschiedlichsten Themengebieten geforscht werden, etwa warum sich die Krankheitsverläufe auch innerhalb einer Familie stark unterscheiden können, welchen Einfluss beispielsweise Umweltfaktoren auf den Verlauf nehmen können oder ob Stress das Tumorwachstum beeinflusst. So wird eine krankheitsbezogene Genomforschung ermöglicht, die im günstigsten Fall neue Erkenntnisse über die Entstehung und den Verlauf von VHL liefert und zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze oder wirkungsvollerer Methoden der Vorsorge führen kann.

Der VHL-Verein ist der Koordinator der Biomaterialbank, bei ihm laufen die Fäden zusammen. Für den Teilbereich der klinischen Daten ist das IDM, das Institut für digitale Medizin, Partner des Vereins. Es hat die digitale Infrastruktur des Fragebogens zur Erhebung der klinischen Daten konzipiert und trägt im laufenden Betrieb für die technische Weiterentwicklung und die Serversicherheit die Verantwortung. Das IDM ist eine gemeinnützige

Stiftung, die keine eigenen finanziellen Interessen verfolgt. Gleiches gilt für das IKP, das Institut für klinische Pharmakologie. Es ist der zweite Partner des Vereins und verantwortlich für den eigentlichen Lagerort der Biomaterialien. Hierhin werden die Blut- und Gewebeproben geschickt.

### **3. Aufbau einer eigenen Website zum Thema VHL-Forschung**

Neben ein paar allgemeinen Informationen über die VHL-Erkrankung werden dort Richtlinien zu finden sein, aus denen hervorgeht, nach welchen Kriterien der Verein Vorhaben fördert. Auch ein einheitliches Antragsformular wird dort zum Download zur Verfügung gestellt. Diese beiden Maßnahmen dienen der Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Förderung durch den Verein. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Website wird ein Register, in dem alle Forschungsvorhaben zu finden sein werden, die mit Mitteln des Vereins unterstützt worden sind bzw. aktuell unterstützt werden. Dabei wird der Antragsteller benannt, das Projekt kurz beschrieben und nach Abschluss der Förderung das Ergebnis des Vorhabens skizziert. Dieser Teil der Website soll hauptsächlich interessierte Forscher darüber informieren, in welchen Bereichen der Verein bislang Unterstützung geleistet hat. Wünschenswert wäre auch, dass die Website zu einer Vernetzung von Forschern beitragen könnte. Insgesamt wird die Website ein Mittel der Öffentlichkeitsarbeit, um stärker und weiter gestreut auf die Möglichkeit der Forschungsförderung durch den Verein aufmerksam zu machen.

### **Was kann jeder einzelne VHL-Betroffene zur Forschungsförderung beitragen?**

Nicht nur der Verein an sich kann einen Beitrag zur Forschungsförderung leisten. Es liegt vielmehr in der Hand eines jeden einzelnen VHL-Betroffenen ein kleines Stückchen zum Gelingen dieses Vorhabens beizutragen.

- Damit die klinik- und forschungabhängige Biomaterialbank ein Erfolg und damit für Forscher interessant wird, ist es von entscheidender Bedeutung, dass sich möglichst viele VHL-Betroffene dafür entscheiden, bei der Biomaterialbank mitzumachen. Nur wenn die Bank über einen großen Pool von Daten verfügt, ist sie der Forschung dienlich. An der VHL-Biomaterialbank kann jeder volljährige VHL-Betroffene teilnehmen. Weitere Informationen finden sich unter:  
<http://www.hippel-lindau.de/biomaterialbank.html>
- Die Teilnahme an einer klinischen Studie oder an einem Forschungsprojekt sind weitere Möglichkeiten, die VHL-Forschung zu fördern. Klinische Studien werden durchgeführt um zu prüfen, wie wirksam, verträglich und sicher eine neue Behandlung ist oder, um verschiedene Behandlungsmöglichkeiten miteinander zu vergleichen. Denn oft ist nicht klar, welche der verfügbaren Therapien die Beste ist. Forschungs-

projekte dagegen können ganz unterschiedliche Fragen zum Gegenstand haben. Damit es Fortschritte in der Erforschung und Behandlung der VHL-Erkrankung gibt, sollte sich jeder einzelne VHL-Betroffene fragen, ob er nicht an einer solchen klinischen Studie oder einem Forschungsprojekt teilnehmen will.

- Weitere Beteiligungsmöglichkeiten liegen darin, Selbst eine Spende zu tätigen oder eine Spendenaktion zu initiieren (z.B. runder Geburtstag, Firmenfeier

usw.). Ebenso besteht für jeden Einzelnen die Möglichkeit, mit dem Anliegen der Forschungsförderung an denkbare Geldgeber heranzutreten, zu denen bestenfalls ein persönlicher Kontakt besteht. Schließlich sind auch kreative Ideen zum Thema Fundraising stets hilfreich.

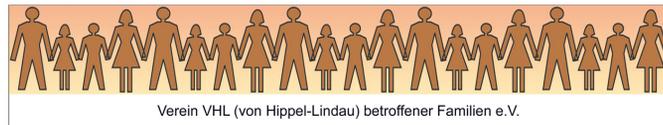
Forschungsförderungskonto des Vereins:

IBAN:

DE94 2664 0049 0579 9788 01

BIC:

COBADEFFXXX



## VHL-Betroffene unterstützen die Forschung

VHL-Betroffene können sich aktiv an der Forschung mit ihrem Biomaterial und ihrer Krankengeschichte an der VHL-Biomaterialbank beteiligen.

Eine Biomaterialbank ist eine Sammlung von Stoffen (Blut, Gewebeproben) mit dazugehörigen, verwalteten Daten in einer Datenbank.



Niemand kann einen Zusammenhang zwischen personenbezogenen Daten und Biomaterial herstellen.

Biomaterial und klinische Daten werden nur an Forscher zur Verfügung gestellt, nachdem der jeweilige Forschungsantrag geprüft und genehmigt wurde.

## Was muß ich tun?

Um Forschungsprojekte durchführen zu können, benötigen Forscher oftmals Biomaterial (z.B. Blut, DNA oder entnommenes Tumorgewebe) sowie Ihre klinischen Daten (Krankengeschichte) in pseudonymisierter Form.

## Wie ist der Ablauf?

- ✓ Ausfüllen und Versand des Informationsblattes
- ✓ Zur Verfügungstellung einer Blutprobe und/oder von entnommenen Tumorgewebe
- ✓ Eingabe der Krankengeschichte
- ✓ Überprüfung durch Prüfarzt

***Wir brauchen Sie, um unsere Erkrankung erforschen zu können!***



Weitere Informationen im Internet unter: <http://www.hippel-lindau.de/biomaterialbank.html>

## 16. Weiterführende Hinweise und Links

### **VHL-Selbsthilfe in Deutschland**

Informationen über die VHL-Erkrankung sowie über die Angebote der VHL-Selbsthilfe gibt es im Internet unter:

<http://www.hippel-lindau.de>

sowie auf Facebook unter:

<https://www.facebook.com/vonHippelLindau>

### **VHL in Europa**

Seit 2014 gibt es den Dachverband für europäische VHL-Selbsthilfegruppen.

<http://www.vhl-europa.org>

### **VHL-Selbsthilfe in den USA**

Die amerikanische VHL-Selbsthilfe (VHL Alliance) bietet viele Informationen in englischer - aber auch anderen Sprachen - an.

<http://www.vhl.org>

### **Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.)**

Die ACHSE ist das deutsche Netzwerk von bundesweit tätigen Selbsthilfeorganisationen für Seltene Erkrankungen. Die VHL-Selbsthilfe ist Mitglied der ACHSE.

<http://www.achse-online.de>

### **BAG SELBSTHILFE**

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe von Menschen mit Behinderung und chronischer Erkrankung und ihren Angehörigen e.V. (BAG SELBSTHILFE) ist die Vereinigung der Selbsthilfeverbände behinderter und chronisch kranker Menschen und ihrer Angehörigen in Deutschland. Die VHL-Selbsthilfe ist Mitglied der BAG Selbsthilfe.

<http://www.bag-selbsthilfe.de>

### **EURORDIS**

EURORDIS ist eine nicht-staatliche, patientengeführte Allianz von Patientenorganisationen, die sich in Europa im Bereich seltener Krankheiten aktiv einsetzen. Die VHL-Selbsthilfe ist Mitglied von EURORDIS.

<http://www.eurordis.org>

## **RARECONNECT**

ist eine sichere, benutzerfreundliche Plattform, auf der Patienten mit seltene Erkrankungen, deren Familien und Patientenorganisationen Online-Communitys sich über Ländergrenzen und Sprachbarrieren hinweg austauschen können.

<https://www.rareconnect.org/de/community/von-hippel-lindau>

## **Orphanet**

Das europäische Portal für seltene Erkrankungen und orphan Drugs (Medikamente für "verwaiste" seltene Erkrankungen).

<http://www.orpha.net>

## **se-atlas**

Kartierung von Versorgungseinrichtungen für Menschen mit Seltene Erkrankungen in Deutschland.

<https://www.se-atlas.de/map/Von-Hippel-Lindau-Krankheit>

## **Dapo**

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale Onkologie. Informationen zur Psychosozialen Betreuung Krebskranker.

<http://www.dapo-ev.de>

## **Genetische Beratungsstellen in Klinik und Praxis**

Die deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. führt ein Adressverzeichnis der genetischen Beratungseinrichtungen. Dort finden Sie Ärzte und Naturwissenschaftler, die in Deutschland, Österreich und der Schweiz aufgrund ihrer Ausbildung und beruflichen Qualifikation qualifizierte genetische Beratung anbieten.

<http://www.gfhev.de/de/beratungsstellen/beratungsstellen.php>

## **Labore für molekulare Diagnostik**

Als qualifizierte Labore, die VHL-Genests durchführen, sind insbesondere diejenigen hervorzuheben, die an dem Ringversuch der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik teilgenommen haben, da diese sich einer Qualitätsüberprüfung unterziehen.

Die Liste genetischer Labore, die akkreditiert sind und regelmäßig an der externen Qualitätsprüfung (EQA) teilnehmen, finden Sie unter:

<http://www.hippel-lindau.de/vhl-ringversuch.html>

## 17. Kontaktaufnahme mit der VHL-Selbsthilfe

Die VHL-Selbsthilfegruppe wurde im Oktober 1999 gegründet. Sie wendet sich an alle Personen, die mit der VHL-Erkrankung zu tun haben, sei es direkt als Betroffener, Angehöriger und Freund oder als Mediziner, Forscher, Pflegepersonal. Die Mitglieder unserer Selbsthilfegruppe kommen aus Österreich, der Schweiz und vor allem aus Deutschland. Zielsetzung der VHL-Selbsthilfegruppe ist die Verbesserung der Lebenssituation der VHL-Betroffenen.

### Ziele der Selbsthilfegruppe

Die Zielsetzung soll insbesondere durch die Verwirklichung folgender Maßnahmen erreicht werden:

- Erfahrungs- und Informationsaustausch
- Erkennung und Verbesserung der Betreuung von Personen mit VHL-Erkrankung
- Unterstützung von Erforschung, Diagnostik und Therapie der VHL-Erkrankung
- Hilfe bei der Bewältigung psychischer, sozialer und sonstiger Probleme
- regelmäßige Informationsveranstaltungen mit ärztlichen Beratern
- Information über aktuelle Entwicklungen in Forschung, Diagnostik und Therapie
- Unterstützung bei der Errichtung einer VHL-Stiftung
- Öffentlichkeitsarbeit

- Unterstützung von Personen mit ähnlichen Erkrankungen

Zur Erfüllung dieser Aufgaben sucht der Verein die Zusammenarbeit mit Behörden, Selbsthilfe- und Fürsorgeorganisationen im In- und Ausland.

### Angebote der Selbsthilfegruppe:

Wir bieten zurzeit folgendes an:

- Jährlich überregionale Informationsveranstaltungen mit Mitgliederversammlung
- Jährlich regionale Treffen
- Viermal jährlich die Vereinszeitschrift „VHL-Rundbrief“
- Umfangreiche Internetpräsenz unter: [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de)
- Telefonische Betreuung; insbesondere bei Krankenhausaufenthalten und Reha-Maßnahmen
- Hilfen bei psychischen und sozialen Fragen

### Mitgliedschaft im Verein

Sollten Sie Interesse an einer Mitgliedschaft in unserem Verein haben, können Sie im Internet das Online-Formular unter [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) herunterladen oder Sie wenden sich direkt an den Vorstand (Adressen siehe folgende Seite).

### **Spenden / Gemeinnützigkeit**

Wir freuen uns über jede finanzielle Unterstützung. Unsere Bankverbindung lautet: Commerzbank Meppen,  
IBAN: DE24 2664 0049 0579 9788 00  
BIC COBADEFFXXX  
Vereinsregister Nr.: VR 120590 beim  
Amtsgericht Osnabrück

Zusätzliche Informationen - wie z.B. VHL-Rundbriefe oder Flyer - finden Sie ebenfalls unter [www.hippel-lindau.de](http://www.hippel-lindau.de) oder fordern sie diese beim Vorstand an.

Haben Sie noch Fragen? Dann können Sie sich gerne schriftlich oder telefonisch an eines unserer Vorstandsmitglieder wenden:

### **Vorstandsmitglieder**

Vorsitzender  
Gerhard Alsmeier  
Rembrandtstraße 2  
D-49716 Meppen  
Telefon: 05931-929552  
[g.alsmeier@hippel-lindau.de](mailto:g.alsmeier@hippel-lindau.de)

2. Vorsitzende  
Dagmar Rath  
Leifstraße 8  
D-81549 München  
[d.rath@hippel-lindau.de](mailto:d.rath@hippel-lindau.de)

Schatzmeisterin  
Frauke Krämer  
Auf Steinert 45  
D-66679 Losheim am See  
Telefon: 06872-9214450  
[f.kraemer@hippel-lindau.de](mailto:f.kraemer@hippel-lindau.de)

Schriftführer  
Florian Hofmann  
Schwörhausgasse 11  
D-89073 Ulm  
Telefon: 0731-1407172  
[f.hofmann@hippel-lindau.de](mailto:f.hofmann@hippel-lindau.de)

Beisitzerin  
Angela Eilers  
Friedhofstraße 2  
D-31787 Hameln  
Telefon: 0176-95639106  
[a.eilers@hippel-lindau.de](mailto:a.eilers@hippel-lindau.de)

Beisitzerin  
Melanie Günther  
Telefon: 0163-1521397  
[m.guenther@hippel-lindau.de](mailto:m.guenther@hippel-lindau.de)

## Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates

Prof. Dr. Hiltrud Brauch  
Dr. Margarete Fischer-Bosch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Auerbachstraße 112  
D-70376 Stuttgart  
Telefon: 0711-81013705  
Fax: 0711-859295  
[hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de](mailto:hiltrud.brauch@ikp-stuttgart.de)

Prof. Dr. H. Jochen Decker  
Humangenetik Freiburg  
Heinrich-von-Stephan-Straße 5  
D-79100 Freiburg  
Telefon: 0761-8964540  
[JDecker@humangenetik-freiburg.de](mailto:JDecker@humangenetik-freiburg.de)

Prof. Dr. Sven Gläser  
Kliniekhoofd Neurochirurgie,  
Universitair Ziekenhuis Brussel  
Laarbeeklaan 101  
B-1090 Brussel  
Tel.: 0032 2 477 55 14  
Fax: 0032 2 477 55 70  
[sven.glaesker@uzbrussel.be](mailto:sven.glaesker@uzbrussel.be)

PD Dr. Klaus-Martin Kreusel  
DRK-Kliniken Westend,  
Hauptabteilung Augenheilkunde  
Spandauer Damm 130  
D-14050 Berlin  
Telefon: 030-30354505  
[k.kreusel@drk-kliniken-westend.de](mailto:k.kreusel@drk-kliniken-westend.de)

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Hartmut P.H. Neumann  
Universitätsklinik Freiburg,  
Medizinische Universitätsklinik  
Hugstetter Straße 55  
D-79106 Freiburg  
Privat: Sonnhalde 76  
D-79104 Freiburg  
Tel.: 0173-3050398  
[hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)



## **III. VHL-Wörterbuch**



## 18. Medizinisch-genetisches Wörterbuch

**Abdomen, abdominal:** Bauch, vom Bauch ausgehend

**Adenin:** siehe Basen

**ACTH-Test:** Ein Testverfahren zur Überprüfung der Funktion der Nebennierenrinde

**Adrenalin:** in der Nebenniere produziertes Stresshormon

**akut:** plötzlich auftretend, von heftigem und kurz andauerndem Verlauf (im Gegensatz zu chronisch)

**Allele:** als Allel bezeichnet man die alternativen Formen eines Gens

**Aminosäure:** Baustein (kleinste Funktionseinheit) von Proteinen, es gibt 20 verschiedene Aminosäuren

**Anatomie:** Lehre vom Aufbau der Organismen

**Angiom:** Gefäßgeschwulst

**Anomalie:** Fehlbildung, Abweichung von der Norm

**Anti-angiogenese:** Hemmung der Gefäßneubildung

**Assoziation:** Verknüpfung

**asymptomatisch:** ohne Beschwerden, ohne Krankheitszeichen

**Autosom:** Im Genom werden die nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen von den geschlechtsbestimmenden Chromosomen unterschieden. Die nicht-geschlechtsbestimmenden Chromosomen heißen Autosomen. Beim Menschen gibt es 22 Autosomenpaare (alle Autosome kommen doppelt vor).

**autosomal:** von einem nichtgeschlechtsbestimmenden Chromosomen bestimmt

**asymptomatisch:** ohne Symptome bzw. Beschwerden einhergehend

**Basen: (auch Nukleinbase oder DNA-Basen)** sind Bausteine der DNA. Es gibt vier verschiedene Basen: Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). A und G sind sogenannte Purinbasen, die sich chemisch aus einem 6-Ring- und 5-Ring-Molekül zusammensetzen. C und T sind Pyrimidine, d.h. sie bestehen aus einem 6-Ringmolekül. In der RNA wird Thymin durch eine abgewandelte Form Uracil (U) ersetzt.

**Basenpaare:** Das Genom besteht aus doppelsträngiger DNA. Die kleinste Baueinheit der DNA ist die Base. Es gibt vier verschiedene Basen A, G, T, C. Bei der Ausbildung des Doppelstranges können sich nur bestimmte Basen paaren, z.B. A

mit T, T mit A, C mit G und G mit C. Die über physikalische Kräfte (Wasserstoffbrücken) verknüpften Kombinationen im DNA-Doppelstrang heißen Basenpaare.

**Bestrahlung:** siehe Strahlentherapie

**bilateral:** auf beiden Seiten

**Biopsie:** Entnahme von Gewebe oder Zellen aus einem lebenden Organismus mittels eines Instrumentes (z.B. Spezialkanüle oder Skalpell) zur mikroskopischen Untersuchung. Bezeichnung entweder nach der Art der Entnahmetechnik oder dem Entnahmeort. Besondere Bedeutung bei Gehirntumoren hat die stereotaktische Biopsie, bei der mit Hilfe einer feinen Nadel oder Zange auch tief liegendes Tumorgewebe schonend und sicher gewonnen werden kann.

**Brachytherapie:** Die interstitielle Brachytherapie ist eine lokale Strahlenbehandlung, bei der ionisierende Strahlungsquellen in das Tumorgewebe eingebracht werden.

**Chemotherapie:** Allgemein wird unter Chemotherapie die Hemmung von Tumorzellen im Organismus durch Verwendung von Medikamenten verstanden. Da diese sog. zytostatischen Medikamente hoch wirksam sind, muss bei der Herstellung strengstens auf höchste Reinheit geachtet werden. Bei Tumorpatienten versteht man unter Chemotherapie in der Regel die Behandlung mit zytostatischen Medikamenten.

**Chromosomen:** Strukturen, die sich im Kern einer Zelle befinden und die die Gene enthalten. Chromosomen liegen paarweise vor. Eine normale menschliche Zelle hat 46 Chromosomen: 22 Paare von Autosomen und zwei Geschlechtschromosomen.

**chronisch:** anhaltend (im Gegensatz zu akut)

**Computertomographie (CT):** Computergestütztes röntgendiagnostisches Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern (Tomogramme, Quer- und Längsschnitte) des menschlichen Körpers. Die Bilder errechnet der Computer mit Hilfe von Röntgenstrahlen, die durch die zu untersuchende Schicht hindurchgeschickt werden.

**Coping:** Bezeichnet die Art des Umgangs mit einem als bedeutsam und schwierig empfundenen Lebensereignis oder einer Lebensphase.

**coronar:** Schnittebene bei CT oder MRT parallel zur Stirn

**Cytosin:** siehe Basen

**Deletion:** Verlust eines DNA Abschnitts. Dies kann der vollständige Verlust sein, oder es können nur Teile des Gens betroffen sein (partielle Deletion).

**Desoxyribonukleinsäure:** (siehe DNS)

**Diagnose:** Krankheit, auch: auf Grund genauerer Beobachtungen und Untersu-

chungen abgegebene Beurteilung über den Zustand einer Krankheit.

**Diagnostik:** Sammelbegriff für alle Untersuchungen, die zur Feststellung einer Krankheit angewendet werden sollen.

**Dialyse:** Blutreinigungsverfahren

**Diffus:** zerstreut, ohne genaue Abgrenzung

**Differentialdiagnostik:** Bezeichnet die Gesamtheit aller Diagnosen, die alternativ als Erklärung für die erhobenen Symptome (Krankheitszeichen) oder medizinischen Befunde in Betracht zu ziehen sind.

**DNA:** (siehe DNS)

**DNS:** (Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure) Die Substanz der Vererbung: ein großes Molekül, das die genetische Information trägt, die die Zellen benötigen, um sich zu replizieren (= sich in identischer Kopie zu verdoppeln) und um Eiweiße zu produzieren.

**DOPA:** Dihydroxyphenylalanin, ein Stoffwechselprodukt der Katecholamine

**Dopamin:** siehe Katecholamine

**Drainage:** Ableitung von Flüssigkeitsansammlungen über entsprechende Röhren, Schläuche o.ä.

**Drüse:** Ein- oder mehrzellige Organe, die spezifische Wirkstoffe (Sekrete) bilden und diese nach außen (z.B. in die

Mundhöhle, Magen und Darm) oder nach innen, direkt in die Blut- oder Lymphbahn abgeben (Hormondrüsen).

**Eiweiß (auch Protein im wissenschaftlichen Sprachgebrauch):** Ein komplexes Molekül, das aus Aminosäuren aufgebaut ist. Eiweiße üben in der Zelle bestimmte Funktionen und Aufgaben aus. Beispiele sind Hormone, Enzyme oder Antikörper. Umfang und Sequenz der Aminosäuren und somit auch die biologische Funktion sind als Bauplan (Gen) im Genom verankert.

**ELST:** Tumor des „Endolymphatic Sac“, eine Ausstülpung des Innenohres in Richtung Gehirn.

**Embolisation:** ist der künstliche Verschluss von Blutgefäßen durch Verabreichung von z. B. flüssigen Kunststoffen oder Kunststoffkügelchen über einen Katheter

**Endogen:** im Körper selbst, im Körperinneren entstehend, von innen kommend

**endokrin:** In das Blut absondernd. Die Schilddrüse ist z.B. eine Drüse, die ihre Hormone endokrin absondert.

**Endokrinologie:** Lehre von der Funktion der Hormondrüsen z.B. der Nebenniere.

**Endoskopie:** Ausleuchtung und Inspektion von Hohlräumen mit Hilfe eines Endoskops mit der Möglichkeit einer Gewebeprobeentnahme sowie zur Durchführung kleinerer operativer Eingriffe unter optischer Kontrolle.

**Enukleation:** Herausnehmen eines Tumorknotens oder Entfernung eines Augapfels.

**Enzyme:** Spezielle Eiweißstoffe im menschlichen Körper, die ganz verschiedene Aufgaben haben. Enzymgemische werden z.B. von der Magen-Darm-Schleimhaut, von Leber und Bauchspeicheldrüse produziert und dienen der Zerkleinerung bzw. Verarbeitung der Nahrungsstoffe.

**exokrin:** (gr.: exo = außen und krin = (ab) -scheiden, -sondern); exokrine Drüsen geben ihre im Körper gebildeten Wirkstoffe (Sekrete) wie Enzyme nach außen z.B. an die Haut oder in den Darm ab.

**exogen:** außerhalb des Organismus entstehend, von außen her in den Organismus eindringend

**Exon:** der Teil eines Gens, der genetische Information enthält und bei Proteinen codierenden Genen in RNA umgeschrieben wird

**extraadrenal:** außerhalb der Nebenniere, nicht zur Nebenniere gehörend

**Felsenbein:** Knochenanteil in der Schädelbasis, der den inneren Gehörgang und Hör- und Gleichgewichtsorgane enthält

**fokal:** von einem Herd ausgehend

**Gadolinium:** Kontrastmittel für Kernspintomographie

**Gen:** Einheit der Vererbung; eine aktive Untereinheit der DNA. Jedes von den 20.000 bis 25.000 Genen des Körpers enthält den Code für ein bestimmtes Produkt, normalerweise ein Eiweiß wie z.B. ein Enzym oder ein Struktureiweiß (Zellwand etc.).

**genetisch:** erblich, durch die Gene bedingt

**Genom:** bezeichnet die Gesamtheit der materiellen Träger der vererbaren Informationen einer Zelle. Im abstrakten Sinn versteht man darunter auch die Gesamtheit der vererbaren Informationen.

**Genotyp:** Als Genotyp bezeichnet man die genetische Ausstattung eines Individuums, also seinen individuellen Satz von Genen, den es im Zellkern jeder Körperzelle in sich trägt.

**Geschlechtschromosomen:** Die Chromosomen, die das Geschlecht eines Organismus bestimmen. Frauen haben zwei X-Chromosomen; Männer haben ein X- und ein Y-Chromosom.

**Glaskörper:** Gallertmasse im Inneren des Auges

**Guanin:** siehe Basen

**Hämangiom:** Gefäßtumor

**Hämangioblastom:** Gefäßreicher Tumor, der bei VHL-Betroffenen typischerweise im ZNS vorkommt

**Hereditär:** erblich

**Histologie/histologisch:** Wissenschaft und Lehre vom Feinbau der Gewebe. Die mikroskopische Betrachtung eines durchsichtigen und speziell angefertigten Gewebeschnittes erlaubt meistens die Beurteilung, ob eine gutartige oder bösartige Gewebswucherung (Tumor) vorliegt und gibt auch Hinweise auf den Entstehungsort des Tumors.

**Hormone:** Botenstoffe des Körpers, die in spezialisierten Zellen und Geweben hergestellt werden und auf dem Blut- oder Lymphweg ihren Wirkort erreichen

**Hypoxie:** Sauerstoffmangel

**Immunsystem:** Das körpereigene Abwehrsystem gegen Krankheiten. Wesentliches Merkmal der Abwehrkräfte ist ihre Eigenschaft, Fremdsubstanzen zu erkennen und Gegenmaßnahmen zu aktivieren.

**Indikation:** Steht grundsätzlich dafür, ob bei einem bestimmten Krankheitsbild der Einsatz einer bestimmten medizinischen Maßnahme angebracht ist. Der Begriff findet sich häufig in Zusammenhang mit Operationen, man spricht dann von der Operationsindikation.

**Injektion:** Einführung von Flüssigkeit (z.B. eines Medikaments) in den Organismus mit Hilfe einer Spritze

**Inselzelltumor:** Neubildung der sogenannten Inselzellen der Bauchspeicheldrüse. Dies sind die Zellen in der Bauchspeicheldrüse, die Hormone produzieren, von denen das wichtigste das Insulin ist.

**Insertion:** Einschub zusätzlicher Basen in einer DNA-Sequenz. Es kommt zum abnormal verlängerten DNA-Abschnitt, eine Form von Mutation, die einer erblichen Erkrankung zugrunde liegen kann.

**Insulin:** Hormon der Bauchspeicheldrüse, regelt den Blutzuckerspiegel im Körper

**Interdisziplinär:** bedeutet in der Medizin, dass Ärzte und Ärztinnen verschiedener Fachrichtungen und andere Spezialisten gemeinsam an der Behandlung beteiligt sind

**Intervall:** zeitlicher Zwischenraum

**Kältechirurgie:** Zerstörung von Gewebe wie z.B. Tumorgewebe durch Kälte; dabei wird die betreffende Stelle über wenige Sekunden beispielsweise mit flüssigem Stickstoff behandelt

**Karzinom:** Geschwulst, die aus Deckgewebe (Epithel) entsteht. Karzinome besitzen viele, hinsichtlich des Gewebeaufbaus und des Wachstums unterscheidbare Formen

**Katecholamine:** Anregende / Stimulierende Neurotransmitter und Hormone. Sie entfalten ihre Wirkung an den Rezeptoren des Herz-Kreislaufsystems. Unter dem Begriff Katecholamine werden die Verbindungen Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin zusammengefasst. Beim Abbau entstehen die Metanephrine (Metanephrin und Normetanephrin) als Zwischenprodukte mit diagnostischer Bedeutung. Die Endabbauprodukte im Urin

sind Homovanillinsäure (Dopamin) und Vanillinmandelsäure (Adrenalin und Noradrenalin).

**Katheter:** Röhren- oder schlauchförmiges, starres oder biegsames Instrument zum Einführen in Hohlgane, Gefäße oder Körperhöhlen. Durch einen Katheter kann von dort Inhalt entnommen oder Substanzen dorthin eingebracht werden.

**Keimbahnmutation:** siehe Mutation

**Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie (MRT):** Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich der elektromagnetischen Schwingung von Gewebestandteilen in einem künstlich erzeugten Magnetfeld bedient. Es stellt mit hoher Auflösung Strukturen im Schädelinneren dar und liefert damit präzise Schnittbilder des Gehirns. Ungeeignet ist sie häufig für Patienten mit Herzschrittmachern, für Patienten mit Ängsten und für Menschen, denen nur eine sehr kurze Untersuchungszeit zugemutet werden kann.

**Klonierung:** ist die Herstellung genetisch identischer Zellen (Klone). Der Begriff wird vor allem für die DNA-Klonierung benutzt.

**Komplikation:** Unerwünschte Folge einer Operation oder auch eines Medikaments oder einer Erkrankung.

**Konsil, konsiliarisch:** Bezeichnet in der Medizin die patientenbezogene Beratung

eines Arztes durch einen anderen ärztlichen Kollegen, meist einen Facharzt.

**Kontrastmittel:** Sie werden gegeben, um im Röntgenbild bestimmte Strukturen besser darzustellen. Röntgenstrahlen werden vom Kontrastmittel mehr (positives Kontrastmittel) oder weniger (negatives Kontrastmittel) abgeschwächt als vom umgebenden Körpergewebe. Dadurch kommt es zu einer kontrastreichen Darstellung des Organs, in dem sich das Kontrastmittel befindet.

**Kryoablation:** Dieses Verfahren arbeitet mit dem gezielten Einsatz von Kälte, um Krebszellen örtlich zu zerstören.

**Läsion:** Allgemein für krankhafte Veränderung

**Laparoskopie:** Endoskopischer Eingriff im Bauchraum

**Laserkoagulation:** Verklebung von Gewebe durch Bestrahlung mit gebündeltem Licht, d.h. Verbrennung mit Laser

**Lateral:** seitlich

**Ligand:** ist ein Stoff, der an eine Zielstruktur bindet (z.B. einen Rezeptor)

**Liquor cerebrospinalis:** Nervenwasser. Es umspült das gesamte Gehirn und das Rückenmark und befindet sich auch im Inneren des Gehirns, wo es die Gehirnkammern ausfüllt.

**lokal:** örtlich

**Lokalisation:** der genaue Sitz im Körper

**Lymphknoten:** Die linsen- bis bohnen-großen Lymphknoten sind an zahlreichen Stellen des Körpers (Lymphknotenstationen) Filter für das Gewebswasser (Lymphe) einer Körperregion. Die oft verwendete Bezeichnung Lymphdrüsen ist falsch, da die Lymphknoten keinerlei Drüsenfunktion besitzen. Die Lymphknoten sind ein wichtiger Teil des Immunsystems.

**Magnetresonanztomographie:** siehe Kernspintomographie

**Makula:** Stelle des schärfsten Sehens in der Netzhaut

**maligne:** bösartig

**Manifestation:** das Erkennbarwerden von Krankheiten

**Membrane:** ist ein dünnes, feines Häutchen, das trennende oder abgrenzende Funktion hat.

**Metanephrine, Metanephrin:** siehe Katecholamine

**Metastase:** Krankheitsherd, der durch die Verschleppung von krankheitserregendem Material (Tumorzellen, Bakterien) aus einem ursprünglichen Krankheitsherd entsteht. Im engeren Sinne ist damit die Metastase eines bösartigen Tumors gemeint (Fernmetastase: Metastase, die auf dem Blut- oder Lymphweg übertragen wird und fern des ursprünglichen Tumors angetroffen wird). Eine

Metastasierung kann hämatogen, d.h. über den Blutweg, oder lymphogen, d.h. mit dem Lymphstrom erfolgen. Hämatogene Metastasen sind mit Operation oder Strahlentherapie nur sehr selten zu bekämpfen, während bei lymphogenen Metastasen eine Operation, eine Chemotherapie und / oder eine Bestrahlung noch ausreichend wirksam sein kann.

**Mikrochirurgie:** Spezialgebiet der Chirurgie, das sich mit Operationen unter dem Mikroskop befasst.

**MLPA-Methode:** Die Abkürzung MLPA steht für Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification. Mit dieser Methode lassen sich Gendosisveränderungen (Deletionen und Duplikationen einzelner Genabschnitte = Exons) sowie ganzer Gene zuverlässig nachweisen.

**Minimal:** äußerst gering

**minimal-invasive Eingriffe / Operationen:** Eingriffe, die in ihrer Auswirkung für den Patienten so gering wie möglich gehalten werden

**Missense-Mutation:** Ein Mutationstyp, bei dem durch den Austausch einer Base der Code für eine Aminosäure geändert wird. Dadurch kommt es zum „veränderten Sinn“, d.h. es wird jetzt eine andere Aminosäure kodiert.

**Molekulargenetik:** Wissenschaft, die die Genetik auf der Ebene der Moleküle erforscht

**Morbidität:** Krankheitshäufigkeit, Anzahl von Erkrankungen

**Morphologie, morphologisch:** Lehre von der Struktur und Form der Organismen

**MRT / MRI:** siehe Kernspintomographie

**multipel:** mehrfach, an verschiedenen Orten gleichzeitig

**Mutation:** Ist eine dauerhafte Veränderung des Erbgutes. Sie betrifft zunächst nur das Erbgut einer Zelle, wird aber von dieser an alle eventuell entstehenden Tochterzellen weitergegeben. Bei mehrzelligen Lebewesen kann man unterscheiden zwischen Keimbahn-Mutationen, die an die Nachkommen weitergegeben werden können, und somatischen Mutationen, die in anderen Geweben stattfinden und daher nicht an die Nachkommen weitergegeben werden.

**Nebenniere:** Hormondrüse über der Niere, die u.a. Adrenalin produziert

**Nephrektomie:** operative Entfernung einer Niere

**Nephrologe:** Nieren-Spezialist

**NET:** Abkürzung für neuroendokrine Tumoren, also für Tumoren, die sich aus neuroendokrinen Zellen entwickeln. Dies sind Zellen, die Ähnlichkeiten mit Nervenzellen aufweisen (daher die Bezeichnung "neuro-"), gleichzeitig aber Hormone produzieren können. Diese Zellen befinden sich vor allem im Magen, im Darm

und in der Bauchspeicheldrüse. Deshalb spricht man auch von GEP-NET oder Gastro-Entero-Pankreatische neuroendokrine Tumoren ("Gastro" für Magen, "Entero" für Darm, Pankreas für Bauchspeicheldrüse).

**Neumutation:** isoliert, d.h. zum erstmal auftretende Mutation bei einem Erkrankten in einer Familie.

**Neurochirurgie:** Teilgebiet der Chirurgie, das die Diagnostik und operative Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems umfasst. Bei der Mikro-Neurochirurgie werden Eingriffe am Gehirn mit Hilfe eines Operationsmikroskops durchgeführt.

**Neurologie:** ist die Lehre von den Erkrankungen des Nervensystem

**Nierenzellkarzinom:** Fachbegriff für die häufigste Form des Nierenkrebses

**Noradrenalin:** in der Nebenniere produziertes Stresshormon

**Normetanephrin:** siehe Katecholamine

**Nukleotid:** Eine Untereinheit der DNA oder RNA, die aus einer chemischen Base plus einem Phosphatmolekül und einem Zuckermolekül besteht.

**Ödem:** Häufig schmerzlose, nicht gerötete Schwellung infolge Ansammlung wässriger Flüssigkeit in Gewebespalten, etwa der Haut oder Schleimhäute. Das Gehirn neigt in besonderer Weise zur Schwellung (Hirnödem).

**Onkologie/onkologisch:** Lehre von Krebserkrankungen. Onkologen sind Ärzte mit speziellen Kenntnissen auf dem Sektor der Tumortherapie und -biologie.

**Operabilität:** Operierbarkeit; so beschaffen, dass man operieren kann

**Oral:** den Mund betreffend, durch den Mund

**organerhaltend:** Wird bei einer Operation das Operation nicht vollständig entfernt, sondern es bleibt Gewebe erhalten, spricht man von organerhaltender Operation.

**Pankreas:** Bauchspeicheldrüse

**Pankreatektomie:** Entfernung der Bauchspeicheldrüse

**Pankreaszysten:** bläschenartige Flüssigkeitsansammlungen in der Bauchspeicheldrüse

**Papille:** Eintrittsstelle des Sehnerven in die Netzhaut = blinder Fleck

**Paragangliom:** Neubildung (Tumor) der Paraganglien. Paraganglien sind eine Nervenstruktur neben der Wirbelsäule, die zum autonomen Nervensystem gehören.

**Parameter:** Messgröße

**PET:** Abkürzung für Positronen-Emissions-Tomographie; Untersuchung, bei der über die Aufnahme einer radioaktiv markierten Substanz und ihren nachfolgenden

den Stoffwechsel ein Bild des Körpers oder einzelner Abschnitte angefertigt wird. Tumoren und/oder Metastasen weisen meist einen gegenüber gesundem Gewebe erhöhten Stoffwechsel auf und heben sich dadurch in dem tomographischen Bild vom gesunden Gewebe ab.

**Phäochromozytom:** Meist gutartige Tumore des Nebennierenmarks oder gleichartig gebaute Tumoren im Bauchraum, sehr selten im Brustraum oder Becken.

**Phänotyp:** Erscheinungsbild einer Krankheit bei erblichen Erkrankungen, oft als Auswirkung einer Mutation benutzt.

**Plasma:** Blutbestandteile; man gewinnt sie, wenn man die Zellen (rote, weiße Blutkörperchen und Blutplättchen) zentrifugiert.

**Positronen-Emissions-Tomographie:** siehe PET

**postoperativ:** nach der Operation auftretend, einer Operation folgend

**postoperative Behandlung:** Behandlung nach einer Operation

**prädiktive Genanalyse:** Vorhersagende Untersuchung mit dem Ziel, bei Personen, die bislang noch nicht an einer bestimmten Krankheit leiden, eine Veranlagung (Prädispositionen) für diese Krankheit vor dem Auftreten von klinischen Symptomen bzw. nicht genetischen Befunden zu erkennen.

**prädisponierend:** eine Krankheit begünstigend

**Prävention:** vorbeugende Maßnahmen

**primär:** an erster Stelle stehend, zuerst

**Primärtumor:** Die zuerst entstandene Geschwulst, von der Metastasen ausgehen können.

**Prognose:** Vorhersage einer zukünftigen Entwicklung (z.B. eines Krankheitsverlaufes) aufgrund kritischer Beurteilung des Gegenwärtigen, oft auch zeitlich im Sinne der noch erwarteten Lebenszeit gebraucht.

**Protein:** siehe Eiweiß

**psychisch:** seelisch; das Gemüt, das Verhalten, das Erleben und die Seele betreffend

**Punktion:** Entnahme von Flüssigkeiten aus dem Körper durch Einstich mit einer Hohlneedle zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken

**Punktmutation:** Austausch einer Base gegen eine andere Base

**Radiofrequenzablation (RFA):** ist ein Verfahren, bei dem in einem vorher definierten Bereich des Körpers Gewebe durch die Zufuhr von großer Hitze zerstört werden soll

**Radiologe:** Röntgenarzt

**Radioneurochirurgie:** Spezialgebiet der Neurochirurgie, bei der ionisierende Strahlen zum Einsatz kommen. Siehe auch stereotaktische Radioneurochirurgie.

**Radiotherapie (Radiatio):** Strahlenbehandlung

**Rearrangement:** eine Umlagerung von Chromosomen, die Mutationen in Genen verursachen kann

**Rehabilitation:** Maßnahmen zur Wiedereingliederung bzw. zur medizinischen Wiederherstellung, beruflichen Wiederbefähigung und sozialen Wiedereingliederung in Form von Übergangshilfe, Übergangsgeld, nachgehender Fürsorge von Behinderten und Beseitigung bzw. Minderung der Berufs-, Erwerbs-, und Arbeitsunfähigkeit.

**Resektion:** operative Entfernung von kranken Organanteilen

**Retina:** Netzhaut des Auges

**reversibel:** umkehrbar, heilbar

**Rezidiv:** "Rückfall" einer Krankheit, im engeren Sinn ihr Wiederauftreten nach einer erscheinungsfreien Periode

**Screening-Untersuchung:** (engl. Bildschirm/durchsieben) systematischer Suchtest, Verfahren zur Reihenuntersuchung

**Sekret:** von Zellen abgesonderte Flüssigkeit, z.B. Verdauungsssekret

**sekundär:** an zweiter Stelle

**Sensitivität:** eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positives Testresultat auftritt.

**Somatisch:** in der Körperzelle stattfindend - im Gegensatz zur Keimzelle, die vererbt wird, werden Körperzellen nicht weitervererbt (siehe Mutation)

**Sonographie (Ultraschalluntersuchung):** Untersuchungsmethode, bei der Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt werden, wo sie an Gewebs- und Organgrenzen zurückgeworfen werden. Die zurückgeworfenen Wellen werden von einem Empfänger aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in Kurven oder Bilder verwandelt. Es tritt keine Strahlenbelastung auf.

**Spinal:** beschreibt die Zugehörigkeit einer Struktur zur Wirbelsäule oder zum Rückenmark

**Sporadisch:** nicht erblich, d.h. spontan entstehend

**stereotaktische Radioneurochirurgie:** Mit Hilfe der Stereotaxie können für einen bestimmten Zeitraum ionisierende Strahler in Kunststoffkathetern oder in Form kleiner Stifte (seeds) in die betroffene Gehirnregion eingeführt werden. Dies führt zu einem Gewebeuntergang (Strahlennekrose) in einem Bezirk des

Gehirns, der idealerweise genau der Tumormasse entspricht.

**Strahlenbehandlung (Radiotherapie):** Anwendung ionisierender Strahlen zu Heilungszwecken. Hierbei werden grundsätzlich sehr viel höhere Strahlendosen notwendig als bei der Anfertigung eines Röntgenbildes zu diagnostischen Zwecken. Man unterscheidet die interne Strahlentherapie ("Spickung" mit radioaktiven Elementen) und die externe Strahlentherapie, bei der der Patient in bestimmten, genau festgelegten Körperregionen von außen bestrahlt wird. Beide Methoden können auch gemeinsam zur Bekämpfung eines Tumorleidens eingesetzt werden. Die Strahlentherapie unterliegt strengen Sicherheitsauflagen, die eine Gefährdung des Patienten vermeiden helfen.

**Symptom:** Krankheitszeichen

**Syndrom:** Gruppe von Krankheitszeichen oder Organveränderungen, die für ein bestimmtes Krankheitsbild mit meist uneinheitlicher oder unbekannter Entstehungsursache oder -entwicklung charakteristisch ist

**Syrinx/Syringomyelie:** Blasenbildung oder flüssigkeitsgefüllter Hohlraum im Rückenmark

**Szintigraphie/Szintigramm:** Untersuchung und Darstellung innerer Organe mit Hilfe von radioaktiv markierten Stoffen. In einem speziellen Gerät werden dabei von den untersuchten Organen durch aufleuchtende Punkte Bilder er-

stellt, die als Schwarzweißbilder z.B. auf Röntgenfilmen ausgegeben werden können. Anhand des Szintigramms kann man auffällige Bezirke sehen und weitere Untersuchungen einleiten.

**Teilresektion:** operative Teilabtragung oder -entfernung von kranken Organteilen

**Therapie:** Behandlung einer Krankheit

**Thermoablation:** ist ein Verfahren bei dem mittels lokal angewandter Hitze Gewebe zerstört wird

**Transversal:** horizontal

**Tumor:** unkontrolliert wachsende Zellwucherungen, die im gesamten Körper auftreten können

**Tumorareal:** Aussiedlungsfläche des Tumors

**Tumormarker:** Stoffe, deren Nachweis oder genauer gesagt erhöhte Konzentration im Blut einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein und/oder dem Verlauf von bösartigen Tumoren aufweisen können. Diese Tumormarker sind jedoch nicht zwangsläufig mit dem Auftreten eines Tumors verbunden und können in geringen Mengen (Normalbereich) auch

bei Gesunden vorkommen. Tumormarker eignen sich besonders für die Verlaufskontrollen von bekannten Tumorleiden. Weniger sind sie als Suchmethode zur Erstdiagnose eines Tumors geeignet.

**Thymin:** siehe Basen

**Ultraschalluntersuchung:** siehe Sonographie

**Urologe:** Spezialist zur Behandlung von Erkrankungen und Tumoren der ableitenden Harnwege (Niere, Blase, Prostata, Hoden).

**VEGF:** Gefäßwachstumsfaktor

**Viren:** Sammelbezeichnung für bestimmte Krankheitserreger, die sich außerhalb des Körpers nicht vermehren können

**Vitrektomie:** ist der Teilschritt einer Augenoperation, bei dem gezielt Teile des Glaskörpers chirurgisch entfernt werden.

**Zystadenom:** Tumor mit blasenförmigen Anteilen

**Zyste:** ein- oder mehrkammerige, durch eine Kapsel abgeschlossene, sackartige Geschwulst mit dünn- oder dickflüssigem Inhalt

**Platz für Notizen:**

Wir sind Mitglied:

