

Hämangioblastome des Zentralnervensystems

Eine klinische Studie

A. Müller-Jensen, W. H. Zangemeister, J. Küchler und H.-D. Herrmann

Neurologische Universitäts-Klinik (Direktor: Prof. Dr. K. Kunze) und Neurochirurgische Universitäts-Klinik (Direktor: Prof. Dr. H.-D. Herrmann)
Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

Haemangioblastoma of the Central Nervous System

A Clinical Study

Summary. In a survey of 46 patients with haemangioblastoma of the CNS (Neurology Dept. University Hamburg, 1950–1980) most ($n = 40$) were found to have angioblastomas of the cerebellum (Lindau tumors). Of these patients 21 were re-examined in 1983.

Headache was the most frequent initial symptom (43%), and within this group one-third (10%–15%) had dizziness, sensorymotor deficits and cerebellar gait disturbances. Signs of elevated intracranial pressure much more often led to the correct diagnosis than dizziness or dystaxia.

After the introduction of CCT to the diagnostic procedure the combined evaluation of angiography of the vertebral arteries and CCT always permitted the correct diagnosis. The low neurosurgical mortality rate (13.5%) has decreased to 0% within the last decade. No relapses were found in 21 re-examinations including CCT and EOG compared to a frequency of 9.7% in all 46 cases. Significantly less often than expected from other data we found: signs of possible hereditary influence (0%), multiple tumor localization combined with angiomas of retinae (0%), polyglobulia (10.8%). Psychopathologically relevant signs (45.6%) were, in all cases, combined with signs of increased intracranial pressure.

The results of our re-examination demonstrate that late postoperative deficits as well as possible relapses are earlier and more precisely evaluated by the combined use of clinical examination, CCT and EOG.

Key words: Haemangioblastoma – Lindau tumor – von Hippel-Lindau disease – Cerebellar function – EOG

Zusammenfassung. Bei 46 Patienten mit einem Hämangioblastom des Zentralnervensystems (Neurologische Universitäts-Klinik Hamburg-Eppendorf, 1950–1980) fanden sich überwiegend ($n = 40$) Kleinhirnanterioren (Lindau-Tumoren), von denen 21 im Jahre 1983 nachuntersucht wurden.

Kopfschmerz als Initialsymptom fand sich etwa dreimal so häufig wie Schwindel, sensomotorische Ausfälle und cerebelläre Gangstörung (43% zu 10–15%). Hirndrucksymptome waren häufiger diagnostisch wegweisend als Schwindel und Gangstörung. Seit der Einführung des CCT erlaubte die zusammengefaßte Beurteilung von CCT und Vertebralisangio-

graphie immer die zutreffende präoperative Diagnose. Die geringe Gesamtoperationsmortalität von 13,5% konnte im letzten Jahrzehnt auf 0% gesenkt werden. Bei einer Gesamtrezidivhäufigkeit von 8,7% fand sich bei 21 Nachuntersuchungen einschließlich CCT und EOG kein Rezidiv.

Nicht so häufig wie bisher allgemein angenommen, kamen in unserem Krankengut vor: Familiäre Häufung (0%), multiple Tumorlokalisationen und gleichzeitiges Vorkommen mit Angiomatosis retinae (0%), Polyglobulie (10,8%). Psychische Veränderungen (45,6%) ließen sich stets nur bei gleichzeitig bestehender Hirndrucksymptomatik nachweisen.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen zeigen, daß Reststörungen bzw. mögliche Rezidive genauer und früher als durch die klinische Untersuchung allein mit einer zusammengefaßten Beurteilung von CCT und EOG erkannt und verlaufs-mäßig objektiviert werden können.

Schlüsselwörter: Hämangioblastom – Lindau-Tumor – von Hippel-Lindau'sche Krankheit – Kleinhirnfunktion – EOG

Einleitung

Das Kleinhirnanterioren – nach seinem Erstbeschreiber Arvid Lindau (1927) auch Lindau-Tumor genannt – ist eine Gefäßgeschwulst, die aus Kapillaren aufgebaut ist und in den meisten Fällen Zysten verschiedener Größe bildet, wobei das solide Angioblastom selbst in der Wand dieser Zyste sitzt.

Der Lindau-Tumor kann im Rahmen der von Hippel-Lindau'schen Erkrankung Teil eines mehrere Organe betreffenden Krankheitsbildes sein, das angiomasöse Manifestationen an Retina und Kleinhirn, sowie hypernephroide Tumoren der Nieren, Zysten und Tumoren des Pankreas, der Nebenniere und der Epididymis umfaßt. Diese Manifestationen sind jedoch ebenso selten, wie die familiäre Häufung und sie werden mit recht unterschiedlicher Häufigkeit in der bisherigen Literatur angegeben [7, 12, 13, 16, 19, 22].

Pathogenetisch liegt eine embryonale Fehlbildung vor, die autosomal-dominant mit schwacher Penetration vererbt wird [7, 8, 20]. Die Häufigkeit wird mit 0.7–2% aller Hirngeschwulste bzw. mit 7–12% aller Tumoren der hinteren Schädelgrube angegeben [4, 5, 13, 17, 18, 21, 26].

Die klinische Symptomatik besteht bei der häufigsten Lokalisation im Kleinhirn aus den typischen Herdzeichen dieser Region wie cerebelläre Dystaxie, Sprechstörungen und Nystagmus. Durch die Nachbarschaft zum 4. Ventrikel und zum Aquädukt kann es jedoch – je nach Größe der Zyste –

frühzeitig zum Verschuß der Liquorwege kommen und damit zur Symptomatik des Verschuß-Hydrocephalus mit progredienter Hirndrucksymptomatik. Dadurch wird die Herdsymptomatik überlagert und die Diagnosestellung keineswegs erleichtert. Im Verdachtsfall wird die Diagnose mit genauer Tumorlokalisation durch das cerebrale Computer-Tomogramm und vor allem durch die Vertebralisangiographie gesichert.

Die Therapie besteht in der operativen Totalexstirpation des gutartigen Tumors. In Fällen von fortgeschrittenem Verschuß-Hydrocephalus muß ggf. eine druckentlastende Ventiloperation erfolgen, bevor der Tumor im Bereich der hinteren Schädelgrube direkt operativ angegangen werden kann.

Es war das Ziel dieser Arbeit, Daten der Vorgeschichte, klinische Befunde sowie die Katamnesen von Patienten mit ZNS-Hämangioblastomen aus unserer Klinik zusammenfassend zu bewerten und im Verlaufsaspekt mit älteren klinischen Erfahrungsberichten zu vergleichen. Im Rahmen einer Nachuntersuchung aller erreichbaren ehemaligen Patienten sollte einerseits der Grad der möglicherweise noch vorhandenen cerebralen bzw. cerebellären Defektsymptomatik festgestellt werden; andererseits sollte insbesondere zur Frage eines Tumorrezidivs mit Hilfe der nichtinvasiven cerebralen Computer-Tomographie (CCT) Stellung genommen werden. Gerade zu diesen Fragen liegen mit modernen Untersuchungsverfahren bisher keine genügenden Erfahrungsberichte anhand größerer Fallzahlen vor.

Ergebnisse

A. Patientengut

Zur Auswertung kamen die Akten von 46 Patienten, die in den Jahren 1950–1980 in unserer Klinik diagnostiziert und therapiert wurden. In 40 Fällen handelte es sich um ein Kleinhirnanjioblastom, in 2 Fällen um ein spinale Angioblastom und in je 1 Fall lag der Tumor im Stammganglienbereich, in der Pons, im 4. Ventrikel bzw. in der Medulla oblongata.

Zu der 1983 erfolgten Nachuntersuchung (einschließlich EEG, CCT und DC-EOG) kamen 21 Patienten.

Die 46 Patienten setzten sich aus 21 Frauen und 25 Männern zusammen, entsprechend einem Verhältnis von 45,6%:54,4%, mit einem Häufigkeitsgipfel für beide Geschlechter im 40. bis 50. Lebensjahr. 40 Patienten (87%) waren z. Zt. der klinischen Manifestation älter als 30 Jahre bei einem Durchschnittsalter von 43,8 Jahren.

Sichere Anhaltspunkte für eine familiäre Häufung von Hämangioblastomen ergaben sich in keinem Fall. So ergaben sich auch keine Anhaltspunkte i.S. der von Hippel-Lindau'schen Erkrankung.

B. Initialbeschwerden und präoperative Befunde

Als *erstes* und führendes *Symptom* überwiegt der im Nacken-Hinterkopfbereich und frontal betonte *Kopfschmerz* bei 20 der 46 Patienten (43%, siehe Abb. 1), der bei 11 Patienten von vornherein mit ungerichtetem Schwindel kombiniert war, bei 2 Patienten zusätzlich mit Erbrechen. Schwindel trat bei 7 Patienten als erstes Symptom auf, in 2 Fällen davon mit Übelkeit und Erbrechen. Sechs Patienten klagten zuerst über motorische und sensible Ausfälle. In dieser Gruppe befanden sich

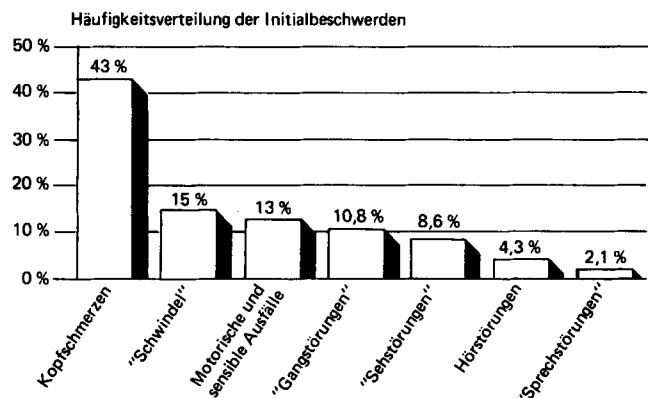


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung der Initialbeschwerden

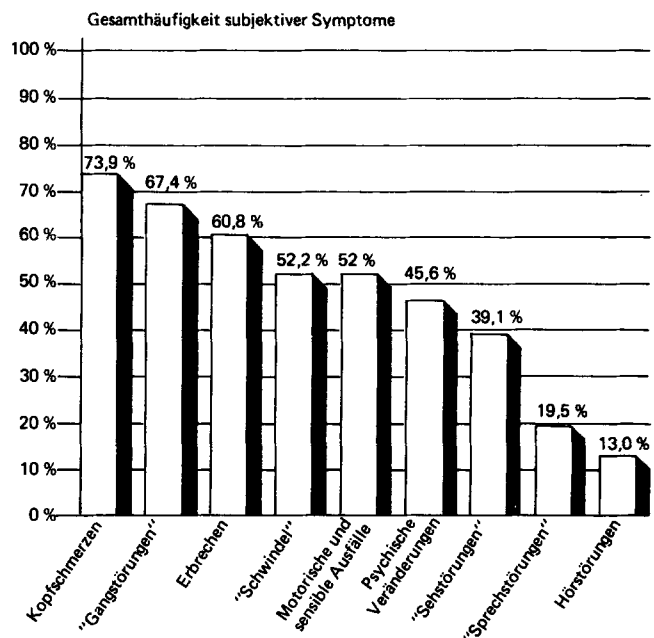


Abb. 2. Gesamthäufigkeit subjektiver Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

die beiden Patienten, deren Angioblastome im Thorakal- bzw. Cervicalmark lokalisiert waren.

Kopfschmerz trat als Hauptbeschwerde bei 34 Patienten (74%, siehe Abb. 2) auf; seine Lokalisation war meist occipital mit Ausstrahlung nach frontal. Die auf eine Kleinhirnaffektion hindeutende Angabe einer Gangstörung trat bei 31 Patienten (67,4%) auf. Von 18 Patienten, die über eine Sehstörung klagten, zeigten 16 eine Stauungspapille. In 2 Fällen, in denen Flimmern vor dem Auge angegeben wurde, bestand ein Nystagmus.

Die *psychischen Veränderungen* bestanden aus allgemeiner Antriebsminderung, Kritikschwäche sowie einer allgemeinen Verlangsamung i.S. eines hirneigenen Psychosyndroms. Diese bei 21 Patienten (45,6%) gefundenen psychopathologischen Auffälligkeiten waren *immer mit einer Hirndrucksymptomatik* bzw. mit einem neuroradiologisch nachweisbaren Hydrocephalus internus *kombiniert*.

Eine *Stauungspapille* fand sich bei 20 Patienten (43%). Ihr gemeinsames Auftreten mit weiteren Zeichen erhöhten intrakraniellen Drucks stellt Abb. 3 dar. Nur in einem Fall war die

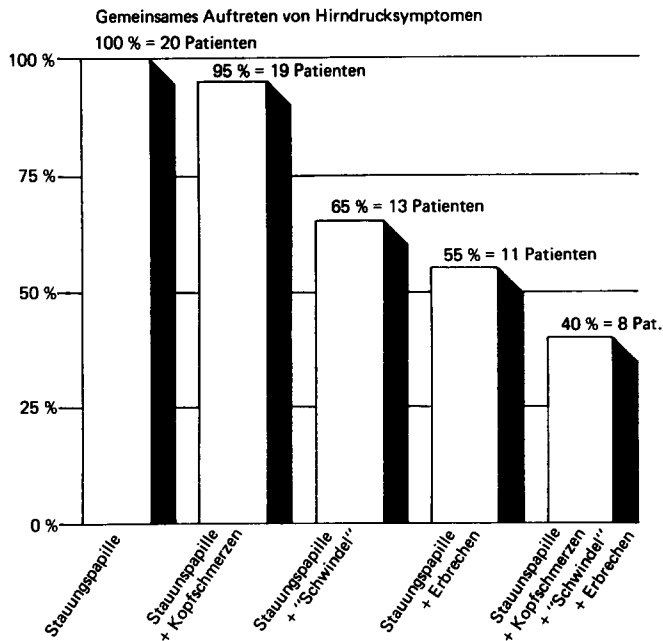


Abb. 3. Stauungspapille und Hirndrucksymptomatik ($n = 20$)

Stauungspapille isoliertes Hirndruckzeichen. Bei den Patienten mit Stauungspapille betrug die Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung 14,1 Monate in 15 nachprüfaren Fällen. Der gleiche Zeitraum, berechnet für 11 Fälle ohne Stauungspapille, betrug 13,1 Monate. In Anbetracht der vagen Abschätzung dieser Zahlen lag bei Patienten mit Stauungspapille kein sicher verlängerter Verlauf bis zur Diagnosestellung vor, d.h. die Stauungspapille war nicht unbedingt Ausdruck einer übermäßig verspätet gestellten Diagnose. Von den 44 Patienten mit in der hinteren Schädelgrube gelegenen Angioblastom wiesen nur 2 (4,5%) keines der Symptome Kopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen auf, wobei in etwa der Hälfte der restlichen Patienten der Symptomenkomplex „Hirndruck“ einschließlich Stauungspapille führend war (siehe Abb. 3).

Im Unterschied zu diesen fast regelhaft auftretenden Zeichen allgemeiner Hirndrucksteigerung fanden sich nur bei 20 Patienten (43%) die Zeichen einer *cerebellären Gang- und Standdystaxie* sowie *Nystagmus* vorwiegend als horizontaler Blickrichtungsnystagmus ($n = 18$). Richtung der Fallneigung im Romberg-Test und Seite der Tumorlokalisation konvergieren nur in 33% ($n = 15$). Cerebelläre Dysmetrie ($n = 13$) und Dysdiadochokinese ($n = 8$) fanden sich noch seltener.

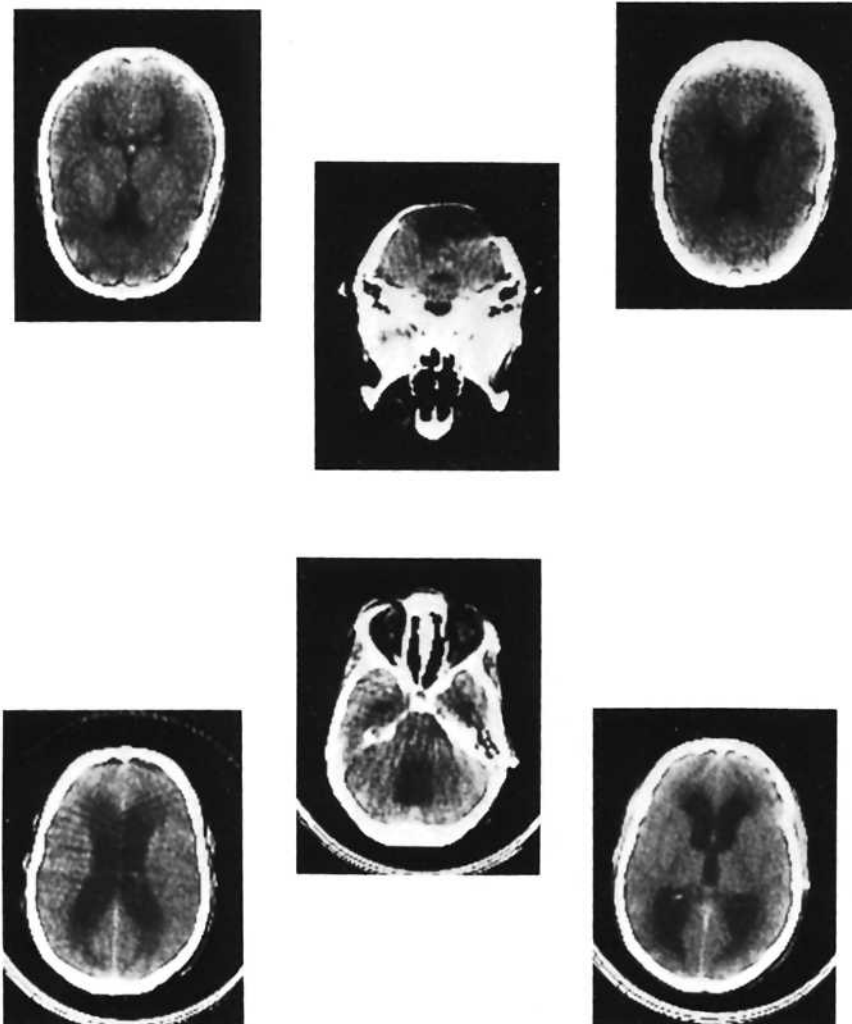


Abb. 4. Typischer CCT-Befund eines Lindau-Tumors. *Unteres Halbbild:* Präoperativer Befund mit zystischer raumfordernder Formation im Kleinhirnbereich sowie Zeichen des Verschlusshydrocephalus. *Oberes Halbbild:* 5 Jahre nach OP ausgehneter OP-Defekt im Bereich der hinteren Schädelgrube (klinisch-neurologischer Befund regelrecht!) sowie wieder normalweites Ventrikelsystem

Herdsymptome fanden sich also – eher unerwartet – viel seltener als allgemeine Hirndrucksymptome.

Polyglobulie. Nur bei 5 Patienten mit Kleinhirnanterioblastom lagen die Werte für Erythrozytenzahl und/oder Hämoglobin und/oder Hämatokrit außerhalb der Norm. Postoperativ kam es zur Normalisierung der Polyglobulie. Die Beschaffenheit des Tumors war in 2 Fällen solide, in 2 Fällen zystisch; 1 Fall wurde nicht am Tumor operiert.

Liquoreiweiß. Quantitative Liquoreiweißbestimmungen lagen von 14 Patienten vor; den Normbereich (bis 50mg/100ml Liquor) überschritten 10 Patienten, der höchste gemessene Wert betrug 340mg%, der Mittelwert der pathologischen Befunde lag bei 221mg%.

Neuroradiologische Diagnostik. Bei den Schädel-Röntgenaufnahmen zeigte sich nur in einem von 12 Fällen eine Normabweichung in Form einer unabhängig von dem vorlie-

genden Hämangioblastom zu sehenden basilären Impression. Die seit 1976 routinemäßig eingesetzte craniale Computertomographie (CCT) ergab bei seitdem 7 untersuchten Patienten einen eindeutigen Befund mit genauer Tumorlokalisation in 6 Fällen (siehe Abb. 4). Lediglich in einem Fall eines Patienten mit Tumorlokalisation im Halsmarkbereich zeigte sich im CCT kein eindeutiger Befund. Neben dem Tumornachweis wurde in den übrigen 6 Fällen darüber hinaus jeweils ein Hydrocephalus internus als Ausdruck der bereits bestehenden Liquorzirkulationsstörung gefunden.

Angiographische Untersuchungen wurden an insgesamt 38 Patienten durchgeführt, davon 15 Carotisangiographien mit indirekten Zeichen eines Hydrocephalus internus ($n = 12$). In einem Fall war bereits mittels Carotisangiographie eine Tumorlokalisation möglich, da der Tumor im Stammganglienbereich lag. An den übrigen 23 Patienten wurden 26 Vertebralisangiographien durchgeführt (3 Patienten wurden zweimal angiogra-



Abb. 5. Typischer angiographischer Befund eines Lindau-Tumors in der rechten Kleinhirnhemisphäre

phiert); in 21 Fällen konnte der Tumor dabei einwandfrei lokalisiert werden (siehe Abb. 5).

Die Ventrikulographie ($n = 24$) ergänzte die präoperative Diagnostik, trug aber seit der Möglichkeit des CCT zur eigentlichen Diagnosestellung nicht mehr entscheidend bei.

C. Therapie und postoperativer Verlauf

Operation. Die Craniotomie mit weitgehend radikaler operativer Entfernung des Tumors war die Therapie der Wahl ($n = 40$). Bei den Patienten mit spinalem Tumorsitz erfolgte die direkte Operation nach Laminektomie. Bei einem Patienten, dessen Tumor aufgrund enger Beziehung zur Medulla oblongata inoperabel war, wurde eine Strahlentherapie durchgeführt, ebenso wie bei einem Patienten, dessen im Stammganglienbereich gelegener Tumor bereits angiographisch als nicht operabel klassifiziert worden war. In einem weiteren Fall zeigte der hauptsächlich in der Kleinhirnhemisphäre lokalisierte Tumor bei der Operation zusätzliche Anteile in der Pons, die nicht zu entfernen waren. Bei diesem Patienten erfolgte, ebenso wie bei einem älteren Patienten, lediglich eine symptomatische Ventrikulokardiotomie-Operation nach Pudenz.

Beschaffenheit und Lage des Tumors sowie histologische Bestätigung. Von insgesamt 58 nachgewiesenen Tumoren (incl. 12 Rezidiv-Tumoren bzw. Neubildungen) lag eine histologische Untersuchung mit der Einordnung als Lindau-Tumor in 56 Fällen vor. In 2 Fällen wurde bei der Operation kein solider Angiomanteil gefunden und nur eine Zyste operativ entfernt. Hier konnte erst später histologisch Angiomgewebe nachgewiesen werden.

In der ganz überwiegenden Zahl der Fälle ($n = 34$; 82,9%) fand sich makroskopisch eine Zyste mit solidem Angiom. In 3 Fällen (7,4%) fand sich nur ein zystischer, in 4 weiteren Fällen (9,7%) nur ein solider Tumor i.S. des Angioms. Die Angioblastome einschließlich der Rezidive und Neubildungen ($n = 58$) waren vorwiegend in den Kleinhirnhemisphären lokalisiert (55,1%); weniger als $\frac{1}{4}$ lag im Wurmbereich, alle übrigen Lokalisationen betrug weniger als $\frac{1}{5}$ (siehe Tabelle 1).

Rezidive und Neubildungen. Bei 7 Patienten traten mehrfach Lindau-Tumoren auf. In 4 Fällen handelte es sich um Rezidive, in den anderen Fällen um echte Neubildungen (neuer Tumor mit veränderter Lokalisation). Das zeitliche Intervall zum vorausgegangenen Tumor verkürzt sich mit der Rezidivhäufigkeit (siehe Tabelle 2). Der Mittelwert dieses Zeitabstandes bis zum

Tabelle 1. Hämangioblastoma des ZNS: Lokalisation der Tumoren ($n = 58$)

Lokalisation	Anzahl der Tumoren	Prozentsatz
Rechte Kleinhirnhemisphäre	19	32,7%
Linke Kleinhirnhemisphäre	13	22,4%
Mittellinienbereich	13	22,4%
Medulla oblongata	3	5,2%
Kleinhirnbrückenwinkel	2	3,4%
Vierter Ventrikel	2	3,4%
Spinalmark	2	3,4%
Pons	1	1,7%
Unklare Aktenangabe	2	

Tabelle 2. Hämangioblastome des ZNS: Lokalisation und zeitliches Intervall nacheinander aufgetretener Tumoren ($n = 7$)

Pat. Nr.	1. Tumor	2. Tumor	3. Tumor	4. Tumor
1	re. H.	Stammggl. ca. 48		
2	re. H.	Med. obl. ca. 132		
3	re. H.	re. H. ca 78	re. H. 33	re. H. 36
4	Wurm	Wurm 180	Wurm 84	Wurm 43
5	Kleinh.-brückenw.	4. Ventrikel 193		
6	Wurm	Wurm 179	Wurm 20	
7	re. H.	re. H. 137		

Die Zahlen geben das Intervall in Monaten zwischen den nacheinander aufgetretenen Tumoren an.

Auftreten des jeweils zweiten Tumors betrug 132 Monate; beim 3. und 4. Tumor verkürzte sich die entsprechende Zeit auf 45 bzw. 39 Monate.

Postoperativer Verlauf und Todesfälle. Bei 20 der 52 Craniotomien (einschließlich der Nachfolgetumoren) gestaltete sich der Verlauf komplikationsreich. Sieben Patienten verstarben postoperativ. Die Operationsmortalität über den Zeitraum von 30 Jahren betrug somit 13,5%. Seit Einführung des Operationsmikroskops konnte jedoch die Rate erheblich gesenkt werden. In 12 seit 1975 operierten Fällen ist kein Todesfall mehr aufgetreten.

In 9 Fällen ergaben sich nach der Operation Beschwerden durch weiterhin erhöhten Hirndruck. Bei 7 dieser Patienten wurde ein Liquorkissen entdeckt, das im Rahmen einer Wundrevision operativ verschlossen wurde. Weitere Komplikationen bestanden in pulmonalen Infektionen, postoperativ rezidivierenden Lungeninfarkten bei Bein- und Beckenvenenthrombosen sowie generalisierten, cerebralen Krampfanfällen.

D. Katamnestische Befunde

Zur Nachuntersuchung (einschließlich CCT, EEG und DC-EOG) kamen 21 Patienten, darunter auch die beiden Patienten mit spinaler Tumorlokalisation.

Klinisch-neurologische Untersuchung. Vollständige Beschwerdefreiheit gaben 17 (68%) Patienten an. Nur ein Patient von dreien mit Rezidivoperation (Nr. 13 in Tabelle 3) war bei der Nachuntersuchung beschwerdefrei.

Von den 21 nachuntersuchten Patienten zeigten 11 klinisch noch einen auffälligen Befund, die übrigen waren sowohl subjektiv beschwerdefrei als auch klinisch-neurologisch unauffällig. Die Rest- bzw. Defektsymptomatik bestand überwiegend aus cerebellär-oculomotorischen Störungen. Nur 5 Patienten (Tabelle 3, Nr. 1–5) zeigten noch deutliche cerebellär-dystaktische Symptome. Bei allen anderen Patienten ließen sich nur die in Tabelle 3 dargestellten cerebellären Feinsymptome bei gezielter neurologischer Untersuchung nachweisen.

Tabelle 3. Korrelation klinisch-neurologischer und elektrookulographischer Befunde bei Patienten mit operiertem Kleinhirnannglioblastom ($n = 19$)

Pat. Nr.	Tumor-Lokal.	Klinisch-neurolog. Untersuchung	EOG							Lateralisation übereinstimm.
			1	2	3	4	5	6	7	
1	re. H.	Int. tr., Dysarthrie Dysdiadochokinese	●	●	●	●	●	●	●	+
2	bd. H.	Int. tr., Dysarthrie Dystaxie	●	●	●	●	●	●	●	
3	4. V.	Int. tr., Dystaxie	●	●	●	●	●	●	●	
4	re. H.	Int. tr. re., Dystaxie	●	●	●	●	●	●	●	+
5	re. H.	Dystaxie	●	●	●	●	●	●	●	+
6	Wurm	Int. tr.	●	●	●	●	●	●	●	
7	li. H.	Int. tr.	●	●	●	●	●	●	●	+
8	li. H.	Dysdiadochokinese li.	●	●	●	●	●	●	●	+
9	re. H.		●	●	●	●	●	●	●	-
10	Wurm		●	●	●	●	●	●	●	
11	li. H.		●	●	●	●	●	●	●	+
12	li. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	+
13	re. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	+
14	re. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	+
15	re. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	+
16	li. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	-
17	re. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	
18	li. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	+
19	li. H.	o. B.	●	●	●	●	●	●	●	

Befunde der klinischen Untersuchung und des EOG
 ● deutlich ausgeprägtes Symptom
 • schwach ausgeprägtes Symptom

Abkürzungen: 1 = Sakkaden-Dysmetrie, 2 = Fixationsinstabilität
 3 = Verminderte Fixationsunterdrückung, 4 = Spontan- und/oder
 Blickrichtungsnystagmus, 5 = Störung des optokinetischen
 Nystagmus, 6 = Sakkadierung der Blickfolgebewegungen,
 7 = Seitenasymmetrien in den Rotationstests

Ohne die Anwendung spezieller neuropsychologischer Testverfahren wurde im Rahmen der Nachuntersuchung speziell auch auf psychopathologische Auffälligkeiten geachtet. Hinweise i.S. eines hirnanorganischen Psychosyndroms bzw. einer charakteristischen „cerebellären Wesensänderung“ [11, 24] ergaben sich in keinem Fall. Mehr noch als in den präoperativen Ausgangsbefunden fehlten also auch hier die Zeichen eines – womöglich bleibenden – hirnlokalen Psychosyndroms, welches klinisch faßbar gewesen wäre.

Die beiden Patienten mit spinaler Tumorkomlokalisierung zeigten erwartungsgemäß eine massive Restsymptomatik. Motorische und sensible Ausfälle i.S. eines inkompletten Transversal-Syndroms entsprachen dabei der Lage des ehemaligen Tumors in Höhe von Th7–11 bzw. im Cervicalmark.

EEG. Von 19 EEG-Befunden waren lediglich 3 auffällig. Zwei zeigten die Zeichen einer geringgradigen Allgemeinveränderung, in einem weiteren Fall ergaben sich Hinweise auf eine diskrete linkshirnige Störung möglicherweise vaskulärer Genese bei arteriellem Hypertonus.

CCT. Dreizehn von 18 durchgeführten Computer-Tomographien boten – abgesehen von dem Operationsdefekt – einen unauffälligen Befund. In keinem Fall fand sich ein Anhalt für

ein Tumorrezidiv. Anzeichen hirnatrophischer Veränderungen ergaben sich 5mal; sie waren meist mäßiggradig und standen in keinem Verhältnis zu vorgebrachten, subjektiven Beschwerden. Psychopathologisch ergaben sich auch bei diesen 5 Patienten keine eindeutigen Auffälligkeiten. Bei 3 dieser Patienten bestand vor der Operation ein besonders stark ausgeprägter Verschuß-Hydrocephalus, in einem Fall mußte vor der Operation eine Ventrikeldrainage gelegt werden. Abbildung 4 gibt beispielhaft den CCT-Verlauf prä- und postoperativ eines Patienten wieder, der klinisch-neurologisch im Rahmen der Nachuntersuchung einen unauffälligen Befund bot und auch subjektiv beschwerdefrei war.

DC-Elektrookulographie (EOG). Bei der Auswertung (siehe Tabelle 3) der üblichen vestibulo-okulären Tests wurde besonders auf für cerebelläre Störungen hinweisende Befunde geachtet: Sakkaden-Dysmetrie, Fixationsinstabilität, verminderte Fixationsunterdrückung, Spontan- und/oder Blickrichtungsnystagmus; außerdem auch auf: Störung des optokinetischen Nystagmus, Sakkadierung der Blickfolgebewegungen, Seitenasymmetrien und vestibuläre Übererregbarkeit in den Rotationstests. Bei den 18 (94%) durchgeführten EOG-Untersuchungen ergab sich nur in einem auch klinisch unauffälligen Fall (Nr. 19, Tabelle 3) kein sicher pathologischer Befund. Demgegenüber zeigten sich bei der klinisch-neurologischen Untersuchung in 10 Fällen keine Auffälligkeiten, insbesondere auch keine klinisch faßbaren cerebellären Feinsymptome. Die Lokalisation des operierten Tumors stimmte in 11 Fällen mit der im EOG nachgewiesenen, hauptsächlich oder ausschließlich von cerebellären Defekten betroffenen Seite überein, während jeweils bei Mittelliniendefekten Lateralisationshinweise fehlten.

Diskussion

Seit der Publikation von Jeffreys (1975 [14]) über klinisch-neurologische, neurochirurgische und pathologische Aspekte des Lindau-Tumors anhand von 67 Patienten sind bislang keine neuen und weiteren Erfahrungsberichte über dieses Krankheitsbild mitgeteilt worden.

Das **Durchschnittsalter** der in dieser Studie untersuchten 46 Patienten mit einem Hämangioblastom des Zentralnervensystems betrug bei Diagnosestellung 43,8 Jahre und liegt nur geringfügig über der von Jeffreys [14] gemachten Angabe von 38,4 Jahren. Der prozentuale Anteil von Patienten, die bei Manifestation des Tumors älter als 30 Jahre waren, beträgt in der vorgelegten Untersuchung 87%, bei Palmer [19] 74% und bei Jeffreys [14] 73%. Der jüngste Patient unseres Kollektivs wurde im Alter von einem Jahr operiert und ist der uns bislang bekannte einzige diagnostizierte und erfolgreich operierte Fall, in dem sich ein Lindau-Tumor bereits vor der Pubertät manifestierte, von einem 8jährigen Patienten in der Untersuchungsserie von Palmer [19] abgesehen.

Die Feststellung Olivecronas [18], der Lindau-Tumor manifestiere sich bei Frauen wesentlich früher als bei Männern, kann durch unsere Daten nicht gestützt werden. Das Durchschnittsalter beträgt bei Frauen 44,5, für Männer 44,6 Jahre (ohne den 1jährigen Patienten). Zu vergleichbaren Zahlen kommt auch Jeffreys [14] mit 38,4 bzw. 41,5 Jahren.

Eindeutige Hinweise auf ein **familiäres Vorkommen** des Lindau-Tumors bestanden in keinem unserer Fälle. Dies ent-

spricht nicht den Befunden Palmers [19], unter dessen 18 Patienten sich noch 7 Familien mit mehr als 2 betroffenen Mitgliedern fanden.

Kopfschmerz als uncharakteristisches *Erstsymptom* ist in Übereinstimmung mit früheren Autoren [7, 13, 19] die führende Beschwerde, gefolgt von ungerichtetem Schwindel. Die Zeichen einer langsam progredienten Hirndrucksymptomatik sind insgesamt am häufigsten nachweisbar und diagnostisch führend gegenüber der Herdsymptomatik meist in Form einer cerebellären Dystaxie. Berücksichtigt man frühere Untersuchungsreihen [13, 18, 19] kann davon ausgegangen werden, daß nur bei etwa 25% der Patienten keine ausgeprägte bzw. vordergründige Hirndrucksymptomatik bestand. Psychopathologische Veränderungen traten in unserem Kollektiv erst bei gleichzeitiger intrakranieller Drucksteigerung infolge Verschuß-Hydrocephalus auf. Hinweise i.S. eines charakteristischen hirnllokalen Psychosyndroms, wie es noch von Janzen [11] postuliert wurde, ergaben sich in keinem unserer Fälle.

Carpenter [3] berichtete über 2 Patienten mit *Polyglobulie* und seither wird die Häufigkeit dieses mit dem Kleinhirnangioblastom assoziierten Phänomens im Mittel mit 29% angegeben [7, 17, 19]. Dieses entspricht nicht unseren Erfahrungen aus 30 Jahren. Nur in 5 Fällen, d. h. 10,8%, fanden wir dieses – offenbar seltener als gemeinhin angenommen – vorkommende Symptom. Jeffreys [14] unterteilt dabei insbesondere nach soliden Tumoren, die in 59% mit Polyglobulie einhergehen sollen und nach zystischen Tumoren, bei denen dieses nur in 40% beobachtet werden kann. Wenn auch Waldmann [23] die Auffassung vertritt, daß eine Rückbildung der Polyglobulie in nur rund 50% der Fälle auftritt, so müßte dies doch eigentlich in jedem Fall einer Totalexstirpation des Tumors nachweisbar sein. Bei unseren 4 operierten Patienten kam es zur Normalisierung der veränderten Blutparameter. Unter Berücksichtigung der sehr unterschiedlichen Angaben in der Literatur tritt die erythropoetische Aktivität des Lindau-Tumors offenbar in stark wechselnder Häufigkeit auf [1, 10, 21].

Röntgenologische Zeichen eines lange bestehenden, erhöhten intrakraniellen Drucks anhand von *Schädel-Nativ-aufnahmen* fanden sich in der Untersuchung von Olivecrona [18] noch bei 18 seiner Patienten (entsprechend 25,7%), in der Studie von Jeffreys [14] bei 23% seiner 67 Patienten. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich in keiner von 12 Aufnahmen derartige Veränderungen. Dies deutet darauf hin, daß die Diagnose des Lindau-Tumors heute vor Auftreten einer derart starken bzw. chronisch-protrahierten Hirndrucksymptomatik gestellt werden kann. Unsere Untersuchungen zeigen, daß vor allem mittels *cranialer Computer-Tomographie* Frühstadien eines Verschuß-Hydrocephalus erfaßt werden können. Die Computer-Tomographie ist als nicht invasive Methode auch zur direkten Diagnosestellung eines Lindau-Tumors gut geeignet [2]. Bereits ohne Kontrastmittel sind die soliden Tumorteile leicht hyperdens oder isodens, der zystische Anteil meist hypodens. Die Zeichen des raumfordernden Prozesses sind in der Mehrzahl der Fälle deutlich erkennbar. Zur endgültigen Diagnosesicherung steht jedoch die *Vertebralisanteriographie* an erster Stelle. Die Erfolgsquote dieser Methode liegt in unserer Untersuchung bei 88,7%. Da die Vertebralisanteriographie die zystischen Anteile nicht ausreichend darstellt, ist hier die zusätzliche CT-Untersuchung von besonderer Bedeutung. CT und Vertebralisanteriographie sind somit in der Diagnose des Lindau-Tumors sich ergänzende Methoden. In auch dann noch unklaren Fällen kommt wohl nur noch in Ausnahmefällen die

präoperativ durchzuführende Ventrikulographie zur Anwendung.

Wenn auch nach allgemeiner Auffassung das *Hämangioblastom des Zentralnervensystems* überwiegend im Kleinhirn lokalisiert ist, sind doch extracerebelläre Lokalisationen beschrieben worden [16, 19, 22]. Im Hinblick auf die Kleinhirnllokalisierung sind die *Kleinhirnhemisphären* am stärksten von der Tumorbildung betroffen. In dem Kollektiv unserer Studie lagen 69,4% der Kleinhirntumoren in den Hemisphären, 26,5% im Mittellinienbereich und 4,1% in der Nähe des 4. Ventrikels. Diese Prozentzahlen stimmen gut mit Angaben früherer Autoren überein [13, 18, 19].

Eine Beziehung zwischen Lindau-Tumoren und Angiomatosis retinae bzw. Von Hippel-Lindau-Krankheit läßt sich aus unserem Krankengut nicht aufstellen, weil keiner unserer 46 Patienten Befunde aufwies, die einen Verdacht in dieser Richtung begründet hätten. Eine Kombination von Lindau-Tumor und Angiomatosis retinae in 20% der Fälle, wie sie noch von Lindau 1927 [15] beschrieben wurde, steht dazu in einem deutlichen Widerspruch.

Bei einer vergleichsweise eher geringen Operationsmortalität von 13,5% [17, 18, 19] über den gesamten Untersuchungszeitraum konnten wir im letzten Jahrzehnt die *Operationsmortalität* auf Null Prozent senken. Frühere und korrektere Tumordiagnose und differenziertere Operationsmethoden haben dieses gute Resultat vermutlich gleichermaßen beeinflußt.

Die Gesamthäufigkeit von *Rezidiven* in unserem Material lag mit 8,7% ziemlich genau bei einem aus anderen Erfahrungsberichten gebildeten Mittelwert mit 7,8% [9, 16, 18, 19]. Rezidive fanden wir in keinem der von uns nachuntersuchten Fälle. Dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung auch der CCT- und EOG-Befunde [25]. Ob Rezidive damit – etwa seit Einführung des Operationsmikroskops – in letzter Zeit insgesamt seltener geworden sind, läßt sich jedoch aus statistischen Gründen aufgrund unserer Nachuntersuchungen z. Zt. noch nicht entscheiden.

Von 21 *katamnestisch* erfaßten Patienten waren 17 nach bis zu 24 Jahren noch beschwerdefrei (68%). Geringfügige, vorwiegend cerebellär-okulomotorische Störungen fanden sich klinisch faßbar nur bei 9 Patienten – abgesehen von den 2 Patienten mit spinaler Tumorklassifikation. Daraus folgt, daß – entsprechend der präoperativen Zweittrangigkeit von Herdsymptomen gegenüber Hirndrucksymptomen – postoperative Herdstörungen ebenso selten und weitgehend inapparent sind. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt vermutlich darin, daß das Cerebellum als Organ motorischen Lernens und vestibulospinaler Adaptation (Übersicht bei Gilmans und Bloedel [6]) auch postoperativ noch gute Kompensationsmöglichkeiten aufweist, die evtl. vorher deutlichere Herdstörungen im Laufe der Zeit klinisch gesehen weitestgehend verschwinden lassen. Erst gezielte Feinuntersuchungen mittels *Elektrookulographie* lassen inapparente Rest-Herd-Störungen wieder hervortreten. Während sich klinisch-neurologisch nur in 9 Fällen Normabweichungen zeigten, ergaben sich im EOG bei 17 von 18 untersuchten Patienten eindeutige Hinweise einer cerebelläroklomotorischen Störung. Die Bedeutung des EOG könnte zukünftig vor allem in der Möglichkeit liegen, bei regelmäßigen Kontrolluntersuchungen nicht invasiv eine progrediente Symptomatik als Indikator für ein Rezidiv bzw. eine Neubildung des Lindau-Tumors frühzeitig zu erfassen.

Insgesamt ergibt sich aus unseren Beobachtungen, daß:

1. Familiäre Häufung, multiple Tumorlokalisation und eine Beziehung zur Angiomatosis retinae aus unserer Sicht nicht so häufig sind, wie sonst angenommen,
2. psychische Veränderungen und Polyglobulie ebenfalls viel seltener als erwartet vorkamen,
3. Kopfschmerzen als Initialsymptom zusammen mit Hirndrucksymptomen im Vergleich zu – meist cerebellären Herdsymptomen – diagnostisch weitaus wichtiger waren,
4. bei zunehmend geringerer Operationsmortalität und eher seltenen Rezidiven die craniale Computer-Tomographie zusammen mit der Elektrookulographie verbliebene Reststörungen und mögliche Rezidive genauer und insbesondere früher als die klinisch-neurologische Untersuchung allein erkennen und verlaufsmaßig objektivieren lassen.

Literatur

1. Andrioli GC, Scanarini M, Iob I (1979) Intrinsic haematopoietic activity of cerebellar haemangioblastomas. Ultrastructural study of three cases. *Neurochirurgia* (Stuttg) 22: 24–28
2. Baleriaux-Waha D, Retif J, Noterman J, Terwinghe G, Mortelmans LL, Dupont MG, Jeanmart L (1978) CT scanning for the diagnosis of the cerebellar and spinal lesions of von Hippel-Lindau's disease. *Neuroradiology* 14: 241–244
3. Carpenter G, Schwatz H, Walker AE (1943) Neurogenic polycythemia. *Ann Int Med* 19: 470–481
4. Cornell SH, Hibri NS, Menezes AH, Graf CJ (1979) The complementary nature of computed tomography and angiography in the diagnosis of cerebellar haemangioblastoma. *Neuroradiology* 17: 201–205
5. Cushing H, Bailey P (1928) Tumors arising from the blood vessels of the brain. Thomas, Springfield
6. Gilman S, Bloedel JR (1981) Disorders of the cerebellum. Davis, Philadelphia
7. Grossman M, Melmon KL (1972) Von Hippel-Lindau disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology. The phacomatosis*, vol 14. North Holland Publishing Co, Amsterdam, pp 241–259
8. Horton WA, Wong V, Eldridge R (1976) Von Hippel-Lindau disease. *Arch Intern Med* 136: 769–777
9. Iizuka J (1969) Rückfälle bei Lindau-Tumoren. *Acta Neurochir* 20: 281–289
10. Ishwar S, Taniguchi RM, Vogel FS (1971) Multiple supratentorial haemangioblastomas. Case study and ultrastructural characteristics. *J Neurosurg* 35: 396–405
11. Janzen R (1969) *Elemente der Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York
12. Jackson HA (1872) A series of cases illustrative of cerebral pathology. 1. Cerebral tumors. *Med Tms (London)* 2: 541–551
13. Jeffreys R (1975) Clinical and surgical aspects of posterior fossa haemangioblastomata. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38: 105–111
14. Jeffreys R (1975) Pathological and haematological aspects of posterior fossa haemangioblastomata. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 38: 112–119
15. Lindau A (1927) Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikationen. *Acta Ophthalmol (Kbh)* 4: 193–226
16. Mondgar VP, McKissock W, Russell RW (1967) Cerebellar haemangioblastoma. *Br J Surg* 54: 45–49
17. Obrador S, Blazquez MG (1975) Benign cystic tumors of the cerebellum. *Acta Neurochir* 32: 55–68
18. Olivecrona H (1952) The cerebellar angioreticulomas. *J Neurosurg* 9: 317–330
19. Palmer JJ (1972) Haemangioblastomas. *Acta Neurochir* 27: 125–148
20. Richards RD (1973) A prospective study on von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 110: 27–30
21. Silver ML, Hennigar O (1952) Cerebellar haemangiomas (haemangioblastomas), clinicopathological review of 40 cases. *J Neurosurg* 9: 484–494
22. Stein AA, Schilp AO, Whitfield RD (1960) The histogenesis of haemangioblastomas of the brain. *J Neurosurg* 17: 751–761
23. Waldmann TA, Levin EH, Baldwin M (1961) The association of polycythemia with a cerebellar haemangioblastoma. *Am J Med* 31: 318–324
24. Walther-Büel H (1951) *Die Psychiatrie der Hirngeschwülste*. Springer, Wien
25. Zangemeister WH, Müller-Jensen A (1984) Vestibulo-oculomotor characteristics in surgically treated patients with cerebellar haemangioblastoma (Lindau-Tumor). *Acta Oto-laryngol [Suppl]* 406: 182–189
26. Zülch KJ (1957) In: *Handbuch Neurochirurgie Bd III*. Springer, Berlin, zitiert nach Obrador S, Blazquez MG (1975)

Eingegangen am 26. März 1984