



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

## **Innenohrtumoren**

## Inhalt:

1. von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung  
März 2010  
Beitrag: Innenohrtumoren  
PD Dr. Bödeker, Freiburg
2. VHL-Rundbrief Feb. 2005; Heft 1; Jahrgang 6  
Endolymphatic Sac Tumor und die von Hippel-Lindau Krankheit  
Aus dem Rundbrief der VHL Family Alliance der Vereinigten Staaten von Amerika. Ins Deutsche übersetzt und leicht abgeändert von:  
Dr. med. Sven Gläser, National Institutes of Health, USA, und Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg
3. VHL-Rundbrief Mai/2004; Heft 2; Jahrgang 5  
Tumorklassifikation und Stadiengerechte Chirurgie von Saccus endolymphaticus Tumoren (ELST)  
von Jörg Schipper, Vera Van Velthoven, Wolfgang Maier
4. VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte - Hrsg.  
Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V.,  
Nov. 2002  
Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg  
Beitrag: Innenohrtumoren

# von Hippel-Lindau (VHL) | Eine patientenorientierte Krankheitsbeschreibung März 2010

Beitrag: Innenohrtumoren  
PD Dr. Bödeker, Freiburg

## **Zusammenfassung**

VHL-Patienten leiden gehäuft unter Tumoren des Innenohres, die im Englischen Endolymphatic Sac Tumor (ELST) genannt werden. ELST können zur Ertaubung des betroffenen Ohres führen. Die operative Entfernung stellt die Therapie der Wahl dar.

## **Definition**

Patienten mit der VHL-Erkrankung haben ein Risiko, an Tumoren des Innenohres zu erkranken. Diese sehr seltenen Tumoren des Felsenbeines gehen vom sog. Endolymphsack des Innenohres aus und werden „endolymphatic sac tumor“ oder kurz ELST genannt.

## **Häufigkeit**

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

## **Symptome**

ELST machen sich oftmals durch eine Hörminderung, seltener durch Ohrgeräusche, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen oder den Ausfall von Gehirnnerven, und hier insbesondere des Gesichtsnerven, bemerkbar. Ein ELST kann aber auch keinerlei Symptome verursachen. In der Regel sind solche Tumoren dann sehr klein.

## **Diagnostik**

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

Besteht der Verdacht auf einen ELST, so sollte zunächst eine HNO-ärztliche Untersuchung mit Hörtest durchgeführt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt durch eine Kernspintomographie mit Kontrastmittel. Ergänzend kann eine Dünnschicht- Computertomographie notwendig sein.

## **Therapie**

Zur Planung der Therapie ist diese Computertomographie der Innen- und Mittelohrregion notwendig. Unbehandelt führt ein ELST oftmals zur Ertaubung des betroffenen Ohres. Die Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen die komplette chirurgische Entfernung des Tumors. Ansonsten kommt es zu einem erneuten Wachstum des Tumors. In frühen Tumorstadien ist hierbei teilweise noch ein Erhalt der Innenohrfunktion und damit auch des Hörvermögens möglich. Wenn es infolge eines ELST zu einer einseitigen oder beidseitigen hochgradigen Schwerhörigkeit oder Ertaubung gekommen ist, so können Patienten mit einem künstlichen Ohr, einem sogenannten Cochlear Implant, versorgt werden. Dabei handelt es sich um eine spezielle Innenohrprothese, welche auch tauben Patienten ein Sprachverstehen ermöglicht. Bei Patienten mit sehr großen Tumoren kann die Bestrahlung eine Alternative zur Operation darstellen. Durch eine alleinige Bestrahlung kann der Tumor jedoch nicht entfernt werden.

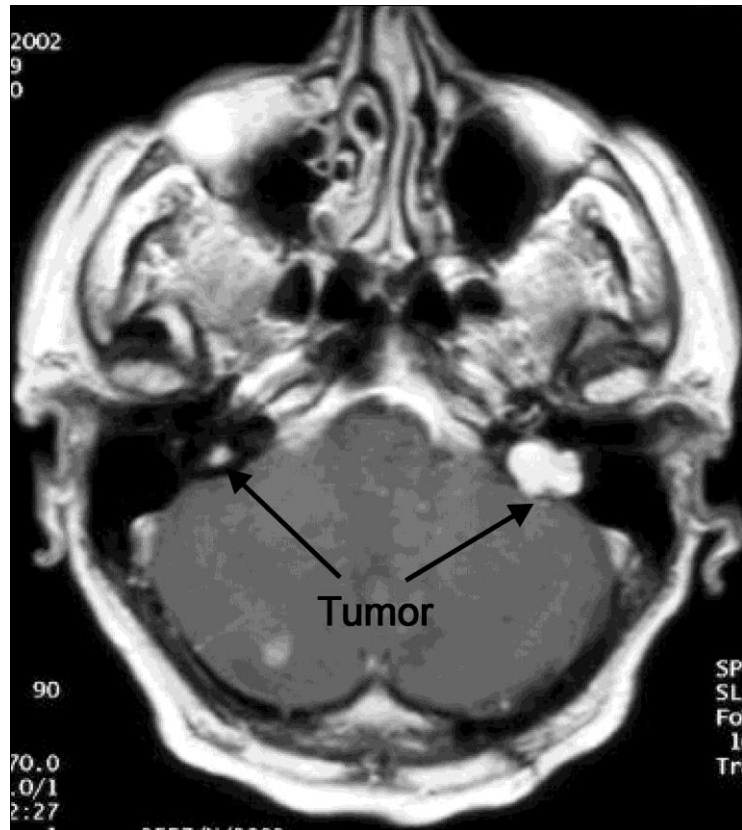


Abb. 15: ELST beidseits bei einem Patienten mit VHL-Erkrankung. Die Tumoren stellen sich in der Kernspintomographie mit Kontrastmittel weiß dar. Der größere der beiden Tumoren hat bereits zu einer Ertaubung des betroffenen linken Ohres geführt.

### Verlaufskontrolle

Nach Therapie eines ELST sollten kernspintomographische Kontrollen in jährlichen Abständen stattfinden. Diese können im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

### Literatur

1. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260: 1317-1320, 1993
2. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Hofler H, Latif F, Lerman MI, Zbar B, Neumann HP. Von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region of Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 95: 551-556, 1995
3. Neumann HPH, Cybulla M, Glaesker S, Coulin C, van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schaefer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini HT, Hetzel A, Boedeker CC. Von-Hippel-Lindau-Erkrankung: Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Der Ophthalmologe* 104: 119-126, 2007

## VHL-Rundbrief Feb./2005; Heft 1; Jahrgang 6 Endolymphatic Sac Tumor und die von Hippel-Lindau Krankheit

Aus dem Rundbrief der VHL Family Alliance der Vereinigten Staaten von Amerika. Ins Deutsche übersetzt und leicht abgeändert von:

Dr. med. Sven Gläser, National Institutes of Health, USA, und Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg

Endolymphatic Sac Tumoren (ELST) sind lokal aggressive Tumoren des Innenohres. Lokal aggressiv heißt, sie wachsen zwar in umgebenden Gewebe ein, bilden aber keine Tochtergeschwulste an anderen Stellen des Körpers (Metastasen) und sind somit nicht wirklich als gutartig oder bösartig einzustufen, sondern irgendwo dazwischen.

Bereits vor 1994 beklagten einige Patienten aus der amerikanischen VHL Family Alliance Hörbeschwerden, doch wurden diese damals nicht auf die von Hippel-Lindau Krankheit bezogen, da zu dieser Zeit die Beteiligung des Innenohres an diesem Krankheitsbild noch nicht bekannt war. Um der Sache auf den Grund zu gehen wurden damals an den National Institutes of Health (NIH) Nachforschungen bezüglich dieser Hörstörungen bei VHL Patienten angestellt. Als Ursache für die Hörstörungen bei VHL Patienten wurden die bekannten Endolymphatic Sac Tumoren (ELST) gefunden. Die Entdeckung des Zusammenhangs dieser seltenen Innenohrtumoren mit der VHL Krankheit wurde 1997 von der NIH Gruppe veröffentlicht (1).

Seit dieser Zeit wurden an den NIH mehrere klinische Studien sowie Grundlagenforschung auf dem Gebiet ELST betrieben. Insbesondere wurde das Krankheitsbild und die Hörstörungen genauer beschrieben und Richtlinien für die Behandlung etabliert. Besonderes Ziel ist, die Tumoren möglichst frühzeitig zu entdecken. Darüber hinaus hat die chirurgische Forschung Methoden etabliert, die Tumoren optimal zu operieren mit dem Ziel der Gehörerhaltung. Verglichen mit anderen VHL Tumoren ist die ELST-Forschung in besonderem Maße eine Pioniersarbeit, da diese Tumoren auch außerhalb VHL überhaupt erst seit kurzer Zeit bekannt sind. ELST wurden erstmals 1989 von Hefner beschrieben. Der Zusammenhang mit VHL wurde dann wie bereits oben genannt 1997 erkannt. Der den Tumor verursachende genetische Mechanismus scheint derselbe zu sein wie bei allen anderen VHL Tumoren: die Inaktivierung beider Kopien (Allele) des sogenannten VHL Tumorsuppressorgens.

Nach ersten statistischen Berechnungen können ELST bei 11-16% aller VHL Patienten in Kernspin oder CT gesehen werden. Die betroffenen Patienten zeigen die folgenden Symptome:

- 95% beklagen eine Hörminderung
- 92% beklagen Tinnitus (Piepton im Ohr)
- 62% haben Schwindel oder Gleichgewichtsstörungen\*
- 29% beklagen ein Druckgefühl auf dem betroffenen Ohr
- 8% der Betroffenen haben eine Beteiligung des anatomisch benachbarten Gesichtsnerven, was zu einer einseitigen Schwäche der Gesichtsmuskulatur führen kann.

Ein eventueller Hörverlust auf dem betroffenen Ohr kann klassischerweise in Stufen über einen Zeitraum von vielen Monaten erfolgen oder in einigen Fällen auch akut. Wenn die Hörfunktion einmal verloren ist, so kann sie im allgemeinen nicht zurückgewonnen werden. Daher ist die frühzeitige Erkennung und Behandlung von ELST von Bedeutung. Ich möchte hier aber anmerken, dass der Mensch in der glücklichen Situation ist, zwei Ohren zu haben. Daher bedeutet auch der vollständige Hörverlust auf einem Ohr keineswegs dass man taub wird.

Erstaunlicherweise haben fast 60% der VHL Patienten mit Hörstörungen keinen nachweisbaren Tumor im Kernspin. Die Ursache der Hörstörungen bei dieser Patientengruppe ist noch unklar. Eventuell sind die Tumoren so klein, dass sie unter der Nachweisgrenze der Kernspintomographie (etwa 1 mm bei modernen Geräten) liegen.

Der eigentliche Ursprung der Tumoren ist noch nicht genau geklärt. Wahrscheinlich entspringen sie vom sogenannten Saccus endolymphaticus, welcher neben der Hörschnecke (Hörfunktion) und dem

Labyrinth (Gleichgewichtsfunktion) den dritten Anteil des Innenohres ausmacht. Die eigentliche Funktion dieses Saccus endolymphaticus ist bis heute nicht sicher bekannt.

Vermutlich ist er an der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes des Innenohres beteiligt.

Als Ursache der Hörstörungen hatte man zunächst angenommen, dass diese durch das Einwachsen und Aufbrauchen der Innenohrstrukturen durch den Tumor hervorgerufen werden. Neueren Beobachtungen zur Folge ist aber wahrscheinlicher, dass die Symptomatik durch immer wiederkehrende mikroskopisch kleine Blutungen aus dem Tumor verursacht werden. Diese sind begleitet von einer leichten Entzündungsreaktion (keine Infektion sondern eine Einwanderung von Immunzellen, die nur das Blut abräumen). Durch diese Prozesse ü so stellt man es sich momentan vor ü wird die Flüssigkeitsaufnahme aus dem Innenohr behindert und es kommt zu einer vermehrten Wasseransammlung im Innenohr (Hydrops). Bei einem anderen Krankheitsbild, dem Morbus Menière führt ein Innenohrhydrops zu Tinnitus (Piepton), Schwindel und Hörverlust. Derselbe Mechanismus könnte auch beim ELST möglich sein.

Die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors kann zur völligen Symptombefreiheit führen und kann häufig unter Erhalt der Hörfunktion durchgeführt werden. Unbehandelt können ELST zum akuten Hörverlust führen. Wenn es erst mal dazu gekommen ist, sind die Beschwerden meist nicht mehr rückgängig zu machen. Daher ist eine frühzeitige Operative Entfernung häufig sinnvoll, muss aber im Einzelfall besprochen werden, da jede Operation auch Risiken birgt, sowohl durch den Eingriff als auch durch die Narkose. Diese sind von Patient zu Patient unterschiedlich. Im allgemeinen wird bei Patienten, die einen im MRT sichtbaren Tumor haben, der keine Beschwerden verursacht, die operative Entfernung empfohlen. Dadurch soll dem Entstehen von Symptomen vorgebeugt werden. Was mit Patienten gemacht werden soll, die zwar Symptome haben, aber kein Tumor auf dem Kernspin erkennbar ist, ist noch nicht entschieden. Es wird für diese Fälle momentan noch nach einer sinnvollen Behandlungsrichtlinie gesucht. Ich vermute, dass es darauf hinauslaufen wird, dass man empfehlen wird, entweder engmaschiger zu überwachen oder aber zu operieren und nachzusehen, ob nicht doch ein mikroskopischer Tumor da ist, den das Kernspin nicht entdecken konnte, da zu klein.

\* Schwindel und Gleichgewichtsstörungen können allerdings typischerweise auch von einem Kleinhirntumor, z.B. Hämangioblastom, hervorgerufen werden.

Anmerkung des Übersetzers/Autors:

Momentan arbeite ich selbst für zwei Jahre an den NIH mit der amerikanischen VHL Gruppe. Zu meinen momentanen Projekten gehört unter anderem ein ELST-Projekt, in dem die Grundlagen der Entstehung des Tumors erforscht werden sollen. Erst wenn wir wirklich verstanden haben, was genau sich im Innenohr von VHL Patienten abspielt, können wir eine optimale Behandlung finden.

Ich sende meine besten Grüße nach Deutschland an alle Patienten der Selbsthilfegruppe!

Literatur:

1. T.J. Manski, Gladys M. Glenn, Edward H. Oldfield, et al., "Endolymphatic sac tumors: a source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease." JAMA 1997; 227:1461-1466.
2. Russell R. Lonser, M.D., H. Jeffrey Kim, M.D., John A. Butman, M.D., Ph.D., Alexander O. Vortmeyer, M.D., Daniel I. Choo, M.D., and Edward H. Oldfield, M.D., "Tumors of the Endolymphatic Sac in von Hippel-Lindau Disease." N. E. J. Med. 2004 350:2481-2486. Dr. Kim is with the National Institute on Deafness, Dr. Butman is with the Radiology Department in the Magnuson Clinical Center at NIH, and Dr. Choo is with the Department of Otolaryngology, Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati.

## VHL-Rundbrief Mai/2004; Heft 2; Jahrgang 5

### Tumorklassifikation und Stadiengerechte Chirurgie von Saccus endolymphaticus Tumoren (ELST)

Jörg Schipper<sup>1,3</sup>, Vera Van Velthoven<sup>2,3</sup>, Wolfgang Maier<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Poliklinik, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>2</sup> Neurochirurgische Universitätsklinik, Neurozentrum, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>3</sup> Interdisziplinäres Zentrum für Schädelbasis- und Craniofaciale Chirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

Tumore des Saccus endolymphaticus (ELST) wurden erstmals 1984 beschrieben. In der Annahme, dass diese Tumore immer schon existent waren, erlaubte vermutlich erst die Weiterentwicklung der modernen Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MR) eine Zuordnung dieser Tumore zum Saccus endolymphaticus, einer Ausstülpung der Innenohres in Richtung hintere Schädelgrube. Dabei wurden diese Tumore anfangs mit temporalen Paragangliomen bzw. Kleinhirnbrückenwinkeltumoren verwechselt.

Die Einordnung dieser Tumore sorgte zunächst für Verwirrung. Die mikroskopisch charakteristischen Strukturen deuteten auf einen gutartigen Tumor der Mittelohrschleimhaut hin. Das aggressive Wachstumsverhalten mit Einwachsen in den umliegenden Knochen und die Weichteilgewebe ließ jedoch an ein Karzinom, also einen bösartigen Tumor, denken. Erst Heffner konnte anhand 20 klinischer Fälle den Saccus Endolymphaticus als Ursprungsort eindeutig zuordnen und klassifizierte diese Tumore als niedriggradige Adenokarzinome (auch „Heffner-Tumor“ genannt), also eigentlich bösartige Tumoren, die sich aber verhältnismäßig wenig aggressiv verhalten. Noch 1990 glaubte Benecke eine neue Variante eines adenomatösen Mittelohrtumors entdeckt zu haben, der aber später 1993 durch Li als ELST reklassifiziert werden konnte. Im Jahr 2001 berichtete noch Jones über 2 Fallbeispiele eines vermeintlichen Mittelohradenoms. Seit der Erstbeschreibung des ELST 1984 sind in der Literatur etwa 100 Fälle beschrieben ohne Hinweis auf eine Metastasierung. ELST gelten somit als selten, sporadisch und wenig aggressive Tumoren. Sie wachsen zwar in umgebenden Gewebe ein, bilden aber keine Tochtergeschwulste an anderen Stellen den Körpers und sind somit nicht wirklich als gutartig oder bösartig einzustufen, sondern irgendwo dazwischen. Bei Hinweisen auf eine familiäre Häufung, ein beidseitiges Vorkommen oder das Vorkommen weiterer Tumoren ist bei einem ELST das Von-Hippel-Lindau-Syndrom zu vermuten. Das VHL-Syndrom zählt zu den neuroektodermalen Fehlbildungssyndromen in der Gruppe der Phakomatosen und ist klinisch gekennzeichnet durch eine multifokale Präsenz von Tumoren wie retinale Angiome, Hämangioblastome des Zentralnervensystems, Nierenzellkarzinome, Phäochromocytome, Zysten des Pancreas und der Niere, sowie des Saccus endolymphaticus. Die Inzidenz liegt bei 1/30.000–50.000 Einwohnern und es wird autosomal dominant vererbt bei variabler Penetranz. Obwohl das VHL-Gen bereits seit 1988 auf Chromosom 3p25-26 identifiziert wurde, konnte erst 1993 das VHL-Gen als Tumorsuppressorgen in Verbindung mit dem VHL-Syndrom charakterisiert werden. 1995 wurde das dazugehörige Promotorgen erstmals charakterisiert. Ein Zusammenhang zwischen dem VHL-Syndrom und dem Auftreten von ELST wurde erstmals 1992 diskutiert und später von anderen Autoren bestätigt.

Der Saccus endolymphaticus wird gebildet aus einer Ausstülpung der Hirnhaut der hinteren Schädelgrube. Das verdrängende, infiltrative Wachstum des ELST erlaubt daher mangels einer knöchernen Begrenzung ein schnelles Ausbreiten innerhalb des Schädelinneren, weshalb auch ein ELST durch Hirnkompression oder sekundär durch Hirnhautentzündung letal enden kann. Eine Operation zur Tumorentfernung wird daher empfohlen. Ein Schädel-CT wird veranlasst zur Operationsplanung und zum Ausschluss möglicher Knochenarrosionen des Felsenbeins.

Unter Berücksichtigung der Literatur und eigener Daten wurde am Freiburger Interdisziplinären Zentrum für Schädelbasis- und Craniofaciale Chirurgie erstmals der Versuch unternommen, eine Tumorklassifikation und eine stadiengerechte funktionserhaltende Chirurgie von ELST als Therapiestandard einzuführen. Es werden je nach Ausmaß des Einwachsens des Tumors in die umgebenden Gewebe drei Schweregrade von ELST unterschieden (Typ A bis C, wobei C der schwerste ist). Bei

Tumoren, die in die umgebenden Gefäße eingewachsen sind, ist vor der OP eine spezielle Gefäßdarstellung notwendig. Bei den schweregraden B und C ist ein Verlust der Hörfunktion auf der betroffenen Seite bereits vor der Operation möglich. Des weiteren kann eine Lähmung der Gesichtsmuskulatur auftreten, während beim Typ A die Gehörfunktion sowie auch die Bewegung des Gesichtes vor OP nicht beeinträchtigt ist und meistens erhalten werden kann. Insgesamt sind die Tumoren operativ beherrschbar.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Jörg Schipper  
Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde und Poliklinik  
Universitätsklinikum Freiburg  
Killianstrasse 5  
79106 Freiburg



VON HIPPEL-LINDAU ERKRANKUNG - Leitfaden für Patienten und Ärzte -  
Hrsg. Verein für von der Hippel - Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien  
e.V., Nov. 2002

Autor: Prof. Dr. H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg

Beitrag: Innenohrtumoren

Selten leiden VHL-Patienten unter Ohrgeräuschen (Tinnitus) und Hörverschlechterung. Mittels einer Computertomographie oder einer Kernspintomographie des Innenohres lassen sich Tumoren des Endolymphsystems des Innenohres nachweisen (Abb. 26). Nach den bisherigen Erfahrungen und Literaturberichten werden diese Veränderungen bei der Kernspintomographie des Kopfes mit erfasst, so dass keine modifizierte Diagnostik notwendig erscheint. Bei Tinnitus und Hörminderung sollte jedoch zusätzlich eine HNO-Untersuchung mit einem Hörtest gemacht werden. Da die Tumoren groß werden können und andere Nerven, z.B. den Gesichtsnerv, in Mitleidenschaft ziehen können, kann eine Operation erforderlich werden. VHL-Patienten mit hierdurch bedingtem Hörverlust wurden schon mit einem künstlichen Innenohr ("Cochlear implant") erfolgreich versorgt.

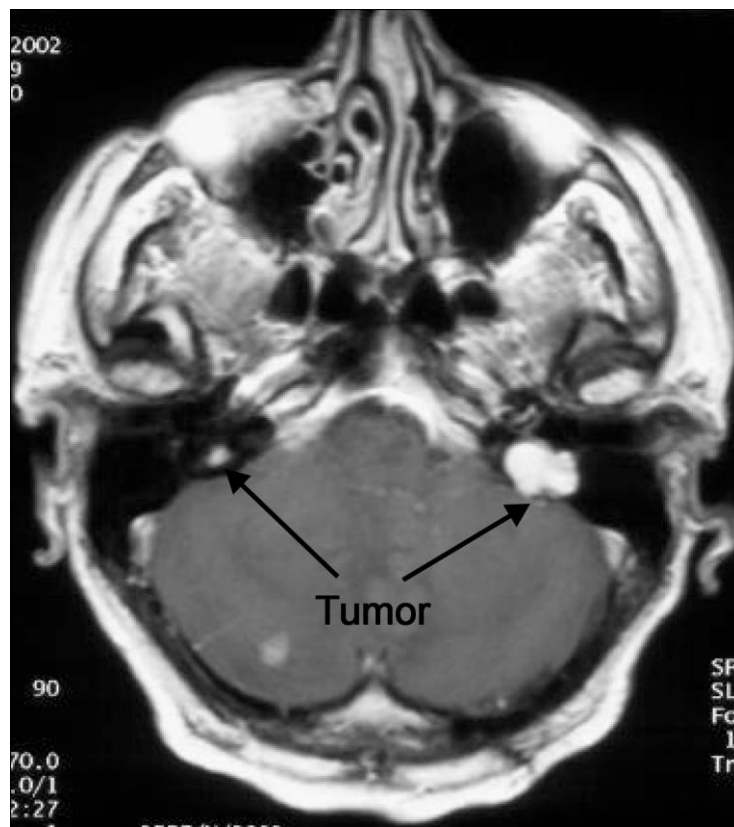


Abb. 26:

Tumoren (Pfeile) des Endolymph-Sackes bei VHL Erkrankung.

Die Tumoren stellen sich in der Kernspintomographie durch das Kontrastmittel Gadolinium weiß dar. Sie sind durch Pfeile markiert. Ein Tumor ist deutlich größer als der andere.

Der große Tumor hat zu einer Ertaubung des einen Ohrs geführt.