
Aus der Universitäts-Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock (UFK)

Leiter: Prof. Dr. med. habil. Bernd Gerber

Seltene neurologische Erkrankungen und Schwangerschaft

Erstellung eines Risikoprofils und einer therapeutischen Referenz unter Berücksichtigung maternaler Krankheitsfaktoren

**Aus dem Projekt „Seltene Erkrankungen und Schwangerschaft“
Projektleitung: Prof. Dr. med. habil. Volker Briese**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

Vorgelegt 2012
von
Franziska Schulz
geboren am 11.07.1985 in Altdöbern

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter: Prof. Dr. med. Volker Briese (Stellvertretender Direktor der Universitäts-Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock)

Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Meyer (Leiter des Institutes für Medizinische Genetik der Universitätsklinik Rostock)

Gutachter: Prof. Dr. med. Achim Rody (Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein)

Vorgelegt am: 29.10.2012

Verteidigt am: 9.07.2013

Meiner Schwester Kathleen Jelowik
in Liebe

Inhalt

Inhalt	IV
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	IX
Einleitung	1
1.1 Problemstellung	3
1.2 Forschungsgegenstand	3
1.2.1 Einordnung der Arbeit in das Gesamtprojekt „Seltene Erkrankungen und Schwangerschaft“	3
1.2.2 Zielstellung	4
1.2.3 Inhaltliches Vorgehen	4
2 Material und Methoden	5
2.1 Definition seltener Erkrankungen	5
2.2 Datenauswertung	5
2.3 Auswahl spezifischer Krankheitsbilder	5
3 Syringomyelie	7
3.1 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten	7
3.1.1 Epidemiologie	7
3.1.2 Ätiologie	7
3.1.3 Pathogenese	9
3.1.4 Klinik	9
3.1.5 Laboranalytik	11
3.1.6 Diagnostik	11
3.1.7 Differentialdiagnostik	13
3.1.8 Therapie	14
3.2 Syringomyelie und Schwangerschaft	15
3.2.1 Risiken in der Schwangerschaft	15
3.2.2 Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft	15
3.2.2.1 Betreuung der Mutter	15
3.2.2.2 Pränataldiagnostik	16
3.2.3 Therapieempfehlungen	16
3.2.3.1 Geburtshilfliches Management	16
3.2.3.1.1 Geburtsmodus	16
3.2.3.1.2 Wahl des Anästhesieverfahrens	17
3.2.3.2 Transport und Lagerung	20
3.2.4 Nachsorge	20
3.2.5 Wochenbett und Stillen	21
3.2.6 Prävention und genetische Beratung	21
3.2.7 Prognose	21
3.2.8 Kasuistik	22
3.2.9 Studien in Kürze	23
4 Friedreich-Ataxie	24
4.1 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten	24
4.1.1 Epidemiologie	24

4.1.2	Ätiologie	24
4.1.3	Pathogenese	25
4.1.4	Klinik	25
4.1.5	Laboranalytik	27
4.1.6	Diagnostik	28
4.1.7	Differentialdiagnose	29
4.1.8	Therapie	30
4.2	Friedreich-Ataxie und Schwangerschaft	31
4.2.1	Risiken in der Schwangerschaft und Pränatalberatung	31
4.2.2	Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft	31
4.2.2.1	Betreuung der Mutter	31
4.2.2.2	Pränataldiagnostik	32
4.2.3	Therapieempfehlungen	32
4.2.3.1	Behandlung einer Präeklampsie oder Frühgeburt	33
4.2.3.2	Geburtshilfliches Management	34
4.2.3.2.1	Geburtsmodus	34
4.2.3.2.2	Wahl des Anästhesieverfahrens	34
4.2.4	Nachsorge	36
4.2.5	Wochenbett und Stillen	36
4.2.6	Prävention und genetische Beratung	36
4.2.7	Prognose	37
4.2.8	Kasuistik	37
4.2.9	Studien in Kürze	38
5	Von Hippel-Lindau Syndrom	40
5.1	Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten	40
5.1.1	Epidemiologie	40
5.1.2	Ätiologie	40
5.1.3	Pathogenese	40
5.1.4	Klinik	41
5.1.5	Laboranalytik	44
5.1.6	Diagnostik	44
5.1.7	Differentialdiagnostik	46
5.1.8	Therapie	46
5.2	Von Hippel-Lindau Syndrom und Schwangerschaft	47
5.2.1	Risiken in der Schwangerschaft	47
5.2.2	Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft	50
5.2.2.1	Betreuung der Mutter	50
5.2.2.2	Pränataldiagnostik	51
5.2.3	Therapieempfehlungen	51
5.2.3.1	Behandlung von Hämangioblastomen	52
5.2.3.2	Behandlung von Phäochromozytomen	52
5.2.3.3	Geburtshilfliches Management	55
5.2.3.3.1	Geburtsmodus	55
5.2.3.3.2	Wahl des Anästhesieverfahrens	56
5.2.4	Nachsorge	59
5.2.5	Wochenbett und Stillen	60
5.2.6	Prävention und genetische Beratung	61
5.2.7	Prognose	61

5.2.8	Kasuistik	61
5.2.9	Studien in Kürze	62
6	Sturge-Weber-Syndrom	64
6.1	Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten	64
6.1.1	Epidemiologie	64
6.1.2	Ätiologie	64
6.1.3	Pathogenese	64
6.1.4	Klinik	65
6.1.5	Laboranalytik	69
6.1.6	Diagnostik	69
6.1.7	Differentialdiagnose.....	71
6.1.8	Therapie	71
6.2	Sturge-Weber-Syndrom und Schwangerschaft	73
6.2.1	Risiken in der Schwangerschaft.....	73
6.2.2	Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft.....	74
6.2.2.1	Betreuung der Mutter	74
6.2.2.2	Pränataldiagnostik	74
6.2.3	Therapieempfehlungen	74
6.2.3.1	Behandlung und Prophylaxe epileptischer Anfälle und Blutdruckkontrolle	75
6.2.3.2	Geburtshilfliches Managment	76
6.2.3.2.1	Geburtsmodus	76
6.2.3.2.2	Wahl des Anästhesieverfahrens	76
6.2.4	Nachsorge	77
6.2.5	Wochenbett und Stillen	77
6.2.6	Prävention und genetische Beratung.....	77
6.2.7	Prognose.....	77
6.2.8	Kasuistik	78
6.2.9	Studien in Kürze	78
7	Neurofibromatose	79
7.1	Klassifikation	79
7.2	Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten der NF Typ 1	79
7.2.1	Epidemiologie	79
7.2.2	Ätiologie	79
7.2.3	Pathogenese	80
7.2.4	Klinik	81
7.2.5	Laboranalytik	84
7.2.6	Diagnostik.....	84
7.2.7	Differentialdiagnose.....	86
7.2.8	Therapie	86
7.3	Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten der NF Typ 2	87
7.3.1	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese.....	87
7.3.2	Klinik	87
7.3.3	Laboranalytik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik.....	88
7.3.4	Therapie	88
7.4	Neurofibromatose und Schwangerschaft	89

7.4.1	Risiken bei NF Typ 1 in der Schwangerschaft.....	89
7.4.2	Vererbbarkeit und Risiken für die Nachkommenschaft.....	97
7.4.3	Risiken bei NF Typ 2 und Schwangerschaft.....	98
7.4.4	Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft.....	98
7.4.4.1	Präkonzeptionelle Diagnostik und genetische Beratung bei NF 1.....	98
7.4.4.2	Der mütterliche Effekt auf die Schwere der Erkrankung.....	100
7.4.4.3	Kontrazeption bei NF.....	101
7.4.4.4	Perinatale Betreuung der Mutter bei NF1.....	101
7.4.4.5	Pränataldiagnostik bei NF1.....	103
7.4.4.6	Prä- und perinatale Betreuung bei NF2.....	105
7.4.5	Therapieempfehlungen.....	105
7.4.5.1	Behandlung einer Hypertonie, Präeklampsie und vaskulärer Komplikationen.....	105
7.4.5.2	Behandlung von Phäochromozytomen.....	106
7.4.5.3	Behandlung von Neurofibromen oder malignen Entartungen.....	106
7.4.5.4	Behandlung einer Epilepsie.....	107
7.4.5.5	Geburtshilfliches Management bei NF1.....	108
7.4.5.5.1	Geburtsmodus.....	108
7.4.5.5.2	Wahl des Anästhesieverfahrens.....	108
7.4.5.6	Schwangerschaftsabbruch und Sterilisation.....	111
7.4.5.7	Therapeutische Optionen bei NF2.....	112
7.4.6	Nachsorge.....	113
7.4.7	Wochenbett und Stillen.....	114
7.4.8	Prävention und genetische Beratung.....	114
7.4.9	Prognose.....	114
7.4.10	Kasuistik.....	115
7.4.11	Studien in Kürze.....	116
8	Zusammenfassung und Fazit.....	119
9	Thesen.....	123
	Literaturverzeichnis.....	X
	Anhang.....	XXIV
	Anhang 1: Zusammenfassung Syringomyelie.....	XXIV
	Anhang 2: Zusammenfassung Friedreich-Ataxie.....	XXVI
	Anhang 3: Zusammenfassung Von Hippel-Lindau Syndrom.....	XXVIII
	Anhang 4: Zusammenfassung Sturge-Weber-Syndrom.....	XXXI
	Anhang 5: Zusammenfassung Neurofibromatose.....	XXXIII
	Danksagung.....	XXXVII
	Eidesstattliche Erklärung.....	XXXVIII

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potenziale
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CAL	Café-au-lait-Flecken
CT	Computertomografie
FRDA	Friedreich-Ataxie
HIF	hypoxia-inducible factor
HOCM	Hypertrophe Obstruktive Kardiomyopathie
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
NF	Neurofibromatose
NIH	National-Institutes-of-Health-Konferenz
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
PNP	Polyneuropathie
RM	Rückenmark
SEP	Sensibel evozierte Potenziale
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SSW	Schwangerschaftswoche
VEP	Visuell evozierte Potenziale
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von-Hippel-Lindau

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht zum inhaltlichen Aufbau der Themenabhandlungen.....	4
Abbildung 2: Übersicht zur Einordnung bearbeiteter Krankheitsbilder im neurologischen Fachgebiet	6
Abbildung 3: Befundhäufigkeiten bei 31 Syringomyeliepatienten.....	12
Abbildung 4: Symptomkomplex der Friedreich-Ataxie	27
Abbildung 5: Symptomkomplex des VHL-Syndroms.....	43
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung einzelner Merkmale bei 52 Sturge-Weber-Patienten	68
Abbildung 7: Symptomkomplex der Neurofibromatose Typ 1.....	84

Einleitung

In Deutschland leiden ungefähr vier Millionen Menschen an seltenen Erkrankungen. Wird eine Erkrankung als selten eingestuft, bringt das meist erhebliche Probleme mit sich. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten bestehen oft Defizite in der Diagnostik und Therapie. In den letzten Jahren konnten gerade im Bereich der Diagnosestellung wichtige Fortschritte gemacht werden. Während Mitte des letzten Jahrhunderts nur ein geringer Teil solcher Erkrankungen ausreichend diagnostiziert werden konnte, erleichtern heute genetische Tests, massenspektrometrische Untersuchungen, Stoffwechselltests und molekulargenetische Prüfungen deren Erkennung. [2] Dennoch sind die bisherigen Errungenschaften keinesfalls befriedigend. Während einige Erkrankungen heute schon gut verstanden, durch Screeningmethoden schnell zu erfassen und gut therapierbar sind, gelten andere noch als unheilbar. Seltene Erkrankungen werden oft übersehen oder die Symptomatik wird fehlgedeutet. Aus falsch oder zu spät gestellten Diagnosen, aufgrund mangelnder ärztlicher Erfahrungen, ergibt sich oft ein langer Leidensweg für den Patienten. Hinzu kommt, dass bisher nur sehr wenige dieser Krankheiten adäquat behandelt werden können, weil die Grundlagen der Erkrankungen meist nur teilweise erforscht sind. Zielgerichtete Therapieansätze fehlen. Es existieren zu wenig Informationen und kaum systematische Studienmöglichkeiten, die die Entwicklung adäquater Therapierichtlinien erlauben.

Ein Grund dafür ist unter anderem die mangelnde Wirtschaftlichkeit, die solche Krankheiten beispielsweise für Pharmakonzerne ökonomisch uninteressant macht. Deshalb laufen bereits erste Förderprogramme zur Erforschung seltener Erkrankungen. Das BMBF arbeitet seit 2003 an der Etablierung von krankheitsspezifischen Netzwerken. Es stellt Fördergelder für verschiedene Projekte zur Erforschung von seltenen Erkrankungen zusammen. Ziel ist es, die Versorgung betroffener Patienten zu verbessern. Gleichzeitig soll ein optimaler Informationstransfer auch auf internationaler Ebene stattfinden, um die Schwierigkeit einer systematischen Erforschung zu überwinden. Dies ist nur durch eine verstärkte internationale Vernetzung möglich. Die Initiative „E-Rare“, das Europäische Forschungsförderernetz, wurde 2006 gegründet. Es hat sich zur Aufgabe gemacht, Forschungsförderorganisationen in Europa und EU-assozierten Staaten aufeinander abzustimmen, um Informationen über die Erforschung seltener Erkrankungen in verschiedenen Ländern zusammenzutragen und internationale Forschungsprojekte zu fördern. Daneben ist eine enge Zusammenarbeit verschiedener Arbeitsgruppen und medizinischer Disziplinen entscheidend. Viele seltene Erkrankungen sind auf Fehler im Erbgut zurückzuführen und betreffen dann meist mehrere Organsysteme. Daraus ergeben sich sehr unterschiedliche Krankheitsbilder. Interdisziplinäre Therapieansätze sind erforderlich, doch längst nicht für alle Erkrankungen und

meist nur in spezialisierten Zentren möglich. [1] Hinzu kommt, dass sowohl die Diagnostik als auch die Therapie dieser Erkrankungen einen hohen Kostenaufwand bedeuten und damit wiederum gesellschaftspolitische und wirtschaftliche Probleme mit sich bringen.

Im Jahr 2009 veröffentlichte das Bundesministerium für Gesundheit eine Studie zum Thema „Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit seltenen Erkrankungen in Deutschland“. Dafür wurde die derzeitige Versorgungssituation Betroffener in Deutschland ermittelt. Ziel war es, Handlungsfehler, Verbesserungsvorschläge und Lösungsansätze zu finden. Im Ergebnis der Studie konnten Lücken in der Koordination und Vernetzung von Forschung und medizinischer Versorgung der Patienten für Defizite in der Behandlung verantwortlich gemacht werden. Verbesserungen in der Prävention, Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen können durch ein gemeinsames, koordiniertes und zielorientiertes Handeln aller an der Versorgung eines Patienten Beteiligten erreicht werden. Zu dessen Umsetzung wurde die Einführung eines Nationalen Aktionsplans empfohlen, woraufhin im März 2010 das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) entstand. Dieses Bündnis hat zur Aufgabe einen entsprechenden Aktionsplan zur Vernetzung von Forschung und medizinischer Betreuung zu entwickeln. Ärzte und Patienten sollen dadurch mehr Informationen zur besseren Versorgung erhalten. [1,3]

Diese Förderinitiativen stehen aber noch immer am Anfang. Seltene Erkrankungen bleiben für den einzelnen behandelnden Arzt eine Herausforderung. Eine große Rarität und Problematik stellen Schwangerschaften bei seltenen Erkrankungen dar. Aufgrund des ungünstigen Informations- und Wissenmanagements der Grunderkrankung ergeben sich bei gleichzeitig auftretenden Schwangerschaften noch größere Unsicherheiten in der Betreuung der Patientinnen. Gleichzeitig werden Schwangerschaften bei erkrankten Schwangeren durch neue Therapieoptionen und Hilfestellungen häufiger. Betroffene Patientinnen erlangen eine höhere Lebenserwartung und -qualität als in der Vergangenheit und so wird auch für sie die Möglichkeit einer Schwangerschaft immer wahrscheinlicher. Die Auswirkungen der Schwangerschaft auf den Krankheitsverlauf sind jedoch nicht ausreichend geklärt. Standards in der Versorgung werdender Mütter mit seltenen Grunderkrankungen existieren nicht. Für die Betroffenen kann dies einen hohen Leidensdruck bis hin zur vitalen Bedrohung bedeuten. Gerade im Bereich der Neurologie ergeben sich hierbei besondere Situationen, denn nicht selten sind gerade hier nach Diagnosestellung der kausalen Therapie Grenzen gesetzt.

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, dass eine Schwangerschaft und ein gutes Outcome für Mutter und Kind auch bei seltenen Erkrankungen möglich sind, wenn entsprechende Risiken zuvor erkannt, sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten angepasst werden.

1.1 Problemstellung

Ambulant werden in Deutschland jährlich ca. 20 bis 200 Schwangerschaften in einer Praxis betreut. Die gynäkologischen Kliniken erleben pro Jahr ca. 300 bis 3000 Geburten. Trotz der guten Versorgung sind die derzeitigen Patientenzahlen zu gering, um ausreichende Erfahrungen mit der Betreuung von Schwangerschaften bei seltenen Erkrankungen zu sammeln. Therapeutische und diagnostische Richtlinien existieren nicht. Dies führt zu Verunsicherungen bei medizinischem Personal sowie den Betroffenen. Studien sind aufgrund sehr kleiner Fallzahlen meist nicht aussagefähig oder gar nicht möglich. In Datenbanken finden sich oft nur Einzelfallberichte, in denen zumeist ausschließlich über die Komplikationen berichtet wird. Es ist zu vermuten, dass unauffällige Schwangerschaften bei entsprechenden Erkrankungen häufig nicht publiziert werden, so dass ein falscher Eindruck der Risiken von Schwangerschaften bei seltenen Erkrankungen entsteht. Trotzdem spiegeln auch Einzelfallberichte Erfahrungswerte mit einer Gravidität wieder und können in der Zusammentragung Hilfestellungen für den behandelnden Arzt bedeuten.

1.2 Forschungsgegenstand

1.2.1 Einordnung der Arbeit in das Gesamtprojekt „Seltene Erkrankungen und Schwangerschaft“

Die vorliegende Arbeit ist Teil des Gesamtprojektes „Seltene Erkrankungen und Schwangerschaft“ der Universitäts-Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock (UFK). Ziel des Projektes ist es, ein zentralisiertes Wissensmanagement für die Betreuung seltener Erkrankungen in der Schwangerschaft zu etablieren. Zur Informationssynthese dienen weltweite kontinuierliche Literaturrecherchen und ein Kasuistik-Sampling aus Datenbanken. Die wissenschaftliche Analyse gefundener Daten bildet in der Folge die Grundlage für die Entwicklung neuer innovativer Betreuungskonzepte. In Kooperation mit Perinatalzentren und bereits etablierten Netzwerken der BMBF soll sukzessiv ein Verzeichnis von seltenen Erkrankungen und auch Ereignissen während der Schwangerschaft entstehen. Gleichzeitig werden die Möglichkeiten geprüft, anhand der deutschen Perinatalerhebung diese Krankheiten für Deutschland zu erfassen und eine flächendeckende Analyse vorzunehmen.

In dieser Arbeit wurden Daten aus weltweiten Literaturrecherchen zu seltenen Erkrankungen des neurologischen Formenkreises erhoben. In der gemeinschaftlichen Projektarbeit sollen auch andere klinische Fachgebiete abgedeckt werden. Aus den erhobenen Daten wurden in dieser Schrift 5 ausgewählte, gerade während der Schwangerschaft risikobehaftete Krankheitsbilder aufgearbeitet. Der Anspruch einer vollständigen Bearbeitung aller Raritäten des neurologischen Fachgebietes kann in diesem Umfang nicht erhoben werden. Weitere Datenerhebungen müssen folgen.

1.2.2 Zielstellung

Mittels spezifischer Datenauswertungen aus Literaturrecherchen und Kasuistik-Sampling wird ein Risikoprofil werdender Mütter mit einer seltenen neurologischen Grunderkrankung erstellt. Es soll geklärt werden, ob und in welchem Umfang diese Patientinnen von speziellen Krankheitskomplikationen während der Schwangerschaft bedroht sind. Gleichzeitig werden Empfehlungen für das geburtshilfliche Management erarbeitet. Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über den gegenwärtigen wissenschaftlichen Stand eben dieser fünf ausgewählter seltener neurologischer Erkrankungen zu geben sowie Auswirkungen einer Schwangerschaft auf diese Krankheiten zu beleuchten. Durch eine Informationssynthese und -bewertung sowie der Analyse der erhobenen Daten sollen diagnostische und therapeutische Möglichkeiten in der Schwangerschaft zur Optimierung des Outcomes dargestellt werden. Daraus ergeben sich u.a. innovative Ansätze für Krankheitsbewertung und Betreuungskonzept.

1.2.3 Inhaltliches Vorgehen

Nach der Einleitung und der Vorstellung von verwendeten Materialien und Methoden erfolgt in den Kapitel 3 bis 7 die Ausarbeitung der behandelten Themen in einem strukturiertem Aufbau. Dieser ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Es wird das jeweilige Krankheitsbild mit Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie vorgestellt. In der Folge werden Risiken und Komplikationen der Erkrankungen in der Schwangerschaft erläutert. Davon ausgehend erfolgen die Darstellung spezieller diagnostischer und therapeutischer Optionen in der Geburtshilfe sowie die Auseinandersetzung mit Nachsorge, Prognose und Prävention. Unterstützend werden Kasuistiken und Studien vorgestellt. Gleichzeitig werden die erhobenen Daten analysiert und bewertet, um ein Risikoprofil werdender Mütter mit den fünf ausgewählten Erkrankungen zu erstellen und Empfehlungen zum Versorgungsmanagement zu geben. Zusammenfassend wird aus den erhobenen Daten in Kapitel 8 schlussfolgernd eine Risikoeinschätzung für Schwangerschaften bei entsprechenden Erkrankungen vorgenommen. Es folgt in Kapitel 9 die Ausarbeitung der Thesen.

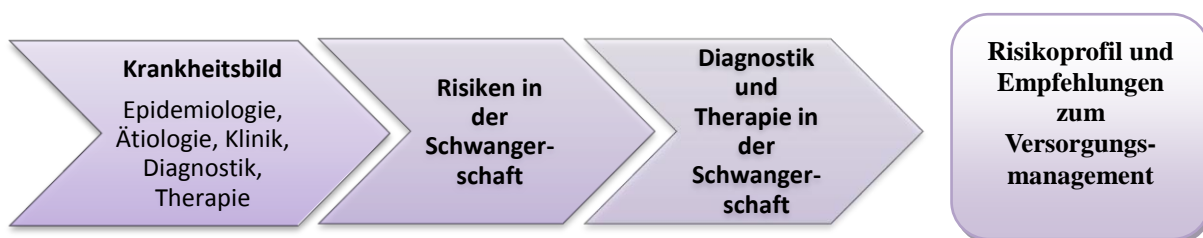


Abbildung 1: Übersicht zum inhaltlichen Aufbau der Themenabhandlungen

2 Material und Methoden

2.1 Definition seltener Erkrankungen

Eine Krankheit gilt als selten, wenn ihre Prävalenz unter 1:2000 liegt. Von ihnen sind im Durchschnitt unter 0,05 % der Bevölkerung betroffen. Von den ca. 30.000 bekannten Krankheiten werden ca. 7000, also fast ein Viertel, den seltenen Krankheiten zugeordnet, die besonders im erblich bedingten Bereich gehäuft auftreten. Etwa 80 % gelten hier als selten. In ihrer Gesamtheit betrachtet sind seltene Erkrankungen aber durchaus nicht so dünn gesät. In Deutschland leiden ca. 4 Millionen Menschen an seltenen Erkrankungen. In Europa sind damit etwa 20 Millionen Menschen betroffen. [1,2]

2.2 Datenauswertung

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden durch Recherche bezugnehmender Fachliteratur aus den Jahren 1942 bis 2011 zusammengetragen. Vornehmlich dienten der Datenerhebung Veröffentlichungen in Fachzeitschriften. Nachforschungen erfolgten im Internet überwiegend mithilfe der Datenbanken „Pubmed“ und „Medline“ (Suchbegriffe: Termini der Erkrankungen, jeweils in Kombination mit „pregnancy, prenatal diagnosis, delivery, anesthesia“). Nach der Selektion konnten Artikel online angesehen werden oder es erfolgte deren Ausgabe durch die Universitätsbibliothek Rostock aus eigenem Bestand oder per Fernleihe. Fachbücher aus den Bereichen der Gynäkologie und Neurologie wurden in den Leseräumen der Universitätsbibliothek Rostock gelesen und kopiert.

2.3 Auswahl spezifischer Krankheitsbilder

Die Auswahl der bearbeiteten Krankheitsbilder erfolgte anhand ihrer Epidemiologie, wissenschaftlichen Brisanz und eigenem Interesse. Es fiel die Wahl auf folgende zu bearbeitende Themen: Syringomyelie, Friedreich Ataxie, von Hippel-Lindau-Syndrom, Sturge-Weber-Syndrom sowie Neurofibromatose Typ 1 und 2. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über die Einordnung der bearbeiteten Krankheitsbilder im entsprechenden neurologischen Teilgebiet.

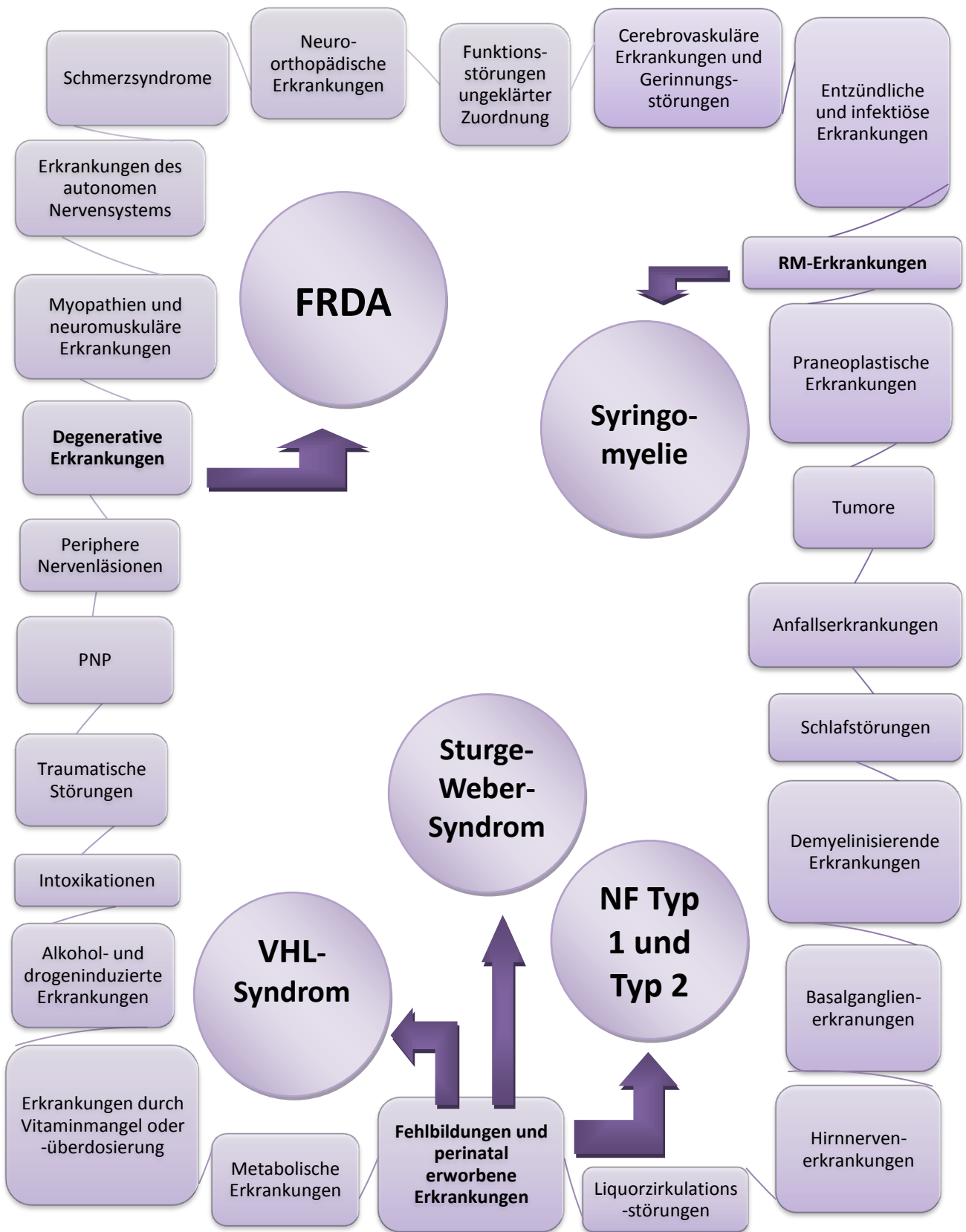


Abbildung 2: Übersicht zur Einordnung bearbeiteter Krankheitsbilder im neurologischen Fachgebiet

modifiziert nach Hufschmidt A, Lücking CH. Neurologie Compact. Georg-Thieme Verlag KG. 2006: XI-XXII. [207]

3 Syringomyelie

Die Syringomyelie bezeichnet eine zentrale Höhlenbildung im Rückenmark, die sich über mehrere Segmente erstrecken kann (Syrinx = Rohr/Flöte, Myelon = Mark). Die Höhlen sind überwiegend im Zervikalmark lokalisiert. Nach kaudal enden sie meist am zerviko-thorakalen Übergang, selten aber auch im Thorakal- oder Lendenmark. Nach rostral reichen sie gelegentlich bis zur Mitte der Medulla oblongata und zur Pons. Ist auch die Medulla oblongata betroffen, so spricht man von einer Syringobulbie. [6,8]

3.1 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten

3.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei 8,4/100 000 [8], die Prävalenz bei 6-9/100 000 Einwohner. Regionale Unterschiede kommen vor. [4] Allerdings gibt es einzelne Meinungen, die davon ausgehen, dass die Prävalenzzahlen eigentlich deutlich höher liegen müssten, da die Zahlenangaben noch auf Zeiten zurück gehen, als die Anwendung der MRT noch nicht verbreitet war. [33] Das Manifestationsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Jenseits des 50. Lebensjahres erkranken weniger als 10%. [10] Männer überwiegen im Verhältnis 2:1. [5]

3.1.2 Ätiologie

Die genaue Ursache der Syringomyelie ist letztlich noch nicht geklärt. Häufig wird die Pathogenese kontrovers diskutiert. Es existieren mehrere Theorien zur Entstehung der Erkrankung. Zumeist werden Störungen der Embryogenese angenommen. Es kommt zu einem fehlenden Schluss des Neuralrohres. Für diese Theorie der dysraphischen Störung spricht auch das gleichzeitige Auftreten weiterer Fehlbildungen, wie z.B. Spina-bifida, Arnold-Chiari-Malformation, Hydrozephalus, basiliäre Impressionen, Blockwirbelbildungen, Skoliose. [5]

Eine weitere Theorie geht von Geburtstraumen aus. Auffallend häufig lassen sich in der Anamnese von Syringomyelie-Patienten Geburtskomplikationen eruieren. [14] Iwasaki et al. untersuchten zwei Zwillingsschwwestern, von denen die ältere eine starke Tonsillarektopie und eine große Syringomyelie zeigte, während die andere nur eine milde Tonsillarektopie und keine Syringomyelie aufwies. Anamnestisch lies sich bei der älteren Schwester ein schwerer Geburtsverlauf eruieren, während die Geburt der Jüngeren komplikationslos verlief. [25] Vaquero et al. ermittelten 1985 ein traumatisches Geburtserlebnis bei 24% von Syringomyeliepatienten und gleichzeitiger Chiari-Malformation, während in der Vergleichsgruppe nur 3% einen schwierigen Geburtsverlauf angaben. [30] Auch Hida et al. beschrieben 1994 in einer Studie ein vermehrtes Auftreten von abnormaler Kindslage, Geburtstraumen und neonataler Asphyxie bei Syringomyeliepatienten. [32] Newman et

al. stellten allerdings 1981 eine Studie vor, die belegte, dass erschwerte oder verlängerte Geburten sowie Zangengeburt nicht häufiger waren bei Patienten mit alleiniger Syringomyelie. Allerdings bestätigten sie signifikant mehr Geburtskomplikationen bei Arnold-Chiari-Patienten mit Syringomyelie. [34] Dies entspricht der häufig in der Literatur erwähnten Theorie, dass bei pränatal bestehender Chiari-Typ1-Malformation eine schwierige Geburt der Auslöser für die Entwicklung einer Syringomyelie sein kann. [27] Verursachend sind dabei besonders longitudinale Zugbelastungen, starke Flexionen des Kopfes, starke Abscher- oder Rotationsbewegungen und damit verbundene ischämische Verletzungen des zervikothorakalen Rückenmarks. [30] Gegen die Theorie schwerer Geburtstraumen als Ursache sprechen Syringomyeliefälle, die auch nach einer Schnittentbindung auftraten. Teilweise werden auch Fehlhaltungen des Fetus im Uterus während der Schwangerschaft als Ursache verantwortlich gemacht. [31]

Eine dritte Theorie geht von Störungen des normalen Liquorabflusses aus dem IV. Ventrikel aus. Für diese Tatsache spricht, dass die Syringomyelie auch nach entzündlichen Erkrankungen des ZNS, insbesondere nach einer tuberkulösen Meningitis, entstehen kann. Das Intervall für die Entstehung kann bis zu 23 Jahre nach einer Meningitis betragen. [8] Ebenfalls zu den erworbenen Ursachen werden posttraumatische Läsionen durch Rückenmarkskontusion oder SHT gezählt. Nur die nicht kommunizierende Syringomyelie entwickelt sich nach spinalen Traumen. Hierbei ist noch nicht klar, ob eine schon vorbestehende Erkrankung durch das Trauma nur erst manifest wird oder das Trauma wirklich die Ursache für die Syringomyelie darstellt. In jedem Fall gibt es Faktoren, die den Beginn einer Syrinxentstehung begünstigen. Hierzu zählen u.a. Hämatome, Ischämien, venöse Obstruktionen, Abscherstress mit mechanischen Rupturen und Sekretion proteinreicher Flüssigkeiten. [5] Man geht davon aus, dass 1-9% der Patienten mit einem Rückenmarkstrauma mit hoher Wahrscheinlichkeit eine symptomatische Syrinx innerhalb von 30 Jahren entwickeln. [33] Selten können auch genetische Faktoren erwogen werden, da familiäre Syringomyelien beschrieben wurden. [26,28]

Unterschieden werden kann also eine primäre Erweiterung des Zentralkanal, die auf eine embryonale Fehlbildung des Neuralrohres zurückgeht (= Hydromyelie), und eine sekundäre Höhlenbildung, die sich nach einem Trauma, entzündlichen Erkrankungen und Tumoren entwickelt. Die primäre, kongenitale Form wird auch als kommunizierend bezeichnet, weil bei ihr noch eine Verbindung zwischen der Syrinx und der zerebrospinalen Flüssigkeit des 4. Ventrikels besteht. Sie macht 80 bis 85% der Fälle aus und geht häufig mit Arnold-Chiari-Malformation einher. Wesentlich seltener ist die sekundär erworbene, nicht kommunizierende Form. [13,33] Die Progression ist zumeist abhängig vom bestehenden zerebrospinalen Druck.

3.1.3 Pathogenese

Bei der Syringomyelie kommt es zur zentralen Rückenmarksschädigung mit Höhlenbildung in der grauen Substanz. Die Nervenbahnen (weiße Substanz) sind primär nicht betroffen, werden jedoch sekundär durch den Druck geschädigt. [12] Die häufigste Form ist die Hydromyelia, eine Erweiterung des Zentralkanals, die normalerweise obliert. Als Ursache wird eine Atresie der Foramina des 4. Ventrikels oder eine ungenügende Ausbildung des Subarachnoidalraums angenommen, in dessen Folge es zu einem fehlenden Liquorabfluss kommt. Man geht davon aus, dass sich Druckanstiege beim Husten, Niesen oder körperlicher Arbeit in den Innenraum des Rückenmarks fortleiten und so den Zentralkanal allmählich erweitern. [10] Die Syrinx ist häufig auf Höhe des Zervikal- oder Thorakalmarks lokalisiert. Sie erstreckt sich meist über 5 bis 10 Segmente. Selten und nie isoliert findet sie sich im Lumbalmark. [12] Längen- und Breitenausdehnung nehmen kontinuierlich zu und korrelieren miteinander. Durch intramedulläre Druckerhöhung sind zunächst die um den Zentralkanal gelegenen Fasern zum Tractus spinothalamicus lateralis betroffen. Durch Aufbrechen des Ependyms dringt die Flüssigkeit in das Parenchym ein und bildet eine exzentrische Höhle, die bis an die Pyramidenbahn und die Hinterstränge reichen kann. Allerdings lässt die Ausdehnung nicht auf die Schwere der neurologischen Ausfälle schließen. Die Druckwirkung der Höhle allein kann zur sekundären Degenerationen der auf- und absteigenden Bahnsysteme führen. Es werden häufig Ödeme und Blutungen um die Höhlen herum beobachtet. Im Verlauf wird das Rückenmark durch ischämische Schädigung atrophisch. Gleichzeitig kommen Gliawucherungen vor, die in der Umgebung der Höhle zu finden sind und auch zur Septierung oder Ausfüllung der Höhle führen. [8] Die Gliawucherung muss dabei als eine Folge der stattgefundenen Myelolyse angesehen werden. Sie stellt einen Versuch des Körpers dar, diesen Untergangseffekt aufzuhalten. [9]

Man unterscheidet kommunizierende und nicht kommunizierende Höhlenbildungen, je nachdem ob die Höhle mit dem 4. Ventrikel in Verbindung steht oder nicht. [13] Bei der kommunizierenden Form sind Teile der Wand mit Ependym ausgekleidet und es findet sich Liquor als Zysteninhalt, andernfalls ist die Syrinx mit einer xanthochromen, eiweißreichen Flüssigkeit gefüllt. [8]

3.1.4 Klinik

Das Muster der Symptomentwicklung ergibt sich daraus, dass die der zentralen Höhle nächstgelegenen Teile des Rückenmarks zuerst und später die randständiger gelegenen Bahnsysteme betroffen sind. Durch die Läsion der kreuzenden Axone des Tractus spinothalamicus ist als erstes Symptom die dissoziierte sensible Störung zu erwarten. Es folgen trophische Störungen der Haut und Knochen, peripher atrophische Paresen durch Schädigung der Alpha-

Motoneurone, zentralmotorische Störungen durch Läsion der Pyramidenseitenstränge und schließlich durch Läsion der Hinterstränge Störungen der Oberflächensensibilität mit spinaler Ataxie oder durch den Druck auf die Hinterhornregion segmentale Schmerzen. [10]

Die Klinik ist langsam progredient. Meist ist zunächst die Schulter-Arm-Region betroffen. Oft kommt es zu fluktuierenden radikulären, therapeutisch kaum zu beeinflussenden Schmerzen. Es kann sich eine dissoziierte Empfindungsstörung mit Schmerzunempfindlichkeit entwickeln. Dadurch sind Verletzungen und Verbrennungen der Patienten häufig.

Viele Patienten suchen den Arzt erst aufgrund von Muskelatrophien auf. Diese treten im Bereich der bevorzugt betroffenen zervikalen Segmente auf. Bei proximalen Paresen (C3-5) werden die Schultern nach vorne gezogen, die M. deltoidei werden besonders atrophisch, die Arme hängen schlaff. Bei distalen Paresen (C6-8) werden die Hände diffus atrophisch, es entsteht eine Krallenstellung. Myatrophien an den kleinen Handmuskeln sind häufig, was nicht selten zur Verwechslung mit einer arthrogenen Lähmung des N. ulnaris führt. [6] Die Muskelatrophien entstehen durch Druck auf die Vorderhörner. Bei asymmetrischen Lokalisationen der Syrinx beobachtet man unilaterale myatrophische Prozessen. Seltener sind drop attacks (Sturzanfälle) und typische spinale Querschnittsbilder mit progredienter zentralmotorischer Störung an den Beinen sowie Störung aller sensiblen Qualitäten ab dem mittleren thorakalen Niveau die ersten Symptome. [7]

Das vegetative Nervensystem kann auch betroffen sein. Es treten Funktionsstörungen, wie orthostatische Hypotension, Tachykardie, extreme Blutdruckfluktuationen, Schwitzen, ödematöse Schwellung der Hände und Horner-Syndrom, auf. Impotenz, nächtlicher Diarrhoe und Problemen beim Wasserlassen gelten als Warnsymptome. Diese vegetativen Störungen entstehen durch Zerstörung des Tactus intermediolateralis im oberen Thorakalmark.

Weiterhin sind trophische Störungen von Haut, Bindegewebe und Knochen häufig. Die Schweißsekretion ist gestört. Es kann segmental eine Anhidrosis auftreten. [11] In benachbarten Gebieten kann man oft eine kompensatorische Steigerung der Schweißsekretion beobachten. [12] Die Haut ist leicht verletzlich, die Subcutis teigig geschwollen, Nagel- und Haarwachstum sind gestört. Es kommt zu Störungen der Temperaturregulation und zu lividen Verfärbungen der Haut. [10] Die Wundheilung ist oft gestört. Immer wieder beobachtet man Verbrennungen an den Armen und Händen bis hin zu Verstümmelungen, die durch den aufgehobenen Temperatursinn und die schlechte Heilungstendenz entstehen (MALADIE DE MORVAN-Syndrom = schmerzlose distale Fingereiterungen oft mit Verstümmelungen). [5]

Am Knochen zeigt sich eine neurogene Atrophie in Form von Demineralisierungen. Die neurogenen Arthropathien betreffen ausschließlich die oberen Extremitäten. Dabei können

eindrucksvolle Osteolysen und Knochenaufreibungen innerhalb kürzester Zeit an Schulter und Ellenbogengelenk auftreten. Die Arthropathien sind ebenfalls wie bei Tabes dorsalis schmerzfrei. Es treten Spontanfrakturen an entkalkten Knochen auf. [6]

Die klinischen Erscheinungen können auch akut auftreten, beispielsweise nach Druckerhöhungen durch Niesen oder Husten oder auch ganz spontan. [13] Bei Ausdehnung der Höhle nach kranial können ein horizontaler Nystagmus und sensible Störungen des Gesichts auftreten. [5] Bei der Syringobulbie, kommt es zu Störungen verschiedener Hirnnerven mit zusätzlich zerebellären Symptomen. Dabei werden vor allem geschädigt: N. trigeminus (Gesichtsschmerz und Kornealreflexausfall), N. XI (atrophische Parese des M. Sternocleidomastoideus), N. facialis (Zungenatrophien, Schluckstörungen) und N. Vagus. Ein Frühsymptom kann die einseitige Abschwächung des Kornealreflexes sein. Sie entsteht durch die Läsion des Nucleus oder Tractus spinalis trigemini. [11] Die Symptomatik mündet letztlich in ein Querschnittssyndrom mit überwiegend zervikalem, bei Syringobulbie höherem Niveau. Hierbei kommt es zu nukleäratrophischen Paresen und Sympathikusschädigung sowie zu spastischen Para- und Tetraparesen. [10]

Häufig werden begleitende Fehlbildungen beobachtet. So kommen Arnold-Chiari-Fehlbildungen zu 50% und basiliäre Impressionen zu 20% vor. Durch die enge Assoziation muss die Arnold-Chiari Malformation bei Syringomyeliepatienten immer ausgeschlossen werden. Seltener sind Blockwirbel- und Hohlfußbildungen. Ein fixierter Torticollis kann ein Frühzeichen bei Kindern sein. [10] Häufig assoziiert mit der Syringomyelie ist die Skoliose, zumeist bedingt durch die Schwäche der paraspinalen Muskulatur. [29,33]

Als Komplikationen der Erkrankung gilt die Blasenlähmung bei lumbaler Syringomyelie. Sie tritt bei 10-20% auf. In fortgeschrittenen Stadien ist sie fast regelmäßig zu erwarten. Zumeist liegt eine Retention vor. [10] Im Rahmen der Syringobulbie besteht die Gefahr der motorischen Atemstörung durch Lähmung der Kehlkopf- und Atemhilfsmuskulatur bis hin zur zentralen Respirationsstörung. [4]

3.1.5 Laboranalytik

Laborchemisch finden sich keine spezifischen Veränderungen. Die Lumbalpunktion zeigt einen Normalbefund. Allenfalls findet sich eine leichte Eiweißvermehrung. [8]

3.1.6 Diagnostik

Bei der klinischen Untersuchung fällt oft eine dissoziierte Empfindungsstörung auf, die zunächst meist erst an der Ulnarseite von Hand und Unterarm lokalisiert ist und sich segmental in die oberen Zervikalsegmente ausbreiten kann. Ist das Hinterhorn mit betroffen, so sind alle

Sensibilitätsqualitäten gestört. Sind die Vorderhörner betroffen, so lassen sich schlaff atrophische Paresen mit Faszikulationen und Areflexie nachweisen. Eigenreflexe können abgeschwächt oder erloschen sein. Durch eine seltene Läsion der Pyramidenbahn kann es zur spastischen Paraparese der Beine mit Fußdeformitäten kommen. Nach einer Kyphoskoliose ist zu fahnden. Treten ein Nystagmus, eine einseitige Abschwächung des Kornealreflexes, eine dissoziierte Sensibilitätsstörung des Gesichts, gelegentlich mit Tic douloureux, eine Dysphagie und Dysarthrophonie auf, so ist an eine Syringobulbie zu denken. Obligatorisch ist in jedem Fall auch die Überprüfung der einzelnen Hirnnerven. Durch Läsion motorischer Hirnnervenkerne finden sich eine ein- oder beidseitige Zungenatrophie (XII) sowie eine atrophische Parese der Kaumuskulatur (V) und des Gaumensegels (X), seltener des M. sternocleidomastoideus (XI).

Die Patienten berichten über brennende und bohrende Dauerschmerzen in den Armen, Schultern und Thorax, die auf eine Störung der sympathischen Innervation zurückzuführen sind. Die Schmerzsymptomatik ist durch Analgetika kaum zu beeinflussen. Ebenfalls häufig sind trophische Ulzera und schlecht heilende Wunden sowie schwere Arthropathien. Es können autonome Regulationsstörungen, wie z.B. Hypothermie, Hypo- oder Anhydrose oder akrodistale Zyanose, infolge der Schädigung des Nucleus intermedius am zerviko-thorakalen Übergang vorkommen. Oft lässt sich ein Horner-Syndrom nachweisen. Störungen der Schweißsekretion werden im Ninhydrintest objektiviert. [12] Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung verschiedener Symptome der Erkrankung bei 31 analysierten Syringomyeliepatienten [4].

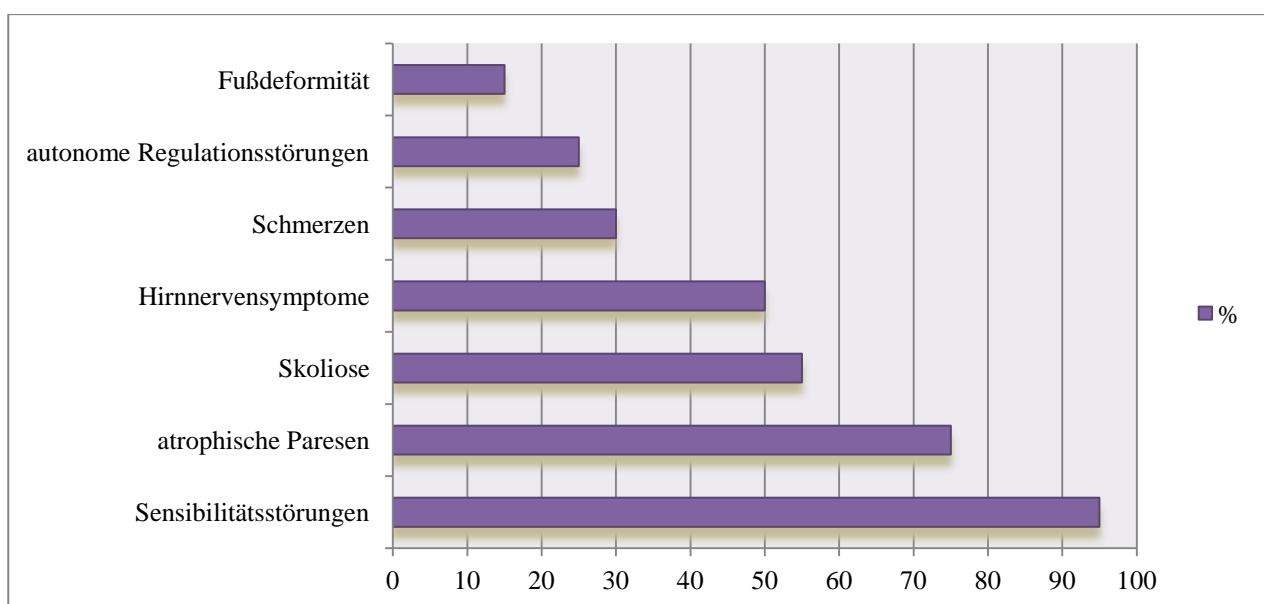


Abbildung 3: Befundhäufigkeiten bei 31 Syringomyeliepatienten

Beweisend für die Erkrankung ist jedoch nur die bildgebende Diagnostik. Seitliche Röntgenaufnahmen der HWS zeigen bei 50% der Patienten einen erweiterten Zervikalkanal. Sie können aber auch völlig unauffällig sein. In späteren Krankheitsstadien findet sich oft eine deutliche zervikale Spondylochondrose. Röntgenaufnahmen der Armgelenke zeigen oft schwere arthropathische Veränderungen mit Gelenkdestruktion. [8]

Methode der Wahl zum Nachweis einer Syringomyelie ist die Kernspintomographie. Breiten- und Längenausdehnung der Höhle lassen sich hiermit exakt abschätzen. Als Anhalt für eine kommunizierende Syringomyelie zeigt sich eine wechselnde Signalintensität der Syrinx in T2-gewichteten Aufnahmen. Sie sind Ausdruck von Liquorpulsationen. Um begleitende Fehlbildungen auszuschließen, sollten Kopf und kraniozervikaler Übergang immer mit untersucht werden. Bei atypischer oder rasch progredienter Klinik muss durch zusätzliche Untersuchung mit T1-gewichteten Aufnahmen nach Kontrastmittelgabe (Gd-DTPA) ein Tumor sicher ausgeschlossen werden. [6] Das CT zeigt nur selten einen charakteristischen Befund. Besser eignet sich zur Diagnose die CT-Myelographie, bei der, bei kommunizierender Syrinx, Kontrastmittel in der Höhle nachgewiesen werden kann. [12] Hierbei muss das höhere Komplikationsrisiko der Untersuchung nach intrathekaler Kontrastmittelgabe bedacht werden.

Um die Ausdehnung von peripheren Paresen zu erfassen, können neurophysiologische Untersuchungen eingesetzt werden. Die Elektromyographie kann hilfreich sein, um eine vorhandene Muskelschwäche zu beurteilen. Oft zeigen sich faszikuläre Zuckungen der paretischen Muskulatur an der oberen Extremität. Das EMG zeigt oft ein Vorderhornmuster, wobei aus dem Grad der Spontanaktivität und dem neurogenen Umbau zwischen Alter und Progredienz des Prozesses differenziert werden kann. Evozierte Potentiale helfen eine Zunahme der Funktionsausfälle zu erfassen. Die SEP können bei kompletten dissoziierten Sensibilitätsstörungen normal sein oder zeigen nur Amplitudenreduktionen und geringe Latenzverzögerungen auf, wenn die Hinterstrangbahnen mitaffiziert sind. [8]

3.1.7 Differentialdiagnostik

Auch intramedulläre Tumoren, wie Ependymome oder Astrozytome, können zystische Höhlen bilden. Diese lassen sich aber nach Kontrastmittelgabe im MRT gut abgrenzen. Außerdem ist der Verlauf von Tumorsymptomen stets wesentlich rascher. Desweiteren ist auch immer an einen zervikalen Bandscheibenprolaps und die zervikale Myopathie zu denken. Die amyotrophische Lateralsklerose weist keine Sensibilitätsstörung auf, die multiple Sklerose selten trophische Veränderungen. Ein Arteria-spinalis-anterior-Syndrom beginnt plötzlich mit einer dissoziierten Empfindungsstörung und lässt sich nur im MRT sicher abgrenzen. [4] Bei lumbosakraler Spina

bifida oder auch hereditären Neuropathien (HMSN) beginnen die Symptome meist an den Beinen und die Lähmung bleibt schlaff, sodass sie sich gut von der Syringomyelie abgrenzen lassen. [12] Die Syringobulbie kann ein Wallenberg-Syndrom imitieren. Durch ihren chronischen Verlauf kann sie von diesem aber abgegrenzt werden. Weiterhin kommen differenzialdiagnostisch eine Polyneuropathie, das Karpaltunnelsyndrom, eine Strahlenmyelopathie sowie das sogenannte „Schulter-Arm-“ oder „Zervikalsyndrom“ (z.B. Periarthropathia humeroscapularis) in Betracht. [12] Radiologisch ist auch immer an die Diplomyelie zu denken, welche eine angeborene Rückenmarksverdopplung meist im Thorakalmark darstellt und klinisch stumm verläuft. [5]

3.1.8 Therapie

Eine operative Entlastung über einen syringoarachnoidalen Shunt (= sog. Syringostomie) kommt nur bei raschem Fortschreiten der Symptomatik in Betracht. Dazu wird die spinale Höhle von dorsal eröffnet, um einen Katheter zwischen Syrinx und Subarachnoidalraum zu legen, der an der Pia mater angenäht wird. Dabei hat die dorsale Myelotomie (Spaltung des Rückenmarks, um eine Kommunikation herzustellen) eine geringe bleibende Erfolgsquote aufgrund einer hohen Verwachsungstendenz. Der Katheter kann aber auch in die Hinterhauptzisterne, in den Peritonealraum oder in den Pleuraspalt gelegt werden. Besonders ein syringoperitonealer Shunt ist aber infektionsanfälliger. [10] Der Erfolg dieser Behandlung ist im MRT sehr eindrucksvoll, da die Höhlen kollabieren. Es gibt aber keinerlei Korrelation zwischen klinischer Besserung und Besserung im MRT. Der therapeutische Nutzen durch Langzeitbeobachtungen wurde nie belegt, zumal zu bedenken ist, dass es postoperativ oft zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommt, da eine plötzliche Druckentlastung in einem kommunizierenden System, welches seit vielen Jahren im Gleichgewicht stand, entsteht. [6] Es wird diskutiert, dass sekundäre Syringomyelien, z.B. nach einem Trauma, eher günstig auf die Druckentlastung ansprechen als primäre. Bei langsam über Jahre progredientem Verlauf empfiehlt sich eine abwartende Haltung. Ein Fortschreiten einer oft gleichzeitig bestehenden Chiari-I-Malformation kann durch eine Dekompression mit Erweiterung des Foramen magnum aufgehalten werden. Die Behandlung sollte möglichst frühzeitig erfolgen, um schwere irreversible Läsionen des Rückenmarks zu vermeiden. Bei behinderten Liquorabfluss aus dem 4. Ventrikel in den Subarachnoidalraum sollte eine Eröffnung der Foramina Luschkae und Magendii unternommen werden. [8]

Gabapentin, Carbamazepin und Amitriptylin eignen sich gut zur symptomatischen Schmerztherapie, die aus einer Kombination von Analgetika und trizyklischen Antidepressiva bestehen sollte. Bei sehr starken Schmerzen kann eine Reizbestrahlung von 10 – 12 Gy (analgetische Dosis) notwendig werden, die selbst aber wiederum zu einer Myelopathie führen kann. Sie sollte daher nur indiziert

sein, wenn auch die Therapie mit Carbamazepin, Amitryptilin und niedrigen Neuroleptikadosen erfolglos waren. Eine neurochirurgische Behandlung kommt bei nicht beherrschbaren Schmerzen und progredienter Symptomatik in Betracht. [12] Die Patienten sollten krankengymnastisch behandelt werden. Gegen die Spastik kann Baclofen, Dantrolen oder Tizanidin gegeben werden. [12] Durch eine detaillierte Aufklärung über die vorliegende dissoziierte Sensibilitätsstörung können Verletzungen vermieden werden. Hierzu können beispielsweise Schutzhandschuhe bei bestimmten Tätigkeiten oder pflegende Maßnahmen hilfreich sein. Vor Traumata der Wirbelsäule und damit des Rückenmarks muss sich der Patient ebenfalls schützen, da auch Mikrotraumen eine Symptomverschlechterung bewirken können. Eine begleitende Psychotherapie sollte bei Progredienz erwogen werden. Desweiteren ist eine umfangreiche Beratung im Hinblick auf die Erkrankung und Prognose vonnöten. Hinweise für Selbsthilfegruppen können gegeben werden.

3.2 Syringomyelie und Schwangerschaft

3.2.1 Risiken in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft hat im Allgemeinen keine negativen Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf, allerdings können sich bereits bestehende Symptome der Erkrankung, wie Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Parästhesien, im Verlauf der Schwangerschaft verschlechtern. Nach den Meinungen vieler Autoren besteht kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen oder ein schlechtes neonatales Outcome. Es gibt somit keine generelle Ablehnung einer Schwangerschaft bei Syringomyeliepatientinnen.

3.2.2 Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft

3.2.2.1 Betreuung der Mutter

Während der Schwangerschaft muss die Patientin regelmäßigen neurologischen Untersuchungen unterzogen werden. Bei voranschreitender oder auch neu entstehender Symptomatik ist eine MRT angeraten. Andere bildgebende Verfahren sind aufgrund von Störungen der fetalen Organogenese abzulehnen. Mögliche vorhandene Einschränkungen der Lungenfunktion, welche mit dem Ausmaß der Skoliose korrelieren, können sich durch eine Schwangerschaft verschlechtern. Die Patientinnen bedürfen daher immer einer Lungenfunktionstestung, besonders vor geplanter Allgemeinanästhesie. [20] Für Syringomyeliepatienten ist die Behandlung in Zentren mit Erfahrung mit dem Krankheitsbild empfohlen. Dazu gehört u.a. die neurochirurgische Abteilung des Universitätsklinikums Heidelberg sowie die Neurochirurgie des Christlichen Krankenhauses Quakenbrück. Zusätzliche Informationen erhält man über den Deutsche Syringomyelie und Chiari-Malformation e.V. (www.deutsche-syringomyelie.de).

3.2.2.2 Pränataldiagnostik

Da in der Literatur auch familiäre Häufungen beschrieben wurden, sollten auch dem Fetus bzw. Neugeborenem im Hinblick auf die dysraphische Störungen besondere Beachtung geschenkt werden. Beim Neugeborenen sollten neurologische Ausfälle genauer untersucht werden. In der Literatur wurden Fälle von Verwechslungen mit Armplexuslähmungen beschrieben, welche aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Behandlungsweisen schwerwiegende Auswirkungen für Syringomyeliepatienten haben und eine schlechte Prognose bedingen können.

Die Sonografie und die MRT können beim Neugeborenen entscheidende Hinweise zur Diagnosefindung liefern. [30] Aber auch schon pränatal ist es möglich, mithilfe der hochauflösenden Sonografie, sowohl die Syrinx als auch hinweisend eine Arnold-Chiari-Malformation und Myelomeningozele zu entdecken. Hinzu kommt es bei der Spina bifida zu einem Anstieg des Alpha-Fetoproteins sowie der Acetylcholinesterase in der Amnionflüssigkeit. Feten, die verdächtig auf Anomalien der Fossa posteriora sind, sollten in jedem Fall genauestens sonografisch untersucht werden.

Wird eine Syringomyelie schon intrauterin entdeckt, hat dies große Auswirkungen auf das geburtshilfliche Management, weshalb Wert auf eine frühzeitige Diagnosefindung gelegt werden sollte. So ist es schon frühzeitig möglich, die Prognose abzuschätzen und eventuell je nach Schwere des Befundes auch eine Interruptio zu veranlassen oder eine Schnittentbindung zu empfehlen. [35]

3.2.3 Therapieempfehlungen

Das wichtigste Therapieziel ist, einen Anstieg des intrakraniellen Druckes zu vermeiden, da ein erhöhter Druck zu einer Erweiterung bzw. Druckerhöhung in der Höhlenbildung und somit zum Auftreten verstärkter oder neuer Symptome und Ausfallerscheinungen führen kann. Die Patientinnen sollten daher vermehrte Anstrengungen während der Schwangerschaft vermeiden. [33] Aufgrund weniger Fallberichte und Studien ist es schwer, allgemeingültige Aussagen zum therapeutischen Management während der Schwangerschaft zu treffen. In jedem Fall empfiehlt sich eine multidisziplinäre Teamarbeit, die Gynäkologen, Anästhesiologen, Neurochirurgen und Neonatologen umfassen sollte.

3.2.3.1 Geburtshilfliches Management

3.2.3.1.1 Geburtsmodus

Viel bedeutsamer in diesem Zusammenhang ist allerdings die Frage nach der zu wählenden Geburtsform. In der Literatur wird zumeist von keinen signifikanten Anstieg von Symptomen oder einem Neuaufreten selbst nach mehreren Vaginalgeburten berichtet, sodass eine vaginale Geburt im

Allgemeinen nicht kontraindiziert ist. [21] Allerdings wird eine strikte Anstrengungsvermeidung während des zweiten Geburtsabschnittes empfohlen. [16] Die zweite Geburtshälfte sollte also passiv ohne jegliche Pressbestrebungen der Mutter erfolgen. Eine operative vaginale Geburt ist in diesen Fällen indiziert. Es existieren mehrere Fallberichte, bei denen eine vaginale Geburt vollkommen komplikationslos verlief. Der Schlüssel zum Erfolg liegt in der frühzeitigen Schmerzkontrolle während der Geburt, möglicherweise mithilfe der Analgetikasubstitution über einen extraduralen Katheter, und der passiven zweiten Geburtshilfe. [19] Die meisten Autoren berichten allerdings über Fälle, bei denen man sich zu einer Sectio entschlossen hatte, um das erhöhte Risiko eines Druckanstieges zu vermeiden. Eine Sectio ist in jedem Fall bei Komplikationen, wie Neuauftreten oder Verschlechterung von Symptomen, zu empfehlen.

3.2.3.1.2 Wahl des Anästhesieverfahrens

Bei einer Sectio stellt sich die Frage nach der risikoärmsten Anästhesieform. Auch hier ist unbedingt ein intrakranieller Druckanstieg sowie dessen Fluktuationen zu vermeiden. In der Literatur wurden Fälle beschrieben, bei denen die Epidural- oder die Allgemeinanästhesie Anwendung fanden. Egal welches Verfahren gewählt wurde, über Komplikationen mit negativem Outcome für Mutter und Kind konnte nicht berichtet werden. Die spinale Anästhesie wird aber in jedem Fall bei der Syringomyelie abgelehnt, da mehrere Fälle mit Symptombeginn innerhalb kürzester Zeit nach der Anästhesie mit duraler Punktion beschrieben wurden. [22]

Die Erfahrungen bleiben aber aufgrund der geringen Fallzahlen begrenzt, sodass eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig ist, um ein optimales Ergebnis zu erreichen. Ein idealer anästhetischer Behandlungsplan existiert also noch nicht. Für gewöhnlich wird bei Patienten mit Syringomyelie für neurochirurgische Eingriffe die Allgemeinanästhesie gebraucht. Es gibt einige Fakten, die für die Allgemeinanästhesie sprechen. Zunächst wird ihre Verwendung in der Literatur bei Operationen an Syringomyeliepatienten am häufigsten angegeben. Es bestehen also hier die meisten Erfahrungen.

Die Epiduralanästhesie birgt außerdem aufgrund versehentlicher Durapunktionen das Risiko für Fluktuationen im Druckprofil der zerebrospinalen Flüssigkeit. So ist es aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung oft schwierig, die Ursachen neu aufgetretener neurologischer Symptome nach einer Epiduralanästhesie zu identifizieren. [17] Aber auch während der Intubation bei der Allgemeinanästhesie besteht das Risiko von Blutdruckanstiegen und damit auch der Erhöhung des intrakraniellen Druckes, was hier wenig kontrollierbar ist. Die präoperative Untersuchung sollte neurologische Defizite oder Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes aufdecken. Diese müssen gut dokumentiert werden, um später mögliche neu entstandene Symptome vom

Ausgangsbild abzugrenzen und deren Ätiologie zu ergründen. Besondere Aufmerksamkeit muss zuvor auch den autonomen Funktionsstörungen, die mit der Erkrankung einhergehen, geschenkt werden. Es gibt einige Hinweise, die für das Vorhandensein einer autonomen Funktionsstörung sprechen:

- Tachykardie ohne einen offensichtlichen Grund
- systolischer Blutdruckabfall von mindestens 30 mmHg nach Aufstehen des Patienten aus sitzender Haltung
- abnormale Antwort auf ein Valsalva-Manöver (extremer Blutdruckabfall bei Anstieg des Intrathorakaldruckes)
- abnormale Antworten auf Medikamentensubstitutionen, wie z.B. ein verlängertes oder verstärktes Ansprechen auf Atropin oder Propanolol [23,33]

Es muss immer eine autonome Neuropathie, v.a. in kardialer Hinsicht ausgeschlossen werden. Es sollte die Gefahr einer Tachyarrhythmie oder eines fluktuierenden Blutdruckes sowie des plötzlichen kardialen und respiratorischen Arrestes, aufgrund des Stresses während der Anästhesie bei diesen Patienten bedacht werden. Eventuelle Lungenfunktionseinschränkungen bei Skoliose sind zu bedenken. Außerdem können sich auch Probleme hinsichtlich der Intubation aufgrund von Skelettdeformierungen ergeben. Gleichzeitig muss auch an die Möglichkeit von Aspirationen gedacht werden. [33]

An erster Stelle der Behandlung während der Operation steht ein umfangreiches Monitoring der Kreislaufparameter des Patienten. Während der gesamten Anästhesie ist auf ein durchgehendes Monitoring des endtidalen CO₂-Gehaltes zu achten. Um einen Anstieg des intrakraniellen Druckes zu vermeiden, empfehlen einige Autoren eine milde Hyperventilation während der Anästhesie. [17] Ein kontinuierliches arterielles Druckmonitoring ist obligatorisch, gerade bei Patienten mit autonomer Neuropathie. [33] Verwirrung beim Monitoring stiftet oft die Sauerstoffsättigung. Bei den Patienten zeigt sich häufig eine Akrozyanose der Hände aufgrund von trophischen Veränderungen der Haut. [20] Ebenfalls muss die Körpertemperatur kontinuierlich gemessen werden, da die autonome Dysfunktion das Risiko für eine Hypothermie erhöht.

Eine der Hauptkomplikationen in der Anwendung der Allgemeinanästhesie bei Patienten mit Syringomyelie ist die erhöhte Sensibilität gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Bei der Anwendung ist also Vorsicht geboten. Von einigen Autoren wird empfohlen, diese Agenzien in einer minimalen Dosierung zu verwenden sowie ein gleichzeitiges Monitoring der neuromuskulären Blockade vorzunehmen. [23] Vor der Extubation sollte eine adäquate Ventilation abgesichert sein. Besondere Vorsicht ist geboten bei einer gleichzeitig bestehenden Syringobulbie. Protektive respiratorische Reflexe können hierbei ausgeschaltet sein und so das Risiko von

Aspirationen erhöhen. [15] Bei der Verwendung von Succinylcholin als Muskelrelaxanz wird über einen Druckanstieg im zerebrospinalen Druckprofil sowie über Hyperkaliämien berichtet. Succinylcholin sollte aufgrund dessen vermieden werden. [20] Die Allgemeinanästhesie bedarf einem vorsichtigen Atemwegsmanagement. Ventilations- und Perfusionsstörungen während der Narkose und auch postoperativ werden häufig beobachtet. Die Intubation kann aufgrund von Wirbelsäulendeformitäten und Stimmbandparalysen kompliziert werden. Opiate eignen sich für die Aufrechterhaltung der Anästhesie während der Operation, während volatile Anästhetika das autonome Nervensystem herabsetzen. Diese sollten daher mit Vorsicht eingesetzt werden. Es scheint so, als ob Halothan sowohl mit sympathischen als auch parasympathischen Komponenten der autonomen Reflexantworten interferiert. [23] So kann beispielsweise die kardiovaskuläre Antwort auf eine Hypovolumämie gemindert und die zirkulatorische Depression bei Erhöhung des intrathorakalen Druckes aufgrund der Beatmungssituation verstärkt ausfallen. Die vasodilatativen Effekte einer Allgemeinanästhesie in Kombination mit einer Überdruckbeatmung werden schlecht toleriert. Um eine Hypotension zu korrigieren sollten direkt wirkende Vasopressoren und Flüssigkeitszufuhr eingesetzt werden. [15]

Die Epiduralanästhesie kann grundsätzlich nicht abgelehnt werden, allerdings kann aufgrund der geringen Fallzahlen auch keine generelle Aussage zu ihrer Sicherheit getroffen werden. Das wirkliche Risiko eines intrakraniellen Druckanstiegs bei einer spinalen und epiduralen Anästhesie ist noch unsicher. Bisher sind keine Fälle bekannt, bei der es zu schweren Komplikationen oder einer massiven Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patientinnen kam. Die Epiduralanästhesie bietet im Hinblick auf Komplikationen, wie abnormale Reaktivität auf Muskelrelaxation einen entscheidenden Vorteil. Außerdem wird hierbei auch die potenzielle Gefährdung der Atemwegssicherung vermieden. [19] Weiterhin ist die Gefahr von Druckveränderungen der zerebrospinalen Flüssigkeit geringer als bei der Allgemeinanästhesie und der Epiduralkatheter kann auch postoperativ zur Analgesie genutzt werden. [33] Die Patientinnen sollten allerdings zuvor ausreichend über das potentielle Risiko einer ungewollten Durapunktion und der damit verbundenen Gefahr einer zerebrospinalen Druckänderung sowie über die damit verbundene, mögliche Entwicklung ihrer Erkrankungssituation aufgeklärt werden. Ein weiterer Nachteil könnten erschwerte Punktionsbedingungen aufgrund von Skoliose, Hyperlordose, Schmerz oder Muskelspasmen sein. Zur Vereinfachung und Verhinderung von Komplikationen empfehlen sich zuvor die Gabe von intravenösem Fentanyl sowie der Einsatz der Sonografie zur genauen Lokalisation. [33]

Die Epiduralanästhesie sollte besonders bei Patientinnen mit einer vorrausichtlich schwierigen Intubationssituation Anwendung finden. Zu beachten ist bei dieser Form der Anästhesie, dass die

extradurale Blockade sehr langsam titriert infundiert werden sollte, um zum einen bei bestehender autonomer Neuropathie einen beschleunigten Anstieg des arteriellen Druckes und zum anderen eine plötzliche Erweiterung des Epiduralraums zu vermeiden. Diese könnte nämlich in der Folge zu einer signifikanten subarachnoidalen Kompression führen, was den intrakraniellen Druck erhöht und eine potentiell zerstörerische Druckwelle bis in die Syrinx verursacht. [20] Einige Autoren lehnen aus diesem Grund eine Epiduralanästhesie vollkommen ab.

In jedem Fall aber muss die Spinalanästhesie abgelehnt werden, da die Gefahr für akute Veränderungen des zerebrospinalen Druckes genauso wie für schwere Hypotensionen zu hoch ist. Es existieren Fallberichte, die Symptomverschlechterungen nach spinalen Punktionen angaben. [33] Welches Anästhesieverfahren auch immer gewählt wird, die wichtigste Vorsichtsmaßnahme bleibt die Vermeidung des intrakraniellen Druckanstieges. Generelle Aussagen zu Sicherheit und Effizienz beider Verfahren können aufgrund des geringen Erfahrungsschatzes noch nicht getroffen werden und bedürfen weiterer Studien. Ein optimales Outcome für Mutter und Kind kann durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Anästhesisten, Neurologen, Neurochirurgen und Geburtshelfern erreicht werden.

3.2.3.2 Transport und Lagerung

Zu überdenken ist auch immer der Transport und die Lagerung der Patientin. Hierbei ist Vorsicht geboten, da diese Patienten häufig Demineralisierungen der Knochen, fixierte Flexionsstellungen und Pathologien der Gelenke aufweisen. Pathologische Frakturen und Gewebeischämien sollten bei schlechter Heilungstendenz unbedingt vermieden werden. [20]

3.2.4 Nachsorge

Patientinnen mit Syringomyelie bedürfen einer engen postoperativen Überwachung der Herz- und Lungenfunktion, v.a. aufgrund der autonomen Störungen der Erkrankung. Es besteht die Gefahr eines Atemstillstandes oder eines kardialen Arrestes, besonders bei Patientinnen mit einem progressivem Verlauf der Erkrankung, autonomer Neuropathie oder Syringobulbie. Eine konstante Vigilanz ist hierbei sehr wichtig. Zum anschließenden Monitoring gehören u.a. EKG-Überwachung und die Messung der Körpertemperatur. [23] Desweiteren sollten die Patienten eine umfangreiche neurologische Untersuchung erhalten, um mögliche Verschlechterungen und neu aufgetretene Symptome der Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren und einzuordnen. In der Literatur wird überwiegend von einer schnellen postpartalen Besserung neu aufgetretener Symptome berichtet. Bleibende Schäden sind selten.

Selbsthilfegruppen: Syrinx – Syringomyelie-Selbsthilfegruppe, Segeberger Chaussee 206, 22851 Norderstedt, E-Mail: SYRINX_HH-SH@t-online.de, Tel.: (040) 507 910 02, Internet: <http://syrinx-beratung.de/>

Anett und Heide König, Heinrich-Heine-Straße 29, 17367 Eggesin,
Tel. & Fax: 039779/60216, eMail Anett: Anett@syringomyelie-mv.de,
oder: Heide@syringomyelie-mv.de, Homepage: www.syringomyelie-mv.de

Übersicht zu weiteren Selbsthilfegruppen unter: <http://www.syringomyelie.de>

3.2.5 Wochenbett und Stillen

Es bestehen keine Einschränkungen für die Patientinnen hinsichtlich des Stillens.

3.2.6 Prävention und genetische Beratung

Es gibt keine Möglichkeit, der Erkrankung vorzubeugen. Lediglich Komplikationen der Erkrankung können durch umfassende Aufklärung, z.B. über die erhöhte Verletzungsgefahr, und frühzeitiger Therapie bei fortschreitender Symptomatik vermieden werden. In der Schwangerschaft sollte den Patientinnen nahe gelegt werden, vermehrte Anstrengungen, die mit einer intraspinalen Druckerhöhung einher gehen können, zu vermeiden. Außerdem muss über ein optimales Geburtskonzept entschieden werden. Über ein eventuell vermehrtes familiäres Auftreten ist aufzuklären. Die Frage nach einer Interruptio ist zu klären.

3.2.7 Prognose

Die Größe der Syrinx korreliert kaum zur Klinik und sagt auch nichts zur Prognose aus. Patienten ohne oder mit nur minimalen Beschwerden können eine recht große Höhle besitzen. Dies spricht dafür, dass es sich um eine primäre, anlagebedingte Höhle handelt, die sich bei Kontrollen in der MRT auch über Jahre nicht verändert. Allgemein kann der Verlauf der Erkrankung sehr unterschiedlich sein. 10-20% der Patienten erleben einen raschen Verlauf der Symptomatik innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren. 40% weisen eine sehr langsame Progredienz über 10 bis 40 Jahre auf, und 30% eine lange, stabile Phase über 5 bis 10 Jahre. Häufig kommt die Erkrankung zum Stillstand. [10] Manchmal beobachtet man auch durch eine passagere Druckreduktion in der Syrinx Symptomrückbildungen, die meist aber nur vorübergehend sind und bei der Abwägung operativer Maßnahmen berücksichtigt werden müssen. Eine raschere Symptomentwicklung ist aber immer möglich. Es kommen auch schubförmige Verläufe vor. Ein chirurgischer Eingriff kann die Progredienz der Erkrankung aufhalten. Schon bestehende Störungen der Sensibilität oder Paresen bleiben jedoch bestehen. In einigen Fällen schreitet die Symptomatik

aber auch mit chirurgischer Behandlung fort. Auch ohne Volumenzunahme, sondern einfach durch Druckerhöhung in der Höhle, ist eine Symptomzunahme möglich. [8] Zu diskutieren ist das Risiko einer Schwangerschaft auf die Progredienz der Symptomatik. Da bisher aber keine Berichte über nachhaltig schwere Schäden oder bleibende Verschlechterungen bekannt sind, ist von einer Schwangerschaft grundsätzlich nicht abzuraten.

3.2.8 Kasuistik

M. Agusti et al. berichteten 2004 von einer 37-jährigen Frau, die sich in der 36. Schwangerschaftswoche befand. Seit ihrem 12. Lebensjahr litt die Patientin an Syringomyelie. Die Erkrankung äußerte sich in Muskelschwäche ihres rechten Arms und einer herabgesetzten taktilen Sensibilität des linken Arms. Mit 29 Jahren wurde die Patientin aufgrund einer gleichzeitig bestehenden Arnold-Chiari-Malformation Typ I operiert. Die neurologische Untersuchung bei der Aufnahme der Patientin zeigte eine herabgesetzte Schmerz- und Temperatursensibilität der oberen Extremitäten, besonders ausgeprägt auf der linken Seite, eine Areflexie und bilaterale Atrophien der Thenar- und Hypothenarmuskeln. Insgesamt herabgesetzte Schmerz- und Temperaturempfindungen fanden sich auf Höhe C4 bis L1. Desweiteren zeigte die Patientin eine ausgeprägte Kyphoskoliose.

Aufgrund einer Beckenendlage des Kindes entschied man sich für eine Sectio caesarea. Eine Stunde präoperativ erhielt die Patientin 50 mg Ranitidin i.v., 10 mg Metoclopramid i.v. und 30 ml Natriumcitrat oral. Das Monitoring beinhaltete die EKG, die Pulsoxymetrie, die Kapnographie, einen linksarteriellen Katheter für die kontinuierliche Blutdruckmessung und die ösophageale Temperaturmessung. Desweiteren wurde der zentralvenöse Druck bestimmt sowie ein neuromuskuläres Monitoring durchgeführt.

Nach einer 5-minütigen Präoxygenation wurde die Anästhesie mit 6 mg/kg Natrium-Thiopental, 0,5 mg/kg Atracurium und 0,01 mg/kg Atropin eingeleitet. Eine tracheale Intubation wurde vorgenommen und die Narkose wurde mit 1% Isofluran in Sauerstoff aufrechterhalten. Diese wurde durch 150 µg Fentanyl nach der Geburt eines gesunden Mädchens ergänzt. Die Patientin blieb während der gesamten Operation hämodynamisch stabil und es trat keine Änderung der Körpertemperatur auf. Allerdings kam es zu einer verlängerten Reaktion der Patientin auf das Muskelrelaxans. Der initiale Atracuriumbolus dauerte 75 Minuten an. Der Patientin wurden 1 mg Atropin und 4 mg Neostigmin i.v. verabreicht und sie konnte nach Erlöschen der neuromuskulären Blockade extubiert werden.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos und es wurden keine neurologischen Defizite beobachtet. Sieben Tage postoperativ konnte die Patientin in die Häuslichkeit entlassen werden. [15]

3.2.9 Studien in Kürze

Insgesamt sind in der Literatur Studien zu diesem Thema eine Rarität. Diane M. Mueller und John Oro (2005) eruierten den Schwangerschaftsverlauf, die Geburt und die postpartale Periode von 7 Patientinnen in Form von Fragekatalogen. Alle Patientinnen wurden zwischen 2000 bis 2003 an der University of Missouri Health Care behandelt. Sie litten alle an einer Chiari-Malformation Typ I und nur 2 von ihnen gleichzeitig an einer Syringomyelie, sodass die Studie einen sehr kleinen Rahmen einnimmt und nicht als repräsentativ gelten kann.

Entscheidend ist aber, dass keine der Patientinnen, ob mit oder ohne Syringomyelie, einen Anstieg oder ein Neuauftreten von Symptomen während der Geburt oder postpartal angab. Abgefragt wurde außerdem die Geburtsmethode und es gab Informationen zu möglicherweise stattgefundenen Komplikationen sowie anästhetischen Verfahren. Während der Schwangerschaft wurden milde Symptomverschlechterungen, wie leichte Kopfschmerzen, Schwindel, Taubheitsgefühle, Parästhesien, Kurzatmigkeit und Tinnitus angegeben. Diese verstärkten sich zum Ende der Schwangerschaft und verschwanden aber mit der Geburt.

Beide Patientinnen mit Syringomyelie hatten eine natürliche vaginale Geburt, eine davon mit einem Epiduralblock. Die Patientin mit dem Epiduralkatheter zeigte schon in der 32. Schwangerschaftswoche frühzeitige Geburtsbestrebungen, woraufhin sie Bettruhe einhielt. Sie gebar nach einer 9-stündigen Geburt ein Mädchen, welches noch 10 Tage aufgrund einer Pneumonie und Luftnot im Krankenhaus behandelt werden musste. Das Kind erholte sich unter der Therapie aber schnell. Die andere Patientin gebar ein gesundes Kind ohne Komplikationen. Beide Patientinnen gaben keine signifikanten Symptomveränderungen ihrer Erkrankung nach der Geburt an. [18]

4 Friedreich-Ataxie

Die durch den Heidelberger Nikolaus Friedreich 1863 erstmals beschriebene Heredoataxie geht einher mit einer Degeneration vorwiegend der Hinterstränge, Hinterwurzeln und des Tractus spinocerebellaris. Typische Symptome sind Gangataxie, Areflexie, Muskelatrophien und Hohlfußdeformität. Friedreich machte als Erster mit der Entdeckung der Krankheit darauf aufmerksam, dass es auch eine nicht-syphilitische hereditäre Form der spinalen Ataxie gibt. [39]

4.1 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten

4.1.1 Epidemiologie

Die Friedreich-Ataxie ist die häufigste Erkrankung aus dem Formenkreis der Heredoataxien, deren Prävalenz 8/100 000 Einwohner beträgt. [37] Die Inzidenz beträgt 1 : 50000. Ca. einer von 110 Personen ist Genträger. [61] Die Erkrankung beginnt meist noch vor dem 25. Lebensjahr. Der Häufigkeitsgipfel für das Manifestationsalter liegt bei 11 Jahren. [37] Es bestehen keine signifikanten Geschlechterunterschiede. Die Erkrankung tritt sporadisch oder innerhalb einer Generation bei Geschwistern gehäuft auf. [43]

4.1.2 Ätiologie

Die Krankheit wird autosomal rezessiv vererbt. Die genaue Mutation konnte bis jetzt nicht indentifiziert werden. Allerdings weiß man, dass der Gendefekt auf dem Chromosom 9 (9q13-21) in der Nähe des HLA-Systems lokalisiert ist. In 2% der Fälle sind es Punktmutationen, in 98% Trinukleotid-Repeatexpansionen. [43] Im Intron 1 des Friedreich-Ataxie-Gens zeigt das Trinukleotidrepeat mit der Basenfolge Guanin, Adenin, Adenin (GAA) bei den Erkrankten zwischen 66 und weit über 1000 Wiederholungen, bei Gesunden nur zwischen 7 und 29 GAA-Repeats. Zwischen Repeatlänge und Erkrankungsalter wird eine inverse Relation beobachtet. [39] Je mehr Basenwiederholungen zu finden sind, umso eher und schwerwiegender verläuft die Erkrankung. Kleine Expansionen des GAA-Triplets führen eher zu einem späteren Beginn und zum milderen Krankheitsverlauf (late-onset-FA). [43] Die Repeatlänge ist bei Patienten mit Kardiomyopathie häufig um ca. 150 Einheiten länger als bei Patienten ohne Kardiomyopathie. [48] Diese Erkenntnis stützt die Annahme der inversen Korrelation zwischen Repeatexpansion und Schwere der Krankheit. Aufgrund dieser Erkenntnis können auch prädiktive genetische Untersuchungen noch nicht erkrankter Kinder von Eltern mit FRDA stattfinden. Allerdings beobachtet man eine große intrafamiliäre Phänotyp-Variabilität trotz einer ähnlichen Größe der Expansion im Frataxin-Gen. Die Größe der Expansion kann also nicht alleinbestimmender Faktor sein. [42]

Die Bildung des Genprodukts Frataxin wird durch die GAA-Expansion gemindert. Wahrscheinlich

geschieht dies über die Beeinflussung der mRNA-Stabilität und der Spleißeffizienz. Frataxin wird überwiegend im Rückenmark gefunden, lässt sich allerdings auch in Herz, Leber, Skellettmuskel, Pankreas und Thymus nachweisen. Auf zellulärer Ebene findet es sich zumeist in den Mitochondrien. Hier spielt es eine Rolle beim Eisenmetabolismus. [36] Es kommt zur Eisenüberladung der Mitochondrien. Dieses reagiert mit Sauerstoff und bewirkt eine Oxygenierung von Zellbestandteilen sowie die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen, was einen Zelluntergang bewirkt. Typischerweise sind eher Gewebe mit einer geringeren Zellteilung betroffen. Involviert sind daher häufig das Herz oder das Nervensystem. Eine Erklärung hierfür könnte die unterschiedliche Geschwindigkeit der Neubildung untergegangener Zellen oder auch eine unterschiedliche Expression des Frataxinallels in den Geweben sein. [62]

Auffällig ist, dass Geschwister im selben Lebensalter erkranken. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass auch die Dignität der Erkrankung erblich sein muss. [47] Des Weiteren sind pseudodominante Erbgänge bekannt. Durch Gründereffekte, beispielsweise in der kanadischen Provinz Quebec, ist die Frequenz der FRDA-Mutation sehr hoch. [48] Berichtet wurde aber auch von sporadischen, nicht vererbten Fällen des Syndroms. [60]

4.1.3 Pathogenese

Die Gewebespiegel von Frataxin sind bei FRDA-Patienten auf weniger als 10% der normalen Konzentrationen reduziert. [48] Der Frataxin-Mangel führt zu einer verminderten Aktivität der mitochondrialen Atmungskette und damit zu oxidativem Stress. [40] In der Folge kommt es zur fortschreitenden Degeneration der Hinterstränge und –wurzeln, der spinozerebellären Bahnen und im geringen Umfang auch der Pyramidenbahn und der Vorderhornzellen. [37] Es findet sich außerdem eine Atrophie der myelinisierten sensiblen Fasern des peripheren Nervensystems. Die untergegangenen Fasern werden durch fibröse Sklerose nicht ersetzt, sodass das Rückenmark insgesamt sehr dünn erscheint. [39] Diese degenerativen Veränderungen betreffen vorwiegend das Lumbosakralmark, im weiteren Verlauf auch moderat das Kleinhirn mit Untergang der Purkinje-Zellen und die Brücke. Ebenfalls können die Hirnnervenkerne VIII, X und XII Zellreduktionen aufweisen. [42] Auch die Muskelfasern des Myokards degenerieren. Diese werden durch Makrophagen und Fibroblasten ersetzt. [39]

4.1.4 Klinik

Einen Überblick über die klinischen Erscheinungsformen der FRDA gibt Abbildung 4. Die pathologischen Veränderungen betreffen in erster Linie das zentrale und periphere Nervensystem sowie das Myokard. Zu den typischen klinischen Zeichen der Erkrankung gehören: progressive Ataxie, Areflexie der unteren Extremitäten, positives Babinski-Zeichen und Dysarthrie innerhalb

von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn. Anamnestisch wird berichtet, dass die betroffenen Kinder plötzlich nach zunächst normaler motorischer Entwicklung häufig fallen. Der Gang ist ataktisch. Man beobachtet eine zunehmende Unsicherheit beim Gehen und Stehen, was vor allem bei Dunkelheit durch die fehlende visuelle Kontrolle auffällt. Manchmal beginnt die Ataxie ziemlich abrupt nach einer fieberhaften Erkrankung. [39,43] Die Eigenreflexe sind nicht mehr auslösbar und es kommt zu Muskelatrophien besonders der distalen Extremitätenbereiche. Die Muskulatur der Beine wird hypoton. [46]

Als Folge der Muskelhypotonie kommt es zu charakteristischen Skellettd deformitäten mit Hohlfußbildung und Krallenstellung der Zehen. Dies ist Folge einer Überstreckung im Grundgelenk und einer Flexion in den Interphalangealgelenken. Es kommen auch Fußverkürzungen und Hammerzehen vor. Die insuffiziente Rückenmuskulatur hat eine Kyphoskoliose zur Folge. [36,63] Diese kann die Atemfunktion beeinträchtigen und stellt damit einen lebensverkürzenden Faktor dar. Meist erst Jahre nach Erkrankungsbeginn entwickelt sich eine ataktische Störung auch im Bereich der oberen Extremität. Dann beobachtet man eine Ungeschicklichkeit der Hände [39] und eine Rumpfataxie. [37]

Außerdem zeigt sich eine strumpfförmig begrenzte Hypästhesie und eine Beeinträchtigung des Vibrations- und Lageempfindens an der unteren Extremität. Später kann auch das Berührungs-, Schmerz- und Temperaturempfinden beeinträchtigt sein. [39]

Im voll entwickelten Stadium findet sich eine Gangstörung vom gemischt sensorisch-zerebellären Typ. Charcot bezeichnete dies als tabetozerebellär. Es dominiert normalerweise die zerebelläre Komponente. Der Patient schwankt ständig im Stand, steht mit auseinandergestellte Füßen, um das Gleichgewicht zu halten. Dieses ständige Schwanken wird als statische Ataxie bezeichnet. Beim Gehen wirken die Bewegungen brüsk und das Aufsetzen des Fußes klingt unregelmäßig. [39]

Später zeigt sich im Verlauf ein Intensionstremor, eine Dysdiadochokinese und eine zunehmende Störung der Okulomotorik, häufig mit Nystagmus. [41] Die Schrift ist unleserlich, die Artikulation gestört: anfangs zeigt sich ein schwerfälliges, später ein explosives, skandierendes Sprechen. Der Patient wird nahezu unverständlich. Atmen, Sprechen und Lachen können so unkoordiniert verlaufen, dass der Patient beim Sprechen fast erstickt. Häufig findet sich auch ein rhythmischer Temor des Kopfes. Die Muskulatur des Gesichts und der oberen Extremität zeigt zitternde, manchmal choreiforme Bewegungen. [39] Bei weniger als 20 % der Patienten treten aufgrund einer N.opticus-Atrophie Sehstörungen auf. Manchmal wird eine Innenohrschwerhörigkeit beobachtet. [40] Augenmuskellähmungen und andere Hirnnervenstörungen sind selten.

Die geistigen Fähigkeiten der Patienten bleiben erhalten. Oft beobachtet man jedoch eine emotionale Labilität. [39] Hirnorganische Wesensveränderungen kommen mit zunehmendem

Krankheitsverlauf hinzu. [45] Später entwickeln die Patienten oft eine Demenz. [43]

Zusätzliche, behandlungsbedürftige Probleme der Erkrankung sind Kardiomyopathien und Diabetes mellitus. 8-18% der Betroffenen leiden gleichzeitig an einem Diabetes mellitus und 60-90% zeigen elektrokardiographische Abnormalitäten. Von diesen wiederum verspüren ca. ein Drittel der Patienten kardiologische Symptome. [58] Morphologisch stellt die Herzbeteiligung eine Myokardfibrose mit deutlicher Gewichtszunahme des Herzens dar, aus der sich eine HOCM entwickeln kann. [59] Die Herzbeteiligung stellt häufig die Todesursache aufgrund von Arrhythmien und Herzinsuffizienz dar. [39,61]

Zu den Komplikationen der FRDA zählen Skelettdeformitäten, häufige Stürze mit Verletzungen, Blasendysfunktion sowie die Immobilisation mit ihren Folgen wie Inaktivitätspneumonie und Thrombosen. Eine seltene Komplikation stellt die Entwicklung von fulminanten kardiogenen Thromboembolien mit Hirninfarkten und zerebrovaskulärer Insuffizienz dar. [43] Desweiteren wird berichtet, dass Patienten mit einer hereditären Ataxie im höheren Lebensalter eine vergleichsweise höhere Inzidenz an Viszeralkarzinomen aufweisen. [57] Das Spektrum der Symptome bei FRDA ist weit. Allerdings ist bei etwa 10% der molekulargenetisch nachgewiesenen Fälle keine typische Leitsymptomatik zu finden. [46]

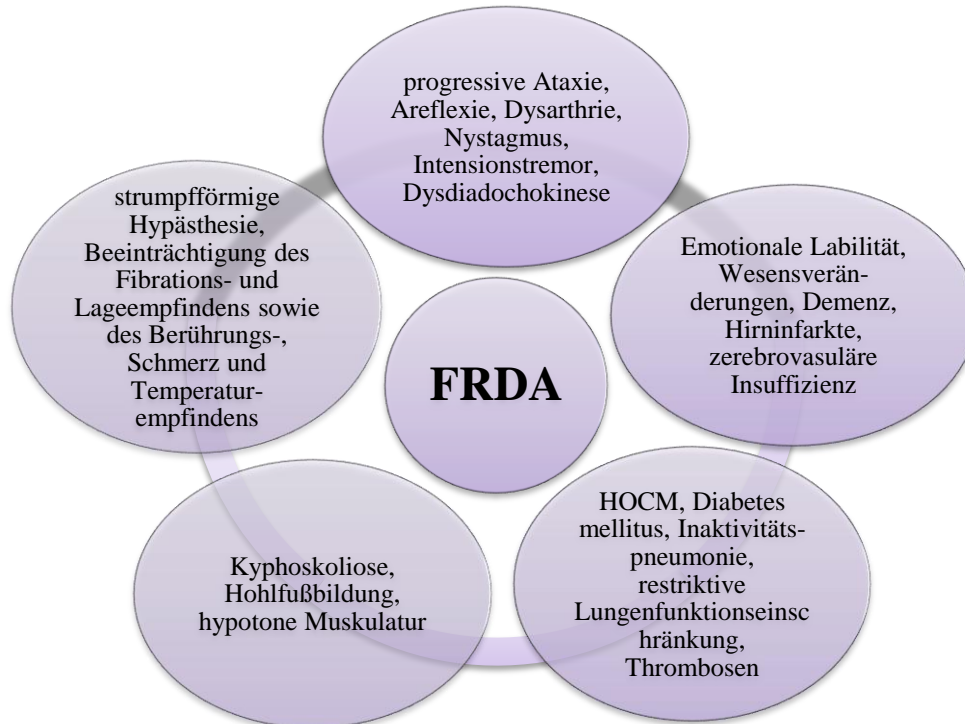


Abbildung 4: Symptomkomplex der Friedreich-Ataxie

4.1.5 Laboranalytik

Angefertigt werden sollte immer ein Basislabor, zusätzlich muss die Blutglukose im Tagesverlauf

sowie der HbA1c bestimmt werden. In diagnostisch unklaren Fällen kann die Gendiagnostik zum Ausschluss anderer Ataxien dienen. Zur Frühdiagnostik dient der molekulargenetische Nachweis von Tripletmutationen auf Chromosom 9 (= FRDA-Mutation). [40] Der Liquor zeigt keine pathologischen Auffälligkeiten.

4.1.6 Diagnostik

Zu den diagnostischen Kriterien der FRDA gehören:

1. progressive, anders nicht erklärbare Ataxie mit Krankheitsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
2. Erbgang mit autosomal-rezessiver Vererbung vereinbar
3. Fehlen der Muskeleigenreflexe an der unteren Extremität
4. Störungen der Hinterstrangsensibilität
5. Auftreten einer Dysarthrie innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn. [49]

Erfüllen Patienten diese Kriterien, haben sie mit fast vollständiger Sicherheit eine FRDA. Es ist immer eine molekulargenetische Untersuchung durchzuführen. Etwa 20% der Patienten erfüllen die klassischen klinischen Diagnosekriterien nicht. Sie erkranken entweder später oder haben erhaltene Muskeleigenreflexe. [48]

Bei der klinischen Untersuchung dieser Patienten ist das spinal ataktische Gangbild auffällig, das Romberg-Zeichen ist früh positiv. Die Eigenreflexe an den Beinen sind meist erloschen, oft besteht eine Muskelschwäche. Es existiert aber auch eine Variante, bei der die Sehnenreflexe erhalten oder sogar sehr lebhaft sind. Diese Form der FRDA hat eine bessere Prognose. [44] Vibrations- und Lageempfinden sind deutlich herabgesetzt. Wichtiges Merkmal ist die Hohlfußbildung. Desweiteren fallen eine Kyphoskoliose, eine akrodistale Hypästhesie sowie distale atrophische Paresen auf. Die Muskelatrophie kann im späteren Krankheitsverlauf sehr ausgeprägt oder auch nur mild vorhanden sein. Häufig findet sich an den Beinen aber auch eine Spastik mit positivem Babinski-Zeichen. [37] Die Bauchhautreflexe sind zumeist immer erloschen. Auffällig ist ein horizontaler Nystagmus, der sich beim Blick zur Seite besonders deutlich zeigt, aber auch schon in Primärstellung vorhanden sein kann. Rotatorischer und vertikaler Nystagmus treten selten auf. Pupillenreflexe und Augenbeweglichkeit sind zunächst meist unauffällig. Die Okulomotorik kann aber im Verlauf eine zunehmende Beeinträchtigung erfahren. Die Gesichtsmuskulatur kann eine leichte Schwäche aufweisen. [39] Dysmetrische Zeigeversuche, Intentionstremor, Dysdiadochokinese, Dysarthrie, Nystagmus und eine ausgeprägte Rumpfataxie sind als zerebelläre Symptome zu beobachten. Selten kommt auch eine Optikusatrophie vor.

Die Ableitung der VEP und AEP zeigt bei Optikusatrophien und Innenohrschädigungen pathologische Veränderungen, die Amplitude der sensiblen NLG ist deutlich vermindert, sowohl in

peripheren, als auch in seltener in zentralen Abschnitten. Die SEP sind verzögert. Elektroneurographisch lassen sich oft verlangsamte oder fehlende sensible Nervenaktionspotentiale finden, an den Beinen ist die sensible NLG nicht ableitbar. Die motorische NLG bleibt lange Zeit intakt ($>40\text{m/s}$). [43] Begründet werden kann dies durch die Degeneration der peripheren Nerven im Verbund mit der Degeneration im Bereich der Spinalganglien. Das führt dazu, dass sensible Nervenaktionspotenziale häufig fehlen und nicht messbar sind. [41]

Die CT trägt nicht zur Frühdiagnostik bei, da sie meist keine oder nur geringgradige Veränderungen zeigt. Das Kleinhirn ist bei der Erkrankung erst sekundär betroffen. Meist zeigt sich erst nach längerem Krankheitsverlauf eine leichte infratentorielle Atrophie. [41] Eine MRT des Kopfes und des oberen Halsmarks kann hierbei aufschlussreicher sein. Sie zeigt in fortgeschrittenen Stadien oft eine Atrophie der zervikalen Rückenmarks-Abschnitte. [36] Medio-sagittale MRT-Schnitte können aber schon in frühen Stadien der Erkrankung Atrophien zervikaler Rückenmarksabschnitte aufdecken. [37] Oft sieht man außerdem eine Erweiterung des 4. Ventrikels sowie eine Atrophie der unteren Medulla. Eine Kleinhirnatrophie ist keineswegs obligat. [47] Eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule dient der Darstellung der Kyphoskoliose und ist von diagnostischer Wertigkeit.

Die Erkrankung geht oft mit einer Kardiomyopathie einher, sodass EKG-Untersuchungen, Röntgenaufnahmen des Thorax und eine Echokardiographie angezeigt sind. Bei mehr als 80% aller FRDA-Patienten finden sich in der EKG Repolarisationsstörungen. [48] Man sieht häufig abgeflachte, biphasische, isoelektrische oder tiefe negative T-Wellen in den Extremitäten- und linkspräkordialen Brustwandableitungen. [59] In der Echokardiographie gelingt oft der Nachweis einer hypertrophen Kardiomyopathie. Aber auch schon klinisch lässt sich eine Herzbeteiligung diagnostizieren. Die obstruktive Kardiomyopathie geht oft mit einem mesosystolischem Geräusch einher. Der II. Herzton ist häufig auch während der Expiration gespalten. [59]

4.1.7 Differentialdiagnose

Differenzialdiagnostisch kommt die Vitamin-E-Mangel-Ataxie in Betracht. Sie manifestiert sich ebenfalls im Kindes- und Jugendalter, jedoch mit zerebellarer Ataxie. Diese Erkrankung wird ebenfalls rezessiv vererbt. Das Gen ist auf dem Chromosom 8 lokalisiert und kodiert für das Vitamin-E-Transportprotein. Hier fehlt die Dysarthrie und man findet Normalbefunde der Skelett- und Herzmuskulatur. Auch an andere früh beginnende zerebellare Ataxien, die mit Optikusatrophien, pigmentärer Retinadegeneration, Katarakt, Myoklonus-Epilepsie, Hypogonadismus und z.T. auch demenzieller Entwicklung einhergehen, muss gedacht werden. Infrage kommen hierbei das Ramsay-Hunt-Syndrom, das Louis-Bar-Syndrom, die A-Beta-Lipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom) und die neurale Muskelatrophie (HMSN Typ I).

Das Ramsay-Hunt-Syndrom beginnt mit zerebellarer Ataxie, einem Aktionsmyoklonus und einer Epilepsie. Das Louis-Bar-Syndrom beginnt schon früher, meist vor dem 2. Lebensjahr. Es ist durch zerebellare Ataxie sowie Teleangiektasien gekennzeichnet. Die A-Beta-Lipoproteinämie manifestiert sich in der 2. Dekade mit spinaler Ataxie und einer Hohlfußbildung. Bei der neuralen Muskelatrophie findet sich ebenfalls eine Hohlfußbildung. Sie ist charakterisiert durch ausgeprägte Unterschenkelatrophie und einer Minderung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit. [56] Beginnt die Erkrankung erst sehr spät, sollte differenzialdiagnostisch an eine mit dem humanen lymphozytären T-Zell-Virus (HTLV 1) assoziierte spinocerebelläre Degeneration gedacht werden. [39]

4.1.8 Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen sind aktuell eher symptomatisch und palliativ. Eine kausale Therapie ist aufgrund der noch nicht identifizierten Mutation nicht möglich. An erster Stelle steht die krankengymnastische Übung, die Kontrakturen vorbeugen, die Spastik lockern und Fehlbelastungen vermeiden lernen soll. Möglicherweise helfen in diesem Zusammenhang auch Entspannungstechniken. [42] Wichtig ist außerdem eine logopädische Betreuung.

Eine sicher wirksame medikamentöse Therapie existiert nicht. Es gibt Hinweise darauf, dass Idebenon die Myokardhypertrophie sowie auch die neurologische Symptomatik verbessern kann. Außerdem zeigen einige Studien, dass Coenzym Q 10 und Vitamin E den Energiestoffwechsel des Myokards und der Skelettmuskulatur, und so echokardiographisch gemessene Parameter der Myokardfunktion sowie Ataxie-Scores verbesserten. Zurzeit lässt sich in Deutschland jedoch keine generelle Empfehlung zur Verordnung von Idebenon oder anderen Substanzen bei der FRDA geben. Studien hierzu laufen, wobei aber die Teilnahme von schwangeren und stillenden Personen von vornherein ausgeschlossen wird. [38]

Auch oral verabreichtes 5-Hydroxytryptophan, der Vorstufe von Serotonin, soll sich laut einer Cross-over-Studie von Trouillas et al. positiv auswirken, indem es serotoninerg wirkt und die zerebellären Symptome aufgrund einer Unterdrückung von Aktionsmyoklonien beeinflusst. [39] Auch für Buspiron und Amantadin werden positive Effekte diskutiert, was aber in randomisierten Studien nicht bestätigt werden konnte. [48] Versucht werden kann außerdem Clomipramin und Isoniazid, bei Spastik auch Baclofen. [42] Die Herzinsuffizienz sowie der Diabetes mellitus werden nach den üblichen Richtlinien behandelt. Chirurgische Eingriffe können Beschwerden durch Skoliose und Fußdeformitäten lindern. Gegebenenfalls sind Hilfsmittel wie Gehhilfen und Stützkorsette indiziert. Außerdem sollte auch immer an eine genetische Beratung sowie psychologische Betreuung gedacht werden.

4.2 Friedreich-Ataxie und Schwangerschaft

4.2.1 Risiken in der Schwangerschaft und Pränatalberatung

Nach den Meinungen vieler Autoren stellt die FRDA insgesamt keine Barriere für eine Schwangerschaft dar. Einzelfallberichten zufolge steht einer erfolgreichen Schwangerschaft und Geburt bei guter Betreuung der Patientinnen nichts im Weg. Jedoch wird auch häufig eine Verschlechterung der mit der Erkrankung einhergehenden muskuloskelettalen Komplikationen beobachtet. Vorhandene Symptome können sich akut verschlechtern und zur starken Einschränkung der Patientinnen führen. Gleichzeitig können vorbestehende Kardiomyopathien und respiratorische Komplikationen akut exzazerbieren und so eine Gefahr für Mutter und Kind darstellen. Es gibt allerdings auch Fälle, bei denen es sogar zu einer Besserung des klinischen Bildes kam. [55]

Metabolische Einschränkungen, wie z.B. ein Diabetes mellitus, stellen kein höheres Risiko als in anderen Schwangerschaften dar, können sich aber auch hier verschlechtern. [50] Zu erwähnen ist ein erhöhtes Thromboserisiko der Patientinnen während der Schwangerschaft. Bedingt wird dieses durch Deformierungen und Funktionseinschränkungen der Extremitäten. Wichtig ist eine pränatale Beratung, die über mögliche Risiken einer Gravidität aufklären muss. Aufgrund der Progressivität der Erkrankung und der damit verbundenen zunehmenden Einschränkung im Alltag sollte den Frauen eine Schwangerschaft in möglichst frühen Stadien der FRDA nahe gelegt werden. Im Verlauf der Erkrankung wird es sonst zunehmend schwieriger für die Mutter, die Pflege eines sehr jungen Kindes zu bewerkstelligen. [55] Eine genetische Beratung, in dem Vererbungsmodus und Risiken erläutert werden, muss sich ebenfalls anschließen.

4.2.2 Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft

4.2.2.1 Betreuung der Mutter

Zu Beginn der Schwangerschaft ist der neurologische Status zu eruieren und zu dokumentieren. Regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen sind zu veranlassen. Die pränatale Betreuung sollte den muskuloskelettalen Komplikationen besondere Beachtung schenken. Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können diese erschweren. Symptome wie eine verstärkte Lordose, Taubheitsgefühle und Schwäche führen oft zur starken Einschränkung der Patienten. Sie und auch ihre Familien sollten darüber informiert sein, dass eine Schwangerschaft zu einem Fortschreiten der Erkrankung führen kann und Patienten, die normalerweise im Alltag nur geringe Hilfe benötigen, im Verlauf der Schwangerschaft möglicherweise den Gebrauch von Gehhilfen oder eines Rollstuhls in Anspruch nehmen müssen.

Kyphoskoliose und gleichzeitig bestehende Muskelschwäche können die respiratorische Funktion behindern. [50] Da die FRDA eine ernsthafte Erkrankung ist, die mit kardiologischen und

metabolischen Einschränkungen einhergeht, wird eine frühzeitige kardiologische Betreuung sowie ein respiratorisches Monitoring mittels Lungenfunktionstestung obligatorisch empfohlen. Besonders kardiologische Probleme wie Kardiomyopathie, Leitungsblockaden oder Durchblutungsstörungen des Herzens stellen eine der häufigsten Todesursachen von Patienten mit FRDA dar und können in der Schwangerschaft akut exazerbieren. [50] Ca. 15% der Patienten mit FRDA leiden auch unter Diabetes mellitus. Eine gute Einstellung der Stoffwechsellage ist dabei obligatorisch. Auch bei nicht bekannten Stoffwechselstörungen sollten aufgrund der Prädisposition Glukose-Toleranz-Tests zum Ausschluss vorgenommen werden. [50]

In jedem Fall ist eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen, Neurologen, Kardiologen, Anästhesisten und Neonatologen unausweichlich. Zu den spezialisierten Zentren, die sich mit der Behandlung der FRDA beschäftigen, gehört die Wicker-Klinik in Bad Wildungen. Über das Deutsche Netzwerk für erbliche Bewegungsstörungen (www.genemove.de) können weitere Informationen zum Thema in Erfahrung gebracht werden.

4.2.2.2 Pränataldiagnostik

Sollte der Verdacht auf eine FRDA bestehen, so erfolgt der Beweis durch molekulargenetische Methoden mittels PCR und Southern-Blot-Analyse. Die molekulargenetische Diagnostik dient aber auch als Heterozygotentest bei Familienmitgliedern als mögliche Träger der Mutation und zur pränatalen Diagnostik nach Chorionzottenbiopsie bzw. nach Amniozentese. [43] Die Pränataldiagnostik wird durch die enge Verbindung zwischen der die Erkrankung verursachenden Mutation und bestimmten, mit FRDA-Gen assoziierten DNA-Markern wie MCT112 und DR47 auf dem Chromosom 9 möglich. Da das FRDA-Gen und damit die Mutation selbst noch nicht direkt indentifiziert werden konnte, dienen die damit zusammenhängenden Marker der Diagnostik. Voraussetzung dafür ist ein betroffenes Mitglied der Familie. DR47 spielt aber bisher aufgrund seiner geringen Informativität in der Pränataldiagnostik eher eine untergeordnete Rolle. Wallis et al. konnten 1989 eine erste pränatale Diagnostik auf FRDA durchführen. [61,63] Bis heute sind weitere, sensitivere Marker wie FR1, FR2, FR8, FR7 und FR5 entdeckt worden. Durch sie ist eine genauere Lokalisation des FRDA-Gens in einer Region von 300kb möglich, die von den Markern FR2 und FR8 flankiert wird. Durch die hohe Aussagekraft der Marker sowie der dadurch gut abgrenzbaren kleinen Region des krankmachenden Gens auf der DNA wurden pränatale und voraussagende Aussagen sowie die Analyse von Mutationsträgern für die FRDA mit einer fast 100%-Sicherheit möglich. [61,64]

4.2.3 Therapieempfehlungen

Bei zunehmender muskuloskelettaler Einschränkung sind entsprechende Hilfsmittel zu verordnen

und auch soziale Hilfen bereitzustellen. Kardiovaskuläre Einschränkungen sind entsprechend medikamentös und interventionell zu unterstützen. Bei diabetischer Stoffwechsellaage ist eine kontrollierte Blutzuckereinstellung entscheidend für das Outcome von Mutter und Kind.

Besondere Beachtung sollte dem Problem sich entwickelnder Gerinnungsstörungen geschenkt werden. Patienten mit FRDA haben aufgrund ihrer Immobilisation ein erhöhtes, durch die Schwangerschaft sowieso schon gegebenes Thromboserisiko. In der Literatur findet sich eine Fallbeschreibung von Armstrong et al., die eine Lungenembolie infolge einer tiefen Beinvenenthrombose bei einer 23-jährigen schwangeren Patientin mit FRDA erfolgreich mit Enoxaparin und unfraktioniertem Heparin behandelten. Eine Kumarintherapie verbietet sich aufgrund der plazentaren Übertragung und damit möglichen Embryopathie. Das Risiko hierbei besteht in jedem Trimester, ist aber zwischen der sechsten und zwölften Schwangerschaftswoche besonders hoch. Außerdem beinhaltet eine Kumarintherapie immer ein erhöhtes Risiko für mütterliche Blutungen, welche nicht schnell genug unterbunden werden können. Erst nach der Geburt sollte eine Kumarintherapie eingeleitet werden. Eine Thrombolyse sowie die chirurgische Therapie bieten gegenüber der Antikoagulation keine Vorteile. [52]

4.2.3.1 Behandlung einer Präeklampsie oder Frühgeburt

Ein besonderes Problem bei Patienten mit FRDA stellt die Behandlung einer Präeklampsie und einer Frühgeburt dar. Voran zu stellen ist jedoch, dass das Risiko für diese Komplikationen in etwa dem der Normalbevölkerung entspricht. Aufgrund der kardiologischen Defekte sowie der gestörten Stoffwechselleistung verbietet sich der Einsatz von Tokolytika wie Beta-Mimetika und Kalziumkanalblockern. Diazepam ist ebenfalls kontraindiziert. Vor allem abzulehnen bei neurodegenerativen Defekten wie der FRDA ist auch der Einsatz von Magnesium. Die parenterale Gabe von Magnesiumsulfat ($MgSO_4$) kann synergistisch mit dem zugrundeliegenden neuromuskulären Defekt wirken und so eine akute motorische Schwäche sowie Dyspnoe bewirken. Erklären lässt sich dies durch den depressiven Effekt des Magnesiums auf die Acetylcholinwirkung an der motorischen Endplatte. Die neuromuskuläre Blockade kann eine schwere Muskelschwäche mit einhergehender Luftnot und Müdigkeit bewirken, wie sie auch bei einer Hypermagnesiämie gesehen wird. Die Autoren Joseph P. Bruner et al. empfehlen, dass die Kontraindikation für den Gebrauch von Magnesium generalisiert auch andere neuromuskuläre Funktionsstörungen miteinschließen sollte.

Als alternative Behandlung einer drohenden Frühgeburt kommt der Einsatz von Prostaglandinsyntheseinhibitoren wie Indomethacin in Betracht. Auf der anderen Seite stellt Phenytoin i.v. eine alternative Behandlung der Präeklampsie bei Friedreich-Ataxie dar. [51]

4.2.3.2 Geburtshilfliches Management

4.2.3.2.1 Geburtsmodus

Zu klären ist auch die Frage nach der zu wählenden Geburtsmethode. Die Rate an Komplikationen während des Geburtsverlaufs ist nicht erhöht. Einer erfolgreichen vaginalen Geburt steht somit nichts im Wege. Ebenfalls finden sich in der Literatur keine Angaben zu einer erhöhten Rate an Schnittentbindungen. [55] Allerdings bedarf es aufgrund der möglichen kardiovaskulären Funktionseinschränkung eines elektrokardiographischen und pulsoxymetrischen Monitorings während der Geburt. [50]

4.2.3.2.2 Wahl des Anästhesieverfahrens

Eine besondere Schwierigkeit stellt die Wahl des Anästhesieverfahrens bei einer notwendigen Sectio caesarea bzw. bei einem Schwangerschaftabbruch dar. Da sich hierzu nur sehr wenige Fallberichte in der Literatur finden lassen, können keine generellen Empfehlungen gegeben werden. Es lässt sich aus der geringen Anzahl der publizierten Fälle kein Rückschluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit der einzelnen Anästhesieverfahren bei Patienten mit chronisch neurologischen Erkrankungen ziehen. Zur Auswahl stehen regional- und allgemeinanästhetische Verfahren.

Einige Autoren plädieren für die Epiduralanästhesie, obwohl dieses Verfahren im Zusammenhang mit Symptomverschlechterungen der Erkrankung diskutiert wird. So berichten E. Alon et al. über die Ausstoßung mit anschließender Curettage und Tubensterilisation bei einer 31-jährigen schwangeren Patientin mit FRDA. Sie wählten als Anästhesieverfahren die Epiduralanästhesie. Die Dosierung und Konzentration der Lokalanästhetika, die für die Epiduralanästhesie benötigt wurden, waren ungefähr die gleichen wie bei normalen Schwangerschaften. Die Rückkehr der Sensibilität und Motilität verlief auf normalem Weg. Neurologische Untersuchungen vor und nach der Operation zeigten keine neuen pathologischen Veränderungen. [53]

In der Literatur finden sich mehrere Berichte, bei denen die Epiduralanästhesie bei Patienten mit chronisch neurologischen Erkrankungen ohne Komplikationen angewandt wurde. Der Vorteil gegenüber der Allgemeinanästhesie besteht v.a. in dem Verzicht auf intravenöse Muskelrelaxanzien, Opioide und Hypnotika sowie der Umgehung einer eventuell problematischen Beatmungssituation. Auch Hanusch et al. setzten 2009 die Epiduralanästhesie zur Sectio caesarea bei einer Patientin mit FRDA und schon vorangegangener Stabilisierung der Wirbelsäule erfolgreich ein. Angewandt wurden dabei Sufentanil und Ropivacain. Die Operation und der postoperative Verlauf waren vollkommen komplikationslos. Eine Progression der Erkrankung wurde nicht beobachtet. Der Vorteil der über den Epiduralkatheter möglichen postoperativen Analgesie muss hervorgehoben

werden. Relativ selten findet die Spinalanästhesie Anwendung. Theoretisch birgt sie das Risiko einer akuten Exazerbation der Erkrankung. Die Vorteile der Epiduralanästhesie, verglichen mit der Spinalanästhesie, finden sich im Wesentlichen in der guten Steuerbarkeit der Lokalanästhetika und der geringeren Neurotoxizität. Aufgrund der Toxizität ist der Einsatz von Lokalanästhetika bei neuromuskulären Erkrankungen umstritten. Da das Lokalanästhetikum aber bei der epiduralen Technik erst zu seinem Wirkort diffundiert und nicht direkt am Nerven injiziert wird, kann dieses langsam bis zum Wirkungseintritt titriert werden und auf eine risikobehaftete Bolusgabe, wie bei der Spinalanästhesie, wird verzichtet. [62]

Keshav Kubal et al. konnten allerdings die Spinalanästhesie erfolgreich bei einer 31-jährigen schwangeren Patientin mit FRDA für eine Schnittentbindung einsetzen. Es kam zu keinen Zwischenfällen oder postoperativen Verschlechterungen der vorhandenen Symptome der Erkrankung. Die Autoren gehen davon aus, dass eine Regionalanästhesie sicher genutzt werden kann. [54]

Zur Allgemeinanästhesie gibt es unterschiedliche Erfahrungsberichte. Im Allgemeinen sollte sie nur dort Anwendung finden, wo die Regionalanästhesie kontraindiziert ist. Verschiedene Komplikationen können während einer Allgemeinanästhesie auftreten. So berichten Defalge & Kadis, dass die Aspirationsgefahr bei FRDA-Patienten erhöht ist, da oft eine Schwäche der Pharynxmuskulatur besteht. [53] Außerdem können die oftmals bestehende Herzbeteiligung und Skelettdeformitäten zu einer problematischen Beatmungssituation führen. Einige Autoren empfehlen daher den Einsatz von Remifentanyl aufgrund seiner Pharmakodynamik. Es verringert das Risiko einer postoperativen Atemdepression und macht damit eine schnelle Extubation möglich. Auch die Narkosegase wie Lachgas und Isofluran, aber auch Sufentanil, Fentanyl, Thiopental und Propofol werden in der Literatur als gut verträglich für Patienten mit FRDA beschrieben. [62]

Eine weitere Gefahr birgt die Muskelrelaxation mit Succinylcholin. Hierbei kann es zur Hyperkaliämie mit Arrhythmien und Kreislaufkollaps kommen. [53] Auch bei der Verwendung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien bestehen Unsicherheiten über die Dauer der induzierten Muskelparalyse. Es wird in einigen Fällen eine verlängerte Wirkung beschrieben. Dies kann eine verlängerte mechanische Ventilation und Intubation aufgrund der schon vorhandenen schlechten Lungenfunktion nötig machen. Allerdings gibt es auch Fälle, bei denen keine Veränderungen beobachtet wurden. [54,62] Keine abnormen Reaktionen traten bei Atracurium oder Tubocurarin auf. [53] Wenn Muskelrelaxanzien notwendig werden, sollten sie in kleinen ansteigenden Dosierungen mit gleichzeitig stattfindendem neuromuskulärem Monitoring verabreicht werden. Eine optimalere alternative Möglichkeit, wenn eine Regionalanästhesie nicht möglich ist, stellt die Intubation bei Bewusstsein unter volatiler Anästhesie dar. [54] Die Allgemeinanästhesie muss wie

bei anderen chronisch neurologischen Erkrankungen sehr behutsam eingesetzt werden.

4.2.4 Nachsorge

In der Nachsorge sind vor allem die Kontrolle der kardiologischen und respiratorischen Funktionen sowie der Stoffwechsellistung wichtig. Außerdem sollte kurz nach der Geburt sowie nach ca. 3 Monaten ein neurologischer Status, der mögliche Veränderungen aufdeckt, erhoben werden. [54]

Selbsthilfegruppen: Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft e.V., Hofener Str. 76, 70372 Stuttgart, Tel.: (07 11) 5 50 46 44, Internet: <http://www.ataxie.de>

Internetplattform über die Friedreich'sche Ataxie, c/o Bernhard Bauernhofer Algersdorferstr. 31, A-8020 Graz, www.fataxie.net

European integrated project on spinocerebellar ataxias (EUROSCA)
Internet: www.euroasca.org

http://www.frda.org/research/devel_in_science.shtml

4.2.5 Wochenbett und Stillen

Bezüglich des Stillens bestehen keine Einschränkungen. Während des Wochenbettes sind Kontrollen des klinisch neurologischen Status durchzuführen, um Verschlechterungen der Grunderkrankung frühzeitig wahrzunehmen. Außerdem ist auch auf die erhöhte Thrombosegefahr sowie kardiale Funktionsstörungen zu achten. Klinische Untersuchungen sind daher dringend angeraten.

4.2.6 Prävention und genetische Beratung

Aufgrund der genetischen Grundlage der Erkrankung existieren keine präventiven Maßnahmen für die FDRA. Als Prävention kann nur eine umfangreiche Beratung von Paaren mit Kinderwunsch, bei denen ein Partner erkrankt ist, gelten. Wichtig ist die Aufklärung über mögliche Komplikation bei Mutter und Kind sowie die genetische Beratung, möglichst noch vor Beginn einer Schwangerschaft. Eltern sollten über das Risiko einer genetischen Übertragung dieser Erkrankung informiert sein. Das Risiko für die Weitergabe der FRDA bei einem Paar mit einem erkrankten Partner beträgt 1 : 100 bis 200, im Gegensatz von 1 : 36 000 bei einem völlig gesunden Paar. [52] Eventuell kann bei Erkrankung eines Partners der Ehepartner auf Heterozygotie für die FRDA getestet werden, um das Risiko genauer abschätzen zu können. Zu überdenken bei einer Schwangerschaftsberatung ist auch immer die genetische Antizipation. Bei den Triplett-Repeat-Erkrankungen beobachtet man von Generation zu Generation eine zunehmende Symptomatik und einen früheren Erkrankungsbeginn. [42] Die Frage nach einer Interruptio ist in der genetischen Beratung zu klären. Eine psychologische

Unterstützung der werdenden Eltern ist empfehlenswert.

4.2.7 Prognose

Die Erkrankung verläuft stetig progressiv und ein Überleben über das frühe Erwachsenenalter hinaus ist ungewöhnlich. Ca. 10% der Patienten gehören aber zum late-onset Typ mit einem späten Krankheitsbeginn nach dem 25. Lebensjahr und einer besseren Prognose und milderem Krankheitsverläufen. [49] Möglicherweise handelt sich aber hierbei um genetisch selbstständige Formen. [45] Nur in Ausnahmefällen bleibt die Erkrankung über Jahre stabil. Nach einer Krankheitsdauer von 15-30 Jahren ist bei zunehmender Progredienz aufgrund der Ataxie mit einer schweren Behinderung zu rechnen. Die Patienten werden dann zumeist rollstuhlpflichtig bis bettlägerig. Nach ca. 35-jährigem Krankheitsverlauf endet die Erkrankung meist letal aufgrund einer Pneumonie oder einem kardialen Versagen. [36] Insgesamt haben die Patienten eine auf durchschnittlich 37 ± 14 Jahre verkürzte Lebenserwartung, was auch bei der Beratung zur Schwangerschaft berücksichtigt werden sollte. [47] Beginnt die Erkrankung sehr früh, so bedeutet dies meist eine schlechte Prognose. Die Erkrankung schreitet dann meist schnell voran. [41]

4.2.8 Kasuistik

Leone M. et al. berichteten 1992 über eine 34-jährige Patientin mit FRDA und deren erfolgreiche Schwangerschaft. Seit ihrem 13. Lebensjahr litt sie an einer Gangataxie. Ihr Leiden schritt seitdem stetig voran und ging einher mit Dysarthrie und einer Ataxie der oberen Extremitäten. Im Alter von 20 Jahren wurde ein insulinabhängiger Diabetes mellitus diagnostiziert und mit 26 Jahren eine hypertrophe Kardiomyopathie. Einen Rollstuhl erhielt die Patientin mit 27 Jahren.

Die klinische Untersuchung der Patientin zeigte einen Ataxie-Score von 90, eine NLG des Nervus peroneus von 52,4 m/s, was im Normbereich liegt, eine Abwesenheit der Aktionspotenziale des sensiblen Nervus suralis sowie eine leichte Atrophie von Vermis, Cerebellum und Medulla oblongata in der MRT. Die Patientin litt an einer Skoliose, einer beidseitigen Hohlfußbildung und einem systolischen Herzgeräusch von der Stärke 2/6. Das EKG offenbarte Abnormalitäten der T-Wellen und das Echokardiogramm eine Hypertrophie des Septums. Dyspnoe war nicht vorhanden. Die diabetische Stoffwechselstörung war gut kontrolliert.

Die Schwangerschaft änderte das neurologische Bild sowie den Ataxie-Score nicht. Während der Schwangerschaft stieg die benötigte Insulindosis und fiel dann 3 Monate nach der Geburt wieder ab. Die Auffälligkeiten in der EKG sowie im Echokardiogramm waren ähnlich denen vor der Schwangerschaft. Das kardiologische Bild blieb also unverändert während und nach der Schwangerschaft. Im 6. Monat aber kam es zu einer leichten respiratorischen Minderversorgung. Die fetale Wachstumsrate und die intrauterine Reaktivität befanden sich jedoch weiter konstant im

Normbereich. Ein Kaiserschnitt musste in der 34. Woche aufgrund der respiratorischen Einschränkung der Patientin eingeleitet werden. Die Patientin gebar ein gesundes Mädchen von 2950g. Wachstum, motorischer und kognitiver Fortschritt des Kindes waren ein Jahr nach der Geburt normal. Es gab keine Anzeichen für eine genetische Übertragung der Erkrankung. Der beschriebene Fall zeigt, dass eine Schwangerschaft bei FDRA-Patientinnen sowohl möglich ist, als auch relativ komplikationsarm verlaufen kann. [50]

4.2.9 Studien in Kürze

Lisa S. Friedmann et al. stellten im Mai 2010 eine retrospektive Studie vor, in der sie die medizinischen und psychosozialen Komplikationen bei FRDA-Patientinnen während der Schwangerschaft untersuchten. Die Studie bestand aus 31 Frauen mit insgesamt 65 Schwangerschaften, wobei nur 56 lebende Nachkommen zu verzeichnen waren. 9 Schwangerschaften (13,8%) endeten in einem Spontanabort. Dieser Prozentsatz lag noch unter dem Durchschnitt in der Normalbevölkerung (United States).

Jede Teilnehmerin erhielt einen Fragebogen, welcher sich an Details zu ihren persönlichen Schwangerschaftserlebnissen orientierte. Es gab zwei verschiedene Versionen des Fragebogens, eine für die Patientinnen, die die Diagnose FDRA bereits vor der Schwangerschaft erhalten hatten und eine, für diejenigen, die sie erst nach der Geburt erhielten. Miteinbezogen wurden auch alte Schwangerschaftsberichte von 19 Patientinnen. Bei den übrigen waren die Kinder bereits schon über 18 Jahre alt und es waren keine Berichte mehr erhältlich.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei Diagnosestellung betrug 24,4 Jahre und das Durchschnittsalter bei Teilnahme an der Studie 38,2 Jahre. Die Frauen zeigten eine große Variabilität von Krankheitssymptomen der FRDA. Das Durchschnittsalter bei der ersten Schwangerschaft betrug 25,7 Jahre. 22 (70,9%) der Patientinnen hatten ihre Schwangerschaft geplant und 11 (35,5%) forderten ihren Partner vor der Konzeption zu einer molekulargenetischen Testung auf. Alle Frauen erhielten eine normale Schwangerschaftsbetreuung, wobei 4 (6,2%) von ihnen als Risikoschwangerschaften betrachtet wurden, davon wiederum nur eine aufgrund der FRDA. 13 Frauen (41,9%) waren in kardiologischer Betreuung. Nur eine Patientin entwickelte einen Gestationsdiabetes, was bei 4-8% aller Schwangerschaften auftritt und 4 Frauen zeigten eine abnorme Glucosetoleranz.

Auf die Frage nach Symptomverschlechterung während der Gravidität gaben 10 Frauen (35,7%) an, dass sich Symptome wie Müdigkeit, Blasenfunktionsstörungen, Sprach- und Koordinationsschwierigkeiten, verschlechterten und 8 Patientinnen (28,6%) glaubten eine Verbesserung besonders im Gleichgewicht und der Koordination verspürt zu haben. Insgesamt

trugen 30 Patientinnen ihre Schwangerschaft bis zum Geburtstermin aus und 20 (66,7%) von ihnen berichteten, mindestens eine Komplikation erlebt zu haben, wobei die häufigste mit 12,96% die Frühgeburt war. Dieser Prozentsatz entspricht ungefähr dem der Normalbevölkerung. 18 der 20 Patientinnen (90%) glaubten, dass ihre Komplikationen nicht mit der Grunderkrankung assoziiert waren.

Auffällig ist vor allem der hohe Anteil (77,8%) von Vaginalgeburten und insgesamt nur 12 (22,2%) Schnittentbindungen. Damit wich in dieser Studie die Sectionsrate nicht von dem nationalen Durchschnitt von 25% ab. Insgesamt waren nur 7 Frühgeburten (12,96%) zu verzeichnen, was ebenfalls dem Prozentsatz der Normalbevölkerung entspricht. Es wurden auch Krankheitsverschlechterungen nach der Geburt analysiert. 14 Frauen (50%) glaubten, dass sich ihre Erkrankung nicht verändert hätte. 2 Frauen (7,1%) glaubten, dass sich die FRDA sogar verbessert hätte und 12 (42,9%) bemerkten eine Verschlechterung der Symptomatik.

Desweiteren wurden neben den medizinischen auch psychosoziale Aspekte eruiert. Dabei kamen besonders Sorgen um Symptomverschlechterungen, um Unzulänglichkeiten für die Versorgung des Kindes und um eine zu kurze Lebenserwartung und damit das Aufwachsen des Kindes ohne Mutter zur Sprache. Einige glaubten, dass ihre Erkrankung eine Belastung für die Kinder aufgrund von Hänseleien dargestellt habe, andere hingegen sahen die Erkrankung als eine Bereicherung für die Kinder an, da sie früh mit ernsthaften Angelegenheiten konfrontiert wurden. [55]

Insgesamt lässt sich sagen, dass in dieser Studie kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, wie die Frühgeburt oder die Präeklampsie, festgestellt werden konnte. Es gab keine erhöhte Rate von Kaiserschnitten und die Mehrheit der Kinder wurde mit einem ausreichenden Geburtsgewicht und ohne gesundheitliche Komplikationen geboren. Außerdem bestand eine Variabilität bei den schwangerschaftsassozierten Veränderungen der FRDA, die sowohl eine Verschlechterung als auch eine Verbesserung oder gar keine Veränderungen aufwiesen. Damit konnten frühere Spekulationen, die nur von einer Verschlechterung der Symptomatik ausgingen, widerlegt werden. Die Studie zeigt, dass eine erfolgreiche Schwangerschaft mit möglichst wenigen Komplikationen auch bei Patientinnen mit FRDA möglich ist.

5 Von Hippel-Lindau Syndrom

Die VHL-Krankheit ist ein hereditäres Syndrom, das zu den Phakomatosen gezählt wird und mit angiomatösen Wucherungen v.a. in der Retina, im Kleinhirn und mit viszeralen zystischen Veränderungen einhergeht. [65] 1904 beschrieb der deutsche Augenarzt Eugene von Hippel erstmals die retinale Angiomatose und erkannte dessen genetische Grundlage. 1922 erweiterte der schwedische Neurologe Arvid Lindau Hippels Ansichten und beschrieb die Erkrankung als Syndrom, welches außer den retinalen, auch zerebelläre und viszerale Neoplasien beinhaltet. Er beobachtete ebenfalls ein familiäres Auftreten. [84,93]

5.1 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten

5.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Erkrankung wird auf 1:35000 bis 1:40000 geschätzt. [74] Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. [66] Die Inzidenz beträgt 1:3000 bis 1: 65000 Lebendgeburten. [82]

5.1.2 Ätiologie

Die VHL-Krankheit wird autosomal dominant vererbt. Die Penetranz liegt bei >90%, wobei die Expressivität einer erheblichen Variabilität unterliegt. Das defekte VHL-Gen, ein Tumorsuppressor-Gen, ist auf dem Chromosom 3 (3p26-p25) lokalisiert. Das Genprodukt, das v. a. im Gehirn und in den Nieren exprimiert wird, ist ein Teil eines Proteinkomplexes, der HIF hemmt. HIF wiederum kontrolliert Gene, die in die Zellteilung und Neovaskularisation involviert sind. [66,68] Es kommt zu einer stark erhöhten Expression eines vaskulären Wachstumsfaktors, dem VEGF und zur Dysregulation der Zelldifferenzierung und des Zellzyklus. [67,77] Dies erklärt seine Bedeutung für die Genese von Karzinomen. Zumeist sind die vaskulären Tumoren aber benigne. [70] In 20% der Fälle treten Neumutationen auf. [66,68] Unter den betroffenen Genträgern unterscheidet man 2 Typen: Typ 1 ohne und Typ 2 mit Neigung zum Phäochromozytom. [67] Der Typ 2 wird weiter unterteilt in Typ 2A mit geringem Risiko für das Nierenzellkarzinom, den Typ 2B mit erhöhtem Risiko oder Typ 2C ohne Nierenzellkarzinom. [95]

5.1.3 Pathogenese

Von dem VHL-Syndrom sind verschiedene Organe mesenchymalen Ursprungs betroffen. [96] Histologisch sind die zerebellären und retinalen Tumoren artgleich, denn sie bestehen beide aus einer vaskulären Anlage. Die Gefäßmissbildungen bezeichnet man als Hämangioblastome. Es sind zystische Gebilde. In der Wand der Zyste ist der solide Anteil der Tumoren gelegen. Er besteht aus blutgefüllten Kavernen und enthält Endothel, Gliazellen, Fibroblasten, Makrophagen und

interkapilläres Retikulum in einem dichten Zellverband. [67,71,84,82] Der zystische Anteil ist mit einer eiweißreichen, gelben Flüssigkeit gefüllt. [68] Bei der Angiomatosis retinae zeigt sich typischerweise eine Arterienerweiterung. Diese geht von der Papille aus und zieht zu einem peripheren, tumorösen Venenknäuel. Die Kapillaren lecken Plasma und Blut aufgrund eines Mangels an tight junctions. Es kommt zur Ausbildung von Mikroaneurysmen, Exsudaten und Blutungen, welche zur Ablatio retinae führen können. Unbehandelt droht ein Glaukom und die Erblindung. [67, 71, 84, 82] Das zerebelläre Hämangioblastom geht meist vom Dach des 4. Ventrikels aus. [68]

5.1.4 Klinik

Insgesamt wurden 25 verschiedene Krankheitsmanifestationen beschrieben, von denen sechs regelmäßig in Erscheinung treten und hauptsächliche Ursache für Morbidität und Mortalität der Erkrankung sind. Dazu zählen die retinale Angiome, die zerebellären, spinalen und medullären Hämangioblastome, das Phäochromozytom sowie das Nierenzellkarzinom. [84] Die Symptomatik ist progredient. [67] Wie schnell das Wachstum der Läsionen voranschreitet ist unterschiedlich. Einige wachsen schnell innerhalb von 2-4 Jahren, andere wachsen über einen langen Zeitraum von mehreren Jahren oder bleiben stabil. [82] Die hauptsächliche Manifestationsform des Syndroms differiert von Familie zu Familie. Treten in einer Familie beispielsweise häufig Phäochromozytome auf (Atuk et al. 1979), manifestiert sich die Erkrankung in anderen eher in zerebellären Hämangioblastomen (Melmon & Rosen 1964). Dies macht eine genetische Festlegung der Entstehung eines bestimmten Tumortyps innerhalb des Syndroms wahrscheinlich. Trotzdem kann innerhalb einer einzelnen Familie nicht konkret vorhergesagt werden, welche Tumorart sich innerhalb des Stammbaums zu welchem Zeitpunkt entwickeln wird. [84] Es kann nur Hinweise und Anregung zur genauen Beobachtung geben, weshalb andere Krankheitsmanifestationen nicht außer acht gelassen werden dürfen. Genetisch fundierte und damit genauere Aussagen lassen sich schon für das Phäochromozytom treffen. Ist es eine Manifestationsform der Erkrankung, so spricht man, wie oben erwähnt, vom Typ2 des Syndroms und es lässt sich schon sehr genau vorhersagen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Phäochromozytoms bei einer bestimmten genetischen Konstellation ist. So besteht beispielsweise ein Risiko von 67% für die Entwicklung eines Phäochromozytoms bei einer Mutation im Codon 167 des Exons 3 des VHL-Gens. [83]

Glushien et al. erkannten dieses 1953 das Phäochromozytom als eine Manifestation der Erkrankung. [84] 15% der Patienten entwickeln ein Phäochromozytom, welches schon in der ersten, meist aber in der dritten oder vierten Lebensdekade, in Erscheinung treten kann. [65,67,87] Sie treten häufig bilateral auf, können aber auch extraadrenal gelegen sein und selten maligne

metastasieren. [84] VHL-Syndrom assoziierte Phäochromozytome scheinen auch häufiger in jüngeren Jahren und multipel aufzutreten. [97] Klinisch fallen sie durch Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Tremor, Angst, Übelkeit, Dyspnoe und Palpitationen auf. [75,86]

Ca. 95% der VHL-Patienten werden bis zum 50. Lebensjahr klinisch auffällig. Ein Symptombeginn in der Adoleszenz ist selten. Berichte über einen Symptombeginn schon in der Fetalperiode existieren nicht. Es wurde nur ein Fall eines Neugeborenen mit einer bereits vorhandenen Krankheitsmanifestation beschrieben (Lowden & Harris 1976). [84] Ein weiterer Fall eines Neugeborenen einer Mutter mit VHL-Syndrom ist bekannt, welches respiratorische Anpassungsstörungen aufgrund eines Lungenhamartoms zeigte. Ein sicherer Bezug zum VHL-Syndrom konnte aber nicht bewiesen werden. [76,80] Symptomatisch werden die Patienten meistens in der 3. Lebensdekade. [84] Oft treten zunächst Visusstörungen auf, manchmal akut mit schmerzlosem Sehverlust. Bedingt sind sie durch ein retinales Angiom, das häufig bilateral auftritt und zu Sehstörungen, Glaukom, Netzhautablösung sowie im schlimmsten Fall zur Erblindung führen kann. [66] Das retinales Angiom ist mit rund 57% aller Betroffenen die häufigste Krankheitsmanifestation. [92] In 20-50% der Fälle tritt es bilateral auf. [96] Mit einem Manifestationsgipfel um das 30. Lebensjahr entstehen Hämangioblastome des Zerebellums. Bei Frauen treten sie häufig noch eher als bei Männern auf. [76] Klinisch äußern sie sich durch okzipital betonte Kopfschmerzen, eine zerebellare Ataxie und progrediente Hirndruckzeichen. [65] Es finden sich solitäre und häufig auch multifokale Hämangioblastome des Zerebellums, der Medulla oblongata und seltener des Rückenmarks. Die zerebellären Angiome machen ungefähr 2% aller Hirntumoren aus und sind in 10 bis 43% der Fälle mit dem VHL-Syndrom assoziiert. Wiederum treten die zerebellären Angiome in ca. 20% der Fälle des VHL-Syndroms in Erscheinung. [67,71,92] Obwohl die Läsionen histologisch gesehen benigne sind, können sie doch aufgrund ihres Größenwachstums und der Rupturgefahr mit Blutungsneigung zu zahlreichen, auch lebensgefährlichen Symptomen führen. [76] Hirndruckzeichen aufgrund eines Verschlusshydrozephalus mit Kopfschmerz, Übelkeit, Gangstörungen, Schluckstörungen, Okulomotorikstörungen, Schwindel, epileptischen Anfällen und spinalen Symptomen treten auf. [68,66] Bei der Untersuchung zeigen sich Stauungspapillen, Dysmetrie, Dysarthrie, Ataxie und Nystagmus. [67] Vorsicht ist geboten bei gleichzeitig vorliegenden retinalen Läsionen, die eventuelle Stauungspapillen übersehen lassen. [82] Ist die klinische Symptomatik undulierend, kann dies auf einen wechselnden Füllungszustand der Zysten zurückgeführt werden. [68]

Spinale Hämangioblastome treten in 5-28% der Fälle des VHL-Syndroms auf und machen ca. 1,6 bis 2,1% aller Rückenmarkstumoren aus. [79,71,76] Bei der Kompression des Spinalkanals durch spinale Angiome zeigen sich häufig Paresen und Sensibilitätsausfälle, oder je nach Lokalisation

auch Atemstörungen. [77] Diese können sich langsam oder akut aufgrund subarachnoidaler Butungen entwickeln. Sphinkterstörungen treten im Vergleich zu anderen spinalen Angiomen erst später auf. [67] Häufig bleiben spinale Läsionen aber auch unauffällig. [71] Intrameduläre Läsionen sind in 60 bis 80% der Fälle mit einer Syringomyelie assoziiert. Meningeale Gefäßwucherungen treten in 50% der Fälle auf. [76]

Auch für zahlreiche andere Organe besteht eine erhöhte Disposition zur Tumorentstehung. 30% der Patienten entwickeln im Verlauf der Krankheit ein oft bilaterales und multifokales Nierenzellkarzinom. [65] Dieses entsteht meist um das 37. Lebensjahr. [67] Auch das Pankreas ist häufig von malignen und benignen Läsionen betroffen. [86] Es finden sich sowohl in Leber, Ovarien und Nebenhoden als auch in den Nieren zystische und tumoröse Veränderungen. Diese sind in der Regel asymptomatisch, können aber Blutdruckkrisen, Kopfschmerz, Schwindel und Herzrasen bedingen. [66,76,84] Aber auch Wirbelsäule, Lunge und Innenohr können vermehrt von der Tumorentstehung betroffen sein. [67,93] Multiple Paragangliome entlang der Wirbelsäule werden beobachtet. [97] Die zerebellären Hämangiome sowie die Nierenzellkarzinome stellen die häufigsten Todesursachen der Erkrankung dar. [71,93]

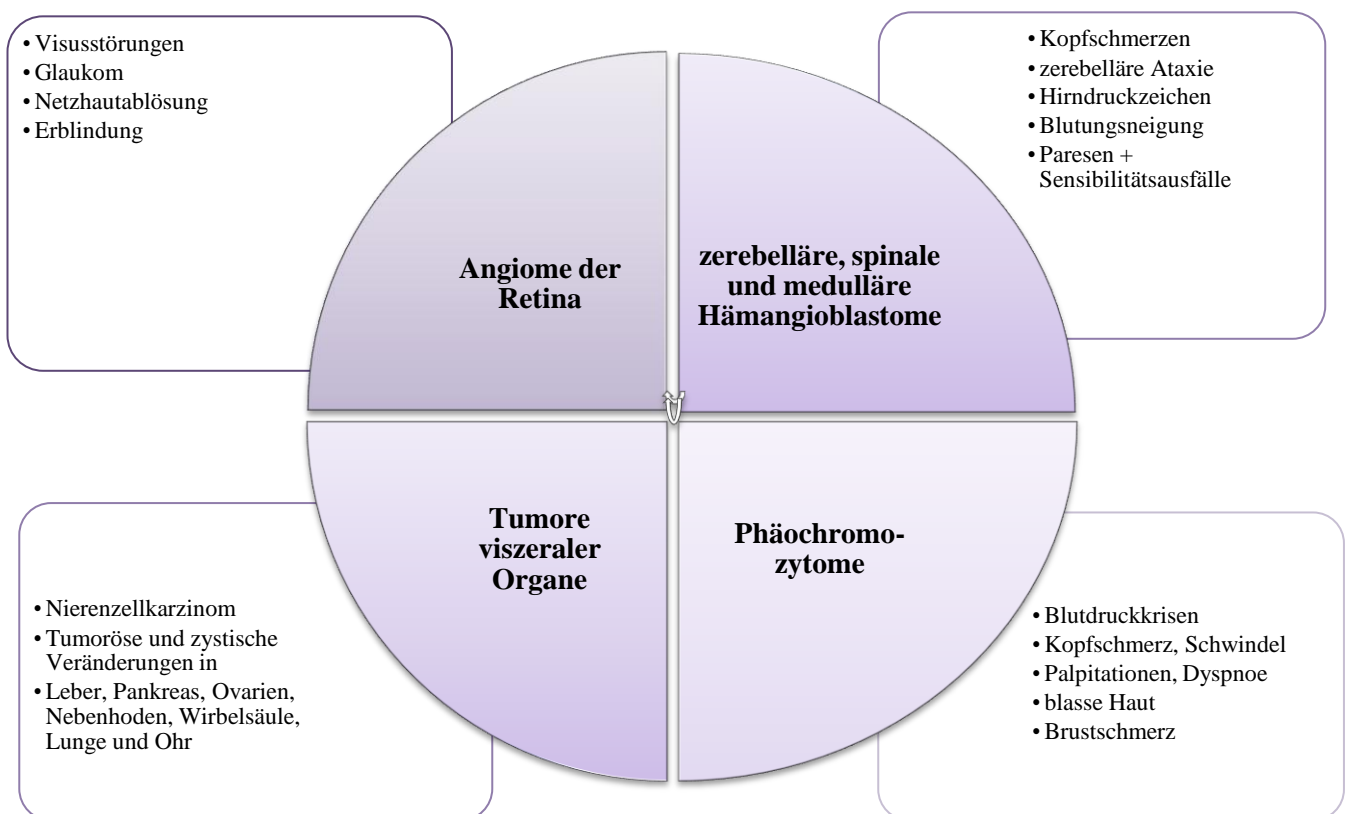


Abbildung 5: Symptomkomplex des VHL-Syndroms

5.1.5 Laboranalytik

Laboranalytisch finden sich keine spezifischen Auffälligkeiten. Häufig assoziiert mit der Erkrankung tritt eine sekundäre Polyzythämie auf, da einige Hämangioblastome zur Erythropoietin-Produktion neigen. [66,74] Bei Verdacht auf ein Phäochromozytom finden sich erhöhte Katecholaminwerte sowie deren Metabolitenwerte im Urin und Plasma. Bei renaler Beteiligung wird häufig eine Hämaturie beobachtet. [96]

5.1.6 Diagnostik

Melmon & Rosen legten 1964 die Hauptkriterien für die Diagnose des VHL-Syndroms fest. [84] Modifiziert lauten sie wie folgt:

Diagnostische Kriterien

nach Neurologie in Praxis und Klinik. H. C. Hopf, G. Deuschl, H. C. Diener, H. Reichmann. Georg-Thieme-Verlag. 1999. 3(2): 901-903. [67], [96]

1. Vorhandensein der Hauptläsion 1 plus 2 oder
2. Vorhandensein der Hauptläsion 1 oder 2 plus einer Nebelläsion oder
3. Vorhandensein der Hauptläsion 1 oder 2 plus positiver Familienanamnese
4. ggf. auch Vorhandensein einer Nebelläsion plus positiver Familienanamnese

Hauptläsion: ZNS- und retinale Hämangioblastome

Nebelläsion: Nieren-, Pankreas-, Leber- oder Nebenhodenzysten oder Zystadenome, Phäochromozytom, Nierenkarzinom

Entscheidend ist zunächst eine umfangreiche Eigen- und v.a. Familienanamnese, die aber nicht in jedem Fall Hinweise auf das Syndrom liefern muss. [75] Ophthalmoskopisch finden sich oft multipel, manchmal auch bilateral vorkommende Hämangioblastome der Retina. Normalerweise sind sie in der Peripherie der Retina gelegen und daher in frühen Stadien oft asymptomatisch. Daher ist es wichtig, die gesamte Retina ophthalmoskopisch genau abzusuchen. Zunächst erscheint der Tumor nur als kleines Aneurysma, wobei für dessen Detektion die Fluorescein-Angiografie hilfreich sein kann. Später treten bei größeren Tumoren Einblutungen in den Glaskörper oder auch Exsudate auf, was sehr schnell zur Netzhautablösung und Erblindung führen kann. [84] Regelmäßige Augeninnendruckmessungen sind aufgrund der Prädisposition zum Glaukom angezeigt. [65,68] Um intrazerebrale Läsionen frühzeitig zu entdecken ist es zunächst wichtig bei bekannter Erkrankung regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen durchzuführen, bei denen v.a. auf neurologische Defizite und auf Symptome eines erhöhtes Hirndruckes geachtet werden muss. [81] Zur Aufdeckung intrazerebraler und intraspinaler Hämangioblastome dient die computer- oder kernspintomografische Untersuchung. Unter Verwendung von Kontrastmittel zeigt sich hierbei oft eine KM-Aufnahme in den soliden Tumorteil, während sich die Zysten scharf begrenzt

darstellen. [68] Sowohl in der MRT, in der CT als auch mithilfe der Sonografie lassen sich Nieren-, Leber- oder Pankreaszysten und ein möglicherweise vorhandenes Nierenzellkarzinom nachweisen. [65] Einige Autoren empfehlen für die Nierenbeurteilung als beste Methode die CT. Die Strahlenbelastung als regelmäßige Screeningmethode wird allerdings von anderen abgelehnt, v.a. in Familien, in denen beispielsweise das Nierenzellkarzinom eher eine seltene Krankheitsmanifestation zu sein scheint. Es empfiehlt sich hier eher eine jährliche sonografische Kontrolle beginnend ab dem 15. Lebensjahr, da Nierenzellkarzinome ab dem späten Adoleszentenalter auftreten können. In regelmäßigen Abständen sollten dann als Kompromiss zur besseren Beurteilbarkeit Computertomografien des Abdomens und auch des Kopfes durchgeführt werden. [84] Ggf. kann eine Angiografie durchgeführt werden, um die Gefäßmissbildungen darzustellen. Weiterhin wichtig sind auch Sonografiekontrollen der Testes, um zystische Veränderungen der Nebenhoden auszuschließen. [74]

Treten Läsionen multipel auf und ist das Erkrankungsalter noch relativ jung, so muss immer an ein VHL-Syndrom gedacht werden. [79] Es sollte sich dann eine genetische Diagnostik anschließen. Auch bei klinisch unauffälligen Patienten mit positiver Familienanamnese empfiehlt sich immer eine genetische Testung, um noch symptomlose Individuen zu detektieren und ihnen schon vor Auftreten von Symptomen eine entsprechende lebenslange Diagnostik zukommen zu lassen.

Es lassen sich so zuvor auch schon Risiken für die Entwicklung von Phäochromozytomen abschätzen. [83] Besteht der Verdacht auf ein Phäochromozytom, erfolgt die diagnostische Abklärung mithilfe einer zweimaligen Katecholaminbestimmung (Noradrenalin, Adrenalin), sowie dessen Metaboliten (Metanephrin, Normetanephrin, Homovanillinsäure, Dopamin) im 24h-Urin. Diese Methode gilt als sehr zuverlässig. [85] Allerdings sind auch hier falsch negative Ergebnisse möglich, sodass bei Unsicherheit die Plasmakatecholamine bestimmt werden sollten. [84] Strenge Abnahmebedingungen sind hierbei einzuhalten, um nicht falsch positive Ergebnisse zu erhalten. [85] Desweiteren sind regelmäßige Blutdruckkontrollen, eventuell auch auch Langzeitkontrollen empfehlenswert. Bei abnormalen Screeningwerten schließt sich die Bildgebung mit CT, MRT, Sonografie und die ¹²³Jod-MIBG-Szintigrafie oder SPECT an. [84] Bei neu aufgetretenem Phäochromozytom und unbekannter Vorgeschichte legen folgende Kriterien den Verdacht auf ein hereditäres Syndrom nahe und sollten Anlass für eine genetische Testung geben: positive Familiengeschichte, bilaterales Auftreten der Phäochromozytome, Paraganglioma oder das Auftreten unilateraler Tumoren schon in sehr jungen Jahren. Ca. 24% aller in jungen Jahren aufgetretenen Phäochromozytome sind mit genetischen Defekten assoziiert. Hierbei spielt nicht nur das VHL-Syndrom, sondern auch MEN 2, NF Typ 1 und Mutationen in der Succinatdehydrogenase-Untereinheit D, C und B eine Rolle. Im Hinblick auf die sehr hohen Kosten dieser genetischen

Tests, müssen die klinischen Zusammenhänge gut durchdacht und eine begründete Verdachtsdiagnose gestellt werden. Zumeist liegt ein Zusammenhang mit dem VHL-Syndrom vor. [83] Aufgrund der Häufigkeit und eventueller Symptomlosigkeit empfiehlt sich bei Risikopatienten ein systematisches Screening, welches augenärztliche Untersuchungen, die Bildgebung mittels CT, MRT und Sonografie sowie Katecholaminbestimmungen im Urin beinhaltet. Alle Patienten unter 50 Jahre mit zerebellären Hämangioblastomen, alle Nachkommen betroffener Personen sowie die Geschwister betroffener Patienten sollten dem Screening zugeführt werden. Eine Empfehlung zum Ablauf des Screeningverfahrens bietet die folgende Abbildung.

Inhalte des Screenings bei Von-Hippel-Lindau-Krankheit

aus „Neurologie in Praxis und Klinik“; H. C. Hopf, G. Deuschl, H. C. Diener, H. Reichmann; Georg-Thieme-Verlag [67] sowie modifiziert nach Michael Swash & John Oxbury, 1991 [84]

Welche Screeningmethoden?	Wie häufig?
Ophthalmoskopie	Jährlich ab dem 5. Lebensjahr, bei schon bestehenden Krankheitsmanifestationen alle 6 Monate
Katecholaminbestimmung in Urin sowie Blutdruckmessung im Stehen und Liegen	Jährlich ab dem 10. Lebensjahr
Zerebrale / spinale MRT mit KM, einschließlich neurologischer Untersuchung	Alle 2 Jahre ab dem 15. Lebensjahr, bei erhöhtem Risiko für diese Krankheitsmanifestation jährlich
Nierensonogramm (Tumoren > 2cm Durchmesser)	Jährlich ab dem 15. Lebensjahr
Abdominale CT / MRT (Niere, Pankreas und Nebenniere)	Alle 2 Jahre ab dem 15. Lebensjahr, Sonogramm in den dazwischenliegenden Jahren

5.1.7 Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostisch sind sowohl sporadische bzw. isolierte Fälle von Kleinhirnhämangioblastomen, AV-Angiome sowie eine Angiomatose der Retina zu bedenken. Zur Differenzierung ist die Familienanamnese, der Nachweis assoziierter maligner Tumoren und das Erkrankungsalter von Bedeutung. [65] Auch familiär vorkommende kavernöse Hämangiome müssen abgegrenzt werden. [67] Bei bestehenden Phäochromozytomen ohne nachgewiesene VHL-Krankheit müssen andere Syndrome wie MEN 2 ausgeschlossen werden.

5.1.8 Therapie

Behandlungsbedürftig sind v.a. die retinalen und die ZNS-Hämangioblastome sowie die malignen Nierentumore. Retinale Angiome können durch eine Photokoagulation behandelt werden, um so

eine progrediente Erblindung zu verhindern. [65] Für kleinere Läsionen empfiehlt sich der Argonlaser, während größere aufgrund der höheren Energie eher mit dem Xenonlaser behandelt werden sollten. Zwar sind einige Fälle bekannt, bei denen kleine Angiome über längere Zeit unbehandelt bleiben konnten, jedoch empfiehlt sich aufgrund der schwerwiegenden Komplikationen solche Läsionen schnellstmöglich zu behandeln. Eine weitere Methode ist die Kryotherapie. Trotz Behandlung kommt es häufig zu Rezidiven. [84] Außerdem hat sich gezeigt, dass das Ansprechen auf Kryo- und Laserkoagulation bei zunehmender Größe immer schlechter wird, sodass heute oft frühzeitig zur Operation geraten wird, was aber häufig auch nicht zum Erhalt der Sehkraft führt. In ca. 10% der Fälle wird im Verlauf eine Enukleation notwendig. [67] Kleinhirnhämangioblastome werden, ggf. auch nach präoperativer Embolisation, vollständig operativ entfernt. [68] In ca. 20% der Fälle kommt es jedoch zum Rezidiv, häufig dann, wenn nur die Zyste entfernt werden kann. [65,68] Dieses tritt auch mit einer Latenz von bis zu 20 Jahren auf. [67] Auch eine Bestrahlung mit Gamma-Knife oder Linearbeschleuniger ist möglich. [66] Die Radiotherapie kommt allerdings eher seltener zum Einsatz. Sie wird v.a. bei inoperablen Tumoren der Fossa posteriora empfohlen. Ebenso kann die stereotaktische Bestrahlung eingesetzt werden. [96] Bei spinalen Hämangioblastomen empfiehlt sich eine Laminektomie mit nachfolgender Exzision der Läsion. [80] Phäochromozytome oder Nierenzysten sollten unter Erhalt des normalen Gewebes lokal exzidiert werden. Nierenläsionen versucht man zunächst lokal zu entfernen und die Nieren zu erhalten. Bei Karzinomverdacht oder ausgeprägtem polyzystischem Befall und dialysepflichtigen Nierenversagen wird allerdings zur Nierentransplantation geraten. Für die Zukunft hofft man auf die Entwicklung der Gentherapie. [67]

5.2 Von Hippel-Lindau Syndrom und Schwangerschaft

5.2.1 Risiken in der Schwangerschaft

Zumeist wird der Verlauf der Erkrankung während der Schwangerschaft als benigne beschrieben. [73,82] Allerdings besteht auch ein erhöhtes Risiko für Komplikationen. Es wurden Fälle beschrieben, bei denen es während einer Schwangerschaft zu einem verstärkten Voranschreiten der Erkrankung mit der Folge einer vermehrten Hämangioblastombildung bzw. einer Vergrößerung bereits bestehender Hämangioblastome kam. [76] Für den Symptombeginn wird eine zweigipfelige Streuung während der Schwangerschaft beschrieben, die annähernd gleich im ersten und dritten Trimester ist. [73] Meist treten erste Symptome nach 7,5 Schwangerschaftsmonaten auf. [77] Man nimmt an, dass hormonelle Umstellungen sowie die Steigerung des mütterlichen Blutvolumens während der Schwangerschaft ursächlich seien. Das mütterliche Plasmavolumen steigt ab der 6. SSW auf ein Maximum von ungefähr 3600ml bis zur 32.- 34. Woche. Das kardiale Schlagvolumen

steigt an. Gleichzeitig kommt es zu einem Abfall der Plasmaosmolalität und der Albuminkonzentration, was zerebrale Ödeme bedingt und zu einer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik führt. [76] Verantwortlich für die endokrinen Veränderungen ist der Trophoblast, der vermehrt Östrogen und Progesteron produziert. Diese Hypothese unterstützend konnten Progesteronrezeptoren in typischen Kleinhirnhämangioblastomen gefunden werden. Man geht also davon aus, dass das Tumorgewebe selbst auf die hormonellen Einflüsse während der Schwangerschaft reagiert und es gleichzeitig durch das erhöhte Durchblutungsvolumen zu einer vaskulären Anschoppung kommt, was letztendlich eine Tumorvergrößerung bedingt. [70] Außerdem soll der intrabdominelle Druck, den der schwangere Uterus auf die untere Hohlvene ausübt, die abführenden Venen des Rückenmarks aufstauen, was ebenfalls eine Mehrdurchblutung des Tumors bedingt. [77]

Weiterhin auffällig ist, dass es häufig nach einer Expansion in der Schwangerschaft zu einer postpartalen Regression der Läsionen kommt, was wiederum die oben genannte Hypothese stützt. [70,79] Allerdings sind auch Fälle bekannt, bei denen es erst nach Ablauf der Schwangerschaft zum Auftreten von ersten Symptomen kam oder sich bestehende Symptome noch verschlechterten, was eine gründliche Nachsorge in jedem Fall notwendig macht. [75,77]

Weiterhin gilt es zu beachten, dass viele Symptome des VHL-Syndroms eine starke Ähnlichkeit mit verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen haben und daher oft falsch interpretiert und diagnostiziert werden. So können Phäochromozytome beispielsweise klinisch ein ähnliches Bild wie eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bieten. Insgesamt sind Phäochromozytome nur für 0,1% aller Hypertonien verantwortlich, weshalb sie oft übersehen und lebensgefährliche hypertensive Krisen auslösen können. Während einer Schwangerschaft sind sie noch seltener. Man schätzt die Auftretenswahrscheinlichkeit von Phäochromozytomen insgesamt, egal ob syndromassoziiert oder nicht, auf 1:56000 Schwangerschaften. [87] Klinisch auffällig werden sie typischerweise durch paroxysmale oder essenzielle Hypertonie und der klassischen Trias Kopfschmerzen, Palpitationen und vermehrtes Schwitzen. Die klassische Triade kann aber auch gerade während der Schwangerschaft fehlen und die Patientinnen sind manchmal normotensiv. Weitere Symptome können sein: blasse Haut, Hyperglykämie und Glukosurie, Leukozytose, Gewichtsverlust, Schwindel, visuelle Einschränkungen, Dyspnoe, Brustschmerz, Arrhythmien, posturale Hypotension besonders in liegender Position, Bauchschmerzen und Angstattacken. Folgeerkrankungen, die sich aus der unkontrollierten Katecholaminproduktion ergeben, sind Kardiomyopathie, Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Komplikationen. Ihre Symptomatik kann also der einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie ähneln, was das Risiko für Falschdiagnosen erhöht. Klinisch sind Phäochromozytome eventuell durch die Anfallsartigkeit der Blutdruckanstiege

sowie durch außerdem auftretende schwere orthostatische Hypotensionen von der Präeklampsie zu unterscheiden. [83,84,97] Außerdem ist die Präeklampsie mit einer Proteinurie assoziiert und tritt meistens während des dritten Trimesters in Erscheinung. Bei Phäochromozytomen kommt es nur selten zur gleichzeitigen Proteinurie. [85] Bei einem Hypertonus in der Schwangerschaft und besonders bei gleichzeitig vorliegendem VHL-Syndrom ist es also wichtig, an Phäochromozytome als mögliche Differenzialdiagnose zu denken und eine tiefer greifende Diagnostik nicht zu scheuen. [76,75,86]

Die Auswirkungen einer fehlenden Diagnose können enorm sein und tödlich für Mutter und Kind enden. So berichteten Harrington et al. 1999 über eine 36-jährige Patientin, die zusammen mit ihrem ungeborenen Kind einen Myokardinfarkt infolge eines Phäochromozytoms nicht überlebte, obwohl es schon in einer früheren Schwangerschaft klinische Anzeichen für katecholamininduzierte hypertensive Anfälle gab. Die Patientin berichtete über paroxysmal auftretenden Schwindel, Dyspnoe und Schweißneigung. Außerdem wurde schon zu diesem Zeitpunkt ein milder Hypertonus festgestellt, der als Präeklampsie gedeutet wurde. Desweiteren traten Episoden von Schwitzen und Dyspnoe während der Defäkation auf, denen keine Beachtung geschenkt wurde. [85] Wäre ein Phäochromozytom in früheren Jahren differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen worden, hätten die schwerwiegenden Komplikationen in der zweiten Schwangerschaft durch ein umfangreiches Screening vielleicht vermieden werden können.

Auch für den Fetus allein besteht für hypoxische und wachstumretardierende Schädigungen ein erhöhtes Risiko. Kolomeyevskaya et al. berichteten 2010 über den intrauterinen Fruchttod bei bestehendem bilateralem Phäochromozytom und Blutdruckkrisen der Mutter. Histopathologisch fanden sich ein verminderter uteroplazentarer Blutfluss, mehrere verteilte Infarkte der Plazenta, Einblutungen und damit eine Plazentainsuffizienz als Ursache. Man geht davon aus, dass die mütterlichen Katecholamine zwar den Fetus nicht direkt schaden, weil sie zuvor durch die plazentalen Enzyme Catechol-O-Methyl-Transferase und Monoaminoxidase abgebaut werden, diese allerdings eine Vasokonstriktion der uteroplazentalen Gefäße und damit eine fetale Hypoxämie, Wachstumsrestriktion und Plazentaabstoßung bewirken, was letztendlich zum Fruchttod führen kann. [83,97]

Gefährlich wird ein Phäochromozytom v.a. dann, wenn es die einzige Krankheitsmanifestation darstellt und das VHL-Syndrom zuvor noch nicht diagnostiziert wurde. Snaboon et al. berichteten 2010 über einen seltenen Fall einer 30-jährigen schwangeren Patientin mit bilateralen Phäochromozytomen, deren Katecholaminwerte im Urin nach der chirurgischen Extirpation weiterhin erhöht blieben. Dies führte zum uterinen Fruchttod in der 23. SSW, woraufhin genauere Untersuchungen mittels MIBG-Szintigraphie ein gleichzeitig vorliegendes, thorakales

Paragangliom ergaben. Andere Krankheitsmanifestationen des VHL-Syndroms fanden sich bei der Patientin nicht. [97] Die Unterscheidung von einer typischen Schwangerschaftshypertonie mit Übelkeit und intermittierendem Schwitzen stellt eine Herausforderung dar, zumal die klinischen Zeichen zwischen Patientinnen sehr unterschiedlich sein können. Dennoch kann eine hohe Aufmerksamkeit für eine hypertensive Frau mit weiteren oben genannten Zeichen eines Phäochromozytoms, egal ob schwanger oder nicht sowie paroxysmal oder gleichbleibend, lebensrettend sein. Man geht bei einem undiagnostizierten Phäochromozytom von einer Mortalitätsrate von mehr als 58% sowohl für die Mutter als auch für das Kind aus. [86] Eine antenatale Diagnose kann die maternale Mortalität auf 2% und die fetale auf ungefähr 10% senken. [97] An Besonderheiten wie Paragangliome zu denken, kann die Zahlen zusätzlich reduzieren.

Aber auch andere Organe wie die Niere können von einer Tumorexazerbation betroffen sein. Simon et al. berichteten 2008 von einer Nierenblutung aufgrund eines Nierenkarzinoms während der Schwangerschaft, welches zur Interuptio und Nephrektomie zwang. [95] Während also die meisten Schwangerschaften von Frauen mit VHL-Syndrom komplikationslos verlaufen, besteht trotzdem ein stark erhöhtes Risiko für eine Exazerbation der Erkrankung mit Größenzunahme oder Neuauftreten typischer Läsionen der Krankheit. Insgesamt lässt sich sagen, dass 96,4% der Feten von erkrankten Müttern überleben und die Mütter eine für das VHL-Syndrom typische Morbiditätsrate von 5,4% besitzen. [77] Wie hoch genau die Komplikationsrate der Erkrankung während der Schwangerschaft ist, lässt sich aufgrund der wenigen Fallberichte noch nicht abschließend sagen und bedarf weiterer Studien und Beobachtung.

5.2.2 Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft

5.2.2.1 Betreuung der Mutter

Besonders in der Schwangerschaft ist es entscheidend, noch unbekannte Läsionen zu entdecken, um sich hieraus ergebende Komplikationen im Hinblick auf eine Exazerbation der Erkrankung oder auf die Behandlungsstrategie abschätzen zu können. Da ionisierende Strahlung während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden sollte, dienen MRT und Sonografie als sichere diagnostische Methoden, mit einer Sensitivität von 89 bis 97%. [83] Die genaue Lokisationsdiagnostik sowie die Größenbestimmung ist von entscheidender Bedeutung. So kann die Detektion intrazerebraler und intraspinaler Hämangioblastome beispielsweise einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl der Geburtsmethode und des Anästhesieverfahrens haben. Genauso wichtig ist es frühzeitig intraabdominelle tumoröse Veränderungen zu entdecken, um lebensgefährliche Komplikationen für Mutter und Kind zu vermeiden. So empfehlen einige Autoren schon bei der routinemäßigen Ultraschallvorsorgeuntersuchung auch gleichzeitig starke

Aufmerksamkeit auf die Nebennieren bei asymptomatischen Patientinnen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Phäochromozytoms zu richten. [86] Es empfiehlt sich für asymptomatische schwangere Patientinnen mit positiver VHL-Familienanamnese immer ein Screeningprogramm, das wenigstens eine Sonografie des Abdomens sowie eine MRT des Schädels und der Wirbelsäule umfasst. [95] Eine Katecholaminbestimmung im Urin ist bei VHL-Patientinnen mit Hypertonus in jedem Fall durchzuführen. Paragangliome können zwar durch die I-131-MIBG-Szintigraphie erfasst werden, allerdings ist diese Methode in der Schwangerschaft kontraindiziert. [97]

5.2.2.2 Pränataldiagnostik

Wird ein Phäochromozytom diagnostiziert, muss bis zur endgültigen Therapie durch Tumorentfernung neben regelmäßiger Symptomkontrolle der Mutter auch der Fetus ein umfassendes Monitoring erhalten. Ab der 28. Schwangerschaftswoche werden zweiwöchentliche Doppleruntersuchungen der Umbilikal- und mittleren Zerebralarterien empfohlen. Außerdem erhält der Fetus im gleichen Zeitabstand einen 30-minütigen Ultraschall in Ruhe, bei dem die fetalen Atembewegungen und Körperbewegungen, der Tonus der Extremitäten sowie der Umfang der Amnionflüssigkeit beurteilt werden. Desweiteren wird die fetale Herzfrequenz bei Abwesenheit induzierter uteriner Kontraktionen über 20 Minuten aufgezeichnet. Das Fehlen von Dezelerationen, das Auftreten von mindestens 2 Akzelerationen und eine moderate Langzeitvariabilität sprechen für einen guten Fetalstatus. Gibt es Einschränkungen dieser Parameter, so muss schnellstmöglich eine Lungenreifung induziert und die Geburt eingeleitet werden, um Folgeschäden des Fetus zu vermeiden. Eine Ultraschallbeurteilung des Fetalwachstums sollte alle 3 bis 4 Wochen stattfinden. Wird eine Wachstumsretardierung festgestellt, so muss über eine Doppleruntersuchung festgestellt werden, ob eine frühzeitige Geburt eingeleitet oder ein abwartendes Verhalten bevorzugt wird. [83] Nach der Geburt empfiehlt sich die genetische Testung des Feten auf das VHL-Syndrom.

5.2.3 Therapieempfehlungen

Es ist schwierig, allgemeingültige Aussagen für eine Therapieempfehlung dieser Patientinnen zu treffen, da bisher nur wenige Fallberichte in der Literatur vorliegen. Bei zeitgleich vorliegender Schwangerschaft und Erkrankung empfiehlt sich immer ein multidisziplinäres Management, v.a. beim Auftritt von Komplikationen. Hieran sollten Ophtalmologen, Neurologen, Neurochirurgen, Gynäkologen, Anästhesiologen, Radiologen, die Intensivpflege und ggf. Allgemein- und Viszeralchirurgen beteiligt sein. [76,86] Zentren, die sich intensiv mit der Betreuung von VHL-Patienten beschäftigen, sind die Sektion für präventive Medizin unter Prof. Dr. med. Dr. h. c. Hartmut Neumann am Universitätsklinikum Freiburg und das Alfred Krupp Krankenhaus

Rüttenscheid in Essen. Weitere Hilfestellung gibt der Verein für von der von Hippel-Lindau Erkrankung betroffene Familien e.V. über die Homepage www.hippel-lindau.de.

5.2.3.1 Behandlung von Hämangioblastomen

Treten intrazerebrale Hämangioblastome während der Schwangerschaft auf und kommt es zu einer vermehrten Hirndrucksymptomatik, so ist das Therapieverfahren gründlich abzuwägen. Eine definitive Heilung kann nur durch eine chirurgische Exzision erreicht werden, die auch nicht in jedem Fall aufgeschoben werden darf. Potentiell besteht das erhöhte postoperative Risiko einer Frühgeburt. Elektive Eingriffe werden daher kontrovers diskutiert und eher für die postpartale Zeit empfohlen. Bei einem stabilen Gesundheitszustand ohne Voranschreiten der Symptomatik kann also die chirurgische Intervention bis nach der Geburt abgewartet werden. [76,77,80] Kommt es allerdings zu einem schnellen Voranschreiten der Symptomatik, so sollte umgehend eine operative Behandlung folgen. Kurzzeitig können Kortikosteroide Anwendung finden, um den intrakraniellen Druck zu vermindern. Da diese aber auch über die Plazenta die fetale Lungenreifung fördern, setzen einige Neurochirurgen oft osmotische Diuretika wie Mannitol oder Schleifendiuretika wie Furosemid ein. Für diese gilt in der Schwangerschaft eine strenge Indikationsstellung, gelten aber über einen kurzen Zeitraum gegeben als sicher. Ein längerer Gebrauch sollte allerdings vermieden werden. [76]

Gleichzeitig ist abzuwägen, ob die Möglichkeit einer Sectio caesarea besteht. Treten Komplikationen während der Operation auf, die sich z.B. aufgrund einer verlängerten Anästhesie in Form von hämodynamischen und metabolischen Veränderungen schädlich auf das Kind auswirken, kann das lebensgefährliche Auswirkungen für Mutter und Kind haben, sodass sich bei ausreichend langer Schwangerschaft eine gleichzeitig durchzuführende Sectio empfiehlt. [82] Eine intraoperative Hypotension, wie sie heute noch bei einigen Krankheitsbilder wie Meningeomen, arteriovenösen Malformationen und Aneurysmen angewandt wird, sollte während einer Schwangerschaft unbedingt vermieden werden. Diese Technik kann eine Bradykardie sowie sekundär bei der folgenden verstärkten Uterusdurchblutung zu Stressreaktion des Feten führen. Dem gegenüber scheint die heute nur noch selten angewandte, kontrollierte Hypothermie sicher auch während der Schwangerschaft zu sein. [76] Eine stereotaktische radiochirurgische Behandlungsform wurde während der Schwangerschaft noch nicht angewendet und kann aufgrund der Strahlenbelastung nicht empfohlen werden. [77]

5.2.3.2 Behandlung von Phäochromozytomen

Als sehr problematisch für die Anästhesie von Patienten mit VHL-Syndrom stellen sich Phäochromozytome dar. Sie führen zu einer perioperativen Mortalität von 25-50%, wenn sie zuvor

unentdeckt bleiben. [72] Die mütterliche Mortalität ist, bedingt durch die inadäquate Kontrollmöglichkeit des Blutdrucks, wesentlich höher bei undiagnostiziertem Tumor. Zu den hauptsächlichen Todesursachen zählen Arrhythmien, Herzinsuffizienz und -infarkte, akutes Lungenödem, Schock und zerebrovaskuläre Komplikationen, durch die die Patientin v.a. intraoperativ oder während einer Vaginalgeburt gefährdet ist. [83]

Wird ein Phäochromozytom entdeckt, muss zunächst erst einmal eine Behandlungsstrategie festgelegt werden. Da ein Phäochromozytom nur durch eine operative Entfernung geheilt werden kann, sollte der Zeitpunkt für die definitive Behandlung beschlossen werden. Hierzu gibt es verschiedene Meinungen. Übergreifend kann gesagt werden, dass Frauen, bei denen sich der Tumor in den ersten beiden Trimestern bemerkbar macht, so schnell wie möglich operativ versorgt werden sollten, weil hier noch das uterine Größenverhältnis für den abdominellen Zugang zum Tumor angemessen ist und über den langen Zeitraum bis zur Geburt doch Episoden eines labilen Blutdruck Mutter und Kind gefährden könnten. [83,86] Einige Autoren empfehlen einen gleichzeitigen Schwangerschaftsabbruch bei einer Operation im ersten Trimenon. [88] Wird der Tumor erst im dritten Trimester klinisch auffällig, so empfiehlt sich die Exzision erst zum Zeitpunkt der Geburt bzw. bei ausreichender Lungenreife des Feten während einer Schnittentbindung. Von einer normalen Vaginalgeburt muss insgesamt abgeraten werden, da diese zu hypertensiven Krisen führen kann. [75,86,83] Einige Autoren allerdings befürchten eine zu hohe postoperative Komplikationswahrscheinlichkeit und damit mütterliche Morbidität bei gleichzeitiger Sectio caesarea und Tumorentfernung, sodass sie bei Symptombefreiheit die definitive operative Versorgung erst einige Wochen nach Schnittentbindung empfehlen. [83] Dabei ist es wichtig zu wissen, dass es meist erst postpartal innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt zu schweren Symptomen und mütterlichem Tod kommt, was eine strenge Nachbeobachtung von Patientinnen mit noch nicht vollständig behandelten Phäochromozytomen notwendig macht. [88]

Letztendlich müssen bei der Auswahl des Resektionszeitpunktes die Schwere der mütterlichen Hypertension, sekundäre chirurgische Interventionen, das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie, das Gestationsalter und damit die fetale Reife beachtet werden. Besteht allerdings Malignitätsverdacht, z.B. aufgrund einer extraadrenalen Lage oder eines Größenverhältnisses über 6cm Durchmesser, sollte der Tumor so schnell wie möglich entfernt werden. [83,86] Etwa 10 % der Tumore sind maligne. [87] Vor der Operation muss beachtet werden, dass der Blutdruck kontrolliert eingestellt ist, um intraoperative Blutdruckkrisen zu vermeiden. Bis zur Operation kann eine medikamentöse Therapie kurzzeitig den Zustand der Patientin stabilisieren. Diese muss aufgrund des hohen mütterlichen und fetalen Risikos unter erhöhten Katecholaminwerten sofort nach Diagnosestellung beginnen. Die paroxysmalen hypertensiven Krisen werden am besten mit einer

Kombination aus einem Alpha-Blocker, einem Kalziumkanalblocker und folgend einem Beta-Blocker behandelt. Als Alpha-Blocker kommen Phenoxybenzamin und Doxazosin zum Einsatz. Phenoxybenzamin zeichnet sich durch seine Irreversibilität und seine lange Halbwertszeit aus, während Doxazosin von einigen Autoren aufgrund der fehlenden Reflextachykardie und dem Verzicht auf Beta-Blocker bevorzugt wird. [83] Für Doxazosin gilt eine strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft, da keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen vorliegen. In der Stillzeit ist es kontraindiziert. [91] Kalziumkanalblocker eignen sich besonders gut für Patienten mit sporadisch auftretenden Hypertension. Sie reduzieren das Risiko von Koronarspasmen und Myokarditis. Beta-Blocker dürfen erst nach adäquater Alpha-Blockade eingesetzt werden, um eine Überstimulation von Alpharezeptoren zu verhindern. [83] Einige Autoren empfehlen den Einsatz von Labetalol, Phenoxybenzamin und Prazosin. [86] Labetalol ist ein Betablocker mit zusätzlicher alphablockierender Wirkung, der sich gut für die Behandlung schwangerschaftsinduzierter Hypertonien und von Phäochromozytomen eignet. Dieser ist allerdings in Deutschland nicht zugelassen. [89,90] Prazosin ist im 1. Trimenon kontraindiziert und es besteht eine strenge Indikationsstellung im 2. und 3. Trimenon. Phenoxybenzamin ist für gewöhnlich kontraindiziert in der Schwangerschaft und Stillzeit. Es besteht ein fetotoxisches Risiko beim Menschen im 2. und 3. Trimenon. Ausreichende Erfahrungen über die Anwendung der Medikamente liegen beim Menschen nicht vor. [91] Trotzdem werden sie in der Literatur empfohlen. Diese Substanzen scheinen, über einen kurzen Zeitraum gegeben, relativ sicher zu sein. Allerdings wird auch auf ältere Studien aufmerksam gemacht, die fetale Nebeneffekte wie Atemdepression und Hypotonie unter Phenoxybenzamin zeigten. Beta-Blocker hingegen beeinträchtigen den fetoplazentaren Blutfluss und führen zur intrauterinen Wachstumsretardierung, sodass von einer Langzeitbehandlung in der Schwangerschaft eher abgeraten werden sollte. [87] Ein aufmerksames Monitoring des Feten unter der Behandlung muss in jedem Fall stattfinden. Magnesiumsulfat kann zusätzlich eingesetzt werden, um den Blutdruck zu stabilisieren. [97]

Trotz der Behandlung kann es außerdem auch weiterhin zu persistierenden hypertensiven und tachykarden Episoden kommen, die das Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöhen. [83] Die Katecholaminausschüttung provozierende Stimuli müssen unbedingt vermieden werden. Dazu gehören erschwerte und schmerzhaft geburt, starke uterine und abdominelle Palpationen, ein gravidier Uterus, der die Nebennieren bedrängt, eine volle Blase und Medikamente wie Opiate, Metoclopramid, Clonidin und trizyklische Antidepressiva.

Tritt ein Phäochromozytom während der Schwangerschaft auf, stellt sich unbedingt die Frage nach der zu wählenden Geburtsmethode. Eindeutige Empfehlungen liegen auch hier nicht vor. Es gibt Meinungen, die davon ausgehen, dass eine Vaginalgeburt zu hohen Blutdruckanstiegen führen und

damit Mutter und Kind gefährden kann. Bei unerkannten Phäochromozytomen allerdings besteht eine hohe Mortalitätsrate während einer Schnittentbindung. Als Anästhesieverfahren muss die Leitungsblockade aufgrund möglicher schwerer Hypotensionen und Vasodilatation bei Sympathikusblockade abgelehnt werden. Aber auch die Allgemeinanästhesie stellt ein erhöhtes Risiko dar. Es kann zu zahlreichen Komplikationen kommen. Trotzdem wird die Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Barbituraten bevorzugt empfohlen. Ein invasives Monitoring ist unbedingt notwendig. Blutdruckfluktuationen und Arrhythmien können so frühstmöglich aufgedeckt und Antihypertensiva sowie Antiarrhythmika angepasst verabreicht werden. Gleichzeitig ist dadurch ein enges postpartales Monitoring möglich, was sich besonders bei Patienten mit schon vorhandener linksventrikulärer Einschränkung als notwendig erweist. [83]

5.2.3.3 Geburtshilfliches Management

5.2.3.3.1 Geburtsmodus

Auch innerhalb einer ohne Komplikationen verlaufenden Schwangerschaft stellt sich die Frage nach der zu wählenden Geburtsmethode. Während einer Vaginalgeburt und den dabei auftretenden Kontraktionen besteht bei begleitendem Blutdruckanstieg das Risiko für Rupturen zuvor unentdeckter Hämangioblastome. Bei einer normalen Geburt kommt es zu einem Anstieg des arteriellen Druckes auf ungefähr 30 mmHg während einer Kontraktion in der zweiten Phase. Auch der zerebrospinale Druck kann bis zu 7,0 kPa ansteigen. [71] Patienten mit einem intrazerebralen Tumor reagieren empfindlicher auf Veränderungen und zeigen häufiger einen noch stärkeren Hirndruckanstieg. Beide Ansteige sind allerdings weniger stark bei ausreichender Analgesie als bei starken Anstrengungen ausgeprägt. [76]

Besonders bei vorhandenen spinalen Hämangioblastomen gilt die Sectio caesarea als bevorzugte Geburtsmethode, um subarachnoidale Blutungen während einer natürlichen Geburt zu vermeiden. [71,80] Allerdings sind auch Fälle von normaler Wehentätigkeit und Vaginalgeburt beschrieben worden.

Wichtig ist zuvor das Risiko mithilfe Bildgebung und Klinik abzuschätzen. Liegen keine Hirndrucksymptome vor, ist die Bildgebung unauffällig oder besteht nur ein kleiner Tumor mit einer geringen Blutungswahrscheinlichkeit, ist auch eine Vaginalgeburt in Erwägung zu ziehen. Jedoch sollte hier auf eine ausreichende Analgesie, beispielsweise in Form einer Epiduralanästhesie, geachtet werden. Diese kann den Blutdruckanstieg um 50% reduzieren und somit starke hämodynamische Fluktuationen vermeiden. Gleichzeitig empfiehlt sich die Unterstützung durch Zangen- oder Vakuumbgeburt. Tachykardie und Hypertension während der Geburt können auch durch Antihypertonika und einen Pudendusblock vermindert werden. [76]

5.2.3.3.2 Wahl des Anästhesieverfahrens

Ist eine Schnittentbindung indiziert, stellt sich die Frage nach dem zu wählenden Anästhesieverfahren. Ein bevorzugtes Verfahren hierfür ist allerdings nicht bekannt. Regional- und Allgemeinanästhesie bringen jeweils Gefahren mit sich. Während die Regionalanästhesie die Gefahr der zerebellären Herniation bei erhöhtem Hirndruck sowie das Risiko einer versehentlichen Punction von Läsionen beherbergt, muss bei der Allgemeinanästhesie eine hypertensive Antwort auf die Laryngoskopie, Husten und kardiovaskuläre Instabilität befürchtet werden. [81] Dennoch konnten sowohl die Allgemein- als auch die Regionalanästhesie bisher erfolgreich eingesetzt werden. So gilt es das individuelle Risikoprofil des Patienten abzuschätzen. [81] Es müssen verschiedene Kriterien, wie vorhandene intrakranielle oder spinale Läsionen, frühere chirurgische Interventionen, Blutungsgefahren, Hirndrucksymptomatik und die geburtshilflichen Absichten, gegeneinander abgewogen werden.

Die Epiduralanästhesie stellt ein geeignetes Anästhesieverfahren bei Abwesenheit von Kontraindikationen dar. [76,71] Bei erhöhtem intrakraniellem Druck allerdings ist sie kontraindiziert, da eine hierbei versehentliche Duraperforation mit Liquorverlust eine zerebralen Herniation bedingen kann. [69] Außerdem ist immer das Risiko einer Verletzung eines spinalen Hämangioms bei versehentlicher Duraperforation zu beachten und darüber aufzuklären. Es empfiehlt sich außerdem zuvor eine aktuelle Bildgebung anzufertigen, um genaue Lokalisationen und Größenverhältnisse eventuell bestehender intrakranieller und spinaler Läsionen abzuschätzen. [72,81] Das Rückenmark erkrankter Patienten ist zu 28 bis 100 % involviert. Die Läsionen sind zumeist asymptomatisch. [88] Es ist ebenfalls daran zu denken, dass die Epiduralanästhesie auch eine Hypotension bewirken kann. [77]

Die Spinalanästhesie hingegen wird von vielen Autoren abgelehnt, da eine direkt intrathekal eingeführte Nadel ein größeres Verletzungsrisiko von Rückenmarksläsionen darstellt. [72] Allerdings beschrieben Mc Carthy et al. 2010 einen ersten Fall einer erfolgreich durchgeführten Sectio caesarea unter Spinalanästhesie. Aufgrund der Dringlichkeit bei Gefahr für den Fetus, des möglich klein zu haltenden Zeitverlustes und des schnellen Wirkeintritts, entschieden sie sich für die Spinalanästhesie. Kontraindikationen wie erhöhter Hirndruck lagen nicht vor. Außerdem zeigte sich eine gute Lage von Läsionen im posterioren Mark und kleine Größenverhältnisse, sodass ein geringes Risiko für eine Punction der Läsionen während der Spinalanästhesie bestand. [78] Kolomeyevskaya et al. wendeten ebenfalls erfolgreich die Spinalanästhesie an. [83] Spinale Hämangioblastome findet man zumeist in den zervikothorakalen und thorakolumbalen Regionen, sie können aber auch das Lumbosakralmark, die Cauda equina und die Nervenwurzeln betreffen. [76,79] Für gewöhnlich liegen sie dann intramedullär in der hinteren Säule oder innerhalb der Pia

mater, sodass eine versehentliche Punktion mit einer subarachnoidalen Nadel im Zwischenraum L1-L2 gering sein sollte. [71] Die Spinalanästhesie muss also nicht unbedingt abgelehnt werden, sollte aber mit größerer Vorsicht und nur bei fehlenden Alternativen angewandt werden. VHL-Hämangioblastome treten nicht im Epiduralraum auf. [78]

Besteht allerdings kein erhöhter Hirndruck, ist das Risiko des blutdrucksteigernden Effekts der Intubation geringer. [74] Sind kombinierte neurochirurgische und geburtshilfliche Eingriffe oder alleinige intrakranielle Eingriffe durchzuführen, empfiehlt sich der Einsatz der Allgemeinnarkose. Es sind keine negativen Langzeiteffekte auf die fetoplazentale Einheit bekannt. Eventuell kann eine fetale Bradykardie und eine Einschränkung der Langzeitvariabilität auftreten, welche aber innerhalb weniger Stunden reversibel ist und nicht zur Sorge anregen muss. Es empfiehlt sich immer ein postoperatives Monitoring von Mutter und Kind. [76]

Kuhnigk & Danhauser-Leistner formulierten Anforderungen an die Narkoseführung bei durchzuführender Allgemeinanästhesie. Dabei machen sie auf Differenzen im Hinblick auf die Operationsart aufmerksam. Bei intrakraniellen Eingriffen ist v.a. auf eine ausreichende Narkosetiefe zu achten, um Blutdruckanstiege bei der Intubation und folgende Hirndruckerhöhungen zu vermeiden. [69] Dies ist besonders während der Einleitungsphase und der Intubation zu beachten. Erreicht werden kann dies mit Fentanyl und großzügiger Gabe von Thiopental. Intravenös verabreichtes Lidocain und absichtliche Hyperventilation vor der Induktion können ebenfalls Blutdruckanstiege mildern. [76] Die Hyperventilation bewirkt eine zerebrale Vasokonstriktion und damit eine Verringerung des intrazerebralen Blutvolumens, was ebenfalls intrazerebralen Druckanstiegen und damit Hirnödemen entgegen wirken soll. Unterstützt werden kann dies durch eine Flüssigkeitsrestriktion. Gleichzeitig sind während der Anästhesie kardiale Depressionen und ein Abfall des arteriellen Mitteldruckes unter 50mmHg, die zum Abfall des zerebralen Perfusionsdruckes führen, zu vermeiden. Soll hingegen eine Schnittentbindung durchgeführt werden, stellen sich andere Anforderungen an das Anästhesieverfahren. Hierbei ist v.a. dem Aspirationsschutz besondere Beachtung zu schenken, weshalb sich eine sog. Crush- oder Ileuseinleitung empfiehlt. Dabei muss aber mit einer eventuellen Blutdrucksteigerung während der Intubation gerechnet werden. Gleichzeitig ist bei der Narkotikagabe während einer Schwangerschaft immer mit einer fetalen Depression zu rechnen, so dass diese zurückhaltend Anwendung finden sollte. Eine stärkere Hyperventilation kann während der Schwangerschaft eher nicht empfohlen werden, da diese durch Vasokonstriktion auch die Uterusdurchblutung reduziert. [69]

Kuhnigk & Danhauser-Leistner beschrieben einen Fall einer sich in der 29. Schwangerschaftswoche befindenden 31-jährigen Frau, bei der während einer Sitzung notfallmäßig gleichzeitig zwei

operative Eingriffe durchgeführt werden mussten. Angesichts einer zunehmenden lokalen Drucksymptomatik aufgrund eines Angioblastoms in der hinteren Schädelgrube wurde zum einen eine osteoklastische Trepanation sowie die Extirpation des Tumors und zum anderen aufgrund vorzeitiger Wehentätigkeit, Zervixinsuffizienz und Beckenendlage eine Schnittentbindung durchgeführt. Es musste ein Kompromiss zwischen den unterschiedlichen Anforderungen beider operativer Verfahren gefunden werden. Kuhnigk & Danhauser-Leistner entschieden sich für die Anwendung der Allgemeinanästhesie mit Crusheinleitung, um das Risiko der Mageninhaltaspiration zu vermindern.

Die Aspiration wird als eine der Hauptursachen mütterlicher Todesfälle angesehen. [69] Zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung empfehlen die Autoren Substanzen wie Thiopental, Fentanyl, Flunitrazepam und Pancuronium, die den intrakraniellen Druck nicht beeinflussen. Als Muskelrelaxanz diente Succinylcholin, dessen Auswirkungen auf einen intrakraniellen Druckanstieg als gering eingestuft werden können. Der Vorteil des schnellen Wirkeintritts und damit die schnelle Intubation überwiegt. [69] Dabei auftretende Faszikulationen können mit einem vorher verabreichtem nichtdepolarisierendem Muskelrelaxanz in geringer Dosierung gemildert werden. [76] Im weiteren Verlauf der Operation wurde wegen der geringen Steigerung des kardialen Outputs und des mittleren arteriellen Druckes die Muskelrelaxation durch Pancuronium sicher gestellt. Es unterstützt die Konstanz des zerebralen Perfusionsdruckes. Lachgas empfiehlt sich aufgrund seiner den Hirndruck steigernden Wirkung nicht. Aus gleichem Grund sollten volatile Anästhetika wie Halothan und Enfluran nicht zur Anwendung kommen. [69] Hier empfiehlt sich eher die Gabe von Fentanyl. Thiopental sollte eher nur zur Einleitung der Narkose verwendet werden. Darüber hinaus wirkt sich seine negativ inotrope Wirkung eher negativ aus. [69] Außerdem bewirken viele inhalative Agenzien, die in der Allgemeinanästhesie genutzt werden, eine uterine Atonie. [77] Diese sollte nicht mit Prostaglandinen und Ergotaminpräparaten behandelt werden. Sie können Hypertensionen verursachen. Oxytocin gilt hier eher als unbedenklich. [76,88] Eventuell auftretende intraoperative hämodynamische Fluktuationen mit Hyper- und Hypotension können besser mit kurz wirksamen intravenösen Substanzen unter Kontrolle gebracht werden. [88]

Besteht kein hohes Risiko für eine Aspiration aufgrund fehlender Nahrungskarenz oder eines gastroösophagealen Refluxes, empfiehlt sich eher eine langsame Induktion mit Maskenbeatmung, um dem Risiko des Blutdruckanstieges aus dem Weg zu gehen. Es kommt vor, dass Patienten mit einem erhöhten Hirndruck die Crusheinleitung nicht tolerieren. Es muss also immer das Aspirationsrisiko zuvor abgeschätzt werden. Bei Abwesenheit eines gastroösophagealen Refluxes und einer Atemwegseinschränkung, kann das Risiko noch mit der präoperativen Applikation eines H₂-Blockers wie Ranitidin, Säurehemmern und Metoclopramid sowie mithilfe des Sellick-

Handgriffes vermindert werden. [76,82] Eine Anästhesietechnik mit Opiaten, einem Benzodiazepin und einem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanz unter Verzicht auf volatile Anästhetika und Lachgas erscheint als geeignete Anästhesieform für diesen Eingriff. Hämodynamische Stabilität, keine Steigerung des intrakraniellen Druckes, gute Operationsbedingungen und eine stressfreie, allmähliche Aufwachphase postoperativ werden als Vorteil gesehen. Die Möglichkeit einer Atemdepression beim Feten unter Opioiden wird hierbei akzeptiert. [69]

Die Auswahl des Anästhesieverfahrens muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Sowohl für die Allgemein- als auch für die Regionalanästhesie bestehen im Hinblick auf die Grunderkrankung verschiedene Risiken, die es zuvor abzuschätzen gilt. Es sollte ein individuelles Risikoprofil erstellt werden, indem der Gesundheitszustand und das Ausmaß der Erkrankung der Patientin, das chirurgische Verfahren, der Wille der Patientin und v.a. die Bildgebung beurteilt werden. Es bleibt also eine Fall-zu-Fall-Entscheidung. In jedem Fall ist auf ein ausreichendes intra- und postoperatives Monitoring ist zu achten, welches wenigstens EKG, nicht-invasive Blutdruckmessung und Pulsoximetrie beinhalten muss. Des Weiteren empfehlen sich invasive arterielle Blutdruckmessung sowie die Bestimmung des zentralen Venendruckes. [76,81] Auf eine gute Positionierung der Mutter während der Operation muss geachtet werden, um aortocavale Kompressionen zu vermeiden. Beispielsweise kann ein Keil unter ihre rechte Seite gelagert werden. [76,88] Ist eine spinale Dekompression notwendig, so muss die Patienten in Bauchlage gelagert werden. Hierbei ist ein ausreichendes Monitoring des Feten unabdingbar. [77]

5.2.4 Nachsorge

Postoperativ sollten alle Patientinnen für ca. 24 Stunden nachbeobachtet werden. Besonders nach einer Epiduralanästhesie ist ein Monitoring wichtig, um frühstmöglich intrakranielle Druckanstiege zu detektieren. Außerdem ist es wichtig, regelmäßige Blutdruckkontrollen durchzuführen und eventuell antihypertensiv zu behandeln. [80] Nach einer Allgemeinanästhesie kann eine ausreichende Analgesie mit Paracetamol, NSAR und Morphinen sichergestellt werden. [81]

Aber auch nach einer Vaginalgeburt ohne operative Unterstützung sind in engen Zeitabständen v.a. neurologische und ophtalmologische Untersuchungen dringend anzuraten. Eine Schwangerschaft gilt wie schon erwähnt als krankheitsverschlimmernder Faktor, was sich auch postpartal noch auswirken kann. So beschrieben Othmane et al. 1999 einen Fall einer 21-jährigen Patientin, die eine Woche nach der Geburt ihres Kindes eine zerebelläre Einklemmung aufgrund einer Expansion eines zystischen Kleinhirntumors bei VHL-Syndrom entwickelte. Auffällig wurde sie klinisch durch Kopfschmerzen und durch ein Papillenödem bei der ophtalmologischen Untersuchung. Trotz vorangegangenem Screening entwickelte die Patientin akut postpartal einen Hydrozephalus. [92]

Auch Olsen et al. berichteten 2007 von einem ähnlichen Fall, bei der die Schwangerschaft ursächlich für die Expansion zerebellärer und retinaler Läsionen zu sein schien. Erste Symptome bemerkte die Patienten zwar schon in der Schwangerschaft, die Diagnose neuer Läsionen wurde allerdings erst 3 Monate nach der Geburt des Kindes bei progredienter Klinik gestellt. [93] Die Fälle zeigen wie wichtig ein strenges Monitoring während der Schwangerschaft, aber auch nach der Geburt ist.

Die Nachsorge umfasst v.a. das Screening auf Rezidiventstehung. Dazu dient sowohl die klinische neurologische Untersuchung und regelmäßige ophthalmologische Kontrollen, sowie auch die apparative Diagnostik über Sonografie, CT und MRT. Kolomeyevskaya et al. definierten Kriterien für die Langzeit-Nachbeobachtung für VHL-Patienten. Diese entsprechen dem oben genannten Screeningprogramm. Die Patienten sollten jährlich einer körperlichen und ophthalmologischen Untersuchung zugeführt werden. Außerdem werden alle 1 bis 2 Jahre die Katecholamine und ihre Metaboliten im Urin bestimmt. Ebenfalls alle 1 bis 2 Jahre oder bei bestehenden Symptomen muss eine MRT des Kopfes und der Wirbelsäule angefertigt werden. Bei Erwachsenen empfiehlt sich auch eine CT oder MRT des Abdomens im gleichen Zeitraum. Sind bereits renale oder Nebennierenzysten bekannt, empfehlen sich jährliche Kontrollen. Kinder hingegen erhalten jährlich eine Sonografie oder eine MRT des Abdomen. [83]

Bei beidseitiger Adrenalektomie aufgrund einer Phäochromozytomentfernung muss ein medikamentöses Behandlungsregime mit Mineral- und Glucocorticoiden erstellt werden. Zur Nachsorge gehört auch eine umfangreiche genetische Beratung sowie die unbedingte Empfehlung zur genetischen Testung des Neugeborenen, um diesem frühzeitig bei positivem Ergebnis ein entsprechendes Screening zukommen zu lassen. Bei Notwendigkeit ist für die Patientinnen eine psychologische Betreuung sicherzustellen. In jedem Fall aber empfiehlt sich die Beratung in Selbsthilfegruppen.

Selbsthilfegruppen: Verein für von der Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V., Gerhard Alsmeyer, Rembrandtstraße 2, D-49716 Meppen, Tel.: 05931/929552, E-Mail: info@hippel-lindau.de

5.2.5 Wochenbett und Stillen

Bezüglich des Stillens bestehen keine Einschränkungen. Während des Wochenbettes sind Kontrollen des klinisch neurologischen Status durchzuführen, um eventuelle intrakranielle Blutungen oder auch in seltenen Fällen neu entstehende Läsionen nicht zu übersehen.

5.2.6 Prävention und genetische Beratung

Aufgrund der genetischen Grundlage der Erkrankung existieren keine präventiven Maßnahmen für das VHL-Syndrom. Präventiv können nur schwerwiegende Komplikationen durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen vermieden werden. Es sollte in jedem Fall eine genetische Beratung und Aufklärung über die Erkrankung stattfinden. [95] Die Frage nach einer Interuptio ist natürlich auch hier zu klären. In den meisten Fällen geht man von einem positiven Outcome für Mutter und Kind aus. Oft verlaufen die Schwangerschaften bei VHL-Syndrom, wie die unten beschriebene Studie zeigt, völlig komplikationslos, sodass auch diese Patientinnen zu einer Schwangerschaft ermutigt werden können. Eine Interuptio allein aufgrund der Grunderkrankung wird abgelehnt. Ist das Screening unauffällig oder sind bestehende Läsionen asymptomatisch bzw. gut behandelt, so kann die Schwangerschaft unter strengem Monitoring ausgetragen werden. Die Indikation zur Interuptio kann allerdings bei schwerwiegenden Komplikationen wie intrazerebralen Blutungen, hypertensiven Krisen bei vorliegendem Phäochromozytom oder beim Verdacht auf maligne Veränderungen, beispielsweise der Nieren oder des Pankreas, bestehen.

5.2.7 Prognose

Die allgemeine Lebenserwartung liegt bei 50 Jahren. [96] Der Verlauf der Erkrankung wird meist durch einen Kleinhirntumor oder durch ein metastasierendes Nierenkarzinom bestimmt, das für die hohe Letalität der Krankheit verantwortlich ist. Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach einer Hämangioblastomexzision liegt bei ca. 20%. Dieses tritt auch mit einer Latenz von bis zu über 20 Jahren auf [67]. Der Patient ist in keinem Lebensabschnitt risikofrei für die Neuentstehung oder Rezidivierung von Läsionen. [71] Man geht davon aus, dass diese Patienten im Durchschnitt alle zwei Jahre eine neue Läsion entwickeln, sodass bei bekanntem von Hippel-Lindau Syndrom ab dem 5. Lebensjahr ein regelmäßiges Screening beginnen sollte. [77,81] Bei unauffällig verlaufender Schwangerschaft, einer erfolgreichen Behandlung von Komplikationen und einem strengen Monitoring ist die Prognose für Mutter und Kind gut. Die hereditäre Grundlage der Erkrankung muss allerdings beachtet und das Neugeborene genetisch getestet werden.

5.2.8 Kasuistik

K. Naidoo & A. I. Bhigjee berichteten 1998 von einer 26 Jahren alten schwangeren Patientin mit VHL-Krankheit. In der 7. SSW wurde die Patientin mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Nackenschmerzen, Diplopie und Gehunfähigkeit auffällig. Bei der klinischen Untersuchung fielen beidseits Abduzensparesen, Nackensteifigkeit und beidseits Kleinhirnzeichen in den oberen und unteren Extremitäten, rechts mehr als links, auf. CT sowie MRT zeigten 2 Läsionen in der hinteren Schädelgrube. Dadurch kam es zu einer Kompression des 4. Ventrikels und es wurde ein

obstruktiver Hydrozephalus registriert. Es zeigte sich bereits eine Kompression der äußeren Zisternen und des Hirnstamms sowie eine Verlagerung der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum. Ein durchgeführtes Angiogramm bestätigte den Verdacht auf vaskuläre Läsionen. Die Patientin erhielt einen ventrikulo-peritonealen Shunt und man entfernte die rechte Kleinhirnläsion, welche für die Druckerscheinungen verantwortlich gemacht wurde. Histologisch fand sich ein Hämangioblastom. Postoperativ verbesserte sich der Zustand der Patientin nur teilweise. Die rechtsseitige Symptomatik sowie die Abduzensparese konnte behoben werden. Die Patientin blieb ataktisch, konnte sich nun aber fortbewegen. Drei Monate später wurde die Patientin wieder mit Kopfschmerzen und zunehmender Ataxie auffällig. Die CT zeigte diesmal eine Größenzunahme der linken Läsion. Man verabreichte der Patientin Steroide über 3 Tage, um zum einen den Hirndruck zu senken und zum anderen die Lungenreifung des Feten zu fördern. Nach 3 Tagen wurde eine Sectio caesarea in der 33. SSW durchgeführt. Bei der Nachuntersuchung 2,5 Monate später zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Symptomatik. Die Patientin hatte lediglich noch eine leichte Ataxie sowie Nackensteifigkeit. Kopfschmerzen und Hirnnervenlähmungen fanden sich nicht. Die CT eruierte eine Größenminderung der zerebellären Läsion. Die Patientin lehnte weitere Interventionen ab und zeigte auch 10 Monate nach der Operation keine neuen Symptome und Größenzunahme der Läsion in der CT. [70]

5.2.9 Studien in Kürze

In der Literatur findet sich nur eine Studie zum Outcome von Mutter und Kind bei mütterlicher VHL-Erkrankung. Grimbert et al. beschrieben 1999 die Ergebnisse ihrer Studie über 56 Schwangerschaften von 30 Frauen mit VHL-Syndrom. Dafür wurden Patientinnen aus dem französischen VHL-Register angeschrieben und nach ihrem Alter während der Schwangerschaft, nach dem Beginn von VHL-Symptomen, nach der Schwangerschaftsdauer und dem Geburtsgewicht des Kindes befragt. Außerdem wurden die Daten einer kleinen Studie von 9 Patientinnen des Necker Hospitals (Paris) ausgewertet und in die Studie integriert. Bei 10 der Patientinnen war das VHL-Syndrom schon vor der Schwangerschaft bekannt. Bei Beginn der Schwangerschaft hatten alle asymptomatische Läsionen. Eine Ausnahme bildete eine Frau mit symptomatischem Phäochromozytom. Es traten 4 Frühgeburten zwischen der 28. und 36. Woche auf. Typische VHL-Symptome traten bei nur drei der insgesamt 56 Schwangerschaften auf, verursacht durch ein zerebelläres Hämangiom, ein Phäochromozytom und ein Zystadenom des Pankreas. Alle 3 wurden operativ behandelt und erholten sich danach komplikationslos. Insgesamt gab es 54 gesunde Lebendgeburten. Eine Patientin brachte zwei Totgeburten mit Mikrozephalus zur Welt. Ein direkter Zusammenhang zum VHL-Syndrom der Mutter kann nicht nachgewiesen werden. Diese Studie

spricht für den meist unauffälligen Verlauf einer Schwangerschaft bei VHL-Syndrom. 5,4% der Patientinnen erlebten eine VHL-spezifische Morbidität. 96,4% aller Feten überlebten. 3 Fälle mit einer klinischen Verschlechterung erholten sich nach der Behandlung sehr gut. [94] Zusammenfassend kann also von einem eher benignen Verlauf der Erkrankung während der Schwangerschaft ausgegangen werden. Patientinnen mit einer Krankheitsexazerbation scheinen, bei regelmäßigem Screening, Frühdiagnose und schneller Therapie eine gute Prognose zu haben.

6 Sturge-Weber-Syndrom

Das Sturge-Weber-Syndrom ist eine angiomatöse Phakomatose, die Haut, Meningen und Choroidea betrifft. Erstmals wurde die Erkrankung 1860 durch Schirmer entdeckt. Benannt wurde sie dann aber nach W. Allen Sturge, der sie 1879 beschrieb. [99] Parkes Weber lieferte 1922 den ersten radiologischen Nachweis einer Atrophie und Verkalkung der zur Hautläsion kontralateralen Hirnhälfte. [106]

6.1 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten

6.1.1 Epidemiologie

Die Sturge-Weber-Krankheit ist sehr selten. Schätzungsweise beträgt ihre Prävalenz 2-4/100 000. Monosymptomatische Formen der Erkrankungen treten in einer Häufigkeit von 1:2000 bis 1:6000 auf, während das Vollbild mit der klassischen Trias nur 1:23000 ausmacht. [114,122] Die Inzidenz wird auf 1/6000-230000 Lebendgeburten geschätzt. [109] Bei der Geschlechterverteilung überwiegt leicht das männliche Geschlecht, allerdings lässt sich bei der geringen Anzahl Betroffener keine sichere Geschlechtsbevorzugung ausmachen. [114] Das Sturge-Weber-Syndrom kommt in allen ethnischen Gruppen vor. [115]

6.1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie ist noch nicht geklärt. Während einige Autoren von einer autosomal-dominanten Vererbung ausgehen, bezeichnen sie andere als angeboren, aber nicht vererbt. [112,113] Man geht von einer somatischen Mutation aus. [124] Meist tritt die Erkrankung spontan auf. Teilweise ist eine familiäre Häufung zu beobachten. Eine Erblichkeit der Erkrankung konnte aber noch nicht sicher nachgewiesen werden. [107,100] Es fanden sich lediglich vereinzelt Chromosomendefekte. [114] Das Vollbild der Erkrankung wurde bisher nur isoliert beobachtet. Bei den erblichen Verwandten fanden sich jedoch überzufällig häufig Auffälligkeiten wie vaskuläre Navi, Anfallsleiden und geistige Retardierung. [114] Diskutiert wurde auch eine rezessive Vererbung in Zusammenhang mit dem Chromosomen 3. [101] Ein wirklicher Gendefekt konnte aber bislang nicht gefunden werden. [117] Der genaue Pathomechanismus bleibt daher noch ungeklärt.

6.1.3 Pathogenese

Pathogenetisch liegt der Erkrankung wahrscheinlich eine gestörte Entwicklung der kortikalen Venendrainage zugrunde. Es findet eine mangelnde Differenzierung des embryonalen Gefäßplexus statt. [100] Dieser teilt sich im frühen Embryonalstadium in eine innere und in eine äußere Schicht.

Die innere Schicht versorgt Gehirn und Retina, die äußere die Meningen, die Choroidea und das Gesicht. [114] Histopathologisch bleiben Gefäßkonvolute aus dünnwandig erweiterten Kapillaren und Venen zurück. Diese sind in der Regel an der Gesichtshaut, v.a. im Versorgungsbereich des ersten Trigeminasastes, der Leptomeninx des ipsilateralen Okzipitallappens und an der Choroidea des Auges lokalisiert. [111,115] Über der rechten Hemisphäre sind die Läsionen seltener, meist auch nur auf den Okzipitallappen beschränkt. [114]

Auffallend ist, dass die intrakraniellen Gefäße meist sehr dünnwandig und abnormal innerviert sind. Sie zeigen beeinträchtigte Antworten auf Hypertensionen. Außerdem ist der Blutfluss in Angiomen reduziert, was zur venösen Stase mit chronischer Hypoxie oder auch zu Thrombosen führen kann. [122] Die Minderdurchblutung des an die leptomeningeale Angiomatose angrenzenden Kortex führt zum Zelluntergang mit Ödembildung, Fibrose, hyaliner Degeneration sowie zu einer kortikalen und subkortikalen Gliose mit Verkalkungen der weißen und grauen Substanz. [100,114] Die Kalkablagerungen bestehen aus Kalzium, Phosphat und Carbonat. [118] Bei einer ausgedehnten Erweiterung des Plexus des Subarachnoidalraums entsteht eine Hemiatrophie des angrenzenden Kortex und ein Hydrozephalus externus. Daraus ergeben sich Symptome wie fokale oder generalisierte Epilepsien. Ca. 85% der Patienten haben unilaterale Veränderungen. [104,115] Gelegentlich liegen weitere zerebrale Entwicklungsstörungen wie Mikro- oder Agyrie, Dysgenie des zerebellären Kortex oder Kapselzellhyperplasien des Ganglion trigeminale (Gasseri) vor. Im Bereich des Auges kann die Minderdurchblutung zu einer umschriebenen Retinaatrophie mit zystischer Degeneration und Gliaproliferation führen. Auch andere Organe wie die Lunge können betroffen sein. Hier findet sich dann eine interstitielle Myomatose. [100,114] Meist finden sich die Veränderungen in der Leptomeninx, selten auch im Plexus chorioideus, im Zerebellum und Rückenmark sowie in der Dura und Kalotte. [114]

6.1.4 Klinik

Die Erkrankung beginnt meist in der Kindheit und ist gekennzeichnet durch von Geburt an bestehende Angiome des Gesichts, seltener auch der Leptomeningen und kortikaler Bereiche. Typisch ist der blaurote („portweinrot“), oberflächlich unregelmäßige Nävus flammeus der Gesichtshaut, der bei Spateldruck eine Anämisierung zeigt. Seine Größe kann im 1. Lebensjahr noch überproportional zunehmen. Meist ist er zunächst flach und kann mit zunehmendem Lebensalter aus Blutgefäßen bestehende Papeln aufweisen. Überwiegend befindet er sich einseitig im Versorgungsbereich des ersten Trigeminasastes, oft am Oberlid. Er kann aber auch im Gebiet der anderen Trigeminasäste oder doppelseitig auftreten. [101,114] Die Ausdehnung kann variieren, von der Beschränkung auf Oberlid und Stirn bis hin zur Einnahme des gesamten Kopfes oder sogar

anderer Körperteile wie Rumpf und Extremitäten. Die Beine sind häufiger betroffen als die Arme. [114] Orbitagewebe, insbesondere das Oberlid, ist meist immer involviert. Selten überschreitet er die Mittellinie. [106,112] Der Befall des Augenlids zeigt den zerebralen Befall mit meningealen Angiomen an. [113,111] Typischerweise ist das intrakranielle Angiom ipsilateral dem Gesichtsnävus gelegen. Bei 15% der Patienten erscheint es bilateral. [116] Allerdings weist nur ein Drittel der Patienten mit fazialem Nävus auch eine leptomenigeale Angiomatose auf. [100]

Die neurologischen Symptome manifestieren sich bereits im Kindesalter. Die Kinder entwickeln oft therapieresistente Epilepsie mit einfachen fokalen oder komplex fokalen Anfällen. 2/3 der Patienten entwickeln eine Hemiparese mit Hypotrophie von Arm und Bein und eine halbseitige Sensibilitätsstörung kontralateral zur betroffenen Hirnhälfte. [106,112,117] Der Grund dafür findet sich in den gyralen Verkalkungen und angiomatösen Veränderungen, besonders in den posterioren Hirnregionen. [99]

72-80% der Patienten mit unilateralen und 93% der Patienten mit bilateralen Läsionen entwickeln epileptische Anfälle. [116] 75% der Patienten entwickeln die epileptischen Anfälle noch vor Ende des ersten Lebensjahres, was mit einer schlechten Prognose für die intellektuelle Entwicklung einher geht. Selten tritt eine Epilepsie noch nach dem 4. Lebensjahr auf. Sie kann auch das erste Krankheitsanzeichen sein, wenn der Gesichtsnävus fehlt. Häufig beobachtet man zu Beginn eher fokale Anfälle, meist auf der zum Gesichtsnävus kontralateralen Seite, die dann sekundär generalisieren und sich meist als tonisch-klonische Anfälle zeigen. Aber auch infantile Spasmen, myoklonische und atonische Anfälle kommen vor. Erwachsene zeigen meist eher komplexe Partialanfälle oder fokale Anfälle. Oft wird nachfolgend ein sogenanntes Toddsches Phänomen mit postiktaler Parese oder auch eine Aphasie beobachtet. Dieses persistiert oft länger als normalerweise nach generalisierten Anfällen typischen wenigen Stunden. Epileptische Stadien sind häufig. [103,104,114,116,118] Der Verlauf kann sehr variieren. Bei über 80% der Patienten sind die Krampfanfälle nur schlecht oder gar nicht einstellbar. [108] Andere sind auch ohne Medikation lange anfallsfrei. [116] Ein Grund hierfür könnten die akuten neuropathologischen Veränderungen aufgrund von kortikalen Mikroinfarkten sein. Schuld daran sind die voranschreitenden okklusiven Venenveränderungen. [115]

Bei 30% der Patienten kommt es zu migräneartigen Kopfschmerzen auf der Seite des Nävus. [100] Neurologische Defizite können schon in der Kindheit vorhanden sein oder auch erst im Erwachsenenalter auftreten. Kognitive Beeinträchtigungen können dabei ganz unterschiedliche Ausprägungen zeigen. Sie reichen von Aufmerksamkeitsdefiziten über Lernschwierigkeiten bis hin zu geistigen Retardierungen. Bei Erwachsenen werden Aggressionen und selbstzerstörendes Verhalten beobachtet. Depressionen treten v.a. bei leichterem kognitiver Einschränkung auf. Es wird

teilweise der frühe Beginn einer Demenz in der 5. oder 6. Lebensdekade beobachtet. Jedoch sind die Zusammenhänge hierfür noch nicht verstanden. [124] 60% der Betroffenen bleiben in ihrer intellektuellen Entwicklung zurück. [117] Besonders betroffen sind Patienten mit bilateralen Hemisphärenläsionen und generalisierten, therapierefraktären Anfällen vor dem 1. Lebensjahr. Nur 8% der von bilateralen Läsionen betroffenen Patienten zeigen eine normale geistige Entwicklung. Es zeigen sich Retardierungen der Persönlichkeitsentwicklung und Wesenveränderungen. Dies macht sich meist jedoch erst nach dem 2. Lebensjahr bemerkbar. Die frühkindliche Entwicklung verläuft fast immer zunächst normal. Patienten ohne oder nur mit fokalen Anfällen weisen meist eine normale intellektuelle Entwicklung auf. [112,109,114,116] Ob die geistige Retardierung auf das Anfallsleiden zurückgeführt werden kann oder eine direkte Erscheinung der Erkrankung ist, bleibt zu diskutieren. Teilweise findet sich ein Plexuspapillom im des Plexus choroideus. [113]

Auffallend sind auch hormonelle Veränderungen. So werden vermehrt Wachstumshormonmangel und zentraler Hypothyreodismus festgestellt. Die Ätiologie der Schilddrüsenunterfunktion ist hierbei allerdings noch nicht ausreichend geklärt. So steht auch die chronische Einnahme von Antikonvulsiva unter Verdacht, verantwortlich zu sein. [124]

Bei reiner Lokalisation der Angiome im Gesicht, entwickeln die Betroffenen keine neurologischen Symptome. Ist der 1. Trigeminusast nicht betroffen, so ist die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Beteiligung gering. [113,99] Daneben findet sich eine Gesichtasymmetrie. [100] Bedingt wird diese Deformität durch eine Hypervaskularisation der Haut, was zu einer Hypertrophie des Bindegewebes und des darunter liegenden Knochens führen kann. [106] Teilweise beobachtet man auch einen Mikrozephalus, meist bei bilateralem Auftreten von Verkalkungen. [118] Auch die Mund- und Nasopharyngealschleimhaut kann betroffen sein. Es zeigen sich Hypertrophien von Zunge, Gingiva und Alveolarfortsätzen, die Zahnung kann verzögert oder vorzeitig auftreten oder es entstehen abnorm große Zähne. [114,115]

Es treten bei ca. 1/3 der Patienten Angiome der Choroidea des Auges auf. Symptomatisch werden diese Patienten aber meist erst in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter oder bleiben klinisch vollkommen unauffällig. Die Augenveränderungen treten im Bezug zum Gesichtsnävus uni- oder homolateral auf. Die betroffene Iris macht meist keinen normalen Farbwechsel durch und bleibt oft blau. [103,114] Die Patienten leiden in den ersten Lebensjahren oft unter einer gleichseitigen Visusminderung, einem Buphthalmus, einer Amblyopie sowie aufgrund der Beteiligung des Okzipitallappens unter homonymer Hemianopsie. [100,113,114,116] Es kommt allmählich progredient oder auch schubförmig zu einer Gesichtsfeldeinengung. Manchmal entwickeln sich Lid- und Uvea-Hämatome oder es kommt zu Netzhautablösungen. [108] Die Retina selbst ist aber primär nicht geschädigt. [109] Es kann sich außerdem ein kongenitales Glaukom oder ein Kolobom

entwickeln. Das Glaukom entsteht zumeist in der ersten Lebensdekade, aber auch bei jungen Erwachsenen wurde es beschrieben. [116,119] Etwa 40 bis 50% der Patienten haben ophthalmologische Manifestationen. Diese treten von der Geburt an bis ca. zum 10. Lebensjahr auf. [114]

Bei voller Ausbildung der Erkrankung findet sich folgende Trias der Symptome: Naevus flammeus des Gesichts, Angiom der Leptomeninx und Angiom der Aderhaut mit begleitendem Glaukom. Meist ist das Syndrom aber unvollständig. [112] Es gibt bisymptomatische Formen, wie das okulokutane, neurokutane oder neurookuläre Angiom, und es existieren auch monosymptomatische Formen, wie das kutane, chorioidale und meningeale Angiom. [114] Dieser Sachverhalt erschwert die Diagnosestellung ungemein. Krankheitsmanifestationen ohne den typischen Nävus flammeus des Gesichts scheinen milder zu verlaufen. Die Anfälle sind weniger stark ausgeprägt und eine Hemiplegie tritt selten auf. [118] E. Steve Roach teilte das Sturge-Weber-Syndrom in drei Typen ein, wobei Typ 1 Gesichtsangiome und leptomeningeale Tumoren sowie oft ein Glaukom beinhaltet. Beim Typ 2 zeigt sich das Gesichtsangiom ohne intrazerebrale Veränderungen. Ein Glaukom kann auftreten. Typ 3 beinhaltet nur das leptomeningeale Angiom ohne Veränderungen des Gesichts. [115]

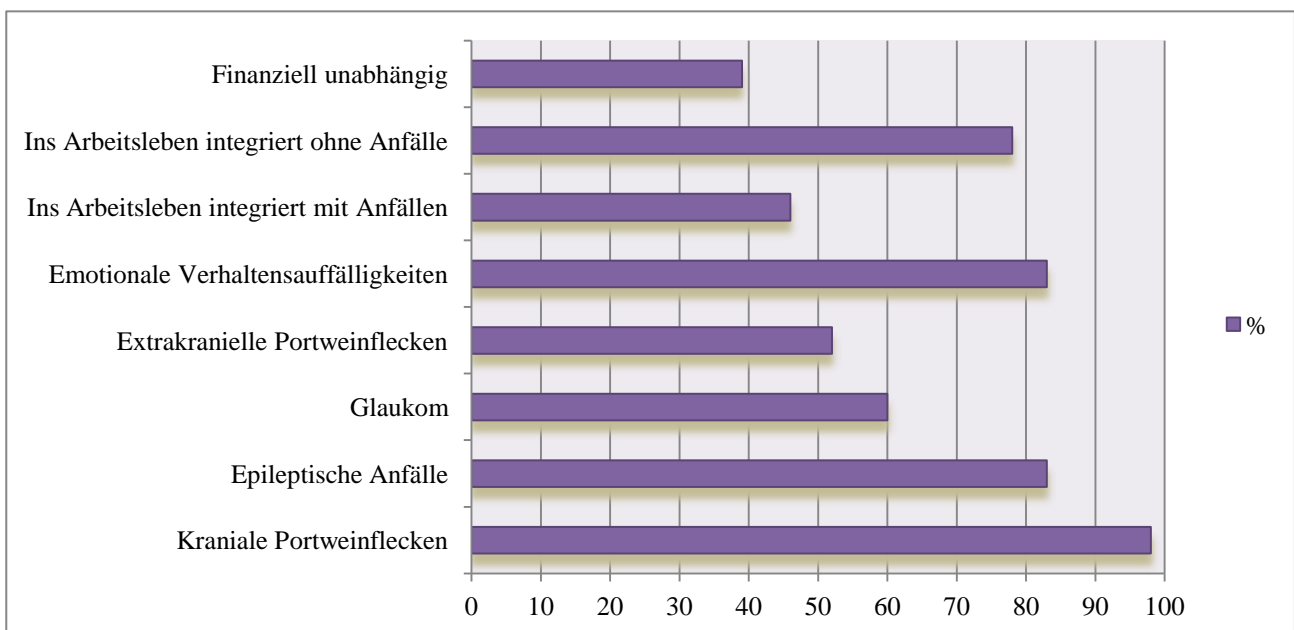


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung einzelner Merkmale bei 52 Sturge-Weber-Patienten

(nach Sujansky u. Conradi 1995):

modifiziert nach Berlitz P. Klinische Neurologie. Springer-Verlag Berlin. 1999: 1205-1206 [99]

Selten kann sich die Erkrankung auch spät manifestieren, dann eher mit epileptischen Anfällen. [100] Zu beachten ist außerdem, dass es beim Sturge-Weber-Syndrom auch zu viszerale Läsionen kommen kann. Sie sind in der Literatur sehr wenig beschrieben. Es wird berichtet, dass der

Genitaltrakt in 15 % der Fälle involviert ist. Dies äußert sich in Menometorrhagie aufgrund von Hämangiomen des Uterus sowie im schlimmsten Fall im Hämoperitoneum aufgrund von rupturierten Ovarialhämangiomen. Eine Transformation uteriner oder ovarieller Angiome zu Angiosarkomen ist nicht bekannt. Wenn auch noch die Hypophyse involviert ist, so spricht man vom adiposogenitalen Syndrom. Es geht mit Adipositas und Hirsutismus einher. [105,114] Selten können auch Schilddrüse, Herz, Lunge, Leber, Pankreas, Milz und Niere durch asymptotische oder zu Ischämien führende Angiodysplasien betroffen sein. [109] Durchblutungsstörungen des Gastrointestinaltraktes führen zu Kolongangrän und Hämatemesis. [114]

Auffällig sind auch Assoziationen mit anderen neurokutanen Syndromen. Alexander beschrieb 1972 ein kombiniertes Auftreten des Sturge-Weber-Syndroms mit der NF, dem VHL-Syndrom oder dem Adenoma sebaceum. Selten wird auch das gemeinsame Auftreten mit dem Klippel-Trenaunay-Syndrom beobachtet. Auch die tuberöse Sklerose und die Retinitis pigmentosa scheinen gehäuft mit dem Sturge-Weber-Syndrom gemeinsam aufzutreten. [114,118] Zu den Komplikationen des Sturge-Weber-Syndroms zählen kongenitales Glaukom, Subarachnoidalblutung und die schwierige medikamentöse Behandlung der Epilepsie. [111]

6.1.5 Laboranalytik

Laborchemisch finden sich keine Parameter, die beweisend für die bestehende Erkrankung sein könnten. Lediglich im Liquor findet sich manchmal eine leichte bis mäßige Erhöhung des Eiweißes. Die Ursache dafür ist unbekannt. Eventuell ist eine erhöhte Permeabilität der Bluthirnschranke verantwortlich. [118] Beim Befall und schon stattgefundener Schädigung innerer Organe können entsprechende Laborwerte einen Hinweis auf dessen Beteiligung geben. Zu bedenken ist außerdem ein Drug-Monitoring bei antiepileptischer Therapie.

6.1.6 Diagnostik

Schwer behandelbare epileptische Anfälle sowie ein vorhandener Nävus flammeus müssen an das Sturge-Weber-Syndrom denken lassen. Bei einem Drittel der Patienten findet sich eine Hemiparese mit Hypotrophie der betroffenen Extremität sowie eine homonyme Hemianopsie. Zu einer ophthalmologischen Untersuchung muss dringend geraten werden. Fundoskopisch lässt sich eine choroidale Angiomatose erkennen, dessen Farbe von grau und gelb bis dunkelrot variiert. Es sollte nach einem Choroidea-Angiom, Hemianopsie, Buphtalmus und einem Glaukom gesucht werden. [111] Zur Aufdeckung eines Choroideaangioms können die Fluoreszenzangiografie und in schweren Fällen bei starkem Größenwachstum die Sonografie nützlich sein. [114] Ist ein Choroidea-Angiom bekannt, sind regelmäßige augenärztliche Kontrolluntersuchungen zur Erfassung einer Netzhautablösung angezeigt. [109] Außerdem muss in regelmäßigen Abständen der

Augeninnendruck zum Glaukomausschluss gemessen werden. [116]

Bei rund 50% der Fälle findet sich ein charakteristischer Röntgenbefund. [110] Im Röntgenbild fallen neben einer Hemiatrophie des Schädels und Erweiterungen der gleichseitigen Stirn-, Mastoid- und Kieferhöhlen, kortikale und subkortikale Verkalkungen auf. Sie erscheinen als girlandenförmige, die Gyri und Sulci nachzeichnende Verschattungen. [100,114,118] Dieses gyriforme Streuverhalten wurde das erste Mal 1923 von Dimitri, nach dem die Erkrankung heute noch teilweise benannt wird, beschrieben. Zumeist ist die Okzipital- und Parietalregion betroffen, selten finden sich die Verkalkungen aber auch in der Temporal- und Frontalregion. [118] Die Verkalkungen der Gefäße zeigen eine Doppelkonturierung, die an Tramschienen erinnert und dadurch entsteht, dass die Verkalkungen in gegenüberliegenden Hirnwindungen tangential getroffen werden. [101,114] Allerdings kann dies erst nach dem 2. Lebensjahr gesehen werden. [116,102] Sie sind die häufigste radiologische Manifestation des Syndroms und können sich bei starker Ausprägung über eine Hemisphäre ausbreiten. 15% der Patienten zeigen auch bilaterale Veränderungen. [99,114] Die Verkalkungen entlang pialer Gefäße entstehen sekundär durch die venöse Stase und damit verbundene ischämisch-hypoxische Läsionen des Gehirns. [103] Außerdem kann man Kalottenverdickungen und Mittellinienverlagerungen der Falx cerebri beobachten. [114]

Im Computertomogramm zeigen sich desweiteren hemisphärale Atrophien und nach Kontrastmittelgabe auch das flächenhafte leptomeningeale Angiom. Mithilfe der CT sind die zerebralen Verkalkungen gut darstellbar. Bereits vor der Ausbildung von Verkalkungen lassen sich kernspintomographisch nach Kontrastmittelgabe bandförmige Kontrastierungen der Leptomeninx, ein hypertrophischer Plexus choroideus und bis in das Marklager reichende ektatische Venen darstellen. [100,114,112] Direkt abbilden lassen sich die venösen Malformationen mittels Angiografie, CT- und MR-Angiografie. Die konventionelle Angiografie zeigt eine gestörte Drainage oberflächlicher Venen sowie einen venösen Shunt mit vermehrter Drainage tiefer, dilatierter Venen. [103] Die klassische Angiografie wird heute allerdings nur noch selten durchgeführt. Sie kann in Vorbereitung auf eine Epilepsie-Operation oder bei atypischen Patienten durchgeführt werden. [116]

Am besten können die zerebralen Angiome jedoch mittels Kontrast-MRT oder MR-Angiografie gesehen werden. [117] Die MRT zeigt meist schon vor Auftreten von Verkalkungen das Angiom aus geschlängelten, kapillären und venösen Gefäßen, meist in den weichen Häuten über dem parietalen und okzipitalen Lobus. [112] Zur KM-Darstellung empfiehlt sich der Einsatz von Gadolinium. [115] Manchmal lassen sich hier auch erweiterte medulläre und subependymale Venen nachweisen. [103] Ungefähr 5% der Patienten haben zusätzlich andere Gefäßanomalien, wie venöse Angiome, arterielle Thrombosen, arteriovenöse Mißbildungen und Sinusanomalien. [114]

Die Szintigrafie kann erste Anhaltspunkte durch Mehranreicherung in erkrankten Arealen liefern. [114] Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der pathologischen Areale bieten PET und SPECT. Die PET deckt einen reduzierten Metabolismus in den dem Angiom angrenzenden Hirnarealen auf, während die SPECT eine reduzierte Perfusion zeigt. Allerdings ist zu beachten, dass es in der PET zu einem erhöhten Metabolismus kommt, wenn erst kürzlich ein Anfallsbeginn zu verzeichnen war. [116] Die EEG-Ableitung zeigt regionale Funktionsstörungen und spike-and-wave-Entladungen. Meist ist die Hintergrundaktivität einseitig über dem erkrankten Areal reduziert oder verlangsamt. Die Reaktionsbereitschaft auf Hyperventilation und optische Reizung ist reduziert. Eine Anfallsbereitschaft und Herdbefunde können festgestellt werden. Generalisierte pathologische Potenziale werden manchmal über der gesunden Hemisphäre deutlicher gesehen. Spezifische elektroenzephalografische Befunde gibt es aber nicht. Die EEG dient daher überwiegend der Verlaufskontrolle. [111,114]

6.1.7 Differentialdiagnose

Zu bedenken ist differentialdiagnostisch, dass nur bei 1-10% aller Patienten mit Nävus flammeus der Gesichtshaut ein Sturge-Weber-Syndrom vorliegt. [109] Isolierte vaskuläre Nävi des Gesichts sind vom Nävus des Sturge-Weber-Syndroms durch dessen typische Streuung zu unterscheiden. Schwierig wird die Diagnose allerdings bei einem mittig gelegenen linearen Nävus sebaceus, der mit geistiger Retardierung und epileptischen Anfällen einher geht und manchmal auch als Feuerstein-Syndrom bezeichnet wird. [118] Differentialdiagnostisch sind angiomatöse Veränderungen der Choroidea, andere Phakomatosen und isolierte arteriovenöse Angiome, die jedoch weniger zur Verkalkung neigen und tief in das Hirnparenchym hineinreichen, zu beachten. [100] Es ist immer an die Meningo-Angiomatose zu denken, bei der die parieto-okzipitale Region ausgespart ist und es keine fazialen und okulären Läsionen sowie kein Anfallsleiden gibt. Hier proliferieren meningeale Strukturen, welche das angrenzende Parenchym infiltrieren. [109]

6.1.8 Therapie

Die Therapie ist vor allem symptomatisch orientiert. Hauptziel in der Behandlung der Patienten ist die Kontrolle der epileptischen Anfälle. Oft gestaltet sich aber gerade dies sehr schwierig. Bei ungefähr 50% der Patienten kann eine vollständige medikamentöse Anfallskontrolle erreicht werden, bei weiteren 39% erreicht man eine teilweise Kontrolle. [116] Viele dieser Anfallsleiden sind unter den üblichen Methoden therapierefraktär, sodass nicht selten die Entfernung des hauptsächlich betroffenen Gebietes in Form einer Hemisphärektomie bzw. einer Hemidekortikation oder auch einer Lobektomie durchgeführt werden muss, um die Patienten anfallsfrei zu bekommen oder zumindest die Anfallshäufigkeit und -schwere zu mindern. [99] Eine weitere Möglichkeit ist

die Durchtrennung des Corpus callosum. [116] Diese Methoden eignen sich besonders gut bei zerebralen Läsionen, die unilateral vorkommen. Eine ausgedehnte zerebrale Angiomatose kann nicht ausreichend operativ behandelt werden. Die besten Erfolge dieser neurochirurgischen Therapie sieht man bei jungen Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt nur wenige neurologische Ausfälle zeigten. [111] Allerdings werden diese Eingriffe sehr kontrovers diskutiert. Vor allem zum Zeitpunkt der Operation, aber auch zur Auswahl der Patienten gibt es unterschiedliche Meinungen. Vollständig kann das abnorme Gewebe nie entfernt werden. Postoperativ erlebt man häufig ein Persistieren epileptischer Anfälle. Die oben genannten operativen Möglichkeiten sind nur bei Kleinkindern und Säuglingen ohne schwerwiegende postoperative Einschränkungen möglich. [114,116] Es werden Komplikationen, wie anhaltende Blutungen nach Hemispherekтомie, der häufige Einsatz von zusätzlichen Shuntoperationen und postoperative Hemiparesen beschrieben. Wenn möglich, sollte eine operative Therapie also vermieden werden. [118] Nur bei absolutem Versagen der Therapie kann einer Operation zugestimmt werden. Diese muss in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Außerdem sollte soviel gesundes Gewebe wie möglich belassen werden, auch unter dem Risiko einer weiteren folgenden Operation. [114,116]

Zur medikamentösen antiepileptischen Behandlung dieser Patienten gibt es bisher keine spezifischen Empfehlungen, ebenso nicht zu den migräneartigen Kopfschmerzen, unter denen die Patienten oft leiden. Der Einsatz von Carbamazepin soll gerade bei Partialanfällen gut geeignet sein. Beim Status epilepticus empfiehlt sich der Einsatz von intravenös verabreichtem Diazepam. Auch die rektale Gabe kann zur Statuskontrolle nützlich sein. [118] Wichtig ist es nach dem ersten fokalen Anfall einen Therapieplan zu erstellen. Für die chronische Anwendung wird oft Oxcarbazepin genutzt. Levetiracetam und Topiramate können alternativ eingesetzt werden. Während sich das Anfallsleiden in der Kindheit oft gut kontrollieren lässt, bildet gerade die Adoleszenz eine erneute Phase relativer Behandlungsinstabilität. Hier ist mit Verschlechterungen zu rechnen. [124]

Kopfschmerzen und Migräne können mit Standardmedikamenten oder auch mit präventiver Medikation in schweren Fällen behandelt werden. Präventiv eignen sich Topiramate, Valproat und Gabapentin, die sowohl Anfälle als auch Migräneattacken reduzieren. Der Einsatz von Triptanen scheint sicher zu sein. Die Patienten sollten bei der Anwendung jedoch trotzdem einem strengen Monitoring auf neurologische Veränderungen unterliegen. Individuelle Trigger der Migräne sind zu vermeiden. [124]

Gesichtsangiome werden vorzugsweise mit der Laserbehandlung entfernt, meist mit gutem kosmetischen Resultat. Hierzu eignet sich die Farbstofflasertherapie bei kutanen Hämangiomen und die photodynamische Therapie mit Verteporfin bei Chorioidea-Hämangiom. [111] Glaukome werden nach den üblichen Richtlinien medikamentös und chirurgisch behandelt. [103,114] Einige

Autoren empfehlen eine prophylaktische Gabe von niedrigdosiertem ASS aufgrund der Annahme, dass es bei der Erkrankung häufig zu progredienten intrazerebralen Venenthrombosen kommt. Kontrollierte Studien liegen allerdings nicht vor. [114]

6.2 Sturge-Weber-Syndrom und Schwangerschaft

6.2.1 Risiken in der Schwangerschaft

Während ein Teil der Patienten stark in seinen geistigen Fähigkeiten eingeschränkt ist, sind gerade Patienten mit mono- oder bisymptomatischen Formen der Erkrankung in der Lage, ein normales Leben mit Partnerschaften und Nachkommen zu führen. Daher spielt die Betreuung von Schwangerschaften eine große Rolle und stellt gleichzeitig die betreuenden Personen vor große Herausforderungen. Aufgrund der Rarität des Syndroms ist es unklar, ob sich die Häufigkeit von epileptischen Anfällen, Schlaganfällen oder schlaganfallähnlichen Episoden und Blutungen aus intrakraniellen Hämangiomen während der Schwangerschaft, der Geburt oder postpartum erhöht. Allerdings sollte mit einem erhöhten Risiko für diese Komplikationen gerechnet werden. Im Allgemeinen gelten die zerebralen venösen Malformationen als benigne während der Schwangerschaft. Sie können aber zu Blutungen bei der Geburt oder postpartum führen. Intrakranielle arteriovenöse und arterielle Hämangiome hingegen erscheinen gefährlicher aufgrund ihres erhöhten Druckes. Blutdruckfluktuationen und Valsalva-Manöver können zu Rupturen führen. Beim Sturge-Weber-Syndrom ist die leptomeningeale Angiomatose vorwiegend venös und tiefe arterielle Malformationen sind in der Regel nicht vorhanden. Jedoch existieren in der Literatur Fallberichte, bei denen es postpartum zu intraventrikulären Blutungen kam. [104]

Es muss auch mit einem verstärktem Auftreten epileptischer Anfälle gerechnet werden. Die genauen Gründe dafür sind nicht geklärt, aber es existieren Spekulationen über hormonelle und hämodynamische Veränderungen während der Schwangerschaft, die für die Anfallsexazerbationen verantwortlich seien. [104] Zu beachten ist die schwere medikamentöse Einstellbarkeit des epileptischen Anfallsleidens beim Sturge-Weber-Syndrom, welche im Rahmen einer Schwangerschaft ein zusätzliches Problem darstellt. Die genauen Effekte einer Schwangerschaft auf die Erkrankung sind noch nicht ausreichend geklärt. Die bisher definierten Risiken berechtigen aber zur Sorge und zum umfassenden Monitoring der Patientinnen.

Aber auch spezifische Krankheitsmanifestationen, wie orale Tumoren kommen vor. Thoma beschrieb 1952 einen besonderen Fall einer Patientin mit typischen Krankheitssymptomen wie Epilepsie und Gesichtsnävus. Diese Patientin entwickelte während ihrer ersten Schwangerschaft schmerzhafte Gingivatumoren, die zu Blutungen neigten und zu Anämien führten. Nach der Geburt zeigte sich keine Regression. Die Tumoren konnten erfolgreich extirpiert werden. Während der nun

folgenden Schwangerschaft einige Jahre später kam es zur akuten Exazerbation neuer, diesmal noch größerer Gingivatumoren, die eine starke Neigung zur schnellen Rezidivneigung nach Extirpation zeigten. Histologisch stellte sich die Diagnose kaverner Hämangiome. Schon zur damaligen Zeit stellte Thoma eine Verbindung zu hormonalen Einflüssen her. Eine eindeutige Festlegung der Gingivatumoren als Teil des Krankheitsgeschehens traf er jedoch noch nicht. [120] Spätere Beobachtungen aber beweisen einen Zusammenhang oraler Manifestationen mit dem Sturge-Weber-Syndrom. Diese werden in 38% der Fälle beobachtet und äußern sich in hämangiomatösen Veränderungen der Lippen, der Mucosa, der Gingiva, der Zunge und der Gaumenregion. Gingivale Hyperplasien, Makroglossie und Maxillahypertrophien werden beobachtet. [121] Daher ist es wichtig, auch auf intraorale Veränderungen während der Schwangerschaft zu achten und Zahnärzte sowie eventuell Mundkiefergesichtschirurgen in das Versorgungsmanagement einzubeziehen.

6.2.2 Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft

6.2.2.1 Betreuung der Mutter

Die Patientinnen sind regelmäßigen neurologischen Kontrolluntersuchungen zu unterziehen. Dabei ist vor allem auf Veränderungen, die sich im Rahmen einer Hirndrucksymptomatik entwickeln oder auch auf eine vermehrte Prädisposition für Krampfanfälle zu achten. Gleichzeitig sind regelmäßige Blutdruckkontrollen wegen der besonderen Gefahr intrakranieller Hämorrhagien dringend angeraten. Treten orale Veränderungen auf, sind Zahnärzte und eventuell MKG-Chirurgen einzubeziehen.

6.2.2.2 Pränataldiagnostik

In der Literatur finden sich keine konkreten Fallberichte einer präpartalen Diagnose des Sturge-Weber-Syndroms. Lediglich Entezami et al. beschrieben 1995 sonografisch gefundene unspezifische Symptome bei vorliegender Kombination eines Sturge-Weber-Syndroms und eines Klippel-Trenaunay-Syndroms. Bei diesem Kind konnte eine fetale Makrosomie und ein Hydramnion beobachtet werden. Differenzialdiagnosen, wie Gestationsdiabetes und Ösophagusatresie, wurden ausgeschlossen. Spezielle fetale Fehlbildungen der beiden Syndrome konnten nicht detektiert werden, sodass die Diagnose erst postpartal gestellt wurde. [123] Dieser Fall zeigt, dass unspezifische Symptome im Rahmen der Pränataldiagnostik möglich sind. Genaue Aussagen sind aber für gewöhnlich erst nach der Geburt möglich.

6.2.3 Therapieempfehlungen

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine einheitliche Einigung darüber, wie mit diesen Patienten während der Schwangerschaft, der Geburt und der postpartalen Periode verfahren werden

sollte. Die Effekte der Schwangerschaft auf diese Erkrankung sind noch nicht ausreichend geklärt. Man weiß heute nur, dass sich der subarachnoidale Plexus aufgrund erhöhter Druckverhältnisse während der Schwangerschaft stark vergrößern, den angrenzenden Kortex damit atrophieren lassen und so zu epileptischen Anfällen führen kann. [98] Ein interdisziplinäres Team aus Neurologen, Gynäkologen, Anästhesisten, Neurochirurgen und Radiologen ist unbedingt angeraten. Zu den Zentren, die sich speziell mit der Behandlung auch von Sturge-Weber-Patienten beschäftigen, gehört die Fachabteilung für Lasermedizin der Evangelischen Elisabeth Klinik Berlin. Über spezialisierte Epilepsiezentren und andere Hilfsmöglichkeiten informiert die Interessengemeinschaft Sturge-Weber-Syndrom e.V. über die Homepage www.sturge-weber.de.

6.2.3.1 Behandlung und Prophylaxe epileptischer Anfälle und Blutdruckkontrolle

Das wichtigste Ziel in der Behandlung ist die Kontrolle der epileptischen Anfälle. Dies spielt gerade während der Schwangerschaft eine herausragende Rolle. Gleichzeitig ist es aber aufgrund der hohen Therapieresistenz auch die schwierigste Aufgabe in der Behandlung dieser Patientinnen. Oft ist dazu die Verabreichung mehrerer Antikonvulsiva nötig. Eindeutige Empfehlungen zur medikamentösen Therapie existieren bisher nicht. Die Schwangere muss engmaschig unter neurologischer Kontrolle stehen und wenn möglich sollte eine enge Zusammenarbeit mit den Familienmitgliedern stattfinden. Auch andere Ätiologien für epileptische Anfälle, wie z. B. die Eklampsie oder intrakranielle Blutungen, müssen unbedingt ausgeschlossen werden. [98] Gleichzeitig sind Kontraindikationen und Nebenwirkungen einer antiepileptischen Therapie, besonders im Hinblick auf die Schwangerschaft, immer zu bedenken.

Die Behandlung eines gestationsbedingten Bluthochdrucks hat eine besondere Relevanz. Aufgrund der Gefahr der Ruptur, v.a. von arteriellen Hämangiomen, sollten vor allem Blutdruckfluktuationen sowie Valsalva-Manöver vermieden werden. Beim Sturge-Weber-Syndrom ist die leptomeningeale Angiomatose meist venös. Blutungen während der Geburt und postpartum treten hier relativ selten auf, sind aber möglich. [98] Lawrence A. Dolkart & Mulki Bhat stellten dazu einen Fall einer 24-jährigen Patientin vor, bei der aufgrund zunehmender nicht-kontrollierbarer epileptischer Anfälle eine Sectio in der 39. SSW vorgenommen wurde. Nach einem anfänglichen komplikationslosen postoperativen Verlauf, während dem die Patientin noch zur Aufrechterhaltung der Anfallsfreiheit Phenobarbital und Phenytoin erhielt, erlitt die sie am vierten postpartalen Tag aufgrund einer intraventrikulären Blutung einer leptomeningealen Angiomatose schwere epileptische Episoden mit persistierender Aphasie und Benommenheit. Sie sprach auf hohe Dosen von Phenobarbital, Phenytoin, Lorazepam und Gabapentin nicht an. Erst 2 Monate nach der Geburt konnte ihr Zustand stabilisiert werden. [104] An ein erhöhtes Blutungsrisiko der Angiome muss also gedacht werden.

6.2.3.2 Geburtshilfliches Management

6.2.3.2.1 Geburtsmodus

Die Frage der Geburtsmethode ist ebenfalls zu klären. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist keine sichere Geburtsmethode bekannt. Allerdings ist angesichts des bestehenden Risikos von Blutungen und Anfällen bei einer Spontangeburt eine geplante Sectio cesarea immer in Erwägung zu ziehen. Gleichzeitig kann hierbei eine neurochirurgische Unterstützung bei vaskulären Komplikationen garantiert werden. [98] Bei bekannten intrazerebralen Läsionen sollte immer eine Schnittgeburt vorgezogen werden, da während einer Vaginalgeburt das Risiko für intrakranielle Druckerhöhungen und damit vaskulärer Rupturen steigt. [122]

6.2.3.2.2 Wahl des Anästhesieverfahrens

Die Wahl des Anästhesieverfahrens kann ein schwieriges Unterfangen sein, bei dem es mehrere Risiken abzuwägen gilt. Tadrous et al. beschrieben dazu 2011 den Einsatz einer fehlgeschlagenen Epidural- und dann folgend erfolgreich durchgeführten Spinalanästhesie. Ihre Patientin mit bekanntem Sturge-Weber-Syndrom entwickelte nach zunächst unauffällig verlaufender Schwangerschaft in der 41. SSW akut ein linksseitiges Zerebralödem bei rechts gelegener parieto-okzipitaler Läsion. Die Patientin zeigte Symptome, wie unilaterale Schwäche, Aphasie, Verschwommensehen und Verwirrtheit. Mehrere Risiken für die einzelnen Anästhesieverfahren wurden besprochen. Die Allgemeinanästhesie wurde letztendlich von den Autoren abgelehnt. Man scheute die hämodynamischen Veränderungen, die mit einer Laryngoskopie einhergehen können. Außerdem wurden in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen die Allgemeinanästhesie einen stimulierenden Effekt auf die epileptische Aktivität mit gleichzeitiger erhöhter Mortalität hatte. Dieses Risiko wollte man angesichts der schlechten neurologischen Situation der Patientin nicht eingehen. Man entschied sich für die Epiduralanästhesie, da man eine spinale Punktion wegen der Gefahr einer zerebralen Herniation bei vorliegendem Hirnödem scheute. Bei massiven intrakraniellen Blutungen oder Rückenmarkshämangiomen sollten alle Regionalverfahren allerdings vermieden werden. Nachdem die Epiduralanästhesie fehlschlug, konnte eine Spinalanästhesie trotzdem erfolgreich durchgeführt werden. Mutter und Kind erholten sich postpartal gut.

Weitere Empfehlungen der Autoren waren der Schutz vor einer intrakraniellen Thrombose durch ausreichende Hydratation, die Regulierung des Blutdrucks und die Verhinderung von Schlafentzug und Elektrolytentgleisungen sowie die Anwendung von anästhetischen Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle senken. [122] Dies ist der einzige in der Literatur beschriebene Fall eines anästhetischen Managements für eine Sectio cesarea bei Sturge-Weber-Syndrom. Weitere

Erfahrungsberichte müssen in jedem Fall folgen, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. Trotzdem verdeutlicht dieser Fall die Schwierigkeit einer durchzuführenden Anästhesie und die damit einhergehenden Überlegungen, die sich am besten in multidisziplinärer Zusammenarbeit mit Neurologen, Neurochirurgen, Gynäkologen und Anästhesisten diskutieren lassen. Die bildgebende Diagnostik mit Expertenwissen sowie Neonatologen können ebenfalls zur Entscheidungsfindung beitragen.

6.2.4 Nachsorge

Die Patientinnen sollten auch bei gut beherrschbarer antiepileptischer Therapie unter regelmäßiger neurologischer Kontrolle stehen. Desweiteren ist eine regelmäßige augenärztliche Vorstellung vonnöten, um frühzeitig Komplikationen aufzudecken.

Selbsthilfegruppen: Interessengemeinschaft Sturge-Weber-Syndrom e.V., c/o Ulrike
Anders-Kokegei, Holzwickeder Str. 101a, 44309 Dortmund,
Tel.: 0231/722 59 54, Fax: 0231/200 94 12, Internet:
www.sturge-weber.de

Bundesverband Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V.
www.angiodyplasie.de

6.2.5 Wochenbett und Stillen

Es gibt keine Einschränkungen im Hinblick auf das Stillen.

6.2.6 Prävention und genetische Beratung

Eine Prävention hinsichtlich der Erkrankung sowie der Verschlechterung der Symptomatik ist zurzeit nicht möglich.

6.2.7 Prognose

Die Prognose der Erkrankung ist abhängig vom Ausmaß und der Lokalisation der Minderdurchblutung des angrenzenden Kortex der zerebralen Läsionen und von der Größe der okulären Läsionen. [117] Eine eher schlechte Prognose haben Patienten mit einer ausgedehnten unilateralen oder einer bilateralen Läsion. Meist beobachtet man hier eine zunehmende klinische Verschlechterung und frühzeitigen Tod. Der Verlauf ist milder bei kleineren Läsionen, meist in der Okzipitalregion. Meist ist der Anfallsbeginn dann erst später und die Anfälle können besser kontrolliert werden. Auch die geistigen Fähigkeiten sind weniger eingeschränkt und es gibt lange Remissionen der Symptomatik. [118] Je früher sich vaskuläre Komplikationen einstellen, um so eher ist die intellektuelle und auch motorische Entwicklung gestört. Auch eine schwere therapieresistente Epilepsie, wie sie beim Sturge-Weber-Syndrom oft gesehen wird, kann zu

schwerwiegenden Beeinträchtigungen des Kindes führen. [100] Patienten, die bereits im ersten Lebensjahr zerebrale Krampfanfälle entwickeln, sind zumeist nicht ohne Hilfe lebensfähig. Sie sind in der Mehrheit nicht berufstätig oder verheiratet. [108,116] Bei späterer Manifestation ist die Prognose hinsichtlich der geistigen Entwicklung günstiger. Sie können auch ein höheres Lebensalter erreichen und prinzipiell ein normales Leben führen. Die Prognose während einer Schwangerschaft ist schwer einzuschätzen. Zu wenige Fälle sind bisher bekannt, um sichere Aussagen hinsichtlich Verlauf und Therapieoptionen zu treffen. Trotz beschriebener komplikationsloser Fälle bleibt das Risiko der Verschlechterung der Erkrankung.

6.2.8 Kasuistik

Giovanni Zanconato et. al berichten 2008 über eine 42-jährige Patientin in der 24. SSW, die sich aufgrund einer Schwangerschaftshypertonie vorstellte. Auffällig war ein seit der Geburt bestehender Nävus flammeus auf ihrer rechten Stirn und anamnestisch seit dem 6. Lebensjahr auftretende epileptische Anfälle. Seit dem 18. Lebensjahr war die Patientin unter fortgeführter medikamentöser Behandlung anfallsfrei. Im Alter von 35 Jahren offenbarte eine CT des Schädels abnormale Kalzifikationen des rechten okzipito-temporalen Kortex und eine zusätzliche MRT zeigte eine leptomenigeale Angiomatose des rechten Okzipitallappens. Das Sturge-Weber-Syndrom wurde diagnostiziert und die Patientin erhielt eine Beratung über das potenzielle Risiko von Blutungen aus den zerebralvenösen Malformationen im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft. Die Schwangerschaft verlief aber komplikationslos unter einer weitergeführten Behandlung mit Barbexaclone. Die mittelgradige Schwangerschaftshypertonie, die die Patientin in der 24. Woche entwickelte, konnte gut mit einem low-dose-Regime aus Methyldopa und Nifedipin kontrolliert werden. Um die intrakranielle Situation abschätzen zu können, wurde in der 32. SSW eine Kontrast-MRT durchgeführt. Es wurde eine Sectio cesarea für die 37. vollendete SSW geplant und bis dahin wurde die Schwangerschaft streng monitorisch überwacht. Ein gesundes, 2760g schweres Mädchen wurde geboren und am sechsten postoperativen Tag konnte die Patientin entlassen werden. Zu diesem Zeitpunkt stillte die Patientin schon voll, blieb allerdings beeinträchtigt von einem persistierenden Bluthochdruck. [98]

6.2.9 Studien in Kürze

Momentan lassen sich in der Literatur aufgrund zu geringer Fallzahlen noch keine Studien zum betreffenden Thema finden.

7 Neurofibromatose

Erste Beschreibungen der Erkrankung stammen von Akenside (1763), Tilesius (1793) und Smith (1849). 1882 wurde die NF durch Friedrich Daniel von Recklinghausen als hereditäre, polysymptomatische, neuroektodermale Systemerkrankung definiert. [159,184] Sie bietet ein sehr variables klinisches Bild mit Hauttumoren und -hyperpigmentierungen (sogenannte Café-au-lait-Flecken), Tumoren des Nervensystems, Knochenveränderungen und zentralen Störungen. Die Erkrankung verläuft schubweise. Es werden mehrere Typen der Erkrankung unterschieden. [125]

7.1 Klassifikation

Hauptsächlich unterscheidet man den peripheren (NF-1) und den zentralen Typ (NF-2). Desweiteren wurden 1982 von Riccardi weitere Varianten beschrieben. Er teilte die Erkrankung in sieben verschiedenen Typen ein und schaffte zusätzlich eine 8. Kategorie für kombinierte Krankheitsmanifestationen. [159] Nach dem peripheren und zentralen Typ unterschied Riccardi noch die gemischte periphere und zentrale NF (NF-3), die NF-Variante (NF-4), die segmentale NF (NF-5), nur Café-au-lait-Flecken (NF-6), die spätmanifeste NF (NF-7) und weitere nicht klassifizierbare NF-Formen. Diese 6 zusätzlichen Typen machen weniger als 1% der NF-Fälle aus. [149,157] Die Klassifikation wurde nicht weitläufig akzeptiert. Heute geht man eher von 4 Typen aus, wobei die letzten beiden extrem selten auftreten, sodass in der folgenden Arbeit nur auf die NF1 und NF2 genauer eingegangen werden soll. Trotzdem wird die segmentale Neurofibromatose (Typ 3) und der Typ 4 mit multiplen Café-au-lait-Flecken erwähnt.

7.2 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten der NF Typ 1

7.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Neurofibromatose Typ 1 beträgt 1/3000 Einwohner, die Inzidenz liegt bei 30/100000. [154] Die NF1 ist mit 90% aller Fälle der häufigste Typ. [159] Meist manifestiert sich die periphere Form innerhalb der ersten 5 Lebensjahre. [125] Die Inzidenz der Erkrankung während der Schwangerschaft ist viel geringer und wird mit 1/5000 bis 1/18500 angegeben. [148]

7.2.2 Ätiologie

Die NF wird autosomal dominant vererbt. Es finden sich zahlreiche sporadische Fälle, was auf eine hohe Rate von Spontanmutationen hinweist. [141] Man geht von ca. 50% der Fälle aus. [149] Hierbei tritt die genetisch festgelegte Form des Typ 1 bei Männern und Frauen gleichmäßig auf, während die durch Neumutation entstandene Erkrankungen bevorzugt das männliche Geschlecht betrifft. Peripherer und zentraler Typ der NF stellen geno- und phänotypisch eigenständige Formen

dar. Beim Typ 1 ist der Gendefekt auf dem langen Arm des Chromosoms 17 lokalisiert (17q11.2). Das defekte Genprodukt ist das Neurofibromin. Es wird überwiegend im Gehirn und in peripheren Nerven exprimiert. Es spielt eine Rolle bei der zellulären Tumorsuppression. [125] Neurofibromin gehört zur Familie der GAPs, der guanidine triphosphatase-activating proteins. Diese aktivieren das Protoonkogen Ras, welches beteiligt ist an der Zellproliferation, -differenzierung und Tumorentstehung. [156] Aufgrund der Größe des NF1-Gens sind bereits über 100 verschiedene Mutationen, die zu einem Defekt führen, bekannt. Außerdem wurden auch Individuen beschrieben, bei denen sich ein gonadales Mosaik zeigte. Die Patienten hatten also selbst keine Symptome, aber ihre Nachkommen waren betroffen. Die Art der Mutation spielt eine Rolle für den Schweregrad der Erkrankung. Es existieren Mutationen, die die Genfunktion zwar einschränken, aber nicht völlig ausschalten, sodass mildere Symptome resultieren. Wiederum treten „Frame shift-“ oder „Nonsense“-Mutationen auf, die beispielsweise ein Stopcodon verursachen und damit zum Abbruch der Proteinproduktion führen, was dann schwere Symptome zur Folge hat. [156]

7.2.3 Pathogenese

Die Penetranz der NF beträgt 100%, die Expression der Erkrankung kann sehr variabel ausfallen. [149] Manchmal ist sie so schwach, dass Merkmalsträger wegen Symptomarmut übersehen werden. Entscheidende Charakteristika der Erkrankung sind die plexiformen Neurofibrome der Nervenwurzeln und peripheren Nerven. Sie wachsen infiltrierend in das Peri- und Epineurium. [125] Sie bestehen aus Schwann'schen Zellen und Fibroblasten, aber beinhalten auch Mast- und Endothelzellen. [154,156] In 4% der Fälle entarten sie zu malignen Neurofibrosarkomen. [125] Außerdem finden sich zahlreiche subkutan gelegene Neurofibrome und Fibrome, die nur eine geringe Wachstumstendenz zeigen. [154] Maligne Tumoren, wie das Neuroblastom, der Wilms-Tumor, das Phäochromozytom, das Schilddrüsenkarzinom, Meningeome, Astrozytome, Ependymome, Hamartome und die chronisch lymphatische Leukämie treten häufiger als in der Normalbevölkerung auf. [125,154] Oft zeigen sich abnormale gyrale Formationen und Veränderungen in der kortikalen Architektur der Patienten, was Lerndefizite eventuell erklärt. Im zerebralen Cortex werden außerdem häufig Gliaknoten gefunden, welchen die erhöhte Anfallsprädisposition der NF1-Patienten zugeschrieben wird. [157]

In der Literatur finden sich unterschiedliche Auffassungen über die kausalen Zusammenhänge dieser Erkrankung. Bielschowsky ging von einer fehlerhaften Gliotisation aus. Adrian & Freund wiesen Beziehungen zum endokrinen System nach. [127] Auffällig ist das Auftreten erster Symptome der Erkrankung während der Pubertät und der Gravidität. Hierfür wird ein hormoneller Faktor verantwortlich gemacht. Gleichzeitig wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten

erster kutaner Knoten und infektiösen sowie allergischen Erkrankungen von Freyter beobachtet. Pubertät und besonders die Gravidität scheinen als unspezifische Reize durch Umstellung des neurovegetativen Systems in ähnlicher Weise, wie der Infektionsreiz, das Auftreten des Morbus Recklinghausen zu bedingen. [126] Inwiefern Wachstumsfaktoren sowie angioaktive Faktoren bei der Pathogenese eine Rolle spielen, ist noch nicht ausreichend geklärt. [179]

7.2.4 Klinik

Typisch für die Neurofibromatose Typ 1 sind die Café-au-lait-Flecken. Diese sind oft die erste Manifestation der Erkrankung und meist schon bei der Geburt oder kurz darauf nachweisbar. Danach nimmt ihre Anzahl und Größe in den folgenden Lebensjahren zu. [159] CAL kommen allerdings auch bei Gesunden vor, sodass ihre Anzahl für die Diagnostik entscheidend ist. Inguinal und axillär finden sich oft sommersprossenartige Pigmentierungen, die sogenannte Sprenkelung. Diese findet sich selten auch im Nackenbereich oder bei Frauen unterhalb der Brust. [159] Im weiteren Krankheitsverlauf treten in der Haut entlang peripherer Nerven knötchenartige Verdickungen, sogenannte Neurofibrome, auf. [125] Diese sind weich und meist nicht schmerzhaft, können aber einen Juckreiz verursachen. [159] Manchmal kommt es vor, dass die Haut an hyperpigmentierten Stellen in großen Falten herab hängt („Lappenelephantitis“). [125] Von den Neurofibromen der Haut sind die plexiformen Neurofibrome zu unterscheiden. Sie treten als diffuse Schwellungen auf, die meist, unter Einbeziehung eines oder mehrerer Nervenstämme, größere Körperregionen betreffen. Oft zeigt sich gleichzeitig eine Hypertrophie der darüberliegenden Haut und des darunterliegenden Knochens, was starke Deformitäten bedingen kann. [159] Insbesondere plexiforme Tumore des Gesichts, des Kopfes, des Nackens oder solche mit einem sehr frühen Auftreten vor dem 10. Lebensjahr gelten, aufgrund ihrer schwierigen chirurgischen Therapie, als prognostisch ungünstig. [156] Die Patienten wirken durch die dermalen Veränderungen meist älter. [161,162]

Neurinome können auch an Hirnnerven oder im Rückenmark vorliegen und dann zu neurologischen Ausfallerscheinungen führen. Zumeist sind die dorsalen spinalen Nervenwurzeln befallen. [157] Querschnittslähmungen treten auf. Manchmal leiden die Patienten unter Schmerzen, Sensibilitätsstörungen und peripheren Paresen. [125] Es werden Sehstörungen, Hörstörungen, Doppelbilder, Gesichtslähmungen und Polyneuropathie beobachtet. Teilweise ist die Erkrankung mit einer Syringomyelie vergesellschaftet. [149,154] 5-10% der Patienten entwickeln auch intrakranielle Tumore, die einen großen Teil von Morbidität und Mortalität der Erkrankung bedingen. [164] Neben den kutanen Knoten und Neurofibromen des Nervensystems können diese Läsionen auch in viszerale Organen, wie Magen-Darm-Trakt, Prostata, Harnblase, Hoden, Uterus

und Zervix auftreten und dort zu entsprechenden Funktionsausfällen und Obstruktionen führen. [126] Diagnostisch wegweisend sind oft die in über 90% der Fälle zu findenden, pigmentierten, melanozytären Iris-Hamartome, die sogenannten Lisch-Knötchen. [154,159] Sie verursachen keinerlei Symptome, können aber ein wichtiges Kennzeichen der Erkrankung sein. [156] Ihr Auftreten hängt allerdings vom Alter des Patienten ab. Sie entstehen mit zunehmendem Lebensalter, sodass ein Fehlen in der Kindheit die Diagnose nicht ausschließt. Für gewöhnlich treten sie bilateral auf. [155] Selten zeigen betroffene Kinder auch retinale Hamartome, die meist aber asymptomatisch sind. [156]

In 5% der Fälle transformieren die Neurofibrome zu malignen Tumoren, wie beispielsweise Sarkome. [149] Besonders die ebenfalls für die Erkrankung charakteristischen plexiformen Neurofibrome sind anfällig für die maligne Transformation. [155] Die Patienten haben insgesamt ein erhöhtes Malignitätsrisiko. Wilms-Tumor, myeloische Leukämie, Rhabdomyosarkom, Phäochromozytom, Magen- und Mammakarzinom treten vermehrt auf. [149] Maligne Tumoren gelten als die Haupttodesursache bei NF-1-Patienten. Außerdem scheint das Manifestationsalter reduziert zu sein. Maligne Neoplasien finden sich häufiger bei Patienten unter 40 Jahren. [164] Weitere assoziierte Tumoren sind Meningeome des Rückenmarks, Angiome, Hamartome, Ganglioneurom, Glomustumor, Astrozytome in Hypothalamus, Hirnstamm und Zerebellum sowie Ependymome, Medulloblastome, Akustikusneurinome und selten intrakranielle Schwannome des 5. Hirnnerven. [149,155,159] 15% der Betroffenen entwickeln in der Kindheit oder im Jugendalter Optikusgliome. Dies sind pilozytische Astrozytome und entspringen dem N. Opticus oder dem Chiasma opticum. Auffallend ist, dass diese Optikusgliome weniger aggressiv zu sein scheinen, als bei Patienten ohne NF. Symptomatisch auffällig werden sie meist durch progressiven Sehverlust, seltener durch Schmerz Exophtalmus oder hormonelle Dysregulation. Wichtig zu erwähnen ist außerdem das häufig assoziierte Auftreten einer frühzeitig einsetzenden Pubertät mit diesen Tumoren, allerdings wurde dies auch bei NF1-Patienten ohne Optikusgliome beobachtet. [154,156] Es besteht eine erhöhte Bereitschaft zur Entwicklung von epileptischen Anfällen. Die genauen Ursachen hierfür sind noch nicht geklärt. [159] In 40% der Fälle finden sich Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten, bei einem kleineren Teil der Patienten besteht eine Oligophrenie. Die meisten Patienten haben einen IQ innerhalb des niedrig normalen Bereichs. [129,156,157] Der Entwicklungsrückstand der betroffenen Kinder zeigt sich in motorischen Funktionen, Teilleistungsstörungen, Minderbegabung, Gleichgewichtsstörungen und man findet häufig eine allgemeine Muskelhypotonie. [158] Ein Makrozephalus (15-45%), ventrikuläre Dilatationen sowie ein Verschlusshydrozephalus infolge Äquaduktstenose kann ebenfalls vorkommen. [136,154,155,157]

In ca. 15-20% der Fälle entstehen Störungen im Knochensystem im Sinne von Entkalkungen. Es treten Knochenabnormalitäten und Pseudoarthrose sowie Beeinträchtigungen der physiologischen Entwicklung, klinisch zu erkennen an Verbiegungen, auf. [136,181] Oft findet man pathologische Frakturen aufgrund von Knochenzysten, Knochendefekte am Schädel, Pubertas praecox, erweiterte Vertebralforamina und Meningozelen. Schädelabnormalitäten, wie ein fehlender Sphenoidalfügel, eine erweiterte Sella turcica und Zysten der mittleren Fossa cranialis werden beobachtet. [149,155] Tritt eine Dysplasie des Keilbeins auf, kann dies zu einem pulsierendem Exophthalmus führen. [125] Ungefähr 2% der Patienten leiden an einer Skoliose, was kardiopulmonare Einschränkungen bedingen kann. [184] Kurzwüchsigkeit wird ebenfalls beobachtet. [155] Die Ursachen hierfür sind noch nicht ausreichend geklärt. Während einige Autoren von einer Dysfunktion trophischer Nerven ausgehen, glauben andere an neuroendokrine oder dysontogenetische Störungen. [181]

Auch endokrine Funktionsstörungen, wie Akromegalie, Morbus Addison, Hyperparathyreodismus und Gynäkomastie wurden beschrieben. [130] Außerdem fällt eine erhöhte Inzidenz von vaskulären Erkrankungen, wie Hypertonie, Vaskulopathie und kongenitale Herzerkrankungen sowie auch Herzerkrankungen im Rahmen vaskulärer Veränderungen auf. [182] Sie entstehen durch generalisierte Gefäßveränderungen im Rahmen der Grunderkrankheit. Oft wird hierbei eine renovaskuläre Beteiligung nachgewiesen. Zur Pathogenese gibt es unterschiedliche Auffassungen. Man unterscheidet grundsätzlich zwei Kategorien: zum einen die Adventitianeurofibrome der Aorta und der großen Gefäße, die zu Stenosen und Aneurymen führen und zum anderen die NF der kleinen Gefäße. [172] Bourke et al. beschreiben in diesem Zusammenhang „eine ungewöhnliche endotheliale Proliferation der Intima mit einer Atrophie der Media und der elastischen Fasern der Arteriolen“ (Bourke & Gatenby, 1971, zitiert nach Swapp & Main, 1973). [129] Reubi diskutierte vaskuläre Veränderungen überwiegend der kleineren Arterien und Arteriolen, welche v.a. die Nieren, die endokrinen Drüsen, das Herz und den Gastrointestinaltrakt betreffen. Er unterschied dabei eine rein intimale Form, eine intimale aneurysmatische Form und eine periarterielle noduläre Form. [129,170] Ursächlich für diese Veränderungen sind Proliferationen der Schwann'schen Zellen in der Arterienwand und sekundäre degenerative Veränderungen. [175] Schließen die Gefäßveränderungen die Nierenarterien mit ein, so kommt es zu Stenosen, Aneurysmenbildungen und Abnormalitäten der intrarenalen Parenchymarterien. Diese bedingen Ischämie und Fibrose. [172] Es finden sich auch extra- und intrakranielle Gefäßstenosen und Aneurysmen. [149]

Die vaskulären Veränderungen können zu akuten oder langsam fortschreitenden zerebrovaskulären Ereignissen führen. [155] Am häufigsten beobachtet man das Moyamoya-Syndrom, das bei Kindern zu Infarkten und bei Erwachsenen zu Hirnblutungen führt. [156] Eine arterielle Hypertension wird bei ca. 1% der NF-Patienten, meist in der Adoleszenz, beobachtet. Ursächlich hierfür sind zumeist

Nierenarterienstenosen und Aortenisthmusstenosen. Phäochromozytome können ebenfalls verantwortlich sein. Diese treten aber vermehrt erst nach dem 18. Lebensjahr auf. [157,172] Eine Ursache für das häufige Vorkommen von Phäochromozytomen bei NF könnten die gemeinsamen embryonalen Wurzeln aus der Neuralleiste beider Erkrankungen sein. [170,178]

Neurofibromatose Typ 1

dermale Veränderungen	nervale Veränderungen	maligne Veränderungen	neurologische Komplikationen	Sonstiges
<ul style="list-style-type: none"> • CAL • Sprengelung • Neurofibrome • Lappenelephantitis • plexiforme Neurofibrome 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurinome an Hirnnerven und RM • Schmerzen • Sensibilitätsstörungen • periphere Paresen • Querschnittslähmungen • Seh- u. Hörstörungen • PNP • intrakranielle Tumoren • retinale Hamartome • Optikusgliome 	<ul style="list-style-type: none"> • Wilms-Tumor • myeloische Leukämie • Rhabdomyosarkom • Phäochromozytom • Magen- und Mamma-Ca 	<ul style="list-style-type: none"> • epileptische Anfälle • Lernstörungen • Verhaltensauffälligkeiten • Makro- und Hydrozephalus • Muskelhypotonie 	<ul style="list-style-type: none"> • frühzeitige Pubertät • Knochenabnormalitäten • Pseudarthrose • Skoliose • Hypertonie • Gefäßstenosen • Aneurysmen • Moyamoya-Syndrom • Lisch-Knötchen

Abbildung 7: Symptomkomplex der Neurofibromatose Typ 1

7.2.5 Laboranalytik

Im Falle eines Bluthochdrucks sollten folgende Laborwerte routinemäßig bei diesen Patienten untersucht werden, um zwischen primärer arterieller Hypertension, renaler Hypertension, einem Phäochromozytom oder einem Hyperthyreoidismus zu unterscheiden: Plasmarenin, 24h-Katecholamine im Urin, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure, Aldosteron, Angiotensin, Trijodthyronin und Thyroxin. [138] Weiterhin ist das endokrine System auch in Hinsicht auf Akromegalie, Morbus Addison und Hyperparathyreoidismus zu untersuchen. [161,163]

7.2.6 Diagnostik

Die Diagnose wird v.a. klinisch gestellt. Bei Unsicherheit aufgrund geringer Merkmalsausprägung oder zur Pränataldiagnostik können Molekularanalysen verwendet werden. [155] Die genetische Testung kann sich allerdings schwierig gestalten, da die Mutationsrate in dem langen NF1-Gen von ca. 270 bis 310 Kilobasen sehr hoch ist, sodass von falsch negativen Ergebnissen bis zu 30% ausgegangen wird. [156,158] Im Folgenden werden die NIH-Kriterien von 1988 für die Diagnosestellung erläutert.

Für NF-1 sind 2 oder mehr der folgenden Merkmale beweisend:

- Nachweis von mindestens sechs CAL-Flecken, die im Durchmesser jeweils größer als 1,5 cm bei postpubertären und mehr als 0,5 cm bei präpubertären Patienten sind
- 2 oder mehr Neurofibrome jedwedem Typs oder ein plexiformes Neurofibrom
- Freckling in Axilla und Inguinalregion
- Optikusgliom
- 2 oder mehr Lisch-Knötchen
- eine knöcherne Läsion: Dysplasie des Sphenoids oder Ausdünnung der Kortikalis eines langen Röhrenknochens mit/ohne Pseudarthrose, Genu valgum oder varum, Kyphoskoliose und Trichterbrust
- ein Verwandter ersten Grades mit NF-1 nach den vorstehenden Kriterien [149,154]

Das Screening sollte immer grundlegend eine neurologische und opthalmologische Untersuchung beinhalten. [155] Optikusgliome können Visusstörungen und Gesichtsfeldausfälle verursachen und müssen durch eine CT oder MRT gesichert werden. Desweiteren ist eine Spaltlampenuntersuchung angezeigt, bei der sich die Lisch-Knötchen, finden lassen. Spinale Neurofibrome lassen sich in der MRT und CT darstellen. [125,158] Das Myelogramm wird heute eher selten genutzt. Falsch negative Ergebnisse sind hierbei möglich. [180]

Eine MRT ist ebenfalls bei Visusstörungen, Hörverlusten und epileptischen Anfällen angezeigt, um nach intrakraniellen Tumoren zu suchen. [125] Auffällig sind in der MRT ansteigende Signalintensitäten kleiner Läsionen innerhalb der Basalganglien, des Thalamus, des Kleinhirns, der Pons, der Capsula interna und des Hirnstamms. Man vermutet kleine Hamartome, die bei 60 bis 80% der Patienten zu finden sind. Allerdings verschwinden sie mit zunehmendem Alter und werden nur noch selten nach dem 20. Lebensjahr gesehen. Ihre Ursache und Bedeutung ist bisher noch unklar, allerdings werden sie als auslösende Faktoren für die beschriebenen kognitiven Beeinträchtigungen diskutiert. [156,157,158]

Die Sonographie des Abdomen dient dem Erkennen abdomineller Neurofibrome und es kann gleichzeitig die Nebenniere auf das Vorliegen von Raumforderungen untersucht werden. Bei weiteren Fragestellungen ist eine MRT des Abdomens von Nutzen. Gerade das Auftreten auch von malignen Tumoren zeigt die Wichtigkeit einer umfangreichen bildgebenden Diagnostik. [166] Eine weitere Möglichkeit sind visuell und akustisch evozierte Potenziale, um funktionelle Beeinträchtigungen bei noch asymptomatischen Patienten zu detektieren. Somatosensorisch evozierte Potenziale können ebenfalls von Nutzen sein. [155]

Bei bestehender Hypertonie sind neben der Blutdruckmessung und den entsprechenden Labortest,

eine Echokardiographie sowie eine Ultraschalluntersuchung der Nieren für diese Hochrisikopatienten angeraten. Für erkrankte Kinder empfehlen sich regelmäßige Verlaufskontrollen in Sechsmonatsabschnitten, wobei Wert auf die intellektuelle Entwicklung, auf Sehstörungen, Knochendeformierungen und den Blutdruck gelegt werden muss. Bei Erwachsenen reichen jährliche Kontrollen des Blutdrucks und der neurologischen Funktionen. Bisher treten keine der Komplikationen der NF1 so häufig auf, dass standardisierte Screeninguntersuchungen wie CT oder Katecholamine im Urin, empfohlen werden. [159]

7.2.7 Differentialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist an sporadisch vorkommende Neurinome, andere Rückenmarks- und Hirntumore zu denken. Diese zeigen eine leere Familienanamnese. [125] Auch das McCune-Albright-, das Leopard-, das Noonans-, das Russell-Silver-Syndrom und multiple Lipome kommen in Frage. [158]

7.2.8 Therapie

Den Patienten und Angehörigen muss vermittelt werden, dass auftretende Neurofibrome an Größe zunehmen und Komplikationen verursachen können. Eine kausale Therapie zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht möglich. Verschiedene Krankheitsverläufe müssen besprochen werden. Betroffene Kinder sollten frühzeitig psychometrisch auf Lernstörungen, kognitive Einschränkungen und Verhaltensprobleme getestet werden und in der Folge entsprechende Förderungen erhalten. [155]

Neurofibrome werden bei Schmerzen und exzessivem Wachstum operativ entfernt. Hierbei wird jedoch meist der zugehörige Nerv geschädigt, sodass die Indikation abgewogen werden muss. [134] Außerdem entwickeln sich teilweise später neue Geschwülste in der Nähe des Operationsgebietes. [161] Insbesondere bei neurologischen Defiziten oder auch bei psychischer Belastung besteht die Indikation zur Extirpation der Tumore. [158] Einheitliche Meinungen zur Therapie von plexiformen Neurofibromen existieren bisher noch nicht. [168] Sie lassen sich meist sehr schwierig oder auch nur inkomplett entfernen. [154] Im Gegensatz dazu erfordern Neurofibrosarkome aufgrund der hohen Malignität und Metastasierungsrate eine radikale Operation. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt hier nur bei 15%. Nur etwa 5% der Patienten entwickeln maligne Tumore des Zentralnervensystems. [134] Tumorbestrahlungen haben für gewöhnlich keinen Nutzen bei der NF1 und sollten deshalb vermieden werden. [157] Nur Optikus- und Chiasma-Gliome werden bestrahlt. Hier ist die Lebenserwartung ebenfalls herabgesetzt, auch wenn es nicht zur malignen Entartung kommt. Intrakranielle und intraspinale Tumore werden frühzeitig operiert. [125]

Treten endokrine oder hypertone Störungen auf, müssen die Ursachen genau geklärt und diese entsprechend behandelt werden. Im Erwachsenenalter sind oft Phäochromozytome bei NF1 für eine

Hypertonie verantwortlich, was dringend abzuklären gilt. Nierenarterienstenosen, wenn auch eher typisch für das Jugendalter, müssen unbedingt ausgeschlossen werden. Immer wieder fallen vor allem Frauen erst im Erwachsenenalter auf. Manche Autoren empfehlen sogar ein grundsätzliches Screening der Nieren mittels Angiografie bei allen NF-Patienten mit Bluthochdruck. [172] Knochendeformierungen können bei starken Einschränkungen operativ versorgt werden. Außerdem kann eine Wachstumslenkung mithilfe eines Korsetts bei bestehender Skoliose sinnvoll sein. Bei einem Skoliosewinkel von 30-40% besteht die Indikation zur operativen Stabilisierung. [158] Weiterhin wichtig kann auch eine psychologische Betreuung, besonders im Hinblick auf die körperlichen Entstellungen und den Umgang mit schwerwiegenden Komplikationen, sein. Psychologen, Sozialarbeiter und Selbsthilfegruppen können bei der Krankheitsverarbeitung unterstützend wirken.

7.3 Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten der NF Typ 2

7.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Die Prävalenz der NF Typ 2 ist mit 1/210 000 Einwohner deutlich geringer. Die Inzidenz beträgt 1/33000 bis 40000. [64] Während sich die periphere Form meist in der Kindheit manifestiert, tritt der Typ 2 erst in der 2. bis 3. Lebensdekade auf. [125] Auch hier werden häufig Spontanmutationen beobachtet. [64] Von der NF Typ 2 sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen, egal ob genetisch determiniert oder spontan entstanden. [154] Der Gendefekt ist hier auf dem langen Arm des Chromosom 22 (22q11) lokalisiert. Die gestörten Genprodukte Merlin und Schwannomin sind ebenfalls Tumorsuppressor-Proteine. [149] NF-2-Patienten entwickeln charakteristischerweise Akustikusneurinome, aber auch Neurinome anderer Hirnnerven und Nervenwurzeln treten auf. [125] Die typischen Neurinome entstehen histologisch überwiegend aus Schwann'schen Zellen. Ausgangspunkt ist eine Schwann'sche Scheide. Die Tumore sind rund oder gelappt, eingekapselt, meist multilokulär und wachsen verdrängend. Zumeist sind peripher die großen Nerven, die zervikalen und thorakalen Nervenwurzeln sowie die Cauda equina befallen. [125,154]

7.3.2 Klinik

Die NF Typ 2 macht 5-10% der Fälle aus. Es kommt zu ein- oder beidseitiger Hyperakusis, Tinnitus, Schwindel, Hörverlusten, Kopfschmerzen und Fazialisschwäche. Sehr häufig zeigt sich in Anfangsstadien ein einseitiger Hörverlust. Meist findet man bilaterale Akustikusneurinome, aber auch andere Tumore, wie multiple Meningeome, Schwannome, Ependymome, Astrozytome und Gliome kommen vor. [149,156] Diese bleiben oft über einen langen Zeitraum asymptomatisch, was diagnostisch berücksichtigt werden muss. [154] Eine subkapsuläre Katarakt, dermale Schwannome

und spinale Tumore können oft bereits im Kindesalter diagnostiziert werden. Häufig zeigen sich Trigeminstumore, welche okuläre Symptome bedingen. [158] Spinale Kompressionssyndrome durch Nervenwurzelneurinome sind möglich und treten zu 35% auf, obwohl 90% der Betroffenen spinale Raumforderungen besitzen. Manchmal finden sich zerebrale Verkalkungen. [125,158] Hautmanifestationen, wie Café-au-lait-Flecken kommen vor, gelten aber nicht als diagnostisches Kriterium. [125,154] Zu den Komplikationen bei NF-2 zählen Ertaubung und beidseitiger Vestibularisausfall, beidseitige Fazialisparesen, Sehstörungen, multiple periphere und zentrale Lähmungen sowie Epilepsie. [149]

Phänotypisch unterscheidet man bei NF2 zwei Subtypen: der schwere Wishart Typ mit frühem Krankheitsbeginn, schnellem Hörverlust und multiplen Tumoren und der mildere Gardner Typ mit leichteren Symptomen und späteren Krankheitsbeginn. [190]

7.3.3 Laboranalytik, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Laboranalytisch finden sich bei der NF2 keine speziellen Besonderheiten. Diagnostisch beweisend für die NF-2 ist entsprechend den NIH-Kriterien eines der folgenden Merkmale:

- bilaterale Akustikustumore in der CT und MRT
- einseitiger Akustikustumor und ein Verwandter ersten Grades mit NF-2
- ein Verwandter ersten Grades mit NF-2 und 2 der folgenden Merkmale: Neurofibrom, Neurinom, Meningeom, Gliom, Schwannom, präsenile Katarakt [149,154]

Bei der NF Typ 2 ist meist die Schallempfindungsschwerhörigkeit das einzige Symptom. Akustisch evozierte Potenziale sind hierbei diagnostisch spezifischer als ein Audiogramm. Bei der NF2 empfiehlt sich ein regelmäßiges Screening in einer Spezialklinik. [182] Bei auffälligem Befund, insbesondere bei Schwindel und Hyperakusis, sind CT- und MRT-Untersuchungen angezeigt. Dabei ist die MRT sensitiver im Hinblick auf sehr kleine Tumore, was für das Outcome des Patienten von entscheidender Bedeutung sein kann. [125,159] Ophthalmologische Untersuchungen können einen präsenilen Katarakt aufdecken. Bei der NF2 ist differentialdiagnostisch an die Meningiomatose und Schwannomatose zu denken. [158]

7.3.4 Therapie

Bei der NF2 ist ebenfalls keine kausale Behandlung möglich. Auch hier muss auf eine frühzeitige Diagnostik zur Verhinderung von Komplikationen Wert gelegt werden. In Abhängigkeit von der Größe der Tumoren ergeben sich unterschiedliche therapeutische Optionen. [182] Akustikusneurinome werden frühzeitig operiert, um Fazialisfunktionen und das Hörvermögen

möglichst zu erhalten. [158] Zu spät erkannte, große Tumore verursachen meist operative Komplikationen mit einer schlechten Prognose, sodass bei geringer Progression der Symptomatik eher eine beobachtende Haltung eingenommen wird. Ein Problem ist, dass gerade bilaterale Tumore erst spät erkannt werden, da sie erst später zu Symptomen führen und audiometrische diagnostische Tests weniger sensitiv sind, als bei unilateralen Läsionen. Huson & Trush gaben 1985 Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit bilateralen Akustikusneurinomen heraus. Patienten mit kleinen Tumoren (<2 cm) sollten frühzeitig operiert werden. Patienten mit mittleren Tumoren (2-4 cm) sind am schwierigsten zu behandeln. Hier sollte bei milder Symptomatik zunächst eine abwartende Haltung unter ständiger Neubewertung eingenommen werden. Kommen weitere Probleme hinzu, muss auch hier operativ interveniert werden. Patienten mit schweren Symptomen oder schneller Verschlechterung müssen frühzeitig behandelt werden. Es empfiehlt sich vor jeder operativen Versorgung, die Patienten über eine mögliche Taubheit aufzuklären und schon zuvor die Zeichensprache zu erlernen. [159] Das ABI (auditory brainstem implant) kann die akustische Orientierung und das Lippenlesen verbessern. [149]

7.4 Neurofibromatose und Schwangerschaft

7.4.1 Risiken bei NF Typ 1 in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft bei einer NF-Patientin stellt den Gynäkologen vor eine große Herausforderung. Das Krankheitsbild kann bei einem Teil der Patientinnen während einer Gravidität mit weitreichenden Komplikationen einhergehen. Bis auf einige Ausnahmen deuten alle in der Literatur beschriebenen Fälle darauf hin, dass eine große Anzahl der Recklinghausen-Patientinnen während der Gravidität entweder eine Verstärkung bereits vorhandener Erscheinungen oder ein Neuauftreten von Symptomen der Erkrankung erleben. [128] 58% der Patientinnen bemerken während der Schwangerschaft die Entwicklung neuer Neurofibrome oder deren Vergrößerung. Diese sind zwar histologisch benigne, können aber andere Organe wie z. B. den Uterus komprimieren oder auch zu Dystokien führen. [164] Weniger als 20% bemerken keine Veränderungen während der Gravidität. [179] Entstehen Neurofibrome in inneren Organen oder im Nervensystem, so können sie das Leben der Betroffenen gefährden.

Oft wird die Erkrankung erst zum Zeitpunkt der Schwangerschaft überhaupt symptomatisch. So berichtet Sima 1962 von einer Schwangeren, die Hautveränderungen, bei zuvor unauffälligem Gesundheitszustand, erstmals während der ersten Schwangerschaft entwickelte. Diese verstärkten sich mit jeder weiteren Gravidität, was sich entweder in Größenzunahme und einer Zunahme der Anzahl äußerte. Die Symptomatik kam bei jeder Schwangerschaft der Patientin erst nach der Beendigung der Laktation zum Stillstand. [161] Oft wird auch beschrieben, dass sich initiale

Symptome nach der Gravidität wieder komplett zurückbilden, allerdings wird dies mit zunehmender Schwangerschaftsfrequenz immer unwahrscheinlicher. Viele Autoren glauben aufgrund ihrer Beobachtungen, dass sich mit jeder weiteren Schwangerschaft die Symptomatik verstärkt und die Rückbildungstendenz immer schwächer wird. Wird ein manifestes Stadium erreicht, bei dem es keine Rückbildungstendenz der Läsionen mehr gibt, erfahren die Krankheitszeichen eine immer stärkere Ausprägung und bedingen damit eine höhere Mortalität. [161,162] Einige Autoren gehen von einer direkten Proportionalität eines schlechten Outcomes bei zunehmender Anzahl von Läsionen und CAL-Flecken aus. [164]

Auch spinale und intrakranielle Tumore können durch die Schwangerschaft einen Wachstumstimulus erhalten. So beschrieb Stange 1951 das Wachstum von intraspinalen Ganglioneuromen mit Nervenausfallerscheinungen und Schmerzen während der Schwangerschaft. Die genaue Pathogenese ist ungeklärt, aber die postpartale Regression beweist den entscheidenden Einfluss der Schwangerschaft. Außerdem werden erste Krankheitsmanifestationen bei Frauen oft zur Zeit der Menarche beobachtet, was für hormonelle Einflüsse spricht. [162] Brickner (1906) nannte die erstmalig in der Schwangerschaft auftretenden Läsionen „fibroma molluscum gravidarum“. Die Schwangerschaft bietet einen Wachstumsstimulus. [129,184] Sowohl die Neuentstehung, als auch das Wachstum von Neurofibromen in inneren Organen und im Zentralnervensystem, können das Leben der betroffenen Patienten gefährden. Größenzunahme an Hirn- und Spinalnerven können hierbei außerdem zu Lähmungen und Schmerzen, zu Taubheit, Visus- und Gleichgewichtsstörungen führen und die Patienten stark beeinträchtigen. [132] Neurofibrome können aber ebenso im Gastrointestinaltrakt sowie in den Harnwegen auftreten und zur Behinderung in den Geburtswegen führen. [151] Wichtig ist es, neu entstehende Pigmentflecke nicht mit der normalen Schwangerschaftshyperpigmentation zu verwechseln. [164]

Zu den Gründen für das Krankheitsverhalten während der Gravidität existieren unterschiedliche Meinungen. Shizume & Lerner erkannten im Zusammenhang mit den Hautveränderungen einen Anstieg des melanozytenstimulierenden Hormons im zweiten Schwangerschaftsmonat. Dieser Anstieg blieb bis zum Ende der Schwangerschaft bestehen. [129] Es ist möglich, dass die Pigmentveränderungen ebenfalls darauf zurückzuführen sind, allerdings gibt es auch Anhalte dafür, dass Steroidhormonveränderungen in der Schwangerschaft, insbesondere die der Östrogene, verantwortlich sein könnten. Es wurden vermehrt Östrogenrezeptoren, aber auch Progesteronrezeptoren in intrakraniellen Meningeomen, Akustikusneurinomen und in Neurofibromen gefunden. Man geht davon aus, dass die erhöhte Menge an frei zirkulierendem Östrogen während der Schwangerschaft verantwortlich für die Veränderungen ist. Dafür spricht auch die häufig erst späte Symptomentwicklung während der Pubertät bei Frauen. Diese Annahme

über die Rolle der Östrogene ist aber spekulativ und bedarf weiterer Forschung. [128,167,203] Desweiteren wird eine Wasseranreicherung im mütterlichen Gewebe als ein Faktor diskutiert. Auch der nervale Wachstumsfaktor NGF scheint eine Rolle zu spielen. Östrogene sollen zur verstärkten Produktion dieses Faktors führen. jedoch bestehen auch hier unterschiedliche Auffassungen. [151,159,197] Manche Autoren gehen auch von venösen Stauungen aufgrund des schwangeren Uterus aus, die zu einer Expansion der Läsionen führt. [168]

Aber nicht nur Neurofibrome und Pigmentflecke erleben während der Schwangerschaft einen Wachstumschub. Besonders gefährlich sind die Veränderungen der plexiformen Neurofibrome. Zum einen haben diese ein größeres Potenzial zur malignen Entartung, zum anderen führen sie zu weitgehenden Deformierungen und Entstellungen, funktionellen und lebensbedrohlichen Beeinträchtigungen und sind nur schwer einer chirurgischen Therapie zugänglich. [168]

Weitere lebensbedrohliche Komplikation stellen Ulzerationen und Einblutungen in die Tumoren, in den Retroperitonealraum bei Ruptur der befallenen Nierenarterie und in die Thoraxhöhle bei vaskulärer NF dar. [139] B. S. Sengupta et al. beschrieben 1978 einen Fall einer 24-jährigen Patientin, bei der es zu massiven Einblutungen in die neurofibromatösen Veränderungen kam. Es traten Allgemeinsymptome, wie generalisierte abdominale Schmerzen und Abwehrspannung, Vomitus, Kurzatmigkeit, Palpitationen, Blässe, Orthopnoe und ein Puls von 144/min im Rahmen einer Schocksymptomatik auf. Die Patientin erhielt Bluttransfusionen sowie eine Sedierung und Bettruhe. Sie konnte nach 14 Tagen völlig frei von Symptomen entlassen werden. [135] Auch Ansari und Nagamani berichteten von extremer Größenzunahme von Läsionen aufgrund von massiven Einblutungen mit Hämoglobin- und Hämatokritabfall. Postpartal kam die Blutung zum Stillstand und die Patientin erholte sich ausreichend, sodass die Neurofibrome erfolgreich einige Monate später extirpiert werden konnten. [140]

Plötzlich auftretende Brustschmerzen können einen Hinweis für Einblutungen in die Thoraxhöhle geben. 1984 wurde von zwei Fällen berichtet, bei denen intrathorakal oder im Plexus brachialis gelegene Neurofibrome Arterienwände arrodieren bzw. Arterienaneurysmen rupturierten und so postpartal massive Einblutungen in die Pleurahöhle auslösten. Zunächst wurden die Symptome als Lungenembolie, als muskuloskeletale oder kardiale Ursachen fehlgedeutet. Eine Patientin verstarb trotz umgehender Reanimationsversuche, die andere konnte in einer aufwendigen Notoperation gerettet werden. Die Fälle zeigen, wie wichtig eine schnelle Diagnose und die unverzügliche operative Behandlung sind. Der Zustand beider Patientinnen verschlechterte sich innerhalb weniger Minuten rapide. Bei zusätzlichen Symptomen wie Kurzatmigkeit, Palpitationen und Schwindel muss unbedingt an eventuelle Einblutungen gedacht und umgehend eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. [46] Hamid A. Hadi stellte im Gegensatz dazu 1995 einen Fall vor, bei dem es

aufgrund eines rupturierten Glioblastoms der Basalganglien zur massiven intrakraniellen Blutung in alle zerebralen Ventrikel kam, was zum Tod von Mutter und Kind führte. [134]

NF-Patienten scheinen also ein erhöhtes Risiko für Gefäßrupturen zu haben. Erklärt werden kann dies möglicherweise durch Reubis Theorie, der vaskuläre Veränderungen bei NF in Form von Aneurysmen und periarteriolen knotigen Formationen fand. [140] Auffällig ist außerdem, dass 50% der Dissektionen bei Frauen unter 40 Jahren während der Schwangerschaft passieren. Erklärt wird dies durch Moore, der sagte, dass die hormonalen Veränderungen der Schwangerschaft das Bindegewebe der Gefäße verändern. Kommen dann noch die vaskulären Veränderungen der Erkrankung hinzu, gilt die Schwangerschaft bei NF-Patientinnen als prädisponierender Faktor für Gefäßrupturen. Eine Hypertonie kann zusätzlich Einfluss nehmen. [170] Rupturierte Aneurysmen gehören zu den häufigsten schweren Komplikationen in der Perinatalperiode von NF1-Patienten. Sie betreffen vor allem die renale Arterienbifurkation. Weiterhin betroffen sind Femoral-, Popliteal-, Koronar-, Viszeral-, Zerebral- und intramuskuläre Arterien. [143] Aufgrund der Gefahr einer Dissektion sollten die Patientinnen immer als Hochrisikopatienten eingestuft und entsprechend behandelt werden.

Wie schon außerhalb der Gravidität ist gerade jetzt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie gegeben. Die genauen Gründe, warum gerade eine Schwangerschaft oft als Auslöser hierfür fungiert, sind nicht eindeutig geklärt, allerdings geht man davon aus, dass ähnliche Veränderungen wie in den während der Gravidität wachsenden Neurofibromen auch in den NF-assoziierten vaskulären Läsionen ablaufen. So eine Progression kann durch eine Vielzahl angioaktiver Faktoren verursacht werden (z.B. Plazenta- oder Wachstumsfaktoren, Angiogenin, Tumor-Nekrose-Faktoren, Interleukin-8 etc.). Die Sekretion solcher vaskulärer Wachstumsfaktoren durch Makrophagen wird durch ovarielle Steroide induziert, was eine Erklärung für die Entwicklung einer Hypertension während der Schwangerschaft darstellen kann. Die Wachstumsfaktoren führen zu Läsionen der Arterienwand, intimalen Proliferationen, nodulären Aggregationen der glatten Muskelzellen und zu Fragmentationen und Verlust von elastischen Fasern. [145] Es kommt zu einer Atrophie der Media, infolgedessen die physiologische Vasodilatation und Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes in der Gravidität ausbleibt. [140] Durch die verminderte vaskuläre Compliance ist das arterielle System nicht mehr in der Lage, auf die physiologischen kardiovaskulären Veränderungen und die Blutvolumenzunahme während der Schwangerschaft zu reagieren. [129] Swapp & konnten beobachten, dass die Blutdrücke im Verlauf der Schwangerschaft immer mehr anstiegen, um postpartal wieder Normalwerte anzunehmen. [171] Es wurden in diesem Zusammenhang sogar Fälle von Nierenarterienstenosen beschrieben. [145] Es muss auch immer an ein Phäochromozytom gedacht werden. Phäochromozytome treten zu 1%

bis 5% assoziiert mit der NF auf. Phäochromozytome können ebenfalls zur Entwicklung von Aneurysmen beitragen. [143] Die Abgrenzung zur essentiellen Hypertonie und zur Präeklampsie gestaltet sich oft schwierig. Tritt ein Phäochromozytom während einer Schwangerschaft auf, so führt dies häufig zur letalen Gefährdung von Mutter und Kind. Die Mortalitätsrate liegt bei ca. 58% für die Mutter und 56% für den Feten. [176] Die Mortalitätsrate für die Mutter unter operativer Therapie wird auf 26% geschätzt. [164,177,178] Wichtig ist es zu wissen, dass ungefähr 10 bis 30% der Phäochromozytome asymptomatisch sind, was eine große Gefahr besonders während der Schwangerschaft darstellt. Eine Schwangerschaft kann hierbei zu einer Exzazerbation und Progression der Symptome beitragen. [176] Aber auch für jede weitere Art der Hypertension ist es wichtig, die kausalen Zusammenhänge zu ergründen. Komplikationen, wie Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie evtl. mit zusätzlichen Gestosesymptomen treten vermehrt auf. [48,139,129]

Sind auch die Lebergefäße von den Veränderungen der Erkrankung betroffen, so kann dies zu Mikroinfarkten und damit ansteigenden Leberenzymen führen. Gerade während hypertensiver Krisen oder einer Präeklampsie sind, auch im Hinblick auf eventuell intrazerebral vorhandene Läsionen, wie Aneurysmen oder andere Gefäßveränderungen, Hirnblutungen möglich. Agarwal et al. berichteten dazu 2003 von einer 30-jährigen Patientin mit HELLP-Syndrom und Eklampsie, die während einer hypertensiven Entgleisung durch rezidivierende Anfälle sowie folgender Bewusstlosigkeit auffällig wurde. In der CT fand sich eine massive intrazerebrale Blutung. Trotz Intensivtherapie war die Prognose für Mutter und Kind infaust. [173] Die Gefahr für Aneurysmarupturen und Blutungen findet sich aber nicht nur intrazerebral. Tapp und Hickling berichteten schon 1968 über den Fall einer Nierenarterienruptur bei einer schwangeren NF-Patientin mit tödlichem Ausgang für Mutter und Kind. Eine Hypertonie bestand bei der Patientin nicht. Die Autoren beschrieben neurofibromatöse Proliferationen in der Adventitia, Mediadefekte und Intimaläsionen in den Renalarterien. Diese Veränderungen sowie die hormonellen Umstellungen während der Schwangerschaft, die das arterielle Bindegewebe modifizieren sollen, machten sie für die Dissektion und nachfolgende Ruptur der Nierenarterie verantwortlich. [175] Sherman und Schwartz berichteten hingegen 1992 über Eklampsie bei bestehender NF. Durch frühzeitige Geburtseinleitung und Blutdruckkontrolle mit Hydralazine und Magnesiumsulfat wurde ein gutes Outcome von Mutter und Kind erreicht. [174]

Von einer erhöhten Sektionsrate wird berichtet. Man geht von 37% der Geburten aus. [164] Ursächlich dafür können zum Beispiel intrapelvine und abdominelle Neurofibrome sein, die zu Geburtshindernissen oder zu respiratorischen Einschränkungen führen. [169] Man sollte sich klarmachen, dass die Reproduktionsorgane genauso von der Erkrankung betroffen sein können, wie

alle anderen Organsysteme auch. Mit der NF sind oft Leiomyome des Uterus, Ovarialzysten und Karzinome des Reproduktionstraktes assoziiert. Die Haupterscheinungsform der mit der Erkrankung einhergehenden Tumore, die Neurofibrome, wird in 17 % der Fälle im Uterus, im Ovar und der Vagina gefunden. Sie können als asymptomatische Masse in Erscheinung treten oder Beckenschmerzen und Dysmenorrhoe verursachen. Mehr als 10 % dieser Genitaltumore wandeln sich sarkomatös um. [151] Berenkey berichtete 1950 von einem Fall eines primären Scheidensarkoms bei Morbus von Recklinghausen während der Schwangerschaft. Die Patientin stellte sich mit Harndrang, Blasenschmerzen, übelriechendem Ausfluss und Appetitlosigkeit vor. Insgesamt ist außerdem auf Symptome, wie Fremdkörpergefühl, Blutung, Behinderung der Urinentleerung, Brennen beim Wasserlassen und auf Kreuz- und Hüftbeinschmerzen zu achten. Die klinische und histologische Untersuchung erbrachte den Befund eines Scheidensarkoms, das aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums nicht mehr operiert werden konnte. Stattdessen nutzte man eine lokale Bestrahlung des Tumors mit Radium, wobei die übrigen Scheidenanteile zum Schutz der Frucht mit Bleiplatten geschützt wurden. Als Geburtsmodus wurde aufgrund der Verlegung des Geburtskanals die Sectio gewählt, von der sich Kind und Mutter gut erholten. Die Mutter sprach auf die Strahlenbehandlung an, welche nach der Geburt des Kindes weiter geführt wurde. [160]

Auch andere maligne Entartungen wurden beschrieben. Posma et al. beschrieben 2002 die Entwicklung eines malignen Schwannoms im Mediastinum während der Gravidität. Allerdings stellten sie keinen Zusammenhang zwischen Tumorentwicklung und Schwangerschaft her. Sie bezeichneten das Auftreten als rein zufällig. Bemerkenswert ist aber, dass der Tumor erstmals in der ersten Schwangerschaft auftrat und trotz chirurgischer und strahlentherapeutischer Behandlung nach dreijähriger Remission in einer erneuten Schwangerschaft ein Rezidiv zu finden war. Trotzdem gibt es keine eindeutigen Beweise für eine Assoziation aufgrund zu geringer Fallzahlen. Möglicherweise war der Tumor auch schon vor den Schwangerschaften vorhanden und erhielt durch die hormonellen Umstellungen dann einen Wachstumsschub. [165] Ein zweiter Fall eines malignen Schwannoms im Thorax während der Gravidität wurde von Kellogg und Watson beschrieben. Das Outcome war auch hier trotz zusätzlicher neoadjuvanter Chemo- und Radiotherapie schlecht. [166] Auch Ginsburg et al. konnten 1981 von einer malignen Entartung eines Fibroms während der Schwangerschaft berichten. [169] 2010 schilderten Nelson et al. den bemerkenswerten Fall einer 19-jährigen schwangeren NF-Patientin, die im ersten Trimester durch ein mediastinales Spindelzellsarkom auffällig wurde. Nach Resektion der Tumormasse lehnte die Patientin eine weitere Therapie während der Schwangerschaft ab. Interessant ist der weitere Verlauf, der sich durch ein extrem schnelles Wachstum des rezidivierenden Tumors auszeichnete. Innerhalb von 3 Monaten hatte der Tumor das gesamte Mediastinum eingenommen ohne schwerwiegende

Symptome zu verursachen. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich plötzlich in der 23. SSW ganz akut und eine weitere Therapie war nicht mehr möglich. [183] Die extreme Aggressivität des Rezidivs ist bemerkenswert und zeigt das hohe Risiko einer Schwangerschaft bei NF. Ob die Gravidität also auch maligne Transformationen verursachen kann, bleibt fraglich. In jedem Fall hatte die Schwangerschaft einen schlechten Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Man geht davon aus, dass das Risiko für eine maligne Entartung mit zunehmendem Alter der Patienten ansteigt. [169]

Ob eine Schwangerschaft auch Einfluss auf das knöcherne System bei NF-Patientinnen nimmt, ist nicht ganz klar. In der Literatur wird ein Fall beschrieben, bei dem es infolge einer Schwangerschaft zum verstärkten Auftreten knöcherner Läsionen mit starken Einschränkungen der Patientin kam. [181]

Ist die Milz von den Gefäßveränderungen betroffen, kann ein vorzeitiger Plättchenabbau resultieren. [173] Wiznitzer et al. berichteten 1986 über das Auftreten einer schweren Thrombozytopenie bei einer schwangeren NF1-Patientin. Die genauen Ursachen konnten nicht geklärt werden. Die Patientin litt gleichzeitig unter einer Hypertonie. Durch laborchemische Untersuchungen konnten eine Thrombasthenie und Koagulopathien ausgeschlossen werden. Hinweise für ein HELLP-Syndrom oder eine Präeklampsie gab es nicht. Auf einen Therapieversuch mit hochdosierten Corticosteroiden zeigte sich kein Ansprechen. Eine mögliche Erklärung wären die Veränderungen der kleinen Gefäße, die auch die Milz betreffen. Dies könnte ein Grund für die Erniedrigung der Thrombozytenzahlen sein, zumal normale Megakaryozytenzahlen bei der Knochenmarksbiopsie und eine normale Funktion der Thrombozyten festgestellt werden konnten. Eine immunologische Genese wurde ebenfalls nicht vermutet, da sich zum einen laborchemisch kein Anhalt fand und zum anderen das Neugeborene eine normale Thrombozytenzahl aufwies. Die Patientin erholte sich spontan. Geburt und postpartale Phase verliefen komplikationslos. Dies ist der einzige Fallbericht, der eine solche Komplikation bei NF beschreibt. Jedoch muss auch eine solche lebensgefährliche Blutveränderung als seltene Komplikation ausgeschlossen werden. [163] Es wurden außerdem Hämolysen, Koagulationsdefekte, DIC und beeinträchtigte Leberfunktionen beschrieben. [179]

Wiznitzer et al. stellten aber auch drei völlig komplikationslose Schwangerschaften vor. Die Autoren glauben, dass das Outcome der Schwangerschaft stark von der Beteiligung der inneren Organe an der Erkrankung abhängt. [163] Auch Ginsburg et al. berichteten von meist unauffälligen Schwangerschaften bei NF, die sie in ihrer Abteilung beobachten konnten. [169] Kushner & Mandicas sahen ebenfalls keinen Einfluss der Schwangerschaft auf die Erkrankung. [186] Insgesamt existieren in der Literatur nur sehr wenige Fallberichte zur Schwangerschaft bei NF,

obwohl die Erkrankung unter den Raritäten doch sehr verbreitet ist. Einige Autoren glauben daher, dass mildere Krankheitsmanifestationen gar nicht erst erkannt oder eben nicht darüber berichtet wird. Das führt sie zu der Schlussfolgerung, dass die meisten Schwangerschaften wohl doch eher sehr komplikationslos verlaufen. [164] Diese Ansicht soll aber keinesfalls zu weniger Aufmerksamkeit verleiten. Schwerwiegende Komplikationen sind möglich und die Patientinnen müssen als Risikoschwangere eingestuft werden. Ein weiterer Grund für die sehr wenigen Fallberichte könnte aber auch die hohe Abortrate oder die oft körperlichen Entstellungen sein, durch die die Patientinnen selten Partnerschaften führen. [175] Auch Weissmann et al. stellten 1993 eine kleine Studie von 34 Schwangerschaften von 9 Patientinnen vor, die zum überwiegenden Teil komplikationslos verliefen und bewiesen, dass bei adäquaten Verlaufsbeobachtungen die meisten Schwangerschaften sicher verlaufen. Allerdings stellten auch sie vermehrt Spontanaborte, Todgeburten, Sectionraten und intrauterine Wachstumsretardierungen fest. Eventuelle Ursachen hierfür sahen sie in den krankheitsbedingten Veränderungen der kleinen Arterien. [185]

Ob die Erkrankung auch einen Einfluss auf die Fertilität der Patienten hat, ist nicht ausreichend geklärt. Während einige Autoren keinen Einfluss sehen [161,185], weisen ein paar kleinere Studien auf eine reduzierte Fertilität besonders bei Männern hin. Allerdings reicht der geringe Umfang der Studien nicht aus, um allgemeine Aussagen zu treffen. [184] In der Literatur werden sogar häufig Fälle Mehrgebärender beschrieben. [162] Interessant ist, dass auch eine Publikation von Bürger & Kreuzinger (1966) existiert, in der über eine Verbesserung der Symptomatik der NF in der Schwangerschaft berichtet wird. Hier bildeten sich die äußerlich sichtbaren Knoten etwas zurück, vergrößerten sich aber nach der Entbindung wieder. [127]

Auch bei selteneren Formen der NF wurden ähnliche Veränderungen beobachtet. 2011 konnte von der Größenzunahme und der Entwicklung neuer Läsionen bei einer segmentalen NF einer 31-jährigen Patientin während der Schwangerschaft berichtet werden. Mutter und Kind hatten ein positives Outcome ohne schwerwiegende Komplikationen. Die segmentale NF hat ungefähr eine Prävalenz zwischen 0,0014 und 0,002 Prozent und wird verursacht durch eine zweifach gleichzeitig stattfindende postzygotische Mutation. Noch seltener ist die bilaterale Manifestation der Erkrankung, wie sie hier vorlag. Diese wurde erst 1931 von Gamel beschrieben. Bei der segmentalen NF kann mit geringeren Komplikationen gerechnet werden. Außerdem ist die Transmission auf das Kind sehr unwahrscheinlich. So gehen viele Autoren davon aus, dass eine Weitergabe der Erkrankung bei Abwesenheit von Lisch-Knötchen sehr gering ist. Das mögliche Risiko darf aber dennoch bei der genetischen Beratung nicht verschwiegen werden. Allerdings sollte den werdenden Eltern die eher gute Prognose im Vergleich zur systemischen NF nahegelegt werden. [167]

7.4.2 Vererbbarkeit und Risiken für die Nachkommenschaft

Bezogen auf den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf ist die Erkrankung häufig mit Komplikationen, wie intrauteriner Wachstumsretardierung, Oligohydramnion, Todgeburt, Frühgeburt, Abort und einer vermehrten Anzahl von Kaiserschnitten assoziiert. [139,129] Geschätzt wird eine Rate von 20,7% für Spontanaborte im ersten Trimester, im Vergleich zu 10% in der Normalbevölkerung, 8,7% für Totgeburten und 13% für intrauterine Wachstumsretardierungen. [168] Zu den Ursachen für die intrauterine Wachstumsretardierung existieren unterschiedliche Meinungen. Es werden zum einen vaskuläre Veränderungen angenommen. Sie betreffen die Plazentagefäße und sollen ähnlich den kutanen Läsionen bei der NF während der Schwangerschaft proliferieren, zu Obstruktionen führen und eine Plazentainsuffizienz mit der Folge der Wachstumsverminderung bedingen. [150,128,135,136] Beweise liefern Obduktionen, die kleine Mutterkuchen mit Infarktarealen aufdecken. Mikroskopisch finden sich Hyalinisationen von Blutgefäßwänden mit peripherer Kollagensklerose und unterschiedlichen Qualitäten von Kollagenfibrillen. [151] Die glatten Muskelzellen sowie elastische Fasern sollen stark zunehmen. [171] Andere Erklärungen gehen von einer Hypertonie oder schnell wachsenden pelvinen Neurofibromen aus, welche den uterinen Blutfluss und damit die fetale Sauerstoffzufuhr verhindern. Da die NF mehrere Organsysteme befällt, erscheint eine multifaktorielle Genese nicht abwäglich. [147] Fortlaufende Ultraschalluntersuchungen, die über die Routinemaßnahmen hinausgehen, sind also anzuraten. Bei vorhandener intrauteriner Wachstumsretardierung und bereits ausreichender Lungenreife empfiehlt sich in jedem Fall die Einleitung der Geburt. [171]

Aber auch weitere Faktoren können die Entwicklung des Kindes negativ beeinflussen. Eine eventuell vorhandene Skoliose der Mutter kann fetale Fehlhaltungen und Dystokien verursachen. [164]

Gleichzeitig besteht für die Nachkommenschaft aufgrund der dominanten Vererbung eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 50%. Die intrauterine Entwicklung sowie der Geburtsverlauf werden dadurch aber nur wenig beeinflusst. Meist sind kurz nach der Geburt nur geringe oder noch gar keine Symptome vorhanden. Allerdings ist die genetische Beratung unabdingbar. Ist ein Kind ebenfalls Träger der Mutation müssen entsprechende regelmäßige Untersuchungen zum Krankheitsverlauf veranlasst werden. Als eine seltene Komplikation wurden die Entwicklung eines Hydrozephalus sowie eine Makrozephalie beim Kind beschrieben. Verschiedene Ursachen für dessen Entstehung werden diskutiert, u.a. den Liquorabfluss obstruierende Neurofibrome und erhöhte Werte für nervale Wachstumsfaktoren. Der Hydrozephalus wird als Frühform der NF diskutiert. Wichtig sind hierbei die frühe Diagnose und ein promptes Management. [142] Es gibt Beobachtungen, die zeigen, dass sich ein Makrozephalus wahrscheinlich erst nach der Geburt

entwickelt. Demnach nahm der Kopfumfang erst in späteren Lebensjahren zu, sodass der Geburtsablauf nicht beeinflusst wurde. [164]

7.4.3 Risiken bei NF Typ 2 und Schwangerschaft

Zu Schwangerschaften bei NF2 existieren nur sehr wenige Berichte in der Literatur. Aus ihnen geht allerdings eine ähnliche Tendenz zur Symptomverschlechterung hervor. Wie für die NF1 muss auch für die NF2 ein potenzielles Risiko für das Größenwachstums von Tumoren während der Schwangerschaft angenommen werden. [64,66] Auch hier scheinen sich die hormonellen Veränderungen mit erhöhten Progesteronwerten und Nervenwachstumsfaktoren krankheitsfördernd auszuwirken. [190] Die Gefahr für das intraspinale Wachstum von Tumoren ist bei dieser NF-Form größer und führt gerade im Bereich der Anästhesie zu Problemen. [190]

7.4.4 Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft

7.4.4.1 Präkonzeptionelle Diagnostik und genetische Beratung bei NF 1

Ist eine Schwangerschaft von der Patientin gewünscht, so empfiehlt sich eine präkonzeptionelle Evaluation ihres Gesundheitszustandes. Dazu ist es praktisch den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen. Hall legte 4 Schweregrade der Erkrankung fest. Beim Grad I haben die Patienten nur unkomplizierte kutane Manifestationen. Bei milden Symptomen, wie leichter Skoliose, frühzeitiger Pubertät und Verhaltensauffälligkeiten, spricht man vom Grad II. Zum Grad III zählt man moderate Symptome, wie Hemihypertrophy, leichte mentale Retardierung und kontrollierte Anfälle. Der Grad VI liegt vor bei schweren Krankheitsmanifestationen, wie intrakraniellen Tumoren, Pseudarthrosis, mentaler Retardierung, unkontrollierten Anfällen und schwerer Skoliose. Nach dieser Einteilung ergeben sich unterschiedliche Empfehlungen im Hinblick auf eine Konzeption. Patientinnen mit Grad III oder VI sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Die Frage nach einer Sterilisation ist zu klären. Bei Patientinnen mit milderer Symptomatik ist eine Schwangerschaft ohne Komplikationen möglich. Sie bedürfen einer weiteren umfassenden Evaluation. [184]

Nach Möglichkeit sollten die Patientinnen schon vor einer Konzeption auf Phäochromozytome und ZNS-Tumoren mittels CT und MRT der Wirbelsäule und des Kopfes gescreent werden. [141] Zu bedenken ist auch hier, dass die MRT sensitiver, gerade für kleinere Tumoren, ist. [184] Ein noch nicht erkanntes Phäochromozytom kann mittels 24h-Urindiagnostik erkannt werden. Die Sensitivität dieser Untersuchung liegt bei 98 – 99%. [174] Falsch negative Ergebnisse kommen aber vor. [178] So empfiehlt sich bei Unsicherheit immer die Sonografie oder besser eine MRT.

Nach der Erfassung des Schweregrades der Erkrankung folgt eine umfassende präkonzeptionelle Beratung. Die Patientinnen müssen über die möglichen Auswirkungen einer Schwangerschaft auf

ihren eigenen Krankheitsverlauf informiert werden. Auswirkungen, Komplikationen und mögliche schwerwiegende Verläufe müssen besprochen werden. Die Patientinnen sollten wissen, dass eine Schwangerschaft ein hohes gesundheitliches, eventuell auch lebensgefährliches Risiko darstellen kann und dass strenge Vorsorgekontrollen über das normale Maß hinaus notwendig sind, um ein gutes Outcome zu gewährleisten. Die Compliance der Patientin ist unabdingbar. Allerdings muss auch gesagt werden, dass die meisten Schwangerschaften bei NF-Patientinnen komplikationslos oder mit nur milder Symptomverschlechterung verlaufen.

Desweiteren ist über die erhöhten Abort-, Todgeburt- und Sectionsraten zu informieren. Mögliche Beeinträchtigungen des ungeborenen Kindes durch die Krankheit der Mutter sind zu besprechen. Als nächstes schließt sich eine genetische Beratung für Betroffene und deren Familien an. Vermittelt werden müssen der Vererbungsmodus, der mögliche Krankheitsverlauf und Therapieoptionen. Eine genetische Beratung sollte möglichst schon vor der Konzeption stattfinden, um den Betroffenen eine größtmögliche Einsicht in die therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten zu geben. Außerdem muss die Bedeutung des autosomal dominanten Erbgangs erläutert werden. Werdenden Eltern sollte man vermitteln, dass sich der Krankheitsverlauf bei den Nachkommen abweichend von dem der Eltern gestalten kann. Das Hauptproblem der genetischen Beratung liegt in der unterschiedlichen Expressivität der Erkrankung auch innerhalb einer Familie. Obwohl die Penetranz 100%-ig ist, liegt doch eine extreme phänotypische Variation vor. Momentan ist es nicht möglich vorausschauende Aussagen zum Krankheitsverlauf bzw. zur Schwere der Erkrankung bei den Nachkommen zu treffen. [159] Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer schweren Form der NF liegt bei ca. 25–30 %. [139] Bisher ist es lediglich möglich, alle Auswirkungen, Komplikationen und Folgeerscheinungen detailliert mit den Betroffenen zu besprechen und auf Risiken bei der Nachkommenplanung, sei es im Hinblick auf Schwangerschaftskomplikationen oder die Inherrenz der Erkrankung, hinzuweisen. Eine sehr genaue Krankheitsbeschreibung durch medizinisches Personal ist dabei unumgänglich, wenn Verunsicherungen durch die Medien vermieden werden sollen.

Um einen besseren Überblick über mögliche Komplikationen bei einem eventuell Betroffenen zu geben, ist es sehr nützlich alle Komplikationen in Gruppen einzuteilen. Zur ersten Gruppe gehören nach Huson et al. die Krankheitsmanifestationen, die lebenslange Morbidität bedeuten. Diese beinhalten Komplikationen, wie kosmetische Entstellungen durch plexiforme Neurofibrome, orthopädische Probleme durch Skoliose und Pseudarthrose sowie mentale Einschränkungen. [198] Für sie findet sich ein Risiko von 4,5%. Das Risiko für ein intellektuelles Defizit liegt bei 16,5%. Für behandelbare Komplikationen, wie beispielsweise Nierenarterienstenosen und viszerale oder endokrine Tumoren, besteht ein Risiko von 8%. Maligne oder ZNS-Tumoren treten in 2 bis 3% der

Fälle auf. [159] Die Entscheidung für oder gegen ein Kind gestaltet sich für Familien oft sehr schwierig. In jedem Fall sollte eine umfassende genetische Beratung stattfinden und die Empfehlung von der Familienanamnese und einer gründlichen neurologischen, allgemeinen, ophthalmologischen, audiometrischen und dermatologischen Untersuchung abhängen. [139]

7.4.4.2 Der mütterliche Effekt auf die Schwere der Erkrankung

Immer wieder werden in der Literatur sowohl bei NF1 als auch bei NF2 maternale Effekte auf ein erkranktes Kind beschrieben. So gab es Beobachtungen, aus denen schwerwiegendere Verläufe von NF1 bei Kindern beobachtet wurden, die die Erkrankung von der Mutter geerbt hatten, als bei Kindern, deren Vater erkrankt war oder die Spontanmutationen aufwiesen. [164] Beobachtungen von Hall & Miller und Hall zeigten schwerere Fälle bei mütterlicher Übertragung. [202] Bei NF2 wurde ein früheres Erkrankungsalter der Nachkommen festgestellt, wenn sie die Mutation von der Mutter geerbt hatten. [197] Desweiteren sollten sich schwere Verläufe der NF bereits in den ersten 3 Lebensjahren bei Kindern erkrankter Mütter manifestieren. Als Ursache nahm man einen unbekanntem humoralen Faktor bei der Pathogenese an, der von der Mutter auf den Feten übertragen wird. Ferner wird beobachtet, dass sich die Ausprägung der Erkrankung von Generation zu Generation verschlimmert. So kommen schwere Krankheitsverläufe häufiger bei Kindern vor, deren erkrankte Eltern auch einen Verwandten ersten Grades mit Morbus Recklinghausen aufweisen. In Familien mit mehreren Merkmalsträgern kann daher von einer Nachkommenschaft abgeraten werden. [141]

Diese Beobachtungen wurden allerdings an anderer Stelle als nicht repräsentativ und eingeschränkt hinsichtlich der Definitionskriterien für schwere Fälle bewertet, sodass sichere Beweise für diese Behauptungen fehlen. [164] So betrachteten Hall & Miller die Pseudarthrose als eine schwere Form der Krankheitsmanifestation und untersuchten überwiegend Kinder ihrer orthopädischen Klinik, welche vermehrt schwere Fälle im Gegensatz zu einer weitreichenderen Population zeigte. Riccardi & Wald bezeichneten diese Studie daher als einseitig. Diese eingeschränkte Kategorisierung führe, ihrer Ansicht nach, zu verfälschten Ergebnissen und Schlussfolgerungen. Riccardi & Wald nutzten 1987 moderatere Abgrenzungskriterien für die Schweregradeinteilung ihrer Studie. Sie fanden keine Unterschiede zwischen mütterlich übertragener Erkrankung im Vergleich mit väterlicher Vererbung oder sporadischen Fällen. Es gab keine Krankheitsmanifestationen, die häufiger bei mütterlichen Fällen auftraten. Gleichzeitig zeigten sie, dass auch das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn keine signifikanten Unterschiede zeigte. Lediglich das axilläre Freckling trat häufiger bei mütterlich vererbten Fällen auf, als bei anderen. Dem gegenüber standen aber vermehrt andere Krankheitsmanifestationen bei väterlich vererbten oder sporadischen Fällen. [202]

7.4.4.3 Kontrazeption bei NF

Die hormonelle Kontrazeption bei NF-Patientinnen ist fraglich. Die möglichen Effekte der Steroide auf die Erkrankung wurden in der Literatur diskutiert. Umfangreiche kontrollierte Studien fehlen. 2005 wurde allerdings eine Studie von 59 NF1-Patientinnen veröffentlicht, in der die Auswirkungen hormoneller Kontrazeptiva analysiert wurden. Die Autoren fanden in der Mehrheit der Fälle keinen signifikant stimulierenden Wachstumseffekt auf Neurofibrome bei der Einnahme von kombinierten Hormonpräparaten, die Östrogene und Progesteron beinhalteten. Allerdings zeigte sich ein starkes Tumorstadium bei der Anwendung von Depotprogesteronpräparaten. [203] Eventuell können intrauterin eingebrachte Empfängnisverhütungsmittel eine Alternative darstellen. Probleme könnten sich hierbei nur bei intrapelvin gelegenen Tumoren ergeben. Sicher scheint momentan nur die Sterilisation zu sein, die bei schweren Fällen der NF erwogen werden kann. [184]

7.4.4.4 Perinatale Betreuung der Mutter bei NF1

Während einer Schwangerschaft liegt der diagnostische Fokus besonders auf der Messung des Blutdrucks, dem frühzeitigen Erkennen einer intrauterinen Wachstumsretardierung und auf der Kontrolle des fetalen Wohlbefindens. [174] Wichtig ist mit dem Beginn der Schwangerschaft ein multidisziplinäres Vorgehen in Diagnostik und Therapie. Dermatologen und Neurologen sollten unbedingt in die Betreuung einbezogen werden. Gleichzeitig spielen im Hinblick auf das geburtshilfliche Management Anästhesisten und bei Komplikationen Viszeral- und Neurochirurgen eine große Rolle. Das Team kann bei Indikationen um Psychologen und Sozialarbeiter sowie, besonders während der genetischen Beratung, durch Humangenetiker erweitert werden. Desweiteren sind pädiatrische Konsultationen durchzuführen, besonders im Hinblick auf drohende Frühgeburten oder der eventuell notwendig werdenden frühen Einleitung der Geburt bei Komplikationen. Besteht die Möglichkeit der Behandlung in spezialisierten Zentren, so sollten die Patientinnen möglichst mit Beginn der Schwangerschaft ambulant und später auch stationär dort angebunden werden. Schwangere NF-Patientinnen gelten als Hochrisikoschwangere.

Es sollte zunächst eine gründliche medizinische Anamnese stattfinden, um den klinischen Werdegang zu rekonstruieren. Außerdem steht eine sorgfältige klinische Untersuchung an erster Stelle jeder weiterführenden Diagnostik. Besonders wichtig hierbei ist die Blutdruckmessung, um einen Anstieg möglichst früh zu erfassen und zu behandeln. Bei der Inspektion sollte der Wirbelsäulenform besondere Beachtung geschenkt und Deformitäten registriert werden. Patientinnen mit einer exzessiven Kyphoskoliose erhalten Lungenfunktionstests. Diese Patientinnen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Pneumonien und koronaren Herzerkrankungen. Bei Feststellung einer Hypertension ist neben labordiagnostischen Maßnahmen auch eine

Ultrasonographie des Herzens und der Nieren indiziert. Liegt eine Hypertension vor, sind die Ursachen genauestens abzuklären. Immer muss an die mögliche Gefahr eines Phäochromozytoms gedacht werden. Manchmal ist es möglich, mithilfe des Ultraschalls auch bei schwangerem Uterus die Nebennieren zu beurteilen. Gelingt dies, kann ein Blick darauf bei NF-Patientinnen, auch ohne Hypertonie, lebensrettend sein, denn in einigen Fällen bleiben Phäochromozytome bis zur akuten Exazerbation vollkommen asymptomatisch. Strauss et al. beschrieben ihre Sonografiebefunde eines Phäochromozytoms als soliden runden oder ovoiden Tumor mit zystischen Anteilen. [176]

Gleichzeitig muss das Seh- und Hörvermögen überprüft werden. Aufgrund der Möglichkeit einer Entwicklung eines Akustikusneurinoms bei generalisierter NF und dem damit einhergehenden erhöhten letalen Risiko, sollten alle Patientinnen während der Gravidität wiederholt neurologisch und augenärztlich untersucht werden. [127] Eine komplette neurologische Untersuchung sollte v.a. Fähigkeiten wie, Balance, Koordination und Nystagmus, Aufmerksamkeit schenken sowie anamnestisch stattgefundene epileptische Anfälle erfassen. [134] Weiterhin muss nach Kopfschmerzen gefragt werden. Nackensteifigkeit und Bewusstseinsintrübung sind Alarmsymptome für eventuelle ZNS-Tumoren oder auch Blutungen. Visuelle, sensorische und motorische Veränderungen müssen genau eruiert werden. [182] Außerdem sollten vorhandene Haut- und Beckentumore in periodischen Abständen kontrolliert werden, da sie während der Schwangerschaft zum Wachstum neigen und eventuelle Geburtshindernisse darstellen können. Werden sie durch extremes Wachstum oder Schmerzen auffällig, muss immer auch an ein Malignom gedacht werden. Oft kann die Abgrenzung zu benignen Läsionen sehr schwierig sein. Eine Indikation zur Biopsie ist in jedem Fall bei sehr schnell wachsenden Läsionen, Strukturveränderungen, neurologischen Defiziten und Schmerzen gegeben. Nur mit einer schnellen Diagnose sowie einer radikalen Tumorthherapie haben die Patientinnen eine Überlebenschance. Eventuell muss hier bei noch vorhandener Unreife des Fetus eine Beendigung der Schwangerschaft in Kauf genommen werden, allerdings wird auch darüber kontrovers diskutiert.

In jedem Fall ist eine genetische Beratung, wenn nicht schon geschehen, dringend anzuraten. Ist eine Erhaltung der Schwangerschaft gewünscht, sollte die operative Entbindung in einer Klinik mit Anbindung an ein neonatologisches Zentrum erfolgen, damit bestmögliche Überlebenschancen für das Kind gesichert werden können. [169] Einige Autoren empfehlen die MRT als Screeningmethode vor der Geburt, um Geburtshindernisse, ZNS-Tumore oder arterielle Aneurysmen auszuschließen. Die Sonographie kann dabei nur bedingt eine Hilfe bieten. Kleinere Tumore werden damit nicht erkannt, sodass die MRT vorzuziehen ist. [179]

7.4.4.5 Pränataldiagnostik bei NF1

Während viele Keimbahnmutationen bei sporadischen Fällen undetektiert bleiben, können familiäre Fälle genetisch analysiert werden. Asymptomatische oder nur leicht betroffene Familienmitglieder können so durch genanalytische Diagnostik erkannt werden. Das NF1-Gen besteht aus über 350 kb und davon 60 Exons, die für eine 11-13kb mRNA kodieren. [194] Die enorme Größe und sehr viele sich wiederholende Sequenzen führen zum einen zu vermehrten Neumutationen. Bisher sind 938 verschiedene Mutationen des Gens bekannt. [193] Zum anderen ist eine direkte Analyse, aufgrund der enormen Größe des Gens, besonders schwierig. Viele sich ergänzende Molekularer Techniken, wie beispielsweise die Fluoreszenz in situ Hybridization, sind notwendig. Diese Methoden sind zeitaufwendig und kostenintensiv. [193] Daher wird oft auch die Segregations- oder Kopplungsanalyse angewandt. [35] Hierzu werden in der Nähe befindliche DNA-Marker benutzt, um das veränderte NF1-Gen zu identifizieren. [174] Diese DNA-Marker, die das NF1-Gen eng begrenzen, werden zur Lokalisationsdiagnostik genutzt und können in über 95% der Fälle zur Diagnose führen. Für die Mutationsanalysen werden Blutproben sowohl von gesunden als auch kranken Familienmitgliedern benötigt. [185] Hierzu ist es notwendig, dass eine NF1-Familie mehr als 2 betroffene Mitglieder unterschiedlicher Generationen besitzt. [159,195] Die Methode wird auch schon in der Pränataldiagnostik angewandt. Fetale DNA kann durch Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese gewonnen werden. Intragenetische Mikrosatelliten und extragenetische Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen auf beiden Seiten werden genutzt und mithilfe der PCR und Gelelektrophorese analysiert. [193,195] Durch die Mutationsanalyse können bis zu 90% der Veränderungen nachgewiesen werden. Die Pränataldiagnostik ist heute mit einer Exaktheit von >95% in der Lage Genträger aufzudecken. [159] Falschdiagnosen aufgrund genetischer Mosaik und meiotischer Rekombinationen sind aber möglich, was den Patienten während der genetischen Beratung mitgeteilt werden muss. [185,193,195]

Lazaro et al. konnten 1992 mithilfe eines intragenetischen Alu-repeat Polymorphismus die Diagnose bei nur einem betroffenen Individuum in der Familie stellen und damit eine Spontanmutation nachweisen. [196] Durch Mikrosatelliten können spontane Mutationen erkannt werden. Spontanmutationen sind aber auch durch direkte Analysen nachzuweisen. Ars et al. berichteten 1999 das erste Mal über die Anwendung eines Tests zum Nachweis von verkürzten Proteinstrukturen mithilfe von in vitro Transkriptionen und Translationen eines PCR-Fragmentes, welches das gesamte NF1-Gen enthält, die sogenannte PTT. Mit dieser Methode konnten sie eine spontan entstandene Exonverschiebung und damit die Mutation nachweisen. [194] Auch Origone et al. konnten ähnliche Erfolge erzielen. Die Methode ist im Vergleich zu anderen sehr effizient und schnell. Trotzdem ist die Technik noch nicht ausreichend ausgereift. Nur 10 bis 15% der Fälle

profitieren von direkten Methoden. [195]

Es gibt Faktoren, die die Pränataldiagnostik zu einem schwierigen Unterfangen machen, da sie bisher nur Mutationsträger aufdecken, jedoch keinerlei Aussagen zum Krankheitsverlauf machen kann. [34] Dies kann zu einem großen Stressfaktor für werdende Eltern werden. [193] Daher ist auch eine genaue genetische Beratung vor und auch nach der Pränataldiagnostik unbedingt wichtig. Eine zusätzliche psychologische Betreuung kann als große Stütze dienen und den Weg zur und mit einer Entscheidung erleichtern. Zu klären ist vor allem auch die Frage, ob eine pränatale genetische Diagnostik überhaupt gewünscht ist. Es existieren Studien, die aussagen, dass zwar das Interesse an einer pränatalen Diagnose groß ist, dass aber die Beendigung der Schwangerschaft bei positiver Diagnose nur von 10% der Patienten in Erwägung gezogen wird. [194] Welche Auswirkungen eine pränatale Diagnose haben kann, ist mit den Patienten und Angehörigen zuvor eingehend zu besprechen.

Aber nicht nur die genetische Diagnostik spielt in der Vorsorge eine entscheidende Rolle. Um die Entwicklung und das Wohlbefinden des Kindes zu analysieren, sind adäquate Kontrolltests angezeigt. Das fetale Wachstum kann durch die Ultraschalluntersuchung beurteilt werden, v.a. wenn die Schwangerschaft durch eine mütterliche Hypertonie kompliziert wird. Da die vaskuläre Beteiligung bei der Erkrankung aber nie genau beurteilt werden kann, empfehlen sich routinemäßig monatliche Verlaufsonographien als Screening zur intrauterinen Wachstumsretardierung in dieser Patientengruppe. Dabei werden die fetale Wachstumsrate, der Plazentastatus und die Amnionflüssigkeit beurteilt. Zusätzlich ist die fetale Blutversorgung mittels Doppleruntersuchungen zu beurteilen. Im dritten Trimester ab der 32. Woche empfehlen sich auch Nonstress-Tests in 2-Wochen-Abständen. [179,185] Hat das Kind die Mutation geerbt, so ist in der Fetalzeit sowie zum Zeitpunkt der Geburt meist noch nicht mit Krankheitsmanifestationen zu rechnen. Allerdings sind auch Fälle bekannt, bei denen schon pränatal kongenitale Krankheitszeichen und damit verbundene Komplikationen festgestellt werden konnten. So beschrieben Hoyme et al. 1987 einen seltenen Fall multipler kongenitaler Granularzelltumoren, die von der Gingiva ausgingen und schon während der routinemäßigen Ultraschalluntersuchung in der 36. SSW festgestellt werden konnten. Respiratorische Einschränkungen bestanden glücklicherweise nicht und die tumorösen Formationen konnten ohne Rezidivbildung in den ersten Lebenstagen entfernt werden. Orale Krankheitsmanifestationen sind aber eher ungewöhnlich. Häufiger werden kongenitale Glaukome, Buphtalmus und laryngeale sowie retropharyngeale Neurofibrome beobachtet. [199] Auch McEwing et al. diagnostizierten 2006 schon pränatal mittels Ultraschall und MRT eine NF1 bei einem Fetus. In der 27. SSW fanden sich bei der Ultraschalluntersuchung Polyhydramnion, Makrozephalie und Hydrozephalus sowie Kardiomegalie mit myokardialer Hypertrophie und einer

Dilatation der Koronarsinus. Eine genaue Verifizierung mittels MRT zeigte zusätzlich einen oropharyngealen Tumor, eine Hepatomegalie, pericardiale und pleurale Ergüsse, Aszitis und retroperitoneale Flüssigkeitsansammlungen. Diese dissimilierte Krankheitsmanifestation ist sehr selten in der Prä- und Neonatalperiode. Zumeist sind die Kinder unauffällig oder zeigen nur vereinzelte, meist kutane klinische Manifestationen, die durch die Sonographie meist gar nicht erkannt werden können. Zur genauen Evaluierung bei Verdacht auf NF1 empfiehlt sich dann die MRT. [200] 1996 fand sich ein Fall, bei dem sonographisch pränatal bilaterale parauretral gelegene Divertikel gefunden werden konnten. Allerdings ging man hier eher von einem zufälligen Zusammentreffen mit der Neurofibromatose aus. [201] Bei schon pränatal erkannten Komplikationen, ist die Betreuung in spezialisierten Zentren unabdingbar.

7.4.4.6 Prä- und perinatale Betreuung bei NF2

Genauso wie beim Typ1 können auch hier keine allgemeingültigen Aussagen zur Schwangerenbetreuung getroffen werden. Die ebenfalls vorhandene Möglichkeit einer Exzacerbation der Erkrankung, sowie die Inherrenz des Krankheitsbildes sind auch hier zu bedenken. Dementsprechend muss die genetische Beratung, auch hier möglichst schon präkonzeptionell stattfinden. Durch Mutationsanalyse ist bei etwa 60% der NF2-Betroffenen der Mutationsnachweis des defekten Gens möglich. Fragen zur Expressivität können aber auch hier nicht beantwortet werden. Eine enge Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen, insbesondere mit Neurologen und Neurochirurgen, ist ebenfalls unabdingbar. Engmaschige neurologische und ophthalmologische Untersuchungen helfen frühzeitig Komplikationen zu erkennen.

7.4.5 Therapieempfehlungen

Die Schwangerschaft bei NF-Patientinnen stellt Gynäkologen vor große Herausforderungen. Neben der präkonzeptionellen Evaluation und genetischen Beratung hat der Geburtshelfer vor allem die Aufgabe der strengen und engmaschigen Verlaufsbeobachtung der Schwangerschaft, um Komplikationen frühstmöglich zu entdecken und zu behandeln. Die Patientinnen sollten sowohl einer engen neurologischen als auch gynäkologischen Verlaufsbeobachtung unterliegen. [183] Spezialisierte Zentren wie das Universitätsklinikum Ulm, die Charite Berlin und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bieten Spezialsprechstunden für NF-Patienten an.

7.4.5.1 Behandlung einer Hypertonie, Präeklampsie und vaskulärer Komplikationen

Während der Schwangerschaft sind sorgfältige Kontrollen im Hinblick auf eine eventuell auftretende Hypertonie angezeigt, um lebensbedrohliche Zwischenfälle wie hypertensive Krisen zu vermeiden. Es ist bekannt, dass NF-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Hypertonie im Verlauf

ihres Lebens haben. [172] Die Behandlung einer Schwangerschaftshypertonie im Rahmen einer NF gestaltet sich als schwierig, da sie ein sehr schlechtes Ansprechen auf Routinebehandlungen, wie Bettruhe, Sedierung und Diuretika zeigt. [135] Bei lebensgefährlicher Hypertension ist die Beendigung der Schwangerschaft in Erwägung zu ziehen. Bei ausgeprägten renovaskulären Veränderungen kann die perkutane transluminale Angioplastie oder auch eine Nephrektomie notwendig werden. [172] Auch hier ist ein multidisziplinäres Management unabdingbar. Bei drohender Eklampsie kann eine Prophylaxe mit niedrigdosiertem Aspirin versucht werden. [172] Besonders fluktuierende Blutdrücke in den ersten beiden Trimestern sollten Anlass zur Nebennierendiagnostik geben. Phäochromozytome treten vermehrt auf und sollten in diagnostische Überlegungen einbezogen werden. [164,177,178]

Vaskuläre Zwischenfälle wie intrazerebrale Hämorrhagien müssen schnellstmöglich intensivtherapeutisch behandelt werden. Es empfiehlt sich der Einsatz von Mannitol, Diuretika, Nimodipin und Phenytoin. [173] Fachdisziplinen wie Neurochirurgen und Neurologen sind in jedem Fall hinzuzuziehen. Werden Aneurysmen schon frühzeitig durch Screeningmethoden erkannt, sind Gefäßchirurgen unbedingt hinzuzuziehen, um das weitere Vorgehen, im Hinblick auf die erhöhte Rupturgefahr während der Schwangerschaft, abzustimmen. [179]

7.4.5.2 Behandlung von Phäochromozytomen

Die Behandlungsstrategien sind hier ähnlich denen beim VHL-Syndrom. Auch hier spielt das Stadium der Schwangerschaft eine Rolle. Vor der 24. Schwangerschaftswoche wird der Tumor unter medikamentöser Kontrolle extirpiert. Danach erfolgt die Katecholaminblockade bis zum Erreichen einer ausreichenden Fetalreife und die Geburt per Sectio caesarea. Die Entfernung des Tumors erfolgt danach zeitnah, möglichst in der gleichen Sitzung. [176]

7.4.5.3 Behandlung von Neurofibromen oder malignen Entartungen

Gerade während der Schwangerschaft sollte immer an die Möglichkeit einer sarkomatösen Entartung der Neurofibrome gedacht werden. Vermutete, aber noch unbewiesene Faktoren der malignen Entartung sind Traumata, frühere chirurgische Interventionen und genetische Prädispositionen. Fraglich ist noch, ob die erhöhten Östrogenspiegel während der Schwangerschaft zur sarkomatösen Entartung beitragen oder nicht. [144] Die Therapie gestaltet sich gerade in der Schwangerschaft sehr schwierig. Bisher gibt es für maligne Tumoren bei NF keine klar definierten Therapierichtlinien. In jedem Fall ist die primäre chirurgische Intervention entscheidend. Die Rolle der adjuvanten Therapie, bestehend aus Strahlen- und Chemotherapie, ist noch nicht ausreichend geklärt. [183] Aber gerade diese ist oft bei bestehender Schwangerschaft nicht möglich. Eventuell muss über die Beendigung der Schwangerschaft gesprochen werden. Egal für welche Methode man

sich entscheidet, die Patientinnen haben meist eine schlechte Prognose. Es gibt allerdings auch Fallberichte, die ein positives Outcome beschreiben. [137] Wichtig ist es in jedem Fall an das erhöhte Krebsrisiko von NF-Patienten zu denken, so dass es bei der Diagnosestellung nicht zu Verzögerungen kommt und eine Progression möglichst frühzeitig verhindert werden kann. [144]

Aber auch ein durch die Schwangerschaft verstärktes Wachstum benigner Tumoren kann zu weitreichenden Problemen führen. So werden immer wieder Dystokien aufgrund von im Becken gelegenen Neurofibromen und notwendige Schnittentbindungen beschrieben. [146]

Zu bedenken sind dabei auch die psychischen Auswirkungen aufgrund kosmetischer Entstellungen. Bei schweren Formen der Grunderkrankung, bei der bereits Neurinome oder Neurofibrome des zentralen Nervensystems oder der viszerale Organe vorhanden sind, ist der Verzicht auf eine Schwangerschaft nahezu legen. [132] G. Bürger und E. Kreutzinger wiesen in diesem Zusammenhang mit der Vorstellung eines Falles auf das hohe Risiko ernsthafter lebensbedrohlicher Komplikationen bei der Entwicklung eines Akustikusneurinoms im Rahmen einer generalisierten NF hin. Eine von ihnen 1953 an der Frauenklinik der Karl-Marx-Universität Leipzig behandelte Patientin mit NF entwickelte während ihrer Schwangerschaft ein verstärktes Wachstum eines zuvor nicht diagnostizierten Akustikusneurinoms. Trotz verfrühter Sectio caesarea, in dessen Folge das Kind verstarb und durchgeführter osteoplastischer Trepanation der hinteren Schädelgrube, endete der Krankheitsverlauf im Exitus letalis in einem auswärtigen Krankenhaus. [127] Auch intraspinal gelegene Neurofibrome können ein verstärktes Wachstum während der Schwangerschaft zeigen. Kommt es zu Kompressionserscheinungen mit Nerven- und Reflexausfällen ist dringend eine operative Versorgung angeraten. Stuck und Johnson berichteten 1955 über die erfolgreiche, postpartale Laminektomie und Extirpation eines Neurofibroms im Zervikalmark, nachdem, die Patientin durch Schmerzen und Nervenausfallerscheinungen auffällig geworden war. [180]

7.4.5.4 Behandlung einer Epilepsie

Ein weiteres Problem stellen epileptische Anfälle während der Schwangerschaft dar. Lebenswichtig ist die Kontrolle der epileptischen Aktivität, jedoch stellen teratogene Risiken durch Medikamente den behandelnden Arzt immer wieder vor große Herausforderungen. Sind teratogene Medikamente zur Symptomkontrolle notwendig, so müssen unbedingt regelmäßige sonographische Kontrollen durchgeführt werden, um frühzeitig anatomische Abnormitäten festzustellen. [164] Eindeutige medikamentöse Therapieempfehlungen können bisher nicht abgeleitet werden.

7.4.5.5 Geburtshilfliches Management bei NF1

7.4.5.5.1 Geburtsmodus

Der Geburtsmodus sollte möglichst früh in der Schwangerschaft festgelegt werden, um ausreichend Zeit für Konsultationen anderer Fachdisziplinen, wie Anästhesisten und Neonatologen, einzuräumen und durch multidisziplinäre Planungen ein gutes Outcome für Mutter und Kind zu gewährleisten. [50] Eine vaginale Geburt sollte auch bei diesen Patientinnen immer angestrebt werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. [184] Im unkomplizierten Fall unterscheidet sich das Geburtsmanagement nicht von einer normalen Schwangerschaft. Zur Unterstützung der Patientin können risikoarme Techniken, wie Entspannungstechniken, die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Opioide sowie der Pudendusblock eingesetzt werden. [153] An mit der Erkrankung einhergehende vaskuläre Veränderungen, wie Stenosen und Aneurysmen, muss gedacht werden. Unterstützend kann die instrumentelle Geburt eingesetzt werden, um Rupturen von eventuellen Aneurysmen zu vermeiden. [153] Bei intrakraniellen Tumoren befürchten einige Autoren die ansteigenden intrakraniellen Druckanstiege während des Geburtsvorgangs, welche zu Blutungen führen können. [187] In einigen Fällen kann eine Spontangeburt aber auch unmöglich sein, z. B. aufgrund von exzessiv wachsenden Neurofibromen, die u.a. das äußere Genitale oder den Geburtskanal im Becken verlegen. [139] Auch knöcherne Deformitäten können sich problematisch auswirken. Es ist wichtig die Diameter des Beckens zu bestimmen. Eine Kyphoskoliose kann zu einer restriktiven Lungenerkrankung führen, die während der Schwangerschaft und besonders bei der Vaginalgeburt exazerbieren kann. In solchen Fällen ist eine Kaiserschnittgeburt indiziert. Diese geht aber häufig auch mit Problemen einher. Skoliose, Kurzwüchsigkeit, intraabdominelle und retroperitoneale Tumore können auch hier hinderlich sein. [185]

7.4.5.5.2 Wahl des Anästhesieverfahrens

Sollte eine Sectio notwendig werden, beispielsweise bei Beckendeformitäten, ist die Frage der Anästhesieform zu klären. Hierzu ist eine umfangreiche antepartale Evaluation sämtlicher Risikofaktoren der Patientin zu erheben. Überwiegend stellt sich die Allgemeinanästhesie als komplikationsarm dar. Sie kann gefährlich werden bei Patienten mit sehr ausgedehnten Läsionen, die viele Organe involvieren oder in Fällen, in denen Bedingungen wie undiagnostizierte Phäochromozytome vorherrschen. [135] Die Anästhesie muss auch auf die eventuell vorhandene Hypertension der Patientin ausgerichtet sein. Eine umfangreiche Diagnostik und Anamnese sollte also schon in frühen perinatalen Stadien stattfinden.

Es müssen außerdem die spezifischen Interaktionen der perioperativ verabreichten antihypertensiven Medikamente, der Anästhetika und der Narkotika beachtet werden. [138]

Gleichzeitig muss die Hypersensivität der Patienten gegenüber Muskelrelaxanzien bedacht und in die postoperative Versorgung einbezogen werden. Magbagbeola warnte schon 1970 davor, dass Patienten mit Recklinghausen-Erkrankung ein verlängertes Ansprechen auf Tubocurarin, Suxamethonium und Pancuronium zeigen würden. [153,187] Auch Mitterschiffthaler et al. konnten schon 1989 eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Vecuronium feststellen. Ob allerdings die Erkrankung allein hierfür verantwortlich gemacht werden kann oder ob doch zusätzliche Faktoren wie Überdosierung, relative Hypovolämie oder die vorhergehende Gabe von Succinylcholin beigetragen haben, lässt sich nicht ausreichend klären. Aufgrund dieser Beobachtungen empfiehlt sich aber ein neuromuskuläres Monitoring mittels Relaxographie, wenn eine Allgemeinanästhesie mit Muskelrelaxantien geplant ist. [192]

Ein starker Fokus sollte auch auf die Luftwege gerichtet werden. Die tracheale Intubation kann sich aufgrund von möglicherweise vorhandenen Versteifungen der zervikalen Wirbelsäule, Deformitäten des Gesichtsschädels und des Thorax, Makroglossie oder Zungen- und Larynx Tumoren kompliziert werden. Alle diese Umstände könnten eine Notfallcricothyroidotomie notwendig machen, da sie die manuelle Ventilation nach Narkoseeinleitung behindern. Hierbei besteht die Gefahr einer lebensgefährdenden Hypoxie, einer pulmonalen Aspiration von Mageninhalt bei Maskenbeatmung und eines fetalen Distresses. Folgende Faktoren sollten zur Beurteilung einer schwierigen Intubationssituation herangezogen werden: Mallampati Klassifikation, kurzer Hals, fliehendes Kinn und ausladende Frontzähne. Es empfiehlt sich hier eventuell eine Intubation unter fiberoptischer Kontrolle. [153,190,187] Einer der hauptsächlichen Gründe für die mütterliche Sterblichkeit stellen schwierige Intubationssituationen dar, die gerade bei der NF gehäuft vorzufinden sind. Es empfiehlt sich eine multidisziplinäre Zusammenarbeit in der Diskussion über Vor- und Nachteile der einzelnen Optionen. [190]

In schwierigen Fällen kann aber auch eine Regionalanästhesie erwogen werden, wobei auch hier die vorbestehende Ventilationssituation überdacht werden muss. Die Regionalanästhesie scheint wenig Komplikationen zu haben, allerdings kann sie bei schlechter ventilatorischer Ausgangslage, z.B. bei restriktiven Einschränkungen und bei Einbeziehung der Spinalhöhle, ebenfalls zu ähnlichen Problemen und lebensbedrohlichen Situationen für Mutter und Kind führen. [135] Hauptsächlich breiten sich intraspinal Tumore lateral in den intervertebralen Foramina aus. Breiten sie sich aber in Richtung zur Mittellinie aus, so besteht die Gefahr einer versehentlichen Punktion bei Regionalverfahren. Dies kann eine Kompression des Rückenmarks bis hin zum tödlichen Ausgang verursachen. [188] Finden sich intraspinal Läsionen, so ist die Indikation zur Periduralanästhesie nicht mehr gegeben oder muss abgewogen werden, je nachdem ob der zu punktierende Zwischenraum frei ist von Neurofibromen oder nicht. [138] Rubenstein et al. fanden in einer

Population von 250 NF-Patienten eine Inzidenz von 35,2 % mit neurologischen Komplikationen. Von diesen hatten 7,2% Hirntumoren und 5,6% symptomatische Spinalkanal- und Nervenwurzeltumoren. 6,8% zeigen auch zusätzlich orthopädische Probleme, wie Skoliose, welche eine Regionalanästhesie schwierig machen können. Es existieren Fallberichte von erfolgreich durchgeführten Epiduralanästhesien bei NF-Patientinnen mit befallenem Wirbelkanal, aber freier Punktionsstelle. Die Punktionsstelle sollte frei von tumorösen Veränderungen sein. Inwiefern die Epiduralanästhesie durch im Spinalkanal gelegene Neurofibrome behindert werden kann, sollte zuvor durch eine MRT evaluiert werden. Bestehen hierbei Kontraindikationen, so kann auch als Alternative eine CT angefertigt werden, wobei die zulässige Höchstdosis 50 mGy am Ende der Schwangerschaft nicht überschritten werden sollte. Aber auch bei der Epiduralanästhesie bestehen immer Komplikationen, wie Paraplegie und Quadriplegie. Nutzen und Risiko sollte also auch hier ausreichend bedacht und die Patientinnen entsprechend evaluiert werden. [153] Aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung während der Schwangerschaft, besonders im Hinblick auf die Möglichkeit der sehr schnellen Entwicklung von neuen Symptomen und Komplikationen, sollte immer eine kurzfristige (kurz vor Geburt) Evaluation (CT und MRT) von bestehenden Risikofaktoren stattfinden, um sich für ein Anästhesieverfahren entscheiden zu können. Die Risiken beider Verfahren sind gegeneinander abzuwiegen. Noch ist nicht klar, ob eine Regionalanästhesie allgemein empfohlen werden kann. Es bestehen zwar Fallberichte mit positivem Outcome [153], jedoch ist gerade bei involviertem Nervensystem an die Konsequenzen einer Epiduralanästhesie auf den intrakraniellen Druck und auf möglicherweise bestehende Aneurysmen zu denken. Man sollte sich die Frage stellen, ob Wehenschmerzen nicht auch mit Opioiden zu behandeln und die Geburt mit Hilfe eines Pudendusblockes erleichtert werden kann. [188] Bevor die Situation extrem wird, müssen alle Situationen diskutiert und eine kontrollierte Arbeitssituation geschaffen werden. Dies gelingt mit umfangreichen neurologischen, internistischen und anästhesiologischen Untersuchungen sowie aktueller Bildgebung mittels MRT am Ende der Schwangerschaft. [188] Vor und nach einer Regionalanästhesie ist der neurologische Status genau zu erfassen und zu dokumentieren. Punktionen auf Höhe L2/3 sollten aufgrund der Verletzungsgefahr des Conus medullaris vermieden werden. [188]

Allerdings muss auch erwähnt werden, dass sowohl Schwangerschaft als auch Geburtsverlauf völlig komplikationslos ablaufen können. Wichtig ist in jedem Fall eine gute Kommunikation zwischen Gynäkologen und Anästhesisten, um schon antepartal eine gute Planung des Geburtsverlaufs zu gewährleisten. [188] Neben den schon genannten Problemen in der Anästhesie mit NF-Patienten treten aber noch seltenere Komplikationen auf. Durch die mentale Retardierung kommt es zur mangelnden Kooperationsbereitschaft der Patienten. Die medikamentöse Therapie epileptischer

Anfälle und der Hypertonie muss berücksichtigt werden. Kardiomyopathien und Herzinsuffizienz treten auf. Hydrozephalus, Glaukom mit bestehender Atropinmedikation, mediastinale und abdominelle Tumoren, Kyphoskoliose mit restriktiver Lungenfunktion und verschiedene Tumorentitäten wie Phäochromozytome stellen Anästhesisten vor große Herausforderungen. [192]

7.4.5.6 Schwangerschaftsabbruch und Sterilisation

Aufgrund der eventuell nachteiligen Auswirkungen der Schwangerschaft auf den Ablauf der Erkrankung, die hohen Abort- und Totgeburtstraten und die Vererbbarkeit der Krankheit, befürworten einige Autoren einen frühzeitigen Abbruch der Schwangerschaft sowie eine Sterilisation. (Ansari & Nagamani 1976, Sengupta & Wynter 1978). [140,135] Diese Auffassung kann bei der Behandlung der Patienten erwogen werden, zumal die meisten Autoren von einer Verschlechterung der Symptomatik während der Schwangerschaft berichten. [132] Ein Wachstum von Neurinomen, die intrakraniell oder im Wirbelkanal gelegen sind, können früher oder später das Leben von Mutter und Kind gefährden. Dies ist bei der Indikationsstellung zur Interruptio bei Morbus Recklinghausen zu berücksichtigen. [127] Eine generelle Indikation wird aber nur von wenigen Autoren befürwortet. Bei schweren Verlaufsformen, z. B. bei Progredienz der Erkrankung während einer früheren Schwangerschaft, familiärer Belastung oder bei zerebraler Beteiligung, kann die Empfehlung zum Verzicht auf eine Schwangerschaft gerechtfertigt sein. [139]

Eine absolute Indikation zur Interruptio besteht in jedem Fall bei vital bedrohlichen Komplikationen, wie Hirntumoren, akute Subarachnoidalblutungen und Steigerungen des intrakraniellen Druckes. [141] Allerdings gibt es auch Fallberichte über völlig komplikationslose Schwangerschaften, beispielsweise bei einer auf die Haut beschränkten Form des Morbus Recklinghausen. [132] Ein Abbruch sowie das Abraten von einer Schwangerschaft kann daher im Allgemeinen nicht befürwortet werden, zumal größere Studien, wie die von Dugoff & Sujansky kein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei NF nachweisen.

Immer wieder stellt sich in der Literatur die Frage nach der Sterilisation. Von einigen Autoren wird sie dringend angeraten, andere wiederum lehnen dieses Vorgehen ab. In Abwägung der Schwere der Erkrankung können ein Schwangerschaftsabbruch sowie eine Sterilisation durchaus sinnvoll sein. In Frage kommen beispielsweise Fälle, bei denen es mit jeder weiteren Schwangerschaft immer mehr zur Symptomverschlechterung und damit zu Beeinträchtigungen oder auch lebensgefährlichen Situationen kommt. [162,163] Allerdings kann dies, wie schon besprochen, keine allgemeingültige Regelung sein. Für gewöhnlich gestaltet sich der Verlauf der Erkrankung eher günstig in der Schwangerschaft. Bei einem umfangreichen und strengen Monitoring können schwerwiegende Komplikationen der Erkrankung vermieden werden. Es bedarf immer einer individuellen

Entscheidung, wobei der Schweregrad der Erkrankung, psychologische Faktoren sowie soziale und religiöse Hintergründe berücksichtigt werden müssen. Gleichzeitig spielen auch genetische Fragen eine Rolle. So ist auch die Frage zu klären, welche Auswirkungen ein eventuell erkranktes Kind auf den Gesundheitszustand der Mutter hätte. Hierbei spielt die Pränataldiagnostik und genetische Beratung eine entscheidende Rolle. Ebenso ist es notwendig, eine gute psychologische und soziale Betreuung der werdenden Eltern zu sichern. [136] Letztendlich gilt es, das individuelle Risiko der Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder sich bereits in einer Frühschwangerschaft befinden, kritisch zu beurteilen, da sowohl dramatische als auch normal verlaufende Schwangerschaften und Geburten möglich sind.

7.4.5.7 Therapeutische Optionen bei NF2

Die therapeutischen Möglichkeiten bei NF2 sind ähnlich der NF1. Da sich die Erkrankungsform hier eher im zentralen Nervensystem abspielt, sind bei Größenwachstum der krankheitsbedingten Läsionen lebensgefährliche Zustände möglich. Bei bedrohlichen Zuständen muss eventuell die Beendigung der Schwangerschaft in Kauf genommen werden. Wichtig ist, dass die schwangere Patientin während der gesamten Gravidität unter engmaschiger neurologischer Kontrolle steht. [187] Die Häufigkeit routinemäßig durchzuführender MRT-Kontrollen bei NF2-Patienten hängt immer von neu aufgetretenen Symptomen oder der vorherrschenden Tumorart ab. Je nach vergangenem Zeitraum zur letzten Bildgebung empfiehlt sich auch die Anfertigung einer aktuellen MRT des ZNS im letzten Abschnitt der Schwangerschaft (7. bis 9. Monat), auch wenn keine neue Symptomatik vorliegt. Dies ist aber immer abhängig von der klinischen Beurteilung. Treten neue Symptome sowie deren Verschlechterung auf, so müssen unabhängig der Kosten weitere Bildgebungen erfolgen. [190] Da sich die Erkrankung meist erst spät manifestiert, können erste Symptome eventuell erst während der Schwangerschaft auftreten. [190] Das Nichterkennen kann gerade während der Anästhesie oder auch bei Komplikationen lebensbedrohliche Situationen verursachen. Neurologische Konsultationen sowie entsprechende Bildgebungen sind unabdingbar. Während einer Schwangerschaft empfiehlt sich hier eher die MRT, um Strahlenschäden während der fetalen Organogenese zu vermeiden. [187]

Bei intrakraniell vorhandenen Tumoren stellt sich die Frage nach der zu wählenden Geburtsmethode. Sakai et al. lehnten eine Vaginalgeburt aufgrund des bestehenden Risikos des intrakraniellen Druckanstieges während pressorischer Effekte im zweiten Stadium der Geburt ab. Sie bevorzugten die Kaiserschnittgeburt sowie die Allgemeinanästhesie. Eine Regionalanästhesie führten sie bei der vorgestellten Patientin nicht durch, da aus älteren bildgebenden Verfahren intraspinal Tumoren bekannt waren, deren aktuelles Ausmaß nicht abgeschätzt werden konnte. Bei

einer versehentlichen Punktion dieser Tumoren muss mit Blutungen, Epiduralhämatomen und intrakraniellen Druckanstiegen gerechnet werden. [187] Aufgrund dieser Gefahren sollte vor der Wahl des Anästhesieverfahrens immer eine aktuelle Bildgebung mittels MRT erfolgen. Bei intraspinal vorhandenen Läsionen ist ein Regionalverfahren grundsätzlich abzulehnen. Allerdings bewiesen Spiegel et al. 2005, dass die Epiduralanästhesie auch bei intraduralen Läsionen ohne intra- und postoperative Komplikationen möglich ist. Die perioperative Bildgebung kann dabei sehr hilfreich sein. [190] Dennoch bleibt die Gefahr von Blutungen und Kompressionen, wie der von Esler et al. beschriebene Fall einer 41-jährigen Patientin beweist. [188] Die Regionalanästhesie sollte also besser nur bei Abwesenheit intraspinaler Tumore eingesetzt werden. [191]

Aber auch bei der Allgemeinanästhesie sind verschiedene Risiken abzuschätzen. Bei der NF1 wurden verschiedene anästhetische Komplikationen, wie verlängerte Wirkungszeiten von Succinylcholin und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien, schwierige Beatmungssituation aufgrund intraoral gelegener Tumore oder Skoliosen und Thoraxdeformitäten, kardiovaskuläre und renovaskuläre Einschränkungen, beobachtet. Ob einige dieser Probleme auch bei NF2 vermehrt auftreten, ist nicht ausreichend geklärt. Sakai et al. konnten keine dieser Komplikationen, besonders kein prolongiertes Ansprechen auf Muskelrelaxanzien beobachten, empfehlen aber bei der NF2 ebenfalls erhöhte Aufmerksamkeit. Sie führten erfolgreich die Allgemeinanästhesie mithilfe der schnellen Induktion bei einer schwangeren NF2-Patientin durch. Zunächst nutzten sie Fentanyl, um die sympathische Stimulation zu unterdrücken und damit einen intrakraniellen Druckanstieg zu vermeiden. Die endotracheale Intubation wurde durch Propofol und Succinylcholin unterstützt und die Narkose durch Isofluran und Lachgas aufrecht erhalten. [187] Thiopental und Rocuronium können ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden. Postoperativ empfiehlt sich dann eine Schmerztherapie mittels Paracetamol, Diclofenac und Dihydrocodein. [191] Beim Einsatz von Propofol in der Schwangerschaft ist jedoch Vorsicht geboten. So beobachteten Hilton und Andrzejowski bei verlängerter Infusion von Propofol während neurochirurgischer Interventionen maligner Schwannome bei NF 2 metabolisch azidotische Zustände. Eine genaue Erklärung für diese Wirkung des Propofols konnte nicht gefunden werden, aber andere verursachende Umstände für das entstandene Basendefizit konnten ausgeschlossen werden. Wichtig ist auch die Erkenntnis, dass Veränderungen im Metabolismus und in der Umverteilung des Propofols, infolge von Volumenverschiebungen und Änderungen in der Proteinbindung, bei schwangeren Patienten vorliegen, was Komplikationen bei der Dosierung verursachen kann. [189]

7.4.6 Nachsorge

Für die Nachsorge empfehlen sich in jedem Fall neurologische Kontrolluntersuchungen sowie eine

entsprechende Bildgebung bei neuer oder verschlechterter Symptomatik. Zur Krankheitsbewältigung, v.a. bei ebenfalls erkranktem Kind, sind psychologische und soziale Hilfestellungen einzuleiten.

Selbsthilfegruppen: Von Recklinghausen Gesellschaft e.V.,
Martinistr. 52 / Haus 0 54, 20246 Hamburg,
Tel.: 040-46 09 24 14, Fax: 040-5277462,
E-Mail: info@von-recklinghausen.org, Internet: www.von-recklinghausen.org

7.4.7 Wochenbett und Stillen

Einschränkungen hinsichtlich des Stillens bestehen nicht. [132]

7.4.8 Prävention und genetische Beratung

Aufgrund der genetischen Grundlage der Erkrankung existieren keine präventiven Maßnahmen für die NF. Präventiv können nur schwerwiegende Komplikationen durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen vermieden werden. Es sollte in jedem Fall eine genetische Beratung und Aufklärung über die Erkrankung stattfinden.

7.4.9 Prognose

Die Prognose von NF1-Patienten ist sehr unterschiedlich. Insgesamt ist die Lebenserwartung etwas reduziert. [157] Nur etwa zwei Drittel der Patienten zeigen, die Hautveränderungen ausgeschlossen, die oben genannten Komplikationen, sodass der Verlauf nicht so ungünstig ist, wie oft beschrieben. [158] Jedoch haben Patienten mit schwerer Symptomatik und häufigen Krankenhausaufenthalten eine schlechte Prognose. Zur Überlebenszeit nach Diagnosestellung der NF2 berichteten Gardiner & Frazier sowie Young et al. über im Durchschnitt 18,5 Jahre. Diese schwankten zwischen 4 und 44 Jahren. Weiterhin wird berichtet, dass die Prognose schlechter nach operativen Eingriffen als ohne Interventionen zu sein scheint. Grundlegend ist hierfür die signifikante neurochirurgische Morbidität, wenn es nicht möglich ist, den Tumor in kleinem Größenzustand zu entfernen. [159] Entwickeln die Patienten maligne Tumoren, wie beispielsweise Schwannome, ist die Prognose sehr schlecht. Meist lassen sich die Tumore, gerade in der Schwangerschaft und in Abhängigkeit von der Lokalisation, nur unvollständig entfernen, was aber für das Outcome von größter Bedeutung ist. Hierin liegt die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose. Die meisten Patienten erleben ein Rezidiv und versterben innerhalb eines Jahres. In der Schwangerschaft muss in frühen Stadien auf die Fortführung der Gravidität verzichtet werden, um das Leben der Mutter zu retten. [166]

7.4.10 Kasuistik

J. Boiten et al. berichteten 1987 über eine Patientin, die sich 1964 im Alter von 10 Jahren mit Zeichen der intrakraniellen Hypertension vorstellte. Eine durchgeführte Ventrikulographie zeigte ein vergrößertes Ventrikelsystem mit einer tumorösen Impression des dritten Ventrikels. Der obstruktive Hydrozephalus wurde einer Drainagebehandlung unterzogen. In den folgenden 20 Jahren blieb die Patientin völlig symptomlos, allerdings kam es in der Folge zu leichten Nackenschmerzen, die sich in den linken Arm ausbreiteten. 1984 wurde die Patientin zum ersten Mal schwanger. Während dieser Zeit verstärkten sich sowohl die Nacken- als auch die Armschmerzen. Es wurde eine CT durchgeführt, das symmetrisch vergrößerte Ventrikel und einen in der Mittellinie lokalisierten Tumor, der den dritten Ventrikel komprimierte, offenbarte. In der 34. Schwangerschaftswoche wurde eine Sectio aufgrund einer Schwangerschaftshypertonie und daraus folgender fetaler Bedrohung durchgeführt. Danach kam es zur Regression der zervikalen und brachialen Schmerzen.

Ein paar Monate später wurde die Patientin erneut schwanger und sie erlebte eine Progression ihrer zervikalen Beschwerden. Außerdem entwickelte sie Symptome einer intrakraniellen Druckerhöhung, wie Lethargie, Nausea, Vomitus und vertikaler Blickparese. Es folgten klinische Untersuchungen, bei denen zum ersten Mal multiple Café-au-lait-Flecken, sommersprossenartige Sprengelungen in den Hautfalten und Lisch-Knötchen auffielen. Daraufhin wurde die Diagnose eines Morbus Recklinghausen gestellt. Eine erneute CT wurde angefertigt. Sie zeigte eine Progression des Tumors sowie einen zweiten Tumor mit rundum gelegenen Ödemen. Ein ventrikuloarterieller Shunt wurde gelegt und eine erneute Sectio aufgrund von Wachstumsretardierung und Toxämie des Feten durchgeführt. Eine Woche später zeigte die Patientin zervikale Schmerzen, die in den linken Arm ausstrahlten und eine Parese des linken Arms sowie des linken Beins. Eine CT offenbarte ein Neurofibrom auf Höhe C4 mit einer Ausbreitung in das linke Foramen intervertebrale C4-C5. Daraufhin wurde eine Laminektomie durchgeführt, die einen extramedullären Tumor präsentierte, der das zervikale Rückenmark komprimierte und verlagerte. Nach der Behandlung verschwanden die Symptome, wie Brachialgie und Hemiparese. Der intrakranielle Tumor wurde aufgrund des hohen chirurgischen Risikos der Operation und des spontanen Verschwindens der Symptome nicht behandelt. Eine Kontroll-CT zeigte einen noch vorhandenen Tumor, allerdings aber eine deutliche Reduktion des peritumoral gelegenen Ödems.

[128]

7.4.11 Studien in Kürze

- 1) Garden H. Swapp und Robert A. Main publizierten 1973 eine kleine Studie, in der sie insgesamt 24 Schwangerschaften von 11 Frauen mit NF analysierten. Es handelte sich hierbei um retrospektive Studien. Die Akten einer Patientin erwiesen sich für die Studie als inadäquat, die der anderen zeigten, dass alle 10 Patientinnen während der Schwangerschaft bzw. kurz vor der Entbindung einen Bluthochdruck entwickelten. Hypertension wurde dabei durch einen systolischen Druck ab 140 mmHg und einem diastolischen ab 90 mmHg definiert. Trotz aller Versuche den Blutdruck mit Medikamenten und Bettruhe zu stabilisieren entwickelten alle 10 Patienten in der Woche vor der Geburt einen signifikanten Anstieg des systolischen und diastolischen Druckes. In den postnatalen 6-8 Wochen kam es wiederum zu einem signifikanten Abfall des diastolischen Blutdrucks. Bei vier der zehn Patientinnen folgten weitere Schwangerschaften, bei denen gleiche Beobachtungen gemacht werden konnten. Keine der Patientinnen zeigte Ödeme und die meisten auch keine Proteinurie. Da das Risiko für die Entwicklung einer Hypertension bei einer Primagravida in dieser Region bei weniger als 1:1000 liegt und das Risiko, in einer Zweit- oder Drittschwangerschaft nochmal einen Bluthochdruck zu entwickeln, noch geringer ist, scheint zwischen der Grunderkrankung NF und der Hypertension ein Zusammenhang zu bestehen. Allerdings konnten Swapp & Main keinen Grund für die erhöhten Werte finden. Es fanden sich keine erhöhten Katecholaminwerte und nur bei einer Patientin eine Stenose der rechten Nierenarterie. Sie vermuteten, dass die vaskulären Veränderungen der NF während der Schwangerschaft induziert bzw. verstärkt würden. Weiterhin wurde bei allen Patientinnen ein verstärktes Wachstum der nodulären und pigmentierten Läsionen beobachtet, in sieben Fällen zeigte sich nach der Geburt ein deutlicher Rückgang dieser Veränderungen. In fünf der zehn analysierbaren Fälle zeigten sich die dermatologischen Erscheinungen zum ersten Mal während der Schwangerschaft. Diese wurden dabei überwiegend in der Skapularregion bzw. über der vorderen Bauchwand gefunden. [129]
- 2) J. B. Sharma et al. stellten 1991 eine kleine Studie vor, bei der zehn schwangere Patientinnen mit NF im Hinblick auf Schwangerschaftskomplikationen analysiert wurden. Sieben der beobachteten Patientinnen bekamen hypertensive Funktionsstörungen, davon hatten drei eine Präeklampsie, eine eine Eklampsie, eine hatte eine nur milde Präeklampsie und zwei eine leichte Schwangerschaftshypertonie. Diese hohe Zahl kann nicht nur einer zufälligen Assoziation entsprechen. 60% erlitten eine Frühgeburt, die von keinem Kind überlebt wurde. Anamnestische Angaben zeigten, dass sechs der zehn Patientinnen schon insgesamt 15 frühere Schwangerschaften hatten, von denen heute nur vier Kinder am Leben sind. Bei den vorherigen Totgeburten sind Vorgeschichten zu Präeklampsie zu finden. Auffällig ist hierbei aber, dass die Patientinnen, die zum jetzigen Zeitpunkt gesunde Kinder gebären, auch unkomplizierte Schwangerschaften zuvor hatten,

im Gegensatz zu denen mit Komplikationen. Sie wiesen auch in früheren Schwangerschaften Bluthochdruck und Frühgeburten auf. Es scheint so, als ob ein schlechtes Outcome in einer früheren Schwangerschaft auf ein hohes Risiko hindeutet, auch ähnliche Verläufe in folgenden Schwangerschaften zu haben. Aus der Studie muss geschlussfolgert werden, dass die perinatale Mortalität bei 600/1000 liegt. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 33 Wochen und das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder 1.924 kg. Diese Studie zeigte, dass die NF mit einem schlechten Outcome assoziiert ist und dass eine Schwangerschaft bei dieser Erkrankung einer höheren Fürsorge bedarf. Vier der sechs Totgeburten hätten möglicherweise verhindert werden können, wenn sich die Patientinnen eher vorgestellt bzw. unter strengerer Kontrolle gestanden hätten. Die Kombination NF und Schwangerschaft stellt nach Auffassung der Autoren also ein großes Problem aufgrund hypertensiven Entgleisungen, Frühgeburten und hoher perinataler Mortalität dar. [130]

- 3) G. J. Jarvis und A.C. Crompton konnten sich diesen Meinungen nicht anpassen. Sie untersuchten 1978 27 Schwangerschaften von insgesamt 10 Frauen mit NF und kamen zu dem Ergebnis, dass die Recklinghausen-Erkrankung nicht spezifisch mit Schwangerschaftskomplikationen assoziiert ist. Nur zwei der beobachteten Patientinnen entwickelten in ihrer ersten Schwangerschaft eine Präeklampsie, welche aber nicht mehr in folgenden Schwangerschaften auftrat. In allen anderen Schwangerschaften wurden keine ungünstigen Verläufe beobachtet und bei keiner der Patientinnen traten Symptome der Erkrankung zum ersten Mal während der Schwangerschaft auf. Insgesamt zeigten die Berichte 21 Lebendgeburten, eine Todgeburt, vier Aborte und einen Schwangerschaftsabbruch aus sozialen Gründen. Sie konnten damit den Meinungen anderer Autoren, dass die NF mit einer höheren Inzidenz von Aborten und Todgeburten als in der Normalbevölkerung assoziiert ist, nicht zustimmen. [131]
- 4) David Segal et al. stellten 1999 eine kleine Studie von 8 Patientinnen mit NF vor, deren Schwangerschaftsverlauf mit dem einer Kontrollgruppe verglichen wurde. Auch hier fanden sich höhere maternale und neonatale Komplikationsraten als in der Normalbevölkerung. Es zeigte sich eine höhere Rate an Sectiones, meist aufgrund von Schwangerschaftskomplikationen, die direkt mit der NF in Beziehung stehen, wie z.B. Hypertension oder intrauterine Wachstumsretardierung. Auch diese Autoren stellten eine höhere Rate von intrauteriner Wachstumsretardierung (46,2%) sowie von Todgeburten (23%) fest. Sie führten dies auf eine Verminderung der uteroplazentaren Durchblutung aufgrund von vaskulären Veränderungen zurück. Außerdem fanden sie bei den NF-Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Inzidenz von Frühgeburten und ein signifikant geringeres Gestationsalter bei der Geburt sowie damit auch ein geringeres Geburtsgewicht der Neugeborenen. [133]

5) 1996 stellten Lorraine Dugoff & Eva Sujansky eine Studie von 105 Patientinnen mit insgesamt 247 Schwangerschaften, mit 182 Lebendgeburten, 44 Spontanaborten, 21 elektiven Abbrüchen und 2 ektopen Schwangerschaften, vor. Die Sectionsrate betrug 36 % und lag damit über der, der durchschnittlichen Bevölkerung. Aber nur in sieben Fällen war die Sectio bedingt durch Komplikationen der NF-1, wie Beckenneurofibrome, Beckenknochenabnormalitäten, Kyphoskoliose, Phäochromozytome und Neurofibrome im Spinalkanal. Die erhöhte Rate von Sectiones wurde zum Teil auch auf eine erhöhte Inzidenz von Malposition und Kopfbeckendysproportionen erklärt. Spekulationen gingen davon aus, dass hiervon einige das Resultat undiagnostizierter Neurofibrome und Beckenkontrakturen sowie Kyphoskoliose der unteren Wirbelsäule seien. Andere mögliche Ursachen der Malposition und Dystokie könnten muskuläre Hypotonie und Makrozephalus sein, was häufiger bei Feten mit NF-1 beobachtet wird. Die von früheren Studien beobachteten höheren Inzidenzen von Präeklampsie, Frühgeburt, intrauteriner Wachstumsretardierung, Schwangerschaftshypertonie, Totgeburt, Spontanabort oder perinataler Mortalität konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden, allerdings traten bei 60% der Patientinnen neue Neurofibrome und bei 52% ein Wachstum bestehender Tumore auf. 33% davon zeigten postpartal wieder eine Regression der Veränderungen. 18% wiesen gar keine kutanen Veränderungen auf. Von den insgesamt 182 Lebendgeborenen wurde bei 76 eine NF-1 diagnostiziert, 65 wurden gar nicht evaluiert. [152]

8 Zusammenfassung und Fazit

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über den derzeitigen wissenschaftlichen Stand in der Betreuung und Behandlung 5 ausgewählter seltener neurologischer Erkrankungen: Syringomyelie, FRDA, VHL-Syndrom, Sturge-Weber-Syndrom sowie NF Typ 1 und 2. Für Raritäten typisch fehlen größere Studien und therapeutische Leitlinien. Die vorliegende Arbeit soll eine Hilfe für die Betreuung werdender Mütter mit diesen Erkrankungen sein. Deshalb wurden auch wichtige Themen der Geburtshilfe beleuchtet. Beginnend bei der klinischen Beschreibung eventueller Auswirkungen und Komplikationen der Erkrankungen auf eine Schwangerschaft und umgekehrt, wurde eine Risikoabschätzung für die Gravidität vorgenommen. Dabei stellte sich jede der besprochenen Krankheiten als Herausforderung und anspruchsvolle Aufgabe für die Behandlung und Betreuung schwangerer Patientinnen. Ob schon im ambulanten als auch folgend im stationären Bereich bedarf es einer umfassenden multidisziplinären Zusammenarbeit, um ein gutes Outcome für Mutter und Kind zu erreichen. Spezialisten anderer Fachdisziplinen, wie beispielsweise Neurologen, Chirurgen, Anästhesisten und Neonatologen, sind je nach Krankheitsmanifestation früh in die Diagnostik, Schwangerschafts- und Geburtsplanung einzubeziehen und regelmäßig zu konsultieren. Auf diesem Wege kann bei allen hier vorgestellten Erkrankungen ein engmaschiges Monitoring der Patientin mit frühzeitiger Detektion von Komplikationen sowie deren Behandlung und damit ein gutes Outcome für Mutter und Kind erreicht werden. Eine gute interdisziplinäre Betreuung kann am besten in spezialisierten Zentren gewährleistet werden. Für einige Krankheitsentitäten existieren diese bereits, für andere muss momentan noch auf einzelne erfahrene Ärzte oder zumindest größere, technisch gut ausgestattete Kliniken zurückgegriffen werden. Spezialisierte Beratungsstellen und Selbsthilfegruppen können positiv zur Versorgung der Patientinnen beitragen.

Am Anfang jeder Behandlung steht die richtige Diagnose. Diese stellt bei seltenen Erkrankungen ein großes Problem dar. Oft wird sie erst nach dem Eintreten von Komplikationen oder postmortal gestellt. Für die Gravidität ergeben sich hierbei besondere Konditionen. Für alle besprochenen Erkrankungen finden sich Fallberichte zu schwerwiegenden Komplikationen während der Schwangerschaft. Gleichzeitig wird eine Erkrankung aufgrund ätiologischer Zusammenhänge oft erst während der Gravidität klinisch auffällig. Dies zeigt, wie wichtig es ist, die Symptomatik einer Erkrankung sowie deren möglichen Verlauf während einer Schwangerschaft zu kennen. Dies ist die entscheidende Grundlage zur Senkung von Morbidität und Mortalität betroffener Patientinnen. Bereits die Möglichkeit eine Erkrankung bei entsprechender Symptomatik ins Auge zu fassen, kann der erste Schritt zur richtigen Diagnose und damit zur optimalen Behandlung sein. Die vorliegende Arbeit soll daher die Aufmerksamkeit auf solche Raritäten im klinischen Alltag erhöhen.

Während die Schwangerschaft den Erkrankungsverlauf beeinflussen kann, hat die Erkrankung auf die Schwangerschaft selbst oft nur indirekte Auswirkungen. Komplikationen durch die Erkrankung können sowohl Mutter als auch das ungeborene Kind gefährden. Daher sollte, wenn möglich, am Anfang jeder Schwangerschaft eine präkonzeptionelle Beratung stehen. Spezialisten verschiedener Fachgebiete müssen hier einen Beitrag leisten. Zunächst ist es wichtig den Wissensstandpunkt der Patientin über die eigene Erkrankung zu eruieren und mögliche Lücken zu schließen. Die Patientin muss im Folgenden mit den möglichen Auswirkungen einer Schwangerschaft auf den eigenen Gesundheitszustand vertraut gemacht werden. Die Möglichkeiten unterschiedlicher Krankheitsverläufe und Risiken sollten besprochen werden. Dabei spielt auch die Evaluation des derzeitigen Gesundheitszustandes durch eine ausführliche Untersuchung eine große Rolle. Durch sie kann das individuelle Risiko abgeschätzt werden, welches der Patientin in der anschließenden Beratung verdeutlicht werden muss. Aussagen über das Voranschreiten der Erkrankung oder, bei schon erreichten höheren Schweregraden derselben, Fragen zu den eigenen Möglichkeiten in der Versorgung eines Kindes, sind von Wichtigkeit.

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass keine der besprochenen Erkrankungen eine Kontraindikation für eine Schwangerschaft darstellt. Für alle Krankheiten wurden positive Verläufe ohne oder mit nur milden Komplikationen beschrieben, wobei jedoch schwerwiegende Komplikationen angesprochen und die Priorität einer engen Verlaufsbeobachtung verdeutlicht werden müssen. Bei schon vorliegendem hohem Schweregrad der Erkrankung, durch die mit ernsthaften Komplikationen während der Gravidität gerechnet werden muss, sollte eventuell von einer Konzeption abgeraten werden.

Die Erkrankung kann aber auch auf den Schwangerschaftsverlauf direkt oder indirekt Einfluss nehmen. Mögliche Risiken für das ungeborene Kind müssen ebenfalls abgewogen werden. Für genetisch determinierte Erkrankungen schließt sich die Beratung über Vererbungsmodus, eventuell abweichende Krankheitsverläufe beim Kind und mögliche Konsequenzen für die betroffene Familie an. Zugleich müssen auch die Möglichkeiten und Grenzen der Pränataldiagnostik besprochen werden. Während solcher Beratungen ergeben sich nicht selten extreme Stresssituationen für werdende Eltern. Die Entscheidung für oder gegen ein Kind, sowohl präkonzeptionell, aber auch gerade bei schon bestehender Schwangerschaft, kann zu bedeutsamen Belastungssituationen führen, vor allem dann, wenn Eltern sich mit der Situation allein gelassen fühlen. Laienwissen und Medien verstärken zusätzlich Verunsicherungen. „In einer Gesellschaft, in der das Schönheits- und Gesundheitsideal eine so hohe Priorität hat und die zur Perfektionierung neigt, gilt ein Kind mit Behinderung als unzumutbares Leid.“ (Wassermann K, Rohde A. Pränataldiagnostik und psychosoziale Beratung. Aus der Praxis für die Praxis. Schattauer GmbH. 2009) Der Fortschritt

medizinischer Möglichkeiten macht es umso schwerer ein krankes Kind anzunehmen. Nahezu 95% aller Kinder kommen derzeit gesund zur Welt. [204] Für hereditäre Leiden bleiben die medizinischen Möglichkeiten jedoch eingeschränkt. Die Entscheidung muss letztendlich von den Eltern allein getroffen werden, aber eine umfangreiche Beratung kann entlasten, kann Fragen nach Verantwortung, Schuld und Ursache klären und gleichzeitig das Selbstvertrauen in die eigene Persönlichkeit und ihre Entscheidung stärken. Inhalte der Beratung sollten die Vorsorgeuntersuchungen und deren Durchführung, Hilfsmöglichkeiten wie Selbsthilfegruppen, Literatur und Kontaktmöglichkeiten zu anderen Eltern sowie die Möglichkeiten eines Schwangerschaftsabbruchs und deren Folgen sein.

Die gesetzliche Grundlage des Schwangerschaftsabbruchs ist als medizinische Indikation im §218a Abs. 2 des StGB geregelt. [204,205] Während eine Unterbrechung der Schwangerschaft rein pragmatisch manchmal die sinnvollste Lösung zu sein scheint und häufig auch bei vorliegenden Erkrankungen von einigen Autoren empfohlen wird, muss doch den psychischen Folgen der werdenden Eltern Beachtung geschenkt werden. So sind Spätfolgen wie Neurosen, Schuldgefühle, depressive Zustände mit Suizidneigung, Sexualfunktionsstörungen, Versündigungsideen und Gewissensbisse bekannt. Autoren warnen vor dem voreiligen Befürworten eines Abbruchs. [186] Es ist möglich, durch die Auseinandersetzung mit den möglichen Konsequenzen eine emotionale Stabilisierung zu erreichen und damit den Entscheidungsprozess zu unterstützen. [204] Die Gesprächsführung sollte immer neutral und dennoch empathisch erfolgen. [205] Deshalb ist eine psychologische Betreuung innerhalb der Beratungsphase unbedingt anzuraten.

Entscheiden sich die werdenden Eltern für die Schwangerschaft, ist eine gute Compliance für ein engmaschiges Monitoring sicherzustellen, wie bereits erwähnt, nach Möglichkeit in spezialisierten Zentren. Alle Schwangeren, mit den besprochenen Erkrankungen sind als Hochrisikoschwangerschaften einzustufen. Normalerweise finden laut der Mutterschaftsrichtlinien 3 Basisuntersuchungen im 1. bis 3. Trimenon statt. [205] Neben den gewöhnlich durchzuführenden Routinescreeninguntersuchungen, ergeben sich für jede Krankheitsmanifestation spezielle diagnostische Tests. Wichtig sind in der Pränataldiagnostik die schon erwähnten genannten Untersuchungen, nicht nur im Hinblick auf einen eventuellen Schwangerschaftsabbruch. Vielmehr muss nach Diagnosestellung auf frühe, mit der Erkrankung einhergehende, kongenitale Krankheitsmanifestationen geachtet werden. Eine rechtzeitige pränatale Diagnose hat Einfluss auf die vorgeburtliche Überwachung und Geburtsplanung. Auch pränatale und peripartale Behandlungen können gezielter ablaufen und geplant werden. [205] Allerdings müssen auch die Risiken dieser Untersuchung ausführlich mit der Schwangeren besprochen werden. Zur Gewinnung genetischen Materials sind invasive Methoden wie Fruchtwasserpunktion und Chorionzottenbiopsie

notwendig, bei denen Risiken wie Fehlgeburten, Blutungen, Amnionitis, respiratorische Insuffizienz und fetale Extremitätenfehlbildungen bestehen. [206] Ist eine genetische Diagnose gestellt, muss in der Folge statt des normalen Screenings eine zielgerichtete Diagnostik stattfinden, wie z. B. zusätzliche Sonografien zur Beobachtung. Aber auch gesunde Kinder sind einigen Gefahren ausgesetzt. Die Erkrankung der Mutter kann schwerwiegende Folgen für die Kindsentwicklung haben. Erhöhte Abortraten, Wachstumsretardierungen und Extremitätenfehlbildungen sind nur ein Teil der Komplikationen. Spezialpraxen oder -zentren zur Betreuung von Risikogeburten können hier aufgrund guter personeller und apparativer Möglichkeiten ein besseres Outcome von Mutter und Kind gewährleisten als die normale ambulante Versorgung.

Nicht nur die Pränataldiagnostik übernimmt eine wichtige Rolle in der Versorgung dieser Patientinnen. Besonders das Erkennen und die Behandlung mütterlicher Komplikationen besitzen höchste Priorität. Da jede der beschriebenen Erkrankungen während der Schwangerschaft exzacerbieren kann, sind engmaschige Kontrolluntersuchungen verschiedener Fachdisziplinen dringend erforderlich. Dies kann ebenfalls in Spezialzentren gut gewährleistet werden. Alarmsymptome werden von Spezialisten schneller erkannt, was mitunter lebensentscheidend sein kann. Gleichzeitig kann eine schwierige Therapie auftretender Komplikationen besser bewerkstelligt werden. Leider lassen sich aus den wenigen Fallberichten in der Literatur keine ausreichenden Therapierichtlinien für schwangere Patientinnen mit den besprochenen seltenen Erkrankungen ableiten. Zum Monitoring gehören aber in jedem Fall regelmäßige neurologische und allgemeine Kontrolluntersuchungen sowie bildgebende und laborchemische Verfahren. Je nach vorliegender Krankheitsmanifestation müssen die Auswahl der Geburtsmethode und des Geburtszeitpunktes getroffen werden. Auch bei Risikoschwangerschaften muss nicht in jedem Fall die Sectio sofort indiziert sein, vielmehr bleibt sie von Fall zu Fall eine Einzelentscheidung. Die frühe Einbindung eines Anästhesisten ist allerdings von großer Bedeutung, um später intrapartale Komplikationen durch hinreichende Planung vermeiden zu können. Ein intensives intra- und auch postpartales Monitoring ist eine der Grundvoraussetzungen für ein gutes Outcome. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine kausale Therapie oder gar die Verhinderung von Komplikationen während einer Schwangerschaft bei den vorgestellten Erkrankungen nicht möglich ist. Alle Erkrankungen gehen mit erhöhten, z. T. auch lebensgefährlichen, Risiken einher. Allerdings werden die meisten Verläufe als positiv beschrieben, so dass Interruptionen oder das Abtrennen von einer Schwangerschaft nicht grundsätzlich befürwortet werden können. Bei intensiver Schwangerenbetreuung durch mehrere Fachdisziplinen und Experten haben diese Patientinnen eine gute Chance auf die Geburt eines gesunden Kindes ohne weitreichende eigene Gesundheitseinschränkungen.

9 Thesen

1. Eine generelle Indikation zur Interruptio bei den dargestellten Erkrankungen besteht nicht. Für alle besprochenen Krankheiten wurden unkomplizierte Schwangerschaftsverläufe mit gutem Outcome für Mutter und Kind beschrieben und sind damit möglich.
2. Eine Gravität bei den beschriebenen Erkrankungen ist als Risikoschwangerschaft einzustufen. Akute Exzacerbationen mit Symptomverschlechterung sind möglich, jedoch nicht in jedem Fall wahrscheinlich.
3. Es empfiehlt sich die präkonzeptionelle Eruiierung des Gesundheitszustandes der Patientin sowie eine umfangreiche präkonzeptionelle Beratung.
4. Die Patientinnen sind einem engmaschigen Monitoring mit erweiterten Vorsorgeuntersuchungen zu unterziehen. Ein multidisziplinäres Management, bevorzugt in spezialisierten Zentren, ist unabdingbar.
5. Eine Schwangerschaft bei Syringomyelie wirkt sich meist nicht negativ auf den Krankheitsverlauf aus. Bereits bestehende Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Parästhesien können sich jedoch verschlechtern. Entscheidend ist, während der Geburt intrakranielle Druckanstiege zu vermeiden.
6. Eine Schwangerschaft bei FDRA kann muskuloskelettale Komplikationen verschlechtern. Auch vorbestehende Kardiomyopathien und respiratorische Komplikationen können akut exzacerbieren. Es besteht ein erhöhtes Thromboserisiko.
7. Beim VHL-Syndrom besteht während der Schwangerschaft eine erhöhte Gefahr für die Tumorexzacerbation, insbesondere von Hämangioblastomen, Phäochromozytomen und Nierenzellkarzinomen.
8. Beim Sturge-Weber-Syndrom ist während einer Schwangerschaft mit dem vermehrten Auftreten von epileptischen Anfällen, Schlaganfällen und intrakraniellen Blutungen zu rechnen. Seltene Komplikationen wie Gingivatumore wurden beschrieben.
9. Die Schwangerschaft stellt bei der NF-1 ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung oder Vergrößerung von Neurofibromen, plexiformen Neurofibromen, Phäochromozytomen, malignen Tumoren der Reproduktionsorgane und des Neurokraniums dar. Häufig entwickeln die Patientinnen eine arterielle Hypertonie. Für das ungeborene Kind besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, wie intrauteriner Wachstumsredardierung, Oligohydramnion, Todgeburt, Frühgeburt, Abort und einer vermehrten Anzahl von Sectiones.
10. Für die NF-2 muss eine Tendenz zu vermehrtem Größenwachstum von ZNS-Tumoren während der Schwangerschaft angenommen werden.

Literaturverzeichnis

- [1] <http://www.bmbf.de/de/1109.php>, 5.12.2011
- [2] http://www.selteneerkrankungen.de/Seltene_Erkrankungen.15.html, 5.12.2011
- [3] <http://www.bmg.bund.de/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>, 5.12.2011
- [4] Masuhr KF, Neumann M. Neurologie. Duale Reihe. Georg-Thieme-Verlag. 2005; 5: 173-6
- [5] Gleixner C, Müller M, Wirth S. Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis. Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach. 2007/2008; 6: 211 ff.
- [6] Neundörfer B, Schneider E, Dittmann V, Pödlinger W. Atlas der Nervenheilkunde - Neurologie und Psychiatrie in Bild und Wort. G.Braun Fachverlage GmbH & Co KG. 1996: 198-200
- [7] Jörg J. Praktische Neurologie. Rückenmarkerkrankungen. VCH- Verlagsgesellschaft mbH. 1992: 384 ff.
- [8] Frank W. Kurzlehrbuch der Neurologie. Jungjohann Verlagsgesellschaft. 1990; 5: 384-394
- [9] Staemmler M. Hydromyelia, Syringomyelia und Gliose. Springer-Verlag. 1942: 147
- [10] Kunze K. Lehrbuch der Neurologie. Georg-Thieme-Verlag. 1992; 284-7
- [11] Poeck K. Neurologie. Springer-Verlag. 1994; 9: 502-5
- [12] Poeck K, Hacke W. Neurologie. Springer-Verlag. 2006; 12: 732-4
- [13] Critchley E, Eisen A. Spinal Cord Disease. Basics Science, Diagnosis and Management. Springer-Verlag. 1997: 285-293
- [14] Williams B. Difficult labour as a cause of communicating syringomyelia. The Lancet. 1977 July; 2(8028): 51-53
- [15] Agustí M, Adàlia R, Fernández C, Gomar C. Anaesthesia for ceasarean section in a patient with syringomyelia and Arnorld-Chiari type I malformation. International Journal of Obstretic Anesthesia. 2004 April; 13(2): 114-116
- [16] Daskalakis GJ, Katsetos CN, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, Vogas EK, Grivachevski VI, Michalakis SK. Syringomyelia and pregnancy - case report. European Journal of Obstretics & Gynecology and Reproductive Biology. 2001; 97: 98-100
- [17] Murayama K, Mamiya K, Nozaki K, Sakurai K, Sengoku K, Takahata O, Iwasaki H. Cesarean section in an patient with syringomyelia. Obstetrical and Pediatric Anesthesia. 2001 Jan; 10(97): 474-476

-
- [18] Mueller DM, Oro J. Chiari I Malformation with or without Syringomyelia and Pregnancy. Case Studies and Review of the Literature. *Amer J Perinatol.* 2005; 22: 67-70
- [19] Parker JD, Broberg JC, Napolitano PG. Maternal Arnold-Chiari Type I Malformation and Syringomyelia. A Labour Management Dilemma. *Amer J Perinatol.* 2002; 19: 445-450
- [20] Nel MR, Robson V, Robinson PN. Extradural anaesthesia for Caesarean section in a patient with syringomyelia and Chiari type I anomaly. *British Journal of Anaesthesia.* 1998; 80: 512-515
- [21] Baker JT, Stoll Jr. J. Report of a case of syringomyelia complicating pregnancy. *Bull Sch Med Univ Md.* 1948 Jan; 32(4): 163-165
- [22] Gredilla E, Palacio FJ, Pérez-Ferrer A, Alonso E, Gimeno M, Gilsanz F. Syringomyelia, neuropathic pain and Caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology.* 2004; 21(8): 669-670
- [23] Roelofse JA, Shipton EA, Nell AC. Anaesthesia for caesarean section in a patient with syringomyelia – A case report. *South African medical journal.* 1984 May; 65(18): 736-737
- [24] Hauser A, Ehni G, Hauser HM. Syringomyelia: Report of Treatment of an Unusual Case. *Southern medical journal.* 1957; 50(2): 259-265
- [25] Iwasaki Y, Hida K, Onishi K, Nanba R. Chiari Malformation and Syringomyelia in Monozygotic Twins: Birth Injury as a Possible Cause of Syringomyelia. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2000; 40: 176-178
- [26] Malessa R, Jörg J. Discordant syringomyelia twins in familial syringomyelia. *Nervenarzt.* 1986 Jul; 57(7): 422-426
- [27] Vaquero J, Santos H, Martínez R. Traumatic birth and syringomyelia. *Neurology.* 1985; 35(1): 137-138
- [28] Zakeri A, Glasner FE, Egnatchik JG. Familial Syringomyelia: Case report and review of the literature. *Surg Neurol.* 1995; 44(1): 48-53
- [29] Arai S, Ohtsuka Y, Moriya H, Kitahara H, Minami S. Scoliosis Associated with Syringomyelia. *Spine.* 1993; 18(12): 1591-2
- [30] Morota N, Sakamoto K, Kobayashi N. Traumatic cervical syringomyelia related to birth injury. *Child's Nerv Syst.* 1992; 8: 234-236
- [31] Sant' Anna GM, Azevedo CT, Simas A, Castro BP, Bhering CA. Syringomyelia and chronic respiratory failure in a term infant delivered by Caesarean section. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(7): 539-541

-
- [32] Hida K, Iwasaki Y, Imamura H, Abe H. Birth injury as a causative factor of syringomyelia with Chiari type I deformity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1994; 57: 373-374
- [33] Margarido C, Mikhael R, Salman A, Balki M. Epidural anesthesia for Cesarean delivery in a patient with post-traumatic cervical syringomyelia. *Canadian Journal Anesthetics*. 2011; 58: 764-768
- [34] Newman PK, Terenty TR, Foster JB. Some observations on the pathogenesis of syringomyelia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1981; 44: 964-969
- [35] Tomà P, Dell'Acqua A, Cordone M, Passamonti U, Lituania M. Prenatal Diagnosis of Hydrosyringomyelia by High-Resolution Ultrasonography. *Journal Clin Ultrasound*. 1991; 19: 51-54
- [36] Zeiler K, Auff E, Deecke L. *Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner*. Facultas Universitätsverlag. 2001; 15: 310-311
- [37] Neundörfer B, Schneider E, Dittmann V, Pöldinger W. *Atlas der Nervenheilkunde – Neurologie und Psychiatrie in Bild und Wort*. G.Braunverlage GmbH & Co. KG. 1996: 242-244
- [38] www.leitlinien.net, 16.11.2010
- [39] Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Prinzipien der Neurologie*. Übersetzung durch Hartung HP, Poewe W, Reichmann H. McGraw-Hill International (UK) Ltd. 1999; 6: 1114-1116
- [40] C. Dodel RD, Klockgether T. *Lehrbuch Neurologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart. 2010: 424-425
- [41] Berlit P. *Klinische Neurologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1999: 934-936
- [42] Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach. 2007/2008; 6: 215-217
- [43] Pott M. *Handbuch Neurologie*. Verlag W. Kohlhammer. 2001: 68-69
- [44] Warlow C. *Handbook of Neurology*. Blackwell Scientific Publications. 1991: 336
- [45] Fröscher W. *Neurologie mit Repetitorium*. Verlag Walter de Gruyter & Co. 1990: 363-364
- [46] Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2006; 12: 543-544
- [47] Kunze K. *Lehrbuch der Neurologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1992: 422-424

-
- [48] Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H. Neurologie in Praxis und Klinik. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1999; 3: 18-20
- [49] Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. Neurological Disorders – Course and Treatment. Academic Press. 1996: 705-706
- [50] Leone M, Bottacchi E, Bussolino S, Porta MA. A case of successful pregnancy in a woman with Friedreich ataxia. Ital J Neurol Sci. 1992 Jun; 13(5): 439-441
- [51] Bruner JP, Yeast JD. Pregnancy associated with Friedreich ataxia. Obstet Gynecol. 1990 Nov; 76(5 Pt 2): 976-977
- [52] Armstrong BA, Howat PW. Pregnancy in a woman with Friedreich`s ataxia complicated by pulmonary embolism. Austr and NZ J of obstet and gyn. 2002 Feb; 42(1): 88-90
- [53] Alon E, Waespe W. Epidural anesthesia in a patient with Friedreich`s ataxia. Regional-Anaesthesie. Springer Verlag Berlin. 1988; 11(2): 58-60
- [54] Kubal K, Pasricha SK, Bhargava M. Spinal anesthesia in a patient with Friedreich`s ataxia. Anesthesia & analgesia. 1992 Feb; 74(2): 257-8
- [55] Friedmann LS, Paulsen EK, Schadt KA, Brigatti KW, Driscoll DA, Farmer JM, Lynch DR. Pregnancy with Friedreich ataxia: a retrospective review of medical risks and psychosocial implications. Am J of Obstet Gyn. 2010 May: [Epub ahead of print]
- [56] Masuhr KF, Neumann M. Neurologie. Duale Reihe. Georg-Thieme-Verlag. 2005; 5: 233-234
- [57] Barr H, Page R, Taylor W. Primary small bowel ganglioneuroblastoma and Friedreich`s ataxia. Journal of the Royal Society of Medicine. 1986 Oct; 79: 612-613
- [58] MacKenzie WE. Pregnancy in women with Friedreich`s ataxia.. British medical journal. 1986 Aug; 293(6542): 308
- [59] Kolb P, Nietmann E. Elektrokardiographische Verlaufsbeobachtung eines Falles von Friedreichscher Ataxie während der Gravidität. Z Kreislaufforsch. 1965; 54(6): 610-614
- [60] Rosenberg RN. Biochemical genetics of neurologic disease. The New England journal of medicine. 1981 Nov; 305(20): 1187-1189
- [61] Hanauer A, Fujita R, Trouillas P, Tommasi-Davenas C, Agid Y, Seck A, Mandel JL. Prenatal diagnosis of Friedreich ataxia. Lancet. 1990; 335(8697): 1102
- [62] Hanusch P, Heyn J, Well H, Weninger E, Hasbargen U, Rehm M. Periduralanästhesie mit Ropivacain bei Friedreich-Ataxie. Anaesthesist. 2009; 58: 691-694

-
- [63] Willis J, Shaw J, Wilkes D, Farrall M, Williamson M, Chamberlain S, Skare JC, Milunsky A. Prenatal diagnosis of Friedreich ataxia. *Am J Med Genetics*. 1989; 34: 458-461
- [64] Monros E, Smeyers P, Ramos MA, Prieto F, Palau F. Prenatal diagnosis of Friedreich ataxia: improved accuracy by using new genetic flanking markers. *Prenat Diag*. 1995; 15: 551-554
- [65] Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie. Duale Reihe*. Georg-Thieme-Verlag. 2005; 5: 190
- [66] Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. *Neurologie Compact*. Georg-Thieme Verlag KG. 2009; 5: 352-3
- [67] Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H. *Neurologie in Praxis und Klinik*. Georg-Thieme-Verlag. 1999; 3(2): 901-903
- [68] Zeiler K, Deecke L. *Klinische Neurologie II*. Facultas Verlags-Buchhand AG. 2001; 1: 120
- [69] Kuhnigk H, Danhauser-Leistner I. Sectio Caesarea mit anschließender Kraniotomie im Bereich der hinteren Schädelgrube. *Anäst Intens Notf Schmerzther*. Georg-Thieme-Verlag. 1994; 29: 184 – 187
- [70] Naidoo K, Bhigjee AI. Multiple cerebellar haemangioblastomas symptomatic during pregnancy. *British J Neurosurgery*. 1998; 12(3): 281-284
- [71] Matthews AJ, Halshaw J. Epidural anaesthesia in von Hippel-Lindau disease. *Anaesthesia*. 1986; 41: 853-855
- [72] Wang A, Sinatra RS. Epidural Anesthesia for Cesarean Section in an Patient with von Hippel-Lindau Disease and Multiple Sclerosis. *Anesth & Analg*. 1999; 88: 1083-1084
- [73] Kurne A, Bakar B, Arsava EM, Tan E. Pregnancy associated quadriparesis in a patient with Von-Hippel Lindau disease. *J Neurol*. 2003; 250: 234-235
- [74] Demiraran Y, Özgön M, Utku T, Bozkurt P. Epidural anaesthesia for Cesarean section in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Europ J Anaest*. 2001; 18: 330-332
- [75] Carty D, Crichton L, Alakandy L, O'Dwyer P, Dominiczak A. Hypertension in pregnancy: think laterally. 2010; 150(2): 220-221
- [76] Delisle MF, Valimohamed F, Money D, Douglas MJ. Central Nervous System Complications of von Hippel-Lindau Disease and Pregnancy. *J Maternal-Fetal Medicine*. 2000; 9: 242-247
- [77] Hayden MG, Gephart R, Klanithi P, Chou D. Von Hippel-Lindau disease in pregnancy: A brief review. *J Clinical Neuroscience*. 2009; 16: 611-613

-
- [78] McCarthy T, Leighton R, Mushambi M. Spinal anaesthesia for caesarean section for a woman with von Hippel-Lindau disease. 2010; 19(4): 461-462
- [79] Ortega-Martinez M & Kollegen. Multiple filum terminale hemangioblastomas symptomatic during pregnancy. *J. Neurosurg.* 2007; 7: 254-258
- [80] Ogasawara KK, Ogasawara EM, Hirata G. Pregnancy complicated by von Hippel-Lindau disease. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5 Pt 2): 829-831
- [81] Razvi SAH, Stefak Y, Bird J. Caesarean section for a woman with Von Hippel-Lindau disease. *Int J obstet anesth.* 2009; 18(3): 294-295
- [82] Boker A, Ong BY. Anesthesia for Cesarean section and posterior fossa craniotomy in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Can J Anaesth.* 2001; 48(4): 387-390
- [83] Kolomeyevskaya N, Blazo M, Van den Veyver I, Strehlow S, Aagaard-Tillery KM. Pheochromocytoma and VHL in Pregnancy. *Am J Perinat.* 2010; 27(3): 257-263
- [84] Swash M, Oxbury J. *Clinical Neurology.* Verlag Churchill Livingstone. 1991, 2: 1519 –1525
- [85] Herold G & Mitarbeiter. *Herold – Innere Medizin.* Verlag Gerd Herold. 2008: 288-290
- [86] Harrington JL, Farley DR, van Heerden JA, Ramin KD. Adrenal Tumors and Pregnancy. *World Journal Surgery.* 1999; 23: 182-186
- [87] Kothari A, Bethune M, Manwaring J, Astley N, Wallace E. Massive Bilateral Pheochromocytomas in Association with Von Hippel Lindau Syndrome in Pregnancy. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology.* 1999; 39(3): 381-384
- [88] Joffe D, Robbins R, Benjamin A. Caesarean section and pheochromocytoma resection in a patient with Von Hippel Lindau disease. *Can J Anaesth.* 1993; 40(9): 870-874
- [89] <http://en.wikipedia.org/wiki/Labetalol>, 11.01.2012
- [90] http://books.google.de/books?id=ARbr3dHr-4oC&pg=PA368&lpg=PA368&dq=labetalol+zulassung+in+deutschland&source=bl&ots=gbMFoX-kVt&sig=D6ZZP6ewmK43FqTUSRqQmVDTf54&hl=de&sa=X&ei=nLUOT_KbLseOsAaBmKEP&ved=0CD8Q6AEwAw#v=onepage&q&f=false, 9.01.2012
- [91] <http://www.rote-liste.de/Online/jumpsearch>, 11.01.2012
- [92] Othmane IS, Shields C, Singh A, Shields J, Goldman W. Postpartum cerebellar herniation in von Hippel-Lindau syndrome. *Am J Ophtal.* 1999; 128(3): 387-389

-
- [93] Olsen JL, Bennett J, Mandava N. Cerebellar und Retinal Vascular Lesions in a Postpartum Patient. *American family physician*. 2007; 75(3): 393-394
- [94] Grimbert P, Chauveau D, Remy SR, Grunfeld JP. Pregnancy in von Hippel-Lindau disease. *Am J Obstet Gyn*. 1999; 180(1 Pt 1): 110-111
- [95] Simon I, Rorive S, Kirkpatrick C, Roumequere T, Nortier JL. Clear cell renal carcinoma presenting as a bleeding cyst in pregnancy: inaugural manifestation of a von Hippel-Lindau disease. *Clinical Nephrology*. 2008; 69(3): 224-228
- [96] Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. *Neurological Disorders – Course and Treatment*. Academic Press. 1996: 672-673
- [97] Snabboon T, Plengpanich W, Hounngam N, Buranasupkajorn, Plengvidhya N, Sereepapong W, Sunthornyothin S, Shotelersuk V. Concurrent bilateral pheochromocytoma and thoracic paraganglioma during pregnancy. *Endocrine*. 2010; 37(2): 261-264
- [98] Zanconato G, Papadopoulos N, Lampugnani F, Caloi E, Franchi M. An uncomplicated pregnancy associated with Sturge-Weber angiomatosis. *Europ J obstet gyn and reprod biology*. 2008 Mar; 137(1): 125-126
- [99] Berlit P. *Klinische Neurologie*. Springer-Verlag Berlin. 1999: 1205-1206
- [100] Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie. Duale Reihe*. Georg-Thieme-Verlag. 2005; 5: 188-9
- [101] Hess K, Steck AJ. *Neurologie-Kompandium*. Hans-Huer-Verlag. 2002: 280-281
- [102] Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. Georg-Thieme-Verlag KG. 2008; 12: 27
- [103] Brandt T, Dichgans J, Diener JC. *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*. Verlag W. Kohlhammer. 2007; 5: 936-937
- [104] Dolkart LA, Bhat M. Sturge-Weber syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gyn*. 1995 Sep; 173(3 Pt 1): 969-971
- [105] Gleichner N, Milano CT, Rubenstein AE, Deligdisch L. Phakomatoses in reproductive medicine. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 1980; 47(3): 311-316
- [106] Adams RD, Victot M, Ropper AH. *Prinzipien der Neurologie*. Mc Graw Hill Company. 1999; 6: 1043-1044
- [107] Kunze K. *Lehrbuch der Neurologie*. Georg-Thieme-Verlag. 1992: 590
- [108] Pott M. *Handbuch Neurologie*. W. Kohlhammer GmbH. 2001: 662

-
- [109] Neundörfer B, Schneider E, Dittmann V, Pödlinger W. Atlas der Nervenheilkunde – Neurologie und Psychiatrie in Bild und Wort. G.Braunverl GmbH & Co.KG. 1996: 255-256
- [110] Lemke R, Rennert H. Neurologie und Psychiatrie. Johann Ambrosius Barth. 1987: 230-231
- [111] Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S. Neurologie Compact. Georg-Thieme Verlag KG. 2009; 5: 352
- [112] Poeck K, Hacke W. Neurologie. Klaus Springer-Verlag. 2006; 12: 256-257
- [113] Zeiler K, Deecke L. Klinische Neurologie II. Facultas Verlags-Buchh AG. 2001; 1: 121
- [114] Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H. Neurologie in Praxis und Klinik. Georg-Thieme-Verlag. 1999; 3(2): 905-910
- [115] Rosenberg RN & Mitarbeiter. Atlas of Clinical Neurology. Verlag Butterworth-Heinemann; Current Medicine, Inc. 1998: 1.27
- [116] Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice. Verlag Butterworth-Heinemann, Imprint of Elsevier. 2004: 1881-1884
- [117] Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. Neurological Disorders – Course and Treatment. Academic Press. 1996: 671-672
- [118] Swash M, Oxbury J. Clinical Neurology. Michael Verlag Churchill Livingstone. 1991; 2: 1513-1518
- [119] Crandall AS. Developmental ocular abnormalities and glaucoma. Int Ophthalmol Clin. 1984; 24(1): 73-86
- [120] Thoma KH. Sturge-Kalischer-Weber syndrome with pregnancy tumors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1952; 5(10): 1124-1131
- [121] Pithon MM, Dias Viana de Andrade AC, Dias Viana de Andrade AP, Lacerda dos Santos R. Sturge-Weber syndrome in an orthodontic patient. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011; 140: 418-422
- [122] Tadrous R, Ni Mhuirchteagh R, McCaul C. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Sturge-Weber syndrome following acute neurological deterioration. Int J Obstet Anesth. 2011; 20(3): 259-262
- [123] Entezami M, Becker R, Vollert W, Arabin B, Weitzel HK. Fetale Makrosomie und Hydramnion. Intrauterine Symptome einer Kombination von Sturge-Weber-Krabbe- und Klippel-Trenaunay-Syndrom. Ultraschall Med. 1995; 16(1): 41-43

-
- [124] Comi AM. Presentation, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment of the Neurological Features of Sturge-Weber Syndrome. *The Neurologist*. 2011; 17(4): 179-184
- [125] Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie. Duale Reihe*. Georg-Thieme-Verlag. 2005; 5: 183-5
- [126] Foukas M, Skouteris A. Über das Zusammentreffen von Morbus Recklinghausen, Hyperparathyreodismus und Gravidität. *Z Gyn*. 1966 Jul; 88(30): 999-1006
- [127] Bürger G, Kreuzinger E. Beitrag zu Morbus Recklinghausen und Schwangerschaft. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung*. 1966 Apr; 60(7): 384-386
- [128] Boiten J, Jansen ENH, De Graaff R. Von Recklinghausen neurofibromatosis and pregnancy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1987; 89(3): 181-184
- [129] Swapp GH, Main RA. NF in pregnancy. *British Journal of Dermatology*. 1973; 80: 431-435
- [130] Sharma JB, Gulati N, Malik S. Maternal and perinatal complications in neurofibromatosis during pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 1991; 34: 221-227
- [131] Jarvis GJ, Crompton AC. Neurofibromatosis and Pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1978 Nov; 85: 844-846
- [132] Niesert S, Böhme U., Kaulhausen H. Neurofibromatose und Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1986; 46: 253-254
- [133] Segal D, Holcberg G, Sapir O, Sheiner E, Mazor M, Katz M. NF in pregnancy – Maternal and perinatal outcome. *Europ J Obstet Gyn and Reproductive Biology*. 1999; 84(1): 59-61
- [134] Hadi HA. Clinical Significance of NF in Pregnancy. *Am J Perinat*. 1995; 12(6): 459-461
- [135] Sengupta BS, Wynter HH. Pregnancy in a Jamaican with Von Recklinghausen's Disease. *West Indian medical journal*. 1978; 27(2): 81-85
- [136] Ko{ec V, Márton I. NF Type 1 in Pregnancy. *Colleg Antropologicum*. 2006; 30: 247-249
- [137] Puls LE, Chandler PA. Malignant schwannoma in pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1991; 70: 243-244
- [138] Mitterschiffthaler G, Fuith LC. NF and pregnancy. *Am J Obstet Gyn*. 1989; 161(2): 501
- [139] Öney T, Weitzel H. Morbus Recklinghausen und Schwangerschaft. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Perinatologie*. 1987; 191(4): 162-165
- [140] Ansari AH, Nagamani M. Pregnancy and NF. *Obstet Gynecol*. 1976; 47: 25-29

-
- [141] Besinger UA, Struppler A. Neurologische Erkrankungen als Indikation zum Schwangerschaftsabbruch. *Der Internist*. 1978; 19(5): 294-298
- [142] Neuman M, Beller U, Boldes R, Schreyer P, Bukovsky I, Caspi E. Fetal hydrocephalus associated with maternal NF. *J Perinatal medicine*. 1992; 20(5): 397-399
- [143] Serleth HJ, Coghill TH, Gundersen SB. Ruptured pancreaticoduodenal artery aneurysms and pheochromocytoma in a pregnant patient with NF. *Surgery*. 1998 Jul; 124(1): 100-102
- [144] Baker VV, Hatch KD, Shingleton HM. Neurofibrosarcoma Complicating Pregnancy. *Gynecologic Oncology*. 1989; 34: 237-239
- [145] Hagymásy L, Tóth M, Szücs N, Rigó Jr J. NF type 1 with pregnancy-associated renovascular hypertension and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *Am J Obstet Gyn*. 1998 Jul; 179(1): 272-274
- [146] Griffiths ML. Obstructed labour from pelvic neurofibroma. *South African medical journal*. 1978; 53(20): 781
- [147] Blickstein I, Lancet M. Fetal growth retardation as a complication of pregnancy in patients with NF. *Am J Obstet Gyn*. 1987 Aug; 157(2): 343
- [148] Tidwell C, Copas P. Brachial artery rupture complicating a pregnancy with NF: A case report. *Am J Obstet Gyn*. 1998 Sep; 179(3 Pt 1): 832-834
- [149] Hufschmidt A, Carl Hermann Lücking CH, Rauer S. *Neurologie Compact*. Georg-Thieme Verlag KG. 2009; 5: 352
- [150] Furguson JE, Belton SR. NF: Cause or coincidence of pregnancy complications? *Am J Obstet Gyn*. 1985; 152 (7 Pt 1): 914-915
- [151] Gleicher N, Milano CT, Rubenstein AE, Deligdisch L. Phakomatosis in reproductive medicine. *Mount Sinai journal of medicine*. 1980; 47(3): 311-316
- [152] Dugoff L, Sujansky E. NF1 and Pregnancy. *Am J Medical Genetics*. 1996; 66: 7-10
- [153] Daunas M, Mercier FJ, Lhuissier C, Benhamou D. Epidural analgesia for labour in a parturient with NF. *Can J Anaesth*. 1995; 42 (5): 420-424
- [154] Zeiler K, Deecke L. *Klinische Neurologie II*. Facultas Verlag-Buchh AG. 2001; 1: 116-118
- [155] Rosenberg RN & 54 Beitragende. *Atlas of Clinical Neurology*. Verlag Butterworth-Heinemann. 1998

-
- [156] Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. Verlag Butterworth-Heinemann / Imprint of Elsevier. 2004: 1873-1877
- [157] Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. *Neurological Disorders – Course and Treatment*. Academic Press. 1996: 668-9
- [158] Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H. *Neurologie in Praxis und Klinik*. Georg-Thieme- Verlag. 1999; 3(2): 897-900
- [159] Swash M, Oxbury J. *Clinical Neurology*. Verlag Churchill Livingstone. 1991; 2: 1498-1511
- [160] Berenkey K Primäres Scheidensarkom und Recklinghausensche Krankheit in der 2. Hälfte der Schwangerschaft. *Zentralblatt Gynäkologie*. 1950; 72(17): 1072-1078
- [161] Sima A. Morbus Recklinghausen und Schwangerschaft. *Z Gyn*. 1962; 84: 1051-1055
- [162] Stange HH. Morb Recklinghausen und Schwangerschaft. *Z Gyn*. 1951; 73(23): 1787-1792
- [163] Wiznitzer A, Katz M, Mazor M, Pinku A, Hagay ZJ. Neurofibromatosis in pregnancy. *Israel Journal of Medical Science*. 1986; 22: 579-581
- [164] Blum K, Kambich MP. Maternal genetic disease and pregnancy. *Clinics in perinatology*. 1997; 24 (2): 451-456
- [165] NF1 and pregnancy: a fatal attraction? Posma E, Aalbers R, Kurniawan YS, Van Essen AJ, Peeters PMJG, Van Loon AJ. *BJOG*. 2003; 110(5): 530-532
- [166] Kellogg A, Watson WJ. Malignant Schwannoma in Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Am J Perinat*. 2010; 27(3): 201-204
- [167] Cid PM, Cudós ES, Morel LN, Merino MJB. Bilateral segmental neurofibromatosis diagnosed during pregnancy. *Dermatology Online Journal*. 2011; 17(5): 6
- [168] Isikoglu M; Haz R, Korkmaz D, Bebek N. Plexiform neurofibroma during and after pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 267: 41-42
- [169] Ginsburg DS, Hernandez E, Johnson JWC. Sarcoma complicating von Recklinghausen disease in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1981; 58(3): 385-387
- [170] Brady DB, Bolan JC. NF and Spontaneous Hemothorax in Pregnancy: Two Case Reports. *Obstetrics and Gynecology*. 1984; 63(3): 35S-37S
- [171] Belton SR, Ferguson II JE, Catanzarite VA. NF and pregn: Report of a case complicates by intrauterine growth retard and oligohydramnios. *Am J Obstet Gyn*. 1984; 149 (4): 468-469

- [172] NF and renovascular hypertension presenting in early pregnancy. Pilmore HL, Na Nagara MP, Walker RJ. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 187-189
- [173] Agarwal U, Dabiya P, Sangwan K. Recent onset NF complicating eclampsia with maternal death: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 268: 241-242
- [174] Sherman SJ, Schwartz DB. Eclampsia complicating a pregnancy with NF. A case report. *Journal of reproductive medicine*. 1992; 37(5): 469-472
- [175] Tapp E, Hickling RS. Renal artery rupture in a pregnant woman with NF. *J Pathol*. 1969; 97(2): 398-402
- [176] Strauss S, Pansky M, Lewinsohn G. Hemorrhagic pheochromocytoma in a pregnant patient with NF. *J Ultrasound in medicine*. 1990; 9(3): 165-167
- [177] Geisler HE, Lloyd FP. Pregnancy Complicated by Invasive Pheochromocytoma and NF. *Obstet and Gyn*. 1963; 21: 614-7
- [178] Humble RM. Phaeochromocytoma, NF and pregnancy. *Anaesth*. 1967; 22(2): 296-302
- [179] Stefanidis K, Solomou E, Lagona E, Pilalis A, Makris N, Loutradis D, Antsaklis A. MRI investigation for NF1 lesions during pregnancy – A case report. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2006; 33(4): 246-248
- [180] Stuck RM, Johnson RT. NF producing persistent neck pain and paralysis of right arm following pre-eclampsia. *The American surgeon*. 1955; 21(2): 166-169
- [181] Atanasova D, Konstantinov D. Bone lesions in a case with NF Recklinghauseni revealed manifestedly after pregnancy. *Folia medica*. 1967; 9(2): 161-164
- [182] Gresham DD, Braunlin JL, Vuckovich SK. *Caring for the pregnant woman with NF*. Verlag Lippincott Williams. 2010; 35(1): 18-23
- [183] Nelson DB, Greer L, Wendel G. NF and Pregnancy – A Report of Maternal Cardiopulmonary Compromise. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (2): 507-509
- [184] Blickstein I, Lancet M, Shoham Z. The obstetric perspective of NF. *Am J Obstet Gyn*. 1988; 158(2): 385-388
- [185] Weissmann A, Jakobi P, Zaidise I, Drugan A. NF and pregnancy. An update. *Journal of reproductive medicine*. 1993; 38(11): 890-896
- [186] Degkwitz R. Über den Einfluss der Schwangerschaft und ihres Abbruchs auf neurologische und psychische Krankheiten. 1964; 32: 105-161
- [187] Sakai T, Vallejo MC, Shannon KT. A parturient with NF2: anesthetic and obstetric considerations for delivery. *Int J Obstet. Anesth*. 2005; 14: 332-335

-
- [188] Esler MD, Durbridge J, Kirby S. Epidural haematoma after dural puncture in a parturient with NF. *British Journal of Anaesthesia*; 2001; 87(6): 932-934
- [189] Hilton G, Andrzejowski JC. Prolonged Propofol Infusions in Pregnant Neurosurgical Patients. *Journal of Neurosurgery and Anesth.* 2007; 19(1): 67-68
- [190] Spiegel JE, Hapgood A, Hess PE. Epidural anesthesia in a parturient with NF2 undergoing cesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2005; 14(4): 336-339
- [191] Kapur S, Kumar S, Eagland K. Anesthetic management of a parturient with NF1 and Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of clinical anesth.* 2007; 19(5): 405-406
- [192] Mitterschiffthaler G, Maurhard U, Huter O, Brezinka C. Verlängerte Wirkung von Vecuronium bei NF. *Anaesthesiol Reanimat.* 1989; 14: 175-178
- [193] Terzi YK, Oguzkan-Balci S, Anlar B, Aysun S, Guran S, Ayter S. Reproductive decisions after prenatal diagnosis in NF1: importance of genetic counseling. *Genetic counseling.* 2009; 20(2): 195-202
- [194] Ars E, Kruyer H, Gaona A, Serra E, Lázaro C, Estivill X. Prenatal Diagnosis of Sporadic NF1 by RNA and DNA Anal of a Splicing Mutation. *Prenat Diagn*; 1999; 19: 739-742
- [195] Origone P, Bonioli E, Panucci E, Costabel S, Ajmar F, Coviello DA. The Genoa experience of prenatal diagnosis in NF1. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 719-724
- [196] Lazaro C, Ravella A, Casals T, Volpini V, Estivill X. Prenatal diagnosis of sporadic NF1. *The Lancet.* 1992; 339: 119-120
- [197] Kanter WR, Eldridge R. Maternal effect in central NF. *The Lancet.* 1978: 903
- [198] Pulst SM. Prenatal diagnosis of the NF. *Clinics in Perinatology.* 1990; 17(4): 829-844
- [199] Hoyme HE, Musgrave SD, Browne AF, Clemmons JJ. Congenital Oral Tumor Associated with NF Detected by Prenatal Ultrasound. *Clinical Pediatrics.* 1987; 26(7): 372-373
- [200] McEwing RL, Joelle R, Mohlo M, Bernard JP, Hillion Y, Ville Y. Prenatal diagnosis of NF1: sonographic and MRI findings. *Prenatal Diagnosis.* 2006; 26: 1110-1114
- [201] Yamagiwa I, Obata K, Saito H, Ouchi T. A Case of Prenatally Detected Bilateral Paraureteral Diverticula Associated with NF. *Urologia Int.* 1996; 57: 65-66
- [202] Riccardi VM, Wald JS. Discounting an Adverse Maternal Effect on Severity of NF. *Pediatrics.* 1987; 79(3): 386-393
- [203] Lammert M, Mautner VF, Kluwe L. Do hormonal contraceptives stimulate growth of neurofibromas? A survey on 59 NF1 patients. *BMC Cancer.* 2005; 5: 16
- [204] Wassermann K, Rohde A. Pränataldiagnostik und psychosoziale Beratung. *Aus der Praxis für die Praxis.* Schattauer GmbH. 2009: 1 – 8

- [205] Rath W, Gembruch U, Schmidt S. Geburtshilfe und Perinatalmedizin. Georg-Thieme-Verlag. 2010; 2: 32-46, 81–132
- [206] Tariverdian G, Paul M. Genetische Diagnostik in der Geburtshilfe und Gynäkologie – Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer-Verlag. 1999: 290-314
- [207] Hufschmidt A, Lücking CH. Neurologie Compact. Georg-Thieme Verlag KG. 4. Auflage. 2006: XI-XXII

Anhang

Anhang 1: Zusammenfassung Syringomyelie

Definition

Zentrale Höhlenbildung im Rückenmark, die sich über mehrere Segmente erstrecken kann. Ist die Medulla oblongata ebenfalls betroffen, spricht man von einer Syringobulbie. Das erste Symptom ist meist eine dissoziierte sensible Störung. Es folgen trophischen Störungen der Haut und Knochen, peripher atrophische Paresen, zentralmotorische Störungen und Störungen der Oberflächensensibilität mit spinaler Ataxie oder segmentalen Schmerzen. Die Klinik ist langsam progredient. Vegetative Funktionsstörungen, wie orthostatische Hypotension, Tachykardie, extreme Blutdruckfluktuationen, ödematöse Schwellung der Hände, Impotenz, nächtliche Diarrhoe und Probleme beim Wasserlassen kommen vor. Bei der Syringobulbie, kommt es zu Störungen verschiedener Hirnnerven. Die Symptomatik mündet letztlich in ein Querschnittssyndrom auf überwiegend zervikalem Niveau. Begleitende Fehlbildungen sind Arnold-Chiari-Fehlbildungen, basiliäre Impressionen, Blockwirbel- und Hohlfußbildungen und die Skoliose.

Diagnostik und Therapie

Methode der Wahl zum Nachweis einer Syringomyelie ist die Kernspintomographie. Breiten- und Längenausdehnung der Höhle lassen sich hiermit exakt bestimmen. Differenzialdiagnostisch ist an einen zervikalen Bandscheibenprolaps und die zervikale Myopathie zu denken. Auch intramedulläre Tumoren, wie Ependymome oder Astrozytome, können zystische Höhlen bilden. Außerdem sind die ALS, die MS, ein Arteria-spinalis-anterior-Syndrom, die lumbosakrale Spina bifida, hereditäre Neuropathien, die Polyneuropathie, das Karpaltunnelsyndrom sowie die Periarthropathia humeroscapularis abzugrenzen. Therapeutisch kommt die operative Entlastung mittels Syringostomie in Frage. Die Schmerztherapie sollte aus einer Kombination von Analgetika und trizyklischen Antidepressiva bestehen. Eine neurochirurgische Behandlung kommt bei nicht beherrschbaren Schmerzen in Betracht. Krankengymnastik und Psychotherapie wirken unterstützend.

Schwangerschaftskomplikationen: Bestehende Symptome, wie Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Parästhesien, können sich im Verlauf der Schwangerschaft verschlechtern.

Spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft: Regelmäßige neurologische Untersuchungen zur Erfassung von Symptomverschlechterungen. Bildgebende Diagnostik mittels MRT. Lungenfunktionstestung vor der Geburt.

Pränataldiagnostik: Da in der Literatur familiäre Häufungen beschrieben wurden, sollte auch dem Fetus bzw. Neugeborenem im Hinblick auf dysraphische Störungen besondere Beachtung geschenkt werden. Mit Hilfe der Sonographie und der MRT können beim Neugeborenen auch schon pränatal sowohl die Syrinx als auch hinweisend eine Arnold-Chiari-Malformation und Myelomeningozele erkannt werden. Bei der Spina bifida zeigt sich ein Anstieg des Alpha-Fetoproteins sowie der Acetylcholinesterase in der Amnionflüssigkeit.

Therapeutisches Ziel in der Schwangerschaft: Vermeidung eines Anstiegs des intrakraniellen Druckes durch Verhinderung vermehrter Anstrengungen während der Schwangerschaft.

Geburtshilfliches Management

Geburtsmodus: Vaginale Geburt im Allgemeinen nicht kontraindiziert. Die zweite Geburtshälfte sollte passiv ohne jegliche Pressbestrebungen der Mutter erfolgen. Hilfreich ist eine operative vaginale Geburt. Frühzeitige Schmerzkontrolle. Eine Sectio cesarea ist in jedem Fall bei Komplikationen, wie Neuauftreten oder Verschlechterung von Symptomen, zu empfehlen.

Anästhesieverfahren: Ein optimaler anästhetischer Behandlungsplan ist nicht gesichert. Bei der Allgemeinanästhesie besteht das Risiko für Fluktuationen im Druckprofil des zerebrospinalen Flusses. Eventuelle Lungenfunktionseinschränkungen bei Skoliose sind zu beachten. Wichtig ist ein umfangreiches Monitoring der Kreislaufparameter. Eine erhöhte Sensibilität gegenüber nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien ist bekannt. Häufig treten Ventilations- und Perfusionsstörungen während der Narkose und postoperativ auf. Bei der Epiduralanästhesie wird die potenzielle Gefährdung der Atemwegssicherung vermieden. Die Gefahr von Druckveränderungen des zerebrospinalen Flusses, aufgrund versehentlicher Duraperforation, muss beachtet werden. Sie ist allerdings geringer als bei Allgemeinanästhesie und der Epiduralkatheter kann postoperativ zur Analgesie genutzt werden.

Wochenbett und Stillen: Keine Einschränkungen.

Nachsorge: Postoperative Überwachung der Herz-Lungen-Funktion. Messung der Körpertemperatur. Umfangreiche neurologische Untersuchung, um mögliche Verschlechterungen und neu aufgetretene Symptome der Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren.

Anhang 2: Zusammenfassung Friedreich-Ataxie

Definition

Heredoataxie. Es kommt zu einer Degeneration vorwiegend der Hinterstränge, Hinterwurzeln und des Tractus spinocerebellaris. Autosomal rezessive Vererbung des Frataxin-Mangels. Typische Symptome sind Gangataxie, Areflexie, Muskelatrophien, Hohlfußdeformität, positives Babinski-Zeichen und Dysarthrie. Häufig beobachtet man Kyphoskoliose, eine strumpfförmig begrenzte Hypästhesie, Beeinträchtigungen des Vibrations- und Lageempfindens, Intensionstremor, Dysdiadochokinese und eine zunehmende Störung der Okulomotorik. Innenohrschwerhörigkeit, Kardiomyopathien, Diabetes mellitus, häufige Verletzungen, Blasendysfunktion sowie die Immobilisation mit Folgen wie Inaktivitätspneumonie und Thrombosen stellen Komplikationen der Erkrankung dar.

Diagnostik und Therapie

Zu den diagnostischen Kriterien der FRDA gehören:

1. progressive, anders nicht erklärable Ataxie mit Krankheitsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
2. Erbgang mit autosomal-rezessiver Vererbung vereinbar
3. Fehlen der Muskeleigenreflexe an der unteren Extremität
4. Störungen der Hinterstrangsensibilität
5. Auftreten einer Dysarthrie innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn.

Zusätzlich spielen molekulargenetische Methoden, somatosensorische Potenziale, die Elektroneurographie, die Echokardiographie und die EKG eine Rolle. Therapeutisch kommen krankengymnastische Übungen, Entspannungstechniken und Logopädie zum Einsatz. Die Herzinsuffizienz sowie der Diabetes mellitus werden nach den üblichen Richtlinien behandelt. Chirurgische Eingriffe können Beschwerden durch Skoliose und Fußdeformitäten lindern. Gegebenenfalls sind Hilfsmittel wie Gehhilfen und Stützkorsette indiziert. Außerdem sollte auch immer an eine genetische Beratung sowie psychologische Betreuung gedacht werden.

Schwangerschaftskomplikationen: Risiko der Verschlechterung der mit der Erkrankung einhergehenden muskuloskelettalen Komplikationen. Kardiomyopathien, Diabetes mellitus und respiratorische Komplikationen, aufgrund von Kyphoskoliose und gleichzeitig bestehender Muskelschwäche, können akut exzazerbieren. Es besteht ein erhöhtes Thromboserisiko der Schwangeren.

Pränatalberatung und spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft: Wichtig ist eine umfassende Beratung zur Progressivität der Erkrankung und der damit verbundenen zunehmenden Einschränkung im Alltag. Genetische Beratungen, regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen, eine frühzeitige kardiologische Betreuung, eine gute Einstellung der Stoffwechsellage sowie ein respiratorisches Monitoring sind obligatorisch. Auch bei nicht bekannten Stoffwechselstörungen sollten aufgrund der Prädisposition Glukose-Toleranz-Tests zum Ausschluss vorgenommen werden. Multidisziplinäre Zusammenarbeit.

Pränataldiagnostik: Molekulargenetische Methoden mittels PCR und Southern-Blot-Analyse.

Therapieempfehlungen: Hilfsmittel und soziale Hilfen bei muskuloskeletal Einschränkungen. Kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen sind entsprechend medikamentös und interventionell zu behandeln. Thrombosen werden mit Enoxaparin und Heparin behandelt. Erst nach der Geburt Kumparinterapie. Kein Einsatz von Kalziumkanalblockern und Magnesiumsulfat bei Präeklampsie. Phenytoin i.v. als alternative Behandlung. In der Behandlung einer Frühgeburt verbietet sich der Einsatz von Tokolytika, wie Beta-Mimetika, oder von Diazepam. Prostaglandinsyntheseinhibitoren, wie Indomethacin, kommen in Betracht.

Geburtshilfliches Management

Geburtsmodus: Eine vaginale Geburt ist möglich.

Wahl des Anästhesieverfahrens: Die Epiduralanästhesie kann erfolgreich eingesetzt werden. Der Vorteil liegt im Verzicht auf intravenöse Muskelrelaxanzien, Opioide und Hypnotika sowie der Umgehung einer eventuell problematischen Beatmungssituation. Die Spinalanästhesie wird eher abgelehnt. Die Allgemeinanästhesie empfiehlt sich nur bei Kontraindikation für andere Methoden. Die Aspirationsgefahr ist erhöht. Bestehende Herzbeteiligungen und Skelettdeformitäten können zu einer problematischen Beatmungssituation führen. Eine Gefahr für eine Hyperkaliämie mit Arrhythmien birgt die Muskelrelaxation mit Succinylcholin. Auch bei nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wird eine verlängerte Wirkung beschrieben.

Wochenbett und Stillen: Keine Einschränkungen.

Nachsorge: Kontrolle der kardiologischen und respiratorischen Funktionen sowie der Stoffwechsellistung und des neurologischen Status.

Anhang 3: Zusammenfassung Von Hippel-Lindau Syndrom

Definition

Hereditäres Syndrom, das zu den Phakomatosen gezählt wird und mit angiomatösen Wucherungen, v.a. in der Retina, im Kleinhirn und mit viszeralen zystischen Veränderungen einhergeht. Autosomal-dominante Vererbung. Es entstehen Gefäßmissbildungen, die Hämangioblastome. Man beobachtet verschiedene Krankheitsmanifestationen. Häufig anzutreffen sind jedoch retinale Angiome, zerebelläre, spinale und medulläre Hämangioblastome, das Phäochromozytom sowie das Nierenzellkarzinom. Die Symptomatik ist progredient. Das retinale Angiom führt zu Sehstörungen, Glaukom, Netzhautablösung sowie im schlimmsten Fall zur Erblindung. Hämangioblastome des Zerebellums verursachen okzipital betonte Kopfschmerzen, eine zerebellare Ataxie und progrediente Hirndruckzeichen. Die Läsionen können, aufgrund ihres Größenwachstums und der Rupturgefahr mit Blutungsneigung, zu zahlreichen, auch lebensgefährlichen Symptomen führen. Bei der Kompression des Spinalkanals durch spinale Angiome treten Paresen und Sensibilitätsausfälle auf. Auch in der Leber, den Ovarien, Nebenhoden, im Pankreas, der Wirbelsäule, der Lunge und im Innenohr zeigen sich tumoröse Veränderungen.

Diagnostik und Therapie

Diagnostische Kriterien sind:

1. Vorhandensein der Hauptläsion 1 plus 2 oder
2. Vorhandensein der Hauptläsion 1 oder 2 plus einer Nebelläsion oder
3. Vorhandensein der Hauptläsion 1 oder 2 plus positiver Familienanamnese
4. ggf. auch Vorhandensein einer Nebelläsion plus positiver Familienanamnese

Hauptläsion: ZNS- und retinale Hämangioblastome

Nebelläsion: Nieren-, Pankreas-, Leber- oder Nebenhodenzysten oder Zystadenome, Phäochromozytom, Nierenkarzinom

Ophthalmoskopische und neurologische Untersuchungen, Messung des Augeninnendruckes, CT, MRT, Sonographie und Angiographie bilden die diagnostischen Grundlagen. Die genetische Testung kann früh symptomlose Individuen detektieren und ihnen ein entsprechendes Screening zukommen lassen. Regelmäßige Blutdruckkontrollen und bei abnormen Werten eine Phäochromozytomdiagnostik sind empfehlenswert. Laborchemisch tritt häufig eine Polyzythämie auf. Bei renaler Beteiligung wird oft eine Hämaturie beobachtet.

Retinale Angiome können durch eine Photokoagulation, Kryotherapie oder durch eine Operation behandelt werden. Kleinhirnhämangioblastome werden, ggf. auch nach präoperativer Embolisation, vollständig operativ entfernt oder bestrahlt. Phäochromozytome oder Nierenläsionen müssen exzidiert werden.

Schwangerschaftskomplikationen: Mit verstärktem Voranschreiten der Erkrankung, mit vermehrter Hämangioblastombildung bzw. Vergrößerung bereits bestehender Hämangioblastome, muss gerechnet werden. Für den Symptombeginn wird eine zweigipfelige Streuung während der Schwangerschaft beschrieben, die annähernd gleich im ersten und dritten Trimester ist. Oft postpartale Regression. Phäochromozytome können klinisch ein ähnliches Bild wie eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie bieten, weshalb sie oft übersehen und lebensgefährliche hypertensive

Krisen auslösen können. Auf die klassische Trias mit Kopfschmerzen, Palpitationen und vermehrtem Schwitzen ist zu achten. Folgeerkrankungen, die sich aus der unkontrollierten Katecholaminproduktion ergeben, sind Kardiomyopathie, Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Komplikationen. Eine vermehrte Katecholaminproduktion führt zur Vasokonstriktion der uteroplazentalen Gefäße und damit zur fetalen Hypoxämie, Wachstumsrestriktion und Plazentaabstoßung. Die meisten Schwangerschaften verlaufen jedoch komplikationslos.

Pränatalberatung und spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft: MRT und Sonographie gelten als sichere diagnostische Methoden in der Schwangerschaft. Es empfiehlt sich für asymptomatische schwangere Patientinnen mit positiver VHL-Familienanamnese immer ein Screeningprogramm, das wenigstens eine Sonographie des Abdomens sowie eine MRT des Schädels und der Wirbelsäule umfasst. Eine Katecholaminbestimmung bei Hypertonus ist angeraten.

Pränataldiagnostik: Bei Vorliegen eines Phäochromozytoms muss auch der Fetus ein umfassendes Monitoring erhalten. Ab der 28. Schwangerschaftswoche werden zweiwöchentliche Doppleruntersuchungen der Umbilikal- und mittleren Zerebralarterien empfohlen. Außerdem erhält der Fetus im gleichen Zeitabstand einen 30-minütigen Ultraschall in Ruhe, bei dem die fetalen Atembewegungen und Körperbewegungen, der Tonus der Extremitäten sowie der Umfang der Amnionflüssigkeit beurteilt werden. Desweiteren werden die fetale Herzfrequenz bei Abwesenheit induzierter uteriner Kontraktionen über 20 Minuten aufgezeichnet. Eine Ultraschallbeurteilung des Fetalwachstums sollte alle 3 bis 4 Wochen stattfinden. Nach der Geburt empfiehlt sich die genetische Testung des Säuglings.

Therapieempfehlungen: Intrazerebelläre Tumoren können nur durch Exzision geheilt werden. Bei einem stabilen Gesundheitszustand ohne Voranschreiten der Symptomatik kann die chirurgische Intervention bis nach der Geburt abgewartet werden. Kurzzeitig können Kortikosteroide (Cave: Lungenreifung!) und Diuretika zur Senkung des intrakraniellen Druckes Anwendung finden. Bei ausreichend langer Schwangerschaft empfiehlt sich eine gleichzeitige Sectio caesarea. Bei Vorliegen eines Phäochromozytoms muss eine Behandlungsstrategie festgelegt werden. Frauen, bei denen sich der Tumor in den ersten beiden Trimestern bemerkbar macht, sollten so schnell wie möglich operativ versorgt werden. Wird der Tumor erst im dritten Trimester klinisch auffällig, so empfiehlt sich die Exzision erst zum Zeitpunkt der Geburt bzw. bei ausreichender Lungenreifung des Feten während einer Schnittentbindung. Keine vaginale Geburt beim Risiko hypertensiver Krisen empfohlen. Vor der OP muss beachtet werden, dass der Blutdruck kontrolliert eingestellt ist, um intraoperative Blutdruckkrisen zu vermeiden. Hierzu dient eine Kombination aus einem Alpha-Blocker, einem Kalziumkanalblocker und folgend einem Beta-Blocker. Auf fetale Nebeneffekte wie Atemdepression und Hypotonie unter Phenoxybenzamin ist zu achten. Beta-Blocker hingegen beeinträchtigen den fetoplazentalen Blutfluss und führen zur intrauterinen Wachstumsretardierung, sodass von einer Langzeitbehandlung in der Schwangerschaft eher abgeraten werden sollte. Ein aufmerksames Monitoring des Feten unter der Behandlung muss in jedem Fall stattfinden. Magnesiumsulfat kann zusätzlich eingesetzt werden, um den Blutdruck zu stabilisieren. Die Katecholaminausschüttung provozierende Stimuli wie erschwerte Geburt, starke uterine und abdominelle Palpationen, ein gravidier Uterus, der die Nebennieren bedrängt, eine volle Blase und Medikamente wie Opiate, Metoclopramid, Clonidin und trizyklische Antidepressiva müssen unbedingt vermieden werden.

Geburtshilfliches Management

Geburtsmodus: Während einer Vaginalgeburt und den dabei auftretenden Kontraktionen besteht bei begleitendem Blutdruckanstieg das Risiko für Rupturen zuvor unentdeckter Hämangioblastome. Besonders bei vorhandenen spinalen Hämangioblastomen gilt die Sectio caesarea als bevorzugte Geburtsmethode, um subarachnoidale Blutungen während einer natürlichen Geburt zu vermeiden. Bei geringem Blutungsrisiko ist aber eine Vaginalgeburt unter ausreichender Analgesie möglich.

Wahl des Anästhesieverfahrens: Während die Regionalanästhesie die Gefahr der zerebellären Herniation bei erhöhtem Hirndruck sowie das Risiko einer versehentlichen Punction von Läsionen beherbergt, muss bei der Allgemeinanästhesie eine hypertensive Antwort auf die Laryngoskopie, Husten und kardiovaskuläre Instabilität befürchtet werden. Es gilt das individuelle Risikoprofil des Patienten abzuschätzen. Es müssen verschiedene Kriterien, wie vorhandene intrakranielle oder spinale Läsionen, frühere chirurgische Interventionen, Blutungsgefahren, Hirndrucksymptomatik und die geburtshilflichen Absichten, gegeneinander abgewogen werden. Bei der Epiduralanästhesie empfiehlt sich eine aktuelle Bildgebung, um genaue Lokalisationen und Größenverhältnisse eventuell bestehender intrakranieller und spinaler Läsionen abzuschätzen. Die Spinalanästhesie wird von vielen Autoren abgelehnt, da eine direkt intrathekal eingeführte Nadel ein größeres Verletzungsrisiko von Rückenmarksläsionen darstellt. Sind kombinierte neurochirurgische und geburtshilfliche Eingriffe oder alleinige intrakranielle Eingriffe durchzuführen, empfiehlt sich der Einsatz der Allgemeinnarkose. Bei intrakraniellen Eingriffen ist v.a. auf eine ausreichende Narkosetiefe zu achten, um Blutdruckanstiege bei der Intubation und folgende Hirndruckerhöhungen zu vermeiden. Erreicht werden kann dies mit Fentanyl, Thiopental, intravenös verabreichtem Lidocain und absichtliche Hyperventilation vor der Induktion. Bei einer Schnittembindung wird hingegen auf den Aspirationsschutz großen Wert gelegt, weshalb sich eine sog. Crush- oder Ileuseinleitung empfiehlt. Dabei muss aber mit einer eventuellen Blutdrucksteigerung während der Intubation gerechnet werden. Besteht kein hohes Risiko für eine Aspiration aufgrund fehlender Nahrungskarenz oder eines gastroösophagealen Refluxes, empfiehlt sich eher eine langsame Induktion mit Maskenbeatmung, um das Risiko des Blutdruckanstieges zu mildern. Nützlich können hierbei auch die präoperative Applikation eines H₂-Blockers, wie Ranitidin, Säurehemmer, Metoclopramid sowie die Anwendung des Sellick-Handgriffes sein. Eine Technik mit Opiaten, einem Benzodiazepin und einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanz, unter Verzicht auf volatile Anästhetika und Lachgas, scheint die geeignete Anästhesieform für diesen Eingriff zu sein. Auf eine fetale Depression bei Narkotikagabe ist zu achten. Eine uterine Atonie sollte nicht mit Prostaglandinen und Ergotaminpräparaten behandelt werden. Sie können Hypertensionen verursachen. Oxytocin gilt hier eher als unbedenklich. Wichtig ist ein umfangreiches intra- und postoperatives Monitoring.

Nachsorge: Die Nachsorge umfasst v.a. das Screening auf Rezidiventstehung. Dazu dient sowohl die neurologische Untersuchung und regelmäßige ophthalmologische Kontrollen, sowie auch die apparative Diagnostik über Sonographie, CT und MRT.

Wochenbett und Stillen: Keine Einschränkungen.

Anhang 4: Zusammenfassung Sturge-Weber-Syndrom

Definition

Angiomatöse Phakomatose, die Haut, Meningen und Choroidea betrifft. Während einige Autoren von einer autosomal-dominanten Vererbung ausgehen, bezeichnen sie andere als angeboren, aber nicht vererbt. [112,113] Man geht von einer somatischen Mutation aus. Pathogenetisch liegt der Erkrankung eine mangelnde Differenzierung des embryonalen Gefäßplexus zugrunde. Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch Angiome des Gesichts, seltener auch der Leptomeningen und kortikaler Bereiche. Typisch ist der blaurote Nävus flammeus der Gesichtshaut. Der Befall des Augenlids zeigt den zerebralen Befall mit meningealen Angiomen an. Zu den neurologischen Defiziten gehören eine therapieresistente Epilepsie mit einfachen fokalen oder komplex fokalen Anfällen und Hemiparesen mit Hypotrophie von Arm und Bein und halbseitige Sensibilitätsstörungen. Der Verlauf kann sehr variieren. Bei über 80% der Patienten sind die Krampfanfälle nur schlecht oder gar nicht einstellbar. Aufmerksamkeitsdefizite, Lernschwierigkeiten, geistige Retardierungen, Aggressionen und selbstzerstörerisches Verhalten werden beobachtet. Endokrine Störungen wie Wachstumshormonmangel und zentraler Hypothyreoidismus treten auf. Weiterhin zeigen sich teilweise Hypertrophien von Zunge, Gingiva und Alveolarfortsätzen. Angiome der Choroidea sind häufig. Bei voller Ausbildung der Erkrankung findet sich folgende Trias der Symptome: Naevus flammeus des Gesichts, Angiom der Leptomeninge und Angiom der Aderhaut mit begleitendem Glaukom. Auch viszerale Läsionen im Genitaltrakt, Schilddrüse, Herz, Lunge, Leber, Pankreas, Milz und Niere kommen vor.

Diagnostik und Therapie

Im Liquor findet sich manchmal eine leichte bis mäßige Erhöhung des Eiweißes. Zu einer ophthalmologischen Untersuchung muss dringend geraten werden. Zur Aufdeckung eines Choroideaangioms können die Fluoreszenzangiografie und in schweren Fällen bei starkem Größenwachstum die Sonographie nützlich sein. Der Augeninnendruck ist ebenfalls regelmäßig zu messen. Röntgenuntersuchungen des Schädels können gyrale Verkalkungen aufdecken. CT, MRT und Angiographie dienen als wegweisende diagnostische Methoden. Neuere Methoden sind PET und SPECT. Die EEG dient überwiegend der Verlaufskontrolle.

Die Therapie ist vor allem symptomatisch orientiert. Hauptziel in der Behandlung der Patienten ist die Kontrolle der epileptischen Anfälle, was oft schwierig ist. Teilweise empfiehlt sich die Hemisphärektomie bzw. Hemidekortikation oder auch eine Lobektomie zur Anfallskontrolle. Zur medikamentösen antiepileptischen Behandlung dieser Patienten gibt es bisher keine spezifischen Empfehlungen, ebenso nicht zu den migräneartigen Kopfschmerzen, unter denen die Patienten oft leiden. Carbamazepin soll gerade bei Partialanfällen gut geeignet sein. Beim Status epilepticus empfiehlt sich der Einsatz von intravenös verabreichtem Diazepam. Für die chronische Anwendung wird oft Oxcarbazepin genutzt. Levetiracetam und Topiramat können alternativ eingesetzt werden. Topiramat, Valproat und Gabapentin reduzieren sowohl die Anfälle als auch Migräneattacken. Der Einsatz von Triptanen scheint sicher zu sein. Gesichtsangioime werden vorzugsweise mit der Laserbehandlung entfernt. Glaukome werden nach den üblichen Richtlinien medikamentös und chirurgisch behandelt.

Schwangerschaftskomplikationen: Mit einem vermehrten Auftreten von epileptischen Anfällen, Schlaganfällen, schlaganfallähnlichen Episoden und Blutungen aus intrakraniellen Hämangiomen, während der Schwangerschaft, der Geburt oder postpartum, muss gerechnet werden. Zu beachten ist die schwere medikamentöse Einstellbarkeit des

epileptischen Anfallsleidens beim Sturge-Weber-Syndrom, welche im Rahmen einer Schwangerschaft ein zusätzliches Problem darstellt. Exzacerbationen von Gingivatumoren wurden beschrieben.

Pränatalberatung und spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft: Regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen, aufgrund der Gefahr einer Hirndrucksymptomatik. Regelmäßige Blutdruckkontrollen wegen der besonderen Gefahr intrakranieller Hämorrhagien. Zahnärztliche Kontrolluntersuchungen sind angeraten.

Pränataldiagnostik: Keine spezifische Diagnostik möglich.

Therapieempfehlungen: Das wichtigste Ziel in der Behandlung ist die Kontrolle der epileptischen Anfälle. Oft ist dazu die Verabreichung mehrerer Antikonvulsiva nötig. Die Schwangere sollte engmaschig unter neurologischer Kontrolle stehen. Gleichzeitig sind Kontraindikationen und Nebenwirkungen einer antiepileptischen Therapie, besonders im Hinblick auf die Schwangerschaft, immer zu bedenken. Wichtig ist die Behandlung eines gestationsbedingten Bluthochdrucks. Aufgrund der Gefahr der Ruptur, v.a. von arteriellen Hämangiomen, sollten Blutdruckfluktuationen sowie Valsalva-Manöver vermieden werden.

Geburtshilfliches Management

Geburtsmodus: Empfehlungen existieren nicht. Jedoch ist aufgrund des bestehenden Risikos von Blutungen und Anfällen bei einer Spontangeburt eine geplante Sectio caesarea immer in Erwägung zu ziehen.

Wahl des Anästhesieverfahrens: Bei der Allgemeinanästhesie sind die hämodynamischen Veränderungen, die mit einer Laryngoskopie einhergehen können, zu bedenken. Die Allgemeinanästhesie kann einen stimulierenden Effekt auf die epileptische Aktivität haben. Die Epiduralanästhesie scheint bei fehlenden Kontraindikationen geeignet. Bei massiven intrakraniellen Blutungen oder Rückenmarkshämangiomen sollten alle Regionalverfahren allerdings vermieden werden. Wichtig ist auch die Verhinderung einer intrakraniellen Thrombose durch ausreichende Hydratation, die Regulierung des Blutdrucks und die Verhinderung von Schlafentzug, Elektrolytentgleisungen und die Anwendung von anästhetischen Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle senken.

Nachsorge: Die Patientinnen sollten auch bei gut beherrschbarer antiepileptischer Therapie unter regelmäßiger neurologischer Kontrolle stehen. Regelmäßige augenärztliche Vorstellung.

Wochenbett und Stillen: Keine Einschränkung.

Anhang 5: Zusammenfassung Neurofibromatose

Definition

Autosomal-dominant vererbte, neuroektodermale Systemerkrankung. Spontanmutationen kommen vor. Variables klinisches Bild mit Hauttumoren und -hyperpigmentierungen, Tumoren des Nervensystems, Knochenveränderungen und zentralen Störungen. Schubweiser Krankheitsverlauf. Klassifikation in sieben verschiedene Typen der Erkrankung. Zusätzlich gibt es eine 8. Kategorie für kombinierte Krankheitsmanifestationen. Hauptsächlich unterscheidet man den peripheren (NF-1) und den zentralen Typ (NF-2).

NF1

Typisch sind die Café-au-lait-Flecken. Inguinal und axillär findet sich oft die sommersprossenartige Sprengelung. Im weiteren Krankheitsverlauf treten in der Haut entlang peripherer Nerven Neurofibrome auf. Es besteht die Gefahr der malignen Transformation. Diagnostisch wegweisend sind oft die pigmentierten, melanozytären Iris-Hamartome, die sogenannten Lisch-Knötchen. Des Weiteren finden sich plexiforme Neurofibrome. Neurinome an Hirnnerven oder im Rückenmark bedingen neurologische Ausfallerscheinungen. Auch viszerale Organe wie Magen-Darm-Trakt, Prostata, Harnblase, Hoden, Uterus und Zervix sind betroffen. Es besteht eine erhöhte Bereitschaft zur Entwicklung von epileptischen Anfällen. In 40% der Fälle finden sich Lernstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten. Auch endokrine Funktionsstörungen wie Akromegalie, Morbus Addison, Hyperparathyreodismus und Gynäkomastie wurden beschrieben. Außerdem fällt eine erhöhte Inzidenz von vaskulären Erkrankungen, wie Hypertonie, Vaskulopathie und kardialen Funktionsstörungen, auf. Ein vermehrtes Vorkommen von Phäochromozytomen wird beobachtet.

Diagnostik: Für die NF-1 sind 2 oder mehr der folgenden Merkmale beweisend:

- Nachweis von mindestens sechs CAL-Flecken, die im Durchmesser jeweils größer als 1,5 cm bei postpubertären und mehr als 0,5 cm bei präpubertären Patienten sind
- 2 oder mehr Neurofibrome jedwedem Typs oder ein plexiformes Neurofibrom
- Freckling in Axilla und Inguinalregion
- Optikusgliom
- 2 oder mehr Lisch-Knötchen
- eine knöcherne Läsion: Dysplasie des Sphenoids oder Ausdünnung der Kortikalis eines langen Röhrenknochens mit/ohne Pseudarthrose, Genu valgum oder varum, Kyphoskoliose oder Trichterbrust
- ein Verwandter ersten Grades mit NF-1 nach den vorstehenden Kriterien

Ophthalmologische Untersuchungen, CT, MRT, Sonographie und Myelogramm sind diagnostisch wegweisend. Bei bestehender Hypertonie werden neben der engmaschigen Blutdruckmessung und den entsprechenden Labortest eine Echokardiographie sowie eine Ultraschalluntersuchung der Nieren empfohlen.

Therapie: Neurofibrome werden bei Schmerzen und exzessivem Wachstum operativ entfernt. Plexiforme Neurofibrome lassen sich meist nur inkomplett entfernen. Nur Optikus- und Chiasma-Gliome werden bestrahlt. Knochendeformierungen können bei starken Einschränkungen operativ versorgt werden. Wachstumslenkung mithilfe eines Korsetts bei bestehender Skoliose kann sinnvoll sein. Bei einem Skoliosewinkel von 30-40% besteht die Indikation zur operativen Stabilisierung. Weiterhin wichtig ist eine psychologische Betreuung.

NF2

NF-2-Patienten entwickeln charakteristischerweise Akustikusneurinome, aber auch Neurinome anderer Hirnnerven und Nervenwurzeln treten auf. Es kommt zu ein- oder beidseitiger Hyperakusis, Tinnitus, Schwindel, Hörverlusten, Kopfschmerzen und Fazialisschwäche. Multiple Meningeome, Schwannome, Ependymome, Astrozytome und Gliome kommen vor. Zu den Komplikationen bei NF-2 zählen Ertaubung und beidseitiger Vestibularisausfall, beidseitige Fazialispareesen, Sehstörungen, multiple periphere und zentrale Lähmungen sowie Epilepsie.

Diagnostik: Diagnostisch beweisend für die NF-2 ist eines der folgenden Merkmale:

- bilaterale Akustikustumoren in der CT und MRT
- einseitiger Akustikustumor und ein Verwandter ersten Grades mit NF-2
- ein Verwandter ersten Grades mit NF-2 und 2 der folgenden Merkmale: Neurofibrom, Neurinom, Meningeom, Gliom, Schwannom, präsenile Katarakt

Akustisch evozierte Potenziale, CT und MRT sowie ophtalmologische Untersuchungen sind entscheidende diagnostische Hilfsmittel.

Therapie: Akustikusneurinome werden frühzeitig operiert. Zu spät erkannte, große Tumore verursachen meist große operative Komplikationen mit einer schlechten Prognose, sodass hier bei geringer Progression der Symptomatik eher eine beobachtende Haltung eingenommen wird. Patienten mit kleinen Tumoren (<2 cm) werden frühzeitig operiert. Bei Patienten mit mittleren Tumoren (2-4 cm) wird zunächst bei milder Symptomatik eine abwartende Haltung unter ständiger Neubewertung eingenommen. Vor jeder operativen Versorgung muss über eine mögliche Taubheit aufgeklärt werden. Es empfiehlt sich zuvor die Zeichensprache zu erlernen. Unterstützend kann das ABI wirken.

Schwangerschaft bei NF Typ 1: Komplikationslose Schwangerschaften sind möglich. Häufig kommt es jedoch während der Gravidität zur Verstärkung bereits vorhandener Erscheinungen oder zum Neuauftreten von Symptomen. Oft wird nach der Gravidität ein Regress beobachtet. Größenzunahme von Tumoren an Hirn- und Spinalnerven können zu Lähmungen und Schmerzen, zu Taubheit, Visus- und Gleichgewichtsstörungen führen und die Patienten stark beeinträchtigen. Neurofibrome können aber ebenso im Gastrointestinaltrakt sowie in den Harnwegen auftreten und zur Behinderung in den Geburtswegen führen. Besonders gefährlich sind die Veränderungen der plexiformen Neurofibrome. Zum einen haben diese ein größeres Potenzial zur malignen Entartung, zum anderen führen sie zu weitgehenden Deformierungen und Entstellungen, funktionellen und lebensbedrohlichen Beeinträchtigungen und sind nur schwer einer chirurgischen Therapie zugänglich. Weitere lebensbedrohliche Komplikation stellen Ulzerationen und Einblutungen in die Tumoren, in den Retroperitonealraum und in die Thoraxhöhle bei vaskulärer NF dar. Die Schwangerschaft bei NF-Patientinnen gilt als prädisponierender Faktor für Gefäßrupturen. Eine Hypertonie kann zusätzlich Einfluss nehmen. Rupturierte Aneurysmen gehören zu den häufigsten schweren Komplikationen in der Perinatalperiode von NF1-Patienten. Sie betreffen vor allem die renale Arterienbifurkation. Weiterhin betroffen sind Femoral-, Popliteal-, Koronar-, Viszeral-, Zerebral- und intramuskuläre Arterien. Die Behandlung einer Schwangerschaftshypertonie im Rahmen einer NF gestaltet sich als schwierig, da sie ein sehr schlechtes Ansprechen auf Routinebehandlungen, wie Bettruhe, Sedierung und Diuretika, zeigt. An ein Phäochromozytom ist zu denken. Thrombozythopenien, Hämolysen, Koagulationsdefekte, DIC und beeinträchtigte Leberfunktionen wurden beschrieben.

Vererbarkeit und Risiken für die Nachkommenschaft: Komplikationen, wie intrauterine Wachstumsretardierung, Oligohydramnion, Todgeburt, Frühgeburt, Abort und eine vermehrte Anzahl von Kaiserschnitten, treten vermehrt auf. Weiterhin zeigen sich fetale Fehlhaltungen und Dystokien aufgrund einer mütterlichen Skoliose. Gleichzeitig besteht für die Nachkommenschaft aufgrund der dominanten Vererbung eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 50%. Als eine seltene Komplikation wurden die Entwicklung eines Hydrozephalus sowie eine Makrozephalie beim Kind beschrieben.

Pränatalberatung und spezielle Diagnostik in der Schwangerschaft: Wichtig ist die präkonzeptionelle Evaluation des Gesundheitszustandes. Schweregrad der Erkrankung (Grad 1 bis 4) bestimmen. Screening auf Phäochromozytome und ZNS-Tumoren mittels CT und MRT der Wirbelsäule und des Kopfes vor einer Konzeption. Pränatalberatung zum Krankheitsverlauf sowie genetische Beratung. Während einer Schwangerschaft liegt der diagnostische Fokus besonders auf der Kontrolle des Blutdrucks. Bei Feststellung einer Hypertension ist neben labordiagnostischen Maßnahmen auch eine Ultrasonographie des Herzens und der Nieren indiziert. Skelettdeformierungen, insbesondere Skoliosen, müssen erfasst werden. Aufgrund der Möglichkeit einer Entwicklung eines Akustikusneurinoms bei generalisierter NF und dem damit einhergehenden erhöhten letalen Risiko, sollten alle Patientinnen während der Gravidität wiederholt neurologisch und augenärztlich untersucht werden. Außerdem sollten vorhandene Haut- und Beckentumore in periodischen Abständen kontrolliert werden. Die MRT als Screeningmethode vor der Geburt ist besonders geeignet, um Geburtshindernisse, ZNS-Tumoren oder arterielle Aneurysmen auszuschließen.

Pränataldiagnostik: Die Pränataldiagnostik durch Sekretions- und Kopplungsanalysen ist heute mit einer Exaktheit von >95% in der Lage, Genträger aufzudecken. Monatliche Verlaufsonographien als Screening zur intrauterinen Wachstumsretardierung. Zusätzlich ist die fetale Blutversorgung mittels Doppleruntersuchungen zu beurteilen. Im dritten Trimester ab der 32. Woche empfehlen sich auch Nonstress-Tests in 2-Wochen-Abständen. Pränatale Krankheitsmanifestationen sind sehr selten.

Therapeutische Optionen: Strenge Blutdruckkontrollen, um schwere vaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Die Patientinnen sprechen meist auf die gewöhnlichen Behandlungsmethoden wie Bettruhe und Medikamente nicht an. Bei lebensgefährlicher Hypertension ist die Beendigung der Schwangerschaft in Erwägung zu ziehen. Bei ausgeprägten renovaskulären Veränderungen kann die perkutane transluminale Angioplastie oder auch eine Nephrektomie notwendig werden. Bei drohender Eklampsie kann eine Prophylaxe mit niedrigdosiertem Aspirin versucht werden. Screening auf aneurysmatische Veränderungen. Vaskuläre Zwischenfälle wie intrazerebrale Hämorrhagien müssen schnellstmöglich intensivtherapeutisch behandelt werden. Es empfiehlt sich der Einsatz von Mannitol, Diuretika, Nimodipin und Phenytoin. Beim Vorliegen eines Phäochromozytoms spielt das Stadium der Schwangerschaft eine Rolle. Vor der 24. Schwangerschaftswoche wird der Tumor unter medikamentöser Kontrolle extirpiert. Danach wird die Katecholaminblockade bis zum Erreichen einer ausreichenden Fetalreife gegeben und die Geburt per Sectio caesarea vollzogen. Die Behandlung von Neurofibromen muss abgewogen werden. Kommt es zu Kompressionserscheinungen mit Nerven- und Reflexausfällen ist dringend eine operative Versorgung angeraten. Für maligne Tumoren gibt es keine definierten Therapierichtlinien. Die chirurgische Intervention ist entscheidend. Ein Schwangerschaftsabbruch muss ggf. in Kauf genommen werden. Lebenswichtig ist die Kontrolle der epileptischen Aktivität. Sind teratogene Medikamente zur Symptomkontrolle notwendig, so müssen unbedingt regelmäßige sonographische Kontrollen durchgeführt werden, um frühzeitig anatomische Abnormitäten festzustellen.

Geburtshilfliches Management

Geburtsmodus: Eine vaginale Geburt sollte auch bei diesen Patientinnen immer angestrebt werden, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Entspannungstechniken, die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Opiode, Pudendusblock sowie instrumentelle Geburt können unterstützend wirken, um Rupturen von eventuellen Aneurysmen zu vermeiden. Bei intrakraniellen Tumoren sind Anstiege des Hirndrucks, aufgrund der Blutungsgefahr, unbedingt zu vermeiden. Knöcherne Deformitäten und Verlegungen der Geburtswege durch Tumoren können eine Sectio cesarea notwendig machen.

Wahl des Anästhesieverfahrens: Überwiegend stellt sich die Allgemeinanästhesie als komplikationsarm dar. Sie kann gefährlich werden bei Patienten mit sehr ausgedehnten Läsionen, die viele Organe involvieren oder in Fällen, in denen Bedingungen wie undiagnostizierte Phäochromozytome vorherrschen. Die Anästhesie muss auch auf die eventuell vorhandene Hypertension der Patientin ausgerichtet sein. Die Patienten zeigen ein verlängertes Ansprechen auf Tubocurarin, Suxamethonium, Pancuronium und Vecuronium. Schwierige tracheale Intubation, aufgrund möglicherweise vorhandener Versteifungen der zervikalen Wirbelsäule, Deformitäten des Gesichtsschädels und des Thorax, Makroglossie oder Zungen- und Larynxtumoren, sind möglich. Die Regionalanästhesie scheint wenige Komplikationen zu haben. Es besteht die Gefahr versehentlicher Punktionen intraspinaler Tumore. Zumindest die Punktionsstelle sollte frei von tumorösen Veränderungen sein.

Schwangerschaft bei NF2

Ähnliche Tendenz zum Größenwachstum von Tumoren und Symptomverschlechterung.

Prä- und perinatale Betreuung: Genetische Beratung auch hier möglichst schon präkonzeptionell. Durch Mutationsanalyse ist bei etwa 60% der NF2-Betroffenen der Mutationsnachweis des defekten Gens möglich.

Therapeutische Optionen: Während der gesamten Gravidität engmaschige neurologische Kontrolle. Anfertigung einer aktuellen MRT des ZNS im letzten Abschnitt der Schwangerschaft (7. bis 9. Monat), auch wenn keine neue Symptomatik vorliegt. Bei klinischer Symptomatik neurologische Konsultationen und entsprechende Bildgebung.

Bei intrakraniellen Tumoren ist das Risiko des intrakraniellen Druckanstieges während pressorischer Effekte im zweiten Stadium der Vaginlageburt zu beachten. Abwägung der Anästhesieform bei Sectio cesarea. Die Regionalanästhesie sollte, aufgrund versehentlicher Punktionen, nur bei Abwesenheit intraspinaler Tumoren eingesetzt werden. Aber auch bei der Allgemeinanästhesie bestehen Risiken wie verlängerte Wirkungszeiten der Anästhetika. Unter Propofol sind metabolisch azidotische Zustände möglich.

Nachsorge: Neurologische Kontrolluntersuchungen sowie eine entsprechende Bildgebung bei neuer oder verschlechterter Symptomatik. Psychologische und soziale Hilfestellungen.

Wochenbett und Stillen: Keine Einschränkungen.

Danksagung

Ich danke allen, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Professor Dr. V. Briese (stellv. Klinikdirektor der Universitätsfrauenklinik Rostock) für die Überlassung des interessanten Themas sowie dessen konstruktive Unterstützung bei der Bearbeitung. Ich bedanke mich auch bei Herrn Dr. M. Bolz (Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Rostock) für die wertvollen Anregungen.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Reiner Benecke (Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Rostock) für ein ein durchaus wegweisendes Gespräch.

Herrn Dr. med. Ulrich Erdmann (Chefarzt der Klinik für Neurologie in den HELIOS Kliniken Mansfeld-Südharz in Sangerhausen) danke ich für sein Bemühen und die hilfreichen Empfehlungen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, für Ihre Unterstützung während der Studien- und Promotionszeit. Herrn Christoph Herms danke ich für die Motivation und Hilfestellung.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe nur unter Nutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Sämtliche Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, wurden als solche kenntlich gemacht. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Franziska Schulz

Nordhausen, 30.09.2012