Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Neurochirurgie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Christian Rainer Wirtz

Untersuchung zur Lebensqualität von Neurofibromatose-Patienten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

Leonie Veronika Stauß

Schwäbisch Hall

2024

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Thomas Kapapa
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Jan Lewerenz
Tag der Promotion:	10.07.2025

Vorwort

Teile dieser Dissertation wurden bereits in folgendem Fachartikel publiziert:

Bäzner U, Stauss L, Kapapa T, Wirtz CR, Pala A (2024) Quality of life of patients with neurofibromatosis 1—Physical disability does not necessarily result in poor mental health. Frontiers in Neurology 15:1432196. doi: 10.3389/fneur.2024.1432196

Lizenz: CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III
1 Einleitung 1
1.1 Epidemiologie 1
1.2 Pathogenese und Genetik 1
1.3 Klinische Manifestationen 2
1.4 Therapie 3
1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ) 4
1.6 Ziel dieser Studie 5
2 Material und Methoden 6
2.1 Studiendesign 6
2.2 Patientenkollektiv 6
2.3 Datenerhebung 7
2.3.1 SF-36-Fragebogen 8
2.3.2 Numerische Rating-Skala (NRS) 10
2.3.3 Sichtbarkeits- und Schweregrad 11
2.4 Statistische Methoden 13
3 Ergebnisse 15
3.1 Deskriptive Statistik 15
3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1 im Vergleich zur deutschen Normstichprobe 17
3.3 Einfluss soziodemographischer Bedingungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1 19
3.3.1 Geschlecht und gLQ bei NF1 19
3.3.2 Alter und gLQ bei NF1 20
3.3.3 Familienstand und gLQ bei NF1 21
3.3.4 Bildungsstand und gLQ bei NF1 22
3.3.5 Berufstätigkeit und gLQ bei NF1 23

3.3.6 Lineare Regression 24
3.4 Einfluss klinischer Manifestationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1 25
3.4.1 Schmerzen und gLQ bei NF1 25
3.4.2 Sichtbarkeitsgrad und gLQ bei NF1 26
3.4.3 Schweregrad und gLQ bei NF1 27
4 Diskussion 28
4.1 gLQ bei NF1 im Vergleich zur deutschen Normstichprobe 28
4.2 Einfluss soziodemographischer Bedingungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1 29
4.2.1 Geschlecht und gLQ bei NF1 29
4.2.2 Alter und gLQ bei NF1 30
4.2.3 Familienstand und gLQ bei NF1 30
4.2.4 Bildungsstand und gLQ bei NF1 31
4.2.5 Berufstätigkeit und gLQ bei NF1 32
4.3 Einfluss klinischer Manifestationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1 33
4.3.1 Schmerzen und gLQ bei NF1 33
4.3.2 Sichtbarkeitsgrad und gLQ bei NF1 34
4.3.3 Schweregrad und gLQ bei NF1 35
4.4 Einschränkungen der Studie 37
5 Zusammenfassung 39
6 Literaturverzeichnis 41
Danksagung 55
Lebenslauf 56

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
CALF	Café-au-lait-Flecken
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
gLQ	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
NF	Neurofibromatose
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS	Numerische Rating-Skala
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
SCHM	Körperliche Schmerzen
SF-36	Short Form-36
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
VITA	Vitalität
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Fragestellung, ob die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ) bei Neurofibromatose (NF) einschränkt ist. Es wird zwischen körperlicher und psychischer gLQ unterschieden. Unter dem Begriff Neurofibromatose fasst man eine Gruppe von Erbkrankheiten zusammen, die zu verschiedensten Symptomen und Ausprägungen führen können und autosomal-dominant monogen vererbt werden. Die NF kommt weltweit vor und in Hinblick auf die Verbreitung der Erkrankung lassen sich keine ethnischen, nationalen oder geschlechterspezifischen Unterschiede feststellen (Riccardi 1981, Yohay 2006). Das Augenmerk dieser Studie liegt auf der häufigsten Subgruppe: der Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Im Rahmen der Datenerhebung konnten die anderen Subgruppen aufgrund zu geringer Fallzahlen in dieser Studie nicht berücksichtigt werden.

1.1 Epidemiologie

Die NF1 stellt mit einer Inzidenz von 1:3000 die häufigste Subgruppe der NF dar und gehört somit zu den häufigsten genetisch determinierten, neurologischen Erkrankungen (Evans et al. 2010, Lammert et al. 2005). In Deutschland sind etwa 40 000 Individuen betroffen, weltweit etwa 2-3 Millionen (Farschtschi et al. 2020, Seizinger 1993).

1.2 Pathogenese und Genetik

Die NF1 ist auf eine Genmutation im Neurofibromin-Gen (NF1-Gen) auf Chromosom 17 mit dem Genlokus q11.2 zurückzuführen. Sie ist durch genetische Heterogenität und Pleiotropismus gekennzeichnet und zeigt eine vollständige Penetranz bei hoher phänotypischer Variabilität (Riccardi u. Lewis 1988, Evans et al. 1992). Das heißt, dass jegliche Mutation des NF1-Gens zur Erkrankung führt. Lediglich Art, Ausmaß und Schwere der Erkrankung fallen individuell unterschiedlich aus (Riccardi 1992). Selbst zwischen Betroffenen innerhalb einer Familie bestehen diesbezüglich große Unterschiede (Szudek et al. 2000b).

1.3 Klinische Manifestationen

Um einen möglichen Einfluss der NF1 auf die Lebensqualität zu untersuchen, gilt es, die klinischen Manifestationen näher zu betrachten. Die Diagnosestellung der NF1 erfolgt durch die kutanen Stigmata Neurofibrome, Café-au-lait-Flecken (CALF), axilläres bzw. inguinales Freckling und Lisch-Knötchen (Ferner 2007). Kutane und subkutane Neurofibrome sind die kardinale Läsion der NF1. Die Anzahl und Lokalisation variieren stark. Entstehung und Wachstum scheinen hormonellen Einflüssen zu unterliegen, da sie vermehrt in Phasen endokriner Umstellung wie z. B. in der Pubertät oder während einer Schwangerschaft entstehen und wachsen. Somit zeigt sich die Ausprägung in verschiedenen Alterskategorien variabel und mit höherem Alter eher zunehmend (Roth et al. 2008, Ferner u. Jackson 2011). Sie sind typischerweise weder schmerzhaft, noch entarten sie maligne. Sie können jedoch entstellend wirken und mit Stigmatisierung, sozialer Ausgrenzung und psychologischen Problemen wie depressiver Verstimmung in Verbindung gebracht werden (Samuelsson u. Riccardi 1989).

Plexiforme Neurofibrome wachsen geflechtartig und breiten sich infiltrativ im umliegenden Gewebe aus. Sie sind meist bereits von Geburt an vorhanden. Die darüber liegende Haut ist oftmals verdickt und hyperpigmentiert. Plexiforme Neurofibrome nehmen mit dem Alter an Größe zu. Je nach Lokalisation können auch sie den Patienten stark entstellen oder Organfunktionen einschränken (Yohay 2006, Tucker et al. 2009, Nguyen et al. 2012). Plexiforme Neurofibrome scheinen ein Ausgangspunkt für maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST) zu sein (Friedrich et al. 2007, Tucker et al. 2005). Hierbei handelt es sich um sehr aggressive, häufig tödliche Tumore, die zu den Sarkomen gerechnet werden (Goertz et al. 2014, Peacock et al. 2013). Das Risiko, im Laufe des Lebens ein MPNST zu entwickeln, besteht bei der NF1 zu 5-10 % (Longhi et al. 2010). Die Lebenserwartung von NF1-Patienten liegt etwa 8 Jahre unter der der nichtbetroffenen Bevölkerung (Wilding et al. 2012). Eine maligne Erkrankung stellt die häufigste Todesursache im Rahmen einer NF1 dar (Zöller et al. 1995). Tumore des Gehirns und Rückenmarks kommen bei NF1 statistisch etwas gehäufter vor als bei Nichtbetroffenen. Der hierbei häufigste Tumor des

zentralen Nervensystems (ZNS) ist bei 15-20 % aller Kinder mit NF1 das Optikusgliom (Listernick et al. 1994, Listernick et al. 2007).

Im Kindesalter stellen kognitive Einschränkungen, Lernbehinderungen und Entwicklungsverzögerungen die häufigsten Auffälligkeiten dar. Lernbehinderungen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) treten in bis zu 65 % in Erscheinung (Noll et al. 2007). Die Symptome persistieren oft noch im Erwachsenenalter (Mautner et al. 2015, Pride et al. 2012). Epilepsie ist ein weiteres Merkmal, das im Kontext der NF1 bei etwa 4-13 % der Patienten auftritt (Ostendorf et al. 2013, Korf et al. 1993). Knochen- und Skelettveränderungen betreffen ca. 20 % der Patienten. Typisch sind hierbei eine Keilbeindysplasie, (Kypho-)Skoliosen bei über 10 % der Patienten, Pseudarthrosen, v. a. der Tibia, in 2-5 % der Fälle und Minderwuchs bei etwa 13 % der Patienten (McGaughran et al. 1999, Szudek et al. 2000a, Stevenson et al. 2013).

1.4 Therapie

Die medizinische Versorgung orientiert sich an den individuellen Beschwerden und konzentriert sich auf die symptomatische Behandlung mit gegebenenfalls operativer Resektion der Nerventumore unter Schonung der Nervenfunktion. Auch medikamentöse Heilversuche mit systemischer Therapie mit EGFR-, MEK- oder mTOR-Inhibitoren oder eine Radiojodtherapie stellen mögliche Therapieoptionen dar (S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren 2022). Einen besonderen Stellenwert hat die genetische Beratung. Eine kausale Therapie der NF1 existiert aktuell jedoch nicht (Farschtschi et al. 2020). Dies macht die Untersuchung möglicher Auswirkungen der Erkrankung auf die gLQ umso wichtiger. Nur so lässt sich herausfinden, ob weitere spezielle Hilfen erforderlich sind und wie man zukünftig aus therapeutischer Sicht unterstützend mitwirken kann.

1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gLQ)

Die Definition von gLQ beinhaltet die Gesundheit eines Menschen. Anfang der 1980er Jahre etablierte sich in der internationalen Literatur für die subjektive Gesundheit der Begriff der "gesundheitsbezogenen Lebensqualität" (Najman u. Levine 1981, Bullinger u. Bahner 1997). Gesundheit wird oft nur über klinisch messbare Parameter bezüglich Mortalität und Morbidität definiert (Erhart et al. 2006). Dass der Begriff Gesundheit jedoch weit mehr als nur die objektive Gesundheit umfasst, zeigt die bereits 1948 von der World Health Organization (WHO) festgelegte Definition von Gesundheit, wonach diese "[…] ein Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens [ist] und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen" (WHO 1948). Dies verdeutlicht, dass die Lebensqualität wesentlich mehr einschließt, als nur Aussagen über den individuellen Gesundheitszustand. Sie hängt also nicht nur vom aktuellen Gesundheitszustand ab, sondern stellt vielmehr ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen, emotionalen und sozialen Dimensionen aus der subjektiven Sicht der Betroffenen dar (Robert Koch Institut 2023).

Das subjektive Erleben und die Wahrnehmung des eigenen Wohlbefindens, sowie der individuellen Lebenssituation, sind von zentraler Bedeutung. Auswirkungen auf die gLQ durch körperliche Einschränkungen und Defizite können individuell ganz unterschiedlich ausgeprägt sein.

Chronische Erkrankungen reduzieren die gLQ direkt, indem sie wichtige Domänen wie physische und psychische Gesundheit beeinflussen, sowie auch indirekt, indem sie Grenzen aufzeigen und Möglichkeiten limitieren, die zur Lebensqualität beitragen. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Neurofibromatose sind seltene chronische Erkrankungen und haben dementsprechend Auswirkungen auf das Sozial- und Alltagsleben der Betroffenen. Gerade deshalb ist es wichtig, Patienten eine fundierte Hilfestellung anzubieten, um mit der Erkrankung entsprechend umzugehen und eine eventuell eingeschränkte Lebensqualität zu verbessern.

Die individuelle gLQ sollte daher fester Bestandteil in Behandlungskonzepten chronischer Erkrankungen darstellen.

In der vorliegenden Studie wurden auch Familienstand, Bildung und Berufstätigkeit der Patienten erhoben, da sie ebenfalls Dimensionen der gLQ darstellen und somit wichtige Bestandteile bei der Beurteilung der gLQ sind (Heimer et al. 2016, Presse- und Informationsamt der Bundesregierung 2016). Die Familie ist ein zentraler Lebensbereich für die meisten Menschen. So bewerten Personen in einer Partnerschaft ihre Lebenssituation besser als Personen ohne Partnerschaft (Tesch-Römer et al. 2006, Heimer et al. 2016). Bildung verbessert die Chancen auf dem Arbeitsmarkt und fördert nicht nur Talente, Orientierung und das Urteilsvermögen, sondern schafft auch Selbstbewusstsein (Presse- und Informationsamt der Bundesregierung 2016). Eine Beschäftigung mit festem Gehalt gibt Sicherheit, verbessert die Möglichkeit am gesellschaftlichen und kulturellen Leben aktiv teilzunehmen und steigert so die Lebenszufriedenheit (Witte 1999, Muffels u. Headey 2013).

1.6 Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie ist es, die individuelle gLQ von Patienten mit NF1 in Deutschland zu erfassen und näher zu betrachten. Die Klärung dieser Fragen soll erfolgen:

- Ist die körperliche und psychische Lebensqualität von Patienten mit NF1 eingeschränkt? Zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur deutschen Normstichprobe?
- Ändern soziodemographische Bedingungen wie Geschlecht, Alter, Familienstand, Bildungsstand und Berufstätigkeit die Beurteilung der gLQ?
- Ändern klinische Manifestationen wie Schmerzen, kosmetische Sichtbarkeit und Schweregrad die Beurteilung der gLQ?

Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, das Wissen über die Neurofibromatose zu vertiefen und aufzudecken, in welchen Bereichen die größten Einbußen und Defizite bestehen. Nur so lässt sich herausfinden, wo Hilfe erforderlich ist und wie man aus therapeutischer Sicht unterstützend mitwirken kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine deskriptive Beobachtungsstudie. Die Daten für die Fragestellung wurden sowohl prospektiv direkt am Patienten, mittels Short Form-36-Fragebogen (SF-36-Fragebogen) und lokalen Aufzeichnungen, sowie retrospektiv aus Akten der Patienten erhoben.

Die Studie mit der Antragsnummer 51/16 wurde im Juni 2016 von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt und gemäß der internationalen Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Die Studie umfasst insgesamt 89 Patienten mit NF1 im Alter von 14 bis 80 Jahren. Aufgenommen wurden alle Patienten, die in der Zeit von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der spezialisierten Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm, sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg vorstellig wurden und die Einschlusskriterien erfüllten (Tabelle 1). Der Vorteil der lokalen NF-Sprechstunde ist die interdisziplinäre Beteiligung eines Neurologen, Neurochirurgen, Dermatologen, Kinderarztes und eines Experten auf dem Gebiet der Genetik. Alle Patienten wurden einer neurologischen Untersuchung unterzogen und erhielten den SF-36-Fragebogen und die numerische Ratingskala. Es wurden zwei Altersgruppen mit einem Cut von >40 Jahren gebildet. Laut statistischem Bundesamt betrug 2020/22 die durchschnittliche Lebenserwartung bei Männern 78,3 Jahre und bei Frauen 83,2 Jahre (Statistisches Bundesamt 2022c). Der Cut-off-Wert basiert daher auf der Annahme, dass es sich um eine Episode in der Mitte des Lebens handelt, typischerweise mit geerdeter Familie. In Anlehnung an den Deutschen Alterssurvey unterteilt der Cut-off-Wert somit in die erste und die zweite Lebenshälfte (Kohli u. Tesch-Römer 2003).

Tabelle 1: Tabellarische Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten dieser Studie. Abkürzungen: NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SF-36-Fragebogen = Short Form-36-Fragebogen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter: > 14 Jahre	Ungenügende Deutschkenntnisse
Gesicherte ärztliche Diagnose einer NF1	
Vollständige Beantwortung des SF-36-Fragebogens	

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte ohne zeitliche Verzögerung zwischen Rekrutierung und Befragung, nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 1). Der Zeitraum der Datenerhebung in der NF-Sprechstunde wurde auf ca. 2,5 Jahre determiniert, um aufgrund der niedrigen Prävalenz der NF1 eine ausreichend große Stichprobe zu generieren, über die eine statistisch repräsentative Aussage getroffen werden kann. Alle Probanden wurden vorab ausführlich über Inhalt, Vorgehensweise und Voraussetzungen des Forschungsprojekts informiert, sowie über die Freiwilligkeit und Anonymität der Teilnahme aufgeklärt. Ebenfalls wurde ihnen ein schriftliches Studieninformationsblatt ausgehändigt. Kein Patient entschied sich gegen die Teilnahme. Screening, Befragung und Einschluss der Patienten in die Studie sowie die Auswertung der Daten erfolgten ausschließlich durch mich persönlich. Direkt nach Ausfüllen des Fragebogens erfolgte die Überprüfung auf Vollständigkeit, wodurch das Fehlen von Daten ausgeschlossen werden konnte. Die lokalen Aufzeichnungen wurden auf demografische Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand, Bildungsstand und Berufstätigkeit analysiert und die Patienten wurden nach Sichtbarkeits- und Schweregrad, wie von Ablon und Huson et al. vorgeschlagen, stratifiziert (Ablon 1996, Huson et al. 1989). Der Familienstand wurde in ledig bzw. in einer Partnerschaft befindend unterteilt. Der Bildungsstand wurde nach dem höchsten in Deutschland erworbenen Schulabschluss definiert. Die Berufstätigkeit wurde in berufstätig bzw. nicht berufstätig unterteilt (Tabelle 5).

2.3.1 SF-36-Fragebogen

Um die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit bei diesem Thema zu gewährleisten, wurde eine standardisierte, generische Erhebung zur gLQ gewählt: die deutschsprachige Auflage des SF-36-Fragebogens 1998 vom Hogrefe-Verlag. Es existieren zahlreiche psychometrisch geprüfte, international verfügbare und normierte Instrumente zur Erfassung der gLQ. Der ursprünglich amerikanische SF- 36-Fragebogen ist das weltweit am häufigsten eingesetzte Verfahren (Bullinger 2000). Der SF-36-Fragebogen ist ein krankheitsübergreifender, international einsetzbarer Fragebogen zur Erfassung der gLQ. Er ist unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand und kann daher sowohl bei Gesunden, als auch bei Erkrankten eingesetzt werden. Der SF-36 ist international anerkannt, standardisiert und in 40 Sprachen übersetzt. Die Reliabilität und Validität sind durch zahlreiche Studien belegt; auch eine internationale Vergleichbarkeit der erhobenen Daten ist gegeben (McHorney et al. 1993, Bullinger u. Kirchberger 1998).
Der Fragebogen wurde von den Befragten selbst ausgefüllt und die durchschnittliche Bearbeitungszeit betrug 10 Minuten. Die einzige Einschränkung der Verwendung des Fragebogens stellt das Alter der zu untersuchenden Stichprobe dar: der SF-36-Fragebogen ist offiziell ab 14 Jahren konzipiert (Bullinger u. Kirchberger 1998).

Der Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, aus denen die in Tabelle 2 aufgeführten Subskalen der subjektiven Gesundheit hervorgehen. Die ersten 4 Subskalen werden zur körperlichen, die Subskalen 5-8 zur psychischen Summenskala zusammengefasst und umfassen somit den körperlichen bzw. den psychischen Gesundheitszustand (Ware et al. 1995).

Tabelle 2: Die Subskalen des SF-36-Fragebogens. Die Tabelle zeigt die Itemanzahl und den Inhalt der 8 Subskalen und des Items zur Veränderung der Gesundheit des SF-36-Fragebogens nach Bullinger und Kirchberger 1998 (Bullinger u. Kirchberger 1998). Abkürzungen: SF-36-Fragebogen = Short Form-36-Fragebogen

Subskalen	**Items**	
Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)	4	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z. B. weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen (SCHM)	2	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
Vitalität (VITA)	4	Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion (EMRO)	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; u. a. weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
Psychisches Wohlbefinden (PSYC)	5	Allgemeine psychische Gesundheit einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gestimmtheit
Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Die Auswertung ist international standardisiert und kann sowohl per Hand als auch mit gängigen Statistikprogrammen erfolgen. Nach Vorgaben des Handbuchs werden die Sub- und Summenskalen in Werte zwischen 0 und 100 transformiert. Hohe Werte können grundsätzlich als eine bessere, niedrige als eine schlechtere subjektive Lebensqualität interpretiert werden. Durch z-Transformation können die Mittelwerte der Skalen der zu untersuchenden Population mit denen der Normstichprobe verglichen werden. Positive z-Werte korrelieren mit einer besseren Lebensqualität, negative z-Werte weisen dagegen auf eine schlechtere Lebensqualität im Vergleich zur Normpopulation hin (Bullinger u. Kirchberger 1998). Die Patienten dieser Studie werden mit den Referenzwerten der deutschen Normstichprobe verglichen. Die entsprechenden Skalenwerte sind der Handanweisung des SF-36-Fragebogens entnommen.

2.3.2 Numerische Rating-Skala (NRS)

Schmerzen der Patienten wurden anhand der eindimensionalen Numerischen Rating-Skala ermittelt. Diese stellt ohne großen Aufwand eine leicht verständliche und statistisch gut auswertbare Methode zur Erfassung von Schmerzen dar. Körperliche Schmerzen stellen bereits eine Subskala des SF-36-Fragebogens dar. Aufgrund des erheblichen Einflusses von Schmerzen auf die gLQ wurde die Beurteilung der gLQ der Patienten der vorliegenden Studie, die Schmerzen angaben, noch einmal detaillierter betrachtet anhand der Intensität der Schmerzen nach einer vergleichbaren Skala (NRS) (Müller-Schwefe u. Überall 2011). Müller-Schwefe und Überall gehen sogar so weit und sagen, dass chronische Schmerzen mehr Einfluss auf die gLQ nehmen als alle anderen chronischen Erkrankungen. Die Patienten stuften die Intensität ihres angegebenen Schmerzes subjektiv von 0 bis 10 ein. "0" steht für "kein Schmerz", "10" für "stärkster vorstellbarer Schmerz". Anschließend wurden die Patienten in folgende Gruppen unterteilt:

- NRS 0: keine Schmerzen
- NRS 1 - 4: leichte Schmerzen
- NRS 5 - 6: mittelstarke Schmerzen
- NRS 7 - 10: starke Schmerzen

2.3.3 Sichtbarkeits- und Schweregrad

Um die gLQ bei NF1 differenzierter untersuchen zu können, erfolgte eine Einteilung nach Sichtbarkeits- und Schweregrad nach Ablon und Huson et al. (Ablon 1996, Huson et al. 1989). Sowohl der Sichtbarkeits-, als auch der Schweregrad einer chronischen Erkrankung können die Bewertung der gLQ beeinflussen (Shavro et al. 2012, Kodra et al. 2009). Um diesbezüglich Unterschiede in der Beurteilung der gLQ feststellen zu können, wurde dies in der vorliegenden Studie näher beleuchtet.

Die äußerlich sichtbaren Symptome der Teilnehmer wurden anhand ihrer äußerlichen Sichtbarkeit als mild, mäßig oder schwer klassifiziert (Tabelle 3). Die Bewertung basiert hierbei auf dem Erscheinungsbild einer vollbekleideten Person und darauf, wie leicht Symptome in unpersönlicher Interaktion wahrgenommen werden. Patienten, die normal bekleidet keine sichtbaren Tumore aufweisen, könnten zahlreiche Neurofibrome oder CALF an Körperstellen haben, die nur in intimen Situationen sichtbar wären (Ablon 1996).

Der Schweregrad der Erkrankung wurde interdisziplinär im Rahmen der NF-Sprechstunde eingeteilt. Es gibt 4 Abstufungen von minimal (Grad 1) bis schwer (Grad 4). Die für die Schweregradbestimmung nötigen Kriterien sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 4). Das Vorhandensein eines der beschriebenen Symptome reicht aus, um in den jeweiligen Schweregrad eingestuft zu werden (Huson et al. 1989).

Tabelle 3: Einteilung der Sichtbarkeitsgrade bei Neurofibromatose Typ 1 nach Ablon (Ablon 1996).

Sichtbarkeitsgrad	Merkmale
Grad 1 (mild)	Keine sichtbaren Tumore im Bereich außerhalb normaler Kleidungsbereiche; Gang und Haltung erscheinen unauffällig, wenn sie beiläufig beobachtet werden (dies ermöglicht ein großzügiges Kaschieren von Neurofibromen auf dem Körper sowie anderen milden Ausprägungen am Skelett)
Grad 2 (mäßig)	Einige Tumore an Hals, Gesicht und Händen; milde Skoliose oder andere Skelettmerkmale ohne merkliches Hinken
Grad 3 (schwer)	Zahlreiche Tumore im Gesicht; Optikusgliom, das sich auf Sehkraft und Augenhöhle auswirkt; schwere Skoliose oder Skelettmerkmale mit merklichem Hinken

Tabelle 4: Einteilung der Schweregrade bei Neurofibromatose Typ 1 nach Huson et al. (Huson et al. 1989). Abkürzungen: CALF = Café-au-lait-Flecken, IQ = Intelligenzquotient, ZNS = zentrales Nervensystem

Schweregrad	Merkmale
Grad 1 (minimal)	Nur CALF oder unauffällige kutane Neurofibrome
Grad 2 (mild)	Kutane Neurofibrome ohne Gesichtsbeteiligung; kleine plexiforme Neurofibrome ohne assoziierte Probleme; asymptomatische ossäre Läsionen; Lernbehinderungen bei normalem IQ
Grad 3 (moderat)	Kutane Neurofibrome mit Gesichtsbeteiligung; plexiforme Neurofibrome mit mäßiger lokaler Hypertrophie; viszerale Neurofibrome; leichte mentale Retardierung; Skoliose oder Pseudoarthrose, die eine Operation erfordern; kontrollierte Epilepsie
Grad 4 (schwer)	Krankheitsmerkmale, die zu einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung führen und/oder chirurgische Eingriffe erfordern, z. B. große plexiforme Neurofibrome mit schweren sekundären Problemen, ZNS-Tumore, Malignität, Aquäduktstenose, schwere mentale Retardierung, Phäochromozytom und Nierenarterienstenose

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte sowohl unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Office Excel 2007 als auch mit der Software SPSS® für Windows, Version 26.

Nach Berechnung der 8 Subskalen und der körperlichen und psychischen Summenskala erfolgte eine Subgruppenanalyse der Patienten nach Geschlecht, Alter, Familienstand, Bildungsstand, Berufstätigkeit, Schmerzen, Schwere- und Sichtbarkeitsgrad. Mittelwert und Standardabweichung wurden für kontinuierliche Variablen und absolute und relative Häufigkeiten für die qualitativen Parameter angegeben.

Zur Untersuchung der Unterschiede der gLQ im Vergleich zur deutschen Normstichprobe wurden Mittelwert und Standardabweichung der körperlichen und psychischen Summenskala sowie der einzelnen Subskalen berechnet. Liegen die Werte innerhalb der ersten Standardabweichung der deutschen Normstichprobe, ist die Lebensqualität als "normal" zu werten. Liegen die Werte außerhalb der ersten Standardabweichung, ist die Lebensqualität nicht normal. Um die Standardabweichung vom Mittelwert zu bestimmen, erfolgte die Berechnung der z-Werte. Zusätzlich wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben und Welch-Korrektur auf signifikante Unterschiede der verschiedenen Gruppen getestet.

Der t-Test für unabhängige Stichproben gilt als robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilung (Rasch, Guiard 2004, Wilcox 2012). Bei ausreichend großer Stichprobe ($n > 30$) wurde auf eine Überprüfung der Normalverteilung verzichtet, da nach dem zentralen Grenzwertsatz von einer annähernd normalverteilten Stichprobe ausgegangen werden kann (Stone 2010, Herzog et al. 2019, Bortz u. Schuster 2010). Kubinger et al. empfehlen ab einer Stichprobengröße $n > 30$ die Normalverteilung erst gar nicht zu prüfen, dafür aber den Welch-Test zu benutzen, da dieser das nominelle Risiko 1. Art einhält (Kubinger, Rasch et al. 2009).

Nicht-parametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test) wurden bei Vorliegen einer nicht-Gauß'schen Verteilung der Werte sowie einer Stichprobengröße von $n < 30$ zwischen interessanten Untergruppen verwendet. Die nicht-Gauß'sche Verteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test festgestellt.

Für die soziodemographischen Faktoren Geschlecht, Alter, Familienstand und Berufstätigkeit wurde eine lineare Regression mit der körperlichen bzw. psychischen Summenskala des SF-36-Fragebogens als abhängige Variable durchgeführt.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\ \%$ gewählt. $p \leq 0{,}05$ ist somit als statistisch signifikant zu werten.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 1) umfasste die Studie 89 Patienten. Darunter 56 (63 %) Frauen und 33 (37 %) Männer. Die Patienten waren im Mittel 38,7 (SD = 16,12) Jahre alt. Bei 42 (47 %) Patienten trat die NF1 familiär gehäuft auf, bei 47 (53 %) Patienten trat die Erkrankung im Rahmen einer Neumutation auf. 42 (47 %) Patienten waren ledig, 47 (53 %) Patienten befanden sich in einer Partnerschaft bzw. waren verheiratet. 9 (10 %) Patienten hatten keinen Schulabschluss, 36 (40 %) hatten die Hauptschule, 24 (27 %) die Realschule und 20 (23 %) das Gymnasium abgeschlossen. 76 (85 %) Patienten waren berufstätig, 13 (15 %) Patienten gingen keiner Arbeit nach. Gemäß der NRS gaben 44 (49 %) Patienten keine Schmerzen an. Eine Schmerzintensität von 1-4 wurde in 26 (29 %) Fällen, 5-6 in 10 (11 %) und 7-10 in 9 (10 %) Fällen angegeben. Gemäß der Sichtbarkeitsskala wurde Grad 1 in 35 (39 %), Grad 2 in 26 (29 %) und Grad 3 in 28 (32 %) Fällen festgestellt. Von 89 Patienten wurde Schweregrad 1 in 7 (8 %), Grad 2 in 23 (26 %), Grad 3 in 17 (19 %) und Grad 4 in 42 (47 %) Fällen identifiziert (Bäzner et. al 2024). Die Zusammenfassung des Patientenkollektivs lässt sich aus der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 5) entnehmen:

Tabelle 5: Kollektivbeschreibung der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten übersetzt nach Bäzner et al. (Bäzner et al. 2024, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Anzahl (n) und in Prozent (%) gerundet, bzw. als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) beim mittleren Alter dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose- des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben.
Abkürzungen: NF1 = Neurofibromatose Typ 1, NRS = Numerische Rating-Skala, SD = Standardabweichung

	Kollektivbeschreibung NF1-Patienten (n = 89)	
Geschlecht	Männlich	33 (37 %)
	Weiblich	56 (63 %)
Alter	≤ 40 Jahre	46 (52 %)
	> 40 Jahre	43 (48 %)
	Mittleres Alter ± SD	38,7 ± 16,12
Vererbung	Familiär	42 (47 %)
	Neumutation	47 (53 %)
Familienstand	Ledig	42 (47 %)
	In Partnerschaft	47 (53 %)
Schulabschluss	Ohne	9 (10 %)
	Hauptschule	36 (40 %)
	Realschule	24 (27 %)
	Gymnasium	20 (23 %)
Berufstätigkeit	Ja	76 (85 %)
	Nein	13 (15 %)
NRS	0	44 (49 %)
	1 - 4	26 (29 %)
	5 - 6	10 (11 %)
	7 - 10	9 (10 %)
Sichtbarkeitsgrad	Mild (Grad 1)	35 (39 %)
	Mäßig (Grad 2)	26 (29 %)
	Schwer (Grad 3)	28 (32 %)
Schweregrad	Minimal (Grad 1)	7 (8 %)
	Mild (Grad 2)	23 (26 %)
	Moderat (Grad 3)	17 (19 %)
	Schwer (Grad 4)	42 (47 %)

3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1 im Vergleich zur deutschen Normstichprobe

Der Mittelwert der körperlichen und psychischen Summenskala lag bei den NF1-Patienten bei 48,34 (SD = 10,61) und 42,85 (SD = 7,60). Der Mittelwert der körperlichen Summenskala und somit der körperlichen gLQ befand sich innerhalb der ersten Standardabweichung des Mittelwerts der deutschen Normstichprobe. Der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,045, t-Test), hielt jedoch der Welch-Korrektur nicht stand (p = 0,052). Der Mittelwert der psychischen Summenskala und somit der psychischen gLQ befand sich dagegen außerhalb der ersten Standardabweichung des Mittelwerts der deutschen Normstichprobe. Der Unterschied war statistisch signifikant (p <0,001, t-Test) (Tabelle 6) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 6: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten mit der deutschen Normbevölkerung übersetzt nach Bäzner et al. (Bäzner et al. 2024, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls sind die statistische Signifikanz (p-Wert), die Standardabweichung vom Mittelwert (z-Wert) und die Welch-Korrektur dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Die Daten der deutschen Normstichprobe sind der Handanweisung des SF-36-Fragebogens nach Bullinger und Kirchberger entnommen (Bullinger u. Kirchberger 1998). Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	NF1 (n = 89)	**Deutsche Normstichprobe (n = 2773)**	**Signifikanz**		
Körperliche Summenskala	48,34 ± 10,61	50,21 ± 10,24	0,045	0,052	-0,18
Psychische Summenskala	42,85 ± 7,60	51,54 ± 8,14	<0,001	< 0,001	-1,07
	Mittelwerte ± SD		**p-Wert**	**Welch-Korrektur**	**z-Wert**

In Tabelle 7 sind die erzielten Ergebnisse der einzelnen SF-36-Subskalen der NF1-Patienten ersichtlich. Die Betrachtung der einzelnen Subskalen zeigte in allen 8 Subskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zur deutschen Normstichprobe ohne chronische Erkrankungen. Die gLQ war signifikant schlechter ($p < 0{,}001$, t-Test). Dies hielt auch einer Welch-Korrektur stand (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 7: Vergleichende Darstellung der SF-36-Subskalenwerte der NF1-Patienten und der deutschen Normstichprobe übersetzt nach Bäzner et al. (Bäzner et al. 2024, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls sind die statistische Signifikanz (p-Wert), die Standardabweichung vom Mittelwert (z-Wert) und die Welch-Korrektur dargestellt. Die dargestellten Daten der Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Die Daten der deutschen Normstichprobe ohne chronische Erkrankungen sind der Handanweisung des SF-36-Fragebogens nach Bullinger und Kirchberger entnommen (Bullinger u. Kirchberger 1998). Abkürzungen: AGES = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, EMRO = Emotionale Rollenfunktion, KÖFU = Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO = Körperliche Rollenfunktion, n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SCHM = Körperliche Schmerzen, SD = Standardabweichung, SF-36-Subskalen = Short Form-36-Subskalen, SOFU = Soziale Funktionsfähigkeit, PSYC = Psychisches Wohlbefinden, VITA = Vitalität

SF-36-Subskalen	**NF1-Patienten (n = 89)**	**Deutsche Normstichprobe ohne chron. Erkrankungen (n = 906-918)**	**Signifikanz**		
KÖFU	82,36 ± 23,25	96,61 ± 10,04	< 0,001	< 0,001	-1,42
KÖRO	70,51 ± 40,69	96,89 ± 13,88	< 0,001	< 0,001	-1,90
SCHM	71,54 ± 30,18	94,60 ± 14,99	< 0,001	< 0,001	- 1,54
AGES	61,60 ± 24,16	79,89 ± 13,66	< 0,001	< 0,001	- 1,34
VITA	54,78 ± 19,67	71,90 ± 14,31	< 0,001	< 0,001	- 1,20
SOFU	53,79 ± 10,56	94,87 ± 12,33	< 0,001	< 0,001	- 3,33
EMRO	76,40 ± 38,99	96,89 ± 14,13	< 0,001	< 0,001	- 1,45
PSYC	63,46 ± 14,51	79,16 ± 13,11	< 0,001	< 0,001	- 1,20
	Mittelwerte ± SD		**p-Wert**	**Welch-Korrektur**	**z-Wert**

3.3 Einfluss soziodemographischer Bedingungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1

Im Folgenden wurden Unterschiede in der Beurteilung der gLQ in Bezug auf soziodemographische Faktoren innerhalb des unter 3.1 beschriebenen Patientenkollektivs untersucht.

3.3.1 Geschlecht und gLQ bei NF1

Die Analyse geschlechterspezifischer Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede der körperlichen und psychischen gLQ (Tabelle 8) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 8: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Geschlecht (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Geschlecht	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	Männlich	33	47,00 ± 11,93	0,530
	Weiblich	56	49,12 ± 9,77	
Psychische Summenskala	Männlich	33	43,61 ± 7,88	0,316
	Weiblich	56	42,41 ± 7,46	

3.3.2 Alter und gLQ bei NF1

Im Bereich der körperlichen gLQ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der zuvor definierten Altersgruppen (p = 0,027, Mann-Whitney-U-Test). Bei der psychischen gLQ zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,362, Mann-Whitney-U-Test) (Tabelle 9) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 9: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Alter (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Alter	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	≤ 40 Jahre	46	50,08 ± 11,38	0,027
	> 40 Jahre	43	46,47 ± 9,49	
Psychische Summenskala	≤ 40 Jahre	46	43,53 ± 7,62	0,362
	> 40 Jahre	43	42,13 ± 7,59	

3.3.3 Familienstand und gLQ bei NF1

Die Analyse potentieller Unterschiede der körperlichen (p = 0,863, Mann-Whitney-U-Test) und psychischen (p = 0,375, Mann-Whitney-U-Test) gLQ in Bezug auf den Familienstand ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ledigen und in Partnerschaft lebenden Patienten (Tabelle 10) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 10: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Familienstand (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Familienstand	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	Ledig	42	47,84 ± 11,69	0,863
	In Partnerschaft	47	48,78 ± 9,64	
Psychische Summenskala	Ledig	42	41,84 ± 8,74	0,375
	In Partnerschaft	47	43,76 ± 6,36	

3.3.4 Bildungsstand und gLQ bei NF1

Die Analyse potentieller Unterschiede der körperlichen (p = 0,474, Kruskal-Wallis-Test) und psychischen (p = 0,693, Kruskal-Wallis-Test) gLQ in Bezug auf den erzielten Schulabschluss ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 11) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 11: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Schulabschluss (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Schulabschluss	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	Ohne	9	46,59 ± 8,06	0,474
	Hauptschule	36	48,87 ± 10,26	
	Realschule	24	46,77 ± 11,64	
	Gymnasium	20	50,04 ± 11,30	
Psychische Summenskala	Ohne	9	46,59 ± 8,06	0,474
	Hauptschule	36	48,87 ± 10,26	
	Realschule	24	46,77 ± 11,64	
	Gymnasium	20	50,04 ± 11,30	

3.3.5 Berufstätigkeit und gLQ bei NF1

Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, war der Unterschied zwischen berufstätigen und nicht berufstätigen Patienten sowohl in der körperlichen (p = 0,010, Mann-Whitney-U-Test) als auch in der psychischen (p = 0,028, Mann-Whitney-U-Test) Summenskala signifikant. Berufstätige Patienten wiesen eine höhere körperliche (Mittelwert = 49,54) und psychische (Mittelwert = 43,62) gLQ im Vergleich zu nicht berufstätigen Patienten auf (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 12: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Berufstätigkeit (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Berufstätigkeit	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	ja	76	49,54 ± 10,17	0,010
	nein	13	41,30 ± 10,77	
Psychische Summenskala	ja	76	43,62 ± 7,22	0,028
	nein	13	38,40 ± 8,50	

3.3.6 Lineare Regression

In der Gesamtanalyse der soziodemographischen Faktoren mittels linearer Regression fand sich ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ für die Berufstätigkeit des untersuchten Patientenkollektivs, sowohl in der körperlichen ($p = 0,014$) als auch psychischen ($p = 0,029$) gLQ (Tabelle 13).

Tabelle 13: Lineare Regression der soziodemographischen Faktoren Geschlecht, Alter, Familienstand und Berufstätigkeit der 89 NF1-Patienten. Dargestellt sind die statistische Signifikanz (p-Wert), die Odds Ratio sowie der untere und obere Wert des 95 % Konfidenzintervalls der körperlichen und psychischen Summenskala. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SF-36-Summenskala = Short Form-36-Summenskala

	SF-36-Summenskala	**Signifikanz (p-Wert)**	**Odds Ratio**	**95 % Konfidenzintervall**	
Geschlecht	Körperliche Summenskala	0,360	1,019	0,979	1,061
	Psychische Summenskala	0,470	0,979	0,923	1,038
Alter	Körperliche Summenskala	0,112	0,967	0,929	1,008
	Psychische Summenskala	0,382	0,975	0,922	1,031
Familienstand	Körperliche Summenskala	0,677	1,008	0,969	1,049
	Psychische Summenskala	0,238	1,035	0,978	1,095
Berufstätigkeit	Körperliche Summenskala	0,014	0,935	0,885	0,987
	Psychische Summenskala	0,029	0,923	0,859	0,992

3.4 Einfluss klinischer Manifestationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1

3.4.1 Schmerzen und gLQ bei NF1

In der körperlichen Summenskala fand sich ein signifikanter Unterschied innerhalb der NRS-Grade ($p < 0{,}001$, Kruskal-Wallis-Test), aber keine Signifikanz innerhalb der psychischen Summenskala ($p = 0{,}064$, Kruskal-Wallis-Test) (Tabelle 14) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 14: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Schmerzen (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, NRS = Numerische Rating-Skala, SD = Standardabweichung

	NRS	n	Mittelwert ± SD	p-Wert
Körperliche Summenskala	0	44	54,30 ± 7,21	< 0,001
	1 - 4	26	46,89 ± 8,70	
	5 - 6	10	41,28 ± 6,79	
	7 - 10	9	31,21 ± 8,65	
Psychische Summenskala	0	44	42,25 ± 7,81	0,064
	1 - 4	26	45,93 ± 6,16	
	5 - 6	10	40,96 ± 8,01	
	7 - 10	9	39,03 ± 7,91	

3.4.2 Sichtbarkeitsgrad und gLQ bei NF1

Die körperliche Summenskala zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der verschiedenen Sichtbarkeitsgrade ($p < 0{,}001$, Kruskal-Wallis-Test), aber keine Signifikanz in der psychischen Summenskala ($p = 0{,}840$, Kruskal-Wallis-Test) (Tabelle 15) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 15: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Sichtbarkeitsgrad (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Sichtbarkeitsgrad	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	1	35	53,30 ± 8,04	< 0,001
	2	26	47,69 ± 10,69	
	3	28	42,73 ± 10,71	
Psychische Summenskala	1	35	42,63 ± 7,31	0,840
	2	26	42,83 ± 6,98	
	3	28	43,16 ± 7,60	

3.4.3 Schweregrad und gLQ bei NF1

In der körperlichen Summenskala fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der verschiedenen Schweregrade ($p < 0,006$, Kruskal-Wallis-Test), aber keine Signifikanz in der psychischen Summenskala ($p = 0,678$, Kruskal-Wallis-Test) (Tabelle 16) (Bäzner et. al 2024).

Tabelle 16: Vergleichende Darstellung der körperlichen und psychischen Summenskala der NF1-Patienten nach Schweregrad (Bäzner et al. 2024, übersetzt, CC-BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Die Werte sind als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Ebenfalls ist die statistische Signifikanz (p-Wert) dargestellt. Die dargestellten Daten der 89 Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg erhoben. Abkürzungen: n = Anzahl, NF1 = Neurofibromatose Typ 1, SD = Standardabweichung

	Schweregrad	**n**	**Mittelwert ± SD**	**p-Wert**
Körperliche Summenskala	1	7	54,90 ± 7,92	0,006
	2	23	52,02 ± 10,21	
	3	17	43,00 ± 10,78	
	4	42	47,38 ± 10,16	
Psychische Summenskala	1	7	46,18 ± 2,96	0,678
	2	23	41,04 ± 8,82	
	3	17	42,92 ± 5,88	
	4	42	43,27 ± 7,96	

4 Diskussion

Der Erhalt der gLQ stellt ein wichtiges Gut für Patienten mit chronischen Erkrankungen dar (Pala et al. 2019, Ravens-Sieberer u. Bullinger 1998, Megari 2013). Die individuelle gLQ von Patienten mit NF1 in Deutschland ist bisher unzureichend erfasst. Dabei sind die Auswirkungen von Erkrankungen auf die gLQ multifaktoriell und auch an sozidemographische Faktoren gebunden (Robert Koch Institut 2023). Es sollte sich also lohnen, die Auswirkungen von NF1 in Deutschland näher zu betrachten, um in Zukunft die Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Nationen vergleichen zu können. In der Auswertung des SF-36-Fragebogens der vorliegenden Studie zeigten alle Patienten eine reduzierte gLQ. Dies steht im Einklang mit vorangegangenen Studien und ist in der Summe vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen (Sanagoo et al. 2019, Pala et al. 2019).

4.1 gLQ bei NF1 im Vergleich zur deutschen Normstichprobe

In Kapitel 3.2 wurde die gLQ von deutschen NF1-Patienten für die einzelnen Sub- und Summenskalen im Vergleich zur deutschen Normstichprobe betrachtet. Zwar gibt es bereits Studien zur gLQ von NF1-Patienten anderer Nationen, aufgrund der multifaktoriellen Genese der Einschränkungen bei NF1 ist jedoch nicht automatisch gesagt, dass dies auch auf deutsche Patienten zutrifft. Um also unabhängig von geographischen und kulturellen Faktoren die gLQ vergleichen zu können, gilt es zunächst nachzuweisen, ob diese eingeschränkt ist. Bei den untersuchten Patienten zeigte sich eine signifikant schlechtere gLQ in allen Sub- und Summenskalen des SF-36-Fragebogens. Eine Metaanalyse, in der die gLQ von NF1-Patienten in den USA, Großbritannien, Griechenland, Frankreich, Niederlanden und Italien mit den jeweiligen Normstichproben verglichen wurde, spiegelt die Ergebnisse der vorliegenden Studie wider, weshalb anzunehmen ist, dass ein Vergleich der Daten dieser Studie zur bisherigen Studienlage zulässig ist (Sanagoo et al. 2019).

4.2 Einfluss soziodemographischer Bedingungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1

4.2.1 Geschlecht und gLQ bei NF1

In der Literatur gibt es widersprüchliche Daten was geschlechtsspezifische Unterschiede der gLQ bei Patienten mit NF1 angeht, wobei einige Studien von keinen Unterschieden und andere von einer schlechteren gLQ bei Frauen berichten (Hummelvoll u. Antonsen 2013, Crawford et al. 2015). Daher sollten in der vorliegenden Studie geschlechterspezifische Unterschiede in der Beurteilung der gLQ der untersuchten Patienten herausgefunden werden. Hummelvoll und Antonsen beschreiben, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine schlechtere gLQ aufweisen (Hummelvoll u. Antonsen 2013). Die Ergebnisse von Smith et al. lassen darauf schließen, dass Frauen besonders von den kosmetischen Beeinträchtigungen der NF1 betroffen sind und daher eine schlechtere gLQ zeigen (Smith et al. 2013). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, die keinen signifikanten Unterschied der gLQ zwischen Männern und Frauen aufwiesen. Diese Ergebnisse werden von Studien an der australischen und kanadischen Bevölkerung von Crawford et al. und Sanagoo et al. untermauert. Hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede der gLQ für das Geschlecht (Crawford et al. 2015, Sanagoo et al. 2019).

In einer weiteren kanadischen Studie von G. Hamoy-Jimenez et al. zeigen sich bei der Auswertung des SF-36-Fragebogens keine geschlechterspezifischen Unterschiede der gLQ. Bei der Auswertung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zeigen Frauen im Vergleich zu Männern jedoch eine schlechtere gLQ (Hamoy-Jimenez et al. 2022). Diese Diskrepanz bei den Ergebnissen kann bedeuten, dass generische Messungen der gLQ möglicherweise nicht empfindlich genug sind, um gewisse Domänen zu erfassen, die für Menschen mit NF1 relevant sind. Schlussendlich bleibt es unklar, ob und von welchen Faktoren dieser Effekt abhängt. Eine Metaanalyse dieser Studien könnte helfen, die wahrscheinlich multifaktorielle Genese besser zu verstehen, wobei dies zukünftigen Arbeiten vorbehalten bleibt.

4.2.2 Alter und gLQ bei NF1

In Bezug auf den Einfluss des Alters zeigen viele Studien eine niedrigere gLQ bei Kindern und Jugendlichen mit NF1, was mit Studien über andere chronische Erkrankungen übereinstimmt (Varni et al. 2001, Garwood et al. 2012). In der vorliegenden Studie wurden zwar keine Kinder eingeschlossen, jedoch zeigten Patienten der Altersgruppe > 40 Jahre eine niedrigere körperliche gLQ als die < 40-jährigen Patienten. Knochenfehlbildungen wie Skoliose, plexiforme Neurofibrome, das erhöhte Risiko bösartige Tumore zu entwickeln sowie damit verbundene Operationen könnten die schlechtere Bewertung der körperlichen gLQ dieser Altersgruppe erklären. Aufgrund der eingeschränkten körperlichen gLQ könnte man vermuten, dass die > 40-jährigen Patienten auch die psychische gLQ schlechter beurteilen. Dies trifft auf die Patienten der vorliegenden Studie jedoch nicht zu. Möglicherweise sind die Bewältigungsstrategien (Coping) besser ausgereift und die Lebens- und Familienplanung abgeschlossen, was zur Zufriedenheit beitragen könnte. Die Adaptionsfähigkeit an chronische Erkrankungen wird vor allem durch persönliche und familiäre Ressourcen bestimmt und ist individuell unterschiedlich ausgeprägt. Je früher sich eine chronische Erkrankung im Leben manifestiert, desto wahrscheinlicher gelingt eine konstruktive Adaption. Viele chronisch Erkrankte führen selbst mit schweren Behinderungen ein erfülltes Leben (Bode et al. 2016). Einigen Patienten gelingt es sogar, ihre Krankheit in ihre eigene Identität zu integrieren und dadurch zu akzeptieren (Oris et al. 2016). Sie sehen ihre Erkrankung als Bereicherung durch eine gesteigerte Wertschätzung für das Leben und veränderte Lebensprioritäten. Die chronische Erkrankung bereichert ihr Selbstbewusstsein und ermöglicht es ihnen als Person zu wachsen (Oris et al. 2018). Diese Patienten leiden unter weniger depressiven Symptomen und Angstzuständen und versuchen, ein möglichst normales Leben zu führen, ohne zu verleugnen, an einer chronischen Erkrankung zu leiden (Adams et al. 1997).

4.2.3 Familienstand und gLQ bei NF1

Pride et al. berichten, dass bei NF1 Defizite sozialer Kompetenzen bestehen und diese sich negativ auf die soziale Teilhabe und zwischenmenschliche

Beziehungen auswirken (Pride et al. 2014). Dies könnte zu einer erschwerten Partnersuche bzw. zu Schwierigkeiten bei der Bildung einer Partnerschaft führen. Beim Vergleich des Familienstandes der Patienten der vorliegenden Studie mit dem der deutschen Bevölkerung, fand sich kein höherer ledig-Anteil. So befanden sich 2022 41 % der deutschen Bevölkerung in einer Partnerschaft und 45 % waren ledig. Im Patientenkollektiv dieser Studie befanden sich 47 % in einer Partnerschaft und 42 % waren ledig (Statistisches Bundesamt 2022a). Die Gründe, weshalb sich sogar ein höherer Prozentsatz der Patienten im Vergleich zur deutschen Bevölkerung in einer festen Partnerschaft befand, wurden in dieser Studie nicht untersucht. Es kann jedoch gesagt werden, dass sich in dem untersuchten Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede bei der Beurteilung der gLQ zeigten, die auf den Familienstand zurückzuführen wären. Die von Pride et al. beschriebenen Effekte wirkten sich in dieser Studie nicht auf den Familienstand aus.

4.2.4 Bildungsstand und gLQ bei NF1

In Bezug auf das Bildungsniveau zeigte sich, dass 10 % der Patienten der vorliegenden Studie keinen Schulabschluss hatten, was doppelt so hoch war wie in der deutschen Gesamtbevölkerung (4,9 %) (Statista 2022). Dies korreliert auch mit der Art der Beschäftigung. Viele Patienten der Studie waren als einfache Arbeiter in Fabriken angestellt oder arbeiteten ungelernt. 23 % der Patienten hatten einen Hochschulabschluss, von der deutschen Gesamtbevölkerung waren es 36,7 % (Statista 2022). Im Vergleich zur deutschen Standardbevölkerung war das Bildungsniveau der Patienten dieser Studie niedriger. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien (Granström et al. 2014). Warum dies so ist, kann durch die vorliegende Studie nicht erklärt werden. Ein möglicher Erklärungsversuch wären Lernbehinderungen, Legasthenie und/oder ADHS, die in Verbindung mit NF1 häufig beschrieben werden (Hyman et al. 2005, Anderson u. Gutmann 2015, Noll et al. 2007). Lernbehinderungen sind oft Grund für schlechte Schulerfahrungen, woraus Schulverweigerung und Ausbildungsabbrüche resultieren können. Aufgrund der geringen Patientenzahl dieser Studie ohne (n

= 9) bzw. mit Hochschulabschluss (n = 20) wäre jedoch auch ein Selektionsfehler denkbar.

Nichts desto trotz profitieren Patienten mit NF1 möglicherweise schon frühzeitig von externer Unterstützung in der Schule und während der Ausbildung. Entsprechend wird beschrieben, dass ältere Patienten (geboren vor 1970) schlechtere Schulerfahrungen haben als Jüngere (Lehtonen et al. 2013). Dies könnte durch ein wachsendes Bewusstsein für die Erkrankung der NF1 sowie die hieraus resultierende frühzeitige Förderung und Behandlung von Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten erklärt werden.

4.2.5 Berufstätigkeit und gLQ bei NF1

Diverse Studien zeigen, dass physische Attraktivität den Erwerbsstatus positiv beeinflusst (Ruffle u. Shtudiner 2015, Watkins u. Johnston 2000). Entsprechend könnte angenommen werden, dass Hautveränderungen im Rahmen der NF1 im Sinne einer Stigmatisierung zu einer höheren Arbeitslosenquote im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie führen könnten. Auch stellt eine schlechte psychische Gesundheit nicht nur die Folge, sondern auch einen Risikofaktor für Arbeitslosigkeit dar (Olesen et al. 2013). Entgegen dessen haben die Patienten dieser Studie, das Beschäftigungsverhältnis betreffend, mit 85 % Berufstätigkeit eine normale bis überdurchschnittliche Beschäftigungsquote. Diese ist höher als die Beschäftigungsquote der allgemeinen deutschen Bevölkerung in dieser Altersgruppe, die 2022 bei 77 % lag (Statistisches Bundesamt 2022b). Der Beschäftigungsstatus im Allgemeinen hat sich als starker Prädiktor für die gLQ erwiesen, wobei berufstätige Personen eine höhere gLQ angeben als arbeitslose Personen (Zaninotto et al. 2009, Ruchlin u. Morris 1991). Die gLQ wird negativ beeinflusst, wenn Einzelpersonen nicht beschäftigt sind (McCabe et al. 2013). Krueger et al. konnten zeigen, dass je länger eine Person arbeitslos ist, desto höher die Unzufriedenheit und desto schlechter die gLQ ist (Krueger et al. 2011). In der vorliegenden Studie wiesen die berufstätigen Patienten eine signifikant höhere körperliche und psychische gLQ im Vergleich zu den nicht berufstätigen Patienten auf. Letztlich bleibt unklar, inwieweit die NF1 bzw. die

Berufstätigkeit die Beurteilung der gLQ beeinflussen. Da eine Beschäftigung im Allgemeinen mit einer höheren gLQ assoziiert ist, diese bei den Patienten der vorliegenden Studie jedoch signifikant schlechter beurteilt wird als in der allgemeinen deutschen Bevölkerung, findet der positive Effekt der Berufstätigkeit seine Ausprägung somit auch bei den Patienten dieser Studie. Eine aktive Beschäftigung kann eine tragfähige Flucht aus dem Krankheitsalltag bieten und die soziale Integration und Erfolgsgefühle fördern und somit zur Krankheitsbewältigung im Rahmen einer chronischen Erkrankung beitragen (Bode et al. 2016).

Da Personen mit NF1 eine größere Wahrscheinlichkeit haben, Legasthenie und/oder Lernbehinderungen zu haben, benötigen sie möglicherweise mehr externe Unterstützung am Arbeitsplatz und während der Ausbildung (Hyman et al. 2005, Anderson u. Gutmann 2015). Hilfsprogramme zur Verbesserung der Teilhabe am Arbeitsleben können Dienstleistungen an die Bedürfnisse der Patienten anpassen, wodurch die Erwerbsbeteiligung potenziell erhöht und die psychologischen, physischen, beruflichen und sozialen Barrieren im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Beschäftigung verringert werden (McCabe et al. 2013). Die Aufrechterhaltung der Normalität für Personen mit NF1 ist angesichts der vielfältigen und komplexen medizinischen, psychologischen, und emotionalen Defizite, die mit der Krankheit einhergehen können, eine herausfordernde Aufgabe. Entsprechend untermauern die Ergebnisse dieser Studie die Wichtigkeit der Ausübung einer beruflichen Tätigkeit und ihre Auswirkung auf die gLQ, auch bei deutschen Patienten mit NF1.

4.3 Einfluss klinischer Manifestationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei NF1

4.3.1 Schmerzen und gLQ bei NF1

Schmerzen stellen einen wichtigen beeinflussenden Faktor in Bezug auf die Lebensqualität dar. Deshalb wurde in der vorliegenden Studie die NRS für Schmerzen hinzugezogen, um die gLQ in Abhängigkeit der Stärke der Schmerzen untersuchen zu können. Hierbei ist anzumerken, dass die Hälfte der

Patienten (49,4 %) der vorliegenden Studie keine Schmerzen angeben. Bei den Patienten, die Schmerzen angeben, zeigt sich jedoch eine signifikante Abnahme der körperlichen gLQ mit zunehmender Schmerzintensität. Rücken- und Kopfschmerzen sind hierbei die führenden Symptome. Dies sind typische Befunde bei NF1, die einerseits auf Fehlhaltungen und Skoliosen zurückzuführen sind, andererseits aber auch auf psychische Erkrankungen wie Depressionen oder unzureichende Krankheitsverarbeitung hinweisen können (Bair et al. 2003, Oates, Payne et al. 2013). Dies unterstreicht die Wichtigkeit des Erkennens und Behandelns von körperlichen Einschränkungen bereits in der frühen Kindheit, um späteren Problemen vorzubeugen.

Zwar war die psychische gLQ, wie bereits unter 4.1 erläutert, bei allen Patienten signifikant eingeschränkt, zeigte interessanterweise aber keinen signifikanten Unterschied abhängig von Schmerzen oder der Schmerzintensität. Dies ist verwunderlich, jedoch muss bei der Beurteilung mithilfe der generischen NRS bedacht werden, dass die Auswirkungen von Entstellung, Stigmatisierung und damit verbundenen sozialen Auswirkungen, z. B. auf Beschäftigung und soziale Beziehungen, nicht erfasst werden. Ein Schwerpunkt bei individueller Therapiebedürftigkeit sollte daher auf dem Erlernen von Resilienz- und Coping-Strategien sowie psychologischen Therapiekonzepten, wie z. B. der Akzeptanz- und Commitmenttherapie, liegen (Ferner et al. 2007, Page et al. 2006, Lehtonen et al. 2013).

4.3.2 Sichtbarkeitsgrad und gLQ bei NF1

Durch Chren und Krueger et al. konnte gezeigt werden, dass Hautbild betreffende Erkrankungen einen negativen emotionalen und psychischen Einfluss haben (Chren 2010, Krueger et al. 2001). Auch durch Kodra et al. wird eine niedrigere gLQ durch die Beeinflussung des äußeren Erscheinungsbildes aufgrund kutaner Veränderungen der NF1 beschrieben. Etwa 40 % der Patienten berichten, dass sie sich wegen ihres Hautbildes schämen (Kodra et al. 2009). In Bezug auf die Sichtbarkeit könnte man also vermuten, dass die psychische gLQ mit zunehmendem Sichtbarkeitsgrad abnimmt. In der vorliegenden Studie konnte dies interessanterweise nicht bestätigt werden. Die

psychische gLQ betreffend, war zwischen den Sichtbarkeitsgraden kein signifikanter Unterschied festzustellen. Aufgrund dieser Tatsache sollten Therapeuten keine Annahmen über die Auswirkungen von Hautmanifestationen treffen und sich nach dem individuellen Körperbild, den Bedenken hinsichtlich des körperlichen Aussehens und der psychischen Gesundheit erkundigen. Nur weil die Patienten objektiv in einen geringen Sichtbarkeitsgrad eingestuft werden können, bedeutet dies nicht, dass sie ihre psychische gLQ besser beurteilen.

Die Patienten der vorliegenden Studie kommen möglicherweise besser mit Veränderungen der äußeren Erscheinung zurecht oder weisen bessere Bewältigungsstrategien (Coping) auf. Viele Patienten kaschieren die sichtbaren Aspekte der Erkrankung, indem sie betroffene Hautstellen mit Kleidung verbergen oder Aktivitäten wie Schwimmen meiden (Benjamin et al. 1993). Andere Studien zeigen, dass Patienten mit NF1 ihren eigenen Körper negativer bewerten als Patienten mit Psoriasis und Magersucht (Granström et al. 2012). Interessant zu untersuchen wäre, wie das physische Erscheinungsbild von verschiedenen Kulturen und vielleicht auch von geografischen Faktoren abhängt. Möglicherweise implizieren wärmeres Wetter und Strandkultur, dass die Patienten mehr freier Haut ausgesetzt sind, sich dementsprechend häufiger mit der Sichtbarkeit ihrer Erkrankung auseinandersetzen müssen und daher ein anderes Körperbild entwickeln, als in einem kälteren Klima, in dem die Haut einen Großteil des Jahres abgedeckt und kaschiert ist. Eine Metaanalyse der Arbeiten verschiedenster Nationen könnte helfen zu verstehen, wie verschiedene Kulturen mit dem Körperbild bei NF1 interagieren.

4.3.3 Schweregrad und gLQ bei NF1

In Bezug auf den Schweregrad der Erkrankung könnte man vermuten, dass die körperliche und psychische gLQ mit zunehmendem Schweregrad abnehmen. In der vorliegenden Studie konnte dies nur im Bereich der körperlichen gLQ beobachtet werden. Interessanterweise spiegelte der Schweregrad keinen schlechteren psychischen Status wider, selbst wenn die körperliche Funktionsfähigkeit schlechter bewertet wurde.

Sebold et al. konnten zeigen, dass Patienten mit NF1, die mit klinischen Symptomen wie kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten zu kämpfen haben, die Auswirkungen der Erkrankung auf das tägliche Leben als größer empfanden, als Patienten mit weniger Problemen in diesen Bereichen (Sebold et al. 2004). Studien über andere chronische Erkrankungen, wie z. B. Mukoviszidose und Diabetes, zeigen jedoch, dass klinische Symptome nicht die einzigen Faktoren sind, die mit der Wahrnehmung der Erkrankung zusammenhängen (Abbott et al. 1995, Zeltzer u. Bursch 2001, Kendrick et al. 1993, Alvin 1992, Leung et al. 1997).

In früheren Studien waren die Hauptsorgen der Patienten mit NF1 die kosmetisch auffälligen Neurofibrome, gefolgt von Lernbehinderungen und über alle Altersgruppen und Geschlechter hinweg die Angst vor dem Progress der Erkrankung (Lai et al. 2017). Wir haben nicht erwartet, dass der nach Huson et al. eingeteilte Schweregrad der Erkrankung nicht auch das Kriterium für die individuelle Wahrnehmung der Erkrankung ist. So hätten wir bei einem höheren Schweregrad auch eine schlechtere Bewertung der psychischen gLQ erwartet. Ein möglicher Erklärungsansatz stellen auch hier gute Bewältigungsstrategien (Coping) und die Adaptionsfähigkeit sowie die Identifikation mit einer chronischen Erkrankung dar (siehe Kapitel 4.2.2) (Bode et al. 2016, Oris et al. 2016, Oris et al. 2018).

Mehrere Studien haben den Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung des funktionellen Schweregrads durch einen Patienten und seiner psychischen und körperlichen Gesundheit untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung der Krankheitsschwere und dem psychischen Wohlbefinden (Wolman et al. 1994, Sacks et al. 1990, Leung et al. 1997). Dementsprechend ist es wichtig, dass sich Ärzte der Faktoren bewusst sind, die die Wahrnehmung des Schweregrads durch ihre Patienten beeinflussen können. Im Fall von NF1, einer äußerst variablen Erkrankung, heißt es also individuell herauszufinden, welche spezifischen klinischen Symptome eine Rolle dabei spielen, wie die Patienten den Schweregrad der Erkrankung wahrnehmen.

Aufgrund der Erkenntnisse der vorliegenden Studie spiegeln die Einteilung der NF1 nach festen Kriterien wie z. B. dem Schweregrad nach Huson et al. oder dem Sichtbarkeitsgrad nach Ablon nicht zwingend die individuelle gLQ und somit den Therapiebedarf wider. Dabei sind eine frühzeitige Untersuchung der Patienten in spezialisierten Zentren, optimalerweise schon im Kindesalter, die Einleitung individueller Einzeltherapien und insgesamt eine Sensibilisierung für die NF1 unerlässlich. Insbesondere sollte bei der Entwicklung von Resilienz- und Copingstrategien der Einfluss psychosozialer Faktoren aufgrund fehlender Behandlungsmethoden und unzureichender medikamentöser Therapie berücksichtigt werden (Vranceanu et al. 2014).

4.4 Einschränkungen der Studie

Diese Studie untersucht die gLQ bei Patienten mit NF1 in Deutschland. Sie spiegelt den Einfluss soziodemographischer und klinischer Manifestationen wider und legt nahe, dass eine Vielzahl von Faktoren die Beurteilung der gLQ beeinflussen. Aufgrund der relativ geringen und heterogenen Kohorte ist eine Verallgemeinerung der Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht möglich. Dieser Aspekt könnte die Ergebnisse negativ beeinflusst und die Beobachtung potenziell signifikanter Unterschiede eingeschränkt haben. Eine detaillierte Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine große Herausforderung und umfasst viele Faktoren, die schwer zusammenzufassen und zu quantifizieren sind. Möglicherweise würden quantitative Studien mit größeren Stichproben helfen, die vorliegenden Ergebnisse zu validieren.

Eine weitere Einschränkung zeigt sich bei der Erhebung der gLQ mit dem generischen SF-36-Fragebogen. Der SF-36-Fragebogen ist auf die allgemeine gLQ bezogen und nicht krankheitsspezifisch. Zwar haben wir hierdurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse auch auf internationaler Ebene erreicht, auf NF1-typische Manifestationen, die sehr wohl Einfluss auf die gLQ nehmen können, kann dadurch jedoch nicht eingegangen werden. Die NF1 stellt aufgrund ihrer möglichen Auswirkung auf das Aussehen oft einen Angriff auf das Selbstbild dar. Klinische Manifestationen können kosmetisch entstellend sein und zu einer erheblichen Stigmatisierung führen, was wiederum zu sozialer

Ausgrenzung führen kann (Samuelsson u. Riccardi 1989). Die hautspezifischen Auswirkungen werden mit dem SF-36-Fragebogen nicht erfasst. Die vorliegende Studie unterstreicht, wie sinnvoll es wäre, generische und krankheitsspezifische Instrumente zu kombinieren. Wir erkennen an, dass es spezifische Instrumente gibt, die ein besseres Verständnis des Körperbildes bei NF1 ermöglichen. Als Beispiel hierfür wäre der Skindex zu nennen, der speziell für die Verwendung bei Menschen mit Hauterkrankungen entwickelt wurde.

Ein weiterer Gesichtspunkt, auf den in dieser Studie nicht eingegangen wurde, stellt die Sorge der Patienten über die Vererbbarkeit der Krankheit an Nachkommen dar. Dieses wichtige Thema ist zu speziell, um von dem generischen SF-36-Fragebogen erfasst zu werden. Dieser spezifische Aspekt wurde in der vorliegenden Studie nicht näher beleuchtet und bietet Potential für weitere Studien.

5 Zusammenfassung

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gLQ) stellt ein wichtiges Gut für Patienten mit chronischen Erkrankungen dar. Es gibt bereits Studien zur gLQ von Neurofibromatose Typ 1 (NF1) -Patienten anderer Nationen. Aufgrund der multifaktoriellen Genese der Einschränkungen bei NF1 ist jedoch nicht automatisch gesagt, dass dies auch auf deutsche Patienten zutreffen muss. Ziel der aktuellen Studie ist es daher, die individuelle gLQ von Patienten mit NF1 in Deutschland zu erfassen und näher zu betrachten. Zusätzlich wurde untersucht, ob soziodemographische Bedingungen und klinische Manifestationen die Beurteilung der gLQ ändern.

Die Studie umfasst insgesamt 89 Patienten mit NF1 im Alter von 14 bis 80 Jahren. Aufgenommen wurden alle Patienten, die in der Zeit von Januar 2016 bis Mai 2018 im Rahmen der spezialisierten Neurofibromatose-Sprechstunde des Universitätsklinikums Ulm sowie den neurochirurgischen Sprechstunden der Kliniken Ulm und Günzburg vorstellig wurden. Die psychische und körperliche gLQ wurde anhand des Short Form-36-Fragebogens ermittelt. Zusätzlich wurden Daten durch Auswertung der Numerischen Rating-Skala, der Anamnese, sowie der körperlichen, dermatologischen und neurologischen Untersuchung erhoben. Um die Ergebnisse zu objektivieren wurden die ermittelten Werte der Patienten mit der deutschen Normstichprobe verglichen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die körperliche und psychische gLQ der Patienten im Vergleich zu Menschen ohne NF1 als erniedrigt gemessen werden konnte. Im Vergleich zur deutschen Normstichprobe stuften alle Patienten ihre gLQ niedriger ein. Diese Ergebnisse spiegeln damit weitgehend die Daten aus vorangegangen Studien anderer Nationen zur gLQ bei NF1 wider.

Die Berufstätigkeit war laut den Ergebnissen dieser Studie mit einer signifikant besseren psychischen und physischen gLQ verbunden. Die Studie unterstreicht somit die Bedeutsamkeit, ein Augenmerk - über alle Schwere- und Sichtbarkeitsgrade hinweg - auf diesen wichtigen Aspekt im Leben der Patienten zu legen. Es ist wichtig, die Patienten in Hinblick auf eine

Beschäftigung zu unterstützen und bereits vorhandene Arbeitsplätze zu schützen. Auch wenn das Bildungsniveau in dieser Studie für die gLQ nicht signifikant war, ist es wichtig, bereits junge Patienten mit NF1 zu unterstützen, mit dem Ziel Lernschwierigkeiten zu minimieren, um eine Arbeitsstelle zu erhalten. Besondere Aufmerksamkeit ist auf die Berufstätigkeit der Patienten mit NF1 zu legen. Dies ist eine absolut neue Erkenntnis in der bisherigen Studienlage und sollte weiter erforscht werden.

Ein höherer Schwere- und/oder Sichtbarkeitsgrad einer Erkrankung impliziert im Allgemeinen die Annahme, dass jene Patienten eine schlechtere Beurteilung der gLQ aufweisen. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie herausgefunden, dass ein höherer Schwere- und Sichtbarkeitsgrad der Patienten im Vergleich zu niedrigeren Graden nicht zwangsläufig zu einer erniedrigten psychischen gLQ führt. Diese Erkenntnis bietet neue Einblicke in das Verständnis von NF1. Man kann Ärzten zwar empfehlen, den Schweregrad und die Sichtbarkeit der Krankheit mithilfe der Huson et al.- bzw. Ablon-Skala zu ermitteln, jedoch sollten die Auswirkungen von klinischen Manifestationen auf die psychische Gesundheit bei jedem Patienten individuell bewertet werden, da sich das selbst wahrgenommene Körperbild von dem eines objektiven Betrachters unterscheidet.

Letztlich bleibt unklar, welchen Einfluss die NF1 selbst auf die gLQ hat. Um dies mit Gewissheit sagen zu können, müsste zunächst die Erhebung der gLQ ohne Kenntnis der Erkrankung erfolgen. Nach Diagnosemitteilung und einer gewissen Zeit des Lebens mit der Diagnose müssten weitere Follow-Ups erfolgen. Sollten bis dahin keine Life Events aufgetreten sein, könnte man einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen der NF1 und der gLQ herstellen. Dies stellt einen interessanten Ansatz künftiger Forschungen dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Abbott J, Dodd M, Webb AK (1995) Different perceptions of disease severity and self care between patients with cystic fibrosis, their close companions, and physician. Thorax 50:794-796. doi: 10.1136/thx.50.7.794

2. Ablon J (1996) Gender response to neurofibromatosis 1. Social Science & Medicine 42:99-109. doi: 10.1016/0277-9536(95)00076-3

3. Adams S, Pill R, Jones A (1997) Medication, chronic illness and identity: the perspective of people with asthma. Social Science & Medicine 45:189-201. doi: 10.1016/s0277-9536(96)00333-4

4. Alvin P (1992) Adolescents with long-term illness and compliance: a clinician's perspective. The Journal of Adolescent Health 13:372-374. doi: 10.1016/1054-139x(92)90031-6

5. Anderson JL, Gutmann DH (2015) Neurofibromatosis type 1. Handbook of Clinical Neurology 132:75-86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4

6. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K (2003) Depression and pain comorbidity: a literature review. Archives of Internal Medicine 163:2433-2445. doi: 10.1001/archinte.163.20.2433

7. Bäzner U, Stauss L, Kapapa T, Wirtz CR, Pala A (2024) Quality of life of patients with neurofibromatosis 1—Physical disability does not necessarily result in poor mental health. Frontiers in Neurology 15:1432196. doi: 10.3389/fneur.2024.1432196

8. Benjamin CM, Colley A, Donnai D, Kingston H, Harris R, Kerzin-Storrar L (1993) Neurofibromatosis type 1 (NF1): knowledge, experience, and reproductive decisions of affected patients and families. Journal of Medical Genetics 30:567-574. doi: 10.1136/jmg.30.7.567

9. Bode H, Büsching U (2016) Adaption und Krankheitsbewältigung. In: Bode H, Büsching U, Kohns U, Blank R (Hrsg) Psychosomatische Grundversorgung in der Pädiatrie. Georg Thieme, Stuttgart, pp 210-212

10. Bortz J, Schuster C (2010) Stichprobe und Grundgesamtheit. In: Bortz J, Schuster C (Hrsg) Statistik für Human-und Sozialwissenschaftler. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 79-95

11. Bullinger M (2000) Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health-Survey. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 43:190-197. doi: 10.1007/s00103005003412

12. Bullinger M, Bahner U (1998) Erlebte Umwelt und subjektive Gesundheit. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften 3:89-108

13. Bullinger M, Kirchberger I (1998) SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen

14. Chren M (2010) Interpretation of quality-of-life scores. Journal of Investigative Dermatology 130:1207-1209. doi: 10.1038/jid.2010.51

15. Crawford HA, Barton B, Wilson MJ, Berman Y, McKelvey-Martin VJ, Morrison PJ, North KN (2015) The Impact of Neurofibromatosis Type 1 on the Health and Wellbeing of Australian Adults. Journal of Genetic Counseling 24:931-944. doi: 10.1007/s10897-015-9829-5

16. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen und Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie: S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren. 2022 last update. https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024l_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-11.pdf. Accessed 06.09.2022

17. Erhart M, Wille N, Ravens-Sieberer U (2006) Die Messung der subjektiven Gesundheit: Stand der Forschung und Herausforderungen. In: Richter M,

Hurrelmann K (Hrsg) Gesundheitliche Ungleichheit. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden, pp 321-338

18. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, Lalloo F (2010) Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. American Journal of Medical Genetics Part A 152A:327-332. doi: 10.1002/ajmg.a.33139

19. Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, Newton V, Strachan T, Ramsden R, Harris R (1992) A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. Journal of Medical Genetics 29:841-846. doi: 10.1136/jmg.29.12.841

20. Farschtschi S, Mautner VF, Lawson McLean AC, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK (2020) The Neurofibromatoses. Deutsches Ärzteblatt International 117:354-360. doi: 10.3238/arztebl.2020.0354

21. Ferner RE (2007) Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. Lancet Neurology 6:340-351. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3

22. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A (2007) Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics 44:81-88. doi: 10.1136/jmg.2006.045906

23. Ferner RE, Jackson MJ (2011) Neurofibromatoses. In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R (Hrsg) The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children. Cambridge University Press, Cambridge, pp 183–188

24. Friedrich RE, Hartmann M, Mautner VF (2007) Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in NF1-affected children. Anticancer Research 27:1957-1960

25. Garwood MM, Bernacki JM, Fine KM, Hainsworth KR, Davies WH, Klein-Tasman BP (2012) Physical, cognitive, and psychosocial predictors of functional disability and health-related quality of life in adolescents with neurofibromatosis-1. Pain Research and Treatment 2012:975364. doi: 10.1155/2012/975364

26. Goertz O, Langer S, Uthoff D, Ring A, Stricker I, Tannapfel A, Steinau H (2014) Diagnosis, treatment and survival of 65 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. Anticancer Research 34:777-783

27. Granström S, Friedrich RE, Langenbruch AK, Augustin M, Mautner VF (2014) Influence of learning disabilities on the tumour predisposition syndrome NF1 – Survey from adult patients' perspective. Anticancer Research 34:3675-3681

28. Granström S, Langenbruch A, Augustin M, Mautner VF (2012) Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. Dermatology 224:160-167. doi: 10.1159/000337548

29. Hamoy-Jimenez G, Elahmar HA, Mendoza M, Kim RH, Bril V, Barnett C (2022) A cross-sectional study of gender differences in quality of life domains in patients with neurofibromatosis type 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 17:1-7. doi: 10.1186/s13023-022-02195-y

30. Heimer A, Juncke D, Braukmann J, Knittel T, Moog S, Ristau M, Haumann W Zukunftsreport Familie 2030. 2016 last update. https://www.prognos.com/de/projekt/zukunftsreport-familie-2030. Accessed 19.01.2024

31. Herzog MH, Francis G, Clarke A (2019) The Core Concept of Statistics. In: Herzog MH, Francis G, Clarke A (Hrsg) Understanding statistics and experimental design: how to not lie with statistics. Springer Nature, Cham, pp 23-50

32. Hummelvoll G, Antonsen KM (2013) Young adults' experience of living with neurofibromatosis type 1. Journal of Genetic Counseling 22:188-199. doi: 10.1007/s10897-012-9527-5

33. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS (1989) A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. Journal of Medical Genetics 26:704-71. doi: 10.1136/jmg.26.11.704

34. Hyman SL, Shores A, North KN (2005) The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. Neurology 65:1037-1044. doi: 10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce

35. Kendrick AH, Higgs CM, Whitfield MJ, Laszlo G (1993) Accuracy of perception of severity of asthma: patients treated in general practice. British Medical Journal 307:422-424. doi: 10.1136/bmj.307.6901.422

36. Kodra Y, Giustini S, Divona L, Porciello R, Calvieri S, Wolkenstein P, Taruscio D (2009) Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1. A survey of 129 Italian patients. Dermatology 218:215-220. doi: 10.1159/000187594

37. Kohli M, Tesch-Römer C (2003) Der Alters-Survey. ZA-Information/Zentralarchiv für Empirische Sozialforschung 52:146-151

38. Korf BR, Carrazana E, Holmes GL (1993) Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1. Epilepsia 34:616-620. doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb00437.x

39. Krueger AB, Mueller A, Davis SJ, Şahin A (2011) Job search, emotional well-being, and job finding in a period of mass unemployment: Evidence from high frequency longitudinal data [with comments and discussion]. Brookings Papers on Economic Activity 42:1-81. doi: 10.1353/eca2011.0001

40. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T (2001) The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. Archives of Dermatology 137:280-284

41. Kubinger KD, Rasch D, Moder K (2009) Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben. Psychologische Rundschau 60:26-27. doi: 10.1026/0033-3042.60.1.26

42. Lai J, Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J (2017) Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. American Journal of Medical Genetics Part A 173:79-87. doi: 10.1002/ajmg.a.37987

43. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF (2005) Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Archives of Dermatology 141:71-74. doi: 10.1001/archderm.141.1.71

44. Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM (2013) Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. Developmental Medicine & Child Neurology 55:111-125. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04399.x

45. Leung SS, Steinbeck KS, Morris SL, Kohn MR, Towns SJ, Bennett DL (1997) Chronic illness perception in adolescence: Implications for the doctor-patient relationship. Journal of Paediatrics and Child Health 33:107-112. doi: 10.1111/j.1440-1754.1997.tb01010.x

46. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M (1994) Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. Journal of Pediatrics 125:63-66. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70122-9

47. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH (2007) Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Annals of Neurolology 61:189-198. doi: 10.1002/ana.21107

48. Longhi A, Errani C, Magagnoli G, Alberghini M, Gambarotti M, Mercuri M, Ferrari S (2010) High grade malignant peripheral nerve sheath tumors: outcome of 62 patients with localized disease and review of the literature. Journal of Chemotherapy 22:413-418. doi: 10.1179/joc.2010.22.6.413

49. Mautner VF, Granström S, Leark RA (2015) Impact of ADHD in adults with neurofibromatosis type 1: associated psychological and social problems. Journal of Attention Disorders 19:35-43. doi: 10.1177/1087054712450749

50. McCabe M, Sprong M E, Dallas B, Mui N, Upton T (2013) Program effectiveness of vocational evaluation as quantified by the Career Planning Scale. VEWAA 40:12-22

51. McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, Kingston H, Super M, Harris R, Evans DG (1999) A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. Journal of Medical Genetics 36:197-203

52. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE (1993) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Medical Care 31:247-263. doi: 10.1097/00005650-199303000-00006

53. Megari K (2013) Quality of life in chronic disease patients. Health Psychology Research 1:e27. doi: 10.4081/hpr.2013.e27

54. Muffels R, Headey B (2013) Capabilities and choices: Do they make Sen'se for understanding objective and subjective well-being? An empirical test of Sen's capability framework on German and British panel data. Social Indicators Research 110:1159-1185. doi: 10.1007/s11205-011-9978-3

55. Müller-Schwefe G, Überall MA (2011) Schmerz und Lebensqualität. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 16:20-22. doi: 10.1055/s-0029-1245958

56. Najman JM, Levine S (1981) Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: A review and critique. Social Science and Medicine Part F Medical and Social Ethics 15:107-115. doi: 10.1016/0271-5392(81)90012-5

57. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L, Friedman JM, Mautner VF (2012) Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. Orphanet Journal of Rare Disorders 7: 75. doi: 10.1186/1750-1172-7-75

58. Noll RB, Reiter-Purtill J, Moore BD, Schorry EK, Lovell AM, Vannatta K, Gerhardt CA (2007) Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF1. American Journal of Medical Genetics Part A 143A:2261-2273. doi: 10.1002/ajmg.a.31923

59. Oates EC, Payne JM, Foster SL, Clarke NF, North KN (2013) Young Australian adults with NF1 have poor access to health care, high complication rates, and limited disease knowledge. American Journal of Medical Genetics Part A 161A:659-666. doi: 10.1002/ajmg.a.35840

60. Olesen SC, Butterworth P, Leach LS, Kelaher M, Pirkis J (2013) Mental health affects future employment as job loss affects mental health: findings from a longitudinal population study. BMC Psychiatry 13:1-9. doi: 10.1186/1471-244X-13-144

61. Oris L, Luyckx K, Rassart J, Goubert L, Goossens E, Apers S, Arat S, Vandenberghe J, Westhovens R, Moons P (2018) Illness identity in adults with a chronic illness. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings 25:429-440. doi: 10.1007/s10880-018-9552-0

62. Oris L, Rassart J, Prikken S, Verschueren M, Goubert L, Moons P, Berg CA, Weets I, Luyckx K (2016) Illness identity in adolescents and emerging adults

with type 1 diabetes: introducing the illness identity questionnaire. Diabetes Care 39:757-763. doi: 10.2337/dc15-2559

63. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JLZ (2013) Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. Epilepsia 54:1810-1814. doi: 10.1111/epi.12348

64. Page PZ, Page GP, Ecosse E, Korf BR, Leplege A, Wolkenstein P (2006) Impact of neurofibromatosis 1 on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. American Journal of Medical Genetics Part A 140:1893-1898. doi: 10.1002/ajmg.a.31422

65. Pala A, Pawlikowski A, Brand C, Schmitz B, Wirtz CR, König R, Kapapa T (2019) Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms. World Neurosurgery 121:e54-e59. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.010

66. Peacock JD, Cherba D, Kampfschulte K, Smith MK, Monks NR, Webb CP, Steensma M (2013) Molecular-guided therapy predictions reveal drug resistance phenotypes and treatment alternatives in malignant peripheral nerve sheath tumors. Journal of Translational Medicine 11:213. doi: 10.1186/1479-5876-11-213

67. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung Bericht der Bundesregierung zur Lebensqualität in Deutschland. 2016 last update. https://www.gut-leben-in-deutschland.de/index.html. Accessed 19.01.2024

68. Pride NA, Korgaonkar MS, Barton B, Payne JM, Vucic S, North KN (2014) The genetic and neuroanatomical basis of social dysfunction: lessons from neurofibromatosis type 1. Human Brain Mapping 35:2372-2382. doi: 10.1002/hbm.22334

69. Pride NA, Payne JM, North KN (2012) The impact of ADHD on the cognitive and academic functioning of children with NF1. Developmental Neuropsychology 37:590-600. doi: 10.1080/87565641.2012.695831

70. Rasch D, Guiard V (2004) The robustness of parametric statistical methods. Psychology Science 46:175-208

71. Ravens-Sieberer U, Bullinger M (1998) Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. Quality of Life Research 7:399-407. doi: 10.1023/a:1008853819715

72. Riccardi VM (1981) Von Recklinghausen neurofibromatosis. New England Journal of Medicine 305:1617-1627. doi: 10.1056/NEJM198112313052704

73. Riccardi VM (1992) Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis. Second Edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp 28-316

74. Riccardi VM, Lewis RA (1988) Penetrance of von Recklinghausen neurofibromatosis: a distinction between predecessors and descendants. American Journal of Human Genetics 42:284-289

75. Robert Koch Institut Gesundheitsbezogene Lebensqualität. 2023 last update. https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/G/Gesundheitsbezogene_Lebensqualitaet/Gesundheitsbezogene_Lebensqualitaet_node.html. Accessed 04.08.2023

76. Roth TM, Petty EM, Barald KF (2008) The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. American Journal of Medical Genetics Part A 146A:1624-1633. doi: 10.1002/ajmg.a.32301

77. Ruchlin HS, Morris JN (1991) Impact of work on the quality of life of community-residing young elderly. American Journal of Public Health 81:498-500. doi: 10.2105/ajph.81.4.498

78. Ruffle BJ, Shtudiner Z (2015) Are good-looking people more employable? Management Science 61:1760-1776. doi: 10.2139/ssrn.1705244

79. Sacks CR, Peterson RA, Kimmel PL (1990) Perception of illness and depression in chronic renal disease. American Journal of Kidney Diseases 15:31-39. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80589-0

80. Samuelsson B, Riccardi VM (1989) Neurofibromatosis in Gothenburg, Sweden. III. Psychiatric and social aspects. Neurofibromatosis 2:84-106

81. Sanagoo A, Jouybari L, Koohi F, Sayehmiri F (2019) Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. BMC Neurology 19:1-13. doi: 10.1186/s12883-019-1338-y

82. Sebold CD, Lovell A, Hopkin R, Noll R, Schorry E (2004) Perception of disease severity in adolescents diagnosed with neurofibromatosis type 1. Journal of Adolescent Health 35:297-302. doi: 10.1016/j.jadohealth.2003.10.003

83. Seizinger BR (1993) NF1: a prevalent cause of tumorigenesis in human cancers? Nature Genetics 3:97-99. doi: 10.1038/ng0293-97

84. Shavro SA, Ezhilarasu P, Augustine J, Bechtel JJ, Christopher DJ (2012) Correlation of health-related quality of life with other disease severity indices in Indian chronic obstructive pulmonary disease patients. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 7:291-296. doi: 10.2147/COPD.S26405

85. Smith KB, Wang DL, Plotkin SR, Park ER (2013) Appearance concerns among women with neurofibromatosis: examining sexual/bodily and social self-consciousness. Psycho-Oncology 22:2711-2719. doi: 10.1002/pon.3350

86. Statista Bildungsstand: Verteilung der Bevölkerung in Deutschland nach höchstem Schulabschluss im Jahr 2022. 2022 last update. https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1988/umfrage/bildungsabschluesse-in-deutschland/. Accessed 20.01.2024

87. Statistisches Bundesamt Bevölkerungsstand. 2022a last update. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/familienstand-jahre-5.html. Accessed 30.08.2023

88. Statistisches Bundesamt Erwerbstätigenquoten 1991 bis 2022. 2022b last update. https://www.destatis.de/DE/Themen/Arbeit/Arbeitsmarkt/Erwerbstaetigkeit/Tabellen/erwerbstaetigenquoten-gebietsstand-geschlecht-altergruppe-mikrozensus.html Accessed 30.08.2023

89. Statistisches Bundesamt Lebenserwartung. 2022c last update. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/_inhalt.html#. Accessed 30.12.2023

90. Stevenson D, Little D, Armstrong L, Crawford A, Eastwood D, Friedman J, Greggi T, Gutierrez G, Hunter-Schaedle K, Kendler D, Kolanczyk M, Monsell F, Oetgen M, Richards B, Schindeler A, Schorry E, Wilkes D, Viskochil D, Yang F, Elefteriou F (2013) Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. Journal of Pediatric Orthopedics 33:269-275. doi: 10.1097/BPO.0b013e31828121b8

91. Stone ER (2010) t Test, Paired Samples. In: Salkind NJ (Hrsg) Encyclopedia of Research Design. SAGE, Los Angeles, pp 1560–1565

92. Szudek J, Birch P, Friedman JM (2000a) Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). Journal of Medical Genetics 37:933-938. doi: 10.1136/jmg.37.12.933

93. Szudek J, Birch P, Riccardi VM, Evans DG, Friedman JM (2000b) Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). Genetic Epidemiology 19:429-439. doi: 10.1002/1098-2272(200012)19:4<429::AID-GEPI13>3.0.CO;2-N

94. Tesch-Römer C, Wurm S, Hoff A, Engstier H, Motel-Klingebiel A (2006) Der Alterssurvey: Beobachtung gesellschaftlichen Wandels und Analyse individueller Veränderungen. In: Tesch-Römer C, Engstier H, Wurm S (Hrsg) Altwerden in Deutschland: Sozialer Wandel und individuelle Entwicklung in der zweiten Lebenshälfte. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden, pp 11-46

95. Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, Wenzel R, Fünsterer C, Mautner VF (2009) Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. Journal of Medical Genetics 46:81-85. doi: 10.1136/jmg.2008.061051

96. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM (2005) Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology 65:205-211. doi: 10.1212/01.wnl.0000168830.79997.13

97. Varni JW, Seid M, Kurtin PS (2001) PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Medical Care 39:800-812. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006

98. Vranceanu A, Merker VL, Plotkin SR, Park ER (2014) The relaxation response resiliency program (3RP) in patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis: results from a pilot study. Journal of Neuro-Oncology 120:103-109. doi: 10.1007/s11060-014-1522-2

99. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A (1995) Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. Medical Care 33:AS264-279.

100. Watkins LM, Johnston L (2000) Screening job applicants: The impact of physical attractiveness and application quality. International Journal of Selection and Assessment 8:76-84. doi: 10.1111/1468-2389.00135

101. WHO (1948) Constitution of the World Health Organization. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, p 1

102. Wilcox RR (2012) Introduction to robust estimation and hypothesis testing. 3rd Edition. Academic Press, Amsterdam, Boston, Heidelberg, pp 137-213

103. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, Clancy T, Huson SM, Moran A, Evans DG (2012) Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. Journal of Medical Genetics 49:264-269. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100562

104. Witte HD (1999) Job insecurity and psychological well-being: Review of the literature and exploration of some unresolved issues. European Journal of Work and Organizational Psychology 8:155-177. doi:10.1080/135943299398302

105. Wolman C, Resnick MD, Harris LJ, Blum RW (1994) Emotional well-being among adolescents with and without chronic conditions. Journal of Adolescent Health 15:199-204. doi: 10.1016/1054-139x(94)90504-5

106. Yohay K (2006) Neurofibromatosis Types 1 and 2. The Neurologist 12:86-93. doi: 10.1097/01.nrl.0000195830.22432.a5

107. Zaninotto P, Falaschetti E, Sacker A (2009) Age trajectories of quality of life among older adults: results from the English Longitudinal Study of Ageing. Quality of Life Research 18:1301-1309. doi: 10.1007/s11136-009-9543-6

108. Zeltzer L, Bursch B (2001) Psychological management strategies for functional disorders. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 32:S40-41. doi: 10.1097/00005176-200104001-00018

109. Zöller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L (1995) Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. Acta Dermato-Venereologica 75:136-140. doi: 10.2340/0001555575136140

Danksagung

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird die Danksagung hier nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf hier nicht veröffentlicht.