

Institut für Humangenetik der Universität Ulm  
Kommissarischer Leiter Dr. med. Guntram Borck

## **Klinik und Genetik der Familiären Spinalen Neurofibromatose**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Universität Ulm

vorgelegt von

Sina Alice Heininger

Schwäbisch Gmünd

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. D. Kaufmann

2. Berichterstatter: PD Dr. R. König

Tag der Promotion: 20.11.2015

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
<b>1 Einleitung</b>	<b>S. 1</b>
1.1 Geschichte der NF	S. 1
1.2 Klassifikation der NF1	S. 2
1.3 Klassifikation der NF2	S. 3
1.4 Andere Formen der NF	S. 4
1.5 Geschichte der Familiären Spinalen Neurofibromatose (FSNF)	S. 4
1.6.1 Klassifikation der FSNF	S. 12
1.6.2 Differentialdiagnosen	S. 16
1.7 Fragen der vorliegenden Arbeit	S. 19
<b>2 Methodik</b>	<b>S. 20</b>
2.1 Erfassung des klinischen Bildes der FSNF mittels Daten der Interdisziplinären Neurofibromatose Sprechstunde in Ulm	S. 21
2.2 Strategie zur Erfassung des klinischen Bildes	S. 21
2.3 Antrag bei der Ethikkommission	S. 21
2.4 Anschreiben von Betroffenen und Ärzten	S. 22
2.5 Der Fragebogen	S. 23
2.6 Systematik des Fragebogens	S. 24
2.7 Erstellung des Fragebogens	S. 24
2.8 Auswertung der Fragebogen-Daten	S. 29
2.9 Formeln zur Auswertung	S. 29
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>S. 32</b>
3.1 Ergebnisse zum Rücklauf der Anschreiben	S. 32
3.2 Abschätzung und Errechnung der Inzidenz der FSNF	S. 32
3.3 Beantwortung des Fragebogens	S. 32
3.4 Beantwortung der einzelnen Fragen-(komplexe)	S. 35
3.5 Struktur der Teilnehmer	S. 37
3.6 Diagnosestellung	S. 38
3.7 Zeichen einer Neurofibromatose Typ 1	S. 41
3.8 Mutation und Familiarität	S. 46
3.9 Untersuchungen des Kopfes und Befunde	S. 48
3.10 Schmerzen	S. 49
3.11 Diagnostik und Lage der spinalen Tumoren	S. 55

3.12 Histologie der spinalen Tumoren	S. 59
3.13 Symptome	S. 60
3.14 Erfüllen der NIH Kriterien	S. 63
3.15 Klinische Diagnosekriterien für eine SNF und eine FSNF	S. 64
<b>4 Diskussion</b>	<b>S. 66</b>
4.1 Diskussion der Beantwortung des Fragebogens	S. 66
4.2 Auswahl der Patienten	S. 68
4.3 Probleme bei der Verwendung eines anonymisierten Fragebogens	S. 69
4.4 Häufigkeit der FSNF	S. 70
4.5 Daten zu den Teilnehmern	S. 71
4.6 Diagnosesteller	S. 72
4.7 Alter bei Diagnosestellung und Art der Diagnosestellung	S. 73
4.8 Kutane Zeichen	S. 73
4.9 Lisch-Knötchen	S. 77
4.10 Skoliose	S. 77
4.11 Untersuchungen des Kopfes	S. 78
4.12 Genetische Veränderungen	S. 79
4.13 Familiarität	S. 80
4.14 Schmerzen	S. 81
4.15 Spinale Tumoren	S. 84
4.16 Korrelation von Tumoranzahl und Schmerzintensität	S. 87
4.17 Operationen	S. 87
4.18 Histologie	S. 87
4.19 Symptome	S. 89
4.20 National Institutes of Health-Kriterien	S. 92
4.21 Diagnosekriterien für die FSNF	S. 93
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>S. 95</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>S. 97</b>
<b>Anhang 1: Fallberichte</b>	<b>S. 107</b>
<b>Anhang 2: Genehmigung der Ethikkommission, Fragebogen, Kurzinformation, Einwilligungserklärung, Anschreiben der Kollegen, Danksagung</b>	<b>S. 115</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AG:	Arbeitsgemeinschaft
<i>APC</i> :	Adenomatous-polyposis-coli Gen (kursive Schreibweise im Text bezeichnet das Gen)
BWK:	Brustwirbelkörper
BWS:	Brustwirbelsäule
CALF:	Café-au-lait Flecken
CCT :	Kranielle Computertomographie
CNF:	Kutane Neurofibrome
DNA :	Desoxyribonukleinsäure
FSNF:	Familiäre Spinale Neurofibromatose
HWK:	Halswirbelkörper
HWS:	Halswirbelsäule
LOH:	Loss of heterozygoty
LWK:	Lendenwirbelkörper
LWS:	Lendenwirbelsäule
MLPA:	Multiplexe ligationsabhängige Probenamplifikation
MPNST :	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
MRT:	Magnetresonanztomographie
n:	Anzahl der Werte.
NIH- :	National Institutes of Health; Nationale Gesundheitsinstitute
NF1:	Neurofibromatose Typ 1
<i>NF1</i> :	Neurofibromatose 1 Gen (kursive Schreibweise im Text bezeichnet das Gen)
NF2:	Neurofibromatose Typ 2
OMIM:	Online Mendelian Inheritance in Man (Datenbank)
PNF:	Plexiforme Neurofibrome
r:	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RNA :	Ribonukleinsäure
s :	Standardabweichung
$s^2$ :	Varianz
SMARCB1 :	SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily b, member 1; Spinale Neurofibromatose verwandt, Matrix ver-

bunden, Aktin abhängiger Regulator des Chromatin, Unterfamilie B,  
Mitglied 1

SNF : Spinale Neurofibromatose

$s_{xy}$ : Kovarianz

t: t- Test mit zweiseitiger Fragestellung

WHO : World Health Organisation; Weltgesundheitsorganisation

$\bar{x}$ : Mittelwert

$x_i$  : Stichprobenwert

$\alpha$  : Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau).

$\mu$  : Mittelwert der Gesamtheit unter der Annahme einer Normalverteilung

$\sigma$ : Standardabweichung des Stichprobenmittelwertes

## **1 Einleitung**

„...um aber auch das Bild, welches bei diesen Erkrankungen ebenso wenig eintönig ist, wie dasjenige irgend eines Lebensprocesses, möglichst zu vervollständigen, um endlich das, was ich aus unserer zerstreuten Literatur zusammentrug, der späteren Forschung... dienstbar zu machen.“ (Von Recklinghausen 1882)

Lange Zeit wurden unter dem Begriff „Neurofibromatose“ verschiedene Krankheiten zusammengefasst, die inzwischen als eigene Entitäten charakterisiert werden konnten.

Verschiedene Klassifikationen des klinisch recht heterogenen Krankheitsbilds „Neurofibromatose“ wurden nach dem klinischen Erscheinungsbild oder der Histologie der Tumoren vorgenommen. Ein wesentlicher Durchbruch, der letztlich zur Klonierung der verschiedenen Neurofibromatose (NF) Gene, *NF1* und *NF2*, führte, war die „NIH Consensus Conference on Neurofibromatosis“ 1987. Dort wurden klinische Kriterien für die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) (vormals periphere Form der Neurofibromatose) und der Neurofibromatose Typ 2 (NF2) (vormals zentrale Form der Neurofibromatose) entwickelt (Gutmann et al. 1997). Einige weitere klinisch unterscheidbare Formen der Neurofibromatose waren damals zu selten beschrieben, um sie in diese Klassifikation mit einfließen zu lassen (Ruggieri 1999).

Im Folgenden soll kurz auf die zwei klassischen Formen der NF eingegangen werden, die NF1 (OMIM #162200) und die NF2 (OMIM #607379), um anschließend eine seltene Sonderform, die Familiäre Spinale Neurofibromatose (FSNF, OMIM #162210), die im Zentrum dieser Arbeit steht, genauer zu beschreiben.

### **1.1 Geschichte der NF**

Die NF1 ist mit einer Inzidenz von 1:2500-3000 und einer Prävalenz von 1 in 4000 (Ferner und Huson 2012) eine der häufigsten erblichen Tumorerkrankungen des Menschen weltweit. Die NF1 ist inzwischen, vom klinischen Erscheinungsbild bis hin zu molekulargenetischen Details, sehr gut untersucht.

Das Krankheitsbild, das heute als NF1 klassifiziert wird, ist in Europa seit dem 16. Jahrhundert bekannt (Hudson 1994). Die Aufarbeitung der vielen isolierten Beschreibungen dieser Erkrankung erfolgte 1882 durch den Pathologen Von Recklinghausen in seiner Arbeit „Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen“, die er als Festschrift zur Feier des fünfundzwanzigsten Bestehens des

pathologischen Instituts zu Berlin für Herrn Rudolf Virchow publizierte (Von Recklinghausen, 1882). Er zeigte in dieser Publikation auch die Verbindung zwischen den „Geschwulsten“ der Haut und dem Nervensystem und nannte die, bei der NF1 klinisch im Vordergrund stehenden, Hauttumoren entsprechend ihrer Histologie „Neurofibrome“. Später wurde diese Neurofibromatose den Phakomatosen zugerechnet (Erbay et al. 2004). Diesen erblichen Erkrankungen, ist das gleichzeitige Auftreten von Pigmentierungsveränderungen und gutartigen Tumoren gemein (Acht nich 2001). Inzwischen wird die NF1 zu den Rasopathien gezählt, den erblichen Erkrankungen des Ras- Signalwegs (Tidyman und Rauen 2012).

Die erste Untergruppierung der Neurofibromatose in die periphere und die zentrale Form hat Von Recklinghausen selbst vorgenommen, viele weitere sollten folgen.

Die 1987 auf der „NIH Consensus Conference on Neurofibromatosis“ vorgenommene klinische Klassifizierung in NF1 und NF2 hat sich bewährt und erlaubte die Klonierung der Gene, deren Mutation jeweils krankheitsauslösend sind. 1987 wurde von zwei unterschiedlichen Arbeitsgruppen gleichzeitig die Lokalisation der genetischen Veränderung der NF1 auf dem langen Arm des Chromosoms 17 gefunden (Barker et al. 1987, Seizinger et al. 1987b). Schon ein halbes Jahr später wurde der Gendefekt, welcher für die NF2 verantwortlich ist, auf dem langen Arm des Chromosoms 22 entdeckt (Seizinger et al. 1987a, Rouleau et al. 1987).

## **1.2 Klassifikation der NF1**

Die NF1 ist eine seltene Erbkrankheit. Sie ist sehr pleiotrop und hat eine hohe intrafamiliäre Variabilität (Ruggieri, Huson 1999). NF1 resultiert aus einer heterozygoten inaktivierenden Mutation im NF1 Tumorsuppressorgen, lokalisiert auf 17q11.2. Neurofibromin, das NF1 Genprodukt, fungiert als wichtiger negativer Regulator des zellulären Ras-Signalwegs (Upadhyaya et al. 2009). NF1 wird autosomal dominant vererbt (Borberg, A., 1951). Die Penetranz liegt bei annähernd 100% (Mc Gaughran et al. 1999).

Die Diagnosekriterien für NF1 sind nach der NIH Consensus Conference folgende:

Es müssen zwei oder mehr der folgenden Symptome vorliegen:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem Durchmesser über 5 mm bei präpubertären und 15 mm bei postpubertären Individuen



- 2 oder mehr Neurofibrome beliebigen Typs oder 1 plexiformes Neurofibrom
  - Gesprenkelte axilläre oder inguinale Hyperpigmentierung
  - Optikusgliom
  - 2 oder mehr Lisch-Knötchen (Irisharmatome)
  - Eine umschriebene Knochenveränderung wie Keilbeinflügeldysplasie oder Rarefizierung der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudoarthrose
  - Ein Verwandter 1. Grads mit NF1, den obigen Kriterien entsprechend
- (Gutmann et al. 1997)

### **1.3 Klassifikation der NF2**

Ebenso autosomal dominant wird die NF2 vererbt mit einer Prävalenz von 1:60.000. Sie ist somit deutlich seltener als die NF1 (Evans 2009). Das NF2 Gen ist auf Chromosom 22 lokalisiert und kodiert ein Protein mit der Bezeichnung Merlin. Merlin gehört einer Familie von Proteinen an, die Elemente der Plasmamembran mit denen des Aktinzytoskeletts verbinden (Laulajainen et al. 2011). Bei der NF2 stehen klinisch die Tumoren des zentralen Nervensystems insbesondere die Vestibularisschwannome im Vordergrund (Evans 2009).

Die Kriterien zur klinischen Diagnose der NF2 nach den Manchester Kriterien (Baser et al. 2002) sind:

- Bilaterale vestibuläre Schwannome
- Verwandte ersten Grades mit NF2 und ein unilaterales vestibuläres Schwannom oder zwei von den Folgenden: Meningeom, Schwannom, Gliom, Neurofibrom, hintere subkapsuläre Linsentrübungen
- Unilaterales vestibuläres Schwannom und zwei der Folgenden: Meningeom, Schwannom, Gliom, Neurofibrom, hintere subkapsuläre Linsentrübungen
- Multiple Meningeome (zwei oder mehr) und unilaterales vestibuläres Schwannom oder zwei der Folgenden: Schwannom, Gliom, Neurofibrom, Katarakt

In den Manchester Kriterien bezieht sich „zwei der Folgenden“ auf zwei individuelle Tumoren oder Katarakte, wohingegen es sich in anderen Kriterien auf zwei Tumortypen oder Katarakt bezieht (Baser et al. 2002).

#### **1.4 Andere Formen der NF**

Zusätzlich zur NF1 und NF2 zeichneten sich, phänotypisch und molekular, andere seltenere Gruppen der Neurofibromatose ab. 2012 erfolgte die Eingrenzung auf die Erkrankungen, die dem NF1 Gen zugeordnet werden können. Zu den atypischen Formen der NF1 werden danach Patienten mit NF1 Mikrodeletionen, Familiärer Spinaler Neurofibromatose (OMIM #162210), 3-bp Deletion in NF1 Exon 17, Mosaik NF1 und dem Watson-Syndrom (OMIM #193520) gerechnet (Peltonen und Poyhönen 2012).

Eine dieser besonderen Formen der NF, mit deutlich eingeschränktem Phänotyp, soll im Folgenden genauer beschrieben werden, die Familiäre Spinale Neurofibromatose (FSNF).

#### **1.5 Geschichte der Familiären Spinalen Neurofibromatose (FSNF)**

Pulst et al. veröffentlichte im Jahre 1991 eine Fallstudie zu zwei 2 Generationen-Familien mit einem von der klassischen NF1 abweichenden speziellen Phänotyp. Dieser wurde durch Mutationen im NF1 Gen ausgelöst, die erst 2003 charakterisiert werden konnten (Messiaen et al. 2003) und weiter vererbt wurden. Bei diesem speziellen Phänotyp hatten alle Betroffenen der ersten Familie multiple spinale Neurofibrome und Café-au-lait Flecken (CALF). Alle drei Betroffenen der zweiten Familie wiesen spinale Neurofibrome ohne CALF auf. In beiden Familien fehlten andere Zeichen einer NF1 (Pulst et al. 1991). Daraufhin wurde schon am 16.09.1992, über einen Eintrag bei OMIM, die Krankheit der Familiären Spinalen Neurofibromatose als eigenständige genetische Erkrankung etabliert (FSNF, OMIM #162210).

1997 wurde von M. Poyonen eine weitere Fallstudie über eine Familie mit FSNF veröffentlicht. Bei dieser hatten die 7 betroffenen Mitglieder über drei Generationen hinweg ausgeprägte spinale Tumoren und CALF in Kombination mit Veränderungen in Markern nahe des NF1 Genlokus. Ein LOH (Loss of heterozygosity) und die spezifische NF1 Mutation konnte damals aber nicht gefunden werden. 2003 wurde auch diese Mutation von Messiaen identifiziert (Messiaen et al. 2003). In der Publikation schlug M. Poyonen als Diagnose die „erbliche spinale Neurofibromatose: eine seltene Form der NF1?“ vor (Poyonen et al. 1997). Dieses Fragezeichen ist nun lang aufgehoben. Denn einige weitere Veröffentlichungen zu diesem seltenen Krankheitsbild sollten folgen.

Schon ein Jahr später berichtete Ars in einem Fallbericht über eine Familie, welche über drei Generationen hinweg die Symptome der FSNF aufwies (Ars et al. 1998).

Alle betroffenen Familienmitglieder zeigten dieselbe Frameshift-Mutation (8042insA) im NF1 Gen. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Familien wiesen alle Familienmitglieder neben den multiplen spinalen Tumoren zusätzlich, in sehr geringer Ausprägung, andere Zeichen einer NF1 auf. Alle hatten CALF, einer hatte 3 kutane Neurofibrome und andere Familienmitglieder hatten jeweils entweder Lisch-Knötchen, ein mediastinales oder ein plexiformes Neurofibrom. Das klassische Vollbild einer NF1 ließ sich in der Familie jedoch nicht finden. Schon hier wird deutlich, dass die intrafamiliäre Ausprägung der FSNF variabel sein kann. Ars definierte auch, dass dieser bestimmte Phänotyp eine Spinale Neurofibromatose (SNF) darstellt und sobald dieser Phänotyp, über autosomal dominante Vererbung, weitergegeben wird von einer Familiären Spinalen Neurofibromatose (FSNF) zu sprechen sei (Ars et al. 1998).

Kaufmann veröffentlichte im Jahr 2001 (Kaufmann et al. 2001) vier Individuen aus zwei FSNF Familien, welche spinale Tumoren zeigten, aber keine CALF hatten. Die vorgestellten Individuen hatten ebenfalls eine Mutation im NF1 Gen. Diese Mutationen, im ersten Fall eine Missens-Mutation in *NF1* Exon 33 (Leu2067Pro) und im zweiten Fall eine Splice-Site Mutation (IVS31-5A→G), welche das *NF1* Exon 32 um 4 bp am 5'-Ende verlängert, waren von anderen Patienten mit den üblichen Symptomen einer NF1 bekannt. Funktionell handelte es sich in beiden Fällen um sogenannte *NF1* Nullmutationen, wie man sie bei der Mehrzahl der NF1 Patienten findet. Als molekulare Ursache für die unterschiedlichen klinischen Ausprägungen bei gleicher *NF1* Mutation wurde das Wirken eines unbekanntem modifizierenden Gens gesehen, das eng an das NF1 Defektallel gekoppelt sein könnte (Kaufmann et al. 2001). Eine analoge Situation beschrieb Wimmer 2002 (Wimmer et al. 2002). Ein Patient mit NF1 und ein anderer nicht verwandter Patient mit spinaler Neurofibromatose (SNF) wiesen dieselbe *NF1* Mutation auf, C-G Transversion der Base 3 der 5' Splice-site Site des Exons 20. Auch diese Mutation bewirkte unterschiedliche Phänotypausprägungen.

Die fehlende Genotyp-Phänotypkorrelation warft erneut, wie bei Kaufmann, die Frage nach dem Wirken von den NF1 Phänotyp modifizierenden Genen auf (Wimmer et al. 2002).

Messiaen hob 2003 hervor, dass die FSNF von einer Mutation im NF1 Gen ausgelöst wird, aber keine bestimmte *NF1* Mutation für dieses Krankheitsbild verantwortlich gemacht werden kann (Messiaen et al. 2003). Es gelang ihr, wie oben bereits be-

schriebenen, Mutationen in den Patienten einer Familie aus der Veröffentlichung von Pulst (1991) (Splice-Mutation Exon 34 (7126+3A>C)) und Poyonen (1997) (Missens-Mutation L357P in Exon 8), im NF1 Gen nachzuweisen.

2003 fasste die Arbeitsgruppe um Kluwe das klinische Erscheinungsbild von Patienten mit multiplen spinalen Neurofibromen und die dazugehörigen *NF1* Mutationen von einem erstmalig größeren Patientenkollektiv, von 17 Patienten, zusammen. In dem untersuchten Kollektiv waren drei Gruppen von Patienten mit NF1 Mutation zusammengefasst: einerseits klassische NF1 Patienten mit zusätzlichen multiplen spinalen Neurofibromen, andererseits Patienten mit neu aufgetretenen multiplen spinalen Neurofibromen und sehr wenig anderen NF1 Symptomen, also SNF Patienten, und drittens Patienten mit FSNF.

Zur ersten Gruppe gehörten neun NF1 Patienten. Die übrigen acht Patienten aus sechs Familien aus ihrer untersuchten Population wiesen wenig klassische NF1 Symptome, aber multiple und symmetrische spinale Tumoren auf. Von diesen acht Patienten haben zwei vermutlich eine klassische NF1 (Patient 824 und Patient 584 mit jeweils mehreren CALF, < 10 kutanen Neurofibromen, plexiformen Neurofibromen und > 2 Lisch Knötchen). Vier der übrigen 6 Patienten haben keine familiäre Vorgeschichte und somit eine SNF. Nur zwei Patienten aus der Population von Kluwe haben eine FSNF. Nach ihren klinischen und genetischen Untersuchungen schloss sie, dass die letztere Population (FSNF) mildere Mutationen aufweise als die klassischen NF1 Patienten (Kluwe et al. 2003).

Verwirrung stiftete 2006 die Publikation einer Familie mit der vermeintlichen Diagnose einer FSNF, eine zwei Generationen NF1 Familie (Pascual-Castroviejo et al. 2007). Alle Symptomträger hatten eine *NF1*-Missens-Mutation in Exon 16 (G848R, 2542 G>C) die in Zellen des peripheren Blutes gefunden wurden. Alle drei Patienten der beschriebenen Familie wiesen spinale Tumoren an allen Spinalwurzeln auf, Lisch-Knötchen waren bei keinen der Patienten zu finden. Im Gegensatz zu ihren Kindern treten die spinalen Tumoren bei der 48 jährige Mutter nicht symmetrisch auf. Zusätzlich weist sie einen CALF und mehrere subkutane Neurofibrome auf. Ihre Kinder haben klinisch alle das Vollbild einer NF1: Die Tochter (17 Jahre) 3 CALF, einige neurokutane Neurofibrome, Kleinwüchsigkeit, IQ Reduzierung, Optikusgliom links. Der Sohn (22 Jahre) zwei plexiforme Neurofibrome, multiple intradermale Neurofibrome, im gesamten Körper Tumoren an peripheren Nerven. Klinisch lässt

sich bei dieser Familie der Verdacht auf ein NF1 Mosaik bei der Mutter und eine klassische NF1 mit multiplen spinalen Tumoren bei den Kindern vermuten, aber keine FSNF.

2009 beschrieb Upadhyaya in ihrer Publikation Keimbahnmutationen und somatische *NF1* Mutationen in Tumoren von NF1 Patienten mit spinalen Tumoren und Patienten mit FSNF. Die *NF1* somatischen Mutationen (LOH) der spinalen Tumoren sind ähnlich zu denen, welche in kutanen Neurofibromen gefunden wurden (Upadhyaya et al. 2009). Bei sieben Patienten mit dem Phänotyp einer FSNF fand sie genetische Veränderungen. Drei dieser Patienten waren klinisch schon von Kluwe veröffentlicht worden. Bei den anderen vier Patienten wurde eine familiäre Form der SNF angenommen (Verwandtschaft untereinander oder andere Verwandtschaftsbeziehungen sind aus der Publikation nicht erkennbar), aber nur bei zwei der vier neuen Patienten konnten auch spinale Tumoren nachgewiesen werden. Sie unterschied in einer Zusammenstellung aller bisher gefundenen Mutationen, Patienten mit FSNF, Patienten mit sporadischer SNF und Patienten mit NF1 und spinalen Tumoren. In der gleichen Arbeit stellte sie heraus, dass eine frühzeitige MRT- Detektion der spinalen Tumoren den Erfolg der operativen Intervention erheblich verbessern kann (Upadhyaya et al. 2009).

Eine Drei-Generationen-Familie, 62-jähriger Großvater, 39-jähriger Sohn und 12-jährige Enkeltochter, wurde von Tsuji (Tsuji et al. 2010) veröffentlicht. Der Sohn und die Enkeltochter weisen beide bilateral spinale Neurofibrome von C1 bis zum Sakrum auf, wohingegen die Wirbelsäule des Großvaters nur zu einem geringen Teil untersucht wurde und er als symptomatischer NF1 Patient veröffentlicht wurde. Interessanterweise ist der 39-jährige Sohn asymptomatisch, während seine Tochter schon neurologische Defizite zeigt. Genetische Untersuchungen zu den Patienten wurden nicht veröffentlicht. Alle Patienten erfüllen die NIH- Kriterien für NF1.

2011 zeigte Pizzuti et al., dass FSNF Patienten mit der *NF1* Mutation bis ins hohe Alter von 73 Jahren klinisch völlig unauffällig bleiben können, obwohl sich an der Wirbelsäule bilaterale symmetrische hypertrophierte Spinalnervenwurzeln finden lassen (Pizzuti et al. 2011). Dies war zuvor schon in einer 2001 untersuchten FSNF Familie aufgefallen (Kaufmann et al. 2011). Der Vater eines Patienten war bis zu seinem Lebensende klinisch asymptomatisch, obwohl mittels MRT auf verschiedenen Ebenen symmetrische spinale Tumoren zu finden waren (Kaufmann D. 2013). Pizzuti untersuchte eine Familie über zwei Generationen. Dabei hatte nur die Tochter

Symptome aufgrund der spinalen Tumoren, der klinisch unauffällige Vater hatte dieselbe Mutation und auch multiple symmetrisch befallene Nervenwurzeln (Pizzuti et al. 2011).

In einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahr 2009 von C. Fauth wurden zwei Patienten vorgestellt, bei welchen in Zusammenhang mit dem Phänotyp der SNF, ohne bekannte Familiarität, maligne periphere Nervenscheidentumoren auftraten. Einer der Patienten hatte den MPNST distal am rechten Bein, am Peroneusnerv. Der zweite Patient hatte den MPNST an der Spinalwurzel des Lendenwirbelkörpers 3. Beim ersten Patienten mit sieben CALF, einem plexiformen Neurofibrom, einem Phäochromozytom, einem Sehnervengliom, einer Skoliose und einer unklaren Femurveränderung stellt sich allerdings die Frage, ob dieser nicht an einer klassischen NF1 leidet. Im ersten Patienten wurde eine neue NF1 Splicemutation (c.7675+1G>A) gefunden, im anderen Patienten zwei Missensmutationen in Transposition (p.Cys1016Arg und p.2711del Val), wobei von Fauth et al. postuliert wurde, dass erstere die pathogene Mutation ist, welche den Phänotyp des Patienten verursacht. Fauth et al. vermuten, dass der Phänotyp einer SNF mit *NF1* Mutationen gekoppelt ist, die eine Restfunktion aufweisen (Fauth et al. 2009).

Im Folgenden soll eine selbst erstellte Tabelle wie bei Pascual-Castroviejo et al. gezeigt werden (Pascual-Castroviejo et al. 2007). In dieser Tabelle werden alle Patienten mit klinischer SNF und FSNF aus den bisherigen Veröffentlichungen dargestellt. Wesentlich ist die Unterscheidung von Patienten mit SNF, FSNF mit *NF1* Mutation und Patienten mit FSNF ohne *NF1* Mutation. Patienten mit klassischer NF1 und spinalen Tumoren aus den bisherigen Veröffentlichungen werden bewusst ausgeklammert. Auch Patienten, welche bei der Untersuchung das 18 Lebensjahr noch nicht vollendet hatten bleiben aus der tabellarischen Darstellung ausgeschlossen, da sich die typischen kutanen Manifestationen der NF1 häufig erst in der Adoleszenz in voller Ausprägung zeigen (Achnich 2001).

Tabelle 1

Legende: Pat. Nr.: Patientenummer in der jeweiligen Publikation; CALF= Café-au-lait- Flecken; CNF= kutane Neurofibrome; PNF= Plexiforme Neurofibrome; MPNST= maligner peripherer Nervenscheidentumor; MNF= mediastinales Neurofibrom; W= weiblich; M= männlich; J= ja ; N= nein; NE= nicht erhoben; leer= nichts dazu gefunden; F1= Familie 1 aus der jeweiligen Publikation; F2= Familie 2 aus der jeweiligen Publikation; Betroffene Nervenwurzeln: J= es sind Nervenwurzeln betroffen, N= es sind keine Nervenwurzeln betroffen, Zahl= Anzahl der betroffenen Nervenwurzeln; Zahl+x: Mindestanzahl betroffener Nervenwurzeln plus mögliche Weitere; (F)SNF= (Familiäre) Spinale Neurofibromatose

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter des Beginns	Alter bei Befragung	Familiengeschichte	CALF	CNF	PNF	Axilläres Freckling	Lisch Knötchen	Skoliose	Betroffene Nervenwurzeln (ja/nein/Anzahl)	Symmetrie	Symptome	Andere Zeichen	Ergebnisse der Mutations-Analyse bekannt
<b>Patienten mit SNF</b>															
Ulu et al. 2010															
	M	45			J						4	J	J		
Fauth et al. 2009															
A	M		31	N	J	N	J	N	N	NE	12	J	J	MPNST	J
B	M		42	N	N	J	N	N	NE	NE	5	J	J	MPNST	J
Kluwe et al. 2003															
308	M	41	54	N	J	N	N	N	J	N	38	J	J		J
142	M	25	35	N	J	N	N	N	N	N	12	J	J		J
341	M	30	38	N	J	N	N	N	N	N	24	J	J		J
42	W	29	38	N	J	N	N	N	N	N	38	J	J		J
<b>Patienten mit FSNF</b>															
Pulst et al. 1991 (gen. Untersuchung durch Messiaen et al. 2003);															
1, F1	M	35	35	J	J	N	N	N	N	N	10	N	J		J
2, F1	W	56	56	J	J	N	N	N	N	N	J	N	J		J
3, F1	W	76	76	J	J	N	N	N	N	N	J	NE	J		J
Poyhonen et al. 1997 (genetische Untersuchung durch Messiaen et al. 2003)															
1	W	61	61	J	J	N	N	J	N	N	58	J	J		J

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 1

Pat. Nr.	Ge- schlecht	Alter des Be- ginns	Alter bei Be- fra- gung	Familiege- schichte	CA LF	CN F	PNF	Axil läres Fr- eck- ling	Lisch Knöt- chen	Sko- liose	Betroffene Nerven- wurzeln (ja/nein/ Anzahl)	Sym- metrie	Symp- tome	Andere Zeichen	Ergebnisse der Muta- tions-Analyse bekannt
2	W	32	32	J	J	J	N	NE	N	N	58	J	N		J
3	W	37	37	J	J	J	N	NE	N	N	24+x	N	J		J
4	W	38	38	J	J	N	N	NE	N	N	3+x	J	J		J
Ars et al. 1998															
1	W	5	58	J	J	N	NE	NE	NE	NE	24	J	J		J
2	W	23	34	J	J	J	NE	NE	NE	NE	7+x	J	J	MNF	J
3	W	<24	24	J	J	J	NE	NE	NE	NE	J	J	N		J
4	W	ND	21	J	J	J	NE	NE	J	NE	1	N	N		J
Kaufmann et al. 2001															
1, F2	W	17	31	J	N	J	NE	N	N	N	58	J	J		J
1, F1	W	17	32	J	N	J	N	N	N	N	J	J	N	MNF	J
2, F2	W	57	57	J	N	N	NE	N	N	N	58	J	J		J
Wimmer et al. 2002															
	W	25		J	J	J		J			58	J	J		J
Upadhyaya et al. 2009															
11		40		J		4-5					Einige	J	J		J
14		50		J		N					2+x				J
Pizzuti et al. 2011															
	W	40									58	J			J
	M	73									20	J			J

Fortsetzung



Fortsetzung Tabelle 1

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter des Beginns	Alter bei Befragung	Familiengeschichte	CA LF	CN F	PNF	Axilläres Freckling	Lisch Knötchen	Skoliose	Betroffene Nervenwurzeln (ja/nein/Anzahl)	Symmetrie	Symptome	Andere Zeichen	Ergebnisse der Mutations-Analyse bekannt
Kluwe et al. 2003															
Child 1 von 308	W	22	23		J	N	N	N	J	N	38	J	J		J
<b>Patienten mit FSNF aber ohne bekannte Neurofibromatose 1 Gen Mutation</b>															
Pulst et al. 1991															
1, F2	W	31	31	J	N	N	N	N	N	N	J	NE	J		
2, F2	M	<30	41	J	N	N	N	N	N	N	J	NE	J		
3, F2	M	41	68	J	N	N	N	N	N	N	J	NE	J		
Kluwe et al. 2003															
K. 584	W	23	24	J	J	N	N	N	J	N	38	J			
Tsuji et al. 2010															
Sohn	M	39	39	J	J	N	N	N	J	N	58	J	N		
Enkelin	F	NE	12	J	>6	N	N	J	N		J	J	J		

### **1.6.1 Klassifikation der FSNF**

Die bisherigen Publikationen zeigen, dass klare klinische Kriterien für die Diagnose einer FSNF gegenwärtig fehlen. Wie oben in der Literaturzusammenschau zu erkennen ist, sind Häufungen bestimmter Merkmale bei Erkrankten der FSNF bekannt. Im Folgenden sollen diese und weitere Merkmale summarisch dargestellt werden.

#### Multiple symmetrische spinale Tumoren

Das Hauptsymptom sind die spinalen Tumoren, welche mittels bildgebender Verfahren, zum Beispiel mittels MRT zu finden sind (Kluwe et al. 2003). Einzelne, unilaterale spinale Tumoren werden in 38 %- 40 % der NF1 Patienten detektiert, verursachen dort aber nur in 2 %- 5 % der Fälle neurologische Symptome (Wimmer et al. 2002; Kluwe et al. 2003). Die Patienten mit FSNF zeigen multiple symmetrische, meist symptomatische, spinale Tumoren und wurden durch diese Unterschiede zur NF1 auffällig (Upadhyaya et al. 2009, Wimmer et al. 2002). Wimmer beschreibt, dass die bisher beschriebenen multiplen spinalen symmetrisch auftretenden Tumoren über alle Wirbelsäulenabschnitte verteilt seien (Wimmer et al. 2002). Systematische Untersuchungen an FSNF Familien fehlen allerdings noch.

#### Lokalisation der spinalen Tumoren

Spinale Tumoren bei der NF2 sind meist intraspinal gelegen. Bei NF1 Patienten wachsen die spinalen Tumoren meist intraforaminal, manchmal bilateral, mit Ausdehnung in den Spinalkanal. Daher kann man auch, ohne Operation, radiologisch schon häufig von Neurofibromen sprechen (Thakkar et al. 1999). Bei Patienten mit FSNF oder SNF wurde bisher keine systematische Untersuchung zur Lage der Tumoren durchgeführt. In drei Publikationen aber wird die Lage der jeweiligen spinalen Tumoren im Fallbericht erwähnt. Ars et al., Wimmer et al. und Ulu et al. berichten von intraduralem extramedullärem spinalem Tumorwachstum (Ars et al. 1998, Wimmer et al. 2002, Ulu et al. 2010). Dabei beschreib Ars et al., dass manche Tumoren intradurale und extradurale Komponenten hatten und durch einen großen extraspinalen Anteil eine foraminale Erweiterung entsteht (Ars et al. 1998).

#### Histologie der spinalen Tumoren

Die spinalen Tumoren der FSNF, wie sie von fast allen Autoren bezeichnet werden, sind, soweit sie histologisch untersucht wurden, meist als Neurofibrome (Ars et al.

1998) beschrieben, gelegentlich aber auch als Neurinome (Kaufmann et al. 2001), aber nicht als Schwannome, wie sie bei der NF2 auftreten (Evans 2009). Systematische Untersuchungen zur Histologie der spinalen Tumoren bei der FSNF fehlen jedoch (Thakkar et al. 1999).

### Exkurs spinale Tumoren

Da die histologischen Beschreibungen der Tumoren bei FSNF uneinheitlich sind, soll in einem kleinen Exkurs zu den spinalen Tumoren die histologische Nomenklatur verdeutlicht werden. Die „abgekapselten“, die Nervenzelle „umwachsenden“ Tumore nennt man Neurinome, wohingegen die „Nervenfaszikel durchwachsende“ Neurofibrome genannt werden (Payer 2008). Es handelt sich meist um benigne Tumoren, welche von den Schwannzellen der sensiblen Hinterwurzel ausgehen und hauptsächlich intradural wachsen. Payer beschreibt, dass spinale Nervenhülltumoren im Rahmen einer Neurofibromatose bevorzugt „im 3. bis 5. Lebensjahrzehnt“ auftreten können. Die klinischen Symptome seien „zunehmende radikuläre Schmerzen und sensible Ausfälle“. Motorische Defizite und Myelonkompressionssyndrome treten erst „spät im Verlauf“ auf (Payer 2008).

### Hauterscheinungen

Im Gegensatz zur NF1 lassen sich bei der FSNF kaum bzw. keine anderen Zeichen einer NF1 finden (Upadhyaya et al. 2009). Kaufmann veröffentlichte drei Patienten, welche multiplen spinalen Tumoren, aber keinerlei Zeichen einer NF1 aufwiesen (Kaufmann et al. 2001). NF1 ist eine sehr pleiotrope Erkrankung, vor allem in der klinischen Ausprägung. Die klassischen Zeichen einer NF1 sind, wie oben schon erwähnt, Café-au-lait Flecken, Lisch Knötchen, und kutane Neurofibrome. Diese Zeichen werden in ca. 90 % der erwachsenen Patienten mit NF1 gefunden (Wimmer et al. 2002). Umso erstaunlicher ist, dass diese Zeichen bei Patienten der FSNF nicht oder nur reduziert auftreten, wohingegen die Wirbelsäulensegmente starke Entwicklung von Neurofibromen zeigen (Kaufmann et al. 2001, Upadhyaya et al. 2009). Auch Freckling ist bei vielen Patienten mit (F)SNF nicht vorhanden (Pizzuti et al. 2011, Poyhonen et al. 1997) kann aber vorkommen (Wimmer et al. 2002).

### Mutationsanalysen

Nach der bisherigen Definition durch OMIM ist besonders wichtig, dass die Patienten mit FSNF eine Mutation im NF1 Gen aufweisen. Bis jetzt wurden insgesamt 16 unterschiedliche *NF1* Mutationen gefunden, welche eine SNF/ FSNF verursachen.

In der folgenden Abbildung (Abb. 1) sind alle bislang gefundenen *NF1* Mutationen von Patienten mit FSNF (acht Mutationen) oder SNF (elf Mutationen) erfasst.

Auch die neu erfassten Mutationen aus dieser Arbeit werden zur Vollständigkeit mit aufgeführt.

Insgesamt sind acht Missens- Mutationen, fünf Splice- Mutationen und drei andere Mutationstypen beschrieben, die gleichmäßig über das NF1 Gen verteilt zu sein scheinen. Zwei *NF1* Mikrodeletion sind bei der FSNF beschrieben. Die Stichprobe ist gegenwärtig noch zu klein, um das Muster der gefundenen Mutationen mit dem bei der NF1 Gefunden sicher vergleichen zu können. Bei der NF1 Population von Ars wurden 34,6 % Splice- Mutationen, 34,6 % Frameshift- Mutationen, 15,4 % Nonsense- Mutationen, 13,5 % Missens- Mutationen und 2 % Deletionen (Ars et al. 2000) gefunden.

Modell des Neurofibromatose Type 1 Gens mit den bisher bekannten Mutationen bei einer FSNF oder SNF

Mutation im *NF1*-Gen

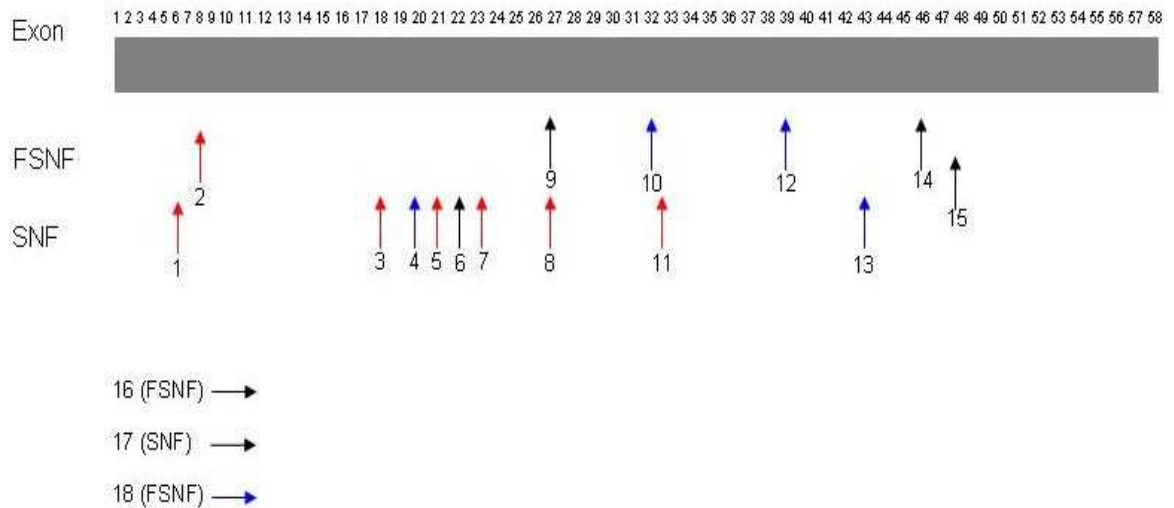


Abb.1: Modell des Neurofibromatose 1 Gens (*NF1*-Gen) mit nummerierten Exons. Die Pfeile geben die Lokalisationen der Mutationen und das Vorkommen der Mutationen bei F/SNF Patienten an (Familäre/ Spinale Neurofibromatose); **Rot**: Missense-Mutationen; **Blau**: Splice-Mutationen; **Schwarz**: andere Mutationen, die Zahlen 1-18 repräsentieren jeweils einen Mutationslokalisationsort (waagrechte Pfeile= Lokalisation nicht bekannt)

Genauere Bezeichnung der jeweiligen Mutation:

1. Exon 7: c899T>C, L300P, Missense-Mutation (Kluwe et al. 2003; Upadhyaya et al. 2009)
2. Exon 8: L257P, Missense-Mutation (Poyhonen et al. 1997, Messiaen et al. 2003)
3. Exon 18: p.Cys1016Arg Missense-Mutation (Fauth et al. 2009)
4. Exon 20: C-G Transversion Base 3 des 5' Splice-Site, Splice-Site-Mutation (Wimmer et al. 2002)
5. Exon 21: 2759T>C Leu>Pro Missense-Mutation (Kluwe et al 2003)
6. Exon 22: Massenet 1276/22 c.3827G>A, R1276Q Missense-Mutation (Upadhyaya et al. 2009)
7. Exon 23.2: c4066G>A, E1356K Mosaik, Missense-Mutation (Kluwe et al 2003; Upadhyaya et al. 2009)
8. Exon 27b: 4771A>C Missense-Mutation (diese Arbeit PatNr. 10)
9. Exon 27b: ARG-TRP (diese Arbeit PatNr. 8)
10. Exon 32: IVS31-5A→G Splice-Site -Mutation (Kaufmann et al. 2001)
11. Exon 33: Len 2067 Pro Missense-Mutation (Kaufmann et al. 2001)
12. Exon 34: 7126+3A>C Splice-Mutation (Pat. aus Pulst et al. 1991, Messiaen et al. 2003)
13. Exon 43: c.7675+1G>A, Splice-Mutation (Fauth et al. 2009)
14. Exon 46: 8042 insA Frameshift-Mutation (Ars et al. 1998)
15. Exon 48: p.2711del Val Deletions-Mutation (Fauth et al 2009; wird als nicht pathogene Mut angesehen)
16. C.5944-?\_7126t? del Mikrodeletion (Pizzuti et al. 2011)
17. Genomische 1.4. MB Deletion, Mikrodeletion (Upadhyaya et al. 2009)
18. IVS5-2A>G Splice-Mutation (Kluwe et al 2003)

### Familiarität

Da wie bei der klassischen NF1 auch bei der FSNF das NF1 Gen verändert ist, handelt es sich um den gleichen autosomal dominanten Erbgang, allerdings mit bislang nicht untersuchter Penetranz. Tritt die spinale Form der Neurofibromatose einmalig in einer Familie auf, nennt man diese Spinale Neurofibromatose (SNF) (Nicita 2013). Bei Häufungen in einer Familie spricht man von einer FSNF (Ars et al. 1998).

### Hohe intrafamiliäre Variabilität

Wie oben schon erwähnt kann die intrafamiliäre Variabilität der FSNF in Bezug auf die Ausprägung der klassischen NF1 Symptome und die Klinik der spinalen Tumoren sehr groß sein (Ars et al. 1998). Abschätzungen wie groß diese ist, sind bislang noch nicht erfolgt.

### Diagnosestellung

Die Diagnosestellung der FSNF, durch Sicherung der spinalen Raumforderungen, erfolgt meist durch eine MRT-Untersuchung (Upadhyahy et al. 2009).

### Zeitliches Auftreten von Beschwerden

Die spinalen Tumoren verursachen, laut der Publikation von Kluwe, die ein Kollektiv aus NF1 Patienten, SNF Patienten und FSNF Patienten mit spinalen Tumoren untersuchte, hauptsächlich bei Erwachsenen über 25 Jahre Symptome (Durchschnittsalter bei Symptommanifestation 32.8 Jahre) (Kluwe et al. 2003). Warum die Symptome teilweise erst im mittleren Lebensalter (Fauth et al. 2009) auftreten und unterschiedlich starke Ausprägungen haben (Pizzuti et al. 2011) ist bisher noch nicht geklärt. Ebenso nicht geklärt ist, ob es einen Unterschied im Manifestationsalter der Symptome der spinalen Tumoren zwischen NF1, SNF und FSNF gibt.

## **1.6.2 Differentialdiagnosen**

Die bisher genannten Symptome lassen auch an andere Krankheiten denken. Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind sporadisch auftretende spinale Tumoren, Tumoren bei der NF2 und die Tumoren bei der Schwannomatose.

### Sporadische spinale Tumoren

Genaue Daten zu der Häufigkeit sporadischer spinaler Tumoren fehlen noch. Nach einer Arbeit aus dem Jahre 1976 treten sporadische, meist einzelne Tumoren an der Wirbelsäule mit einer Inzidenz von 0.31-0.62 pro 100000 auf, wobei bei dieser Arbeit Schwannome, Neurinome, Neurofibrome und Neurilemmome zusammengefasst betrachtet wurden (Barker et al. 1976).

### Spinale Tumoren bei der NF2

Bei der NF2 weisen 63 % der Patienten, bei welchen die ganze Wirbelsäule untersucht wurde, spinale Tumoren auf und 25 % -35 % von diesen berichteten von Symptomen infolge der Raumforderungen (Patronas et al. 2001). Histologisch sind die spinalen Tumoren der NF2 Meningeome, Schwannome oder Neurofibrome (Mautner et al. 1995).

### Spinale Tumoren bei der Schwannomatose

Auch bei der noch nicht sehr lang bekannten Schwannomatose können spinale Tumoren auftreten. Da die Schwannomatose bislang noch nicht eingeführt wurde, sollen die aktuellen Daten zu dieser Erkrankung kurz erläutert werden.

Die Schwannomatose ist die heutige Bezeichnung der früheren NF7 (Boyd et al. 2009). Die Merkmale dieser Erkrankung sind multiple Schwannome in der Abwesenheit von NF1 und NF2 Merkmalen, also insbesondere ohne Vestibularisschwannome, welche ein Kriterium für NF2 wären. Schwannomatose soll so häufig auftreten wie NF2. Dennoch sind familiäre Häufungen bislang selten beschrieben. Schmerzen stellen das vordergründige klinische Problem dar (MacCollin et al. 2005). Eine pathogene Keimbahnmutation im *SMARCB1* kann Ursache einer Schwannomatose sein.

Auf dem Internationalen Schwannomatoseworkshop 2011 wurden klinische und molekulare Kriterien für die Schwannomatose festgelegt (Plotkin et al. 2013).

Molekulare Diagnose:

- Zwei oder mehr pathologisch gesicherte Schwannome oder Meningeome und genetische Untersuchungen von mindestens zwei Tumoren mit LOH für Chromosom 22 und zwei verschiedene *NF2* Mutationen; wenn eine übliche Mutation im *SMARCB1* vorliegt definiert dies die *SMARCB1*- assoziierte Schwannomatose

- Ein pathologisch gesichertes Schwannom oder Meningeom und eine pathogene Keimbahn *SMARCB1* Mutation

Klinische Diagnose:

- Zwei oder mehr nicht intradermal liegende Schwannome, eines mit pathologischer Bestätigung. Ausschluss bilateraler vestibulärer Schwannome durch hochqualitatives MRI (detaillierte Untersuchung des inneren Gehörgangs mit einer Schichtdicke weniger als 3 mm). Beachten sollte man, dass manche Mosaik NF2 Patienten im jungen Alter in dieses Diagnosekriterium eingeschlossen werden und dass über manche Schwannomatose Patienten berichtet wurde, sie hätten unilaterale Vestibularisschwannome oder multiple Meningeome.
- Ein pathologisch gesichertes Schwannom oder intrakranielles Meningeom und ein betroffener Verwandter ersten Grades.
- Als mögliche Diagnose soll die Schwannomatose in Betracht gezogen werden, wenn zwei oder mehr nicht intradermale Tumoren vorhanden sind, die aber nicht pathologisch gesicherte Schwannome sind; das Vorhandensein von chronischen Schmerzen in Assoziation mit diesen/m Tumor/en verstärkt den Verdacht auf Schwannomatose

Patienten mit den folgenden Merkmalen erfüllen nicht die Diagnosekriterien für eine Schwannomatose:

- pathologische *NF2* Keimbahnmutation
- Erfüllen der Diagnostischen Kriterien für NF2
- Verwandter ersten Grades mit NF2
- Schwannome ausschließlich in einem vorigen Strahlentherapiefeld (Plotkin et al. 2013)

### Inzidenz

Die Inzidenz der (anscheinend sehr seltenen) FSNF ist aktuell unbekannt.



### **1.7 Fragen der vorliegenden Arbeit**

Die Datenlage zur FSNF ist sehr dünn. Es drängen sich die folgenden Fragen auf, welche in der vorliegenden Arbeit bearbeitet werden sollen:

1. Wie sehen die Klinik und die Genetik der FSNF aus?
2. Gibt es phänotypische Merkmale, welche zur sicheren klinischen Identifizierung von Patienten mit FSNF angewendet werden können?
3. Wie unterscheiden sich molekulargenetisch und klinisch Patienten mit FSNF von Patienten mit NF1?

## **2 Methodik**

In der Arbeit wird versucht, deutschlandweit möglichst alle Patienten mit FSNF zu erfassen und deren Klinik zu eruieren. Das dabei gewählte Vorgehen wird im folgenden Ablaufschema gezeigt.

1. Literaturrecherche und Sichtung der Akten aus der Neurofibromatoseambulanz der  
Universitätsklinik Ulm



2. Rekrutierung von weiteren Patienten möglich über:
  - Neurofibromatose-Ambulanzakten
  - Humangenetische Kliniken und Praxen deutschlandweit
  - Neurochirurgische Kliniken deutschlandweit
  - Selbstrekrutierung der Patienten über Kooperation mit Selbsthilfegruppen und dem Erstellen einer Website für FSNF



3. Entwurf eines Fragebogens



4. Vorlage bei der Ethikkommission und Stellen eines Ethikantrages in Ulm



Verfeinerung des Fragebogens  
und des Anschreibens der Betroffenen

5. Fragebogen an oben Genannte, nach dem von der Ethikkommission akzeptierten  
Vorgehen, versenden



6. Fragebogen auswerten



7. Nachuntersuchen von zwischenzeitlich neu erfassten interessanten FSNF Patienten

Abb. 2: Ablaufschema zur Erfassung von Familiärer Spinalen Neurofibromatosepatienten (FSNF) deutschlandweit.

## **2.1 Erfassung des klinischen Bildes der FSNF mittels Daten der Interdisziplinären Neurofibromatose Sprechstunde in Ulm**

Für eine Übersicht über das klinische Bild der FSNF wurde einerseits die Literatur zu diesem seltenen Krankheitsbild aufgearbeitet. Andererseits wurden die Akten aus den letzten 20 Jahren der überregionalen Neurofibromatosesprechstunde am Universitätsklinikum Ulm auf dieses Krankheitsbild durchforstet. Somit gelang es, einen Überblick über das Erscheinungsbild, die häufigen Symptome und den groben Verlauf der Familiären Spinalen Neurofibromatose zu erhalten. Dabei wurde ermittelt, dass die Symptome, welche bei Patienten der FSNF gehäuft auftreten, symmetrische spinale Neurofibrome bei Erwachsenen (Pascual-Castroviejo et al. 2007), keine oder wenige NF1 typische Symptome wie Café-au-lait-Flecken (Kaufmann et al. 2001) und Familiarität (Ulu et al. 2010) sind. Nach diesen Kriterien wurden die Teilnehmer dieser Studie über die „Klinik und Genetik der FSNF“ ausgewählt.

## **2.2 Strategie zur Erfassung des klinischen Bildes**

Eine persönliche körperliche Untersuchung aller in Ulm und anderweitig bekannten Patienten mit FSNF aus dem deutschsprachigen Raum war aus organisatorischen und finanziellen Gründen nicht möglich, da bei der offensichtlich sehr seltenen Erkrankung die Patienten aus ganz Deutschland für die Studie herangezogen werden mussten. Um dennoch die Symptome erfassen zu können und ein größtmögliches Patientenkollektiv zu erfassen, erschien die Erstellung und die Versendung eines Fragebogens per Post als die beste Methode. Um möglichst viele Patienten in die Studie einschließen zu können, wurden verschiedene Methoden gewählt, um Betroffene mit FSNF anzusprechen.

## **2.3 Antrag bei der Ethikkommission**

Nach Entwurf des Fragebogens und nach Überlegungen zum Procedere wurde bei der Ethikkommission in Ulm ein Ethikantrag gestellt, in dem eine anonymisierte Befragung beantragt wurde. Dieser wurde nach Überarbeitung bewilligt. Dem Anhang ist eine Kopie der Bewilligung beigelegt.

## **2.4 Anschreiben von Betroffenen und Ärzten**

### **2.4.1 Rekrutierung über die Interdisziplinäre NF Ambulanz des Universitätsklinikums bzw. das Institut für Humangenetik in Ulm**

Patienten, die in der Interdisziplinären NF Ambulanz oder in der humangenetischen Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm betreut wurden und somit bekannt sind, wurden entsprechend, des von der Ethikkommission, akzeptierten Vorgehens direkt angeschrieben. Dabei wurden die Patienten nach Studium der Akten nach den oben beschriebenen Kriterien vom Studienleiter ausgewählt.

Die eventuell Betroffenen erhielten Informationen zum Ablauf und dem Ziel der Studie, Informationsbogen, die Einwilligungserklärung (beides befindet sich im Anhang). Wenn sie an einer Teilnahme an dieser Studie interessiert waren, schickten sie die unterschriebene Einwilligungserklärung in einem beiliegenden frankierten Brief an die AG-Kaufmann zurück. Per Post erhielten sie dann den anonymisierten Fragebogen und einen frankierten Umschlag zugesandt, den sie nach dem Ausfüllen an unsere Arbeitsgruppe zurück schickten.

### **2.4.2 Rekrutierung über andere Ärzte, die Patienten mit spinaler Neurofibromatose betreuen**

Zusätzlich wurden Ärzte aller Humangenetik Institute und humangenetischen Praxen in Deutschland angeschrieben, über das Projekt informiert und um Mithilfe gebeten. Da im Allgemeinen die Neurochirurgischen Kliniken diese Patienten betreuen, wie zum Beispiel die Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Ulm, sollten auch Ärzte dieser Kliniken deutschlandweit über dieses Projekt informiert und um Mithilfe gebeten werden. Es wurden 132 Humangenetische Institute und Praxen angeschrieben, zusätzlich 34 Neurochirurgische Universitätskliniken.

Die Ärzte erhielten Informationen zum Projekt in Form eines kurzen Informationsschreibens und konnten dann beiliegende Anschreiben mit Informationen zum Ablauf und dem Ziel der Studie an betroffene Patienten weiterreichen. Mit dieser Information konnten sich diese Patienten dann ebenso als Freiwillige an den Studienleiter im Institut der Humangenetik Ulm wenden. Anschließend bekamen sie per Post den Informationsbogen, die Einwilligungserklärung, einen zugehörigen Umschlag, den anonymisierten Fragebogen mit einem frankierten Umschlag zugesandt, den sie nach dem Ausfüllen zurück schickten.

### **2.4.3 Selbstrekrutierung der Patienten**

Das Forschungsprojekt wurde über eine eigene, selbst erstellte, Homepage bekannt gemacht ([www.spinale-neurofibromatose.de](http://www.spinale-neurofibromatose.de)). Über diese Internetseite, einer Information auf einem NF-Kongress in Bonn und einem Artikel in der NF Zeitung "NF aktuell" wurden die NF Selbsthilfegruppen deutschlandweit informiert. Ebenso wurde das Projekt auf verschiedenen Kongressen der Humangenetik seit 2008 vorgestellt. Patienten konnten dann freiwillig mit dem Studienleiter im Institut für Humangenetik Kontakt aufnehmen. Eine Leiterin einer NF Selbsthilfegruppe ist von der Familiären Spinalen NF betroffen und erklärte ihre Bereitschaft zur Mithilfe beim Ansprechen von Patienten.

Diese Patienten sollten per Post den Informationsbogen, die Einwilligungserklärung, den anonymisierten Fragebogen und einen frankierten Umschlag zugesandt bekommen, den sie nach Ausfüllen an den Studienleiter zurück schickten.

### **2.5 Der Fragebogen**

Da mit einem kleinen Patientenkollektiv von ca. 20 Patienten gerechnet wurde, wurde ein Fragebogen erstellt, welcher von Hand ausgewertet werden konnte. In dem Fragebogen sollten die meisten Fragen durch Ankreuzen beantwortet werden, um die einfachere Auswertung zu gewährleisten. Einige der Fragen durften auch schriftlich (mit Text) beantwortet werden, was die Auswertung, aufgrund des kleinen Patientenkollektivs, nicht negativ beeinflussen sollte.

Der Fragebogen sollte von medizinischen Laien unabhängig von Vorwissen über die Krankheit, Bildungsstand und Alter ausgefüllt werden können. Aus diesem Grund wurden keine medizinischen Fachausdrücke verwendet. Einige Fragen wurden bewusst einfach gehalten, natürlich mit Einbußen in der Trennschärfe in Bezug auf das jeweilige Symptom. Manche Bereiche wurden nicht direkt abgefragt sondern durch indirekte Fragen, als Hinweise auf den entsprechenden Bereich, beleuchtet. Auch sollten Abbildungen, in die etwas eingezeichnet werden sollte, die Beantwortung mancher komplexer Fragen einfacher gestalten. Durch Kontrollfragen an einigen Stellen sollten Aussagen aus dem Fragebogen überprüfbar gemacht werden. Der Fragebogen sollte nicht zu lange sein und übersichtlich gestaltet werden, um einen möglichst großen Rücklauf zu erhalten. Da der Rücklauf der Fragebögen mit steigender Länge des Bogens abnimmt (Sahlqvist et al. 2011), beschränkten wir den Fragebogen auf 18 Seiten.

## **2.6 Systematik des Fragebogens**

Das von der Ethikkommission vorgegebene und gewählte Vorgehen erzwang, dass die Patienten den Fragebogen selbstständig zu Hause ausfüllten. Um Fehler beim Ausfüllen zu minimieren wurde zuerst erläutert, wie der Fragebogen auszufüllen ist (Text im Anhang). In der Anleitung zum Ausfüllen des Fragebogens wurde der Hinweis gegeben, die Arztbriefe zum Beantworten der Fragen hinzuzuziehen, da viele Fragen sehr ins Detail gehen und die Diagnosen möglicherweise schon lange Zeit zurück liegen.

Bei dem Fragebogen wurde versucht mit einfach zu beantwortenden Fragen zu beginnen, um sich dann zu den detaillierten Fragen vorzuarbeiten. Durch spezielle Zwischenfragen, mit denen die wahrheitsgemäße Aussage der Patienten überprüft werden sollte, konnte die Validität des Bogens gewährleistet werden.

## **2.7 Erstellung des Fragebogens**

Obwohl die Erstellung des Fragebogens, nach Auswertung der Patientenakten, auch Teil des Ergebnisteiles ist, soll der Fragebogen hier im Methodikteil besprochen werden. Im Diskussionsteil wird immer wieder auf diesen Abschnitt Bezug genommen.

Es folgen Erläuterungen zu einigen einzelnen Fragen und Fragenkomplexen des Fragebogens.

### Fragen zur Person

Zuerst wurden im Fragenkomplex 1 Daten zur Person erfasst. Die Fragen zur Person sollten zeigen, welche Stichprobe aus der Bevölkerung befragt wurde. Dazu wurden Alter und Geschlecht erfragt. Es war wichtig zu sehen, wie selbstständig die Personen die Fragebögen ausfüllen konnten. Darüber erhofften wir uns einen Eindruck von der Intelligenz und dem Grad der Einschränkung des Befragten, durch die Erkrankung, zu erhalten. Aufgrund dessen wurde gefragt, ob die Befragten den Bogen selbst ausfüllen (Frage 1.2). Die Frage nach den Diagnosestellern ist wichtig, um später zu beurteilen, welche Facharztgruppe speziell auf das Krankheitsbild aufmerksam gemacht werden sollte. Erfragt wurde auch, welche anderen Diagnosen gestellt wurden. Die Frage 1.7, nach den anderen Diagnosen unter denen der Befragte behandelt wurde, ist eine interessante Frage im Hinblick auf die Erfassung der Differentialdiagnosen. Die Frage 1.8 sollte zeigen wie stark die körperlich Einschränkung

der Befragten aufgrund ihrer Erkrankung ist. Darum wurde der Punkt „krankheitsbedingt berufsunfähig“ mit erfragt. Aus der Frage 1.9, nach dem erlernten Beruf, erhofften wir uns weitere Auskunft über die Intelligenz der Teilnehmer. Näheres zu den Themen Intelligenz und Lernschwierigkeiten wird im Fragenkomplex 5.0 besprochen.

#### Erfassung der Diagnosekriterien der NF1

Um die FSNF von der NF1 abgrenzen zu können, wurde erfasst, ob bei den Befragten die klinischen Kriterien für die Diagnosestellung einer NF1 erfüllt sind. Diese Diagnosekriterien sind nach der NIH in der Einleitung aufgeführt.

Um diese Kriterien verständlich abzufragen, wurde erst mit den kutanen Symptomen der NF1 begonnen. Dabei wurde in der Frage nach peripheren Neurofibromen und peripheren Schwannomen immer der Ausdruck „hat ein Arzt bei Ihnen ... festgestellt?“ verwendet, um die Validität der Antwort zu erhöhen. Denn rein als Blickdiagnose lassen sich periphere Neurofibrome und Schwannome nicht voneinander unterscheiden (Mautner et al. 1998), sodass durch die Diagnose eines Arztes, oder sogar durch dessen Biopsie die falschen Antworten reduziert werden sollten. Bei den CALF, den peripheren Neurofibromen und den peripheren Schwannomen wurden von uns die Anzahlen der jeweiligen Typen in Gruppen zusammengefasst. Die Gruppen bilden sich aus der Anzahl der jeweiligen Auffälligkeit 0, 1-5, 6-10 und über 10. Durch die Gruppierung sollte die Frage einfacher zu beantworten sein und die Fehlerrate verringert werden. Nach der Schmerzhaftigkeit der peripheren Neurofibrome und Schwannome wurde gefragt, um einen eventuell auftretenden Unterschied zwischen NF1 Patienten und Patienten mit Verdacht auf FSNF herauszustellen (Fragen 2.9 und 2.10) bzw. Patienten mit Schwannomatose erkennen zu können. Die Lokalisation der peripheren Neurofibrome und/ oder peripheren Schwannome sollten bei der Beantwortung der Frage 2.11 in eine Abbildung eingezeichnet werden. Die Zeichnung sollte es für die Befragten einfacher machen die Lokalisation genau anzugeben. Weitere Symptome der NF1 wurden später im Fragebogen erfragt. Bei 4.2/ 4.3 wurden die Betroffenen nach dem Vorliegen von Optikusgliomen, welche ein typisches Zeichen der NF1 sind, gefragt. Bei der Frage 5.9 sollte eine Skoliose erfasst werden, die als häufigste und meist behandelte Knochenveränderung der NF1 auftritt. Die Familiarität wurde erst bei Frage 8.2 eruiert.

Plexiforme Neurofibrome wurden in diesem Fragebogen nicht erfragt, da bisher nur in zwei Veröffentlichung zur FSNF (Ars et al. 1998, Fauth et al. 2009) das Vorkommen derselben beschrieben wurde und die Differenzierung zu einfachen Neurofibromen für die Befragten sehr schwierig ist.

### Schmerzen

Im Fragenkomplex 3.0 wurden die Intensität und die Lokalisation der Schmerzen des Teilnehmers erfasst. Dazu wurde eine subjektive Schmerzskala von 0 bis 10 verwendet. Die zeitliche Begrenzung auf die letzten vierzehn Tage sollte die Beantwortung dieser Frage erleichtern. Die Schmerzen der Befragten, mit Verdacht auf FSNF, sind elementar. Denn aus den Patientenakten der Neurofibromatoseambulanz der Universitätsklinik Ulm und aus den bisherigen Veröffentlichungen (Ulu et al. 2010) geht hervor, dass Schmerzen häufig das erste Symptom dieser Erkrankung sind. Zur Kontrolle wurde die Schmerzmedikation erfragt, zum einen, über die eingenommenen Medikamente selbst und zum anderen über die Art der Medikation (Verordnung oder Selbstmedikation). Dadurch sollte überprüfbar sein, ob die Angaben zur subjektiv empfundenen Schmerzstärke realistisch sind. Auch das Alter beim ersten Schmerzauftritt wurde in der Frage 3.6 eruiert. Das Alter bei Erstmanifestation der Schmerzen könnte ein Hinweis darauf geben, wann die spinalen Tumoren oder peripheren Neurofibrome begonnen haben zu wachsen. In einem Vorgriff auf den Fragenkomplex 5.0, soll die Frage nach der Skoliose (5.9) erläutert werden.

Die Skoliose tritt laut Ruggieri bei ca. 10 % der NF1 Patienten auf (Ruggieri 1999) und stellt somit einerseits eine Möglichkeit zur Abgrenzung zwischen NF1 Patienten und FSNF Betroffenen dar. Andererseits ist dies auch eine Möglichkeit die Schmerzen und deren Ursache genauer zu eruieren, denn Skoliose ist ein häufiger Grund für Rückenschmerzen (Jandric 2012) und sollte daher als Ursache der Schmerzen der Patienten mit FSNF ausgeschlossen werden. Bei der Frage 3.2 wurde auch die Lokalisation der Schmerzen abgefragt, um eventuell einen Zusammenhang zwischen Tumorlokalisierung und Schmerzlokalisierung herstellen zu können.

### Weitere durchgeführte Untersuchungen

Die Ergebnisse der Kopfuntersuchungen, mittels bildgebender Verfahren (Fragen 4.1, 4.2 und 4.3), sollten neben einem NF1 Diagnosekriterium (Optikusgliome) auch



die Differentialdiagnose der NF2 (beidseitige Vestibularisschwannome) ausschließen.

### Zusatzsymptome

Im Abschnitt 5.0, „Nun werden wir Sie nach Symptomen der Nerven fragen“, sollten neurologische Symptome erfasst werden, die bei Betroffenen der FSNF häufig auftreten. Diese Symptome wurden anhand der Patientenakten aus der Neurofibromatoseambulanz der Universitätsklinik Ulm, den bisherigen Publikationen und anhand der veröffentlichten Fallberichte über die FSNF ausgewählt (Ars et al. 1998, Wimmer et al. 2002, Ulu et al. 2010). Erfragt wurden Gehbeschwerden, Gleichgewichtsstörungen, Sensibilitätsstörungen, Kraftminderungen und Feinmotorikdefizite. Die Intensität der Symptome konnte mit „gar nicht“, „etwas“, „mittelmäßig stark“, „ziemlich stark“ und „sehr stark“ abgestuft angegeben werden. Die Angaben der Befragten zu den Altersabschnitten (K= Kindheit (0-12 Jahre); J= Jugend (13-18 Jahre); A= Adoleszenz (frühes Erwachsenenalter 19-25 Jahre); E= Erwachsenenalter (26-64 Jahre); S= Seniorenalter (älter als 64 Jahre)) sollten zeigen, wann diese Symptome zum ersten Mal aufgetreten sind. Da der Beginn der einzelnen Symptome sicherlich nicht so detailliert erinnert werden kann, bzw. die Entstehung häufig schleichend vor sich ging, wurde, um die Beantwortung zu vereinfachen, eine grobe Gliederung der Zeit in Lebensabschnitte gewählt.

In diesen Fragenkomplex wurden auch die Frage nach Dyskalkulie und der Dyslexie einbezogen und noch nach Lernschwierigkeiten gefragt. Diese Fragen sollten die Intelligenz der Befragten, wie die Frage nach dem erlernten Beruf (1.9), weiter aus verschiedenen Blickwinkeln betrachten, um uns einen groben Eindruck von Derselben machen zu können. Diese Frage ist sinnvoll, da nach Ruggieris 1999 veröffentlichtem Paper 30- 60 % der NF1 Kinder Lernschwierigkeiten haben (Ruggieri 1999). Ebenso sollten diese verschiedenen Blickwinkel helfen die einzelnen Aussagen auf ihre Schlüssigkeit hin zu überprüfen.

### Spinale Tumoren

Beim sechsten Punkt des Fragebogens sollten nun speziell die Lage, die Ausdehnung und die eventuelle Symmetrie der Tumoren an der Wirbelsäule erfragt werden. Mit diesem Unterpunkt wollten wir es möglich machen die sporadischen Fälle von Tumoren an der Wirbelsäule und die von NF1 Patienten, von den Tumoren der FSNF

Patienten zu unterscheiden. Denn die aktuellen klinisch gebräuchlichen Kriterien der FSNF sind, laut Kaufmann, multiple spinale, meist symmetrische Tumoren (Kaufmann et al. 2001). Dazu wurde nach den untersuchten Abschnitten der Wirbelsäule im CT oder MRT (Frage 6.5) gefragt. Dies ist wichtig, denn eine unvollständige Untersuchung der Wirbelsäule sagt nichts über die komplette Verteilung der Tumoren aus. Da die Erfassung der Lage der spinalen Tumoren sehr wichtig ist, wurden zwei verschiedene Systeme gewählt, um den Befragten das Ausfüllen der Fragen zu vereinfachen. Es sollten speziell die betroffenen Wirbelkörper mit den betroffenen Nervenwurzeln in einem Schema markiert oder in einem Modellbild eingezeichnet werden (Frage 6.3 und 6.2). Durch diese vorgegebenen Schemata sollte es den Befragten einfacher fallen, die Lokalisation anzugeben.

### Operationen und Histologie

Unter dem siebten Punkt wurden die Operationen der Patienten erfasst. Davon versprachen wir uns nochmals den Schweregrad und die Einschränkungen, welche der Patient durch die Erkrankung hat, erfassen zu können. Als Letztes sollte bei diesem Unterpunkt, bei der Frage 7.5, die Histologie des entfernten Gewebeteiles angegeben werden.

Mit der Histologie sollten zum Beispiel zystische Veränderungen und Schwannomen, wie sie laut Ruggieri bei NF2 vorkommen (Ruggieri und Huson, 1999), von Neurofibromen unterschieden werden. Multiple Schwannome wären ein Hinweis auf die Differentialdiagnose Schwannomatose (MacCollin et al. 2005). Bei der Frage nach dem Ergebnis dieser histologischen Untersuchung waren Mehrfachnennungen möglich, da wahrscheinlich bei mehreren Operationen auch mehrfach Proben gewonnen wurden. Dieser Fragenkomplex gibt nochmals Auskunft über die Ausdehnung der Tumoren und den Grund der Entfernung.

### Familiarität

Beim vorletzten Fragenkomplex wurde die Familiarität der Erkrankung erfragt. Diese ist Voraussetzung für die Diagnose einer FSNF. Daher wurde nach Verwandten mit FSNF gefragt. Bei der Frage 8.2 sollten auch Familienmitglieder mit NF1 erfasst werden, da FSNF Patienten auch, wie Patienten mit NF1, eine Mutation im NF1 Gen aufweisen (Ars et al. 1998). Nach durchgeführten Mutationsanalysen (Frage 8.5) und

nach den gefundenen Mutationen wurde gefragt (Frage 8.6 und 8.7). Eine Mutation im NF1 Gen wäre bedeutsam zur Diagnosesicherung einer FSNF.

#### Freier Text

Beim letzten Fragenkomplex des Fragebogens wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben Dinge zu äußern, welche, Ihrer Meinung nach, noch wichtig zum Verständnis ihrer Erkrankung sind und bislang nicht angesprochen wurden. Die freie Frage 9.0 sollte im Fragebogen ein Zusatz sein, welcher zeigen sollte, wie genau es gelungen ist, alle Symptome der Patienten mit vermuteter FSNF zu erfassen.

Der Fragebogen war auf eine Dauer von 25 min Ausfüllzeit konzipiert und ist im Anhang beigefügt.

### **2.8 Auswertung der Fragebogen-Daten**

Bei der Auswertung der Daten wurde ausschließlich auf die erhobenen Daten aus den Fragebögen zurückgegriffen. Die von einigen Patienten bereits vorhandenen bzw. freiwillig von den angeschriebenen Patienten zur Verfügung gestellten Patientenakten wurden nicht mit ausgewertet. Nur bei den Fallberichten wurden Patientenakten, zusätzliche Untersuchungen und Befragungen der einzelnen Teilnehmer, nach deren schriftlicher Einwilligung, mit eingearbeitet. Aus Gründen der Lesbarkeit und Anonymität wird im Ergebnisteil und in der Diskussion neben der männlichen nicht auch die weibliche Bezeichnung aufgeführt. Gemeint sind jedoch in allen Fällen Frauen und/ oder Männer.

### **2.9 Formeln zur Auswertung**

In den Abbildungen und zu den Berechnungen wurden direkt die hinterlegten Formeln aus Microsoft Excel 2003 verwendet. Dies sind die verwendeten Formeln zu Mittelwert, Varianz, Standardabweichung, Korrelationskoeffizient nach Pearson, Anlegen einer Trendlinie mit Gleichung und t- Test mit zweiseitiger Fragestellung, dabei wurde 0,05 als Signifikanzniveau festgelegt.

Hier werden die, zu den Berechnungen verwendeten, Formeln dargestellt.

Diese Abkürzungen werden im Folgenden verwendet.

n: Anzahl der Werte

$x_i$ : Stichprobenwert

$\alpha$ : Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau)

$\mu$  : Mittelwert der Gesamtheit unter der Annahme einer Normalverteilung

$\sigma$ : Standardabweichung des Stichprobenmittelwertes

Mittelwert  $\bar{x}$ : Der arithmetische Mittelwert ist der „Schwerpunkt der Daten.“

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 81-83})$$

Standardabweichung  $s$ : „Die Standardabweichung ist die Wurzel aus der Varianz.“

Diese verdeutlicht „die mittlere Abweichung vom Mittelwert.“

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2} \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 96-100})$$

Varianz  $s^2$ : „Die Varianz ist ein Maß für die Streuung,“ dadurch wird die „quadratische Abweichung der Stichprobenwerte vom Mittelwert quantifiziert.“

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2 \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 96-100})$$

Korrelationskoeffizient nach Pearson  $r$ : Mit diesem Koeffizienten wird ein linearer Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen ausgedrückt.

Für eine lineare Abhängigkeit beider Merkmale wird die Kovarianz ( $s_{xy}$ ) als Maß verwendet.

$$s_{xy} = \frac{1}{n-1} \cdot \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}) \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 112-120})$$

Diese Kovarianz wird „normiert mit den Varianzen der einzelnen Merkmale“ und man „erhält den Korrelationskoeffizienten.“

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y} \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 112-120})$$

Dieser Korrelationskoeffizient ist „dimensionslos“ und kann „Werte zwischen -1 und +1 annehmen.“

$$-1 \leq r \leq +1$$

(Oestreich und Romberg, 2009, S. 112-120)

Besteht „kein linearer Zusammenhang“ zwischen den Merkmalen ergibt sich ein „Wert nahe der 0.“ (Oestreich und Romberg, S. 112-120)

Anlegen einer Trendlinie: Dies wird über die lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei soll die „Geradengleichung möglichst nah an allen Werten anliegen.“ Es wird eine Gerade mit der Form  $y = a \cdot x + b$  gesucht.

Folgendes gilt:

$$a = r \cdot \frac{s_y}{s_x} = \frac{s_{xy}}{s_x^2} \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 124-128})$$

$$b = \bar{y} - a\bar{x} \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 124-128})$$

t- Test mit zweiseitiger Fragestellung: Man verwendet diesen Test beim Vorhandensein einer nominalen Variable und einer gemessenen Variable. Die 0 Hypothese sagt aus dass beide Messungen für jedes nominale Merkmal gleich sind. Das Signifikanzniveau/ die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Es soll hier die Fragestellung aus dem Ergebnisteil erläutert werden (3.10.3).

$H_0$ : Die mittlere Schmerzstärke ohne Skoliose ist gleich der mittleren Schmerzstärke mit Skoliose.

$H_1$ : Die mittlere Schmerzstärke ohne Skoliose ist nicht gleich der mittleren Schmerzstärke mit Skoliose.

Das 95 % Intervall wird einer T- Tabelle entnommen (Oestreich und Romberg, 2009, S.320).

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{\sigma} \cdot \sqrt{n} \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 259-263})$$

$\sigma$  als die Standardabweichung des Stichprobenmittelwertes ist genauer definiert als

$$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}. \quad (\text{Oestreich und Romberg, 2009, S. 259-263})$$

In diesem Fall kann  $H_0$  nicht abgelehnt werden, somit ist das Ergebnis nicht signifikant.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse zum Rücklauf der Anschreiben**

Tabelle 2:

Die Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Personen, Praxen, Institute und Kliniken, an welche das Anschreiben zum Projekt der Familiären Spinalen Neurofibromatose versendet wurde und den jeweiligen Rücklauf der Anschreiben.

<b>Angeschriebene Patienten/ Praxen/ Kliniken</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Pos. Antwort</b>	<b>Neg./ keine Antwort</b>
Patienten aus der Humangenetikambulanz der Universitätsklinik Ulm	25	17	8 (32 %)
Humangenetische Kliniken/ Praxen deutschlandweit	132	1	131 (99,2 %)
Neurochirurgische Kliniken deutschlandweit	34	2	32 (94,1 %)
Interessenten von der Internetseite	0	0	0

Über die Homepage hat sich kein Interessent gemeldet und über das Anschreiben von den insgesamt 166 Humangenetikern und Neurochirurgen konnten nur drei neue Patienten gefunden werden. Dabei erhielten wir zusätzlich zwölf Schreiben, welche darüber informierten, dass Patienten mit den beschriebenen Symptomen nicht bekannt seien (zwei Neurochirurgen, drei Humangenetiker).

#### **3.2 Abschätzung und Errechnung der Inzidenz der FSNF**

Die Inzidenz von NF1 liegt bei 1:2500 bis 1:3000 (Ferner, Huson 2012). In der NF-Ambulanz der Universitätsklinik Ulm wurden bis 2005 747 Patienten aus ganz Deutschland betreut. Aus diesen 747 Patienten konnten wir 18 nach den Arztbriefen auswählen, welche eventuell an einer FSNF erkrankt sind. Wenn die Inzidenz der NF1 bei 1: 3000 liegt und die Rekrutierung der FSNF Kollektive der von der NF1 entspricht, liegt die Inzidenz der FSNF bei 1: 103.790. Dies ist sehr niedrig und ist vergleichbar mit den Häufigkeiten von der NF2 (1: 25.000- 87.410) (Evans 2009) oder der Schwannomatose (1: 1.700.000) (MacCollin 2005).

#### **3.3 Beantwortung des Fragebogens**

Zwanzig Fragebögen wurden von Dezember 2011 bis Januar 2013 versandt, davon erhielten wir siebzehn ausgefüllt zurück. Der Zeitraum zwischen Absenden des Fragebogens und seiner Rücksendung an die AG- Kaufmann betrug ca. 21 Tage. Da nicht an jedem Tag die eingegangenen Bögen erfasst wurden und der Postweg von unterschiedli-

cher Länge war, kann diese Zahl nur als Näherung für die Verweildauer des Fragebogens beim Befragten verwendet werden. Wenn der Befragte, nach Rücksendung der schriftlichen Einwilligung, den Fragebogen nicht innerhalb ca. drei Wochen an die AG-Kaufmann zurückgeschickt hatte, versendeten wir ein Erinnerungsschreiben. Dies war bei sieben Personen der Fall. Auf dieses Erinnerungsschreiben reagierten alle mit Rücksendung des Fragebogens an die AG- Kaufmann.

In der folgenden Auswertung werden die von uns erhaltenen siebzehn Fragebögen aus der deutschlandweiten Studie im Zeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 herangezogen.

### Beantwortung der Fragen

Jeder Fragebogen beinhaltete 59 Fragen. Dies ergibt bei siebzehn ausgefüllten Fragebögen insgesamt 1003 Fragen.

Bei der Berechnung der beantworteten Fragen wurden die Fragen, welche aufgrund einer Vorangegangenen nicht beantwortet wurden zu den Beantworteten gezählt. Anhand der Fragen 3.1 „Hatten sie in den letzten 14 Tagen Schmerzen?“ und 3.2 „Wo hatten sie in den letzten 14 Tagen Schmerzen?“ soll dies kurz verdeutlicht werden. Wenn ein Befragter die Frage 3.1. mit „0“ (das heißt „keine Schmerzen“) beantwortete und im Folgenden die Frage 3.2 unbeantwortet ließ, wurde die Frage 3.2 trotzdem als beantwortet gewertet. Außerdem wurde die Frage 9.0 nicht mit in die Beantwortungsquote eingerechnet, da die Befragten nicht direkt aufgefordert wurden die Frage zu beantworten. Durch diese Nichteinbeziehung verbleiben 986 Fragen. Von diesen wurden von den Patienten durchschnittlich 92,6 % beantwortet, 73/986 Fragen blieben unbeantwortet.

### Vereinfachung durch Bilder

Bei zwei Fragen sollte der Betroffene in vorgegebene Bilder Tumoren einzeichnen, bei Frage 2.11 die peripheren Neurofibrome/ Schwannome und bei Frage 6.2 die spinalen Raumforderungen. Die Eintragungen, die als Vereinfachung gedacht waren, wurden durch weitere Fragen kontrolliert, wobei sich Diskrepanzen zwischen den Antworten zeigten. Bei der Frage nach den peripheren Neurofibromen (2.11) machten 83,4 % (14/17) Markierungen in die vorgegebene Abbildung, 3/17 jedoch nicht. Zwei dieser drei gaben bei den Fragen 2.7 („Hat ein Arzt bei Ihnen Neurofibrome auf oder unter der Haut gefunden?“) und 2.8 („Hat ein Arzt bei Ihnen periphere Schwannome gefunden?“)

an keine Neurofibrome oder Schwannome aufzuweisen, bzw. nicht zu wissen, ob sie diese Veränderungen haben. Daraus kann geschlossen werden, dass die Abbildung verständlich war und weitgehend richtig interpretiert wurde.

Bei der Frage 6.2 zeichneten 52,9 % (9/17) der Befragten spinalen Raumforderungen in die vorgegebene Zeichnung ein. Im Gegensatz dazu gaben zwölf der Befragten (70,6 %), bei Frage 6.3, an spinale Tumoren aufzuweisen und nannten auch deren Lokalisation. Umgekehrt zeichneten von den fünf Personen, welche bei der Frage 6.3 keine Angaben machten, drei ihrer spinalen Raumforderungen in die Abbildung bei Frage 6.2 ein. Die Frage 6.2 (52,9 % Beantwortung) wurde somit nicht gut angenommen. In der Tabelle von Frage 6.3 (Es sollte die genaue Lokalisation der spinalen Raumforderungen angegeben werden) hingegen wurden von 70,6 % der Befragten spinale Tumoren angegeben.

#### Am wenigsten beantwortete Fragen

Zu den Fragen, welche am wenigsten beantwortet wurden gehören die Fragen 7.6 und 8.3. Die Frage 7.6, die nach dem histologischen Ergebnis einer Gewebeprobe fragte, „Wenn keine der obigen Bezeichnungen zutrifft können Sie eventuell die korrekte Bezeichnung dem Arztbrief entnehmen?“ wurde von keinem der siebzehn Befragten beantwortet.

Die Frage nach der Familiarität (Frage 8.3 „Bitte geben Sie nun die Angehörigen an, bei welchen Sie selbst eine spinale Neurofibromatose oder eine Neurofibromatose Typ 1 vermuten. (Bitte nur das Beziehungsverhältnis angeben, z.B. Tochter)“) wurde lediglich von 11,8 % (2/17) der Befragten beantwortet.

#### Fragenkomplex 5.0 (Abfrage von Symptomen der Nerven in tabellarischer Form)

Insgesamt wurden in dieser Tabelle des Fragekomplexes sieben Mal keine Angaben zum erfragten Symptom gemacht, es wurden aber acht verschiedene Symptome in den siebzehn Fragebögen erfragt d.h. insgesamt 136 Symptome, somit wurden 5,2 % (7/136) dieses Fragenkomplexes nicht beantwortet.

Zusätzlich wurde in dieser Tabelle nach dem Alter des Patienten beim Auftreten der Symptome gefragt.

Insgesamt fünfzehn Mal bei sechs Befragten wurde kein Altersabschnitt angegeben und zweimal wurde das genaue Alter bei Symptomauftritt angegeben und nicht der Altersabschnitt.



### Zusätzliche Angaben

29 % der Befragten gaben bei Frage 9.0 noch zusätzliche Symptome und Auffälligkeiten ihres Krankheitsverlaufes an. Diese Zusatzinformationen beinhalteten: Genaue Lokalisationen von Neurofibromen; Angaben von Schmerzen bis in den Kopf und in die Augen; die Anmerkung von Konzentrationsschwäche (zwei Nennungen); die Zusatzdiagnose einer Polyneuropathie; die Vermutung, dass die Gliedmaßen schneller taub werden als bei anderen; die Vermutung des stressassoziierten Wachstums der Neurofibrome und schwankenden Temperaturempfindungen an verschiedenen Körperstellen.

An 25 Stellen der verschiedenen Fragen und von den verschiedenen Befragten wurden sogar Zusätze in Form von Zeichnungen und Abbildungen angegeben. Diese Zusätze sind in die Auswertung mit eingegangen.

### **3.4 Beantwortung der einzelnen Fragen-(komplexe)**

Innerhalb des Methodikteils wurde erläutert warum und zu welchem Zeitpunkt im Fragebogen welche Frage gestellt wurde. Daher soll an dieser Stelle von einer Wiederholung abgesehen werden. In diesem Teil wird begründet, warum bestimmte Daten ausgewertet wurden. Anfangs soll in Tabelle 3 eine Übersicht über die im Fragebogen angegebene Klinik der befragten Population gegeben werden.

Tabelle 3: Zusammenschau der erhobenen Daten, der von uns erfassten Patienten mit vermuteter Familiärer Spinaler Neurofibromatose.

Legende: FB Nr.=Fragebogennummer; W=weiblich; M=männlich; J= ja; N= nein; NF=periphere Neurofibrome; NA=nicht angegeben; Molekulargenetische Untersuchung: 1=Untersuchung erfolgt aber Ergebnis unbekannt; 2=keine Untersuchung; 3=fragliche Untersuchung; 4=Untersuchung aber nichts gefunden; 5=Mutation im NF1 Gen nicht näher bezeichnet; FSNF=Familiäre Spinale Neurofibromatose; SNF=Spinale Neurofibromatose; NF1= Neurofibromatose 1; A=Adenin; C=Cytosin

FB Nr.	Geschlecht	Alter bei Beginn der Symptome	Alter bei Befragung	Familien-geschichte für spinale Tumoren	Café au lait Flecken	N F	Axilläres Freckling	Lisch-Knötchen	Sko-liose	Anzahl der betroffenen Nerven-wurzeln	Sym-metrie der spi-nalen Tumo-ren	Sym-ptome der spina-len Tu-moren	Molekular-genetische Un-tersuchungen
Patienten mit vermuteter FSNF													
6	W	35	43	J	N	J	N	J	J	20	J	J	Missensemuta-tion Leucin 2067 Prolin
7	W	NA	24	J	N	N	J	N	N	34	J	N	1
8	M	29	43	J	J	J	NA	NA	N	30	J	J	Exon 27b NF1 Gen mit Argi-nin-Typtophan
9	M	30	61	J	N	J	N	N	N	9	N	J	3
11	M	NA	47	J	N	N	N	J	N	30	J	J	2
15	W	20	41	J	J	J	N	J	N	56	J	J	1
Patienten mit vermuteter SNF													
1	M		26	N	N	N	N	N	N	NA	NA	J	3
2	M	40	54	N	J	J	N	N	NA	58	J	J	2
3	W	43	53	N	J	J	N	N	J	50	J	J	3
4	W		68	J	NA	N	N	NA	N	NA	NA	J	5
5	M	NA	53	N	J	J	NA	N	N	58	J	J	1
10	W	63	78	N	J	J	N	NA	NA	2	N	J	Exon 27b Muta-tion 4771 A>C
12	W	24	51	N	N	J	N	N	NA	14	N	J	4
14	W	Kindes-alter	49	N	N	N	N	N	N	15	NA	J	4
16	W	NA	48	J	NA	N	N	N	N	24	J	J	1
17	M	36	36	N	N	N	N	N	N	38	J	J	2
Patienten mit vermuteter NF1													
13	W	50	71	J	J	J	J	J	J	1	N	J	5

### 3.5 Struktur der Teilnehmer

Um darzustellen wie sich die befragte Population zusammensetzt und um eventuelle Auffälligkeiten herauszuarbeiten, sollen im Folgenden die Geschlechterverteilung, die Altersstruktur und die Kombination aus beidem dargestellt werden.

#### 3.5.1 Geschlechterverteilung der Teilnehmer

Es beteiligten sich insgesamt 17 Personen an der Befragung. Davon waren 58,8 % (10/17) Frauen und 41,2 % (7/17) Männer. Folglich zeigt sich keine Bevorzugung eines Geschlechts.

#### 3.5.2 Altersverteilung der Teilnehmer

Die Altersstruktur der Teilnehmer ist in Abbildung 3 dargestellt.

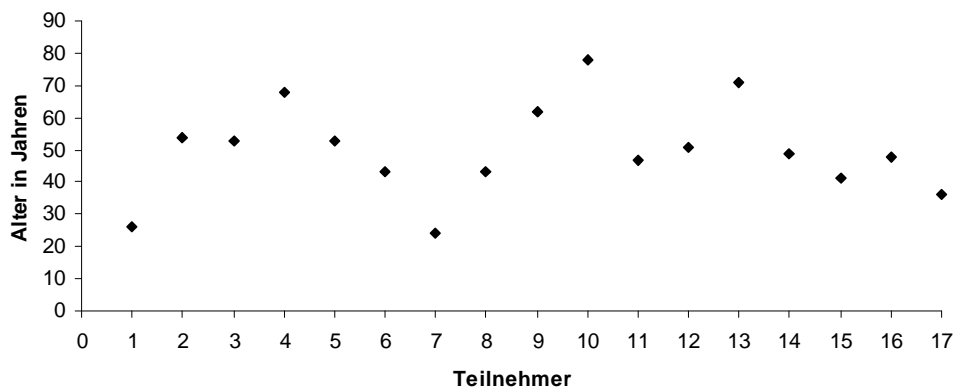


Abb. 3: Altersverteilung der Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 (Teilnehmer 1-17).

Es wurden keine Patienten unter 18 Jahren befragt, um nicht NF1 Patienten, mit noch nicht entwickelter NF1 Symptomatik, zu erfassen. Das Höchstalter unter den Befragten lag bei 78 Jahren und das Mindestalter bei 24 Jahren.

#### 3.5.3 Mittleres Alter der Teilnehmer nach Geschlecht geordnet

Das mittlere Alter der Teilnehmer zum Befragungszeitpunkt wird, nach Geschlechtern getrennt, in Abbildung 4 dargestellt.

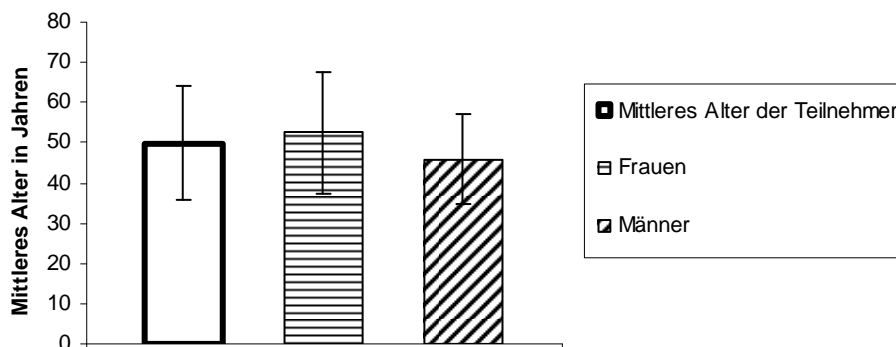


Abb. 4: Die Balken mit den verschiedenen Schraffierungen repräsentieren das mittlere Alter der Teilnehmer nach Geschlechtern geordnet und das Alter der Gesamtheit der Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Das mittlere Alter wird mit Standardabweichung dargestellt.

Das mittlere Alter der Teilnehmer beträgt 49,8 Jahre. Bei den befragten Männern sind es 45,9 Jahre, bei den Frauen 52,6 Jahre. Es fällt auf, dass die Mehrzahl der Befragten älter als 40 Jahre ist (82,4 %; 14/17).

### 3.6 Diagnosestellung

In dem Fragebogen wurden die Gebietsbezeichnungen der Fachärzte, welche die Diagnose stellten erfasst, ebenso das Alter der Patienten, als die Diagnose gestellt wurde, und die anderen Diagnosen, unter denen die Teilnehmer vor der Diagnosestellung einer FSNF behandelt wurden.

#### 3.6.1 Diagnosesteller bei den einzelnen Patienten

Es wurde erfragt wer die Diagnose einer FSNF bei den Befragten gestellt hat. Meist stellten Neurochirurgen und Humangenetiker die Diagnose. Die beiden Gruppen unterschieden sich auffällig in der Veranlassung von molekulargenetischen Untersuchungen. Humangenetiker als Erstdiagnostiker veranlassen öfter molekulargenetischen Untersuchungen und diagnostizieren so häufiger Patienten mit bestimmten *NF1* Mutationen. Auf die, im Fragebogen, weiter aufgeführten möglichen Diagnosesteller (Hausarzt, Hautarzt, andere) entfielen keine Nennungen.

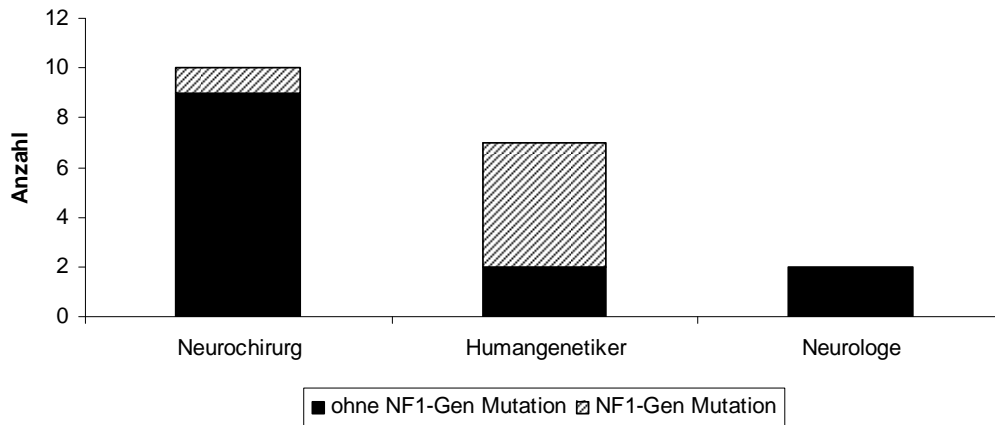


Abb. 5: Dargestellt sind die Ärztegruppen, welche die Diagnose einer Familiären Spinalen Neurofibromatose, bei den Teilnehmern aus der deutschlandweiten Studie mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013, gestellt haben. Schraffiert dargestellt sind die Befragten mit gesicherte Neurofibromatose 1 Gen (NF1-Gen) Mutation und schwarz dargestellt diejenigen, welche keine gesicherte Neurofibromatose 1 Gen Mutation aufweisen. Mehrfachnennungen waren möglich.

### 3.6.2 Alter bei Diagnosestellung

Die Teilnehmer, aus der deutschlandweiten Studie mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013, wurden nach dem Alter bei der Diagnosestellung gefragt. Die Abbildung 6 zeigt wie variabel das Alter bei Diagnosestellung ist. Das Mindestalter war acht Jahre (Patient Nr. 1) und das Höchstalter 73 Jahre (Patient Nr. 10). Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung beträgt 39,2 Jahre. Im Altersabschnitt von 31-40 Jahren wurde die Diagnose am häufigsten gestellt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Die Anzahl der Diagnosestellungen einer Familiären Spinalen Neurofibromatose in den aufgeteilten Altersabschnitten bei den Teilnehmern aus der deutschlandweiten Studie mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013.

Zeitraum	0-10 Jahre	11-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	41-50 Jahre	51-60 Jahre	61-70 Jahre	71-80 Jahre
Anzahl der Diagnosestellungen	1	0	4	5	3	1	0	2

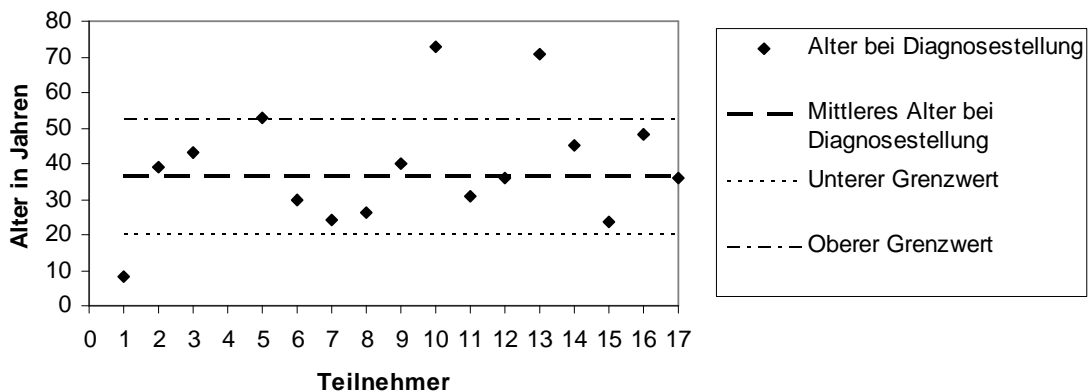


Abb. 6: Das Alter bei der Diagnosestellung einer Familiären Spinalen Neurofibromatose wurde für die Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 aufgetragen. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung (kräftige gestrichelte Linie), der obere Grenzwert und der untere Grenzwert der Standardabweichung (feine gestrichelte Linien) sind dargestellt.

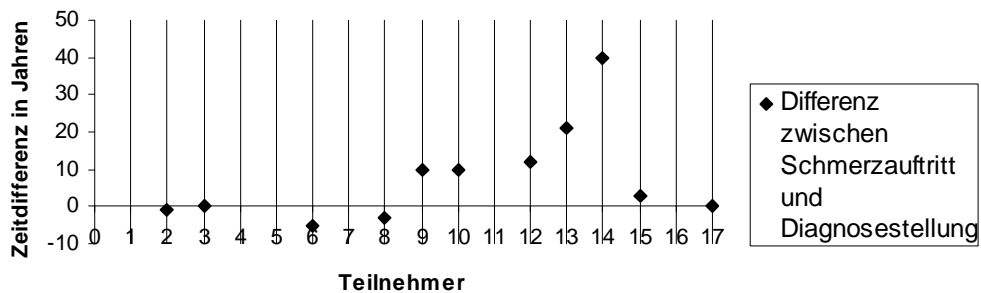


Abb. 7: Für jeden Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 ist aufgetragen, wie groß die Zeitdifferenz zwischen dem ersten Schmerzauftritt und Diagnosestellung einer Familiären Spinalen Neurofibromatose war. Negative Zeitdifferenzen bedeuten, dass die Diagnosestellung erfolgte bevor der erste Schmerz aufgetreten ist.

Das Alter bei der Diagnosestellung wurde mit dem Alter bei dem ersten Schmerzauftritt verglichen. Bei 3/17 (17,6 %) der Befragten wurde die Diagnose einer FSNF vor Beginn der ersten Schmerzen gestellt. Die Zeitdifferenz zwischen erstem Schmerzauftritt und Diagnosestellung variiert von -5 Jahren (Diagnosestellung 5 Jahre vor dem ersten Schmerzauftritt) und +40 Jahren (Diagnosestellung 40 Jahre nach dem Schmerzbeginn). Durchschnittlich ergab sich eine Zeitdifferenz von ca. 9,5 Jahren ( $|105|/11$ ).

### 3.6.3 Beschwerdenbehandlung unter anderen Diagnosen

Es wurde gefragt, ob die Beschwerden der Teilnehmer vor der Diagnosestellung einer FSNF unter anderen Diagnosen behandelt wurden. Dies war bei 35,3 % (6/17) der Teilnehmer der Fall. Als andere Diagnosen wurden genannt: Rückenschmerzen (zwei Nennungen); Bandscheibenprolaps (drei Nennungen); Verdacht auf Nieren- und Blasenprobleme (eine Nennung); Hypothyreose und Hypertonie (eine Nennung); Unklar (eine Nennung).

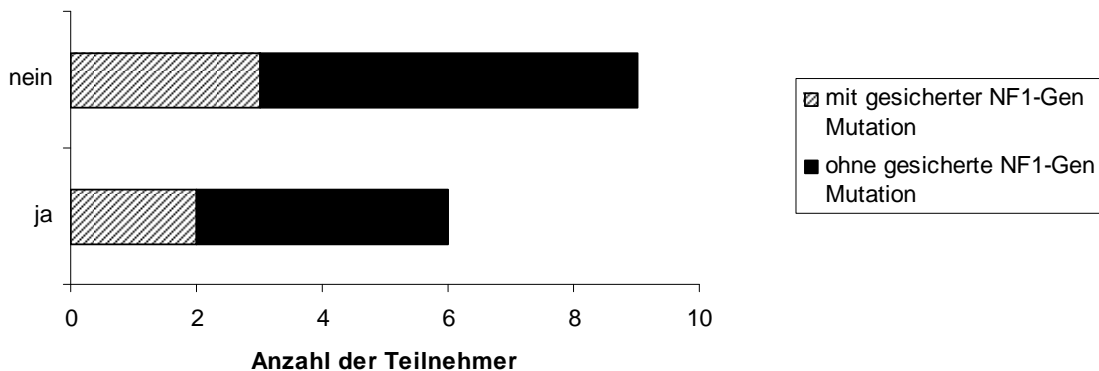


Abb. 8: Die Behandlung unter anderen Diagnosen, außer der Familiären Spinalen Neurofibromatose, wurde bei den Teilnehmern aus der deutschlandweiten Studie mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 eruiert. Der schraffierte Teil repräsentiert die Teilnehmer mit gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1- Gen) Mutation und der Schwarze diejenigen, welche keine gesicherte Neurofibromatose 1 Gen Mutation aufweisen.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der gesicherten *NF1* Mutation nicht. Unter den Teilnehmern, welche nicht unter anderen Diagnosen behandelt wurden, hatten 33,3 % (3/9) eine gesicherte *NF1* Mutation. Unter den Teilnehmern, welche unter anderen Diagnosen behandelt wurden, hatten ebenfalls 33,3 % (2/6) eine gesicherte *NF1* Mutation.

### 3.7 Zeichen einer Neurofibromatose Typ 1

Es wurde nach häufigen Zeichen einer NF1 gefragt, um Patienten mit dieser Erkrankung, als wichtige Differentialdiagnose, ausschließen zu können. Erfragt wurden die Anzahl der peripheren Neurofibrome (Abb. 9), die Anzahl der CALF (Abb. 10), das Vorhandensein von Freckling und das Vorhandensein von Lisch-Knötchen (Abb. 11). Zusätzlich wurde nach dem Auftreten peripherer Schwannome (Abb. 12) und nach der Schmerzhaftigkeit von den peripheren Neurofibromen und den peripheren Schwanno-

men (Abb. 14) gefragt. Auch das Vorhandensein einer Skoliose wurde erfragt (Abb. 13).

### Periphere Neurofibrome

Auf die Frage, ob ein Arzt periphere Neurofibrome bei den Befragten festgestellt hat, machten 4/17 (23,5 %) der Befragten keine Angaben. Von den Verbleibenden gaben 23,1 % (3/13) an keine peripheren Neurofibrome aufzuweisen (Abb. 9). Auf die Frage nach der Anzahl der Neurofibrome, gab die Mehrheit der Patienten mit peripheren Neurofibromen die Anzahl 1-5 (7/13; 83,9 %) an.

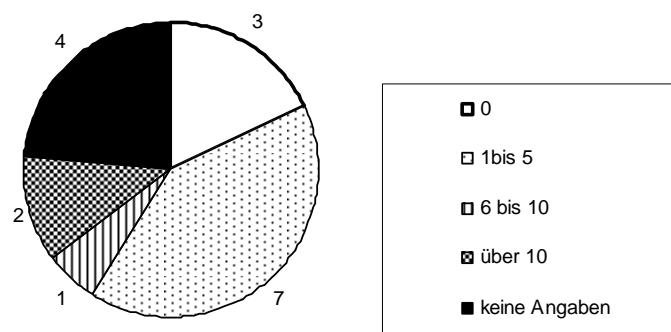


Abb. 9: Neurofibromanzahl pro Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Anzahl der peripheren Neurofibrome wurde bei den einzelnen Teilnehmern in Gruppen von 0; 1-5; 6-10 und >10 Neurofibromen zusammengefasst.

Die beiden Patienten mit über 10 Neurofibromen werden in den folgenden Diagrammen mit einer Raute (  $\diamond$  ) und einem Dreieck (  $\Delta$  ) gekennzeichnet.

### Café-au-lait Flecken

Das Vorhandensein und die Anzahl der CALF wurden erfragt und sind in Abbildung 10 dargestellt. 29,4 % (5/17) der Teilnehmer machten diesbezüglich keine Angaben.



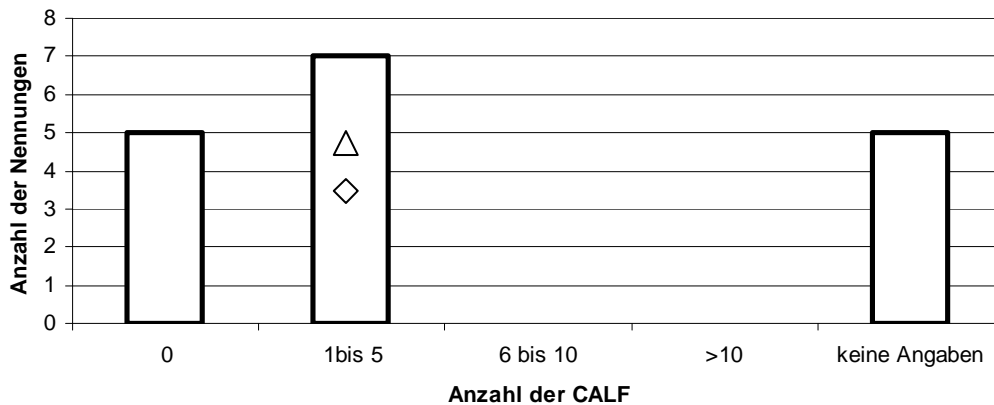


Abb. 10: Anzahl der Café-au-lait-Flecken (CALF) bei den einzelnen Teilnehmern aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Anzahl wurde in Gruppen von 0; 1-5; 6-10 und >10 (über 10) Café-au-lait Flecken zusammengefasst.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 Neurofibromen.

In der von uns befragten Population gibt keiner der Befragten mehr als sechs CALF an.

#### Freckling

Von 64,7 % (11/17) der Teilnehmer ( $\Delta$  eingeschlossen) wurde angegeben, dass sie kein Freckling aufweisen. 17,6 % (3/17) der Teilnehmer ( $\diamond$  eingeschlossen) weisen Freckling auf. Die übrigen 3/17 (17,6 %) gaben an, dass sie nicht wüssten ob sie Freckling haben.

#### Lisch- Knötchen

Es wurde erfragt, ob ein Augenarzt bei den Teilnehmern Lisch- Knötchen gefunden hat. 58,8 % (10/17) der Befragten gaben an keine Lisch- Knötchen zu haben. 3/17 der Befragten konnten dazu keine Angaben machen. Nur 23,5 % (4/17) der Befragten gaben an Lisch- Knötchen aufzuweisen. Dabei fällt auf, dass nur Teilnehmern ohne *NFI* Mutation angaben keine Lisch- Knötchen zu haben und die Patienten mit *NFI* Mutation Lisch-Knötchen angaben oder nicht wussten ob sie welche aufweisen.

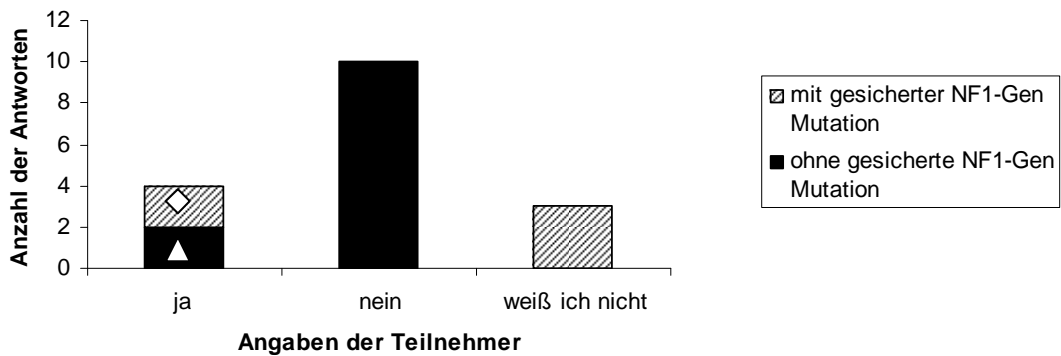


Abb. 11: Auftreten von Lisch-Knötchen bei den Teilnehmern aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Der schraffierte Teil repräsentiert die Anzahl der Teilnehmer mit gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1-Gen) Mutation und der schwarze Teil diejenigen, welche keine gesicherte Neurofibromatose 1 Gen Mutation aufweisen. „Weiß ich nicht“ stellt einen Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen dar.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

### Periphere Schwannome

Auf die Frage, ob ein Arzt bei dem Teilnehmer periphere Schwannome gefunden hat gaben 2/17 (11.8 %) an periphere Schwannome aufzuweisen (Abb. 12). Als Anzahl wurden beide Male 1-5 periphere Schwannome genannt. 35,3 % (6/17) der Teilnehmer gaben an keine peripheren Schwannome aufzuweisen.

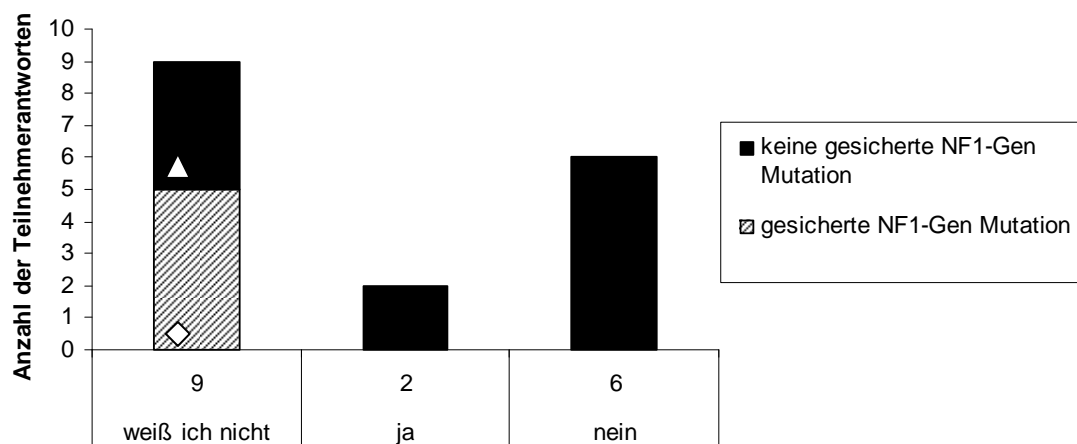


Abb. 12: Periphere Schwannome der Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Der schraffierte Teil repräsentiert die Teilnehmer mit gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1- Gen) Mutation und der schwarze Teil der Balken diejenigen, welche keine gesicherte Neurofibromatose 1 Gen Mutation aufweisen. „Weiß ich nicht“ stellt eine Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen dar.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

### Vorhandensein von Skoliose

Es wurde das Vorhandensein einer Skoliose erfragt (Abb. 13). 17,6 % (3/17) der Befragten gaben an eine Skoliose zu haben. Dieses Vorhandensein einer Skoliose wird für die spätere Darstellung der Schmerzen der Teilnehmer von Bedeutung sein.

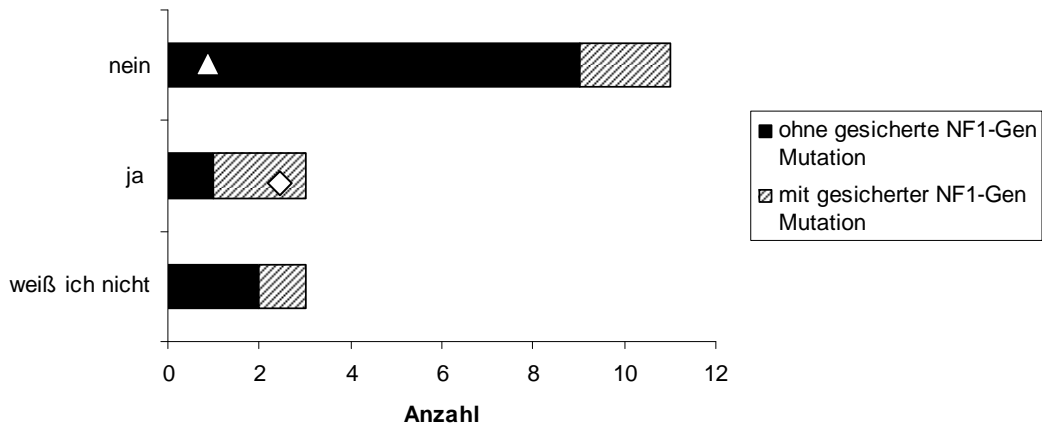


Abb. 13: Vorhandensein von Skoliose bei Teilnehmern aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Der schwarze Teil repräsentiert die Teilnehmer, welche keine gesicherte Neurofibromatose 1 Gen (NF1- Gen) Mutation aufweisen der schraffierte Teil repräsentiert die Teilnehmer mit gesicherte Neurofibromatose 1 Gen Mutation. „Weiß ich nicht“ stellt eine Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen dar. ◇ = Patient Nr. 13, ▲ = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

### **3.7.1 Schmerzhaftigkeit der peripheren Neurofibrome und der peripheren Schwannome**

Es wurde erfragt ob die peripheren Neurofibrome oder die Schwannome schmerzhaft sind. Dabei wurde nach Schmerzhaftigkeit mit und ohne Druck gefragt.

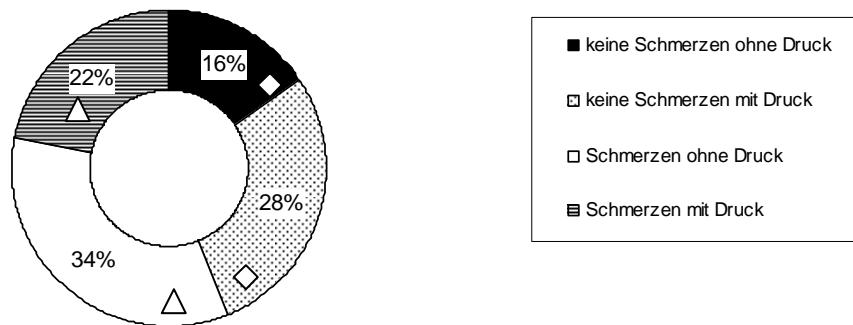


Abb. 14: Schmerzhaftigkeit der peripheren Neurofibrome und Schwannome der Teilnehmer mit Familiären Spinalen Neurofibromatose aus der deutschlandweiten Studie mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Zahlen in dem Kreisdiagramm zeigen die Prozentsätze der jeweiligen Antwortmöglichkeiten an. Schwarz: keine Schmerzen ohne Druck; Gepunktet: keine Schmerzen mit Druck; Weiß: Schmerzen ohne Druck; Gestreift: Schmerzen mit Druck.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\triangle$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

Insgesamt geben 56 % der Befragten an, dass ihre peripheren Neurofibrome oder Schwannome schmerzhaft sind, bei 34 % der Befragten sind die peripheren Neurofibrome sogar ohne Druck schmerzhaft.

### 3.8 Mutation und Familiarität

Die SNF und die FSNF unterscheiden sich durch die Familiarität. 41,2 % (7/17) der Befragten gaben an einen Verwandten mit, ihnen bekannter, FSNF zu haben (Abb. 14). Dabei waren alle der Angegebenen erstgradige Verwandte. Diese Angehörigen der Befragten wurden von uns in zwei Untergruppen eingeteilt, eine Gruppe mit bekannter *NF1* Mutation 3/7 (42,9 %) und eine Gruppe ohne *NF1* Mutation 4/7 (57,1 %). In Opposition dazu gaben 8/17 (47%) an keinen Verwandten mit FSNF zu kennen. 2/17 der Befragten wussten es nicht.

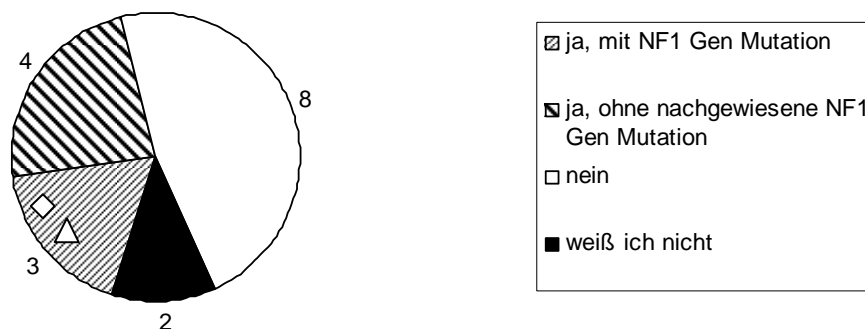


Abb. 15: Mögliche Verwandte mit Familiärer Spinaler Neurofibromatose (FSNF) der Teilnehmer aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Zahlen am Rande des Kreisdiagramms geben die Anzahl der Nennungen der Teilnehmer an. Die Schraffierungen sollen die verschiedenen Teilnehmer folgendermaßen voneinander trennen: Befragter hat Verwandte mit FSNF und bekannter Neurofibromatose 1 Gen (NF1 Gen) Mutation (dünn schräg schraffiert); Befragter hat Verwandten mit FSNF ohne nachgewiesene NF1 Gen Mutation (dick schräg schraffiert); Befragter hat keinen Verwandten mit FSNF (weiß); Befragter weiß nicht ob er einen Verwandten mit FSNF hat (schwarz).  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

41,2 % (7/17) der Befragten haben vermutlich eine FSNF. Bei den anderen 58,8 % (10/17) muss, obwohl man nicht ausschließen kann, dass sie Verwandte mit FSNF haben, eine SNF angenommen werden.

Interessant ist, dass bei 4/7 (57,1 %) Patienten mit zu vermutender FSNF, trotz bekannter Familiarität, keine kausale Mutation bekannt ist. Bei  $\frac{3}{4}$  (75 %) dieser Patienten mit FSNF wurde die Mutationsanalyse durchgeführt, aber das Ergebnis ist den Teilnehmern unbekannt, bei  $\frac{1}{4}$  (25 %) wurde bislang keine Mutationsanalyse durchgeführt.

Alle Teilnehmer wurden nach den gefundenen Mutationen in molekulargenetischen Untersuchungen gefragt. Dabei gaben 29,4 % (5/17) der Teilnehmer an eine gesicherte NF1 Gen Mutation aufzuweisen, drei von ihnen konnten die genaue *NF1* Mutation angeben (Missense- Mutation Leu 2067 Pro; Exon 27b ARG-TRP; Exon 27b 4771 A>C). Bei 11,8 % (2/17) der Befragten wurde nach einer Mutation gesucht, aber keine gefunden.

Es wurde nach dem Vorhandensein einer Mutation im NF1 oder NF2 Gen gefragt. Da keiner der Befragten eine Mutation im NF2 Gen aufweist sind hier ausschließlich die Untersuchungen und gefundenen Mutationen im NF1 Gen aufgeführt.

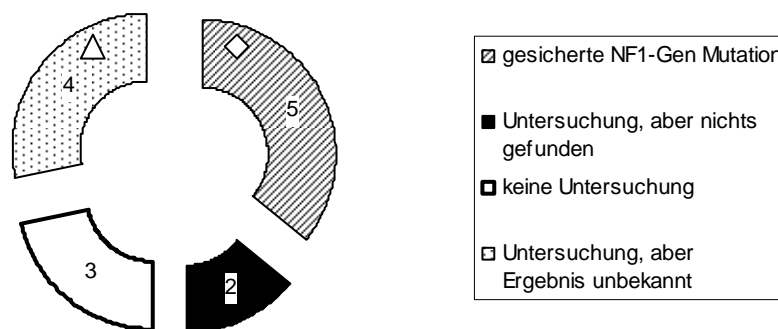


Abb. 16: Häufigkeit der charakterisierten Neurofibromatose 1 Gen (NF1 Gen) Mutationen der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Zahlen in dem Kreisdiagramm stellen die Anzahl der Nennungen der Teilnehmer dar. Die verschiedenen Schraffierungen sollen die Trennung verdeutlichen zwischen: Teilnehmer mit gesicherter NF 1 Gen Mutation (schräg schraffiert); Teilnehmer mit molekulargenetischer Untersuchung, aber ohne Ergebnis (schwarz); Teilnehmer mit molekulargenetischer Untersuchung aber ihnen unbekanntes Ergebnis (gepunktet); Teilnehmer ohne molekulargenetische Untersuchung (weiß).  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

29,4 % (5/17) der Teilnehmer gaben an, dass eine *NF1* Mutation in einer molekulargenetischen Untersuchung gefunden wurde, bei 2/17 (11,8 %) jedoch nicht. Bei 3/17 (17,6 %) wurden keine molekulargenetischen Untersuchungen durchgeführt.

### 3.9 Untersuchungen des Kopfes und Befunde

Intrakranielle Tumoren sind bislang bei der FSNF nicht beschrieben. Bei fast allen Befragten (94,1 % (16/17)) wurde eine bildgebende Untersuchung des Kopfes durchgeführt. Bei 18,8 % (3/16) der Befragten wurde eine Pathologie bei der bildgebenden Untersuchung gefunden. Dabei wurden zweimal „Gehirntumore“ und einmal die Bezeichnung „keines davon“ aus der vorgegebenen Auswahl aus dem Fragebogen genannt (Abb. 17). Einer der Befragten gab als Lokalisation von Tumoren C1/C2 an, wobei diese Bezeichnung eine Lokalisation an der Halswirbelsäule angibt. Diese Antwort wird hier zu der Kategorie „ohne pathologischen Befund“ gezählt. Bei 75 % der Untersuchten wurde keine Pathologie gefunden.

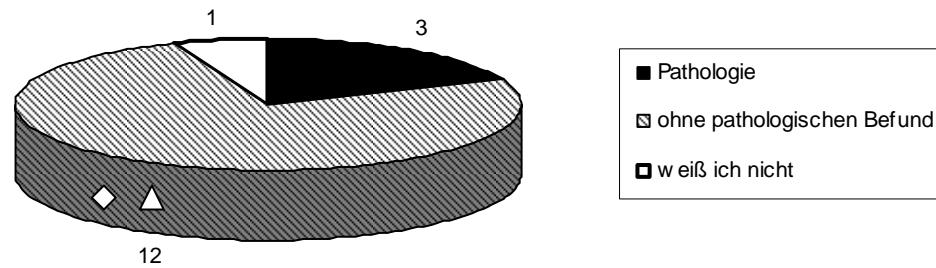


Abb. 17: Auffällige Befunde im Kopf aus CCT (kranielle Computertomographie) und/ od. MRT (Magnetresonanztomographie) der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Zahlen am Rande des Kreisdiagramms stellen die Anzahl der Nennungen der Teilnehmer in der jeweiligen Kategorie dar. „Weiß ich nicht“ ist eine Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen. Die Schraffierungen sollen die Nennungen ohne Pathologien (schräg schraffiert), mit Pathologien (schwarz) und Unbekanntheit der Befunde (weiß) voneinander abgrenzen.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

### 3.10 Schmerzen

Schmerzen sind ein wichtiges klinisches Merkmal der FSNF. Bei der von uns befragten Population gaben 76,5 % (13/17) an in den letzten 14 Tagen Schmerzen gehabt zu haben. Drei Teilnehmer hatten keine Schmerzen und ein Teilnehmer machte keine Angaben diesbezüglich. Das Alter beim ersten Schmerzauftritt (Abb. 18), die Schmerzintensität und die Korrelationen zu anderen Faktoren sollen im Folgenden dargestellt werden.

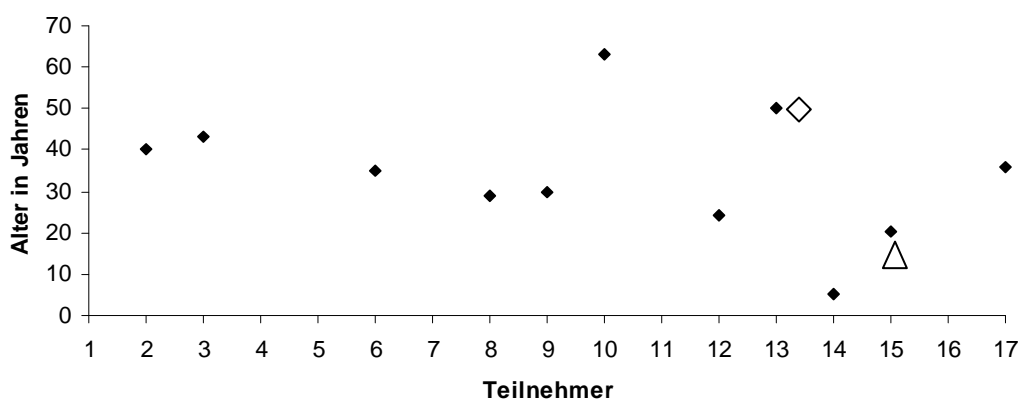


Abb. 18: Das Alter beim ersten Schmerzauftritt bei 11 von 13 Teilnehmern mit Schmerzen. Die Teilnehmer stammen aus der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die Teilnehmer mit den Nummern 5, 7, 16 gaben an keine Schmerzen gehabt zu haben und der Teilnehmer Nummer 4 machte keine Angaben. Die Teilnehmer mit den Nummern 1 und 11 nannten kein Alter beim ersten Schmerzauftritt.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

Nur einmal wurde ein Alter unter 20 Jahren für das erste Auftreten des Schmerzes genannt (Nr. 9). Das mittlere Alter beim ersten Schmerzauftritt liegt bei 34,1 Jahren, d.h. die Schmerzen treten im Schnitt 5,1 Jahre vor der Diagnosestellung (Abb. 6) auf.

### 3.10.1 Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala und deren Behandlung

In Abbildung 19 werden die Schmerzintensitäten der 13/17 Patienten mit Schmerzen sowie deren Behandlung dargestellt. Keine (Skalenwert: 0) oder leichte Schmerzen (Skalenwert: 0,5- 2) werden nicht behandelt (5/17; 29,4 %), mittlere Schmerzintensitäten (Skalenwert: 2,5- 5) werden häufig selbst behandelt (5/17; 29,4 %) und starke Schmerzen (Skalenwert: 5,5- 10) werden meist von einem Arzt (5/17; 29,4 %) therapiert. Die mittlere Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala liegt insgesamt bei 3.

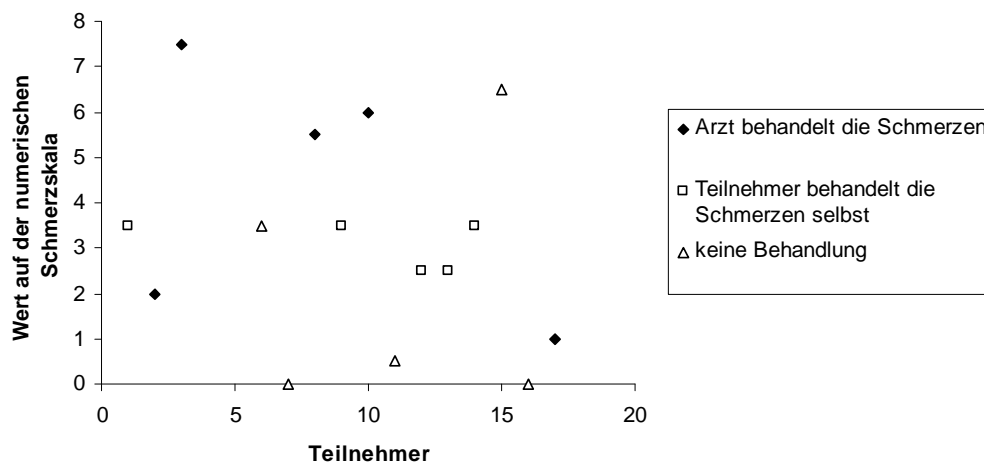


Abb. 19: Angegebene Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala (Werte 1-10) und deren Behandlung von Teilnehmern der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Ein Arzt behandelt die Schmerzen (schwarze Raute); Teilnehmer behandelt die Schmerzen selbst (weißes Quadrat); keine Behandlung (weißes Dreieck).

Patienten mit einer SNF weisen eine mittlere Schmerzintensität von 3,4 und die Patienten mit einer FSNF eine mittlere Schmerzintensität von 3,6 auf der numerischen Schmerzskala auf.

### 3.10.2 Mittleres Alter bei Schmerzauftritt in Abhängigkeit von einer bekannten NF1 Gen Mutation

Es wurde das mittlere Alter beim ersten Schmerzauftritt und dessen Standardabweichung nach dem Vorhandensein von einer *NF1* Mutationen geordnet aufgetragen.



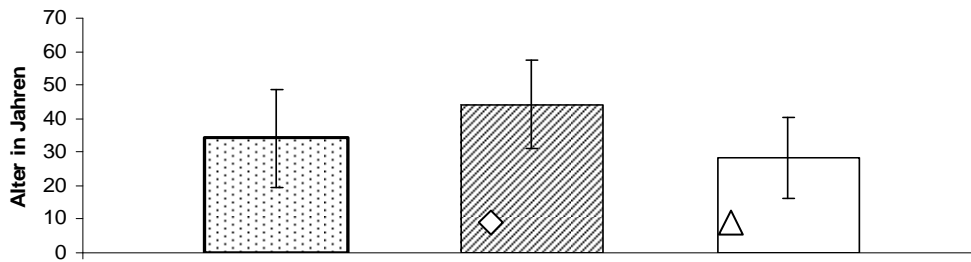


Abb. 20: Mittleres Alter beim ersten Schmerzauftritt der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Mittleres Alter beim ersten Schmerzauftritt von allen Teilnehmern, mit Standardabweichung (weiß gepunktet); Mittleres Alter beim ersten Schmerzauftritt mit gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1 Gen) Mutation, mit Standardabweichung (gestreift); Mittleres Alter beim ersten Schmerzauftritt ohne gesicherte NF1-Gen Mutation, mit Standardabweichung (weiß).  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\triangle$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

Es fällt auf, dass Patienten mit gesicherter *NF1* Mutation im Schnitt später beginnen an Schmerzen zu leiden (44,25 Jahre) als Patienten, welche keine gesicherte *NF1* Mutation haben (28,4 Jahre). Eine statistische Untersuchung mittels t-Test ergibt allerdings, dass diese Unterschiede nicht signifikant sind ( $t= 0,13$ ).

Die beiden Gruppen scheinen sich zusätzlich auch bei den Schmerzintensitäten zu unterscheiden. Patienten mit gesicherter *NF1* Mutation gaben im Schnitt auf der numerischen Schmerzskala die Schmerzintensität 4,4 an. Keiner aus dieser Gruppe gab den Wert „0“ an. In der Patientengruppe ohne gesicherte *NF1* Mutation wurde der Wert „0“ dreimal genannt und die durchschnittliche Schmerzstärke betrug ca. 2,7.

Die statistische Untersuchung mittels t- Test ergibt allerdings eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $t= 0,13$  und ist damit nicht signifikant.

### 3.10.3 Schmerzintensität mit und ohne Skoliose

Chronische Schmerzen können Folge einer Skoliose sein. Deshalb wurde die mittlere Schmerzstärke auf der numerischen Schmerzskala von drei Befragten mit Skoliose und 13 Befragten ohne Skoliose gegenübergestellt (Abb. 21). Ein Teilnehmer ohne Skoliose machte keine Angaben zu den Schmerzen in den letzten 14 Tagen.

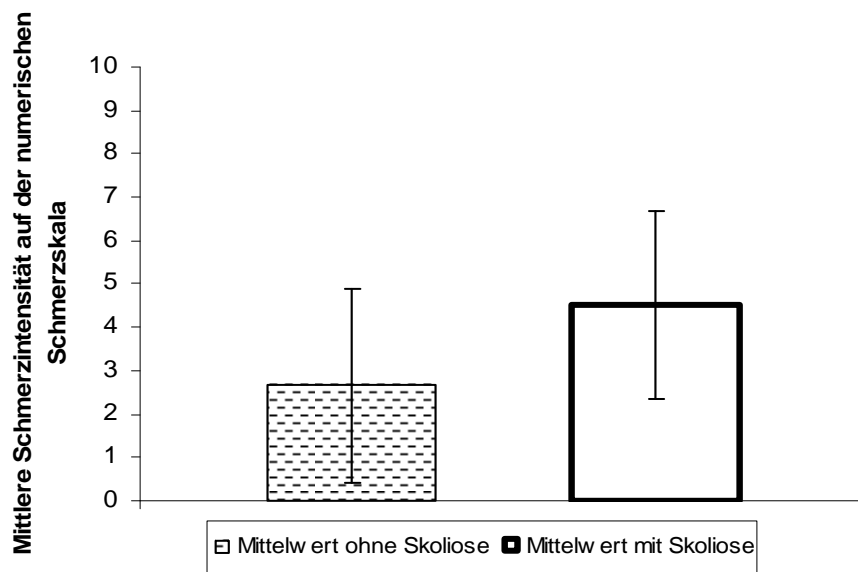


Abb. 21: Mittlere Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala (Werte 1-10) der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 ohne Skoliose (13 Teilnehmer) und mit Skoliose (3 Teilnehmer). Der waagrecht schraffierte Balken (links) zeigt die mittlere Schmerzintensität bei den Befragten ohne Skoliose und die Standardabweichung. Der weiße Balken (rechts) zeigt die mittlere Schmerzintensität bei Befragten mit Skoliose und Standardabweichung.

Der mittlere Schmerzwert mit Skoliose liegt bei 4,5 auf der numerischen Skala, der Schmerzwert ohne Skoliose bei 2,7. Mit den Werten aus dieser Abbildung wird der t-Test zur Überprüfung der Signifikanz durchgeführt. Die errechnete Überschreitungswahrscheinlichkeit (t-Wert) ist 0,35, das ist deutlich größer als das Signifikanzniveau ( $\alpha=0,05$ ) das heißt, dass die Ergebnisse nicht signifikant sind.

### 3.10.4 Lokalisationen und Lokalisationskombinationen von den Schmerzen

Um Prädilektionsstellen für die Schmerzen finden zu können, wurde nach der Lokalisation der Schmerzen in den letzten 14 Tagen gefragt. Wie in Abbildung 22 erkennbar ist, ist neben dem Rücken keine Prädilektionsstelle für die Schmerzlokalisierungen erkennbar.

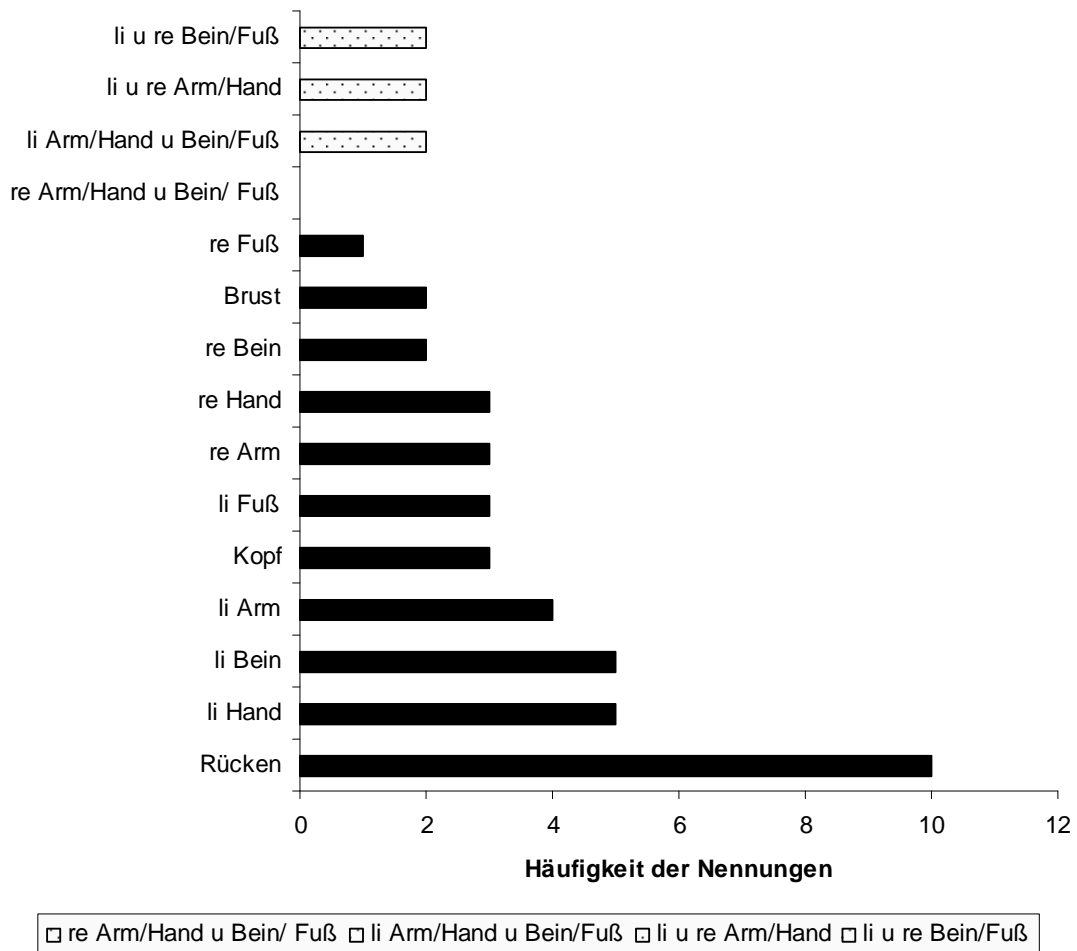


Abb. 22: Schmerzlokalisationen der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013, an den Extremitäten und dem Rumpf. Mehrfachnennungen waren möglich. In sagitaler und horizontaler Ebene symmetrische (gepunktet) Schmerzlokalisationen und asymmetrische (schwarz) Schmerzlokalisationen. Abkürzungserläuterung: re= rechts; li = links; u= und.

### 3.10.5 Korrelation von den genannten Schmerzintensitäten und den genannten Schmerzlokalisationen

Die Schmerzintensität auf der numerischen Skala kann von der Anzahl der genannten Schmerzlokalisationen abhängen. Dies wurde geprüft (Abb. 23). Es ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und der Anzahl der Schmerzlokalisationen. Es ergibt sich eine Gerade ( $y = 0,8337x$ ), der Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r$ ) ist 0,82. Auch hier wurde eine Aufteilung zwischen Patienten mit bekannter *NF1* Mutation und Teilnehmern ohne bekannte *NF1* Mutation vorgenommen. Dabei konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

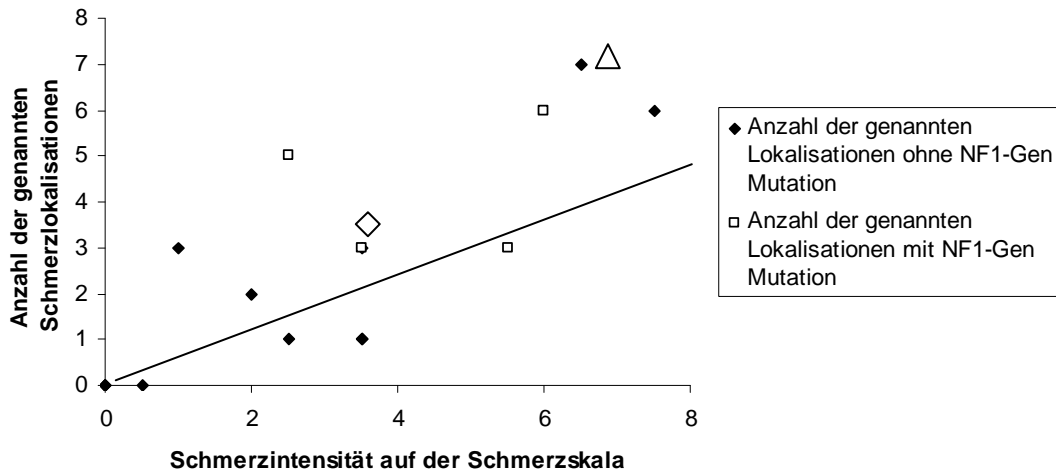


Abb. 23: Die Schmerzintensitäten auf der numerischen Schmerzskala (Werte 1-10) und die Anzahl der genannten Schmerzlokalisierungen sind aufgetragen um eine Korrelation zu erkennen (Trendlinie  $y = 0,8337x$ ). Es handelt sich um die Werte der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die verschiedenen Symbole sollen Teilnehmer mit bekannter Neurofibromatose 1 Gen (NF1 Gen) Mutation (weißes Quadrat) von Teilnehmern ohne bekannte NF1 Gen Mutation (schwarze Raute) trennen.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

### 3.10.6 Kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der spinalen Tumoren und der Schmerzintensität

Es wurden die jeweilige Anzahl der spinalen Tumoren und die jeweilige angegebene Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala aufgetragen (Abb. 24). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ( $r$ ) beträgt  $-0,2$ . Das heißt es besteht kein linearer Zusammenhang zwischen der Tumoranzahl und der Schmerzintensität.

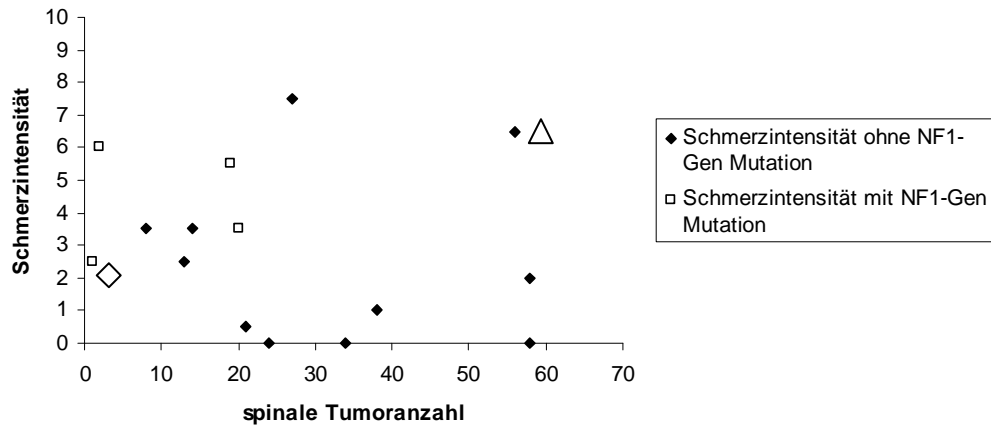


Abb. 24: Der Zusammenhang zwischen der spinalen Tumoranzahl und der Schmerzintensität auf der numerischen Schmerzskala (Werte 1-10) ist dargestellt. Es handelt sich um die Werte der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Die verschiedenen Symbole trennen die Teilnehmer mit gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1 Gen) Mutation (weißes Quadrat) von Befragten ohne gesicherte NF1 Gen Mutation (schwarze Raute).  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

### 3.11 Diagnostik und Lage der spinalen Tumoren

#### 3.11.1 Alter bei erster MRT- Untersuchung

Bei 15/17 (88,2 %) der Teilnehmer wurde die ganze Wirbelsäule mittels MRT untersucht.

Die Abbildung 25 zeigt das Alter der Teilnehmer bei der ersten MRT- Untersuchung der Wirbelsäule und das mittlere Alter der Teilnehmer bei der ersten MRT- Untersuchung.

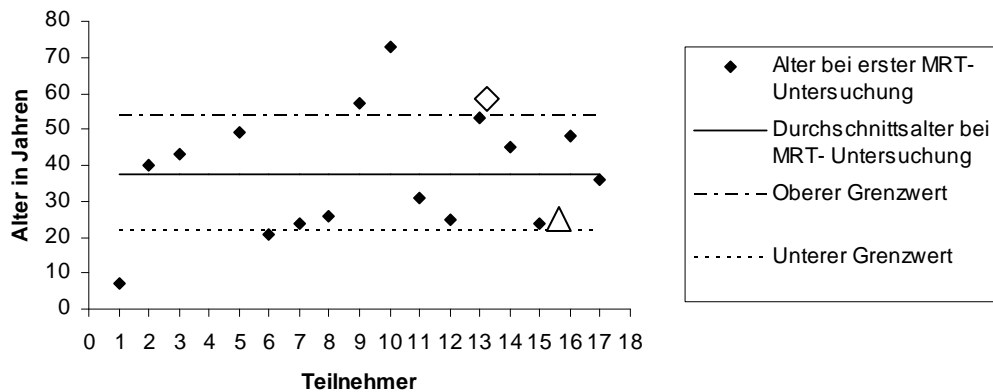


Abb. 25: Es ist das Alter der Teilnehmer, der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013, bei der ersten Magnetresonanztomographie (MRT)- Untersuchung der Wirbelsäule aufgetragen. Das mittlere Alter (schwarze Linie) der ersten MRT- Untersuchung wird mit oberem Grenzwert und unterem Grenzwert der Standardabweichung (gestrichelte Linien) dargestellt.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\triangle$  = Patient Nr. 15 mit jeweils > 10 peripheren Neurofibromen.

Das mittlere Alter bei der ersten MRT- Untersuchung der Wirbelsäule (Abb. 25) beträgt 37,6 Jahre. Dies sind durchschnittlich 3,5 Jahre nach dem ersten Schmerzauftritt (Abb. 17) und 1,6 Jahre vor der Diagnosestellung (Abb. 6) einer FSNF.

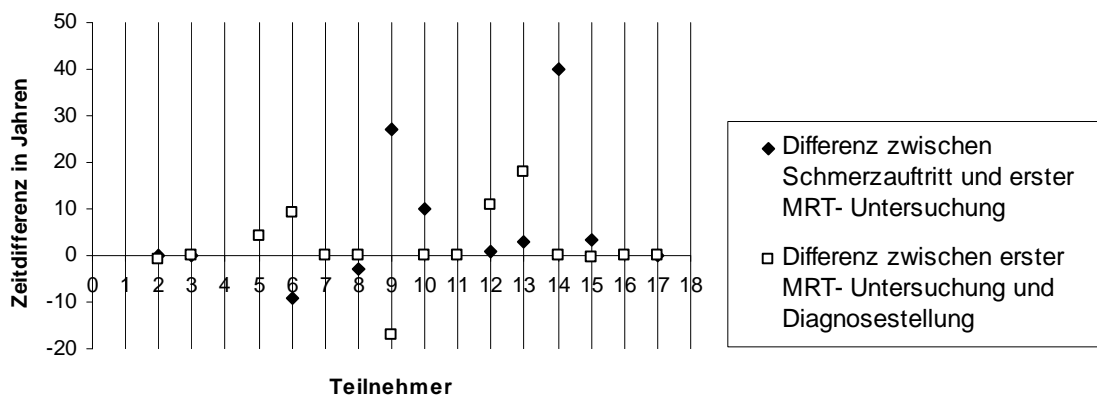


Abb. 26: Für jeden Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013, ist aufgetragen, wie groß die Zeitdifferenz war zwischen:

- dem Alter beim ersten Schmerzauftritt und der ersten Magnetresonanztomographie (MRT)- Untersuchung (schwarze Raute)
- der ersten MRT- Untersuchung und Diagnosestellung einer Familiären Spinalen Neurofibromatose (weißes Quadrat)

Negative Zeitdifferenzen bedeuten jeweils, dass die MRT- Untersuchung vor dem Schmerzauftritt stattgefunden hat beziehungsweise, dass die Diagnosestellung vor der MRT- Untersuchung stattgefunden hat.

Es ist ersichtlich, dass bei Patient Nr. 2 und Nr. 9 die Diagnosestellung vor der MRT-Untersuchung stattgefunden hat (2/17; 11,8 %). Bei Patient Nr. 6 und Patient Nr. 8 wurde die MRT- Untersuchung vor dem ersten Schmerzauftritt durchgeführt (2/17; 11,8 %). Bei 9/17 (52,9 %) Teilnehmern ist weniger als ein Jahr zwischen der ersten MRT- Untersuchung und der Diagnosestellung vergangen.

Die maximale Zeitdifferenz zwischen dem Schmerzauftritt und der ersten MRT- Untersuchung beträgt 40 Jahre (Patient Nr. 14). Die maximale Zeitdifferenz zwischen erster MRT- Untersuchung und einer Diagnosestellung beträgt 18 Jahre (Patient Nr. 13).

### 3.11.2 Lage der spinalen Tumoren in Bezug zu den Wirbelsäulenabschnitten

Die Verteilung der spinalen Tumoren über die Wirbelsäulenabschnitte kann der Abbildung 27 entnommen werden. Die spinalen Tumoren treten in allen Abschnitten der Wirbelsäule auf, etwas häufiger im BWK-, LWK- und Sakralbereich als im Halswirbelkörperbereich. Der Lendenwirbelsäulenbereich und der Sakralbereich wurden zusammengefasst betrachtet. Die Lokalisationen wurden über die Anzahl der Wirbelkörper im jeweiligen Wirbelsäulenabschnitt gemittelt. Insgesamt sind bei den Patienten 83 (83/7) Tumoren im Halswirbelbereich, 188 (188/12) Tumoren im Brustwirbelbereich und 132 (132/10) im Lenden- und Sakralwirbelbereich aufgetreten.

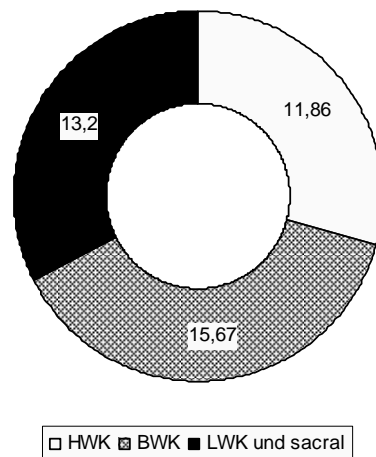


Abb. 27: Die Zahlen in dem Kreisdiagramm zeigen die Anzahl der spinalen Tumoren aller Teilnehmer gemittelt über die Anzahl der Wirbelkörper im jeweiligen Wirbelsäulenabschnitt. Es handelt sich um die Werte der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. HWK: Halswirbelkörperbereich; BWK: Brustwirbelkörperbereich; LWK und sacral: Lendenwirbelkörperbereich und Sakralwirbelbereich

### 3.11.3 Anzahl der Wirbelsäulenabschnitte mit spinalen Tumoren und Symmetrie der spinalen Tumoren

Die spinalen Tumoren können sowohl einseitig als auch symmetrisch auftreten. In Abbildung 28 wurde für jeden Teilnehmer die Anzahl der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte und, falls vorhanden, die Anzahl der symmetrisch betroffenen Wirbelsäulenabschnitte aufgetragen.

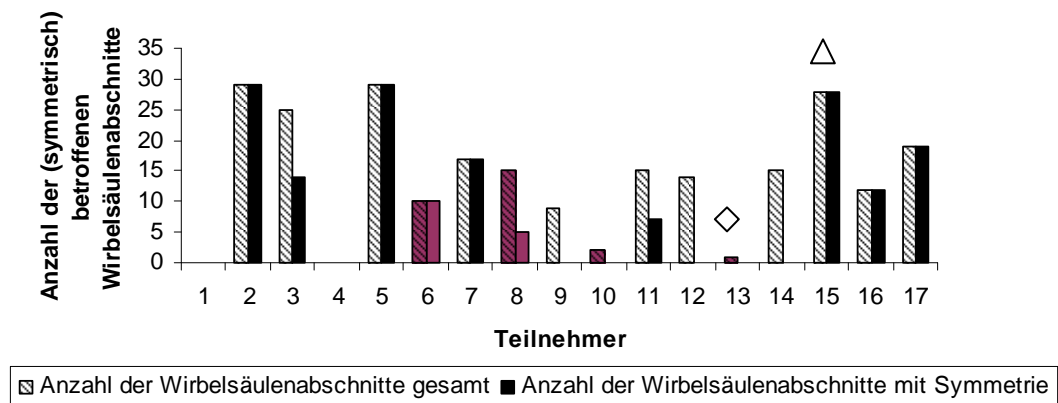


Abb. 28: Die Anzahl der Wirbelsäulenabschnitte mit spinalen Tumoren gesamt (schraffierte Balken) und die Anzahl der Wirbelsäulenabschnitte mit symmetrisch auftretenden spinalen Tumoren (schwarze Balken). Es sind die Daten der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 dargestellt. Die Patienten mit gesicherten Neurofibromatose 1 Gen Mutationen sind farbig (lila) gekennzeichnet.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

Es ist ersichtlich, dass bei 7/15 (46,7 %) der Befragten alle betroffenen Wirbelsäulenabschnitte symmetrisch betroffen sind. Nur zwei der Befragten (Nr.10, Nr. 13) (2/15; 13,3 %) gaben an unter acht befallene Wirbelsäulenabschnitte aufzuweisen. Zwei weitere Teilnehmer (2/17; 11,8 %) machten keine Angaben (Nr. 1; Nr. 4) in Bezug auf die befallenen Wirbelsäulenabschnitte. Die Patienten mit gesicherter *NF1* Mutation scheinen weniger betroffene Wirbelsäulenabschnitte aufzuweisen, als Teilnehmer ohne gesicherte *NF1* Mutation. Es lässt sich keine lineare Korrelation zwischen dem Alter und der Anzahl der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte finden, der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,48$ .



### 3.12 Histologie der spinalen Tumoren

#### 3.12.1 Histologische Untersuchung des Tumorgewebes

Bei 58,8 % (10/17) der Befragten hat eine histologische Untersuchung des entfernten Tumorgewebes aus verschiedenen Körperregionen stattgefunden. Der mit einem Stern (☆) gekennzeichnete Abschnitt aus Abbildung 29 wird im Diagramm 30 genauer aufgeschlüsselt.

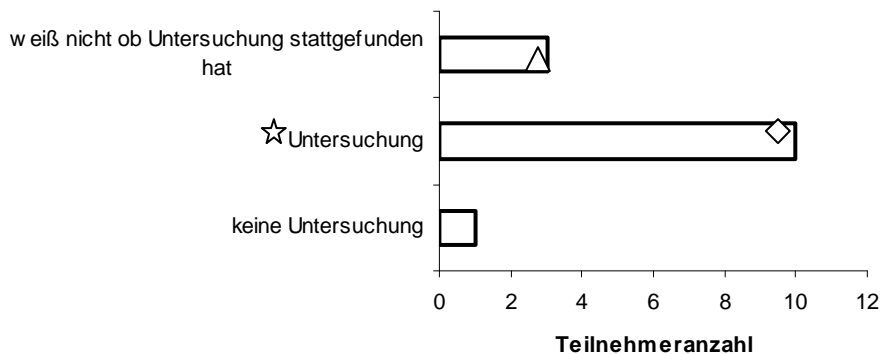


Abb. 29: Angaben zur erfolgten histologischen Untersuchung des, bei verschiedenen Operationen gewonnenen, Tumorgewebes der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. „Weiß nicht ob Untersuchung stattgefunden hat“ ist eine Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen. ◇ = Patient Nr. 13, Δ = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

#### 3.12.2 Gefundene Histologien bei der Untersuchung des Tumorgewebes

Die angegebenen Histologien der Tumoren differieren. Am häufigsten werden Neuriom oder Neurofibrom als histologische Diagnose genannt. Mehrfachnennungen waren möglich. Bei den Angaben zur Histologie gab es keine Unterschiede zwischen Patienten mit gesicherter *NF1* Mutation und denen ohne *NF1* Mutation. Auch bei Patienten mit gesicherter *NF1* Mutation treten Schwannome und Neurinome auf.

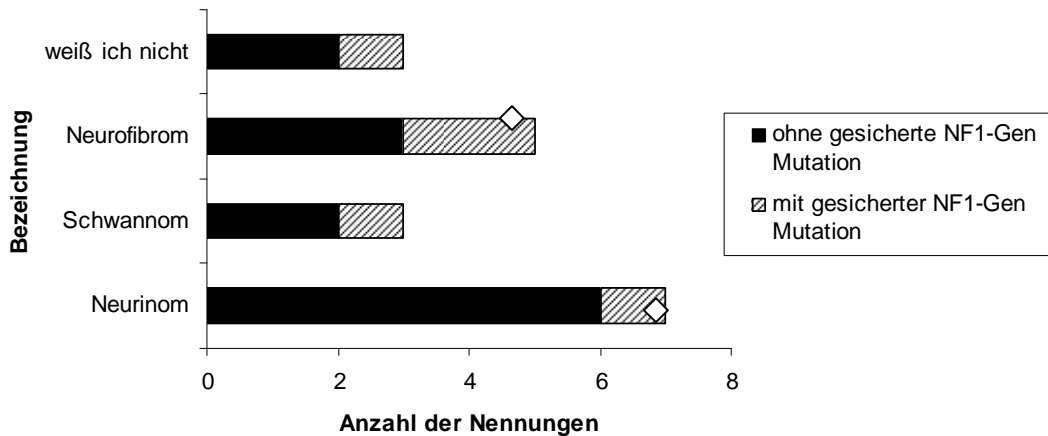


Abb. 30: Histologie der operativ entfernten Tumoren der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013. Schwarzer Teil der Balken repräsentiert die Befragten ohne gesicherte Neurofibromatose 1 Gen (NF1 Gen) Mutation und der schraffierte Teil der Balken diejenigen, welche eine gesicherte NF1 Gen Mutation aufweisen. „Weiß ich nicht“ ist eine Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen.  $\diamond$  = Patient Nr. 13 mit mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

Eine klare Mehrheit für eine bestimmte Tumorentität ist nicht erkennbar. Deutlich wird, dass bei einem Patienten (Raute) mit einer gesicherten *NF1* Mutation histologisch zwei verschiedene Tumortypen gefunden wurden.

### 3.13 Symptome

Im folgenden Abschnitt sollen die von den Befragten genannten Symptome, deren Häufigkeit sowie deren Intensität dargestellt werden.

#### 3.13.1 Gründe für die Operation(en) der spinalen Tumoren

12/17 (70,6 %) der Befragten haben sich mindestens einmal an einem spinalen Tumor operieren lassen.

Es wurde gefragt warum die jeweilige Operation an den spinalen Tumoren stattgefunden hat. Da einige Patienten mehrfach operiert wurden und bei jeder Operation die Indikation neu gestellt wurde waren Mehrfachnennungen möglich.

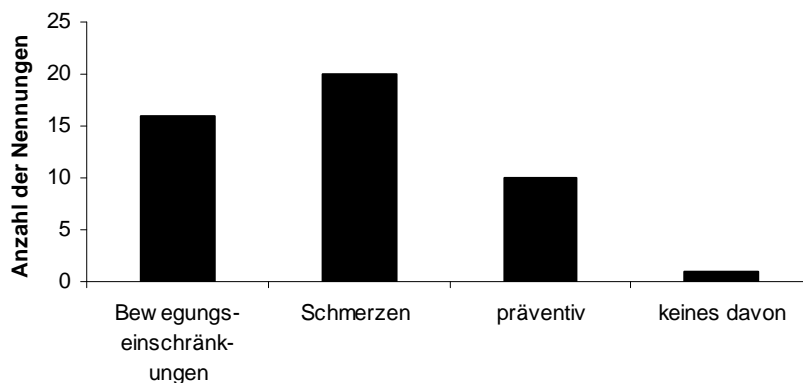


Abb. 31: Die Anzahl der Nennungen für die jeweilige Operations-Indikation, an den spinalen Tumoren der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013, sind aufgetragen.

Der am häufigsten genannte Grund für eine Operationsindikation waren Schmerzen. Als zweit häufigstes wurden die Bewegungseinschränkungen genannt und im Anschluss daran die Operation aus präventiven Gründen.

### 3.13.2 Symptome der Patienten

Es wurden neurologische Symptome und deren Intensität erfragt.

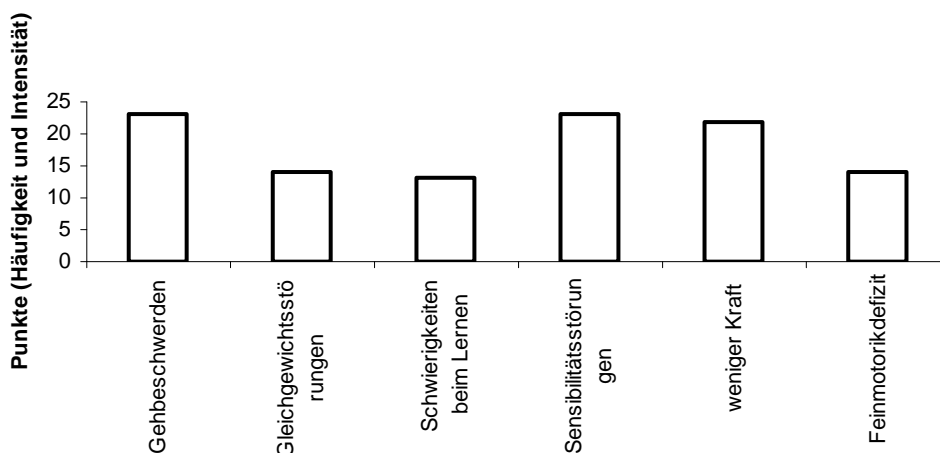


Abb. 32: Häufigkeiten und Intensitäten der Symptome (Punkte) der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 sind dargestellt. Für die angegebenen Intensitäten gab es für „gar nicht“ 0 Punkte, für die Antwort „etwas“ einen Punkt, für „mittelmäßig“ folglich 2 Punkte, des Weiteren für „ziemlich stark“ 3 Punkte und schließlich wurden für „sehr stark“ 4 Punkte zugeteilt. Nun wurde bei jeder Nennung eines Patienten zu diesem Symptom die Punkte aufsummiert. So wurden Häufigkeiten und Intensitäten in einem Diagramm verarbeitet.

Gehbeschwerden, Sensibilitätsstörungen und weniger Kraft waren die am häufigsten und die intensivsten der genannten Symptome. 8/17 (47 %) gaben an Lernschwierigkeiten zu haben, sechs von ihnen gaben den Altersabschnitt beim Beginn der Lernschwie-

rigkeiten an. Dabei wurde von 5/6 (83,3 %) das Kindes- und Jugendalter als Beginn der Lernschwierigkeiten angegeben. Ebenso gaben 9/17 (52,9 %) der Befragten an ein Feinmotorikdefizit zu haben.

### 3.13.3 Intelligenz der Befragten

Da keine spezifischen Tests möglich waren, sollte die Intelligenz der Befragten anhand verschiedener Fragen aus dem Fragebogen erfasst werden. Beispielsweise wurde nach Lernschwierigkeiten gefragt, diese wurden bereits in der Abbildung 32 mit einbezogen. Im Vergleich zu anderen erfragten Symptomen waren die Lernschwierigkeiten seltener und weniger stark ausgeprägt (13 Punkte in Häufigkeit und Intensität). Anhand des erlernten Berufes der Befragten sollten auch Rückschlüsse auf die Intelligenz möglich sein. Die erlernten Berufe sind: Schüler/ Student, Einzelhandelskaufmann, Bäcker, Verkäufer, Näher, Rangierer, Groß- und Außenhandelskaufmann, Personalsachbearbeiter, Bekleidungsschneider, Verwaltungsfachangestellter, Industriekaufmann, Krankenschwester, Elektriker, Bankkaufmann, Zahntechniker, Diplom Sozialpädagoge, Arzt und Betriebswirt. Eine Vielzahl an Berufssparten sind durch die Patienten vertreten, dabei tritt kein Ausbildungsniveau in den Vordergrund.

#### 3.13.3.1 Dyslexie und Dyskalkulie

Es wurde gefragt, ob der Teilnehmer eine Dyslexie aufweist.

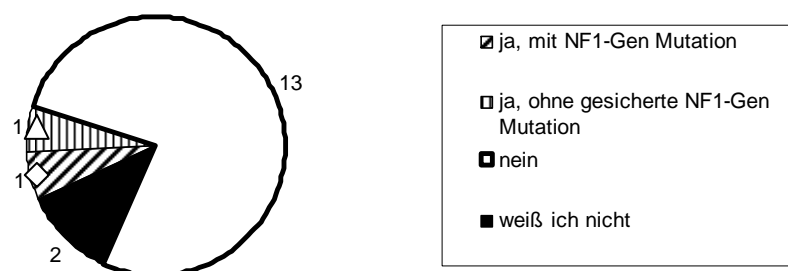


Abb. 33: Die Dyslexiehäufigkeit der Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 ist dargestellt. Die Zahlen neben dem Kreisdiagramm stellen die Anzahl der Nennungen der Teilnehmer in der jeweiligen Kategorie dar. Teilnehmer mit Dyslexie und gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1-Gen) Mutation (schräg schraffiert); Teilnehmer mit Dyslexie ohne gesicherte NF1 Gen Mutation (vertikal schraffiert); Teilnehmer ohne Dyslexie (weiß); Teilnehmer, welche nicht wissen ob sie Dyslexie haben (schwarz); „Weiß ich nicht“ stellt eine Antwortmöglichkeit aus dem Fragebogen dar.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

76,5 % der Befragten geben an keine Dyslexie zu haben. Keiner der Befragten gab an eine Dyskalkulie aufzuweisen.

### 3.14 Erfüllen der NIH Kriterien

Anhand der, von den Teilnehmern, angegebenen NF1 Symptome wurde für jeden Teilnehmer evaluiert, ob er die NIH- Kriterien der NF1 erfüllt.

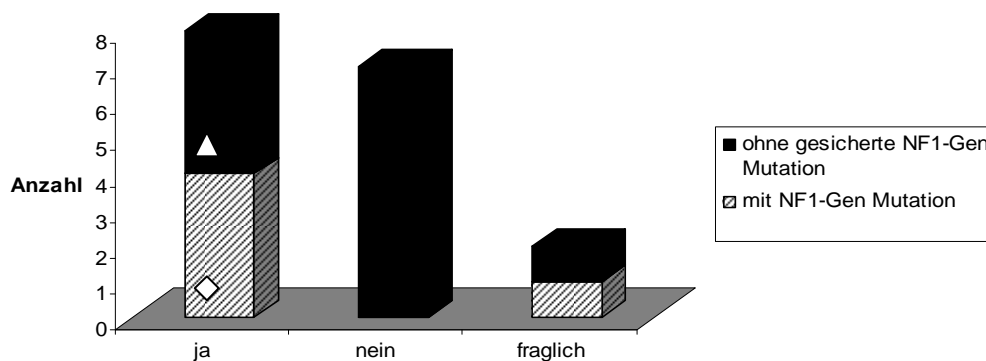


Abb. 34: Erfüllen der NIH-Kriterien (National Institutes of Health- Kriterien) für Neurofibromatose Typ 1 für die Teilnehmer der deutschlandweiten Studie zur Familiären Spinalen Neurofibromatose mit dem Erfassungszeitraum von Dezember 2011 bis Januar 2013 ist dargestellt. Der schraffierte Teil der Balken repräsentiert die Teilnehmer mit gesicherter Neurofibromatose 1 Gen (NF1-Gen) Mutation, der schwarze Teil der Balken repräsentiert die Teilnehmer ohne gesicherte NF1 Gen Mutation. Fraglich bedeutet in diesem Fall, dass eine klare Zuteilung nicht möglich ist.  $\diamond$  = Patient Nr. 13,  $\Delta$  = Patient Nr. 15 mit jeweils mehr als 10 peripheren Neurofibromen.

8 der 17 (47 %) Befragten erfüllen die NIH- Kriterien für NF1. 7/17 (41,2 %) der Befragten hingegen erfüllen die NIH Kriterien für NF1 nicht. Fraglich bedeutet in diesem Fall, dass keine klare Einteilung möglich ist, da die Teilnehmer nicht alle relevanten Fragen des Fragebogens eindeutig beantwortet haben. Bei allen Teilnehmern, welche die NIH-Kriterien für NF1 nicht erfüllen, konnte auch keine *NF1* Mutation gesichert werden.

Nach der Auswertung aller Diagramme gehen wir davon aus, dass der Teilnehmer Nr. 13 ( $\diamond$ ) eine NF1 aufweist. Er hat eine spinale Raumforderung an einer Spinalwurzel, eine NF1 Mutation, die NIH- Kriterien erfüllt und mehr als zehn periphere Neurofibrome.

### 3.15 Klinische Diagnosekriterien für die SNF und die FSNF

Ausgehend von den Daten des untersuchten Patientenkollektivs, den weiteren aus der Literatur bekannten Patienten (siehe Einleitung) und weiterer eigener, nicht befragter, Patienten (siehe Anhang) wurde versucht neue klinische Kriterien für die Diagnose einer SNF und einer FSNF zu generieren.

Folgende drei Kriterien müssen hiernach für die klinische Diagnose einer FSNF bei über 18 Jährigen erfüllt sein.

#### 1.

- das Vorhandensein von symmetrischen spinalen Tumoren über mindestens drei Segmente der Wirbelsäule

*oder/ und*

- das Vorhandensein von einseitigen spinalen Tumoren über mehr als sieben Abschnitte der Wirbelsäule

+

#### 2.

- das Vorhandensein einer *NF1* Mutation, oder ein Verwandter ersten Grades mit einer vorhandenen *NF1* Mutation

*oder/ und*

- ein weiterer Verwandter mit klinisch diagnostizierter FSNF

*oder/ und*

- mindestens ein typisches Zeichen einer *NF1* (Lisch-Knötchen, Freckling, 1-10 Neurofibrome)

+

#### 3.

- nicht mehr als zehn periphere Neurofibrome (bei mehr Neurofibromen ist eine *NF1* wahrscheinlich)

- kein Vestibularisschwannom (dann ist *NF2* wahrscheinlich)

- keine Optikusgliome

Bei Kindern von Patienten mit (F)SNF und gesicherter *NF1* Mutation reicht der Nachweis der Mutation aus, um die Diagnose zu stellen.

Wenn diese Kriterien auf die von uns Befragten angewendet werden, erfüllen 11/14 (78,6 %) diese Diagnosekriterien. Die Befragten Nr. 1 und Nr. 4 wurden zur Diagnosefindung ausgeschlossen, da sie bei der Frage 6.1 („Haben sie spinale Raumforderungen?“) des Fragebogens mit „weiß ich nicht“ geantwortet haben, die spinalen Raumforderungen aber ein Hauptkriterium der FSNF sind. Auch der Teilnehmer Nr. 13 (◇) wird ausgeschlossen, da er nur eine spinale Raumforderung an einer Spinalwurzel hat, eine *NF1* Mutation aufweist, die NIH- Kriterien erfüllt und mehr als 10 periphere Neurofibrome hat. Wir gehen bei dieser/m Teilnehmer/in von einer klassischen NF1 aus. Die Teilnehmer mit den Fragebogennummern 14, 15, 17 erfüllen die von uns erstellten Kriterien nicht.

Bei Anwendung der Diagnosekriterien auf die bisher veröffentlichten (F)SNF Patienten (Tabelle 1), erfüllen 14/32 (43,8 %) Patienten die erstellten Diagnosekriterien.

## **4 Diskussion**

Im Folgenden sollen nun der Fragebogen, die Auswahl der Teilnehmer und die Ergebnisse des Fragebogens diskutiert werden.

Um die Symptome erfassen zu können und ein größtmögliches Patientenkollektiv befragen zu können, erschien die Erstellung und die Versendung eines Fragebogens per Post als die beste Methode. Zum direkten Anschreiben fehlten jedoch die Adressen, darum wurde versucht die Patienten über die behandelnden Fachärzte und Kliniken zu erreichen.

Diese Vorgehensweise bringt auch Schwierigkeiten und Einschränkungen mit sich. So konnten die Fragen den Patienten nicht näher erläutert werden, genau so wenig konnte bei unklaren Antworten des Teilnehmers nachgefragt werden. Darüber hinaus ist ein Untersuchen der Patienten nicht möglich, auch sind Selbstdiagnosen durch den Patienten notwendig.

Diese Methode wurde trotz der genannten Einschränkungen gewählt, da eine persönliche körperliche Untersuchung aller in Ulm und anderswo bekannten Patienten mit FSNF aus dem deutschsprachigen Raum organisatorisch und finanziell nicht möglich war. Bei der offensichtlich sehr seltenen Erkrankung mussten die Patienten aus ganz Deutschland für die Studie herangezogen werden.

### **4.1 Diskussion der Beantwortung des Fragebogens**

#### **Beantwortbarkeit des Fragebogens**

Der selbst erstellte Fragebogen sollte von allen Befragten gleichermaßen gut selbstständig zu beantworten sein. Dies ist gelungen, da insgesamt nur 7,4 % der Fragen nicht beantwortet wurden. Dieser Wert stimmt mit dem Wert aus einer Studie zur Beantwortung von Fragebögen (5,8- 9,8 % bei Sahlqvist et al. 2011) überein.

Einige Fragen haben jedoch bei der Beantwortung Schwierigkeiten bereitet. Im Fragenkomplex 5.0 konnten die Befragten zwar die erfragten Symptome zuordnen und auch die Intensität angeben. Die Altersabschnitte, in welchen die Symptome zum ersten Mal auftraten, gaben sie jedoch teilweise nicht an (14,7 %). Auch wurde das genaue Alter bei Symptomauftritt (2 %) genannt. Die als Hilfe und Erleichterung gedachte Gliederung nach Altersabschnitten, um das ungefähre Alter bei Erstmanifestation den Symptomen zuzuordnen, hat die Befragten möglicherweise verwirrt. Even-



tuell hätte zusätzlich nach dem genauen Alter bei Symptomauftritt gefragt werden sollen.

#### Wenig beantwortete Fragen

Zwei Fragen wurden auffällig selten beantwortet. Die Frage 7.6 („Wenn keine der obigen Bezeichnungen zutrifft können Sie eventuell die korrekte Bezeichnung dem Arztbrief entnehmen?“) konnte von keinem der 17 Befragten beantwortet werden. Interessanterweise beantworteten alle die vorherige Frage nach der Histologie des entfernten Tumorgewebes. Grund hierfür könnte das zu detaillierte Fragen oder das Nichtauffinden des Berichts in den jeweiligen Krankenakten sein.

Die Frage 8.3 („Bitte geben Sie nun die Angehörigen an, bei welchen Sie selbst eine Spinale Neurofibromatose oder eine Neurofibromatose Typ 1 vermuten. (Bitte nur das Beziehungsverhältnis angeben, z.B. Tochter)“) wurde nur von zwei Befragten beantwortet. Es können lediglich Vermutungen über das Nichtbeantworten der übrigen 15 Befragten angestellt werden. Denkbar wäre, dass sie gerne „bei Keinem vermute ich diese Erkrankungen“ angeben wollten, dies aber als wenig nützliche Antwort betrachteten und wieder verwarfen. Diese Zurückhaltung könnte mit der Unwissenheit bzw. mit dem Nichtvorhandensein einer Diagnose erklärt werden. Die Teilnehmer wollten keine subjektive Einschätzung abgeben, um Falschaussagen zu vermeiden. Aufgrund einer so geringen Anzahl an Beantwortungen dieser Frage muss auch deren Formulierung kritisch hinterfragt werden. Die Frage nach der Familiarität bei der FSNF ist allerdings von zentraler Bedeutung und zeigt nochmals die Einschränkungen eines anonymisierten Fragebogens auf.

#### Vereinfachung durch Bilder

Die Bilder zur Lokalisationsangabe der peripheren Neurofibrome und/ oder der spinalen Raumforderungen waren zur Vereinfachung gedacht und wurden unterschiedlich gut angenommen. Bei den Fragen 2.11 und 6.2 sollten die Betroffenen in vorgegebene Bilder die peripheren Neurofibrome, die peripheren Schwannome (2.11), oder die spinalen Raumforderungen (6.2) einzeichnen. 14 der 17 Teilnehmer zeichneten die vorhandenen „Knoten“ in die Abbildung bei Frage 2.11 ein. Die Abbildung wurde folglich gut angenommen und die Frage 2.11 umfassend beantwortet.

Von der Abbildung in Frage 6.2 hingegen machten nur etwa die Hälfte der Teilnehmer Gebrauch (52,9 %). Die Vereinfachung der Frage führte somit nicht zu einem

häufigen Beantworten. Das Bild, in welches die spinalen Tumoren eingezeichnet werden sollte, hat den Befragten mehr Schwierigkeiten bereitet, als die Tabelle mit den vorgegebenen Lokalisationen bei Frage 6.3, 70,6 % der Teilnehmer trugen dort die Lokalisationen der spinalen Raumforderungen ein.

Der Sakralbereich wurde zur Vereinfachung in der Liste bei Frage 6.3 nicht aufgeführt. Der Sakralbereich stellt eine Einheit dar. Falls dieser Bereich betroffen wäre, sollte die Lokalisation leicht mit der Zeichnung aus 6.2 angegeben werden können. Nun wurde die Zeichnung jedoch schlecht angenommen und nur wenige gaben den Sakralbereich als betroffene Stelle an, da sie mit der Handhabung der Frage 6.2 nicht zurechtkamen.

Einige Befragte machten an 25 Stellen der insgesamt 1003 Fragen zusätzliche Angaben, in dem sie schriftliche Äußerungen, Kopien und Zeichnungen zur Lokalisation von Schmerzen, Neurofibromen und zur genauen Bezeichnung von histologischen Ergebnissen der untersuchten Tumoren hinzufügten. Diese Angaben sind, durch Eintragen in eine selbst erstellte Auswertungstabelle, in die Auswertung mit eingegangen.

#### Abdeckung des Krankheitsbildes durch den Fragebogen

In dem Fragebogen wurde versucht das Krankheitsbild der Familiären Spinalen Neurofibromatose durch die Fragen möglichst vollständig abzudecken. Dies scheint gelungen zu sein. Ersichtlich wird dies insbesondere bei der Beantwortung der Frage 9.0. Bei dieser wurden die Befragten gefragt, ob sie uns etwas Zusätzliches zum Krankheitsbild der FSNF mitteilen wollen. Diese Zusatzfrage wurde lediglich von 5 der 17 (29,4 %) Befragten beantwortet. Bei den Zusatzangaben der Befragten wurden, bis auf die Konzentrationsschwäche (zwei Nennungen), keine unbekanntenen Symptome genannt. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass es gelungen ist die Symptome der FSNF genau zu erfragen und kein elementares Symptom vergessen wurde.

#### **4.2 Auswahl der Patienten**

Die Gesamtheit der Patienten, welche an FSNF erkrankt sind, ist sehr klein und somit sehr schwer für eine regionale Studie zugänglich (vgl. Ergebnisteil 3.2). Das Vorgehen, die FSNF Patienten über Spezialambulanzen, Anschreiben von behandelnden Spezialisten, eine Internetseite und Information von Patientenorganisationen zu er-

reichen, erschien uns als geeignetes Vorgehen. Bei der Planung der vorliegenden Studie musste somit der Nachteil, nur eine Teilpopulation zu untersuchen, in Kauf genommen werden.

Bei unserer offenen, deutschlandweiten Studie zeigte sich, dass nur ein bestimmter Teil der uns bekannten FSNF- Erkrankten bereit war den Fragebogen zu beantworten. Dabei muss berücksichtigt werden, dass schwer Kranke und stark eingeschränkte Menschen häufig nicht in der Lage sind an der Studie teilzunehmen. Bei einer direkt angeschriebenen Patientin aus der Neurofibromatoseambulanz der Universität Ulm war dies beispielsweise der Fall. Sie berichtete uns in einem Brief, dass sie aufgrund schwerer gesundheitlicher Probleme nicht in der Lage sei an einer Studie teilzunehmen. Ihre Daten konnten so für die Studie nicht verwendet werden.

Wie bereits erwähnt, wählten der Studienleiter oder die Ärzte, welche angeschrieben wurden, die Patienten nach Symptomen aus. Interessanterweise war der Mehrzahl der Neurochirurgen und der Humangenetiker das Krankheitsbild der FSNF nicht bekannt. Auch Kliniken, die unserer Kenntnis nach Patienten mit der (F)SNF behandelten, gaben an, keine Patienten mit diesem Krankheitsbild zu kennen bzw. antworteten nicht.

Nach den Angaben von Pascual-Castroviejo (Pascual-Castroviejo et al. 2007) und Pizutti (Pizutti et al. 2011) werden bei der FSNF die Symptome meistens erst im mittleren Lebensalter apparent, d.h. junge Mutationsträger, oder Patienten mit spinalen Raumforderungen ohne Symptome werden nicht erfasst. Wie viele Menschen dies betrifft, ist somit unklar. Es ist nicht möglich diese Population durch einen Fragebogen zu erfassen.

#### **4.3 Probleme bei der Verwendung eines anonymisierten Fragebogens**

Die anonymisierte Versendung eines Fragebogens und das selbstständige Ausfüllen desselben durch die Patienten bringen einige Schwierigkeiten bezüglich der Verwertbarkeit der ausgefüllten Fragebogen, mit sich.

Aufgrund des anonymisierten Arzt-Patientenverhältnisses und dem damit einhergehende Fehlen einer persönlichen Anrede, weiß der Patient nicht genau wer sein Gegenüber ist und wem er sich offenbart. Daher kann es sein, dass dieser unangenehme, aber durchaus wichtige Details verschweigt. Es könnte allerdings auch sein, dass durch die Anonymität die Befragten eher bereit sind die Fragen ehrlich zu beantworten. Durch die Zusatzinformationen, die einige Teilnehmer machten und den hohen

Prozentsatz an beantworteten Fragen im Fragebogen, können wir davon ausgehen, dass Letzteres auf unsere Erhebung zutrifft.

7 der 25 (28 %) von uns direkt angeschriebenen Patienten aus der Neurofibromatoseambulanz der Universität Ulm haben auf das erste Informationsschreiben nicht reagiert (Tabelle 2) und die Einwilligungserklärung nicht zurück geschickt. Ob sie das erste Informationsschreiben verlegt hatten, oder kein Interesse an der Teilnahme hatten, kann nicht beurteilt werden. Da die Angeschriebenen ein Recht darauf haben dieses Schreiben nicht zu beantworten, wurden sie von uns nicht nochmals angeschrieben. Erst nachdem wir die Einwilligungserklärung zurück geschickt bekamen und der Fragebogen nach drei Wochen nicht an uns geschickt wurde, versendeten wir ein Erinnerungsschreiben an die Teilnehmer. Nach Erhalten des Erinnerungsschreibens haben alle Teilnehmer ihren Fragebogen an die AG Kaufmann geschickt.

In Tabelle 2 wird deutlich, dass der Rücklauf der direkt angeschriebenen Patienten deutlich größer war, als bei denen, welche über andere Ärzte informiert werden sollten. Das kann bedeuten, dass die Ärzte das Krankheitsbild einer FSNF nicht kannten, keine Patienten mit FSNF betreuten, die Studie uninteressant fanden oder das Informationsschreiben verloren ging und es somit nicht weitergeleitet wurde. Die direkt namentlich angeschriebenen Patienten fühlten sich eventuell, im Gegensatz zu den Patienten die das anonyme Informationsschreiben von ihren Ärzten erhielten, persönlich angesprochen und waren bereit an der Studie teilzunehmen.

Im Fragebogen war es gelegentlich schwierig, die Fragen sowohl so präzise wie nötig als auch so verständlich wie möglich zu formulieren, damit die Befragten die Frage beantworten konnten. Interne Kontrollfragen wurden, wie im Methodikteil erläutert, eingebaut. Auch das Erfassen und/ oder Nachuntersuchen von eventuell betroffenen Angehörigen der Befragten ist bei einem solchen Ansatz zugunsten der Anonymität nicht möglich.

#### **4.4 Häufigkeit der FSNF**

Die FSNF ist anscheinend deutlich seltener und unbekannter als anfangs vermutet wurde. Die Inzidenz der FSNF wurde im Ergebnisteil von uns erstmals grob mit 1: 103.790 ermittelt.

Das erklärt eventuell, warum der Rücklauf, der an Humangenetiker und Neurochirurgen versandten Informationsschreiben mit 3 von 166 nicht all zu groß war. Gar nicht in Anspruch genommen wurde die von uns generierte Internetseite zur FSNF.

Auch die geringe Anzahl an Veröffentlichungen von 1991 bis 2013 zu dieser Erkrankung untermauert diese Vermutung. Nur 16 Publikationen befassen sich ausschließlich mit diesem Krankheitsbild (Pulst et al. 1991; Poyhonen et al. 1997; Ars et al. 1998; Kaufmann et al. 2001; Wimmer et al. 2002; Kluwe et al. 2003; Messiaen et al. 2003; Pascual-Castroviejo et al. 2007 und 2011; Sarica et al. 2008; Fauth et al. 2009; Upadhyaya et al. 2009; Pizzuti et al. 2011; Tsuji et al. 2010;; Ulu et al. 2010; Nunez-Farias et al. 2012 (fraglich)). In drei anderen Publikationen (Ruggieri 1999.; Ruggieri, Huson 1999; Corey 2006) wird die FSNF erwähnt oder als eventuelle Diagnose diskutiert. Insgesamt wurde bislang weltweit über 26 Patienten mit FSNF und über 7 mit SNF berichtet. Wir erfassten mit dem Fragebogen 17 eigene Patienten, von denen 15 noch nicht publiziert sind (6 mit FSNF, 10 mit SNF, 1 mit vermuteter NF1).

Mit den Ergebnissen soll versucht werden die „Klinik und die Genetik der FSNF“ zu erfassen.

#### **4.5 Daten zu den Teilnehmern**

##### Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung der FSNF kann bei einer so niedrigen Anzahl an Befragten nicht präzise erfasst werden. Es ist aber kein Geschlecht besonders überrepräsentiert (10/17 Frauen und 7/17 Männer). Der geringe Unterschied könnte auch ein Hinweis auf die höhere Bereitschaft von Frauen sein, sich um ihre Gesundheit zu kümmern und somit medizinisch erfassbar zu werden.

Das mittlere Alter der Beteiligten liegt bei 49,8 Jahren und erstreckt sich von 24 Jahren bis 78 Jahren (Abb.3/ Abb.4). Patienten unter 18 wurden von der Studie ausgeschlossen, da sich die kutanen Manifestationen der, differentialdiagnostisch auszu-schließenden, NF1 häufig erst in der Adoleszenz in voller Ausprägung zeigen (Acht-nich, 2001). Dadurch sollte sichergestellt werden, dass keine NF1 Patienten befragt wurden, welche noch keine vollständige Ausprägung der kutanen Zeichen aufweisen.

## 4.6 Diagnosesteller

Bei der Frage nach den Diagnosestellern zeigte sich, dass die Diagnose am häufigsten von Neurochirurgen gestellt wird, die das Krankheitsbild als Tumorerkrankung der spinalen Achse sehen (Abb. 5) und dann auch behandeln. Das Interesse an der Behandlung der einzelnen störenden Tumoren spiegelt sich auch in Publikationen wieder. In einer wird beispielsweise über die “surgical approaches to paraspinal nerve sheath tumors” berichtet, mit Ergebnissen von 21 paraspinalen Neurofibromen in Assoziation mit NF1 (Cherqui et al. 2007). Ebenso in der Veröffentlichung von Murovic, J.A., in der über Therapieverfahren mit einem neuen „Cyberknife“ zur Behandlung von Tumoren in den Neuroforamina berichtet wird (Murovic et al. 2009). Untersuchungen zur Generalisierung der Tumoren, ihrer Genetik oder zur Familiarität lassen sich in diesem Umfeld selten finden. Die Neurochirurgen scheinen sich auf die chirurgische Behandlung der symptomatischen spinalen Tumoren zu konzentrieren, die Familiarität spielt hingegen keine große Rolle. Bei den Humangenetikern allerdings spielt die Erfassung der Familiarität einer Erkrankung eine zentrale Rolle. Daher veranlassen Humangenetiker bei Verdacht auf eine FSNF bei den Patienten und den Angehörigen eine Mutationsanalyse und diagnostizieren somit mehr Patienten mit gesicherter *NF1* Mutation (Abb. 5).

### 4.6.1 Aufgabe der Ärzte

Ein formuliertes klinisches Procedere bei der FSNF zum Beispiel in Form von Leitlinien findet sich bislang, in der uns zugänglichen neurochirurgischen Literatur, nicht. Dadurch, dass meist die Neurochirurgen die Mehrheit der Patienten erstmals behandeln, kommt ihnen als Diagnosesteller eine bedeutende Aufgabe zu. Die Multilokalität der spinalen Tumoren zu erkennen spielt eine zentrale Rolle. Ebenso ist die engmaschige Überwachung der Betroffenen mittels MRT-Untersuchungen der Wirbelsäule (Friedrich et al. 2005.; Kiwit et al. 1987) von großer Bedeutung. Auch die Untersuchung oder Befragung der Familienangehörigen (Mautner et al. 1998), die Veranlassung von Mutationsanalysen und das zeitnahe Einleiten von Therapieschritten, um irreversibel neuronale Schäden zu verhindern, ist eine wichtige Aufgabe der behandelnden Ärzte. Studien zur Reversibilität der neuronalen Schäden bei frühzeitiger Tumorentfernung sind noch nicht erfolgt.

#### **4.7 Alter bei Diagnosestellung und Art der Diagnosestellung**

Das Alter bei Diagnosestellung variiert von acht Jahren bis 73 Jahre, das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt in der von uns untersuchten Population 39,2 Jahre (Abb. 6). Am häufigsten wurde die Diagnose im Altersabschnitt von 31-40 Jahren gestellt (Tabelle 4). Die deutliche Zeitdifferenz zwischen erstem Schmerzauftritt und Diagnosestellung von durchschnittlich 5,1 Jahren (Abb. 7) verdeutlicht die Schwierigkeit bei der Stellung von Diagnosen bei seltenen Erkrankungen (Schuster R, 2014).

Bei einer Minderheit (3/17; 17,6 %) der Befragten wurde die Diagnose einer FSNF vor dem erstmaligen Auftreten von Schmerzen gestellt (Neurologe, Neurochirurg, Humangenetiker (2 Nennungen)). Das heißt, dass nicht die Schmerzen der Grund für eine Diagnosestellung waren. Bei drei Patienten (Nr. 2, Nr. 6, Nr. 8) waren andere Symptome wie Gehbeschwerden, Gleichgewichtsstörungen, Sensibilitätsstörungen, weniger Kraft, ein Feinmotorikdefizit und Schwierigkeiten beim Lernen im Kindes- und Jugendalter für die Diagnosestellung verantwortlich. Welches dieser genannten Symptome beim jeweiligen Patienten zuerst auftrat, konnte von uns nicht eruiert werden.

Die Schwierigkeit der Diagnosestellung spiegelt sich auch in der Anzahl der Patienten, welche unter anderen Diagnosen behandelt wurden, bevor die richtige Diagnose gestellt werden konnte (35,3 %) (Abb. 8), wider.

#### **4.8 Kutane Zeichen**

Eine Frage war, wie sich die FSNF klinisch sicher von einer NF1 unterscheiden lässt. Die kutanen Zeichen einer NF1 sind in der Einleitung ausführlich beschrieben. Hier soll aufgezeigt werden, wie es sich mit den kutanen Manifestationen der NF1 bei unserer befragten Population verhält.

##### **4.8.1 Periphere Neurofibrome und Schwannome**

Um nach den NIH Kriterien eine NF1 diagnostizieren zu können, muss der Patient, um das Kriterium der Neurofibrome zu erfüllen, „2 oder mehr Neurofibrome beliebigen Typs oder 1 plexiformes Neurofibrom“ (Gutmann et al. 1997) aufweisen. Nach plexiformen Neurofibromen wurde, wie oben erwähnt, nicht spezifisch gefragt, da bisher nur in zwei Veröffentlichung zur FSNF (Ars et al. 1998, Fauth et al. 2009) das Vorkommen derselben beschrieben wurde und die Differenzierung zu einfachen

Neurofibromen für die Ausfüllenden sehr schwierig ist. Es fehlen bei der FSNF jedoch systematische Untersuchungen zum Wachstum der, wahrscheinlich sehr seltenen, plexiformen Neurofibrome, wie sie bei der NF1 vorhanden sind (Tucker et al. 2009, Mautner et al. 2006).

Nach peripheren Neurofibromen wurden die Betroffenen hingegen gefragt. Bei der NF1 ist dies ein obligates klinisches Zeichen. Alle NF1 Patienten im Alter von über 20 Jahren weisen dermale Neurofibrome auf (Huson, 1994). In den Publikationen zur SNF/ FSNF weisen 11/33 (33,3 %) der veröffentlichten Patienten kutane Neurofibrome auf (Tab. 1). Für medizinische Laien ist die Selbstdiagnose eines Neurofibroms nicht einfach. Da durch die Anlage der Studie keine Möglichkeit bestand, die Aussagen der Patienten zu überprüfen, müssen die so gewonnenen Daten mit Vorsicht eingeschätzt werden. Die von uns Befragten liegen mit 23,1 % (3/13) ohne peripheren Neurofibrome zwischen der Population von Huson und der, der bisher veröffentlichten SNF/ FSNF Patienten. In den bisherigen Publikationen zur SNF/ FSNF (Tab. 1) fehlen häufig die Angaben zur Anzahl der Neurofibrome. In unserer Studie wurde hingegen nach der Anzahl gefragt. Die Mehrzahl der Patienten mit peripheren Neurofibromen gab an 1-5 (7/13; 83,9 %) Neurofibrome aufzuweisen. Dies ist eine geringe Anzahl an Neurofibromen. Die Diskrepanz der Häufigkeit von peripheren Neurofibromen bei der FSNF, zwischen den bisher publizierten Daten und unseren Erhobenen, könnte auf die fehlerhaften Selbstdiagnosen der Patienten zurückzuführen sein. Zur Kontrolle wurde zwar „Hat ein Arzt bei Ihnen Neurofibrome auf oder unter der Haut gefunden?“ gefragt, dies schließt aber eine Eigendiagnose des Patienten nicht aus und kann eventuell die erhöhte Häufigkeit erklären. Zwei von uns befragte Patienten gaben an über 10 Neurofibrome aufzuweisen (Abb.10). Diese beiden Befragten wurden im Ergebnisteil mit einer Raute (◇) und einem Dreieck (△) markiert. Bei einem besteht der Verdacht auf eine NF1.

#### Schmerzhaftigkeit der peripheren Neurofibrome/ Schwannome

Auch die Schmerzsymptomatik und die Druckempfindlichkeit der peripheren Neurofibrome und Schwannome differieren zwischen der Population der NF1 Erkrankten von Huson und der Unsrigen. Bisher wurde in noch keiner Publikation zur SNF/ FSNF die Schmerzhaftigkeit der peripheren Neurofibrome von einem so großen Patientenkollektiv erfasst. Huson schreibt, dass dermale Neurofibrome selten schmerzhaft sind, genaue Zahlen werden jedoch nicht genannt (Huson, 1994). Bei den be-



fragten Patienten mit Verdacht auf FSNF jedoch, gaben 22 % Schmerzen bei Druck auf die Läsionen an und 34 % gaben Schmerzen auch ohne Berührung derselben an (Abb. 14). Dies könnte ein Hinweis auf eine andere Biologie dieser seltener vorkommenden Neurofibrome bei der FSNF sein. Aktuell gibt es noch keine Daten, welche kutane Neurofibrome von NF1 Patienten mit kutanen Neurofibromen von (F)SNF Patienten vergleichen.

Klinisch können subkutane Neurofibrome von kutanen Neurofibromen unterscheiden werden. Bei subkutanen Neurofibromen lässt sich die Haut über den Neurofibromen bewegen, sie sind oval und können schmerzhaft sein (Friedman, Riccardi, 1999). Hier können nur Spekulationen darüber angestellt werden, ob die Patienten mit FSNF mehr subkutane Neurofibrome aufweisen und diese deshalb schmerzhafter sind als die von NF1 Patienten. Oder aber die Neurofibrome der FSNF Erkrankten sind schmerzhafter, unabhängig welchen Ursprungs sie sind.

Bei der Frage 2.7 („Hat ein Arzt bei Ihnen Neurofibrome auf oder unter der Haut gefunden?“) im Fragebogen wurde leider nicht zwischen subkutanen und kutanen Neurofibromen unterschieden. Daher lassen sich die zwei Entitäten nicht voneinander trennen. Auf diese Unterteilung wurde, aufgrund der entstehenden Schwierigkeiten bei der Beantwortung dieser Frage, verzichtet.

#### Periphere Schwannome

Zusätzlich wurde auch das Vorhandensein von peripheren Schwannomen abgefragt (Abb. 12). Rein als Blickdiagnose lassen sich periphere Neurofibrome und periphere Schwannome nicht voneinander unterscheiden (Mautner et al. 1998), sodass durch die Frage nach der Diagnose eines Arztes und dessen histologischen Befundes die falschen Antworten reduziert werden sollten. Nur 2/17 (11.8%) der Befragten gaben an periphere Schwannome aufzuweisen (Abb. 13). Als Anzahl wurden zweimal 1-5 periphere Schwannome genannt. 35,3 % (6/17) der Teilnehmer gaben an keine peripheren Schwannome aufzuweisen.

Somit kann bei 5 Patienten mit *NF1* Mutation und 6 Patienten ohne Schwannome, eine Schwannomatose ausgeschlossen werden, da die Merkmale einer Schwannomatose unter anderem multiple Schwannome sind (MacCollin et al. 2005; Plotkin et al. 2013). Nach Seppälä haben nur ca. 2,9 % der Patienten mit Schwannomen auch Schwannomatose (Seppälä et al. 1998), daher gehen wir davon aus, dass die von uns befragten Betroffenen, welche angaben periphere Schwannome zu haben, nicht an

einer Schwannomatose leiden. Denn dies wären bei unserer Population 0.058 (0,029\*2) der Befragten. Dennoch lässt sich dies nicht sicher ausschließen.

#### **4.8.3 Hautpigmentierungen**

##### Café au lait Flecken

Zur Erfüllung der NIH Kriterien der NF1 werden über 5 CALF benötigt. Diese Anzahl wird von keinem unserer Befragten erfüllt (Abb. 10). Die von uns befragten Teilnehmer liegen damit mit der Quantität der CALF unter der Population mit an NF1 Erkrankten. In einigen bisherigen Veröffentlichungen zur FSNF wurde postuliert, dass CALF beim Vorliegen einer FSNF vorhanden seien (Pulst et al. 1991; Poyhonen et al. 1997; Ars et al. 1998; Ulu et al. 2010; Wimmer et al. 2002; Upadhyaya et al. 2009; Kluwe et al. 2003). Kaufmann veröffentlichte aber Patienten mit einer FSNF und ohne CALF (Kaufmann et al. 2001). Zu bemängeln ist, dass wir nicht nach dem Zeitpunkt des Auftretens dieser CALF gefragt haben, somit kann nicht festgestellt werden ob diese konnatal oder erst im Lauf des Lebens entstanden sind.

Crowe und Schull stellten 1953 fest, dass 10.1% der Bevölkerung, ohne jede Zeichen einer NF1 bis zu 5 CALF aufweisen. Die Mehrzahl der von ihnen Erfassten, nicht an NF1 Erkrankten, hatten eine (8,5 %) bis drei (2 CALF: 1,3 %; 3 CALF: 0,16 %) Läsionen. Klinisch lassen sich die CALF der NF1 Patienten nicht von denen der Gesamtbevölkerung unterscheiden (Crowe, Schull 1953). Der Unterschied ist durch die Quantität erkennbar. CALF sind die erste Manifestation der NF1 und meist schon bei der Geburt vorhanden (Huson, 1994). Unsere Population könnte mit den 0- 5 CALF (5/12, 41,7 % keine CALF; 7/12, 58,3 % < 5 CALF) durchaus in der Streuung der sporadischen CALF in der Normalbevölkerung liegen.

##### Freckling

Freckling entsteht bei der NF1 zeitlich nach dem Auftreten der CALF (Ruggieri, Huson 1999). Klinische Erfahrungen zeigen, dass auch dieses Merkmal durch Patienteneigendiagnosen schwer von anderen Pigmentierungsveränderungen zu unterscheiden ist. In den Fragebögen gaben nur 3 von 17 der erwachsenen Befragten (17,6 %) an, Freckling bei sich festgestellt zu haben (Ergebnisteil 3.7). Betroffene Hautregionen und zeitliches Auftreten wurden nicht erfragt. In der ärztlich untersuchten NF1 Population der „southeast Wales study“ (Huson et al. 1988) wurde ab dem Alter von 16 Jahren bei 75.4 % der NF1-Patienten Freckling gefunden. In den bisherigen Ver-

öffentlichungen zur SNF/ FSNF wurde bei 3/26 (11,5 %) Patienten axilläres Freckling beschrieben (Poyhonen et al. 1997, Wimmer et al. 2002, Tsuji et al. 2010). Bei 11/26 (42,3 %) der veröffentlichten FSNF Patienten wurden allerdings keine Angaben zum Freckling gemacht oder die Daten wurden nicht eruiert. Eine genauere Untersuchung der FSNF Patienten zu diesem klinischen Symptom steht somit noch aus. Festzustellen ist, dass das Freckling der Teilnehmer unserer Studie deutlich seltener ist als in Populationen von an NF1 Erkrankten und etwas häufiger als bei den bisher veröffentlichten Patienten zur FSNF. Zu bemängeln ist, dass bei dieser Frage die Phrase „hat ein Arzt bei Ihnen...“ im Fragebogen nicht angewandt wurde und somit die Angaben zum Freckling auf Eigendiagnosen der Patienten beruhen.

#### **4.9 Lisch-Knötchen**

Auch die Lisch-Knötchen sind eine häufige Auffälligkeit bei NF1 Patienten. Sie sind einzigartig bei der NF1 und kommen bei Erwachsenen mit dieser Erkrankung in über 90 % der Fälle vor (Ruggieri, Huson 1999). In der von uns befragten Population, mit Verdacht auf die FSNF, gaben 4 von 17 (23,5 %) Befragten an, dass Lisch- Knötchen bei ihnen von einem Augenarzt festgestellt wurden (Abb. 11). Da bei einem der vier Befragten mit Lisch-Knötchen der Verdacht auf eine NF1 besteht sind es nur 3/17 (17,6 %) Patienten mit eventueller SNF/ FSNF, welche Lisch-Knötchen aufweisen. In dem Fragebogen wurde nicht explizit die Beidseitigkeit und die Anzahl der Lisch-Knötchen erfragt. Wie bei den Hautpigmentierungen wird auch hier deutlich, dass die Patienten mit Verdacht auf eine FSNF seltener von den klassischen NF1 Symptomen betroffen sind als Patienten, welche an NF1 leiden.

Zusätzlich kann festgestellt werden, dass zwei Befragte (Patienten Nr. 11 und Nr. 15), obwohl bei ihnen keine *NF1* Mutationsanalyse durchgeführt wurde, bzw. keine Mutation gefunden wurde, angaben Lisch- Knötchen aufzuweisen. Da Lisch-Knötchen aber ausschließlich bei NF1 Patienten auftreten (Ruggieri, Huson 1999), kann gesagt werden, dass bei ihnen entweder eine *NF1* Mutation vorliegen muss, auch wenn sie nicht erkannt wurde, oder aber es gibt eine andere/ neue Mutation in einem anderen Gen, welche einen ähnlichen Phänotyp wie die NF1 hervorruft.

#### **4.10 Skoliose**

Die Skoliose stellt mit 21- 49 % Häufigkeit bei jungen NF1 Patienten ein häufig zu behandelndes orthopädisches Problem dar (Delucia et al. 2011). Bei den Befragten

aus unserer Studie gaben 3 von 17 (17,6 %) Erwachsenen an eine Skoliose zu haben (Abb. 13). Erneut gab der Befragte mit Verdacht auf NF1 an eine Skoliose zu haben. In den bisherigen Veröffentlichungen zur SNF/ FSNF wurde bei keinem der Patienten von dem Vorhandensein einer Skoliose berichtet, bei 12 publizierten Patienten wurden Daten zu einer Skoliose nicht erhoben oder nicht veröffentlicht. Das heißt, dass sowohl in unserer Population als auch in den bisher publizierten Fallberichten zur FSNF weniger Patienten eine Skoliose haben als NF1 Patienten. Im Fragebogen wurde versäumt nach der Behandlungsbedürftigkeit der Skoliose, dem Schweregrad, der Therapie und nach dem Facharzt, welcher die Diagnose gestellt hat, zu fragen. Das Vorhandensein einer Skoliose bedeutet, dass diese zur später erfragten Schmerzintensität der Befragten beiträgt (Smorgick et al. 2013). Im Schnitt gaben die drei Patienten mit Skoliose einen Wert von ca. 4,5 auf der numerischen Schmerzskala an, wohingegen die Patienten ohne Skoliose einen durchschnittlichen Wert von ca. 2,7 angaben (Abb. 21). Bei einer solch kleinen Population könnte es sich allerdings auch um einen Zufallsbefund handeln.

#### **4.11 Untersuchungen des Kopfes**

Bei fast allen (16/17) Befragten wurde ein CCT oder/ und ein MRT des Kopfes durchgeführt. Bei 75 % der Untersuchten wurde keine Pathologie festgestellt (Abb. 17). Somit kann bei diesem Kollektiv eine NF2 ausgeschlossen werden, bei der in 85- 90 % der Erwachsenen bilaterale Vestibularisschwannome auftreten (Ruggieri 1999). Auch die Optikusgliome, welche in 15- 20 % der Fälle von NF1 (Fisher et al. 2012) und meist in der Kindheit auftreten, sollten durch diese Frage ausgeschlossen werden. Von den drei Teilnehmern, welche Pathologien in einer Schädeluntersuchung hatten, gaben zwei davon an „Gehirntumore“ zu haben. Einer gab an nichts von den genannten Möglichkeiten als Pathologie zu haben. Von den Befragten, welche angaben „Gehirntumore“ aufzuweisen, hat ein Befragter eine nachgewiesene NF1-Gen Mutation, somit lässt sich auch bei diesem Teilnehmer eine NF2 ausschließen. Der andere Befragte, welcher „Gehirntumore“ aufweist hat keine NF1 Mutation. Er gibt an „mittelmäßig stark“ an Gleichgewichtsstörungen zu leiden und bei diesem Symptom kann das Vorkommen von Vestibularisschwannomen nicht völlig ausgeschlossen werden. Dieser erfüllt ebenso wenig die NHI- Kriterien für die NF1, das heißt eine Erkrankung an der NF2 ist nicht auszuschließen.

Bei keinem unserer Patienten, aber auch nicht bei den publizierten Patienten mit (F)SNF, ist ein Optikusgliom beschrieben worden. Die drei Patienten mit pathologischen Schädeluntersuchungen könnten „Gehirntumore“ angegeben haben, jedoch ein Optikusgliom aufweisen. Dies betont und zeigt erneut die Grenzen eines selbstausgefüllten Fragebogens auf. Um die Optikusgliome, zusätzlich zur bildgebenden Diagnostik, noch besser erfassen zu können, hätte nach Seh(schärfe)störungen gefragt werden können. Dies ist das typische Symptom für ein Sehnervengliom (Fisher et al. 2012). Da in Patientenfragebögen diese Seh(schärfe)störungen nicht präzise abgefragt werden kann und nur 50 % der Optikusgliome im Sehtest apparent werden (Gutmann et al. 2011), wurde von dieser Frage Abstand genommen.

#### **4.12 Genetische Veränderungen**

##### Genetische Veränderungen in der von uns untersuchten Population

Zu den genetischen Veränderungen bei der FSNF lässt sich sagen, dass bei ca. einem Drittel der von uns untersuchten Population eine Mutation im NF1 Gen nachgewiesen wurde (Abb.16). Bei 3/17 (17,6 %) wurde gar keine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt und bei 2/17 (11,8 %) Patienten wurde eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, aber keine Veränderung gefunden. Keine Mutation zu finden kann bedeuten, dass nicht der NF1 Genlocus für die phänotypischen Veränderungen verantwortlich ist (Kluwe et al. 2003), oder dass die *NF1* Mutation aufgrund der fehlenden Sensitivität der Analyseverfahren nicht identifiziert werden konnte. Die Patienten wurden nicht nach dem Zeitpunkt der molekulargenetischen Analyse gefragt. Ebenso wenig wurde das Analyseverfahren, welches bei der jeweiligen Untersuchung verwendet wurde, eruiert. Das bedeutet, dass die Analysen schon lange zurück liegen könnten und die neuen, sensitiveren Verfahren eventuell eine Mutation erkennen würden. Als Folgerung daraus müssten alle Patienten ohne gefundene Mutation nachuntersucht werden. Dies war im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

##### Molekulargenetische Analyseverfahren

Die Mutationsanalyse des NF1 Gens ist sehr anspruchsvoll. Verschiedenes kann, für eine Nichtdetektion einer vorhandenen *NF1* Mutation, ursächlich sein.

Zum einen ist das Gen sehr groß und in nahezu allen Exons wurden Veränderungen gefunden. Die Anwesenheit von homologen Loci auf anderen Chromosomen stellt

große Anforderungen an die *NF1* Mutationstests an genomischer DNA. Bei, auf RNA Level durchgeführten, *NF1* Mutationsuntersuchungen können vom Defektallel kodierte, verringerte RNA- Mengen deren Aussage verfälschen. Zudem scheinen viele Mutationen intronische DNA Veränderungen zu sein, welche dann das Splicen beeinträchtigen. Diese sind gelegentlich als tiefe intronische Mutationen auf DNA Level schlecht detektierbar, da die *NF1* Introns sehr groß sein können. Bis zu 10 % der *NF1* Veränderungen sind Mikrodeletionen und diese werden nicht von den Standard PCR- Analysen detektiert (Thomson et al. 2002). Die inzwischen routinemäßig ange-setzte NF1-MLPA war wahrscheinlich zum Zeitpunkt vieler, der hier berichteten, Negativbefunde noch nicht Standard. Die, erst in letzter Zeit oft eingesetzten, RNA-basierten Kern-assays haben eine Trefferquote von über 95 % (Valero et al. 2011). Im Gegensatz dazu haben Protein-Truncations-Assays nur eine Sensitivität von 53-73 % (Thomson et al. 2002), ebenso die an Gesamt-DNA erfolgten *NF1* Mutationsuntersuchungen. Mit welcher Methode die *NF1* Mutationen in den einzelnen Fällen gesucht und dann teilweise auch gefunden wurden, wurde nicht erfragt und somit ist auch keine Aussage über die technische Güte der Mutationssuche möglich. Die erfolgreiche Mutationsanalyse ist für die Diagnosestellung der, lange phänotypisch unauffälligen, FSNF von zentraler Bedeutung.

#### Mutationsarten bei der (F)SNF

In der Gruppe von FSNF Patienten treten angeblich Missense- und Splicemutationen häufiger auf, als in der Gruppe von klassischen NF1 Patienten (Upadhyaya et al. 2009), (Abb.1). Kluwe vermutete, dass die *NF1* Mutationen, welche sie bei Patienten mit FSNF gefunden hat „milder“ sind als die üblichen NF1 Gen Mutationen (Kluwe et al. 2003). Da nur sehr wenige funktionelle Untersuchungen zu den Folgen von spezifischen FSNF Mutationen vorliegen, ist es für solche Aussagen noch zu früh. In unserer Population wurde nur von drei Teilnehmern die genaue Mutation angegeben, somit konnten wir keine bevorzugte Mutationsart erkennen.

#### **4.13 Familiarität**

Tritt die Spinale Form der Neurofibromatose in einer Familie erstmals auf, wird diese Spinale Neurofibromatose (SNF) genannt (Nicita 2013). Bei unseren Befragten haben danach, nach eigenen Angaben, 47 % (8/17) eine SNF (Abb.14). Bei Häufungen in einer Familie wird von einer FSNF gesprochen. Von den befragten Teilneh-

mern gaben 41,2 % (7/17) an, dass sie noch einen Verwandten mit FSNF haben, somit haben all diese eine FSNF (Abb. 14). Alle angegebenen Verwandten waren Verwandte ersten Grades.

Die Zahlen können zweifach interpretiert werden:

- (1) Die Neumutationsrate bei der FSNF ist sehr hoch (bei unserer Population 47 %), vielleicht analog zu der Neumutationsrate bei NF1, bei welcher sie etwa 50 % beträgt (Ruggieri, Huson, 1999).
- (2) Die fehlende Klinik bei der vorherigen Generation verleitet zu der Annahme der Nichtbetroffenheit, obwohl sie eigentlich betroffen ist, d.h. die Penetranz ist relativ niedrig. Bei der NF1 ist die Penetranz 100 % (Ruggieri, Huson, 1999).

Die, über die Ethikkommission veranlasste, Anonymisierung der Fragebögen hinderte uns daran, folgenden Fragen nachzugehen:

Wurde die Generation zuvor molekulargenetisch untersucht?

Gibt es in der Generation zuvor oder bei Geschwistern wenig ausgeprägte Symptome?

Wie hoch ist die Penetranz der FSNF?

Hier zeigen sich die Grenzen dieses Ansatzes, da bei diesem auf die Einhaltung der Anonymität sehr viel Wert gelegt wurde. Komplexe genetische Fragestellungen lassen sich so nicht erfassen.

Die Unterteilung der Angehörigen, in welche mit einer *NF1* Mutation 3/7 (42,9 %) und welche ohne *NF1* Mutation 4/7 (57,1 %) sollte die Angabe der Teilnehmer, Verwandte mit FSNF zu haben, sichern. Die Befragten sollten die Frage nach betroffenen Angehörigen nicht leichtfertig beantworten, sondern mit genauen Angaben zum Vorhandensein einer *NF1* Mutation untermauern.

#### **4.14 Schmerzen**

Paraspinale Neurofibrome finden sich in 38- 40 % der NF1 Patienten. Wie häufig sie unilateral oder bilateral auftreten und wie zahlreich sie sind, ist noch nicht hinreichend untersucht. Nur ca. 2- 5 % von diesen NF1 Patienten haben wegen dieser Tumoren klinische Auffälligkeiten (Wimmer et al. 2002; Kluwe et al. 2003). Patienten mit FSNF klagen angeblich häufiger über Paresen (Wimmer et al. 2002, Ars et al. 1998).

### Schmerzen als erstes Symptom

Schmerzen bei der FSNF sind ein wichtiges Kriterium zur Diagnosestellung, da sie das erste Symptom der Erkrankung darstellen können (Ulu et al. 2010). Bei unserer Population lässt sich nicht sagen, ob die Schmerzen das erste Symptom waren, da bei den anderen erfragten Symptomen nicht das exakte Alter eruiert wurde. Bei drei der Patienten (Nr. 2, Nr. 6, Nr. 8) war der Schmerz sicher nicht das erste Symptom, sondern Gehbeschwerden, Gleichgewichtsstörungen, Sensibilitätsstörungen, weniger Kraft, ein Feinmotorikdefizit oder Schwierigkeiten beim Lernen im Kindes- und Jugendalter (Abb.7, s.4.7). Nur bei 11,8 % der Patienten wurden MRT- Untersuchungen vor dem Schmerzauftritt durchgeführt, bei den Übrigen wurden die MRT- Untersuchungen nach dem Schmerzauftritt gemacht. Das heißt, dass bei Letzteren der Schmerz maximal schon 40 Jahre lang (Patient Nr. 14) vorhanden war, bevor ein MRT der Wirbelsäule gemacht wurde. Die MRT- Untersuchung, als wichtige diagnostische Untersuchung wird später diskutiert.

### Schmerzintensität und Schmerzbeginn

Die Schmerzen der letzten 14 Tage wurden bei der Frage 3.1 eruiert. Die angegebene Schmerzintensität, auf der Visuellen- Analog- Skala zum Schmerz, in der von uns befragten Population, variierte von 0 bis 7-8, der mittlere Wert betrug 3. Die Korrelation dieser Werte zu der Anzahl der spinalen Tumoren soll später erläutert werden. Ebenso wie die Schmerzintensität variiert auch das Alter in dem zum ersten Mal Schmerzen auftraten. Das niedrigste Alter bei welchem sich Schmerzen einstellten, wurde mit „als Kind“ angegeben, als Höchstalter bei erstmaligem Schmerzauftritt wurden 63 Jahre genannt, wobei der Mittelwert bei 34,1 Jahren liegt (Abb. 18). Dies stimmt mit den Daten von Kluwe überein, sie nennt ein Durchschnittsalter von 32,8 Jahren, bei welchem die ersten Symptome auftreten (Kluwe, et al. 2003). Wir nehmen an, dass das Alter beim ersten Schmerzauftritt mit dem Wachstumsbeginn der spinalen Tumoren korreliert. Bei den sporadischen Neurofibromen/ Schwannomen/ Neurinomen treten die Symptome meistens zwischen 50 und 59 Jahren auf (Barker et al. 1976). Die sporadischen Tumoren treten somit deutlich später auf, als die mit FSNF assoziierten Tumoren.



### Schmerzen der Befragten mit und ohne *NFI* Mutation

Die Patienten mit gesicherter *NFI* Mutation gaben im Schnitt auf der numerischen Schmerzskala die Schmerzintensität 4,4 an. Keiner aus dieser Gruppe nannte den Wert „0“. Das Alter der Befragten, mit gesicherter *NFI* Mutation bei Erstmanifestation des Schmerzes, lag bei 44,25 Jahren (Abb. 20). Im Vergleich dazu wurde in der Gruppe ohne gesicherte *NFI* Mutation der Wert „0“ dreimal genannt und die durchschnittliche Schmerzstärke betrug ca. 2,7 auf der numerischen Schmerzskala. Das Alter bei Erstmanifestation des Schmerzes, bei Befragten ohne gesicherte *NFI* Mutation, liegt bei 27,6 Jahren (Abb. 20). Die stärkere Schmerzintensität, als auch das spätere Auftreten der Schmerzen bei Befragten mit gesicherter *NFI* Mutation wirft die Frage auf, woher diese Diskrepanz zwischen Mutationsträgern und Befragten ohne gefundene Mutation kommt. Vermutet werden können an dieser Stelle entweder Mutationen an einem anderen Genlocus als Auslöser für die spinalen Tumoren, eine komplett andere Erkrankung, oder die psychische Aggravation von Schmerzen nach Sicherung und Bekanntwerden einer schweren genetisch verursachten Erkrankung durch die Mutationsanalyse. Bei molekulargenetisch getesteten Kindern mit Verdacht auf eine *APC* Mutation wurden beispielsweise vermehrt depressive Symptome festgestellt (Codori et al. 2003). Ein ähnlicher Effekt könnte bei unserer befragten Population zu verstärkten Schmerzen führen.

### Behandlung der Schmerzen

Die Schmerzen werden nur bei 5/17 (29,4 %) der Befragten von einem Arzt behandelt. Diese gaben auch auf der Schmerzskala höhere Werte an (Skalenwert: 5,5- 10), als Befragte, welche ihre Schmerzen nicht behandeln (29,4 %; Skalenwert: 0- 2) (Abb. 19). Die Fragen zur Schmerzstärke und deren Behandlung wurden somit schlüssig beantwortet. Nur 5 von 17 Befragten (ca. 29,4 %), in unserer Studie, behandeln ihre Schmerzen selbst. De Moraes Vieira hingegen berichtet bei 64,1 % der untersuchten chronischen Schmerzpatienten von einer deutlich höheren Medikamentennutzung (de Moraes Vieira et al. 2012). Das bedeutet entweder, dass die Schmerzen in unserer befragten Population nicht so stark sind, oder die Selbstmedikation verschwiegen wird. Bei der Behandlung von Schmerzen werden, von der von uns befragten Population, Nicht-Opioid-Analgetika bei Stufe I des WHO- Stufenschemas (Metamizol, Diclofenac) verwendet, ebenso ein niederpotentes Opioid bei Stufe II des WHO- Stufenschemas (Tilidin und Naloxon) und ein hochpotentes Opioid bei

Stufe III des WHO- Stufenschemas (Hydromorphon). Auch Pregabalin und Gabapentin zur Linderung neuropathischer Schmerzen kommen zum Einsatz (Karow, Lang- Roth, 2011). Die verschieden starke medikamentöse Behandlung verdeutlicht die Variabilität der Schmerzen.

#### Lokalisation der Schmerzen

Die Frage nach den Lokalisationen der Schmerzen sollte eine Möglichkeit sein, charakteristische Schmerzpunkte zu erkennen. Ein Zusammenhang zwischen Schmerzlokalisation und Tumorlokalisierung sollte hergestellt werden und so die Diagnosestellung erleichtern. Eine Prädilektionsstelle für Schmerzen aufgrund von spinalen Neurofibromen konnte nicht erkannt werden. Es könnte vermutet werden, dass der Rücken eine solche Stelle ist (Abb. 22). Dabei muss aber beachtet werden, dass zu jedem beliebigen Zeitpunkt etwa 4- 33 % der Population an unteren Rückenschmerzen leiden (Woolf, Pfleger 2003). Ebenso ist ein lineares Wachstum zwischen Schmerzen im unteren Rücken und dem Alter innerhalb von 20 bis 80 Jahren (Kordi, Rostami 2011) zu verzeichnen. In unserer Population hätten somit einer bis sechs Patienten Rückenschmerzen. Es gaben jedoch 10 Patienten Rückenschmerzen an, das sind mehr als in der Population von Woolf und Pfleger (Woolf, Pfleger 2003). Es war dennoch nicht möglich dem Schmerz, anhand seiner Lokalisation, die Lage von spinalen Tumoren, bestimmten Körperhälften in horizontaler oder sagitaler Ebene, zuzuordnen (Abb. 22).

Es ist jedoch möglich eine lineare Korrelation ( $r= 0,82$ ) zwischen Schmerzintensität und der Anzahl der angegebenen Lokalisationen der Schmerzen herzustellen (Abb. 23). In der Literatur zur FSNF wurde dies bisher noch nie versucht. Bezogen auf den Fragebogen ist es aber sinnvoll diese Korrelation herzustellen, da die Befragten diesen Fragenkomplex, mit numerischer Schmerzskala und Schmerzlokalisierungen, in sich schlüssig bearbeitet haben und zusätzliche schmerzverstärkende oder schmerzlindernde Faktoren (eingenommene Medikamente) für die Schmerzintensität keine Rolle spielen.

### **4.15 Spinale Tumoren**

#### Symmetrie und Anzahl

Aus Abbildung 24 ist ersichtlich, dass die Patienten mit einer Mutation im NF1 Gen nicht mehr Tumoren haben, als jene ohne gesicherte molekulargenetische Verände-

rung. Bei 46,7 % (7/15) der Befragten sind alle betroffenen Wirbelsäulenabschnitte symmetrisch betroffen. Bei 66,7 % (10/15) der Teilnehmer sind die Wirbelsäulenabschnitte komplett und teilweise symmetrisch betroffen. In den bisherigen Publikationen zur SNF/ FSNF haben 72,2 % symmetrisch wachsende spinale Tumoren. Dieser Wert deckt sich mit unseren Daten. Ebenso hebt dieser Befund die Wichtigkeit des symmetrischen Auftretens der spinalen Tumoren bei der Diagnosestellung und bei der Diagnosekriterienfindung hervor. Zudem ist die Symmetrie wichtig um die Differentialdiagnose, sporadischer Neurofibrome/ Schwannome/ Neurinome mit einer Inzidenz von 0.31-0.62 pro 100000 (Barker et al. 1976), ausschließen zu können. Diese Tumoren treten im Allgemeinen unilateral auf.

Nur 2/15 (13,3 %) der Befragten geben unter 8 betroffene Wirbelsäulenabschnitte an (Abb. 28). Durch die Anzahl und die Symmetrie können bei den Befragten sporadische Wirbelsäulentumoren ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sporadische unilaterale Neurofibrome/ Schwannome/ Neurinome mit einer Inzidenz von 0.31- 0.62/ 100.000 vorkommen, spinale Tumoren einer NF1 mit einer Inzidenz von 1/ 100.000 auftreten und bilaterale symmetrische Tumoren mit einer Inzidenz von 0,002/ 100.000 in der Bevölkerung vorkommen.

Frühzeitige MRT-Untersuchungen der Wirbelsäule (Friedrich et al. 2005.; Kiwit et al. 1987) könnten dazu beitragen die Symmetrie und die Lokalisation der Tumoren zu diagnostizieren und wären somit empfehlenswert.

### Lage

Zur Lage der Tumoren (Abb. 27) lässt sich sagen, dass der Halswirbelsäulenabschnitt, seltener betroffen ist, als der Brustwirbelsäulenbereich und der Lendenwirbelsäulen- und Sakralbereich. Eine deutlich bevorzugte Stelle für das Auftreten von spinalen Tumoren kann aber nicht erkannt werden. Auch in den Veröffentlichungen zur FSNF wurden keine bevorzugten Lokalisationen für spinale Tumoren erwähnt (Thakkar et al. 1999).

### Ausblick: Biologie der spinalen Tumoren

Spinale Neurofibrome bei der FSNF weisen in 36,4 % eine LOH auf, wobei 75 % durch mitotische Rekombination entstehen. Ähnlich dazu haben 20- 50 % der kuta-

nen Neurofibrome bei NF1 eine LOH, ebenfalls durch mitotische Rekombination (Laycock- von Spyk et al. 2011).

Die weitere Biologie und Wachstumsdynamik der spinalen Tumoren bei (F)SNF wurde noch nicht sicher charakterisiert. Auch bei unserem Fragebogen lässt sich zum Beispiel keine direkte Korrelation zwischen dem Alter des Befragten und der Anzahl der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte finden ( $r = -0,48$ ). Interessant wäre, ob die Wachstumsdynamik der Tumoren mit der Klinik der Patienten korreliert. Eine Möglichkeit dies zu erfassen wäre, beim Entdecken eines spinalen Tumors, die ganze Wirbelsäule mittels MRT zu untersuchen um einen Ausgangsstatus zu erhalten. Im Verlauf sollte dann, im Abstand von 6-12 Monaten, mit Volumometrie eine erneute Aufnahme der Wirbelsäule veranlasst werden und die eventuellen Veränderungen der Symptome erfragen.

#### MRT- Untersuchungen

Bei 15/17 (88,2 %) der befragten Personen wurde im Rahmen der Diagnostik die ganze Wirbelsäule mittels MRT untersucht. Dies stellt ein Erfassen von Tumoren an der ganzen Wirbelsäule sicher.

Das Alter der Patienten bei der ersten Untersuchung ist vorallem von Bedeutung, wenn bedacht wird, dass die Diagnose häufig erst nach einer MRT- Untersuchung gestellt wird (Ars et al. 1998, Pizzuti et al. 2011). In unserer Population wurde bei 2 der 17 Teilnehmer (11,8 %) die Diagnose einer FSNF vor den MRT-Untersuchungen gestellt. Es wird auch deutlich, dass die Diagnose einer FSNF schnell gestellt wird, wenn erst einmal ein MRT der gesamten Wirbelsäule gemacht wurde, denn bei 9/17 Teilnehmern ist kein Jahr zwischen erster MRT-Untersuchung und Diagnosestellung vergangen. Der jüngste Patient, welcher sich zum ersten Mal einer MRT Diagnostik unterzogen hat war sieben Jahre alt (kein Patient mit Verdacht auf NF1), der Älteste 73 Jahre. Im Durchschnitt waren die Personen aus unserer befragten Population 37,6 Jahre alt, als bei ihnen eine MRT Untersuchung der Wirbelsäule stattgefunden hat (Abb. 25).

Zur Diagnosefindung und Schmerzabklärung sollte frühzeitig ein MRT der Wirbelsäule angeordnet oder empfohlen werden, denn im Durchschnitt sind bei unserer Population 3,5 Jahre zwischen dem ersten Schmerzauftritt und der ersten MRT- Untersuchung vergangen.

#### **4.16 Korrelation von Tumoranzahl und Schmerzintensität**

Eine Korrelation zwischen der Anzahl der spinalen Tumoren und der Schmerzintensität kann nicht hergestellt werden, weder linear noch exponentiell. Auch die Patienten mit molekulargenetisch gesicherter *NF1* Mutation zeigen keinen Zusammenhang zwischen der Tumorlast und der Schmerzintensität. In der Literatur wurde noch nie versucht ein Zusammenhang zwischen der Tumorlast und der Schmerzintensität bei FSNF Patienten herzustellen. Bei Schwannomatosepatienten wurde versucht die Tumorlast und die schmerzassoziierte Morbidität zu korrelieren, dies gelang aber ebenso nicht (MacCollin et al. 2005). Somit bleibt die Frage offen, woher gewusst wird, welche der vielen Tumoren bei der FSNF Schmerzen machen und welche nicht. Die Größe der Tumoren und deren genaue Lokalisation könnten dabei eine Rolle spielen. Diese Faktoren wurden allerdings, aufgrund der schwierigen Beantwortbarkeit, nicht erfragt. Ein Ganzkörper MRT mit Volumetrie (Cai et al. 2009) könnte bei dieser Fragestellung hilfreich sein.

#### **4.17 Operationen**

Da die spinalen Tumoren Radikulopathien (Corey 2006), Kompressionssymptome (Upadhyaya et al. 2009), Paresen (Wimmer et al. 2002) und Schmerzen (Ulu et al. 2010) verursachen können, mussten sich 11 von 17 (64,7 %) der Befragten mindestens einmal operieren lassen. Die Gründe für die Operationen (Abb. 31) waren meist Schmerzen (20 Nennungen), Bewegungseinschränkungen (16 Nennungen) und Prävention (10 Nennungen). Mehrfachnennungen waren bei dieser Frage möglich. Im Nachhinein ist zu bemängeln, dass in dem Fragebogen nicht nach den Ergebnissen der Operationen gefragt wurde. Es wäre interessant gewesen, welche Verbesserungen der Symptome nach den Operationen auftraten und wie lange sie angehalten hätten, bzw. ob Rezidive auftraten.

#### **4.18 Histologie**

Bei diesen Operationen wurden Gewebeproben der entfernten Resektate in die Pathologie geschickt und somit eine Histologie der Gewebestücke gewonnen. Die bisher publizierten Ergebnisse zeigen, wie wesentlich eine internationale Referenzneuropathologie, zu der diese Gewebe eingeschickt werden könnten, wäre. In einigen der bisherigen Fallbeschreibungen von an FSNF Erkrankten (s. Einleitung) (Poyhonen et al. 1997, Ulu et al. 2010, Wimmer et al. 2002) wurden, als histologische Diag-

nosen der spinalen Tumoren, Neurofibrome angegeben. Kaufmann berichtete zum ersten Mal von einem Fall, bei dem die peripheren Tumoren Neurofibrome und Schwannome waren. Eine weitere Raumforderung der spinalen Achse wurde als Neurinom histologisch identifiziert (Kaufmann et al. 2001).

In dem Fragebogen sollten mit der Frage nach der Histologie des Tumorgewebes die Differentialdiagnosen NF2 und Schwannomatose ausgeschlossen werden. Bei der NF2 finden sich häufig Schwannome entlang der spinalen Achse, auch in multipler Art und Weise (Ruggieri 1999). Die Schwannomatose präsentiert sich ebenfalls mit multiplen Schwannomen entlang der spinalen Achse (MacCollin et al. 2005).

Es gibt unter den Befragten keine dominante histologische Diagnose (Abb. 30). Auch bei den Patienten, welche eine gesicherte *NF1* Mutation haben gibt es keine eindeutige Mehrheit für eine spezielle Tumorentität. Dies wäre zu erwarten gewesen, da bei NF1 eigentlich nur Neurofibrome und Neurinome vorkommen (Ghalayani et al. 2012). Dies könnte an der inkorrekten Verwendung der Fachausdrücke (Riccardi, 1999) und an der Diagnosestellung dieser histologischen Präparate liegen.

Dass es unter den befragten Teilnehmern aus unserer Studie nun welche gibt, die zwei verschiedene histologische Ergebnisse anführen, bzw. bei denen mehrere verschiedene Diagnosen gestellt wurden, ist nicht verwunderlich. Zum einen gibt es bislang kein Referenzzentrum, an welches solche Präparate geschickt werden könnten. Dies wäre, wie im Folgenden begründet, aber wünschenswert. Zum anderen sind die Entitäten histologisch oft schwer zu unterscheiden (Harder et al. 2012;). Harder beschreibt, dass es hybrid Neurofibrome/ Schwannome in Patienten mit Neurofibromatose gibt. Sie identifizierte 23 Fälle mit 41 Tumoren als Hybrid Neurofibrome/ Schwannome von denen 61 % der Patienten NF1, NF2 oder Schwannomatose hatten. Diese sogenannten Hybridtumore finden sich hauptsächlich an peripheren Nerven, sind aber auch an Spinalwurzeln möglich. Sie bestehen aus zwei Teilen, ein Teil, welcher typisch für Neurofibrome ist und ein anderer Teil, welcher typisch für Schwannome ist. Diese Teile sind unterschiedlich angeordnet und repräsentiert (Harder et al. 2012). Somit wird klar, dass es möglich ist einen Tumor histologisch unterschiedlich zu beurteilen, obwohl er einer Entität zuzuordnen wäre. Zusätzlich beurteilen eventuell verschiedene Personen diese Präparate, dann ist eine zu 100 % sichere und überall gleich gestellte Diagnose nicht möglich.

Für unsere Arbeit bedeutet dies, dass wir die Frage 7.5 („Wurde/n das/die entfernte/n Gewebsteil/e histologisch (feingeweblich) untersucht?“, „Wenn ja, wie wurde es bezeichnet?“) nicht zur Findung der Diagnosekriterien der FSNF heranziehen und verwenden konnten.

## **4.19 Symptome**

### **4.19.1 Intelligenz**

Die von uns erfragten Symptome, im Fragekomplex 5, sind auch Symptome, mit denen NF1 Patienten zu kämpfen haben (Ferner, 1994). Die Intelligenz sollte durch verschiedene Ansätze im Fragebogen (s. Methodikteil) erfasst werden, da bei unserem selbst auszufüllenden Fragebogen kein ausführlicher IQ-Test integriert werden konnte (Fremde Hilfe beim Ausfüllen, zu großer Umfang des Fragebogens). Auch ein intrafamiliärer Vergleich im Bereich des Lesens, des Schreibens und der Mathematik war bei unserem Studienansatz nicht möglich, da wir die Leistungen der Verwandten und der Befragten selbst nur durch die subjektiven Beurteilungen der Betroffenen hätten abfragen können. In noch keiner Publikation zur SNF/ FSNF wurde versucht von einem so großen Patientenkollektiv, wie hier, den IQ oder Lernschwierigkeiten zu erfassen.

### Dyslexie

Die Lese- Rechtschreibschwäche tritt bei der von uns befragten Betroffenenpopulation zweimal auf (11,8 %). In der NF1 Population, welche von Ferner beschrieben und untersucht wurde, haben 26 % der NF1 Patienten eine Schwäche im Bereich des Lesens. Im Vergleich dazu hatten in der Kontrollgruppe von Gesunden nur 5 % Schwierigkeiten in besagtem Bereich. Ganze 60 % der NF1 Betroffenen hatten in dieser Untersuchung eine unbeholfene Art zu schreiben und machten häufig Rechtschreibfehler (Ferner, 1994). Die von uns befragte Population liegt also mit 11,8 % Vorkommen von Dyslexie (Abb. 35) unterhalb des Prozentsatzes für Dyslexie bei NF1 Erkrankten und über der der Allgemeinbevölkerung.

### Dyskalkulie

Keiner, der von uns Befragten mit vermuteter FSNF, gab an eine Dyskalkulie zu haben. Somit sind sie auch hier seltener auffällig als NF1 Patienten, denn in der oben erwähnten Studie (Ferner, 1994) ergaben sich 41 % der NF1 Patienten, welche in der

Schule in Mathematik schlechter als der Durchschnitt waren. Natürlich ist dies nicht eine diagnostizierte Dyskalkulie, weshalb die hier erhobenen Ergebnisse eventuell zu niedrig sind und ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Insgesamt liegt ein signifikantes Defizit in den Bereichen Lesen, Mathematik und geschriebener Sprache vor, wenn von NF1 betroffene Kinder mit ihren Geschwistern verglichen werden (Hofman et al. 1994). Dies war, wie oben erwähnt, bei unserer Studie nicht möglich. In der Allgemeinbevölkerung haben 4- 7 % der Schulkinder eine Dyskalkulie (Cappalotti, Price 2014). In der Frage wurde explizit die Dyskalkulie erfragt um leichte Schwierigkeiten beim Rechnen nicht zu erfassen. Eventuell kannten die Befragten diesen Begriff nicht und konnten die Frage somit nicht korrekt beantworten.

### Allgemeine Intelligenz

Lange wurde angenommen, dass die meisten NF1 Patienten einen IQ im unteren Durchschnittsbereich der Allgemeinbevölkerung hätten. Im Vergleich zur Normalpopulation fanden Riccardi und Eichner (1986) unter den NF1 Patienten 8,4 % mit einer geistigen Retardierung, im Vergleich dazu waren nur 3 % der Allgemeinbevölkerung davon betroffen (Ferner 1994). Neuere Publikationen zeigen allerdings, dass NF1 Patienten anhand ihres IQ's nicht von der Bevölkerung ohne NF1 Erkrankung unterschieden werden können (Lidzba et al. 2012). Es lässt sich nicht erkennen, dass die Berufe, welche von unseren Befragten ausgeübt werden, einen niedrigeren Bildungsstand überrepräsentieren würden. Auch, dass die Fragen in den Fragebögen mit 18 Seiten Länge nur zu 7,4 % nicht beantwortet wurden, zeugt von durchschnittlicher Intelligenz. Somit kann vermutet werden, dass die befragte Population nicht minder intelligent ist als die Allgemeinbevölkerung. Für die Zukunft wäre eine strukturierte und systematische Untersuchung zum IQ von (F)SNF Patienten sicher spannend und wünschenswert.

### **4.19.2 Symptome der Nerven**

In unserer Population treten Gehbeschwerden, Sensibilitätsstörungen und Kraftminderung deutlich häufiger auf als Gleichgewichtsstörungen, Lernschwierigkeiten und das Feinmotorikdefizit.

Die Gehbeschwerden (Ars et al. 1998), die Sensibilitätsstörungen (Wimmer et al. 2002) und die Kraftminderung (Ulu et al. 2010) wurden in bisherigen Veröffentlichungen zur FSNF schon angesprochen. Nicht nur bei den Schmerzen, auch bei die-



sen Symptomen, ist die topographische Zuordnung von Tumoren und neurologischen Defiziten sehr schwierig, da die Tumoren sowohl multiple in einem Segment als auch in multiplen Segmenten vorkommen (Thakkar et al. 1999).

Das Feinmotorikdefizit, welches 9 der 17 Befragten, das heißt 52,9 %, angaben, wurde, unserem Wissen nach, noch nie in einer Publikation zur FSNF oder in einem veröffentlichten Fallbericht beschrieben. Die Häufigkeit mit der die befragten Patienten jedoch dieses Symptom nannten zeigt, dass dies ein weiteres wichtiges Problem von Patienten mit FSNF sein könnte. Auch in den Fallberichten in dieser Arbeit wird das Feinmotorikdefizit der Patienten angesprochen. Da nicht nach dem exakten Alter beim Auftreten der Symptome gefragt wurde, konnten nicht eruiert werden welches ein mögliches Frühsymptom der FSNF sein könnte.

„Schwierigkeiten beim Lernen“, als ein Symptom, gehört auch dem Abschnitt zur Intelligenz bei (F)SNF Patienten an. Von Schwierigkeiten beim Lernen sind 40- 60 % der an NF1 Erkrankten betroffen (Ferner, 1994). Bei der von uns untersuchten Gruppe von Erwachsenen gaben 8/17 (47 %) an Lernschwierigkeiten zu haben (Abb. 32) und dies seit dem Kindes- und Jugendalter, eine Nennung bezog sich noch auf das Erwachsenenalter (26- 64 Jahren). Auch dieses Symptom wurde in noch keiner Publikation über FSNF systematisch und für so viele Patienten, wie hier (17 Patienten) erfasst. Wichtig hervorzuheben ist, dass keiner Lernschwierigkeiten seit dem Eintritt ins Senium angegeben hat. Damit kann die Alzheimer Demenz, die häufigste Form der Demenz, nicht der Grund für die hier angegebenen Lernschwierigkeiten sein. Die Alzheimer Demenz tritt in Westeuropa im Alter von 60 Jahren mit 5,4 % auf (Fan, Chiu, 2014). Bei uns waren zum Zeitpunkt der Befragung 4/ 17 (23,5 %) Patienten über 60 Jahre alt.

Die Frage nach den Gleichgewichtsstörungen sollte einerseits die reine Symptomatik abfragen und andererseits eine NF2 unwahrscheinlicher machen. Bei NF2 Patienten kommt es, aufgrund einer Schädigung des achten Hirnnervs, oft zu Symptomen (MacCollin, 1999). Dazu gehören Tinnitus, Gleichgewichtstörungen mit 8 %, Sprachschwierigkeiten und einige mehr (Evans et al. 1992). Deshalb sollte bei den Patienten, welche Gleichgewichtsstörungen angeben haben, auf jeden Fall die bildgebende Untersuchung des Kopfes in Betracht gezogen werden um Vestibularisschwannome ausschließen zu können. Die Patienten, welche angaben Pathologien bei einer bildgebenden Diagnostik des Kopfes aufzuweisen, gaben „mittelmäßig

stark“, „etwas“ und „gar nicht“ bei der Intensitätsbeschreibung der Gleichgewichtsstörungen an (s. 4.11).

Die vorgestellten Symptome haben keineswegs den Anspruch vollständig oder pathognomonisch für die FSNF zu sein, aber eventuell können sie dazu beitragen, dass die Diagnose einer FSNF in Zukunft schneller gestellt wird.

#### **4.20 National Institutes of Health-Kriterien**

In den bisherigen Publikationen berichteten die Autoren, ob die von ihnen untersuchten Patienten die NF1 Kriterien erfüllen (Kluwe et al. 2003, Poyhonen et al. 1997) oder nicht. Auch für die von uns befragte Population wurde dies eruiert. Anhand der beantworteten Fragen aus dem Bogen konnte für jeden einzelnen Teilnehmer der Studie evaluiert werden, ob er diese Kriterien erfüllt. Sieben der untersuchten Patienten (41,2 %) erfüllen die Kriterien der NIH nicht. Erfüllt werden sie von acht ( $\diamond$ ,  $\Delta$ ) der Patienten und bei den übrigen zwei ist die Erfüllung der Kriterien fraglich, da diese Patienten auf die Frage nach Pathologien des Kopfes „Gehirntumore“ oder „Keines von den angegebenen“ angegeben haben (Abb. 34). Somit konnten Optikusgliome oder Ähnliches bei diesen zwei Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden. Wichtig zu erwähnen ist noch, dass die befragten Patienten, welche die Diagnosekriterien für NF1 erfüllen, diese immer nur knapp erfüllen. Das heißt, dass sie nur auf zwei oder drei Punkte aus der Kriterienliste für NF1 positiv sind.

Auch in veröffentlichten Arbeiten erfüllen Patienten mit FSNF die NIH Kriterien für NF1 (Pulst et al. 1991; Poyhonen et al. 1997; Messiaen et al. 2003; Wimmer et al. 2002; Kluwe et al. 2003). Dies kann entweder bedeuten, dass unsere und die veröffentlichten Patienten eine NF1 haben, oder es bedeutet, dass die NIH Kriterien nicht ausreichen um eine FSNF sicher von einer NF1 abzugrenzen. Letzteres ist wahrscheinlicher, da das Kriterium „2 oder mehr Neurofibrome beliebigen Typs oder 1 plexiformes Neurofibrom“ (Gutmann et al. 1997), periphere/ kutane Neurofibrome nicht von spinalen Neurofibromen unterscheidet und somit hat jeder Patient mit SNF/FSNF eines von zwei nötigen Kriterien erfüllt.

Ebenso ist interessant, dass selbst Teilnehmer, bei welchen keine *NF1* Mutation gefunden wurde, oder keine Untersuchung stattfand, die NIH Kriterien der NF1 erfüllen. Dies wirft erneut die Frage nach „neuen“ oder seltenen Mutationen auf, welche ein mildes klinisches Bild der NF1 oder das klinische Bild der FSNF hervorrufen.

#### 4.21 Diagnosekriterien für die FSNF

Bis jetzt ist die klinische Diagnosestellung der FSNF schwierig, da keine klaren diagnostischen Kriterien definiert sind. Ebenso fehlen Ausschlusskriterien für diese Erkrankung. In noch keiner Veröffentlichung zur FSNF wurde versucht systematisch die Diagnosekriterien dieser seltenen Erkrankung zu erfassen. In dieser Arbeit wurde dies versucht.

Die bisherigen Merkmale einer FSNF wurden im Einleitungsteil besprochen und systematisch aufgeführt. Die Merkmale, alle zusammen genommen, werden von keinem unserer Befragten erfüllt. Auch in den bisherigen Publikationen wurden meist Patienten vorgestellt, welche nicht alle diese Merkmale vereinen. Es wurden Patienten vorgestellt, welche keine CALF und / oder Freckling hatten (Kaufmann et al. 2001, Pulst et al. 1991, Pascual- Castroviejo et al. 2007). Es wurden Patienten präsentiert welche, wenige periphere, kutane Neurofibrome aufwiesen (Poyhonen et al. 1997, Ars et al. 1998, Kaufmann et al. 2001, Pascual- Castroviejo et al. 2007), auch die Symmetrie der spinalen Tumoren ist nicht bei allen bisher publizierten Patienten vorhanden (Pulst et al. 1991, Poyhonen et al. 1997, Ars et al. 1998, Pascual- Castroviejo et al. 2007). Die Familiarität wurde bisher auch nicht bei allen veröffentlichten Patienten mit angegebener FSNF nachgewiesen (Kluwe et al. 2003, Fauth et al. 2009). Das bedeutet, dass die in der Einleitung aufgeführten Merkmale keinesfalls immer komplett erfüllt werden müssen um die Diagnose einer FSNF zu stellen.

Zur Erstellung der Diagnosekriterien wurden nicht alle Teilnehmer unserer Studie herangezogen. Die Befragten Nr. 1 und Nr. 4 wurden zur Diagnosefindung ausgeschlossen, da sie bei der Frage 6.1 („Haben sie spinale Raumforderungen?“) des Fragebogens mit „weiß ich nicht“ geantwortet haben, die spinalen Raumforderungen aber ein Hauptkriterium der FSNF sind. Auch der Teilnehmer Nr. 13 (◇) wurde ausgeschlossen, da er nur eine spinale Raumforderung an einer Spinalwurzel hat, eine *NF1* Mutation aufweist, die NIH Kriterien erfüllt und mehr als 10 periphere Neurofibrome hat. Wir gehen bei diesem Teilnehmer von einer klassischen NF1 aus.

Die übrigen 14 Teilnehmer wurden zur Findung der Diagnosekriterien herangezogen. Aus unserer befragten, eingegrenzten Population erfüllen 78,6 % die erstellten Diagnosekriterien. Nicht alle Patienten erfüllen die von uns erstellten Diagnosekriterien, da bei manchen Fragen mit „weiß ich nicht“ geantwortet wurde und so eine definitive Aussage über das Vorhandensein bestimmter Kriterien nicht möglich war. Eine

Nachuntersuchung der Patienten ist erforderlich um diese Lücken an Informationen zu schließen. Von den bisher veröffentlichten Patienten weltweit, erfüllen 43,8 % die Diagnosekriterien. Diese Diskrepanz erklärt sich natürlich daraus, dass aus vielen Veröffentlichungen nicht deutlich wird, ob die einzelnen Anforderungen der Diagnosekriterien erfüllt werden oder nicht und somit einige Betroffene nicht klar zugeordnet werden können.

Abschließend lässt sich sagen, dass es gelungen ist klinische Kriterien für die FSNF zu erstellen. Leider erfüllen nicht alle Patienten diese Kriterien und die Sensitivität der Kriterien ist nicht hoch genug. Dennoch konnte wir die Klinik und Genetik der FSNF darstellen.

## **5 Zusammenfassung**

Seit 1991 ist die Spinale Neurofibromatose (SNF) bzw. die Familiäre Spinale Neurofibromatose (FSNF) bekannt. Aus der selbst erstellten Zusammenschau der bisherigen Veröffentlichungen zur SNF/ FSNF ergaben sich weltweit 7 Patienten mit SNF und 26 Patienten mit FSNF. In dieser Arbeit erfassen wir 6 Patienten mit FSNF und 10 Patienten mit SNF. Es sollte versucht werden die Klinik und die Genetik der FSNF zu erfassen und Diagnosekriterien zu erstellen. Anhand eines Fragebogens war dies möglich. 92,6 % der Fragen im Fragebogen wurden beantwortet und die Symptome der Betroffenen somit gut erfasst.

Es zeigte sich, dass diese Erkrankung wohl seltener und unbekannter ist als erwartet, in dieser Arbeit wurde zum ersten Mal die Inzidenz der SNF/ FSNF errechnet (Inzidenz: 1: 103.750). Es zeigte sich, dass der Diagnosezeitpunkt von der vorangegangenen MRT-Untersuchung abhängt, dass das Diagnosealter stark variiert (Mittelwert: 39,2 Jahre) und die Diagnosestellung meist von Neurochirurgen und Humangenetikern erfolgt.

Alle kutanen Symptome der NF1 sind bei Patienten mit SNF/ FSNF geringer ausgeprägt und treten seltener auf. Auch andere Symptome der NF1, wie Optikusgliome und Skoliosen treten in der von uns untersuchten Population seltener auf, als in NF1 Populationen.

Spinale Tumoren sind das Hauptsymptom der SNF/ FSNF, in dieser Arbeit wurde zum ersten Mal die Lage der spinalen Tumoren bei mehreren Patienten systematisch erfasst und somit herausgefunden, dass diese häufiger im Brustwirbelsäulen- Lendenwirbelsäulen und Sakralbereich auftreten als im Halswirbelsäulenbereich. In unserer Population konnten die, für die Diagnosestellung wichtige, Symmetrie der spinalen Tumoren (66,7 %) gezeigt werden. Auch zeigte sich, dass es bei der Nomenklatur der Histologie der spinalen Tumoren einige Ungenauigkeiten gibt, der Wunsch nach einem Referenzzentrum für histologische Untersuchungen von diesen wurde von uns formuliert, denn dann könnte die Histologie derselben mit in die Diagnosekriterien eingehen. Schmerzen sind oft das erste Symptom bei einer FSNF. Es konnte keine Korrelation zwischen der Schmerzintensität der Befragten und der Anzahl der spinalen Tumoren hergestellt werden. Neue, bisher nicht publizierte Symptome bei Betroffenen mit SNF/ FSNF wurden herausgearbeitet, wie das Feinmotorikdefizit und die Lernschwierigkeiten. Zum ersten Mal wurde versucht die Intelligenz der Patienten mit SNF/FSNF multimodal zu erfassen, aus den Ergebnissen kann man schließen, dass diese intellektuell nicht eingeschränkt sind.

Am Ende der Arbeit war es möglich neue klinische Diagnosekriterien für die FSNF bei Erwachsenen zu erstellen. Diese werden auch von 78,6 % der eigenen Population und von 43,8 % der bisherigen veröffentlichten Patienten erfüllt.

Einige Fallberichte zu Patienten aus der Studie und zusätzliche Patienten komplettieren die Arbeit.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Achtnich A: Das „Neurofibromatose Typ 1-Noonan- Syndrom“- ein eigenständiges Krankheitsbild oder eine Variante der Neurofibromatose-Typ 1?. Med. Dissertation, Universität Heidelberg (2001)
2. Ars E, Kruyer H, Gaona A, Casquero P, Rosell J, Volpini V, Serra E, Lazaro C, Estivill X: A clinical variant of neurofibromatosis type 1: familial spinal neurofibromatosis with a frameshift mutation in the NF1 gene. *Am.J.Hum.Genet.*, 62: 834-841 (1998)
3. Ars,E.; Serra,E.; Garcia,J.; Kruyer,H.; Gaona,A.; Lazaro,C.; Estivill,X.: Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum.Mol.Genet.*, 9: 237-247 (2000)
4. Barker D J, Weller R O, Garfield J S: Epidemiology of primary tumours of the brain and spinal cord: a regional survey in southern England. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.*, 39: 290-296 (1976)
5. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, Bishop D T, Carey J, Baty B, Kivlin J: Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science*, 236: 1100-1102 (1987)
6. Baser M E, Friedman J M, Wallace A J, Ramsden R T, Joe H, Evans D G: Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*, 59: 1759-1765 (2002)
7. Borberg A: Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen´s neurofibromatosis. *Acta Psychiatr Neurol Scand*, 71 : 1-239 (1951)
8. Boyd K P, Korf B R, Theos A: Neurofibromatosis type 1. *J.Am.Acad.Dermatol.*, 61: 1-14 (2009)
9. Cai W, Kassarian A, Bredella MA, Harris GJ, Yoshida H, Mautner VF, Wenzel R, Plotkin SR: Tumor burden in patients with neurofibromatosis types 1 and 2 and schwannomatosis: determination on whole-body MR images. *Radiology.*; 250: 665-673 (2009)

10. Cappelletti M, Price C J: Residual number processing in dyscalculia; *Neuroimage: Clinical* 4: 18-28 (2014)
11. Cherqui A, Kim D H, Kim S H, Park H K, Kline D G: Surgical approaches to paraspinal nerve sheath tumors. *Neurosurg.Focus.*, 22: 1-10 (2007)
12. Codori AM<sup>1</sup>, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimbath JD, Booker SV, Picarello K, Giardiello FM: Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects: *Am J Med Genet A*: 116: 117-128 (2003)
13. Corey J M: Genetic disorders producing compressive radiculopathy. *Semin.Neurol.*, 26: 515-522 (2006)
14. Crowe F W, Schull W J: Diagnostic importance of cafe-au-lait spot in neurofibromatosis. *AMA Arch.Intern.Med.*, 91: 758-766 (1953)
15. Delucia T A, Yohay K, Widmann R F: Orthopaedic aspects of neurofibromatosis: update. *Curr.Opin.Pediatr.*, 23: 46-52 (2011)
16. de Moraes Vieira E B, Garcia J B, da Silva A A, Muallem Araujo R L, Jansen R C: Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in sao luis, Brazil. *J.Pain Symptom Manage.*, 44: 239-251 (2012)
17. Erbay S H, Oljeski S A, Bhadelia R: Rapid development of optic glioma in a patient with hybrid phakomatosis: neurofibromatosis type 1 and tuberous sclerosis. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 25: 36-38 (2004)
18. Evans D G, Huson S M, Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, Newton V, Strachan T, Ramsden R, Harris R: A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. I. Prevalence, mutation rate, fitness, and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J.Med.Genet.*, 29: 841-846 (1992)
19. Evans D G: Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J.Rare Dis.*, 4: <http://www.orphandis.com/content/4/1/16> (28.03.14) (2009)



20. Fan,L.Y.; Chiu,M.J. : Combotherapy and current concepts as well as future strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr.Dis.Treat.*, 10: 439-451 (2014)
21. Fauth C, Kehrer-Sawatzki H, Zatkova A, Machherndl-Spandl S, Messiaen L, Amann G, Hainfellner J A, Wimmer K: Two sporadic spinal neurofibromatosis patients with malignant peripheral nerve sheath tumour. *Eur.J.Med.Genet.*, 52: 409-414 (2009)
22. Ferner R.E., Intellect in neurofibromatosis 1, In: S. M. Huson and R.A.C. Hughes (Hrsg.), *The Neurofibromatoses: A pathogenetic and clinical overview*, Chapman& Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK: 233-252 (1994)
23. Ferner, R.E., Huson, S.M., Management and Treatment of „Complex Neurofibromatosis 1“, In: Meena Upadhyaya, David N. Cooper, Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff United Kingdom (Hrsg.), *Neurofibromatosis Type 1 Molecular and cellular Biology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 31-46 (2012)
24. Fisher,M.J.; Loguidice,M.; Gutmann,D.H.; Listernick,R.; Ferner,R.E.; Ullrich,N.J.; Packer,R.J.; Tabori,U.; Hoffman,R.O.; Ardern-Holmes,S.L.; Hummel,T.R.; Hargrave,D.R.; Bouffet,E.; Charrow,J.; Bilaniuk,L.T.; Balcer,L.J.; Liu,G.T.: Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol.*, 14: 790-797 (2012)
25. Friedman J.M., Riccardi V.M., Clinical and Epidemiological Features, In : J.M. Friedman, M.D., Ph.D., David H. Gutmann, M.D.-Ph. D., Mia MacCollin, M.D., Vincent M. Riccardi, M.D., *Neurofibromatosis Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*, 3. Auflage, The Johns Hopkins University Press: 29-86 (1999)
26. Friedrich R E, Kluwe L, Funsterer C, Mautner V F: Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnostic findings on magnetic resonance images and mutation analysis of the NF1 gene. *Anticancer Res.*, 25: 1699-1702 (2005)

27. Ghalayani P, Saberi Z, Sardari F: Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. *Dent.Res.J.(Isfahan)*, 9: 483-488 (2012)
28. Gutmann,D.H.; Aylsworth,A.; Carey,J.C.; Korf,B.; Marks,J.; Pyeritz,R.E.; Rubenstein,A.; Viskochil,D.: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 278: 51-57 (1997)
29. Gutmann D H, Listernick R, Ferner R E: Screening for symptomatic optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Eye (Lond)*, 25: 818- 827 (2011)
30. Harder A, Wesemann M, Hagel C, Schittenhelm J, Fischer S, Tatagiba M, Nagel C, Jeibmann A, Bohring A, Mautner V F, Paulus W: Hybrid neurofibroma/schwannoma is overrepresented among schwannomatosis and neurofibromatosis patients. *Am.J.Surg.Pathol.*, 36: 702-709 (2012)
31. Hofman K J, Harris E L, Bryan R N, Denckla M B: Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J.Pediatr.*, 124: 1-8 (1994)
32. Hudson S. M., Neurofibromatosis: historical perspective, classification and diagnostic criteria; In: S. M. Huson and R.A.C. Hughes (Hrsg.), *The Neurofibromatoses: A pathogenetic and clinical overview*, Chapman& Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK: 1-22 (1994)
33. Huson S.M., Neurofibromatosis 1: a clinical and genetic overview, In: S. M. Huson and R.A.C. Hughes (Hrsg.), *The Neurofibromatoses: A pathogenetic and clinical overview*, Chapman& Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK: 160-203 (1994)
34. Huson S M, Harper P S, Compston D A: Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*, 111: 1355-1381 (1988)
35. Jandric S: Idiopathic scoliosis. *Med.Pregl.*, 65: 35-40 (2012)
36. Kaufmann D, Muller R, Bartelt B, Wolf M, Kunzi-Rapp K, Hanemann C O, Fahsold R, Hein C, Vogel W, Assum G: Spinal neurofibromatosis without cafe-au-lait

macules in two families with null mutations of the NF1 gene. *Am.J.Hum.Genet.*, 69: 1395-1400 (2001)

37. Kaufmann D: (2013 persönliche Mitteilung)

38. Karow T., Lang- Roth R. (Hrsg.) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 19. Auflage: 531-608 und 935-953 (2011)

39. Kiwit J C, Nicola N, Roosen N, Wechsler W, Gahlen D, Bock W J: The influence of magnetic resonance tomography on diagnosis and therapy in patients with intracranial manifestation of neurofibromatosis (Recklinghausen disease). *Neurosurg.Rev.*, 10: 283-286 (1987)

40. Kluwe L, Tatagiba M, Funsterer C, Mautner V F: NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibromas. *J.Med.Genet.*, 40: 368-371 (2003)

41. Kordi R, Rostami M: Low back pain in children and adolescents: an algorithmic clinical approach. *Iran.J.Pediatr.*, 21: 259-270 (2011)

42. Laulajainen M, Muranen T, Nyman T A, Carpen O, Gronholm M: Multistep phosphorylation by oncogenic kinases enhances the degradation of the NF2 tumor suppressor merlin. *Neoplasia*, 13: 643-652 (2011)

43. Laycock-van Spyk,S.; Thomas,N.; Cooper,D.N.; Upadhyaya,M.: Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum.Genomics*, 5: 623-690 (2011)

44. Lidzba K, Granstrom S, Lindenau J, Mautner V F: The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev.Med.Child Neurol.*, 54: 892-897 (2012)

45. MacCollin M., *Clinical Aspects*. In : J.M. Fiedman, M.D., Ph.D., David H. Gutmann, M.D.-Ph. D., Mia MacCollin, M.D., Vincent M. Riccardi, M.D., *Neurofibromatosis Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*, 3. Auflage, The Johns Hopkins University Press: 299-326 (1999)

46. MacCollin M, Chiocca E A, Evans D G, Friedman J M, Horvitz R, Jaramillo D, Lev M, Mautner V F, Niimura M, Plotkin S R, Sang C N, Stemmer-Rachamimov A, Roach E S: Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology*, 64: 1838-1845 (2005)
47. Mautner V F, Tatagiba M, Lindenau M, Funsterer C, Pulst S M, Baser M E, Kluwe L, Zanella F E: Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *AJR Am.J.Roentgenol.*, 165: 951-955 (1995)
48. Mautner V F, Schroder S, Pulst S M, Ostertag H, Kluwe L: Neurofibromatosis versus schwannomatosis. *Fortschr Neurol.Psychiatr.*, 66: 271-277 (1998)
49. Mautner V F, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich R E, Funsterer C: MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology*, 48: 160-165 (2006)
50. McGaughran J M, Harris D I, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, Kingston H, Super M, Harris R, Evans D G: A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J.Med.Genet.*, 36: 197-203 (1999)
51. Messiaen L, Riccardi V, Peltonen J, Maertens O, Callens T, Karvonen S L, Leisti E L, Koivunen J, Vandenbroucke I, Stephens K, Poyhonen M: Independent NF1 mutations in two large families with spinal neurofibromatosis. *J.Med.Genet.*, 40: 122-126 (2003)
52. Murovic J A, Gibbs I C, Chang S D, Mobley B C, Park J, Adler J R,Jr: Foraminal nerve sheath tumors: intermediate follow-up after cyberknife radiosurgery. *Neurosurgery*, 64: 33-43 (2009)
53. Nicita, F.: Spinal neurofibromatosis in children; *The Journal of pediatrics*, 162(1): 217 (2013)
54. Nunez-Farias A C, Borzutzky A, Morales P S, Zunino R, del Villar S: Severe spinal neurofibromatosis in a child. *J.Pediatr.*, 161: 368-368 (2012)

55. Oestreich M, Romberg O: Keine Panik vor Statistik. 1. Auflage, Viewweg+ Teubner GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden: S. 81-83, S. 96-100, S. 112-120, S. 124-128, S. 259-263, S. 320 (2009)
56. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual S I, Velazquez-Fragua R, Botella P, Viano J: Familial spinal neurofibromatosis. *Neuropediatrics*, 38: 105-108 (2007)
57. Patronas N J, Courcoutsakis N, Bromley C M, Katzman G L, MacCollin M, Parry D M: Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology*, 218: 434-442 (2001)
58. Payer M: Spinale Tumoren Teil 2: Intradural-extramedulläre Tumoren. *Schweiz Med Forum* 8 : 729-733 (2008)
59. Peltonen S., Poyhönen M., Clinical Diagnosis and Atypical Forms of NF1; In: Meena Upadhyaya, David N. Cooper, Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff United Kingdom (Hrsg.), *Neurofibromatosis Type 1 Molecular and cellular Biology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 17-30 (2012)
60. Pizzuti A, Bottillo I, Inzana F, Lanari V, Buttarelli F, Torrente I, Giallonardo A T, De Luca A, Dallapiccola B: Familial spinal neurofibromatosis due to a multiexonic NF1 gene deletion. *Neurogenetics*, 12: 233-240 (2011)
61. Plotkin S R, Blakeley J O, Evans D G, Hanemann C O, Hulsebos T J, Hunter-Schaedle K, Kalpana G V, Korf B, Messiaen L, Papi L, Ratner N, Sherman L S, Smith M J, Stemmer-Rachamimov A O, Vitte J, Giovannini M: Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *Am.J.Med.Genet.A.*, 161: 405-416 (2013)
62. Poyhonen M, Leisti E L, Kytola S, Leisti J: Hereditary spinal neurofibromatosis: a rare form of NF1? *J.Med.Genet.*, 34: 184-187 (1997)
63. Pulst S M, Riccardi V M, Fain P, Korenberg J R: Familial spinal neurofibromatosis: clinical and DNA linkage analysis. *Neurology*, 41: 1923-1927 (1991)
64. Riccardi V.M., Historical Background and Introduction, In : J.M. Friedman, M.D., Ph.D., David H. Gutmann, M.D.-Ph. D., Mia MacCollin, M.D., Vincent M. Ric-

cardi, M.D., Neurofibromatosis Phenotype, Natural History, and Pathogenesis, 3. Auflage, The Johns Hopkins University Press: 29-86 (1999)

65. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA, Seizinger BR, Martuza RL, Superneau DW, Conneally PM, Gusella JF: Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature*, 329: 17-23 (1987)

66. Ruggieri M: The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv.Syst.*, 15: 295-308 (1999)

67. Ruggieri M, Huson S M: The neurofibromatoses. An overview. *Ital.J.Neurol.Sci.*, 20: 89-108 (1999)

68. Sahlqvist S, Song Y, Bull F, Adams E, Preston J, Ogilvie D, iConnect consortium: Effect of questionnaire length, personalisation and reminder type on response rate to a complex postal survey: randomised controlled trial. *BMC Med.Res.Methodol.*, 11: 62-69 (2011)

69. Sarica F B, Cekinmez M, Tufan K, Erdogan B, Sen O, Altinors M N: A rare case of massive NF1 with invasion of entire spinal axis by neurofibromas: case report. *Turk.Neurosurg.*, 18: 99-106 (2008)

70. Schuster R, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung [http://www.bmbf.de/pub/seltene\\_erkrankungen\\_flyer.pdf](http://www.bmbf.de/pub/seltene_erkrankungen_flyer.pdf) (25.03.2014)

71. Seizinger B R, Rouleau G, Ozelius L J, Lane A H, St George-Hyslop P, Huson S, Gusella J F, Martuza R L: Common pathogenetic mechanism for three tumor types in bilateral acoustic neurofibromatosis. *Science*, 236: 317-319 (1987a)

72. Seizinger B R, Rouleau G A, Ozelius L J, Lane A H, Faryniarz A G, Chao M V, Huson S, Korf B R, Parry D M, Pericak-Vance M A: Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell*, 49: 589-594 (1987b)

73. Seppälä M T, Sainio M A, Haltia M J J, Kinnunen J J, Setälä K H, Jääskeläinen J E : Multiple schwannomas: schwannomatosis or neurofibromatosis type 2?. *Journal of Neurosurgery*, 89: 36-41 (1998)
74. Smorgick Y, Mirovsky Y, Baker K C, Gelfer Y, Avisar E, Anekstein Y: Predictors of back pain in adolescent idiopathic scoliosis surgical candidates. *J.Pediatr.Orthop.*, 33: 289-292 (2013)
75. Thakkar S D, Feigen U, Mautner V F: Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. *Neuroradiology*, 41: 625-629 (1999)
76. Thomson S A, Fishbein L, Wallace M R: NF1 mutations and molecular testing. *J.Child Neurol.*, 17: 555-561 (2002)
77. Tidyman, W.E.,Rauen, K.A, The RASopathies: Syndroms of Ras/ MaPK Pathway Dysregulation; In: Meena Upadhyaya, David N. Cooper, Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff United Kingdom (Hrsg.), *Neurofibromatosis Type 1 Molecular and cellular Biology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 497-512 (2012)
78. Tsuji M, Harada S, Ueno Y, Osaka N: Neurological pictures. Familial spinal neurofibromatosis: three generations of identical level symptomatic tumours. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.*, 81: 1382 (2010)
79. Tucker T, Friedman J M, Friedrich R E, Wenzel R, Funsterer C, Mautner V F: Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J.Med.Genet.*, 46: 81-85 (2009)
80. Ulu E M K, Dönmez F Y, Güvenc Z, Yilmaz C : Case Report Familial Spinal Neurofibromatosis. Two Cases With Cervical Cord Compression in The Same Family. *Journal of Neurological Sciences*, 27: 493-498 (2010)
81. Upadhyaya M, Spurlock G, Kluwe L, Chuzhanova N, Bennett E, Thomas N, Guha A, Mautner V: The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas. *Neurogenetics*, 10: 251-263 (2009)

82. Valero,M.C.; Martin,Y.; Hernandez-Imaz,E.; Marina Hernandez,A.; Melean,G.; Valero,A.M.; Javier Rodriguez-Alvarez,F.; Telleria,D.; Hernandez-Chico,C.: A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations; American Society for Investigative Pathology and the Association for Molecular Pathology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved, United States; J.Mol.Diagn., 13: 113-122 (2011)

83. Von Recklinghausen: Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen; Festschrift zur Feier des fünfundzwanzigjährigen Bestehens des pathologischen Instituts zu Berlin; Verlag von August Hirschwald, Berlin, Vorwort (1882)

84. Wimmer K, Muhlbauer M, Eckart M, Callens T, Rehder H, Birkner T, Leroy J G, Fonatsch C, Messiaen L: A patient severely affected by spinal neurofibromas carries a recurrent splice site mutation in the NF1 gene. Eur.J.Hum.Genet., 10: 334-338 (2002)

85. Woolf A D, Pflieger B: Burden of major musculoskeletal conditions. Bull.World Health Organ., 81: 646-656 (2003)



## **Anhang 1: Fallberichte**

Um ein besseren Eindruck von der Klinik der uns vorgestellten Patienten mit Verdacht auf eine FSNF zu bekommen, folgen drei Fallberichte. Diese sollen die Problematik der Klinik der Krankheit, anhand der Daten der versendeten Fragebögen und zusätzlichen Befragungen, exemplarisch verdeutlichen.

### **Fallbericht Nr. 1 (Patientennummer 10)**

#### **Familiäre Spinale Neurofibromatose (FSNF) mit *NF1* (Neurofibromatose 1 Gen Mutation) Mutation**

In diesem Fallbericht soll die Klinik einer klassischen FSNF Patientin beschrieben werden. Eine 80 jährige Patientin, welche eine gesicherte, bislang nicht beschriebene, Mutation im NF1 Gen aufweist (4771 A>C im Exon 27b).

#### Anamnese

2010 stellte sie sich obige Patientin, in Begleitung ihrer klinisch unauffälligen Töchter, in der interdisziplinären Neurofibromatoseambulanz der Universitätsklinik Ulm vor. Zu diesem Zeitpunkt hatte sie seit 1 1/2 Jahren, seit Mitte 2008, diffuse Schmerzen, Kraftminderung und Gefühlsstörungen im Bereich beider Hände und des linken Armes. Sie berichtete auch über zeitweise thorakale Schmerzen, die sie seit etwa dem 30. Lebensjahr hatte und wegen derer sie vielfach u.a. in kardiologischer und zahnärztlicher Behandlung war. Die Symptomatik verbesserte sich allerdings nicht.

Bei der Untersuchung der Patientin wurden 1-5 CALF (Café au lait Flecken) und 1-5 peripheren Neurofibrome, sonst keine Zeichen einer klassischen NF1 (Neurofibromatose 1) gefunden, insbesondere kein Freckling oder Knochenveränderungen wie Skoliose, kein Optikusgliom und kein Phäochromozytom. Die Muskeleigenreflexe der unteren Extremitäten waren nicht auslösbar, es fand sich eine Bradydysdiadochokinese, ein Feinmotorikdefizit, ein ataktisches Gangbild, eine Fußheberparese links und ein Hypästhesie im Dermatome S1 (Sakralwurzel 1) ebenfalls linksseitig und eine Pallästhesie im Bereich der unteren Extremität und des Processus styloideus radii beidseits. Bei einem MRT (Magnetresonanztomographie) desselben Jahres konnten intramedulläre Prozesse auf Höhe von HWK2, HWK3/4 und HWK5/6 (Halswirbelkörper) sowie eine Syrinxbildung zwischen BWK1 und BWK5 (Brustwirbelkörper) gefunden werden.

In einer MRT- Untersuchung aus dem Jahre 2011 zeigten sich keine intrakraniellen Auffälligkeiten, allerdings eine Raumforderung bei LWK2/3 (Lendenwirbelkörper), Lä-

sionen im Bereich des Myelons auf Höhe von HWK7, von BWK10 und im Bereich des Filum terminale.

Sie kam in die Sprechstunde, da bei ihr 2007 ein Tumor, histologisch ein Schwannom Grad 1, der Spinalwurzel entfernt wurde. Die Symptome welche sie damals aufwies waren Pallästhesien des Malleolus lateralis beidseits und der Spina iliaca anterior superior. Die MEP (motorisch evozierte Potentiale) zeigten ein pathologisches Antwortpotential beidseits mit verlängerten zentralmotorischen Latenzen als Hinweis auf eine Affektion der zentralmotorischen Bahnen und auch die SEP (somatisch evozierte Potentiale) hatten eine beidseitige Latenzverlängerung im Bereich der unteren Extremitäten. Eine zentrale Affektion sowohl der motorischen als auch der sensiblen Bahnen wurde diagnostiziert. Ein Jahr später (2008) wurde dann die Mutation im NF1 Gen entdeckt.

Weitere Familienangehörige waren ihrer Einschätzung nach nicht betroffen, allerdings verstarb ihr Sohn im Alter von 37 Jahren an einer unklaren Erkrankung.

Durch die Humangenetik in Ulm erfolgte anschließend eine genetische Beratung, bei der auch weitere Familienangehörige molekulargenetisch auf die bekannte *NF1* Mutation untersucht wurden. Eine der beiden, die Patientin begleitenden, asymptomatischen, kinderlosen Töchter (Alter ca. 35 Jahre) war ebenfalls Trägerin dieser *NF1* Mutation. Bei der durch die Humangenetik erfolgten Aufklärung über diese *NF1* Mutation erklärte sie sich nicht bereit, sich mittels MRT oder neurologisch untersuchen zu lassen. Somit stehen bei ihr außer den anamnestischen Daten (keine CALF, kein Freckling, keine Neurofibrome, keine Optikusgliome, kein Hinweis auch plexiforme Neurofibrome, keine Skoliose, keine Veränderungen der langen Röhrenknochen) keine gesicherten klinischen Befunde zu Verfügung.

### Epikriese

Aufgrund der geringen Zeichen einer klassischen NF1, den multiplen spinalen Tumoren, der gesicherte *NF1* Mutation und den typischen Symptomen (Schmerzen, Feinmotorikdefizit, Kraftminderung und Hypästhesien) und der familiären Weitergabe stellten wir die Diagnose einer Familiären Spinalen Neurofibromatose.

## **Fallbericht Nr. 2 (Patientennummer 12)**

### **Verdacht auf Spinale Neurofibromatose (SNF) ohne detektierbare NF1 Mutation**

Die Patientin weist das typische Bild einer SNF auf, eine *NF1* Mutation konnte allerdings nicht gefunden werden.

#### Anamnese

Die 52 jährige Patientin, eine Zahntechnikerin, wurde bei Ihrem letzten Besuch der Neurofibromatoseambulanz in Ulm genauestens von Fachärzten der Dermatologie, der Neurologie und der Humangenetik untersucht. Die ersten Symptome waren bei der Patientin im Alter von 24 Jahren aufgetreten. Die aktuellsten Untersuchungsbeobachtungen zeigen keine äußeren Zeichen einer Neurofibromatose, keine Café-au-lait Flecken, kein Freckling und keine kutanen Fibrome und keine Skoliose. Auch die neurologischen Untersuchungen ergaben bis auf eine diskrete Unterschenkelreflexschwäche rechts, eine leichte Unsicherheit des Gleichgewichtsinnes, eine Dyssästhesie an der posterioren und lateralen Seite des linken Beines, sowie einer Hyperalgesie an der lateralen Seite des linken Beines, keine Auffälligkeiten. Lange Zeit wurde die Patientin unter der Diagnose NF2 (Neurofibromatose 2) behandelt, obwohl im Bereich des Kopfes mit einigen MRT- Untersuchungen keine Raumforderungen gefunden werden konnten. Für die NF2 typischen, Vestibularisschwannome fehlten, ebenso wurde kein Optikusgliom gesehen. Die Patientin musste sich von 1985 bis 2012 zwölf Operationen an der Wirbelsäule unterziehen und zusätzlich noch zwei Raumforderungen extraspinal entfernen lassen. Durch die jeweils frühzeitig erfolgten Operationen konnten die neurologischen Störungen, welche die Patientin zu den jeweiligen Operationen veranlasst hatten gebessert oder sogar vollständig behoben werden. Die Histologieberichte zu den jeweils entnommenen Gewebestücken liegen aus den Arztbriefen der Patientin vor. Es handelte sich in etwa gleicher Verteilung um Neurinome und Neurofibrome, bei der Entfernung eines Tumors von Th12 bis L1 (Thorakalwurzel 12 bis Lendenwurzel 1) wurde ein malignes Schwannom diagnostiziert.

Die Familienanamnese war leer. Auch ihre beiden erwachsenen Söhne zeigen klinisch keinerlei Symptome, welche auf eine FSNF, eine NF1 oder eine NF2 hindeuten würden.

Bei den molekulardiagnostischen Untersuchungen durch die Universität Mainz konnten keine Veränderungen im NF1 Gen gefunden werden. Bei diesen Untersuchungen wurde DNA aus Lymphozyten untersucht, alle *NF1* Exons und die flankierenden Intronbereiche nach PCR (Polymerasekettenreaktion)-Amplifikation sequenziert und das NF1 Gen zusätzlich mittels MLPA (multiplexe ligationsabhängige Probenamplifikation) analysiert. Dadurch wäre es möglich sowohl eine *NF1* Deletion, als auch eine Duplikation nachzuweisen.

### Epikrise

Es handelt sich anscheinend um eine Neumutation in einem SNF verursachenden Gen.

Ob diese Mutation im NF1 Gen liegt, aber mit den gegenwärtigen Methoden nicht erkannt werden konnte, oder in einem weiteren bislang unbekanntem Gen, kann hier nicht geklärt werden.

### **Fallbericht Nr. 3 (Patientennummern 8 und 13)**

#### **Familie mit klassischer NF1 mit klinisch im Vordergrund stehender spinaler Symptomatik in der 2. Generation.**

### Anamnese

Wir berichten über eine zwei Generationenfamilie mit gesicherter *NF1* Missense-Mutation (Exon 27b NF1 Gen mit ARG-TRP), die uns als Familie mit FSNF vorgestellt worden war. Die Mutter ist zum Befragungszeitpunkt 71 Jahre alt und ihr Sohn 43 Jahre alt.

Der Sohn hatte klinisch kaum Zeichen einer NF1, lies sich als Sohn einer NF1 Patientin dennoch im Rahmen einer Studie auf eine *NF1* Mutation untersuchen. Das Ergebnis der Mutationsanalyse war positiv.

Erst einige Jahre nach der Diagnosestellung, im Alter von 29 Jahren, begann er, ihn störende Symptome zu entwickeln. Er konnte in Stresssituationen immer schlechter gehen woraufhin eine MRT- Untersuchung durchgeführt wurde. Durch die Untersuchung zeigten sich symmetrische Verdickungen der Wurzeln TH12-L3 und weniger betont L3-L5 und sehr ausgeprägt S1 und S2 (Sakralwurzel), welche radiologisch als multiple bilaterale Neurofibrome diagnostiziert wurden. Auch ausgeprägte symmetrische Auftreibungen der Ganglien von C1-TH2 (Zevikalwurzel) wurden gefunden,

insbesondere bei C1 führte die Verdickung zu einer Myelonkompression. Auch hier wurde radiologisch die Diagnose von Neurofibromen gestellt. Zusätzlich war seit 2004 ein plexiformes Neurofibrom im Unterbauch medial rechts bekannt, ein weiteres plexiformes Neurofibrom ist in den Weichteilen der Subkutis im Übergang von der Glutealmuskulatur zum lateralen Oberschenkel links nachweisbar. Im Bereich der vorderen und hinteren Brustwand sind nur einzelne kleinere subkutane Knötchen zu sehen. Im Bereich der Extremitäten finden sich einzelne subkutane Noduli, es findet sich keine Skoliose. Kutane Zeichen sind sehr milde ausgeprägt (1-5 CALF, 1-5 Neurofibrome), das heißt der Patient erfüllt die Kriterien der NIH- Klassifikation, aber mit sehr geringer Ausprägung.

Die neurologische Klinik des aktuell 43 Jahre alten Patienten ist enorm ausgeprägt. Er hat starke Schmerzen, zur Linderung dieser nimmt er Palladon Retard, Palladon und Novalgin nach Bedarf ein. Genauso hat er, aufgrund einer spastischen Lähmung, starke Gehbeschwerden und Taubheitsgefühle an mehreren Körperstellen. Diese Spastik nimmt teilweise, nach Angaben des Patienten, Ausmaße einer Tetraspastik an, sodass der Patient kaum noch atmen kann. In mehreren Operationen wurden an HWS, BWS und LWS (Hals- Brust- und Lendenwirbelsäule) wegen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen Raumforderungen entfernt und die HWS versteift.

Die Mutter des Patienten, die als Ärztin arbeitete und bei der auch eine nachgewiesene Mutation im NF1 Gen vorliegt, hat jedoch andere Symptomatik als ihr Sohn. Sie erfüllt ebenfalls die NIH Kriterien der NF1 hat jedoch stärkere kutane Manifestationen der NF1 (1-5 CALF, >10 Neurofibrome, Freckling und Lisch- Knötchen) und nur eine nachgewiesene, unilaterale spinale Raumforderung rechts am HWK1. Auch sie ließ sich zweimal operieren. An der HWS und am Femur, beides mal aufgrund starker Schmerzen.

### Epikrise

Der Sohn wurde uns aufgrund seiner primär neurologischen Symptomatik, die durch die spinalen Tumoren verursacht wurden, als Patient mit spinaler NF vorgestellt und ging so in die vorliegende Befragung ein. Er und seine Mutter erfüllen die Kriterien einer NF1. Da der Sohn anfangs nur wenige NF1 typische Symptome aufwies, war über die Möglichkeit eines Übergangs von klassischer NF1 in SNF nachgedacht worden. Nach Auftreten weiterer NF1 typischer Symptome bei ihm kann die Diagnose einer klassi-

schen NF1 mit spinaler Beteiligung in Erwägung gezogen werden. Bei der Mutter ist ein NF1 Mosaik, das die unterschiedliche Klinik erklären könnte, eher unwahrscheinlich, da die molekulare Diagnose an peripherem Blut erfolgt ist, was bei NF1 Mosaiken selten gelingt. Auffällig ist dennoch die unterschiedliche Klinik der spinalen Tumoren, die an das Vorhandensein von Modifiern denken lässt, welche den Phänotyp derselben Mutation so unterschiedlich erscheinen lassen. Alternativ wäre über Antizipation nachzudenken, die bei NF1 bislang noch nicht bewiesen wurde.

### **Weiterführung der klinischen Studie**

Nach Beendigung der Datenerhebung für diese Arbeit sind vier weitere Fragebögen in der AG Kaufmann eingegangen. Dies waren alles vier Patienten, welche wahrscheinlich über die selbst erstellte Internetseite die Fragebögen und Informationsmaterial bezogen haben.

Die Patienten erfüllen unsere Kriterien für die (Familiäre) Spinale Neurofibromatose nicht, interessant zu erwähnen ist, dass die spinalen Tumoren bei zwei der vier Patienten histologisch als Meningeome identifiziert wurden.

Tabelle 5:

Legende: FB Nr.= Fragebogennummer; nachge.= nachgereichter Fragebogen; W= weiblich; M= männlich; J= ja; N= nein; NF= periphere Neurofibrome; NA= nicht angegeben; Molekulargenetische Untersuchung: 1= Untersuchung erfolgt aber Ergebnis unbekannt; 2=keine Untersuchung; 3=fragliche Untersuchung; 4=Untersuchung aber nichts gefunden; 5= Mutation im Neurofibromatose 1 Gen nicht näher bezeichnet

Patienten Nr./ FB Nr.	Geschlecht	Alter bei Beginn der Symptome	Alter bei Befragung	Familien-geschichte für spinale Tumoren	Café au lait Flecken	N F	Axilläres Freckling	Lisch-Knötchen	Sko-liose	Anzahl der betroffenen Nerven-wurzeln	Sym-metrie der spi-nalen Tumo-ren	Symp-tome der spinalen Tumoren	Molekular-genetische Un-tersuchungen
Patienten mit nachgereichtem Fragebogen													
1 nachge.	W	14	45	J	N	N	N	2	J	2	N	J	5
2 nachge.	M	-	17	J	1-5	N	N	N	NA	NA	-	-	NA
3 nachge.	W	13	20	J	1-5	N	N	N	J	6	N	J	5
4 nachge.	W	6	25	J	1-5	N	N	N	J	2	J	J	5



**Anhang 2: Genehmigung der Ethikkommission, Fragebogen, Kurzinformation, Einwilligungserklärung, Anschreiben der Kollegen, Danksagung**



Ulm university universität  
**uulm**

**Ethikkommission**

Universität Ulm • Ethikkommission • 89069 Ulm

Herrn  
PD Dr. Dieter Kaufmann  
Institut für Humangenetik  
Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm

Vorsitz: Prof. Dr. U.B. Brückner

Geschäftsstelle: Iris Seitz

Hausadresse:  
Helmholtzstraße 20 (Oberer Eselsberg)  
89081 Ulm  
Telefon: +49 - (0)731 - 500-22052  
Telefax: +49 - (0)731 - 500-22036  
Email: [ethik-kommission@uni-ulm.de](mailto:ethik-kommission@uni-ulm.de)  
<http://www.uni-ulm.de/ethikkommission/>

Unser Zeichen  
238/11 – UBB/bal.

Durchwahl  
22050

Datum  
07.09.2011

n/an die Mitglieder der Ethikkommission der Universität Ulm

**Antrag Nr. 238/11 – Klinik und Genetik der familiären spinalen Neurofibromatose**

Sehr geehrter Herr Dr. Kaufmann,

am 05.09.2011 wurde Ihr o.g. Antrag mündlich verhandelt.

Es bestehen keine ethisch begründbaren Bedenken gegen die Durchführung des Projekts.

**Damit wird die Bewertung durch die Ethikkommission der Universität Ulm mit einer zustimmenden Stellungnahme abgeschlossen.**

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethikkommission betrifft diese Bewertung nur die *berufsethische und berufsrechtliche Beurteilung* der Konzeption, der geplanten Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projekts sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung.

**Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt uneingeschränkt beim Projektleiter und den daran Mitwirkenden.**

- Bitte teilen Sie uns jede Änderung in der Konzeption des Projekts mit. Es muss dann geklärt werden, ob die Beurteilung der Ethikkommission noch Bestand hat.
- Die Ethikkommission der Universität Ulm geht davon aus, dass nicht-ärztliche Mitarbeiter speziell auf Verschwiegenheit verpflichtet werden.
- Außerdem benötigt die Ethikkommission eine zeitnahe Nachricht über den Abschluss des Projekts und einen Bericht mit Mitteilung der gewonnenen Erkenntnisse.

Für die Ethikkommission der Universität Ulm

Dr. iur. H.-D. Lippert  
in Vertretung des Vorsitzenden

---

Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. U.B. Brückner (Vorsitz), J. Glombek, Prof. Dr. J. Högel, Prof. Dr. P. Kern, PD Dr. M. Kölich, Dr. iur. H.-D. Lippert, Pfarrer E. Schäfer, Prof. Dr. H. Schrezenmeier, Frau Prof. Dr. J. Stingl, Frau Prof. Dr. H. Suger-Wiedeck

---



**Universität Ulm**  
Medizinische Fakultät

**Universitätsklinikum Ulm**  
Institut für Humangenetik

**Prof. Dr. med. Christian Kubisch**  
Institutsdirektor

Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm, Germany

Tel: +49 731 500-65400  
Fax: +49 731 500-65402  
christian.kubisch@uni-ulm.de

# Fragebogen

## **Projekt zur Erfassung der Klinik und Genetik der Familiären Spinalen Neurofibromatose**

Institut für Humangenetik der Universität Ulm

unter der Leitung von PD Dr. Kaufmann

Email: dieter.h.kaufmann@uni-ulm.de  
Telefon: 0731 50065450

**Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,**

wir freuen uns, dass Sie bereit sind, bei der Befragung zum Thema „Familiäre Spinale Neurofibromatose“ mitzumachen. Mit dem vorliegenden Projekt, sollen die Symptome, von Betroffenen der familiären spinalen Neurofibromatose erfasst werden.

**Lesen Sie bitte ausführlich die Patienteninformation bevor Sie Ihr Einverständnis für die Studie geben und diesen Fragebogen ausfüllen.**

Das Ausfüllen des Fragebogens wird ca. 25 Minuten dauern. Vielen Dank, dass Sie sich dafür Zeit nehmen.

Zur Beantwortung der Fragen können Sie, falls nötig, Ihre Arztbriefe zu Hilfe nehmen.

Bitte beantworten Sie alle Fragen, auch wenn Sie sich einmal nicht sicher sind.

Bei manchen Fragen sind mehrere Antworten möglich. Es gibt kein „Richtig“ oder „Falsch“, Sie alleine bestimmen, welche Aussagen auf Sie zutreffen und welche nicht.

Bitte markieren Sie Ihre Antworten auf dem Fragebogen mit einem Kreuz (Bsp.:  → ).

Sollten Sie sich unentschieden fühlen Sie das falsche Feld komplett aus und setzen dann ein neues Kreuz (Bsp.:  → ).

Manche Fragen sind schriftlich zu beantworten. Dies ist dann durch vorgezeichnete Linien kenntlich gemacht. Bitte schreiben Sie auf den Linien.

**Bitte schreiben Sie Ihren Namen nicht auf den Fragebogen.**

Legen Sie den ausgefüllten Fragebogen in den beigelegten frankierten Briefumschlag.

Diesen frankierten Briefumschlag senden Sie an:

PD Dr. Dieter Kaufmann, Arbeitsgruppe Tumorgenetik,  
Institut für Humangenetik Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm

Mit Ihrer Teilnahme helfen Sie uns, die verschiedenen Ausprägungen der Familiären Spinalen Neurofibromatose zu erfassen und eventuell später, die Diagnose und die Behandlung dieser Erkrankung zu verbessern.

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

# Fragebogen

## 1. Zuerst einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person

1.1. Ihr Alter: \_\_\_\_\_ Jahre Datum des Ausfüllens: \_\_\_\_\_

1.2. Füllen Sie den Fragebogen selbst aus? ja  nein

Wenn nein, wer füllt ihn für sie aus (Bitte keine Namen angeben. Nur Beziehungsverhältnis, z.B.: Tochter)?

\_\_\_\_\_

1.3. Geschlecht: männlich  weiblich

1.4. Wissen Sie, dass Sie eine spinale Neurofibromatose haben?

Ja  Nein  weiß ich nicht

1.5. Wie alt waren Sie als bei Ihnen eine spinale Neurofibromatose diagnostiziert wurde?

\_\_\_\_\_ Jahre

1.6. Wer hat diese Diagnose gestellt?

Hausarzt   
Hautarzt   
Neurologe   
Neurochirurg   
Humangenetiker   
andere   
weiß ich nicht

1.7. Gibt oder gab es andere Diagnosen unter denen Sie behandelt werden?

Ja  Nein  weiß ich nicht

Wenn ja welche ist / sind dies?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.8. **Sind sie berufstätig?**

Ja  Nein

Berentet  krankheitsbedingt berufsunfähig

Schüler/ Student

Hausfrau/Mutter

1.9. **Welchen Beruf haben Sie erlernt?**

---

2. **Nun einige Fragen zu Symptomen**

Die Neurofibromatose Typ 1 und die familiäre spinale Neurofibromatose haben einige gemeinsame und einige verschiedene Merkmale.

Um diese Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede genau erfassen zu können **fragen wir Sie im Folgenden, ob sie klassische Symptome der Neurofibromatose Typ 1 aufweisen.**

2.1. **Wissen Sie, dass es die Neurofibromatose Typ 1 gibt?**

Ja  Nein

2.2. **Kennen Sie Symptome der Neurofibromatose Typ 1?**

Ja  Nein

2.3. **Wurde Ihre Haut schon einmal von einem Arzt auf Symptome der Neurofibromatose Typ 1 untersucht?**

Ja  Nein  weiß ich nicht

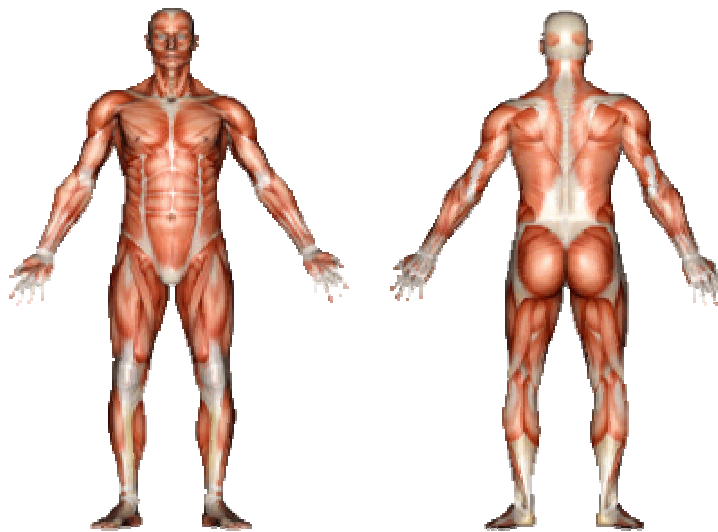


2.10. **Sind die Knoten schmerzhaft wenn Sie darauf drücken?**

Ja

Nein

2.11. **Können Sie bitte die Lage Ihrer Knoten auf dem Bild mit einem kleinen Kreuz markieren?**

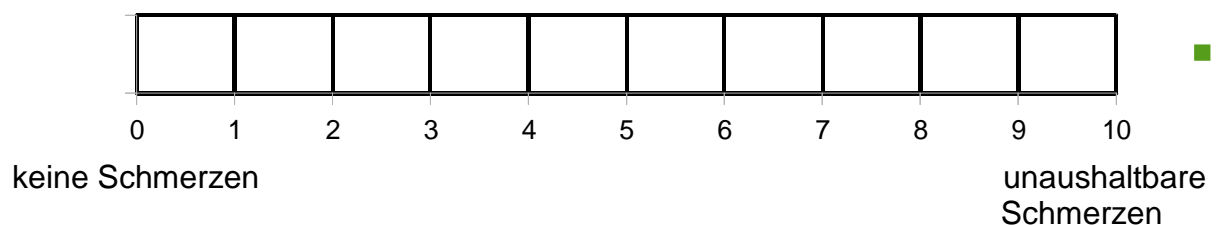


Melěáková L, © eblue - Fotolia.com ; <http://www.physiowissen.de/mcdb-portal.html> (09.05.13)

### 3. Einige Fragen zu Ihren Schmerzen

3.1. **Hatten sie in den letzten 14 Tagen Schmerzen?**

Geben Sie bitte ein Wert auf der Skala an:



**3.2. Wo hatten sie in den letzten 14 Tagen Schmerzen?**  
(Mehrfachantworten möglich)

- |                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Kopf        | <input type="radio"/> Rücken       |
| <input type="radio"/> Brust       | <input type="radio"/> rechter Arm  |
| <input type="radio"/> linker Arm  | <input type="radio"/> rechte Hand  |
| <input type="radio"/> linke Hand  | <input type="radio"/> rechtes Bein |
| <input type="radio"/> linkes Bein | <input type="radio"/> rechter Fuß  |
| <input type="radio"/> linker Fuß  |                                    |

**3.3. Werden diese Schmerzen von einem Arzt behandelt?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

**3.4. Behandeln Sie die Schmerzen selbst?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

**3.5. Nehmen Sie regelmäßig Schmerztabletten ein?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wenn ja welche/s Medikament/e nehmen Sie gegen diese Schmerzen ein?

---

---

---

---

---

**3.6. Bitte geben Sie an, wie alt Sie waren, als die Schmerzen zum ersten Mal auftraten.**

\_\_\_\_\_ Jahre



#### 4. Fragen zu medizinischen Untersuchungen Ihres Kopfes

##### 4.1. Wurde Ihr Kopf einmal mittels CT (Computertomographie) untersucht?

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wann? \_\_\_\_\_

##### 4.2. Wurde Ihr Kopf einmal mittels MRT (Magnetresonanztomographie) untersucht?

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wann? \_\_\_\_\_

##### 4.3. Wurde bei einer dieser Untersuchung etwas Krankhaftes festgestellt?

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wann? \_\_\_\_\_

Wenn ja, welches dieser Dinge wurde festgestellt?

Optikusgliom

Gehirntumor/e

keines davon

weiß ich nicht





**6. Nun werden wir Sie speziell nach Umfangsvermehrungen (Raumforderungen) in der Wirbelsäule fragen.**

**6.1. Haben Sie spinale Raumforderungen (Umfangsvermehrungen an den Nerven des Rückenmarks)?**

Ja

Nein

weiß ich nicht

**6.2 Wenn ja, wo genau an der Wirbelsäule? Können sie die Stellen einzeichnen?**

Halswirbelkörper

Brustwirbelkörper

Lendenwirbelkörper



Hilger T; [http://www.skoliose-selbsthilfegruppe-bonn.de/Dorn\\_Breuss.htm](http://www.skoliose-selbsthilfegruppe-bonn.de/Dorn_Breuss.htm);  
(09.05.13)

**6.3. Können Sie dies eventuell genauer angeben (z.B. mit zu Hilfenahme des Arztbriefes)?**

**HWK= Halswirbelkörper**

linker HWK 1   
linker HWK 2   
linker HWK 3   
linker HWK 4   
linker HWK 5   
linker HWK 6   
linker HWK 7

rechter HWK 1   
rechter HWK 2   
rechter HWK 3   
rechter HWK 4   
rechter HWK 5   
rechter HWK 6   
rechter HWK 7

**BWK= Brustwirbelkörper**

linker BWK 1-5   
linker BWK 6-12

rechter BWK 1-5   
rechter BWK 6-12

**LWK= Lendenwirbelkörper**

linker LWK 1   
linker LWK 2   
linker LWK 3   
linker LWK 4   
linker LWK 5

rechter LWK 1   
rechter LWK 2   
rechter LWK 3   
rechter LWK 4   
rechter LWK 5

**6.4. Wie wurden diese Raumforderungen festgestellt?**

Mit CT  Mit MRT  Mit keinem von beidem  weiß ich nicht

**6.5. Wurde die ganze Wirbelsäule untersucht?**

Ja  Nein  weiß ich nicht

Wenn nein, welcher Teil wurde untersucht?

Halswirbelsäule	<input type="radio"/>
Brustwirbelsäule	<input type="radio"/>
Lendenwirbelsäule	<input type="radio"/>
Sakralbereich	<input type="radio"/>

**6.6. Wie alt waren Sie als bei Ihnen die erste CT/MRT- Untersuchung, im Zusammenhang mit der Abklärung auf spinale Raumforderungen, gemacht wurde?**

(Bsp.: 22 Jahre) \_\_\_\_\_ Jahre

**7. Nun werden wir Sie nach Operationen bezüglich der spinalen Neurofibromatose fragen.**

**7.1. Wurden sie schon einmal oder mehrmals wegen eines solchen Tumors im Rücken operiert?**

Ja  Nein

**7.2. Wurden Sie schon einmal wegen eines Tumors außerhalb der Wirbelsäule operiert?**

Ja  Nein

7.3. **Wenn sie schon einmal wegen eines oder mehrerer dieser Knoten operiert wurden, wann war/en diese Operation/en? An welcher Stelle wurden Sie operiert?**

Bitte geben Sie das Jahr an, an dem die Operation erfolgte (Bsp.: 2002), kreuzen Sie den Grund der Operation und die Stelle der Operation an.

**1. Operation** im Jahr \_\_\_\_\_

wegen Schmerz  Bewegungseinschränkungen   
zur Vermeidung drohender neurologischer Ausfälle ( präventiv)   
keines davon  weiß ich nicht

wo: Halswirbelkörper  außerhalb der Wirbelsäule   
Brustwirbelkörper   
Lendenwirbelkörper  wo? \_\_\_\_\_

keines von all dem  \_\_\_\_\_

**2. Operation** im Jahr \_\_\_\_\_

wegen Schmerz  Bewegungseinschränkungen   
zur Vermeidung drohender neurologischer Ausfälle ( präventiv)   
keines davon  weiß ich nicht

wo: Halswirbelkörper  außerhalb der Wirbelsäule   
Brustwirbelkörper   
Lendenwirbelkörper  wo? \_\_\_\_\_

keines von all dem  \_\_\_\_\_

**3. Operation** im Jahr \_\_\_\_\_

wegen Schmerz  Bewegungseinschränkungen   
zur Vermeidung drohender neurologischer Ausfälle ( präventiv)   
keines davon  weiß ich nicht

wo: Halswirbelkörper  außerhalb der Wirbelsäule   
Brustwirbelkörper   
Lendenwirbelkörper  wo? \_\_\_\_\_

keines von all dem  \_\_\_\_\_

**4. Operation** im Jahr \_\_\_\_\_

wegen Schmerz  Bewegungseinschränkungen   
zur Vermeidung drohender neurologischer Ausfälle ( präventiv)   
keines davon  weiß ich nicht

wo: Halswirbelkörper  außerhalb der Wirbelsäule   
Brustwirbelkörper   
Lendenwirbelkörper  wo? \_\_\_\_\_  
keines von all dem  \_\_\_\_\_

**7.4. Wurden weitere Operationen wegen der spinalen Neurofibromatose bei Ihnen durchgeführt?**

Ja  Nein

und zwar:

Stelle \_\_\_\_\_ wann? \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

**7.5. Wurde/n das/die entfernte/n Gewebsteil/e histologisch (feingeweblich) untersucht?**

Ja  Nein  weiß ich nicht

Wenn ja, wie wurde es bezeichnet? (Mehrfachantworten möglich)

Neurinom   
Schwannom   
Neurofibrom   
war unklar

keines von all dem   
weiß ich nicht





**Weitere oben nicht erwähnte Angehörige**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Falls ja, geben Sie bitte hier das Beziehungsverhältnis zu dieser Person an.

(Bsp.: Cousine) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**8.2. Hat ein Arzt bei einem oder mehreren Ihrer Angehörigen eine Neurofibromatose Typ 1 diagnostiziert?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Falls ja, geben Sie bitte die Familienangehörigen an, bei welchen eine Neurofibromatose Typ 1 von einem Arzt diagnostiziert wurde.

(Bitte nur das Beziehungsverhältnis angeben, z.B. Tochter.)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**8.3. Bitte geben Sie nun die Angehörigen an, bei welchen Sie selbst eine spinale Neurofibromatose oder eine Neurofibromatose Typ 1 vermuten.**

(Bitte nur das Beziehungsverhältnis angeben, z.B. Tochter.)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**8.4. Haben Sie, bezüglich der spinalen Neurofibromatose, an einer genetischen Beratung teilgenommen?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wenn ja, wann? \_\_\_\_\_

8.5. **Wurde bei Ihnen, im Rahmen der genetischen Beratung Ihr Blut/ Hautstück/ Tumorstück... molekulargenetisch (auf Mutationen) untersucht.**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

8.6. **Wurde in Ihrer untersuchten Probe eine genetische Veränderung (Mutation) gefunden?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wenn ja, in welchem Gen?

Neurofibromatose-Gen 1   
Neurofibromatose-Gen 2   
andere

8.7. **Wissen Sie aus Ihren Akten auch wie diese Mutation genannt wurde?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wenn ja, geben sie bitte den entsprechenden Text aus dem Arztbrief an

---

---

---

8.8. **Wurde bei einem oder mehreren Ihrer Verwandten ebenfalls eine molekulargenetische Untersuchung wegen der spinalen Neurofibromatose durchgeführt?**

Ja                       Nein                       weiß ich nicht

Wenn ja bei welchen Verwandten?

(Bitte nur das Beziehungsverhältnis angeben, z.B. Tochter und ob eine Mutation gefunden wurde)

---

---

---

---

---

---

9. Fällt Ihnen zusätzlich, zu den oben erfragten, noch ein Symptom, Ausprägung, Problem etc. ein, welches bei Ihnen auftritt und (vermutlich) in Zusammenhang mit der spinalen Neurofibromatose steht? Bitte teilen Sie uns diese/s mit.

---

---

---

---

---

---

**Vielen Dank für Ihre Zeit und Ihre Teilnahme!**

Bitte legen Sie nun den ausgefüllten Fragebogen in den beigefügten frankierten Briefumschlag und senden Sie diesen an:

PD Dr. Dieter Kaufmann,  
Institut für Humangenetik  
Albert-Einstein-Allee 11,  
89081 Ulm

Universitätsklinikum Ulm | Institut für Humangenetik | 89069 Ulm | Germany

**Universitätsklinikum Ulm**  
Institut für Humangenetik

**Prof. Dr. med. Christian Kubisch**  
Institutsdirektor

Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm, Germany

Tel: +49 731 500-65400  
Fax: +49 731 500-65402  
christian.kubisch@uni-ulm.de

PD Dr. Dieter Kaufmann  
dieter.h.kaufmann@uni-ulm.de

## Kurzinformation zu dem Forschungsprojekt

### Projekt zur Erfassung der Genetik und Klinik der Familiären Spinalen Neurofibromatose

Sehr geehrte/r Frau/Herr.....,

eine Arbeitsgruppe des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Ulm (PD Dr. Dieter Kaufmann) führt ein Projekt zur Erfassung der Genetik und Klinik der Familiären Spinalen Neurofibromatose durch. Ziel ist es die Symptome dieser Erkrankung und ihre genetischen Hintergründe zu erfassen und zusammenzustellen. Dieses Projekt ist nur mit Hilfe Betroffener möglich.

#### Hintergrund

Die Familiäre Spinale Neurofibromatose wird klinisch oft nicht erkannt. Eine frühzeitige Diagnose ist aber sinnvoll, um die verschiedenen Symptome einordnen und gegebenenfalls behandeln zu können. Zudem handelt es sich um eine vererbte Erkrankung, die an die Nachkommen einer(r)s Betroffenen weitergeben werden kann.

#### Beschreibung

Bei der Familiären Spinalen Neurofibromatose weisen die Betroffenen entlang der Wirbelsäule zahlreiche Knoten auf, spinale gutartige Tumoren. Oft werden diese Veränderungen mittels bildgebender Untersuchungen wie dem MRT gefunden.

Die oft beidseitig und symmetrisch auftretenden Tumoren führen häufig zu Störungen der betroffenen Nerven. Dabei können Schmerzen, Sensibilitätsausfälle (Gefühllosigkeit) oder Ausfälle von bestimmten Muskeln im Versorgungsbereich der entsprechenden Nerven auftreten. Oft führen diese Tumoren aber auch zu keinerlei Beschwerden und werden zufällig entdeckt. Diese Symptome können auch familiär auftreten.

Die Familiäre Spinale Neurofibromatose ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Molekulare Ursache ist eine Mutation im Neurofibromin (NF1) Gen. Mutationen in diesem Gen führen normalerweise zu einem anderen Krankheitsbild, der ebenfalls erblichen Neurofibromatose Typ 1. Bei

dieser Erkrankung treten sehr viel mehr Symptome auf, z.B. zahlreiche Symptome des peripheren oder zentralen Nervensystems wie Neurofibrome Lernstörungen, Optikusgliome., der Haut (Cafe au lait Flecken, Freckling) und der Knochen (Skoliose).

Im Gegensatz zur Neurofibromatose Typ 1 weisen die Betroffenen mit der Familiären Spinalen Neurofibromatose diese obigen Symptome im Allgemeinen nicht auf, bzw. nur in sehr geringer Ausprägung.

### **Zielsetzung**

Mit dem vorliegenden Projekt soll die Krankheit besser erfasst werden. Wir wollen mehr über die Symptome und den Verlauf der Erkrankung in Erfahrung bringen. Damit sollen eine frühzeitige Diagnose und gegebenenfalls eine Behandlung der Symptome möglich sein. Zusätzlich soll die klinische Diagnose erleichtert werden.

### **Durchführung**

Wenn Sie an diesem Forschungsprojekt Interesse haben und gerne teilnehmen möchten, schicken Sie uns beiliegenden Brief bitte zurück. In diesem erklären Sie Ihr Interesse an der Teilnahme.

Sie erhalten von uns dann per Post eine detaillierte Information zum Forschungsprojekt, eine Einwilligungserklärung und einen anonymisierten Fragebogen zum einmaligen Ausfüllen. Der Fragebogen ist zu Ihrem Schutz anonymisiert und bei der Auswertung der Fragebogen gilt die ärztliche Schweigepflicht. Nur der Studienleiter kennt Ihre Identität und darf sie nicht weiter geben.

Die meisten Fragen dieses Fragebogens sind durch Ankreuzen zu beantworten. Die Beantwortung des Fragebogens dauert ca. 25 min. Die Fragen, die an Sie gestellt werden, beziehen sich auf die Symptome Ihrer Erkrankung und die klinischen Befunde Ihrer Erkrankung.

Wenn Sie also mithelfen möchten mehr über die seltene Erkrankung der Familiären Spinalen Neurofibromatose in Erfahrung zu bringen, dann füllen Sie den beiliegenden Bogen aus und senden ihn im beiliegenden frankierten Briefumschlag zurück an die Universität Ulm (Adresse ist auf dem Bogen schon vorgegeben).

Vielen Dank, dass sie alles bis hierher gelesen haben und vielleicht sind sie ja interessiert teilzunehmen.

PD Dr. Dieter Kaufmann

(dieter.h.kaufmann@uni-ulm.de)

<http://www.spinale-neurofibromatose.de>

Universitätsklinikum Ulm | Institut für Humangenetik | 89069 Ulm | Germany

**Universitätsklinikum Ulm**  
Institut für Humangenetik

**Prof. Dr. med. Christian Kubisch**  
Institutsdirektor

Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm, Germany

Tel: +49 731 500-65400  
Fax: +49 731 500-65402  
christian.kubisch@uni-ulm.de

PD Dr. med. Dieter Kaufmann  
dieter.h.kaufmann@uni-ulm.de

## Patienteninformation

### **Titel der Studie: Klinik und Genetik der Familiären Spinalen Neurofibromatose**

Sehr geehrte/r Frau/ Herr .....

Wir vermuten, dass Sie von der spinalen Neurofibromatose betroffen sein könnten und freuen uns, dass Sie vielleicht bereit sind, uns bei dem Forschungsprojekt zu dieser Erkrankung ein wenig zu helfen.

Wir möchten Sie zuerst ein wenig über die Familiäre Spinale Neurofibromatose informieren.

### **Informationen zur Familiären Spinalen Neurofibromatose**

Die Familiäre Spinale Neurofibromatose ist eine sehr seltene erbliche Erkrankung, bei welcher gutartige Tumoren entlang der Wirbelsäule auftreten.

Oft werden diese Veränderungen mittels MRT-Untersuchungen gefunden. Feingewebliche, histologische Untersuchungen der Tumoren zeigen, dass sie vom peripheren Nervensystem ausgehen (Neurofibrome, Neurinome). Dies bedeutet, dass die Knoten nicht vom Rückenmark ausgehen, sondern von den davon abgehenden Nerven.

Diese Tumoren können zu Störungen der betroffenen Nerven führen, wie Schmerzen, Sensibilitätsausfälle (Gefühllosigkeit) oder Ausfälle von bestimmten Muskeln. Sehr oft führen sie aber auch zu keinerlei Beschwerden und werden zufällig entdeckt.

Bei der Familiären Spinalen Neurofibromatose weisen die Betroffenen eine Mutation im Neurofibromin (NF1) Gen auf. Dies kann man mit aufwendigen molekulargenetischen Methoden bei der Untersuchung von Blutzellen feststellen. Die Mutation kann an die Kinder weitergegeben werden, die Vererbung verläuft autosomal dominant.

Die Familiäre Spinale Neurofibromatose wird oft nicht erkannt, da man diese Krankheit noch nicht lange kennt. Eine frühzeitige Diagnose ist aber sinnvoll, um die verschiedenen Symptome einordnen und gegebenenfalls behandeln zu können. Zudem handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die an die Nachkommen eine(r)s Betroffenen weitergegeben werden kann.

### **Forschungsprojekt**

Eine Arbeitsgruppe des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Ulm (PD Dr. Dieter Kaufmann) möchte mehr über die Symptome und den Verlauf der Erkrankung herauszufinden. Im Rahmen eines Forschungsprojektes sollen betroffene Patienten mittels eines anonymisierten Fragebogens befragt werden.

Es gibt keine Nebenwirkungen oder Risiken, welche beim Ausfüllen eines Fragebogens entstehen könnten.

Den Fragebogen bekommen Sie von uns zugesandt, nachdem wir die Einwilligungserklärung von Ihnen erhalten haben. Bitte senden Sie die Einwilligungserklärung im beigelegten frankierten Brief an:

PD Dr. Dieter Kaufmann  
Forschungsprojekt Spinale Neurofibromatose  
Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Ulm  
Albert Einstein Allee 11  
D 89070 Ulm

### **Freiwilligkeit**

An diesem Forschungsprojekt nehmen Sie freiwillig teil. Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf Ihre medizinische Betreuung.

### **Erreichbarkeit des Prüfarztes**

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojektes Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit PD Dr. Dieter Kaufmann unter der Telefonnummer 0731 500 65450 erreichen. In Notfällen gilt folgende Nummer: 0176 78407872.

### **Versicherung**

Während der Teilnahme an dem Forschungsprojekt genießen Sie Versicherungsschutz. Es gelten die allgemeinen Haftungsbedingungen. Einen Schaden, der Ihrer Meinung nach auf dieses Forschungsprojekt zurückzuführen ist, melden Sie bitte unverzüglich dem Prüfarzt.

### **Schweigepflicht/Datenschutz**

Alle Personen, mit denen Sie im Rahmen dieses Projekts zu tun haben, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Sofern zur Einsichtnahme autorisierte Personen nicht der obengenannten ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, stellen personenbezogene Daten, von denen sie bei der Kontrolle Kenntnis erlangen, Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

Datum

Name des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

## Einwilligungserklärung

### Studie: Klinik und Genetik der Familiären Spinalen Neurofibromatose

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes sowie die Befugnis zur Einsichtnahme in die erhobenen Daten wurde mir durch ein Schreiben von PD Dr. Dieter Kaufmann ausreichend erklärt.

Ich weiß, dass ich, wenn ich weitere Fragen habe, PD Dr. Dieter Kaufmann jederzeit anrufen kann (0731 50065450) und ihm meine Fragen stellen kann. Falls ich Fragen hatte, habe ich hierauf von ihm Antwort erhalten.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....  
(Name des Patienten)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten)

#### INFORMATION UND EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUM DATENSCHUTZ

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Speicherung, Auswertung und Weitergabe dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/ Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass eine autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Person (z.B.: des Auftraggebers, der Universität) in meine erhobenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung des Projektes notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....  
(Name des Patienten)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten)





Universitätsklinikum Ulm | Institut für Humangenetik | 89069 Ulm | Germany

**Universitätsklinikum Ulm**  
Institut für Humangenetik

**Prof. Dr. med. Christian Kubisch**  
Institutsdirektor

Albert-Einstein-Allee 11  
89081 Ulm, Germany

Tel: +49 731 500-65400  
Fax: +49 731 500-65402  
christian.kubisch@uni-ulm.de

PD Dr. med. Dieter Kaufmann  
dieter.h.kaufmann@uni-ulm.de

## **Betr: Bitte um Hilfe bei einem Forschungsprojekt zur Spinalen Neurofibromatose**

Sehr geehrte/r Frau/ Herr.....,

am Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Ulm führt meine Arbeitsgruppe ein Projekt zur Erfassung der Klinik der Familiären Spinalen Neurofibromatose durch (OMIM MIM ID #162210). Dabei sollen Patienten mittels eines Fragebogens zu Ihren Symptomen befragt werden.

Vielleicht kennen Sie Patienten mit dem Krankheitsbild der Familiären Spinalen Neurofibromatose. Wenn dies der Fall ist, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie beiliegenden frankierten Brief an diese Patienten weiterleiten könnten. In diesem Brief wird das Forschungsprojekt vorgestellt und der Patient wird um Mithilfe gebeten. Falls er an einer Mitarbeit interessiert ist, kann er dann mittels der Rücksendung des Briefes Kontakt zu uns aufnehmen.

Die Ergebnisse der Studie, die von meiner medizinischen Doktorandin Sina Heining er durchgeführt wird, sollen nach Abschluss veröffentlicht werden. Falls Sie uns weiterhelfen können, möchten wir Ihnen die Coautorenschaft bei einer entsprechenden Publikation anbieten. Ziel des Projektes ist es, sichere diagnostische Kriterien für diese Erkrankung zu entwickeln. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission in Ulm bewilligt.

### **Hintergrund**

Bei der Familiären Spinalen Neurofibromatose (OMIM MIM ID #162210) weisen die Betroffenen paraspinal über mehrere Etagen meist symmetrisch Neurofibrome (oder Neurinome) auf. Die Tumoren können symptomatisch werden, sind es aber oft auch nicht. Bei der Familiären Spinalen Neurofibromatose wird oft eine Mutation im Neurofibromin (NF1) Gen gefunden. Betroffene weisen im Allgemeinen die NF1 üblichen Symptome nicht oder nur in sehr geringer Ausprägung auf. Die molekularen Ursachen für das Auftreten dieser im Verhältnis zur NF1 stark reduzierten Symptome bei Vorliegen von NF1 Mutationen sind unbekannt (siehe auch: [www.spinalneurofibromatose.de](http://www.spinalneurofibromatose.de)).

Falls Sie Patienten mit diesem Krankheitsbild kennen, möchten wir Sie herzlich um Ihre Mithilfe an diesem Projekt bitten. Wir vermuten, dass dieses Krankheitsbild häufiger auftritt als bislang angenommen wird.

Vielen Dank, dass Sie sich die Mühe gemacht und diesen Brief gelesen haben.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

PD Dr. med. Dieter Kaufmann

## Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen, die zur Fertigstellung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ich danke herzlich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dieter Kaufmann, welcher mein Interesse an diesem Thema geweckt und die Arbeit an mich vergeben hat. Ich möchte mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dieter Kaufmann für die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Dissertation bedanken. Vielen Dank für die Geduld die mir in den Höhen und Tiefen entgegen gebracht wurde.

Besonderer Dank gilt natürlich den Teilnehmern der Studie ohne die eine solche Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Hervorheben möchte ich hier Frau Susanne Spangenberg, vielen Dank für die Hilfe bei der Bekanntmachung der Studie und die Anregungen für die Durchführung.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir alles im Leben ermöglicht haben, mich immer unterstützen und mich gelehrt haben durchzuhalten. Ebenso danke ich meinen Geschwistern Natalie und Leon für die Unterstützung und viel Verständnis.

## **Lebenslauf**

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.